Trabajo Fin de Máster

Supervivencia de las mujeres diagnosticadas por el Programa Gallego de Detección Precoz de cáncer de mama (PGDPCM) entre 1993 y 2021

Patricia Pazos Español

Máster en Técnicas Estadísticas

Curso 2022-2023

Propuesta de Trabajo Fin de Máster

Título en galego: Supervivencia das mulleres diagnosticadas polo Programa Galego de Detección Precoz do cancro de mama (PGDPCM) entre 1993 e 2021
Título en español: Supervivencia de las mujeres diagnosticadas por el Programa Gallego de Detección Precoz de cáncer de mama (PGDPCM) entre 1993 y 2021
English title: Survival of women diagnosed by the Galician Program of Breast Cancer Screening between 1993 and 2021
Modalidad: Modalidad B
Autora: Patricia Pazos Español, Universidade de Santiago de Compostela
Directora: Rosa María Crujeiras Casais, Universidade de Santiago de Compostela
Tutora: María Isolina Santiago Pérez, Dirección Xeral de Saúde Pública
Breve resumen del trabajo: Este trabajo analiza la supervivencia de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama por el PGDPCM entre 1993 y 2021, evaluando la eficacia y el impacto del Programa en la detección temprana y la supervivencia. Se hace un análisis descriptivo y de supervivencia de las mujeres del PGDPCM y una comparación con la supervivencia de las mujeres diagnosticadas al margen del Programa o con cáncer de intervalo.

Doña Rosa María Crujeiras Casais, Profesora Titular del área de Estatística e Investigación Operativa de la Universidade de Santiago de Compostela, doña María Isolina Santiago Pérez, Técnica Estadística de Dirección Xeral de Saúde Pública, informan que el Trabajo Fin de Máster titulado

Supervivencia de las mujeres diagnosticadas por el Programa Gallego de Detección Precoz de cáncer de mama (PGDPCM) entre 1993 y 2021

fue realizado bajo su dirección por doña Patricia Pazos Español para el Máster en Técnicas Estadísticas. Estimando que el trabajo está terminado, dan su conformidad para su presentación y defensa ante un tribunal.

En Santiago, a 3 de Junio de 2023.

CRUJEIRAS CASAIS ROSA MARIA - 52931780V
Firmado digitalmente por CRUJEIRAS CASAIS ROSA MARIA - 52931780V
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, serialNumber=IDCES-52931780V, givenName=ROSA MARIA, sn=CRUJEIRAS CASAIS, cn=CRUJEIRAS CASAIS ROSA MARIA - 52931780V
Fecha: 2023.06.04 23:15:51 +02'00'

La directora:
Doña Rosa María Crujeiras Casais

MARÍA ISOLINA SANTIAGO PÉREZ - 52496158S
Firmado digitalmente por MARÍA ISOLINA SANTIAGO PÉREZ - 52496158S
Fecha: 2023.06.05 08:28:48 +02'00'

La tutora:
Doña María Isolina Santiago Pérez

PAZOS ESPAÑOL PATRICIA - 53974593X
Firmado digitalmente por PAZOS ESPAÑOL PATRICIA - 53974593X
Fecha: 2023.06.05 09:20:16 +02'00'

La autora:
Doña Patricia Pazos Español

Declaración responsable. Para dar cumplimiento a la Ley 3/2022, de 24 de febrero, de convivencia universitaria, referente al plagio en el Trabajo Fin de Máster (Artículo 11, Disposición 2978 del BOE núm. 48 de 2022), **la autora declara** que el Trabajo Fin de Máster presentado es un documento original en el que se han tenido en cuenta las siguientes consideraciones relativas al uso de material de apoyo desarrollado por otros/as autores/as:

- Todas las fuentes usadas para la elaboración de este trabajo han sido citadas convenientemente (libros, artículos, apuntes de profesorado, páginas web, programas,...)
- Cualquier contenido copiado o traducido textualmente se ha puesto entre comillas, citando su procedencia.
- Se ha hecho constar explícitamente cuando un capítulo, sección, demostración,...sea una adaptación casi literal de alguna fuente existente.

Y, acepta que, si se demostrara lo contrario, se le apliquen las medidas disciplinarias que correspondan.

Agradecimientos

A mi abuela, María Elsa Hermida González, porque tenías razón, del trabajo sale todo. Cada paso que doy es por y para ti, porque para mí sigues “no sitio de sempre”.

Índice general

Resumen xi

1. Introducción 1

2. Análisis de Supervivencia 5
2.1. Introducción . . . 5
2.2. Distribución, supervivencia y riesgo . . . 6
2.3. Método de Kaplan-Meier . . . 8
2.3.1. Ilustración con datos simulados . . . 9
2.4. Pruebas para la comparación de poblaciones . . . 11
2.4.1. Test de Fleming-Harrington . . . 11
2.4.2. Test de tendencia . . . 12
2.5. Regresión de Cox . . . 13
2.5.1. Modelo . . . 13
2.5.2. Estimación de los parámetros . . . 14
2.5.3. Validación . . . 15

3. Métodos 17
3.1. Análisis 1 . . . 17
3.2. Análisis 2 . . . 18

4. Resultados PGDPCM 21
4.1. Análisis descriptivo . . . 21
4.2. Análisis de supervivencia . . . 28

5. Resultados REGAT 35
5.1. Comparación PGDPCM, cáncer de intervalo y al margen . . . 35
5.2. Comparación PGDPCM y fuera . . . 43
5.3. Comparación participantes en el PGDPCM y al margen . . . 50

6. Conclusiones 57
6.1. Análisis 1 . . . 57
6.2. Análisis 2 . . . 57
6.2.1. Comparación PGDPCM, cáncer de intervalo y al margen . . . 57
6.2.2. Comparación PGDPCM y fuera . . . 58
6.2.3. Comparación participantes en el PGDPCM y al margen . . . 58

A. Código R para la ilustración de estimadores con datos simulados 61

Bibliografía 65

Resumen

Resumen en español

Este trabajo se realizó en el marco de las prácticas realizadas en el Servizo de Epidemioloxía de la Dirección Xeral de Saúde Pública (DXSP) de la Consellería de Sanidade, con el objetivo de estudiar la supervivencia de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama a través del Programa Gallego de Detección Precoz de cáncer de mama (PGDPCM) entre los años 1993 y 2021.

El PGDPCM está dirigido a las mujeres gallegas de 50 a 69 años y surge en 1992 por la necesidad de abordar el problema de salud que supone el cáncer de mama. A lo largo de este trabajo se estudia la supervivencia de las mujeres diagnosticadas por el Programa como indicador de efectividad. Para ello se hace un análisis descriptivo y de supervivencia de las 10.590 mujeres de entre 49 y 71 años diagnosticadas por el Programa desde 1993 hasta 2021, considerando como fin de estudio el 31/10/2022 y como evento de interés el fallecimiento por cáncer de mama. Se obtiene una buena supervivencia específica a los 5 años para el global de las mujeres, 98 %.

En segundo lugar se hace un análisis de las 2.010 mujeres de entre 49 y 71 años diagnosticadas en Galicia en 2015 y 2016. Se compara su supervivencia en función de si han sido diagnosticadas por el Programa, al margen de él o con cáncer de intervalo. Se obtiene que la supervivencia a los 5 años del grupo del Programa (98 %) es mejor que la de los otros dos grupos (90 %).

English abstract

This work was carried out as part of the internship at the Epidemiology Service of the Dirección Xeral de Saúde Pública (DXSP) of the Consellería de Sanidade, with the aim of studying the survival of women diagnosed with breast cancer by the Galician Program of Breast Cancer Screening (PGDPCM) between 1993 and 2021.

The PGDPCM is aimed at Galician women between 50 and 69 years of age and arose in 1992 due to the need to deal with the health problem caused by breast cancer. Throughout this work, the survival of women diagnosed by the Program is studied as an indicator of effectiveness. For this purpose, a descriptive and survival analysis is performed on the 10.590 women between 49 and 71 years old diagnosed through the Program from 1993 to 2021, considering 10/31/2022 as the end of the study and death due to breast cancer as the event of interest. It was obtained a good 5-year specific survival rate for the overall women, 98 %.

Secondly, an analysis is made of the 2.010 women between 49 and 71 years diagnosed in Galicia in 2015 and 2016. Their survival is compared according to whether they have been diagnosed by the Program, outside it or with interval cancer. It was obtained that the 5-year survival rate of the Program group (98 %) is better than that of the other two groups (90 %).

Capítulo 1

Introducción

Según estimaciones de GLOBOCAN[8], en Europa en el 2020 se diagnosticaron 531.086 casos de cáncer de mama, lo que lo convierte en el cáncer más diagnosticado, suponiendo el 12,1 % de todos los diagnósticos de cáncer. En cuanto a las mujeres, supuso el 25,8 %. La tasa de incidencia estandarizada por edad fue de 74,3 casos por cada 100.000 mujeres en Europa, y de 77,5 en España, con un total de 34.088 casos diagnosticados.

El cáncer de mama sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres europeas, con 141.765 muertes en 2020, lo que supone un 16,3 % del total de muertes por cáncer femenino. Sin tener en cuenta el sexo, es la tercera causa más común de muerte por cáncer, suponiendo un 7,3 % del total de muertes por cáncer en Europa. La tasa de mortalidad estandarizada por edad fue de 14,8 cada 100.000 mujeres en Europa y de 10,6 en España, con un total de 6.606 muertes[8].

En el 2020 en Galicia se registraron 432 muertes por cáncer de mama en mujeres. El 26,9 % de esas muertes, 116, son del grupo de edad de entre 50 y 69 años, el 61,8 % del grupo de 70 años o más y el 11,3 % del grupo de edad de menos de 50 años.

En el período entre 1999 y 2020 en Galicia las muertes de mujeres por esta causa fueron 9.354. Las tasas anuales de mortalidad por cada 100.000 habitantes, ajustadas por edad, en ese período se muestran en la Figura 1.1, en la que se observa una tendencia descendente de la mortalidad. Estos y otros datos sobre defunciones por cáncer en Galicia pueden consultarse en el Sistema de Información de Mortalidad por Cáncer (SIMCA)[7], disponible en la página web de la Dirección Xeral de Saúde Pública (DXSP).

Cribado En Galicia, la DXSP puso en marcha en 1992 el Programa Gallego de Detección Precoz de cáncer de mama (PGDPCM), o programa de cribado, con el objetivo de abordar el problema de salud que supone esta enfermedad.

El Programa empezó invitando a las mujeres residentes en Galicia de entre 50 y 64 años a realizar una mamografía de cribado cada dos años. Este grupo de edad se fue ampliando progresivamente desde 2005 siguiendo la recomendación de la Unión Europea, hasta alcanzar, en 2009, los 69 años. La cobertura total de Galicia se alcanzó en 1998.

La prueba de cribado consiste en una mamografía valorada por dos radiólogos de forma independiente, prevaleciendo el resultado más desfavorable de los dos. Los radiólogos también cuentan con las mamografías realizadas a cada mujer en exploraciones anteriores para su valoración. En caso de que se detecte algo anormal se realizan pruebas complementarias que proporcionen un diagnóstico definitivo.

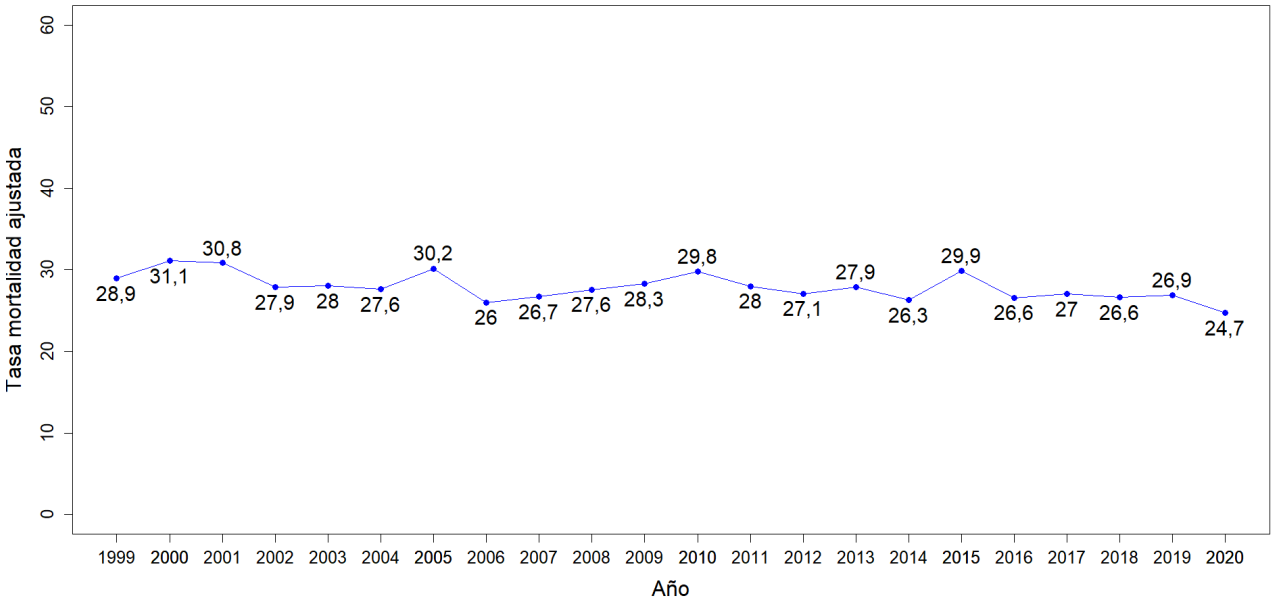

Figura 1.1: Tasas anuales de mortalidad por cáncer de mama, por 100.000, ajustadas por edad, en mujeres de Galicia en el período 1999-2020.

La citación para el cribado es personal y se realiza por carta entre 10 y 15 días antes de la cita. Se excluyen del llamamiento únicamente las mujeres que ya hayan padecido cáncer de mama, o que se hayan realizado una mastectomía bilateral.

Los resultados varían mucho según la ronda en la que se realiza el cribado, por lo que habitualmente se distingue entre la primera exploración de las mujeres dentro del Programa (primera ronda) y las exploraciones sucesivas (ronda sucesiva).

Cáncer de intervalo Desde 1996 se estudian también en el Programa los cánceres de intervalo, que son los diagnosticados después de una exploración del Programa negativa y antes de la siguiente cita de cribado. Los datos relativos a este tipo de cánceres se recogen principalmente del CMBD (conjunto mínimo básico de datos) de las altas hospitalarias con un diagnóstico de cáncer de mama.

Resultados del Programa Según la DXSP (2022), durante los años 1992-2021 se invitó a 3.792.162 mujeres a participar en el Programa y se realizaron 3.009.616 de exploraciones. La participación global en ese período fue del 79,3 %, lo cual está por encima del 75 %, que es el nivel deseable según las guías europeas. En la Figura 1.2 se recoge la evolución de la tasa de participación. En el año 2016 se alcanzó la mayor participación, 83,6 % y desde el 2006 se mantiene entorno al 80 %. El porcentaje solo fue más bajo de lo deseable antes de 2001 y en 2005.

En cuanto a los resultados del cribado en el período 1992-2021, el 96,7 % de las mujeres obtuvieron un resultado negativo y al 2,9 % se le recomendó una valoración clínica adicional. Para las mujeres que requieren una valoración clínica adicional se puede calcular la probabilidad de padecer cáncer de mama, es decir, el valor predictivo positivo (VPP). Entre 1992 y 2020[1] el VPP fue del 13,0 % y se diagnosticaron 10.680 casos.

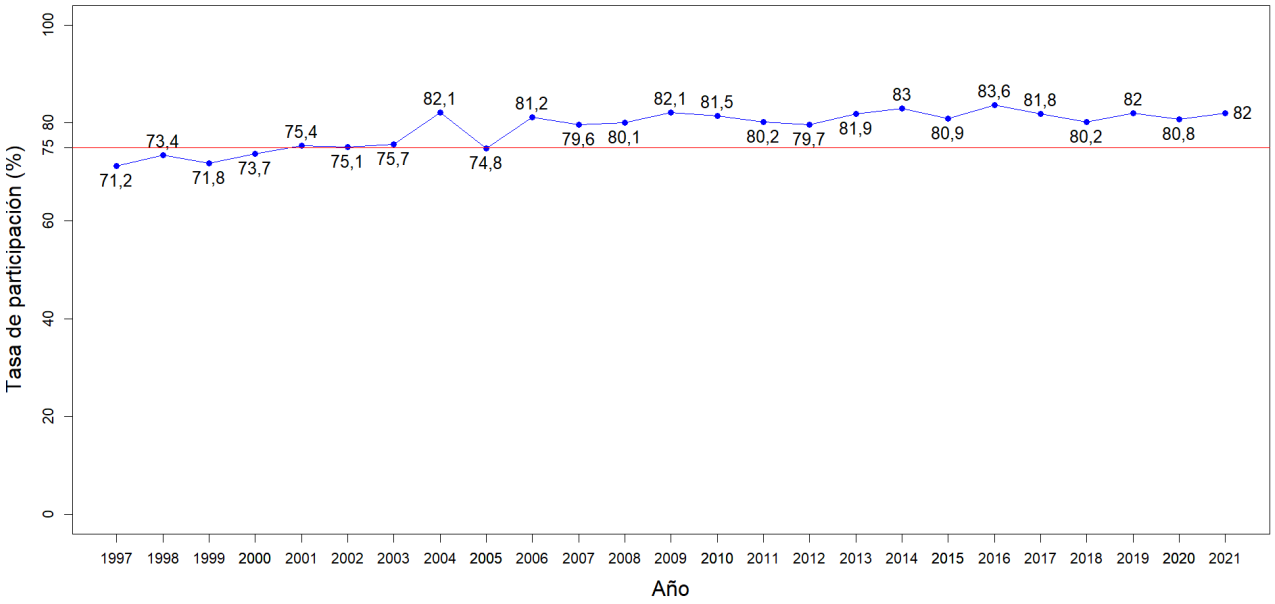

Figura 1.2: Tasas de participación(%) en el PGDPCM en el período 1997-2021. Recta roja: nivel de participación deseable.

También puede ser de utilidad obtener la tasa de detección, que es la proporción de mujeres a las que se les confirma el cáncer de mama respecto del número de mujeres a las que se le hace la mamografía de cribado. En el período 1992-2020[1] la tasa de detección fue de 3,8 casos por cada 1.000 mujeres.
En 2020[1] el VPP fue de 16,5 % y la tasa de detección de 4,4 casos por cada 1.000 mujeres exploradas. Estos indicadores de proceso y resultado están siendo evaluados continuamente y se comparan con los estándares europeos de las *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*[3].

Otro de los indicadores interesantes del Programa es la supervivencia de las mujeres participantes en el, aunque no es un indicador de efectividad absoluta, pues hay problemas con los *lead time* (sesgo de adelanto del diagnóstico, sobreestimación del beneficio del cribado, ya que la supervivencia parece más larga porque el diagnóstico se realizó antes), y los *length time* (sesgo de duración de la enfermedad, sobreestimación de la supervivencia por el exceso de casos detectados que evolucionan lentamente). El objetivo de este trabajo surge de la necesidad de estudiar la supervivencia como indicador de resultados del PGDPCM a largo plazo. Para ello se llevaron a cabo dos análisis:

- **Análisis 1:** análisis descriptivo y de supervivencia de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama por el PGDPCM desde 1992 hasta diciembre de 2020.
- **Análisis 2:** análisis descriptivo de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en Galicia en 2015 y 2016 con edades comprendidas entre los 49 y los 71 años. Comparación de la supervivencia de dichas mujeres en función de si han sido diagnosticadas por el Programa, al margen de él o con cáncer de intervalo.

Después de la introducción sobre el cáncer de mama y el PGDPCM hecha en este Capítulo, en el

[1]Los datos del año 2021 referentes al tratamiento y diagnóstico no se incluyen porque aún son provisionales.

Capítulo 2 se exponen los métodos de análisis de supervivencia utilizados para los distintos análisis. En el Capítulo 3 se describen las fuentes de datos y los métodos estadísticos aplicados y en el 4 se lleva a cabo el primer análisis, centrado en las mujeres del Programa. Se sigue con el Capítulo 5, en el que se hace el segundo análisis, la comparación de la supervivencia de las mujeres diagnosticadas por el Programa con la del resto de diagnosticadas. Para terminar, las conclusiones se recogen en el Capítulo 6.

Capítulo 2

Análisis de Supervivencia

A lo largo de este Capítulo se introducen los métodos de Análisis de Supervivencia empleados para este trabajo. En la Sección 2.1 se introduce el análisis de supervivencia y los fenómenos de censura y truncamiento. A lo largo de la Sección 2.2 se presentan las funciones de distribución, supervivencia y riesgo, así como las principales relaciones entre ellas. La estimación de la supervivencia con el método de Kaplan-Meier se estudia en la Sección 2.3. En la Sección 2.4 se explican dos test para la comparación de poblaciones. En la última Sección, 2.5, se desarrolla la regresión de Cox a partir de la introducción del modelo, la estimación de sus parámetros y una breve vista sobre su validación.

2.1. Introducción

El Análisis de Supervivencia es la disciplina estadística que se encarga del estudio del tiempo que transcurre hasta que se produce un determinado evento de interés, conocido como tiempo de supervivencia o tiempo de fallo. Los eventos de interés que se pueden estudiar son diversos, lo que da lugar a que esta disciplina se pueda aplicar a muchos campos diferentes. Ejemplos de esto en el campo biomédico serían el estudio de la duración de la lactancia materna, el tiempo de remisión de una enfermedad, el tiempo entre la hospitalización de un paciente y su alta o el tiempo entre el diagnóstico de una enfermedad y la muerte.

El estudio de tablas de mortalidad en Medicina, Halley (1693), (de donde surge el término de tiempo de supervivencia, ya que el evento de interés es la muerte), así como la investigación de la resistencia de determinados materiales en ingeniería civil fue el origen del Análisis de Supervivencia. La llegada de la Segunda Guerra Mundial potenció el desarrollo de este tipo de estudios, que finalmente tornó a un ámbito más industrial muy presente en la actualidad, centrado en el análisis de tiempos de durabilidad de ciertas componentes industriales, (véase Halperin, 1960).

Censura y truncamiento En Análisis de Supervivencia es habitual la aparición de observaciones incompletas, más concretamente, datos censurados. Las censuras se producen cuando se desconoce el tiempo exacto de supervivencia, distinguiendo entre varios tipos:

- *Censura por la derecha:* solo se sabe que el tiempo de supervivencia es superior al punto en el que se produce la censura. Ejemplo de esto son los pacientes que mueren después del fin de un ensayo clínico, pues se sabe que, cuando terminó el estudio seguían vivos, pero se desconoce cuando se produce la muerte.

- *Censura por la izquierda:* en este caso el evento se produce antes de que el individuo esté en observación. Esto se produce, por ejemplo, en estudios del tiempo de inicio del tabaquismo entre

los jóvenes. Hay algunos que reconocen haber fumado pero no recuerdan con qué edad, por lo que se sabe que el evento se ha producido antes de la entrevista, pero se ignora el momento exacto.

- *Censura por intervalo:* solo se sabe que el evento se ha producido en un determinado intervalo de tiempo. Ocurre frecuentemente en estudios clínicos, en los que los seguimientos son periódicos. Si se sabe que el evento no se había producido en el seguimiento anterior pero en el siguiente ya se ha producido, entonces es un caso de censura por intervalo.

En cuanto a la censura por la derecha, también se pueden diferenciar varios tipos:

- *Censura de Tipo I:* el fin del estudio se produce después de un tiempo predeterminado. Los sujetos que a ese tiempo no hayan presentado el evento de interés pasan a ser censuras por la derecha. Es el caso, por ejemplo, de estudios médicos en los que se sigue a los pacientes durante un número de años concreto a la espera de la recaída de una determinada enfermedad.

- *Censura de Tipo II:* el fin del estudio se establece cuando un determinado número o porcentaje de individuos estipulado ha presentado el evento de interés. Así, los individuos que a fin del estudio no hayan fallado pasan a ser censuras por la derecha con tiempo de fallo igual al mayor tiempo de fallo observado.
  Este tipo de censura es habitual en control de calidad, donde se ponen a funcionar varios dispositivos a la vez y se estudian hasta que un porcentaje concreto de ellos ha fallado.

- *Censura aleatoria:* se produce por los abandonos de estudio, pérdidas de seguimiento o finalización del estudio. Es importante determinar si la censura se ha producido al azar o si tiene alguna relación con el evento de interés que se está estudiando, pues, de ser así, se podrían tener problemas de sesgo.
  Es habitual que la censura aleatoria también ocurra cuando hay eventos competitivos, por lo que conviene analizar la independencia de los eventos competitivos.

Por otro lado, también puede haber datos truncados. El truncamiento se produce cuando solo se observan los individuos cuyo evento de interés se desarrolla dentro de una determinada ventana temporal. En el caso de la censura, se tenía información parcial del tiempo de fallo los individuos, pero con el truncamiento se desconoce totalmente los individuos fuera del período de observación.
Existen varios tipos de truncamiento. Siguiendo de Uña et al. (2022):

- *Truncamiento por la derecha:* solo se observa el individuo si su tiempo de supervivencia es menor que el tiempo de truncamiento, es decir, si su evento de interés se produce antes de una determinada fecha. Es el caso de los estudios que analizan el tiempo desde la infección por VIH hasta el desarrollo clínico del SIDA. Si se sabe que la persona esta infectada pero no desarrolla la enfermedad antes del fin del estudio, sería un caso de truncamiento por la derecha, pues no se sabe si llegará o no a desarrollar la enfermedad o cuando lo hará.

- *Truncamiento por la izquierda:* los únicos individuos que se estudian son los que tienen un tiempo de fallo superior al tiempo de truncamiento, o lo que es lo mismo, solo se incluyen los individuos que presentan el evento de interés después de una fecha concreta.
  Es el caso, por ejemplo, del estudio del tamaño de algunas partículas microscópicas. Solo las que tengan un tamaño suficiente para verse con el microscopio serán incluidas en el estudio.
  Otro ejemplo es un estudio de tiempos de supervivencia en una residencia de mayores. Se registra las edades a las que entran y a las que fallecen. Los individuos que mueren antes de entrar en la residencia no están en el estudio y por tanto son datos truncados por la izquierda.

2.2. Distribución, supervivencia y riesgo

La variable Y mide el tiempo que pasa hasta que se produce el evento de interés, es decir, Y es el tiempo de fallo. En este trabajo se quiere analizar la supervivencia de las mujeres diagnosticadas con

cáncer de mama, por lo que el evento de interés será la muerte por cáncer de mama e Y será el tiempo que transcurre hasta que se produce la defunción por esta causa.

Se supone que Y es una variable aleatoria continua y no negativa. Hay varias funciones que caracterizan la distribución de Y, entre ellas la función de densidad y la función de distribución. Todas ellas están relacionadas entre sí, por lo que bastaría conocer una para poder determinar de forma única el resto. Algunas de las que tienen más importancia en el contexto del Análisis de Supervivencia son la función de supervivencia y la función de riesgo, que se definen a continuación.

- **Función de distribución:** representa la probabilidad de que el evento de interés se produzca en tiempo t o antes, $F(t) = P(Y \leq t),\ t \geq 0$.

- **Función de densidad:** denota la probabilidad de que Y esté en el intervalo infinitesimal $[t, t + \Delta t]$, esto es, la probabilidad instantánea de fallo en t:

$$f(t) = \frac{dF(t)}{dt} = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t}.$$

- **Función de supervivencia:** denota la probabilidad de que un individuo sobreviva más tiempo que t, $S(t) = P(Y > t)$. S es monótona, decreciente y continua, además $S(0) = 1$ y $S(+\infty) = 0$. Se tienen las relaciones:

$$S(t) = 1 - F(t) \quad \text{y} \quad S(t) = \int_t^{+\infty} f(u)\ du. \tag{2.1}$$

- **Función de riesgo o hazard function:** representa la probabilidad de que si un sujeto sobrevive al tiempo t, desarrolle el evento de interés en el instante inmediato $[t; t + \Delta t)$,

$$h(t) = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{P(t \leq Y < t + \Delta t | Y \geq t)}{\Delta t}.$$

  Nótese que mientras que la función de supervivencia se centra en la no ocurrencia del evento de interés, la de riesgo se centra en la ocurrencia del fallo. Como Y es una variable aleatoria continua,

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)},\ t \geq 0. \tag{2.2}$$

  Teniendo en cuenta que $f(t) = \frac{dF(t)}{dt}$ y la relación (2.1) se obtiene que $f(t) = -\frac{dS(t)}{dt}$. Sustituyendo en (2.2), integrando y teniendo en cuenta que $S(0) = 1$, se tiene

$$\int_0^t h(u)\ du = -\log S(t), \tag{2.3}$$

  de donde se sigue que $h(t) = -\frac{d}{dt}[\log(S(t))]$.

- **Función de riesgo acumulada:** representa el área bajo la función de riesgo hasta el tiempo t,

$$H(t) = \int_0^t h(u)\ du. \tag{2.4}$$

  Basta tener en cuenta (2.3) para ver que:

$$\exp(-H(t)) = S(t). \tag{2.5}$$

2.3. Método de Kaplan-Meier

En el modelo general de censura aleatoria por la derecha se tiene una muestra observada de la forma $\{(Z_i, \delta_i)\}_{i=1}^n$, que es una muestra aleatoria simple de (Z, δ), donde C mide el tiempo de censura, $Z = \text{mín}\{Y, C\}$ y δ es la variable indicadora de no censura, $\delta = I_{\{Y \leq C\}}$. Y y C son variables aleatorias no negativas que se suponen independientes.

El método no paramétrico más usado para estimar la función de supervivencia es el de Kaplan-Meier (1958). Si se considera una muestra de la variable Y, $\{t_i\}_{i=1}^n$, es decir, siendo t_i un tiempo de fallo, en vista de que la función de distribución empírica

$$\hat{F}_n(t) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} I\{t_i \leq t\}$$

estima la función de distribución $F(t)$, la función de supervivencia se puede estimar de forma no paramétrica por máxima verosimilitud con el estimador empírico dado por

$$\frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} I\{t_i > t\},$$

siendo $I\{\cdot\}$ la función indicadora. Para aproximar $S(t)$ se está utilizando la proporción muestral de individuos con tiempos de supervivencia mayores que t.

Kaplan y Meier (1958) propusieron una generalización del estimador anterior para el caso de censura, considerando la muestra $\{(Z_i, \delta_i)\}_{i=1}^n$, se puede calcular con el método del producto, entre otros.

Método del producto Considerando los tiempos ordenados de fallo, $t_1 < ... < t_k$, sea d_i el número de observaciones que presentan el evento de interés en el instante t_i y n_i el número de individuos a riesgo en t_i, es decir, los que no han fallado ni han sido censurados antes de t_i. Se define el estimador de Kaplan-Meier como

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right).$$

$\hat{S}$ es una función escalonada con saltos en los tiempos de fallo. Además, como estimador es consistente.

Para el cálculo de intervalos de confianza puntuales para $\hat{S}$ se necesita una estimación de su varianza. La más conocida es la fórmula de Greenwood,

$$\widehat{\text{Var}}(\hat{S}(t)) = \left[\hat{S}(t)\right]^2 \sum_{t_i \leq t} \frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)}.$$

Así, el intervalo de confianza para $\hat{S}(t)$ de nivel $(1-\alpha)100\,\%$ se puede calcular como

$$\hat{S}(t) \pm Z_{1-\alpha/2} \sqrt{\widehat{\text{Var}}(\hat{S}(t))},$$

siendo $Z_{1-\alpha/2}$ el correspondiente cuantil de la distribución normal estándar.

El estimador de Kaplan-Meier también se puede utilizar para estimar la función de riesgo acumulada, H. Teniendo en cuenta que

$$H(t) = -\ln(S(t)),$$

se podría estimar $H(t)$ por $-\ln(\hat{S}(t))$.

Otro de los estimadores habitual para el riesgo acumulado es el estimador de Nelson-Aalen,

$$\hat{H}(t) = \sum_{t_i \leq t} \frac{d_i}{n_i}.$$

Teniendo en cuenta la relación (2.5) se deduce el estimador de Nelson-Aalen de la supervivencia, Nelson (1969) y Aalen (1978),

$$\hat{S}_{NA}(t) = \exp(-\hat{H}(t)).$$

2.3.1. Ilustración con datos simulados

Para ilustrar los estimadores explicados en la sección anterior se hará un breve estudio de simulación. Se analizarán los estimadores empírico, Kaplan-Meier y Nelson-Aalen para tres casos: con mucha censura (75 %), con poca censura (25 %) y sin censura.

Se simulan muestras de 50 observaciones, con los tiempos de fallo Y procedentes de una distribución exponencial de parámetro la tasa de muerte λ_Y. El tiempo de censura C se genera a partir de una exponencial de razón de fallo λ_C. Partiendo de esto se obtiene Z y δ y su muestra observada.
Como la distribución exponencial es conocida, se puede calcular la probabilidad de censura de una muestra, que en este caso sería,

$$P(Y > C) = 1 - \frac{\lambda_Y}{\lambda_Y + \lambda_C}.$$

Los distintos estimadores se obtuvieron con la función `survfit` del paquete `survival`[18][9] de R 4.2.1 [16]. El código elaborado para realizar las simulaciones se puede consultar en el Apéndice A.

- **Caso en el que hay poca censura:** se considera $\lambda_Y = 3$, y $\lambda_C = \frac{\lambda_Y}{3} = 1$, lo que supone una probabilidad de censura del 25 %. En la Figura 2.1 se representa las estimaciones empírica, Kaplan-Meier y Nelson-Aalen de la supervivencia. Pese a que se está tratando una muestra con poca censura, las estimaciones Kaplan-Meier y Nelson-Aalen distan bastante de la empírica, que es la que no tiene en cuenta la censura, estado esta siempre por debajo de las otras dos. Por otro lado, los estimadores Kaplan-Meier y Nelson-Aalen son muy parecidos, manteniéndose siempre el de Nelson-Aalen ligeramente por encima, además, en lo relativo al riesgo acumulado, Figura 2.2, Kaplan-Meier y Nelson-Aalen dan estimaciones muy parecidas, incluso casi iguales en tiempos tempranos.

- **Caso en el que hay mucha censura:** se fija $\lambda_Y = 3$, y $\lambda_C = 3\lambda_Y = 9$, es decir, hay una probabilidad de censura del 75 %. En lo tocante a la supervivencia, Figura 2.3, se aprecia la gran distancia que hay entre la estimación empírica y las otras dos. Esto era de esperar, pues la empírica no tiene en cuenta la censura y la muestra con la que se está trabajando tiene mucha censura. Las estimaciones Kaplan-Meier y Nelson-Aalen son similares, aunque conforme pasa el tiempo esta última empieza a separarse, quedando ligeramente por encima de la otra.
  Por otro lado, los estimadores del riesgo acumulado, Figura 2.4, vuelven a estar muy próximos, y como en la supervivencia, se empiezan a separar en tiempos grandes.

- **Caso en el que no hay censura:** se establece $\lambda_Y = 3$ y ya no se generan tiempos de censura, sino que se hace $Z = Y$. Por un lado, los estimadores Kaplan-Meier y Nelson-Aalen de la supervivencia son muy parecidos, Figura 2.5, estando el de Nelson-Aalen siempre un poco por encima del otro. En este caso ya no se dibuja la estimación empírica, pues coincide con la Kaplan-Meier.
  Por otro lado, la estimación Kaplan-Meier del riesgo acumulado queda un poco por encima de la Nelson-Aalen para tiempos tardíos, Figura 2.6. En tiempos tempranos son muy similares.

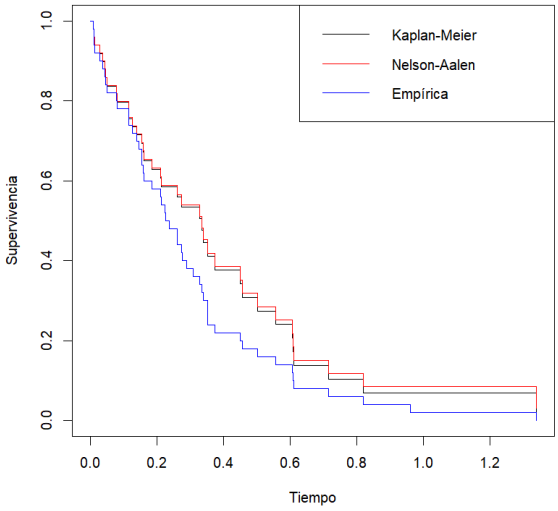

Figura 2.1: Estimadores Kaplan-Meier, Nelson-Aalen y empírico de la supervivencia para una muestra con poca censura (25 %).

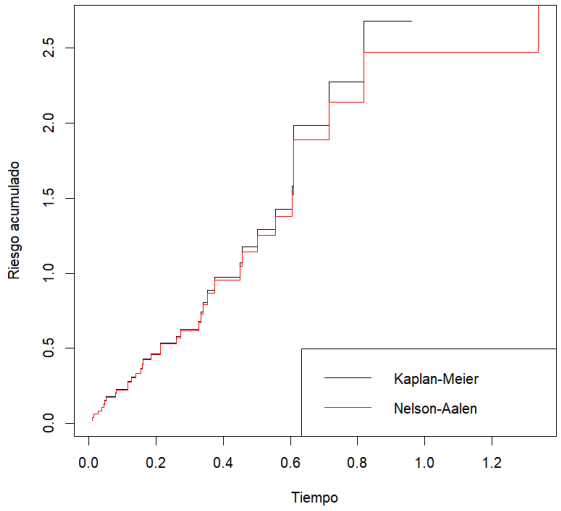

Figura 2.2: Estimadores Kaplan-Meier y Nelson-Aalen del riesgo acumulado para una muestra con poca censura (25 %).

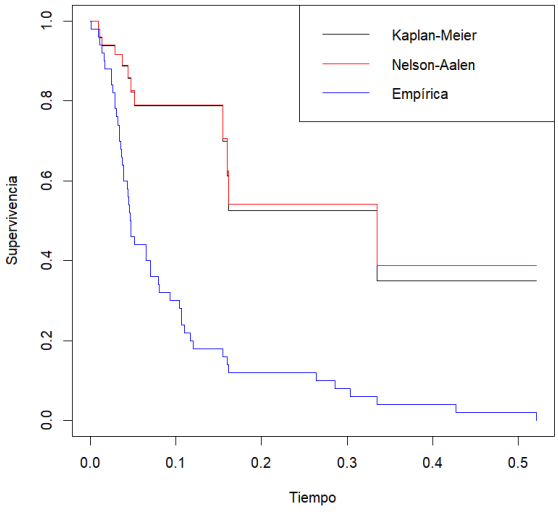

Figura 2.3: Estimadores Kaplan-Meier, Nelson-Aalen y empírico de la supervivencia para una muestra con mucha censura (75 %).

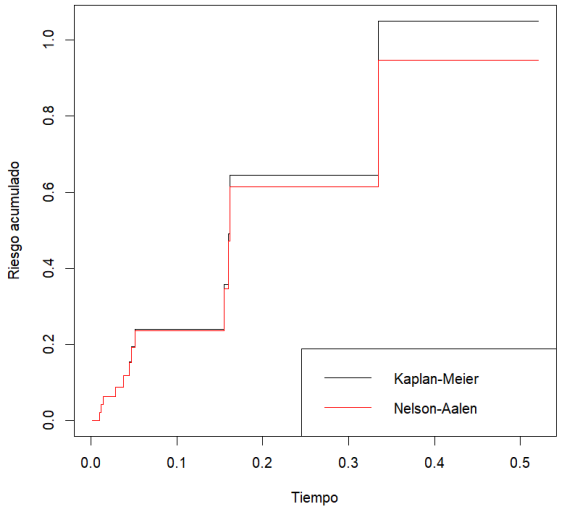

Figura 2.4: Estimadores Kaplan-Meier y Nelson-Aalen del riesgo acumulado para una muestra con mucha censura (75 %).

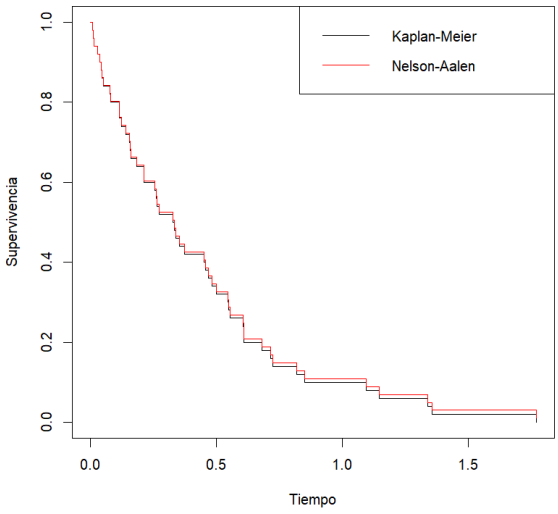

Figura 2.5: Estimadores Kaplan-Meier y Nelson-Aalen de la supervivencia para una muestra sin censura.

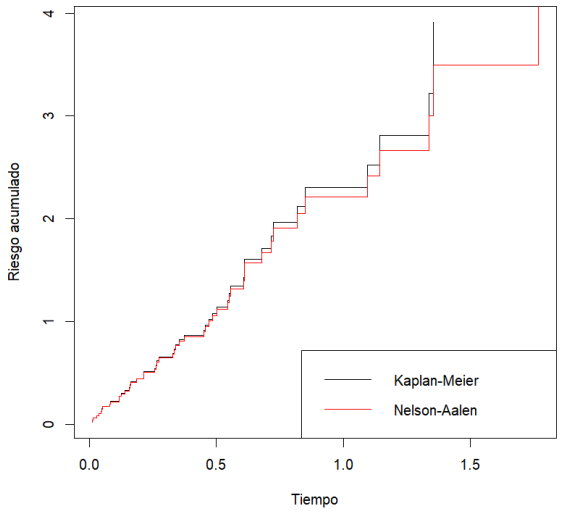

Figura 2.6: Estimadores Kaplan-Meier y Nelson-Aalen del riesgo acumulado para una muestra sin censura.

2.4. Pruebas para la comparación de poblaciones

La comparación de distintas poblaciones es muy habitual en el Análisis de Supervivencia, desde la comparación de tiempos de remisión de una enfermedad entre grupos con distintos tratamientos a la comparación de supervivencia a una enfermedad en función de alguna determinada característica (edad, sexo, etc.). A lo largo de esta sección se presentan dos test para realizar este tipo de comparaciones, el de Fleming-Harrington, y el de tendencia, apropiado cuando los grupos a comparar tienen un orden.

2.4.1. Test de Fleming-Harrington

Aunque el principal interés está en comparar las funciones de supervivencia, la hipótesis nula se suele enunciar a partir de las funciones de riesgo, lo cual no supone un problema, pues se vio en la Sección 2.2 que conocida una de las funciones que caracterizan la distribución se pueden determinar de forma única el resto.
Para comparar las funciones supervivencia de K grupos, se considera el siguiente contraste:

$$H_0 : h_1(t) = h_2(t) = ... = h_K(t),\ t \geq 0$$
$$H_1 : \text{al menos una de las } h_j(t) \text{ es diferente para algún } t.$$

Siguiendo Klein y Moeschberger (1997, 2003), sean $t_1 < t_2 < ... < t_D$ los tiempos de fallo ordenados en la muestra conjunta, sin separar por grupos. Para cada instante $t_i,\ i = 1, ..., D$, sea n_{ij} el número de individuos a riesgo en t_i en el grupo j y d_{ij} el número de eventos que se producen en t_i en el grupo j. De esta forma, $n_i = \sum_{j=1}^{K} n_{ij}$ es el número de individuos a riesgo en t_i para la muestra conjunta y $d_i = \sum_{j=1}^{K} d_{ij}$ el número de fallos en t_i para la muestra conjunta.
Para cada muestra $j = 1, ..., K$, se construye el estadístico

$$U_j = \sum_{i=1}^{D} w(t_i) \left(d_{ij} - n_{ij} \frac{d_i}{n_i} \right), \tag{2.6}$$

que pondera a lo largo del tiempo la diferencia entre los fallos observados y los esperados en la muestra j. Según los pesos $w(t_i)$ que se consideren, se le da más importancia a las diferencias entre fallos observados y esperados que ocurren en tiempos tempranos, medios o tardíos.
Para el test generalizado de Fleming-Harrington se establece $w(t_i) = \hat{S}(t_{i-1})^{\rho}[1 - \hat{S}(t_{i-1})]^{\lambda},\ \rho, \lambda \geq 0$, siendo $\hat{S}$ el estimador Kaplan-Meier de la muestra conjunta. Con $\lambda = 0$ y $\rho > 0$ el test es útil para detectar diferencias tempranas y con $\rho = 0$ y $\lambda > 0$ para diferencias tardías.
Como $\sum_{j=1}^{K} U_j = 0$, para construir el test se consideran solo $K - 1$ estadísticos U_j,

$$Q = (U_1, ..., U_{K-1})\hat{\Sigma}^{-1}(U_1, ..., U_{K-1})'.$$

Bajo la hipótesis nula y con muestras grandes, Q tiene una distribución ji-cuadrado con $K - 1$ grados de libertad. Nótese que $\hat{\Sigma} = (\hat{\sigma}_{jr})$ es la matriz de varianzas-covarianzas estimada con entradas:

$$\hat{\sigma}_{jj} = \text{Var}(U_j) = \sum_{i=1}^{D} w(t_i)^2 \frac{n_{ij}}{n_i}\left(1 - \frac{n_{ij}}{n_i}\right)\left(\frac{n_i - d_i}{n_i - 1}\right) d_i,\ j = 1, ..., K, \tag{2.7}$$

$$\hat{\sigma}_{jr} = \text{Cov}(U_j, U_r) = -\sum_{i=1}^{D} w(t_i)^2 \frac{n_{ij} n_{ir}}{n_i^2}\left(\frac{n_i - d_i}{n_i - 1}\right) d_i,\ j \neq r. \tag{2.8}$$

El test rechaza la hipótesis nula con valores altos de Q.
Para este estudio se considerará la generalización del test de Fleming-Harrington que detecta diferencias tardías con $\rho = 0$ y $\lambda = 1$. Se tienen entonces los pesos $w(t_i) = 1 - \hat{S}(t_{i-1})$ y para $j = 1, ..., K$,

$$U_j = \sum_{i=1}^{D} \left(1 - \hat{S}(t_{i-1})\right)\left(d_{ij} - n_{ij}\frac{d_i}{n_i}\right).$$

En este caso, bajo la hipótesis H_0 y con muestras grandes Q sigue teniendo una distribución ji-cuadrado con $K - 1$ grados de libertad.
Se consideró así porque el cáncer de mama suele tener una buena supervivencia.

2.4.2. Test de tendencia

Otra de las pruebas interesantes es la que contrasta la hipótesis nula anterior frente a alternativas ordenadas:

$$H_0 : h_1(t) = h_2(t) = ... = h_K(t),\ t \geq 0$$
$$H_1 : h_1(t) \leq h_2(t) \leq ... \leq h_K(t),\ t \geq 0,$$

con al menos una desigualdad estricta. Equivalentemente se podría formular

$$H_0 : h_1(t) = h_2(t) = ... = h_K(t),\ t \geq 0$$
$$H_1 : S_1(t) \geq S_2(t) \geq ... \geq S_K(t),\ t \geq 0,$$

con al menos una desigualdad estricta.

El test de tendencia es apropiado cuando hay un orden natural de los grupos que se van a comparar y se quiere estudiar si el riesgo (o la supervivencia) aumenta a medida que se avanza de un grupo al siguiente.

Teniendo en cuenta la expresiones definidas en (2.6), (2.7) y (2.8), y considerando la secuencia creciente de valores $a_1 < a_2 < ... < a_K$, se puede construir el estadístico del test de tendencia,

$$Z = \frac{\sum_{j=1}^{K} a_j U_j}{\sqrt{\sum_{j=1}^{K}\sum_{r=1}^{K} a_j a_r \hat{\sigma}_{jr}}}.$$

Lo más habitual es considerar $a_j = j$, pero el test es invariante a transformaciones lineales de los a_j. La hipótesis nula se rechaza para valores altos de Z. Además, bajo esta hipótesis y para tamaños muestrales grandes el estadístico sigue una distribución normal estándar.

El test de tendencia que se usa en el Capítulo 4 utiliza los pesos de Fleming-Harrington con $\rho = 0$ y $\lambda = 1$.

2.5. Regresión de Cox

Uno de los modelos de regresión más utilizados en Análisis de Supervivencia es el modelo de riesgos proporcionales o modelo de Cox (1972). El modelo de Cox es útil para modelar la relación de las covariables (sexo, estadio del tumor, edad, etc.) con la supervivencia y para realizar comparaciones entre distintos grupos. Una vez ajustado el modelo por estas covariables las comparaciones de la supervivencia deberían ser más precisas. A lo largo de esta sección se introduce este modelo, así como la estimación de sus parámetros y algunos criterios de validación.
La aplicación de este modelo en el Capítulo 5 proporciona una intuición clara sobre el comportamiento de la supervivencia en función del grupo de diagnóstico.

2.5.1. Modelo

Se parte de la muestra observada

$$\{(Z_i, \delta_i, X_i)\}_{i=1}^n \text{ con } X_i = (X_{i1}, X_{i2}, ..., X_{ip})', \tag{2.9}$$

siendo X_i un vector de p covariables para cada individuo i. Dada la covariable X, se asume que las variables Y y C son condicionalmente independientes. Cabe recordar que Y mide el tiempo de fallo y C el tiempo de censura, y que Y y C se suponen independientes.
Dado que $f(\cdot|x), F(\cdot|x), g(\cdot|)$ y $G(\cdot|x)$ son las funciones de densidad y distribución de Y y de C condicionadas a $X_i = x$, la función de verosimilitud sería

$$L_n = \prod_{i=1}^n f(Z_i|X_i)^{\delta_i}(1 - F(Z_i|X_i))^{1-\delta_i} \times \prod_{i=1}^n g(Z_i|X_i)^{1-\delta_i}(1 - G(Z_i^-|X_i))^{\delta_i}.$$

Como $F(\cdot|x)$ y $G(\cdot|x)$ no están relacionadas, (por ser Y y C condicionalmente independientes a X_i), entonces, la verosimilitud condicional sería

$$L_n \propto \prod_{i=1}^n f(Z_i|X_i)^{\delta_i}(1 - F(Z_i|X_i))^{1-\delta_i} = \prod_{i=1}^n h(Z_i|X_i)^{\delta_i} \exp(-H(Z_i|X_i)). \tag{2.10}$$

Por otro lado, en lo que a la regresión con datos censurados se refiere, el modelo de Cox es uno de los más utilizados. La intención es evaluar el efecto del Programa de detección precoz en la supervivencia, ajustando por posibles variables influyentes como el estadio. El modelo de regresión establece la relación entre la distribución del tiempo de fallo Y y las covariables y se formula como:

$$h(t|x) = h_0(t) \exp(\beta' x), \tag{2.11}$$

o lo que es lo mismo,

$$\frac{h(t|x)}{h_0(t)} = \exp(\beta' x),$$

siendo $h(t|x)$ la función de riesgo de un individuo con vector de covariables $X_i = x$, $h_0(t)$ el riesgo basal y $\beta = (\beta_1, ..., \beta_p)'$ un vector de parámetros. La función de riesgo basal representa el riesgo cuando

todas las covariables son 0 o cuando están en el nivel de referencia en el caso de ser categóricas.

El riesgo relativo (o hazard ratio (HR)) de que un individuo con covariables x sufra un evento comparado con un individuo con covariables x^* es constante en el tiempo, solo depende de las covariables y viene dado por

$$\frac{h(t|x)}{h(t|x^*)} = \frac{h_0(t)\exp(\beta' x)}{h_0(t)\exp(\beta' x^*)} = \exp(\beta'(x - x^*)). \tag{2.12}$$

Así pues, se puede interpretar:

- Dada $x = (x_1, ..., x_j, ..., x_p)$, si se aumenta en una unidad la covariable numérica x_j, $x^* = (x_1, ..., x_j + 1, ..., x_p)$, manteniendo constantes las demás x_r, $r \neq j$, el riesgo se multiplicaría por $\exp(\beta_j)$, pues se tendría:

$$\frac{h(t|x^*)}{h(t|x)} = \exp(\beta'(x^* - x)) = \exp(\beta_j).$$

  Si $\beta_j = 0$, entonces $\exp(\beta_j) = 1$, el riesgo es independiente de x_j.

  Si $\beta_j < 0$, entonces $\exp(\beta_j) < 1$, el riesgo disminuye al aumentar x_j.

  Si $\beta_j > 0$, entonces $\exp(\beta_j) > 1$, el riesgo se incrementa al aumentar x_j.

- Si x_j es categórica con k niveles, entonces al pasar del nivel de referencia a otro (el j-ésimo), el riesgo se multiplica por $\exp(\beta_j)$, $j = 1, ..., k - 1$.

Por último se puede estudiar también la forma que adquiere la función de riesgo acumulado bajo la hipótesis de riesgos proporcionales. De esta forma, recordando la definición de función de riesgo acumulada, (2.4) y bajo la condición (2.11), se tiene que

$$H(t|x) = H_0(t)\exp(\beta' x), \tag{2.13}$$

donde $H_0(t) = \int_0^t h_0(u)\ du$.

2.5.2. Estimación de los parámetros

Para la estimación de los parámetros β del modelo de Cox hay que maximizar la función de verosimilitud parcial, que viene dada por

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^{D} \frac{h_0(t_i)\exp(\beta' X_{(i)})}{\sum_{j \in R(t_i)} h_0(t_i)\exp(\beta' X_j)} = \prod_{i=1}^{D} \frac{\exp(\beta' X_{(i)})}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp(\beta' X_j)},$$

suponiendo que no hay empates en los tiempos de fallo, $t_1 < ... < t_D$. $R(t_i)$ es el conjunto de individuos a riesgo en el tiempo t_i (no han presentado el evento ni han sido censurados antes de t_i), y $X_{(i)}$ el vector de covariables del individuo que presenta el evento en el instante t_i.
Nótese que la verosimilitud parcial es un producto de términos, uno por cada t_i, donde el numerador es el riesgo del individuo que presenta el evento en t_i y el denominador la suma de riesgos en el conjunto $R(t_i)$.
Teniendo en cuenta la muestra observada (2.9), la verosimilitud parcial se puede expresar como

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^{n} \left[\frac{\exp(\beta' X_i)}{\sum_{j=1}^{n} I\{Z_j \geq Z_i\}\exp(\beta' X_j)} \right]^{\delta_i},$$

y tomando logaritmos,

$$\log L(\beta) = \sum_{i=1}^{n} \delta_i \left[\beta' X_i - \log \left(\sum_{j=1}^{n} I\{Z_j \geq Z_i\}\exp(\beta' X_j) \right) \right].$$

A partir de esto, derivando con respecto a cada una de las componentes de β, se obtiene la función score, $U(\beta)$. Su componente $h-$ésima sería

$$U_h(\beta) = \frac{\partial \log L(\beta)}{\partial \beta_h} = \sum_{i=1}^{n} \delta_i \left[X_{ih} - \frac{\sum_{j=1}^{n} I\{Z_j \geq Z_i\} X_{jh} \exp(\beta' X_j)}{\sum_{j=1}^{n} I\{Z_j \geq Z_i\} \exp(\beta' X_j)} \right].$$

Resolviendo las ecuaciones no lineales $U_h(\beta) = 0,\ h = 1, ..., p$, por ejemplo usando algún método iterativo como Newton-Raphson, se obtienen los estimadores de máxima verosimilitud parcial de β, $\hat{\beta}$. Para hacer inferencia sobre los parámetros se considera la matriz de información

$$I(\beta) = \left(-\frac{\partial^2 \log L(\beta)}{\partial \beta_h \beta_k} \right),\ 1 \leq h, k \leq p.$$

La verosimilitud parcial se puede entender como una verosimilitud perfil obtenida a partir de la verosimilitud condicional. Para ello basta partir de (2.10) y maximizar como función de $h_0(t)$, fijando los β. El máximo que se obtiene es

$$\hat{h}_0(t; \beta) = \frac{1}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp(\beta' X_j)}.$$

De acuerdo con esto se obtiene el estimador de Breslow (1974) del riesgo acumulado basal,

$$\hat{H}_0(t) = \sum_{t_i \leq t} \frac{d_i}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp(\hat{\beta}' X_j)}, \tag{2.14}$$

siendo d_i el número de observaciones que presentan el evento de interés en el instante t_i.
Así, la razón de fallo acumulada se estima por

$$\hat{H}(t|x) = \hat{H}_0(t) \exp(\hat{\beta}' x).$$

Por otra parte, considerando (2.13) y (2.3), se deduce que

$$S(t|x) = \exp(-H_0(t) \exp(\beta' x)) = \exp(-H_0(t))^{\exp(\beta' x)}.$$

Definiendo la supervivencia basal como

$$S_0(t|x) = \exp(-H_0(t)),$$

entonces

$$S(t|x) = S_0(t|x)^{\exp(\beta' x)}.$$

Siguiendo esta línea se puede estimar tanto la supervivencia basal como la condicional, respectivamente,

$$\hat{S}_0(t) = \exp(-\hat{H}_0(t))$$

y

$$\hat{S}(t|x) = \hat{S}_0(t)^{\exp(\hat{\beta}' x)}.$$

2.5.3. Validación

Resulta de interés validar los modelos de regresión que se exploran. En concreto, en este caso se estudia la validación de los modelos de regresión de Cox.

Hipótesis de riesgos proporcionales

En primer lugar es importante analizar si el modelo de Cox cumple la hipótesis de riesgos proporcionales, ya que, de no hacerlo no sería adecuado utilizar ese tipo de ajuste. En la Sección 2.5.1 ya se introdujo dicha hipótesis, basada en que el cociente entre las funciones de riesgo de dos individuos con covariables x y x^*, (2.12), es constante a lo largo del tiempo y por tanto, los riesgos son proporcionales. Esta hipótesis se puede evaluar con los residuos de Schoenfeld y mediante métodos gráficos.

Los residuos de Schoenfeld son los términos individuales de la función score $U(\beta)$. Siguiendo Grambsch y Therneau (1994), si se escala cada residuo por un estimador de su varianza y si en el modelo de Cox los β varían con el tiempo, es decir, $\beta = \beta(t)$, entonces $E(s^*_{ij}) + \hat{\beta}_j \approx \beta_j(t)$, siendo s^*_{ij} los residuos escalados y $\hat{\beta}_j$ el estimador definido la Sección 2.5.2. De esta forma, se podría evaluar la hipótesis de riesgos proporcionales representando $s^*_{ij} + \hat{\beta}_j$ frente al tiempo. En el caso de tener pendiente cero, (pues se tenía $\beta = \beta(t)$), se deduce que no se incumple la hipótesis de riesgos proporcionales.

Por otro lado, en el caso de las covariables categóricas, se puede verificar el cumplimiento de la hipótesis de riesgos proporcionales mediante una representación gráfica.
A partir de (2.13) se ve que la función de riesgo acumulada de un individuo con covariables x respecto a la de un individuo de covariables x^* es proporcional, pues

$$\frac{H(t|x)}{H(t|x^*)} = \frac{H_0(t|x)\exp(\beta' x)}{H_0(t|x^*)\exp(\beta' x^*)} = \exp(\beta'(x - x^*)),$$

de donde se deduce que

$$\log(H(t|x)) - \log(H(t|x^*)) = \beta'(x - x^*).$$

Se sigue entonces que las curvas $\log(H(t|x))$ y $\log(H(t|x^*))$ respecto a t son paralelas.
Partiendo de esta idea y teniendo en cuenta (2.3), se puede hacer un log-log plot de $-\log(-\log(S(t)))$ frente a $\log(t)$. Bajo la hipótesis de riesgos proporcionales las curvas deberían ser paralelas.

Otro de los métodos gráficos que se puede utilizar es representar las curvas de supervivencia específica Kaplan-Meier y las curvas de supervivencia predichas por Cox. Cuanto más cerca estén las curvas específicas de las predichas, menos probabilidad habrá de que se incumpla el supuesto de riesgos proporcionales.
Nótese que, aunque estas representaciones pueden dar una idea sobre el comportamiento del modelo, los criterios gráficos no dejan de ser algo subjetivo.

Residuos de Cox-Snell

Para analizar el ajuste global del modelo de Cox es de utilidad calcular los residuos de Cox-Snell. El residuo de Cox-Snell para un individuo i sería $r_i = \hat{H}(Z_i|X_i) = \hat{H}_0(Z_i)\exp(\hat{\beta}' X_i)$, siendo $\hat{H}_0(\cdot)$ el estimador de Breslow (2.14).
Si el modelo que se está ajustando es correcto, entonces la muestra $(r_1, \delta_1), (r_2, \delta_2), ..., (r_n, \delta_n)$, procede de una distribución exponencial de media uno. Así, representando el estimador de Nelson-Aalen del riesgo acumulado de la muestra y la recta $y = x$, se puede evaluar el modelo de Cox. Se determinará que el modelo ajusta correctamente los datos cuando la recta $y = x$ se acerca de forma considerable al estimador de Nelson-Aalen de la muestra mencionada antes.

Capítulo 3

Métodos

En este Capítulo se describe la fuente de los datos utilizados para este trabajo, así como todos los métodos que se emplearon en los análisis. En la Sección 3.1 se presenta el Análisis realizado con los datos del PGDPCM y en la Sección 3.2 el Análisis hecho con los datos del REGAT, centrado en la comparación de los distintos grupos de diagnóstico.

3.1. Análisis 1

El objetivo es hacer un estudio descriptivo y de supervivencia de las mujeres diagnosticadas por el Programa. Para el Análisis 1, se consideraron las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama desde el inicio del PGDPCM hasta diciembre de 2020 en Galicia. La fuente de datos es el sistema de información del Programa. Las variables que se tuvieron en cuenta fueron el período temporal, el grupo de edad al diagnóstico, la ronda de exploración, las mamografías previas al diagnóstico, el estadio, el cáncer invasivo según la afectación ganglionar, el estatus vital al final del estudio, la causa de la muerte, el fallecimiento por cáncer de mama y el tiempo de seguimiento.

Para identificar los fallecimientos se hizo un cruce con el Registro de Mortalidad de Galicia, de donde se obtuvo la fecha de defunción y la causa de la muerte. La base de mortalidad utilizada para este análisis tenía las defunciones con causa de muerte hasta el 31 de octubre de 2022.

- *Período temporal:* se divide en seis categorías definidas a partir del año de diagnóstico: 1993-1997, 1998-2002, 2003-2007, 2008-2012, 2013-2017 y 2018-2020, respectivamente. El primer período empieza en 1993 porque aunque el Programa se pone en marcha en 1992, los primeros diagnósticos son de enero de 1993. Son cinco períodos de cinco años y uno de tres. Para el análisis de supervivencia se utilizaron solo los cinco primeros, para asegurar que todas las mujeres tuvieran como mínimo un seguimiento de cinco años.

- *Grupo de edad al diagnóstico:* la edad de las mujeres en el momento del diagnóstico se agrupó en cuatro categorías, de 49 a 54 años, de 55 a 59, 60 a 64 y 65 a 71.
  Aunque el PGDPCM está dirigido a mujeres de entre 50 y 69 años, en este trabajo se incluyeron las que en el momento del diagnóstico tenían una edad comprendida entre los 49 y los 71 años. Las de 49 se incorporan porque es habitual que en algunos municipios se explore a mujeres de 49 años que cumplen 50 ese mismo año. Las de 70 y 71 años se incluyen porque el diagnóstico definitivo puede tardar hasta 24 meses desde el resultado positivo de la mamografía de cribado. Para este análisis se excluyeron doce mujeres que tenían menos de 49 años o más de 71.

- *Ronda de exploración:* indica la ronda de exploración en la que fue diagnosticada la mujer. Tiene tres categorías: primera ronda, ronda sucesiva consecutiva y ronda sucesiva no consecutiva. Las

dos últimas se pueden agrupar dando lugar a una variable con dos categorías, ronda primera o ronda sucesiva, que se utiliza para el análisis de supervivencia.

- *Mamografías previas:* tiene tres categorías, no se ha realizado ninguna mamografía previa al diagnóstico fuera del Programa, se la ha realizado en los cinco años previos y se la ha realizado hace más de cinco años. Esta variable se calcula a partir de la variable indicadora de haberse realizado una mamografía de estas características y del número de años y meses que transcurrieron desde la última.
- *Estadio:* indica el estadio del tumor en el momento del diagnóstico. Tiene las categorías 0, I, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV y desconocido. Para el análisis de supervivencia se agrupan, quedando las categorías 0, I, II, III y IV.
- *Cáncer invasivo según la afectación ganglionar:* en el caso de los cánceres invasivos se estudia la presencia de afectación ganglionar (AG) en el momento del diagnóstico. Tiene tres categorías, con afectación ganglionar, sin afectación ganglionar y con afectación ganglionar desconocida.
- *Estatus vital:* se considera el estatus vital al final del estudio. En este caso no se tiene en cuenta la causa de la muerte, solo se indica si la mujer ha fallecido o no.
- *Causa de la muerte:* tiene dos categorías, indicando si la mujer ha fallecido por cáncer de mama o por otra causa.
- *Fallecimiento por cáncer de mama:* indica si la mujer ha fallecido por la causa especifica del cáncer de mama o no (ya sea porque no ha fallecido o porque lo ha hecho por otra causa).
- *Tiempo de seguimiento:* mide el tiempo que transcurre desde el diagnóstico (fecha de inicio del seguimiento) hasta la defunción o hasta el fin del estudio (fecha de fin del seguimiento), según lo que se produzca primero. La fecha de fin del estudio se fijó en el 31 de octubre de 2022.

Partiendo de esto, en primer lugar se hizo un análisis descriptivo de la base de datos, centrado en las variables que se acaban de describir. Para comparar las proporciones de mujeres para cada estadio en función de la ronda de exploración se utilizó el test χ^2 de Pearson.

En segundo lugar se estimó la supervivencia específica con el método de Kaplan-Meier, considerando como evento de interés el fallecimiento por cáncer de mama y tratando como datos censurados el resto de casos. Los cálculos se hicieron para el global de las mujeres, por período temporal, grupo de edad, ronda de exploración (primera o sucesiva) y estadio (0, I, II, III y IV). Asimismo, se compararon las curvas de supervivencia específica en función de estas mismas variables utilizando una generalización del test de Fleming-Harrington. Para la comparación en función del estadio también se hizo un test de tendencia.

3.2. Análisis 2

El objetivo es hacer un estudio descriptivo de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en Galicia en 2015 y 2016 y comparar su supervivencia en función de si han sido diagnosticadas por el Programa, al margen de él o con cáncer de intervalo (CI). Para el Análisis 2 se consideraron las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en Galicia en los años 2015 y 2016, con edades comprendidas entre 49 y 71 años.

Los datos se obtuvieron del Registro Gallego de Tumores (REGAT) que captura los datos de forma automática del registro de Anatomía Patológica (APA), el Conjunto mínimo básico de datos de hospitalización de agudos (CMBD) y el Registro de Mortalidad de Galicia.

En la base de datos del REGAT existían mujeres que tenían tumores con doble lateralidad, estos casos se trataron considerando un único tumor para cada una de las mujeres. Si ambos tumores tenían la misma fecha de diagnóstico se escogió el que tenía un estadio más avanzado. En caso de que las fechas de diagnóstico fuesen diferentes se consideró el que primero se detectó.

En este análisis se trabajó con las variables que identificaban los distintos grupos a comparar, el grupo de edad al diagnóstico, el estadio, el estatus vital al final del estudio, la causa de la muerte, el fallecimiento por cáncer de mama y el tiempo de seguimiento.

Las variables de mortalidad, al igual que en el análisis anterior, se obtuvieron de la base del Registro de Mortalidad con datos hasta el 31 de octubre de 2022.

- *Grupos a comparar:* en cuanto a los grupos que se van a comparar, se considera la siguiente clasificación:
  - **PGDPCM:** las mujeres diagnosticadas por el Programa. En el Capítulo 4 se hace un análisis detallado de este grupo.
  - **Cáncer de intervalo:** mujeres diagnosticadas de cáncer de mama después de participar en el PGDPCM y obtener un resultado negativo y antes de que llegue el momento del siguiente cribado del Programa.
  - **Al margen del PGDPCM:** mujeres diagnosticadas de cáncer de mama al margen del PGDPCM.

  Relacionando los grupos anteriores se pueden obtener dos nuevas clasificaciones:
  - **Participantes en el PGDPCM:** mujeres que participan en el Programa. Engloba a las mujeres con cáncer de intervalo y a las mujeres del PGDPCM.
  - **Fuera del PGDPCM:** mujeres diagnosticadas fuera del Programa. Incluye a las mujeres con cáncer de intervalo y a las mujeres diagnosticadas al margen del PGDPCM.
- *Grupo de edad al diagnóstico:* la edad de las mujeres en el momento del diagnóstico se agrupó en cuatro categorías, de 49 a 54 años, de 55 a 59, 60 a 64 y 65 a 71.
  Se incluyeron en el estudio únicamente las mujeres de entre 49 y 71 años para que los grupos sean comparables en cuanto a la edad, eliminando entonces de la base un total de 1.937 mujeres, de las cuales 838 tenían menos de 49 años y 1.099 más de 71.
- *Estadio:* indica el estadio del tumor en el momento del diagnóstico y tiene las categorías 0, I, II, III y IV. Para el Análisis de Supervivencia se unió en un mismo grupo a las mujeres que tenían estadios 0 y I.
- *Estatus vital:* considerándolo al final del estudio.
- *Causa de la muerte:* tiene dos categorías, muerte por cáncer de mama y muerte por otra causa.
- *Fallecimiento por cáncer de mama:* refleja si la mujer ha fallecido por cáncer de mama o no.
- *Tiempo de seguimiento:* es el tiempo que pasa desde el diagnóstico (fecha de inicio del seguimiento) hasta la defunción o hasta el fin del estudio (fecha de fin del seguimiento), lo que ocurra primero. La fecha de fin del estudio se fijó en el 31 de octubre de 2022, como ya se explicó en el anterior análisis.

En la base de datos se parte de 3.985 tumores. Las exclusiones debidas al rango de edad considerado reducen el número a 2.048. De ellas, había 38 con tumores de doble lateralidad, por lo que finalmente, para el análisis se trabaja con 2.010 mujeres.

Se realizaron tres estudios de comparación: las mujeres del Programa frente a los cánceres de intervalo y las mujeres al margen, las mujeres del Programa frente a las de fuera de él y las participantes en el Programa frente a las al margen de él. En los tres casos se siguió el mismo esquema, primero se hizo un breve análisis descriptivo de los grupos en función de la causa de la muerte, el grupo de edad al diagnóstico y el estadio.

A continuación se calcularon las tasas de mortalidad para los distintos grupos. La tasa de mortalidad se calcula como el cociente entre el número de defunciones en el período de seguimiento y el número de personas-año de seguimiento, siendo el número de personas-año la suma de los tiempos de seguimiento de todas las mujeres.

En tercer lugar se obtuvo la supervivencia específica para los distintos grupos utilizando el método de Kaplan-Meier, fijando como evento de interés el fallecimiento por cáncer de mama y tratando el resto de casos como censuras.
Para la comparación de las curvas de supervivencia se utilizó la generalización del test de Fleming-Harrington. Tanto el cálculo de la supervivencia específica como las comparaciones de ella también se realizaron en función del grupo de edad y del estadio.

Para terminar se ajustaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para comparar la supervivencia entre los grupos. Como posibles variables de ajuste se consideraron el grupo de edad y el estadio.
Para la validación de los modelos se utilizaron los residuos de Cox-Snell para verificar que los datos se ajustan correctamente y se analizó el cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales. Esto último se hizo mediante un test basado en los residuos de Schoenfeld, un log-log plot y una comparación de la supervivencia específica con la esperada.

Los dos análisis se hicieron con el programa Stata 17.0.[17]

Capítulo 4

Resultados PGDPCM

En este capítulo se lleva a cabo el análisis de los datos obtenidos del sistema de información del PGDPCM. En la Sección 4.1 se describen los datos, centrándose en las variables período temporal, grupo de edad, ronda de exploración, mamografías previas fuera del Programa, estadio, cáncer invasivo según la afectación ganglionar, estatus vital al final del estudio y causa de la muerte. El análisis de supervivencia, ahora centrado en el período temporal, grupo de edad, ronda de exploración y estadio, se desarrolla en la Sección 4.2.

4.1. Análisis descriptivo

Desde enero de 1993 hasta diciembre de 2020 el PGDPCM detectó 10.602 mujeres con cáncer de mama. Para el análisis se trabajó con las 10.590 que tenían entre 49 y 71 años en el momento del diagnóstico y se excluyeron doce, una de 45 años, diez de 72 y una de 73. Al final del estudio (31/10/2022) habían fallecido 1.691 mujeres, lo que supone el 16 % del total. De ellas el 43,4 % fallecieron por cáncer de mama y el 56,6 % por otra causa.

En la Figura 4.1 se muestra la distribución de las mujeres en función de su estatus vital al final del estudio para cada año, y se observa una tendencia creciente en el número de diagnósticos pero decreciente en el número de fallecimientos. La distribución por períodos temporales, estatus vital y causa de la muerte se recoge en la Tabla 4.1. Por período temporal también se aprecia un decrecimiento del porcentaje de fallecimientos por la causa específica del cáncer de mama con el paso del tiempo, pasando de un 21,5 % de fallecimientos en el primer período a un 2,4 % en el de 2013-2017 y un 0,7 % en el último. En lo referente al porcentaje de diagnósticos, aumenta con el paso del tiempo, pasando de 6,5 % en el primer período a 27,8 % en el de 2013-2017. Nótese que aunque el último período (2018-2020) solo es de tres años, ya tiene más casos (19,4 %) que los tres primeros períodos, de cinco años cada uno.

La distribución de los casos diagnosticados cada año respecto al grupo de edad en el momento del diagnóstico se recoge en la Figura 4.2. Destaca el progresivo aumento del grupo de 65 años y más, que se debe al inicio, en 2005, de la ampliación del grupo de edad al que va dirigido el Programa. En global, el porcentaje de mujeres diagnosticadas que pertenecen al grupo de edad 49-54 es de 26,8 %, 23,0 % al de 55-59, 27,3 % al de 60-64 y 22,9 % al de 65-71. Por otro lado, las mujeres que se incluyen en el estudio que no pertenecen al grupo de edad diana del PGDPCM (49, 70 y 71 años) solo suponen el 5,4 % del total.
En la Tabla 4.2 se recoge la distribución de las mujeres según su estatus vital y causa de la muerte, por grupo de edad. El grupo con mayor porcentaje de fallecimientos es el de 60 a 64 años, con un 21,8 %. También es este grupo el que tiene un mayor porcentaje de fallecidas por la causa específica de cáncer de mama. El porcentaje de fallecidas por esta causa es bastante similar en los tres primeros grupos de

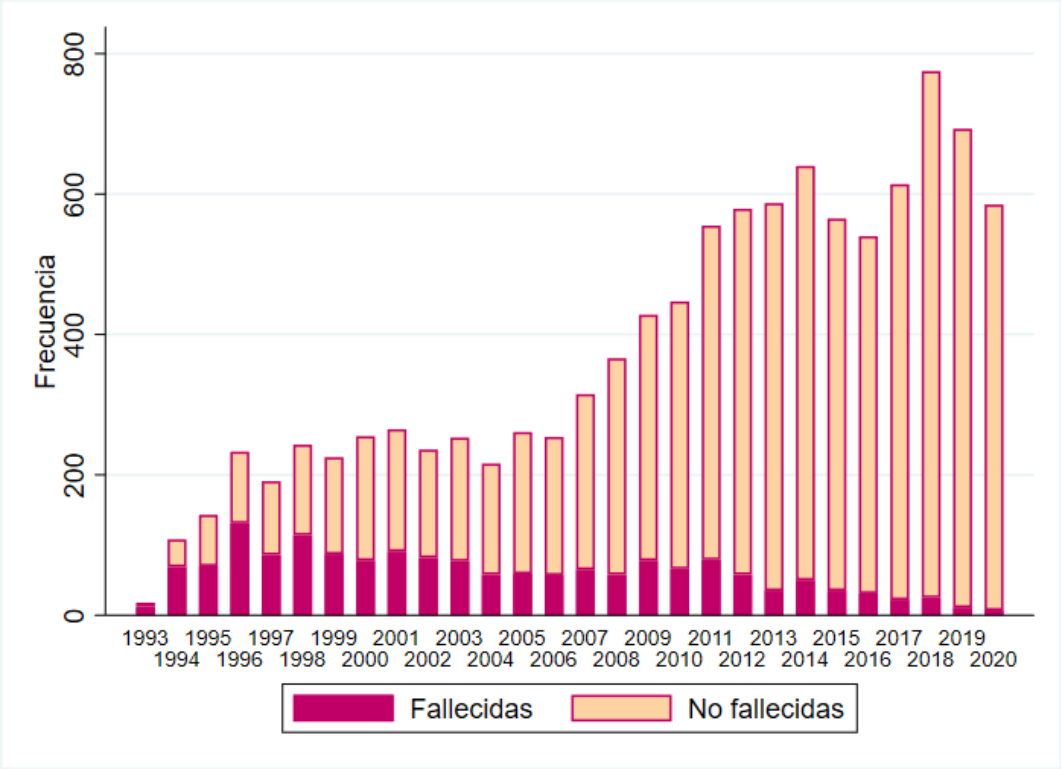

Figura 4.1: Distribución de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama según estatus vital al final del estudio, para cada año de diagnóstico.

Período temporal	No fallecida		Fallecida						Total
			Por cáncer de mama		Por otra causa		Total fallecidas		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
1993-1997	325	46,90	149	21,50	217	31,31	368	53,10	693
1998-2002	772	63,07	187	15,28	261	21,32	452	36,93	1224
2003-2007	983	75,67	169	13,01	145	11,16	316	24,33	1299
2008-2012	2036	85,73	135	5,68	197	8,29	339	14,27	2375
2013-2017	2773	94,13	70	2,38	99	3,36	173	5,87	2946
2018-2020	2010	97,91	15	0,73	26	1,27	43	2,09	2053

Tabla 4.1: Distribución de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama según estatus vital al final del estudio y causa de la muerte, por período temporal.

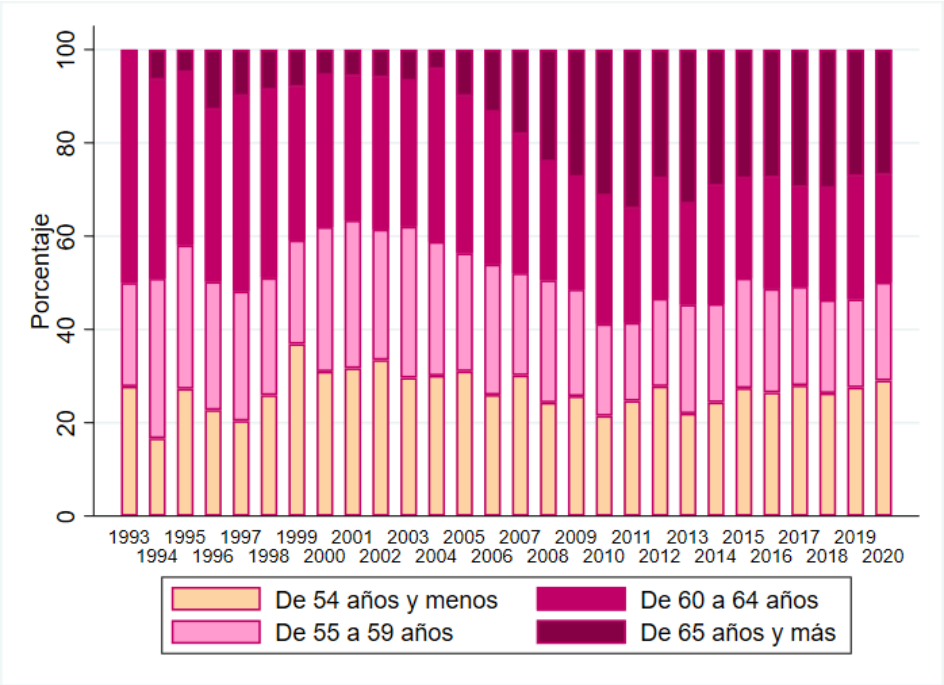

Figura 4.2: Distribución porcentual de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama según grupo de edad, para cada año de diagnóstico.

edad, entorno al 7,0 o 8,0 %, y desciende hasta el 4,3 % en las mujeres de 65 a 71 años.

En lo que se refiere a la ronda de exploración, el 26,0 % de las mujeres, 2.748, fueron diagnosticadas cuando participaban por primera vez en el Programa, el 70,0 % en una ronda sucesiva consecutiva y solo el 4,0 % en una ronda sucesiva no consecutiva. En la Figura 4.3 se ve la progresiva disminución del número de mujeres diagnosticadas en primera ronda de exploración. Esto se debe a que hasta 1998 no se alcanzó la cobertura de toda Galicia, por lo que durante ese período todos los municipios que se iban uniendo al Programa solo proporcionaban mujeres de primera ronda. Desde el 2010 el porcentaje de mujeres diagnosticadas en una ronda sucesiva se mantuvo entorno al 82 %.

En lo que concierne a mamografías previas al diagnóstico realizadas fuera del PGDPCM, el 84,5 % de las mujeres no se habían realizado ninguna, el 12,7 % se habían hecho una en los cinco años previos y el 2,8 % se habían realizado una hacía más de cinco años. Estos porcentajes, según la ronda de exploración, se recogen en la Tabla 4.3. El mayor porcentaje de mujeres que no se habían hecho una mamografía previa fuera del programa está en el grupo de diagnosticadas en una ronda sucesiva consecutiva. Este porcentaje también es mayoritario en el grupo de las mujeres de rondas sucesivas no consecutivas. En contraste, en el grupo de diagnosticadas en primera ronda el mayor porcentaje es el de las mujeres que se habían hecho una mamografía en los cinco años previos al diagnóstico.

Siguiendo con la ronda de exploración, en la Tabla 4.4 se muestra la distribución del estatus vital al final del estudio y la causa de la muerte en función del diagnóstico en primera ronda o sucesiva. El porcentaje de fallecidas es mayor en las diagnosticadas en primera ronda, 23,5 %, frente a las diagnosticadas en una ronda sucesiva, 13,3 %. Ocurre lo mismo con el porcentaje de fallecimientos por cáncer de mama, 10,4 % en las de primera ronda frente a 5,9 % en las de rondas sucesivas.

Con respecto al estadio del tumor en el momento del diagnóstico, el 14,2 % de las mujeres presen-

Grupo de edad	No fallecida		Fallecida						Total
			Por cáncer de mama		Por otra causa		Total fallecidas		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
49-54	2511	88,51	201	7,08	123	4,34	326	11,49	2837
55-59	2061	84,47	181	7,42	194	7,95	379	15,53	2440
60-64	2261	78,24	238	8,24	383	13,25	629	21,76	2890
65-71	2066	85,27	105	4,33	245	10,11	357	14,73	2423

Tabla 4.2: Distribución de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama según estatus vital al final del estudio y causa de la muerte, por grupo de edad.

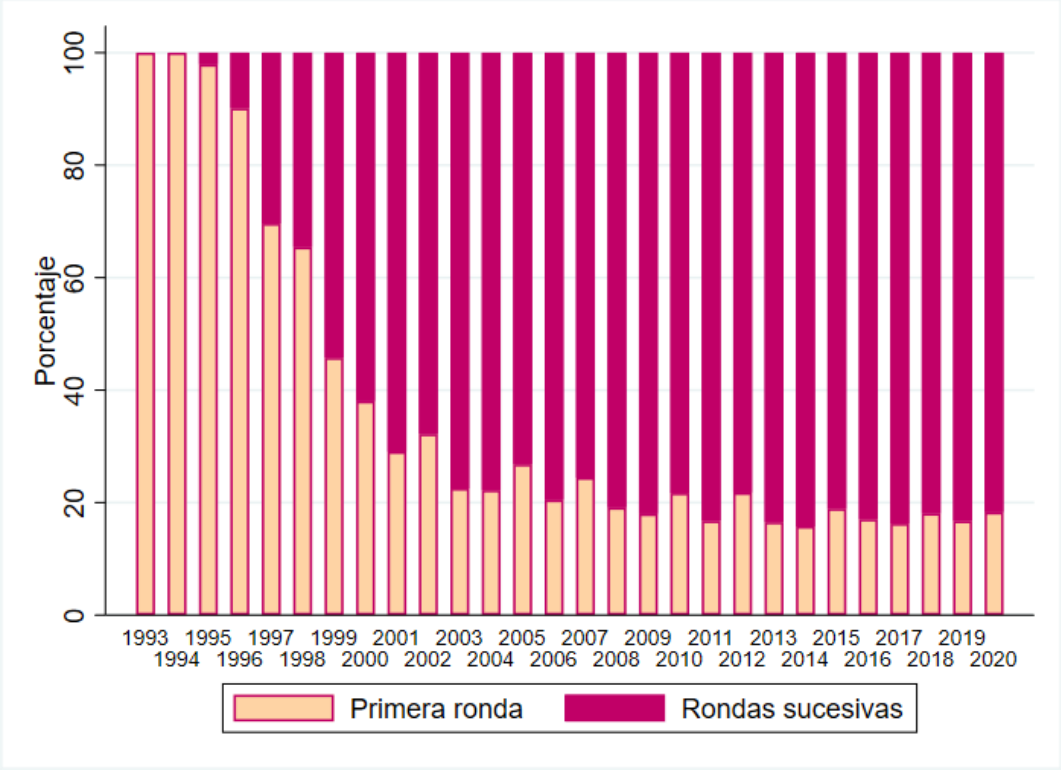

Figura 4.3: Distribución porcentual de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama según ronda de exploración (primera o sucesiva), para cada año de diagnóstico.

Mamografía fuera del Programa	Ronda de exploración					
	Primera		Sucesiva consecutiva		Sucesiva no consecutiva	
	n	%	n	%	n	%
No	780	39,88	7041	97,43	298	70,28
En los 5 años previos	913	46,68	181	2,50	125	29,48
Más de 5 años antes	263	13,45	5	0,07	1	0,24

Tabla 4.3: Distribución de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama según si se han realizado una mamografía previa, por ronda de exploración.

Ronda de exploración	No fallecida		Fallecida						Total
			Por cáncer de mama		Por otra causa		Total Fallecidas		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Primera	2103	76,53	287	10,44	354	12,88	645	23,47	2748
Sucesiva	6796	86,66	438	5,91	591	7,97	1046	13,34	7415

Tabla 4.4: Distribución de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama según su estatus vital al final del estudio y causa de la muerte, por ronda de exploración.

taban un estadio 0, el 52,0 % estadio I, el 25,4 % estadio II y solo el 6,7 % estadios III o IV, según la Tabla 4.5. Los únicos estadios en los que hay diferencias significativas (con un nivel de significación del 1 %) en las proporciones entre la primera ronda y una ronda sucesiva son el I (43,6 % vs. 54,9 %), IIA (20,1 % vs. 17,6 %), IIB (10,7 % vs. 5,9 %) y estadio desconocido (2,7 % vs. 1,4 %).

En cuanto a los cánceres invasores, el 66,3 % no tenían afectación ganglionar, el 33,3 % tenían AG y solo el 0,5 % (40 casos) tenían una AG desconocida.
La distribución del estadio para cada año de diagnóstico se muestra en la Figura 4.4. La distribución a lo largo de los años se mantiene relativamente uniforme, excepto en los primeros años.
Como se ve en la Tabla 4.6, al aumentar el estadio aumenta el porcentaje de fallecimientos, pasando del 11,3 % en estadio 0 al 55,8 % en el estadio IV. Ocurre lo mismo con el porcentaje de fallecimientos por cáncer de mama, 1,5 % en el estadio 0 y 51,2 % en el estadio IV.
Por otro lado, hay un 22,2 % de fallecimientos en el grupo de cáncer invasivo con AG y un 13,6 % en el grupo sin AG.

Estadio del tumor/AG	Ronda de exploración				Total		Valor p
	Primera		Sucesiva				
	n	%	n	%	n	%	
0	425	15,47	1077	13,73	1502	14,18	0,025
I	1199	43,63	4306	54,91	5505	51,98	0
IIA	552	20,09	1377	17,56	1929	18,22	0,003
IIB	294	10,70	465	5,93	759	7,17	0
IIIA	126	4,59	291	3,71	417	3,94	0,043
IIIB	20	0,73	33	0,42	53	0,50	0,05
IIIC	32	1,16	120	1,53	152	1,44	0,165
IV	25	0,91	61	0,78	86	0,81	0,507
Desconocido	75	2,73	112	1,43	187	1,77	0
Cáncer invasor con AG	829	36,73	2143	32,13	2972	33,29	
Cáncer invasor sin AG	1411	62,52	4504	67,53	5915	66,26	
Cáncer invasor con AG desconocida	17	0,75	23	0,34	40	0,45	

Tabla 4.5: Distribución de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama según estadio del tumor o afectación ganglionar (AG) en el momento del diagnóstico, por ronda de exploración. El valor p resulta de hacer la comparación de proporciones para cada estadio según ronda de exploración.

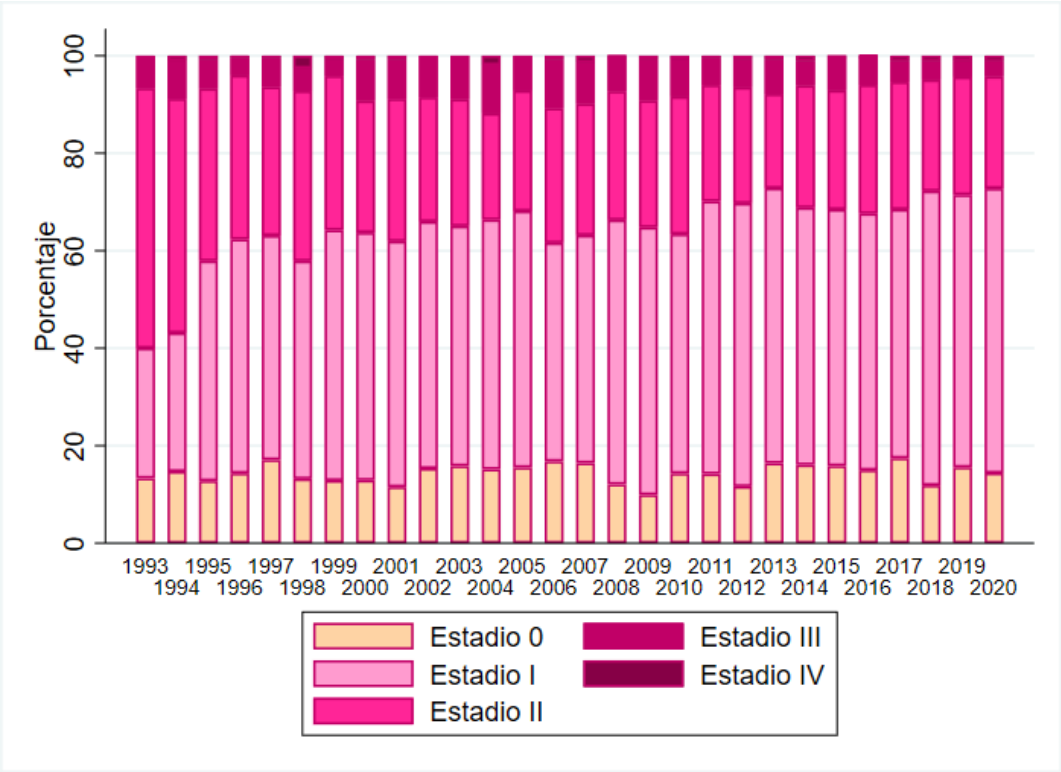

Figura 4.4: Distribución porcentual de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama según estadio del tumor, para cada año de diagnóstico.

Estadio del tumor/AG	No fallecida		Fallecida						Total
			Por cáncer de mama		Por otra causa		Total Fallecidas		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
0	1332	88,68	23	1,53	147	9,79	170	11,32	1502
I	4861	88,30	161	2,92	470	8,54	644	11,70	5505
IIA	1585	82,17	150	7,78	190	9,85	344	17,83	1929
IIB	563	74,18	130	17,13	64	8,43	196	25,82	759
IIIA	272	65,23	112	26,86	32	7,67	145	34,77	417
IIIB	26	49,06	18	33,96	9	16,98	27	50,94	53
IIIC	77	50,66	64	42,11	10	6,58	75	49,34	152
IV	38	44,19	44	51,16	4	4,65	48	55,81	86
Desconocido	145	77,54	23	12,30	19	10,16	42	22,46	187
Cáncer invasivo con AG	2312	77,79	423	14,23	230	7,74	660	22,21	2972
Cáncer invasivo sin AG	5109	86,37	246	4,16	546	9,23	806	13,63	5915
Cáncer invasivo con AG desconocida	24	60	11	27,50	5	12,50	16	40	40

Tabla 4.6: Distribución de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama según estadio tumoral o afectación ganglionar, según estatus vital al final del estudio y causa de la muerte.

4.2. Análisis de supervivencia

Como se ve en la Figura 4.5, la supervivencia de las mujeres es bastante buena, decrece lentamente, llegando entorno al 80 % en los últimos años de seguimiento. Siguiendo la Tabla 4.7, la supervivencia específica a los cinco años es del 98 %, a los 10 del 94 %, a los 15 del 90 % y a los 29 del 83 %.

Si se analiza la supervivencia específica en función del período temporal (Figura 4.6) se ve como la supervivencia mejora conforme avanza el período. En 1998-2002 y 2003-2007 la supervivencia es muy similar. Utilizando la generalización del test de Fleming-Harrington se obtiene que hay diferencias significativas ($p < 0,001$) en la supervivencia específica en función del período temporal.

Diferenciando por grupo de edad, también con el test de Fleming-Harrington generalizado, se obtiene que no hay diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,65$) en la supervivencia según grupo de edad. En la Figura 4.7 se ve como las funciones de supervivencia son muy similares.

En referencia a la ronda de exploración (primera o sucesiva), en la Figura 4.8 se aprecia como el grupo de mujeres diagnosticadas en una ronda sucesiva tiene una mejor supervivencia. En este caso si existen diferencias significativas ($p = 0,0072$) entre las supervivencias de los dos grupos.

En cuanto al estadio, el test de Fleming-Harrington detecta diferencias significativas ($p < 0,001$) en la supervivencia de los cinco grupos. En la Figura 4.9 se ve como empeora la supervivencia conforme avanza el estadio del tumor al diagnóstico. Realizando un test de tendencia ($p < 0,001$) se confirma

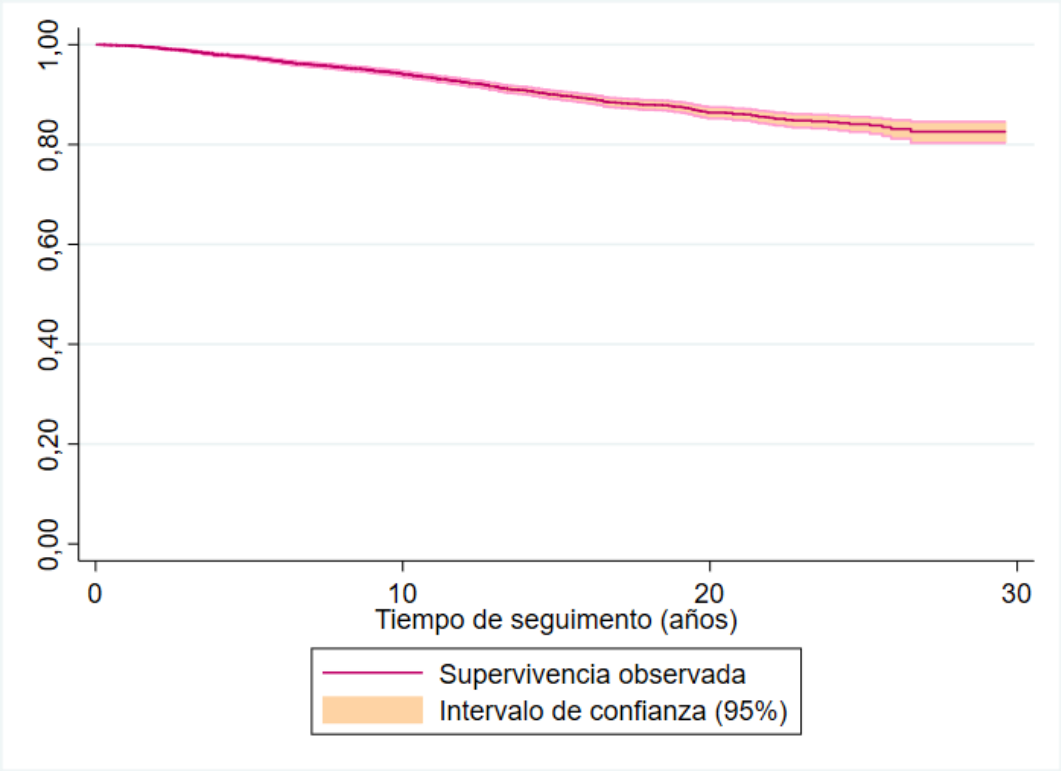

Figura 4.5: Supervivencia específica e intervalo de confianza al 95 % de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama por el PGDPCM.

Años	En riesgo	Fallecimientos	Sup. Específica	IC 95 %	
1	10543	17	0,9984	0,9974	0,9990
5	8041	243	0,9749	0,9716	0,9779
10	4821	470	0,9412	0,9357	0,9463
15	2468	628	0,8996	0,8911	0,9075
20	1235	700	0,8640	0,8522	0,8750
25	332	721	0,8409	0,8250	0,8554

Tabla 4.7: Supervivencia específica con su intervalo de confianza al 95 % según los años de seguimiento.

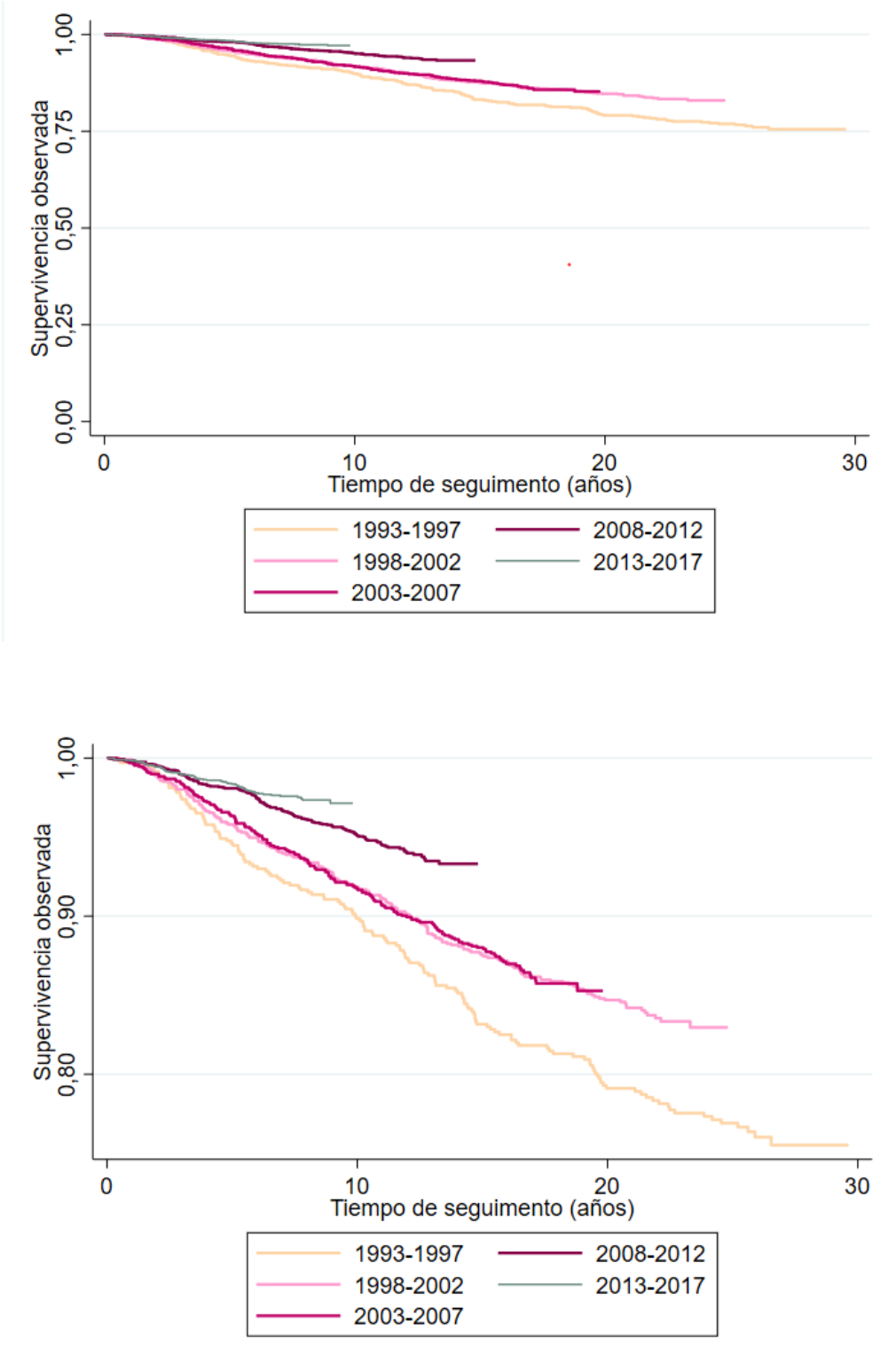

Figura 4.6: Supervivencia específica en función del período temporal (arriba). Ampliación de la gráfica de arriba.

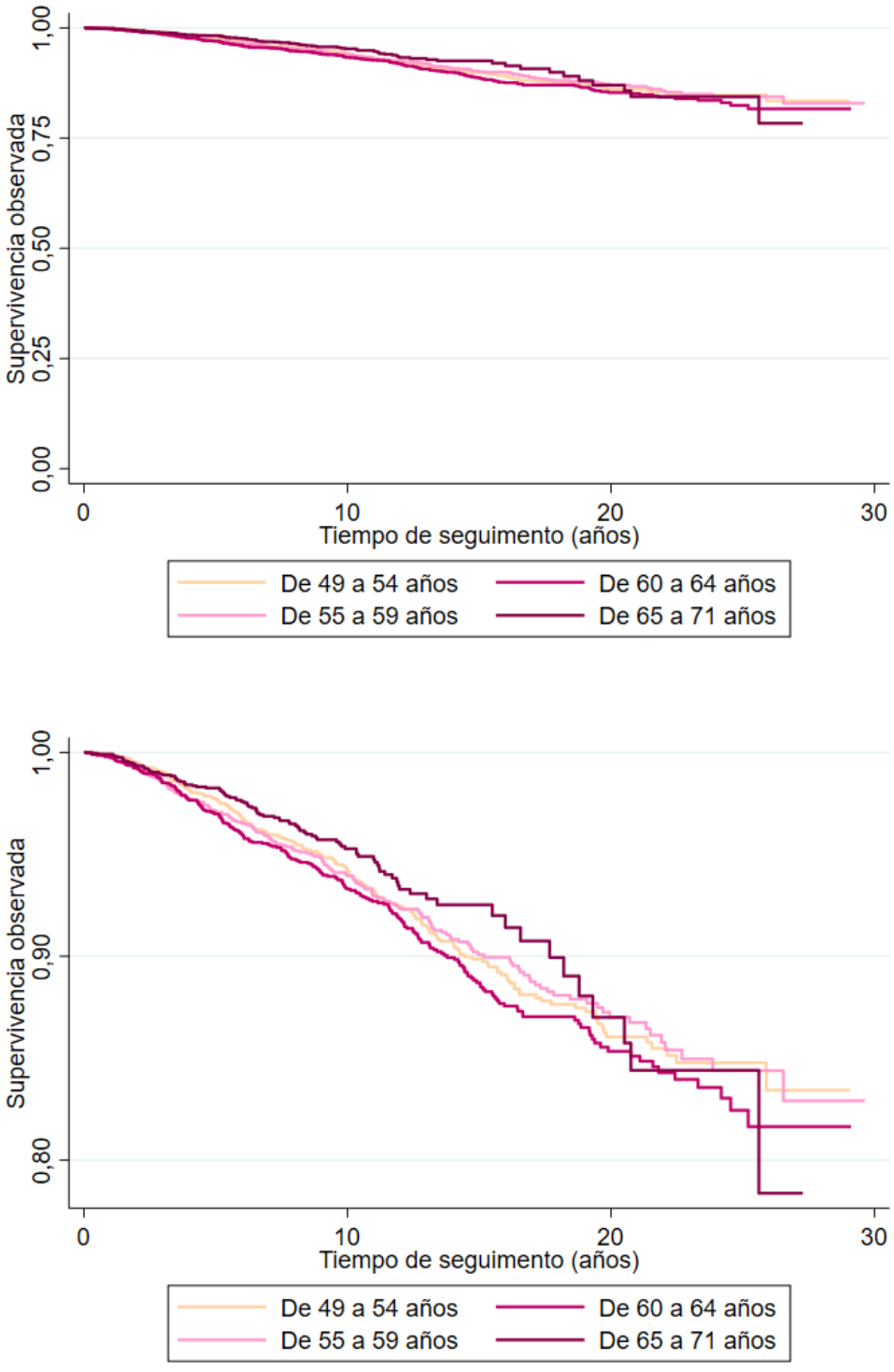

Figura 4.7: Supervivencia específica en función del grupo de edad (arriba). Ampliación de la gráfica de arriba.

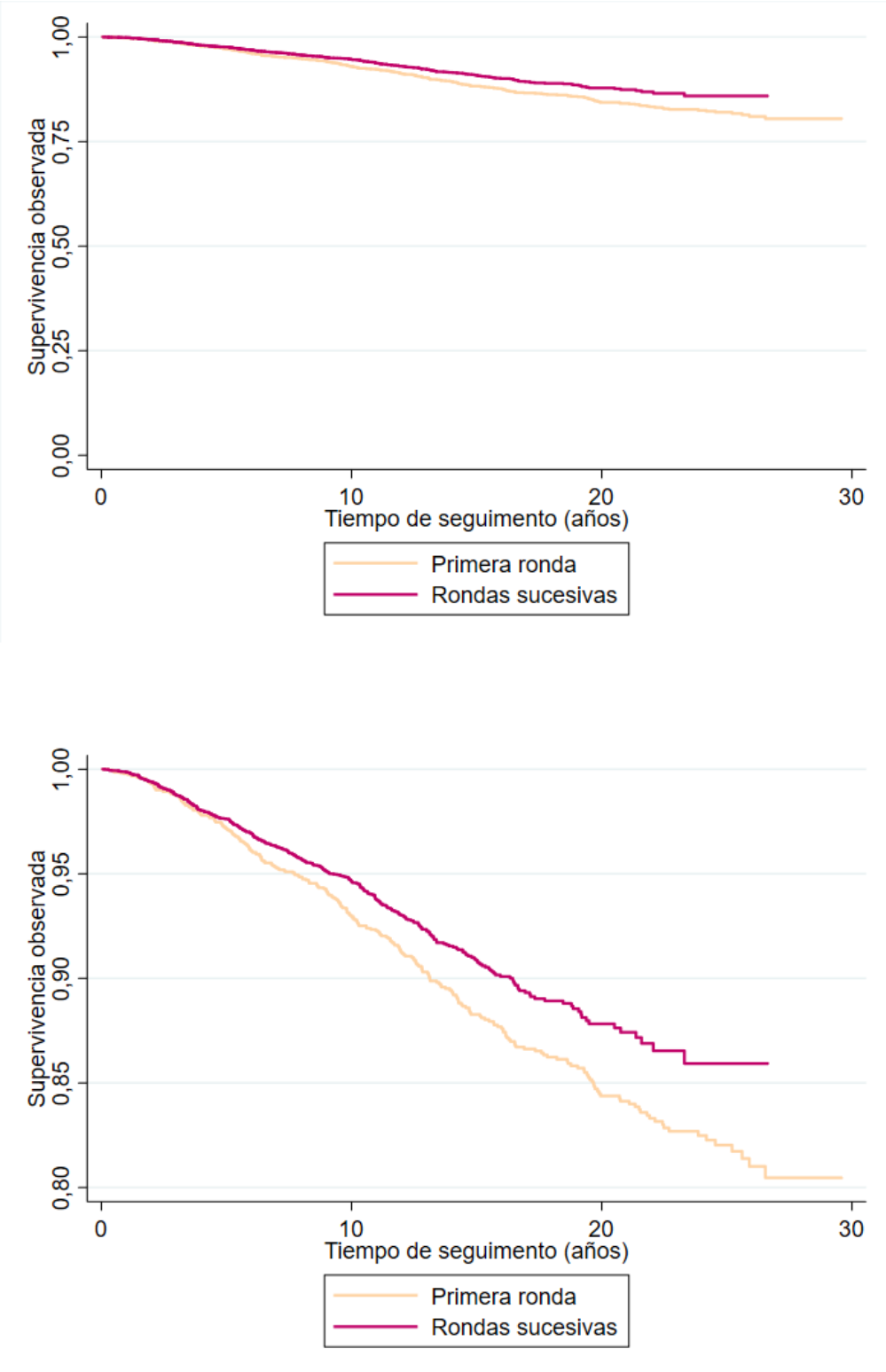

Figura 4.8: Supervivencia específica en función de la ronda de exploración (arriba). Ampliación de la gráfica de arriba.

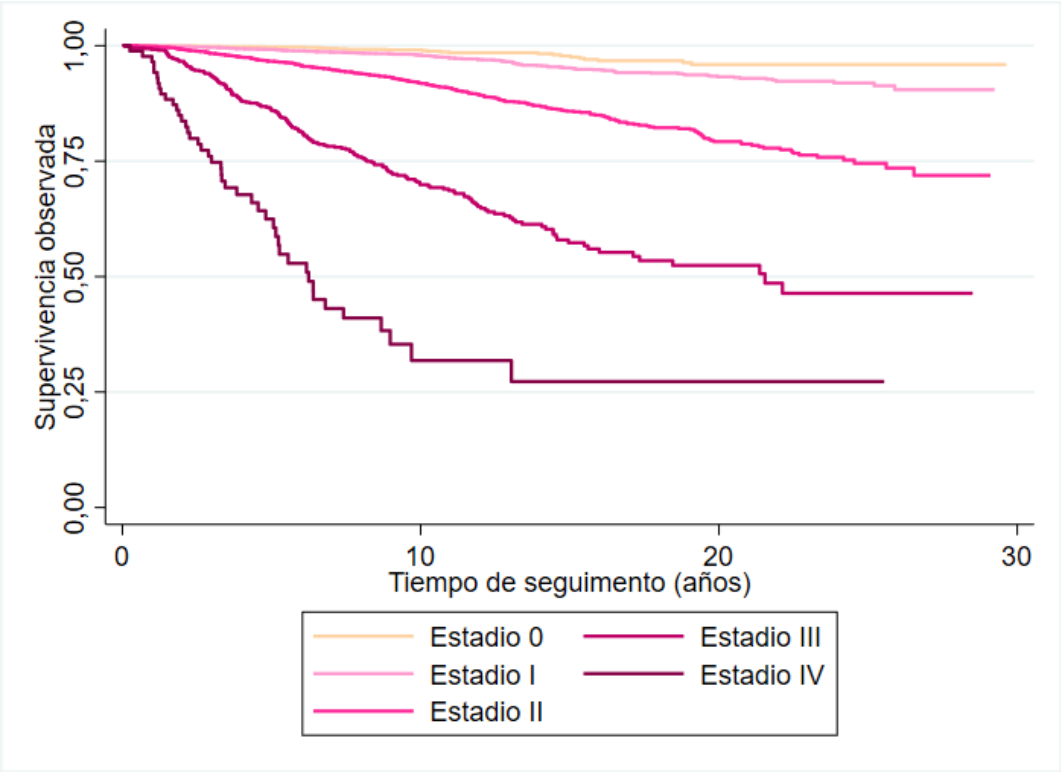

Figura 4.9: Supervivencia específica en función del estadio.

que la supervivencia empeora significativamente conforme empeora el estadio.

Para terminar, en la Tabla 4.8 se muestra la supervivencia específica a 5, 10, 15 y 20 años en función del período temporal, grupo de edad, ronda de exploración y estadio. Aunque no hay grandes cambios entre la supervivencia a 5 y a 10 años, destaca el caso de estadios avanzados, pues la supervivencia de las mujeres con tumores en estadio III pasa del 86,0 % al 70,0 % y en estadio IV se reduce del 63,0 % a casi la mitad, 32,0 %. Son estos dos grupos de mujeres los que presentan una menor supervivencia específica a las 5 años, pues el resto se mantienen en valores por encima del 95,0 %. Ocurre lo mismo a los 10 años, a excepción de los estadio III y IV, la supervivencia en todos los grupos está por encima del 90,0 %. En conclusión, el cáncer de mama tiene una buena supervivencia específica a los 5 y 10 años, aunque empeora notablemente en las mujeres con estadios avanzados.

Variable	5 años	10 años	15 años	20 años
Período				
1993-1997	0,95 (0,93-0,96)	0,90 (0,87-0,92)	0,83 (0,80-0,86)	0,79 (0,76-0,82)
1998-2002	0,96 (0,95-0,97)	0,92 (0,90-0,93)	0,88 (0,86-0,89)	0,85 (0,83-0,87)
2003-2007	0,96 (0,95-0,97)	0,92 (0,90-0,93)	0,88 (0,86-0,90)	-
2008-2012	0,98 (0,97-0,99)	0,95 (0,94-0,96)	-	-
2013-2017	0,98 (0,98-0,99)	-	-	.
Grupo de edad				
49-54	0,98 (0,97-0,98)	0,94 (0,93-0,95)	0,90 (0,88-0,91)	0,86 (0,84-0,88)
55-59	0,97 (0,96-0,98)	0,94 (0,93-0,95)	0,90 (0,88-0,92)	0,87 (0,85-0,89)
60-64	0,97 (0,96-0,98)	0,93 (0,92-0,94)	0,89 (0,87-0,90)	0,85 (0,83-0,87)
65-71	0,98 (0,98-0,99)	0,95 (0,94-0,96)	0,93 (0,91-0,94)	0,87 (0,82-0,91)
Ronda de exploración				
Primera	0,97 (0,97-0,98)	0,93 (0,92-0,94)	0,88 (0,87-0,90)	0,84 (0,82-0,86)
Sucesiva	0,98 (0,97-0,98)	0,95 (0,94-0,95)	0,91 (0,90-0,92)	0,88 (0,86-0,89)
Estadio				
0	1,00 (0,99-1,00)	0,99 (0,98-1,00)	0,98 (0,96-0,99)	0,96 (0,94-0,97)
I	0,99 (0,99-0,99)	0,98 (0,97-0,98)	0,95 (0,94-0,96)	0,93 (0,92-0,94)
II	0,97 (0,96-0,97)	0,92 (0,91-0,93)	0,86 (0,84-0,88)	0,79 (0,76-0,82)
III	0,86 (0,83-0,89)	0,70 (0,66-0,74)	0,57 (0,52-0,63)	0,52 (0,46-0,58)
IV	0,63 (0,50-0,72)	0,32 (0,19-0,45)	0,27 (0,14-0,42)	0,27 (0,14-0,42)

Tabla 4.8: Supervivencia específica a 5, 10, 15 y 20 años con el intervalo de confianza al 95 %, para el grupo de edad, ronda de exploración, estadio y período temporal.

Capítulo 5

Resultados REGAT

Durante este Capítulo se lleva a cabo el segundo análisis, la comparación de la supervivencia en función de los distintos grupos de diagnóstico. Con los datos del REGAT, en la Sección 5.1 se compara el grupo del Programa con el de cáncer de intervalo y al margen. En la Sección 5.2 se comparan las mujeres del Programa con las de fuera. Para acabar, en la Sección 5.3 se compara a la mujeres participantes del PGDPCM con las mujeres al margen de él. Para ello, en las tres secciones se hacen análisis de supervivencia y se ajustan modelos de Cox.

5.1. Comparación PGDPCM, cáncer de intervalo y al margen

En los años 2015 y 2016 se diagnosticaron en Galicia 2.010 nuevos tumores de mama en mujeres entre 49 y 71 años. El grupo mayoritario es el de mujeres diagnosticadas por el Programa (54,7 %), seguido del de las diagnosticadas al margen (26,2 %), y de los cánceres de intervalo (19,1 %).

En el período de seguimiento, hasta el 31 de octubre de 2022, fallecieron 137 mujeres por cáncer de mama, lo que supone una tasa de mortalidad de 10,5 por 1.000 mujeres-año. En la Tabla 5.1 se muestran las tasas de mortalidad en función de los grupos, para el cáncer de mama y por todas las causas. Se observa que en los grupos de cáncer de intervalo y al margen las tasas de mortalidad por cáncer de mama son mayores (18,3 y 20,6) que en el grupo del Programa (3,4). Ocurre lo mismo con la tasa de mortalidad por todas las causas, 23,7, 26,7 y 8,6, respectivamente.

Grupo	Casos		Fallecimiento cáncer de mama			Fallecimiento todas las causas	
	n	%	Personas-año	Fallecimientos	Tasa mortalidad	Fallecimientos	Tasa mortalidad
PGDPCM	1099	54,68	7342,08	25	3,41	63	8,58
Cáncer de intervalo	384	19,10	2402,95	44	18,31	57	23,72
Al margen del PGDPCM	527	26,22	3294,32	68	20,64	88	26,71
Participantes del PGDPCM	1483	73,78	9745,03	69	7,08	120	12,31
Fuera del PGDPCM	911	45,32	5697,28	112	19,66	145	25,45

Tabla 5.1: Distribución de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama por grupo y tasas de mortalidad por 1.000 mujeres-año en cada grupo, por cáncer de mama y por todas las causas.

En la Figura 5.1 se representa la supervivencia específica de cada grupo, calculada con el método

de Kaplan-Meier. Se observa como la supervivencia de las mujeres del Programa es mejor que la de los otros dos grupos. El grupo al margen y el de cáncer de intervalo presentan una supervivencia bastante similar.
Con la generalización del test de Fleming-Harrington se concluye que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre las tres curvas. La supervivencia a los cinco años es del 98,0 % para las mujeres del Programa y del 90,0 % para los otros dos grupos (Tabla 5.2).

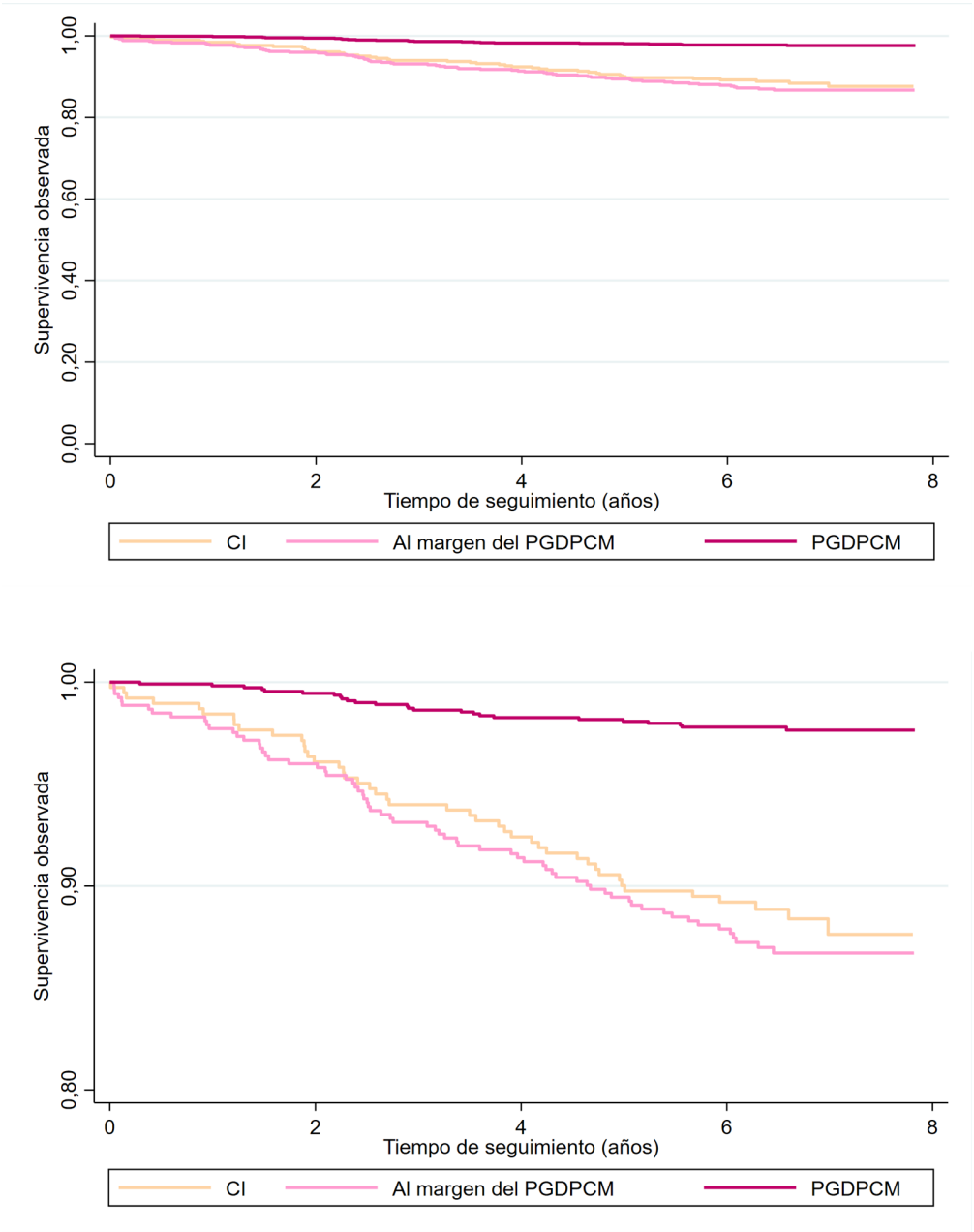

Figura 5.1: Supervivencia específica para las mujeres del Programa, con cáncer de intervalo y al margen del Programa (arriba). Ampliación de la gráfica de arriba.

	5 años	6 años	7 años
PGDPCM	0,98 (0,97-0,99)	0,98 (0,97-0,99)	0,98 (0,97-0,98)
Cáncer de intervalo	0,90 (0,87-0,93)	0,89 (0,86-0,92)	0,88 (0,84-0,91)
Al margen del PGDPCM	0,90 (0,87-0,92)	0,88 (0,85-0,90)	0,87 (0,83-0,89)
Participantes PGDPCM	0,96 (0,95-0,97)	0,96 (0,94-0,97)	0,95 (0,94-0,96)
Fuera PGDPCM	0,90 (0,88-0,92)	0,89 (0,86-0,90)	0,87 (0,85-0,89)

Tabla 5.2: Supervivencia específica e intervalo de confianza al 95 % a los 5, 6 y 7 años de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, según grupo de diagnóstico.

La distribución de los casos en función del grupo de edad al diagnóstico, en cada uno de los tres grupos, se recoge en la Tabla 5.3. La distribución es similar en los dos grupos de participantes en el PGDPCM (CI y PGDPCM), pero difiere en el grupo al margen. Los grupos extremos (49 a 54 y 65 a 71 años) son los que tienen más casos, especialmente en el grupo al margen del Programa.
En la Figura 5.2 se muestra la supervivencia específica para cada uno de los grupos de edad, en función del grupo de mujeres. Con el test de Fleming-Harrington se confirma que hay diferencias significativas (todos los $p < 0{,}01$) entre las curvas de supervivencia para todos los grupos de edad considerados. En todos ellos el grupo del Programa presenta mejor supervivencia que los otros dos.

Respecto al estadio del tumor al diagnóstico (Tabla 5.4), el PGDPCM detectó tumores con estadios menos avanzados, con un 92,7 % de estadio II o inferior. En los grupos de cáncer de intervalo y al margen del Programa este porcentaje desciende a 79,1 % y 75,9 %, respectivamente.
Con la Figura 5.3 y la generalización del test de Fleming-Harrington se concluye que las curvas de supervivencia de los tres grupos no son significativamente distintas ($p > 0{,}01$ en todos los casos) en cada uno de los estadios. Si en vez de considerar un nivel de significación del 1 % se considera el 5 %, se obtiene que hay diferencias significativas en las curvas de supervivencia de los grupos en los estadios II y IV.

Modelos Para comparar la supervivencia de los tres grupos ajustando por las características de los grupos, se ajustó un modelo de Cox. Sin incluir ninguna variable de ajuste y estableciendo el grupo del Programa como referencia se obtiene que al comparar las mujeres con cáncer de intervalo o las del grupo al margen con las del Programa, el riesgo se multiplica por 5,3 y 6,0, respectivamente (Tabla 5.5). Además ambos valores son significativos ($p < 0,001$ para los dos casos).
Al ajustar el modelo incluyendo el grupo de edad y el estadio, los coeficientes de los grupos de edad resultaron no significativos. Nótese que en este caso la variable estadio tiene cuatro categorías, pues se unen los estadios 0 y I. En la Tabla 5.5 se recogen los riesgos obtenidos con un modelo de Cox ajustando solo por la variable estadio. El riesgo relativo se redujo con respecto al modelo anterior, tanto para el grupo de cáncer de intervalo (2,8) como para el grupo al margen (2,2), ambos significativos. En este caso el pasar de estadio 0 o I a estadio IV provoca que el riesgo se multiplique por 93,1. Todos los riesgos del modelo siguen siendo significativos.

Grupo de edad	Grupo						Total	
	PGDPCM		Cáncer de intervalo		Al margen del PGDPCM			
	n	%	n	%	n	%	n	%
49-54	296	26,93	108	28,13	192	36,43	596	29,65
55-59	252	22,93	88	22,92	81	15,37	421	20,95
60-64	248	22,57	77	20,05	87	16,51	412	20,5
65-71	303	27,57	111	28,91	167	31,69	581	28,91

Tabla 5.3: Distribución de los casos según grupo de edad, por grupo de diagnóstico.

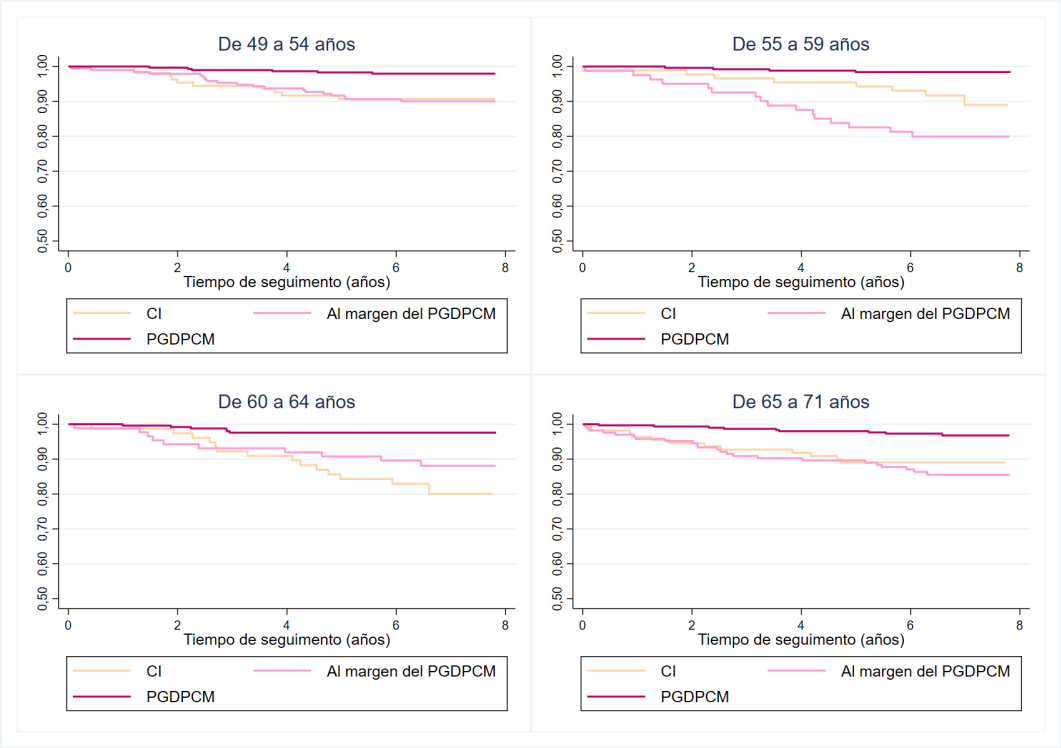

Figura 5.2: Supervivencia específica en función del grupo de diagnóstico, por grupo de edad.

Estadio	Grupo						Total	
	PGDPCM		Cáncer de intervalo		Al margen del PGDPCM			
	n	%	n	%	n	%	n	%
0	121	12,3	16	4,85	38	8,58	175	9,96
1	565	57,42	114	34,55	152	34,31	831	47,3
2	226	22,97	131	39,7	146	32,96	503	28,63
3	66	6,71	53	16,06	62	14	181	10,3
4	6	0,61	16	4,85	45	10,16	67	3,81

Tabla 5.4: Distribución de los casos según estadio, por grupo de diagnóstico.

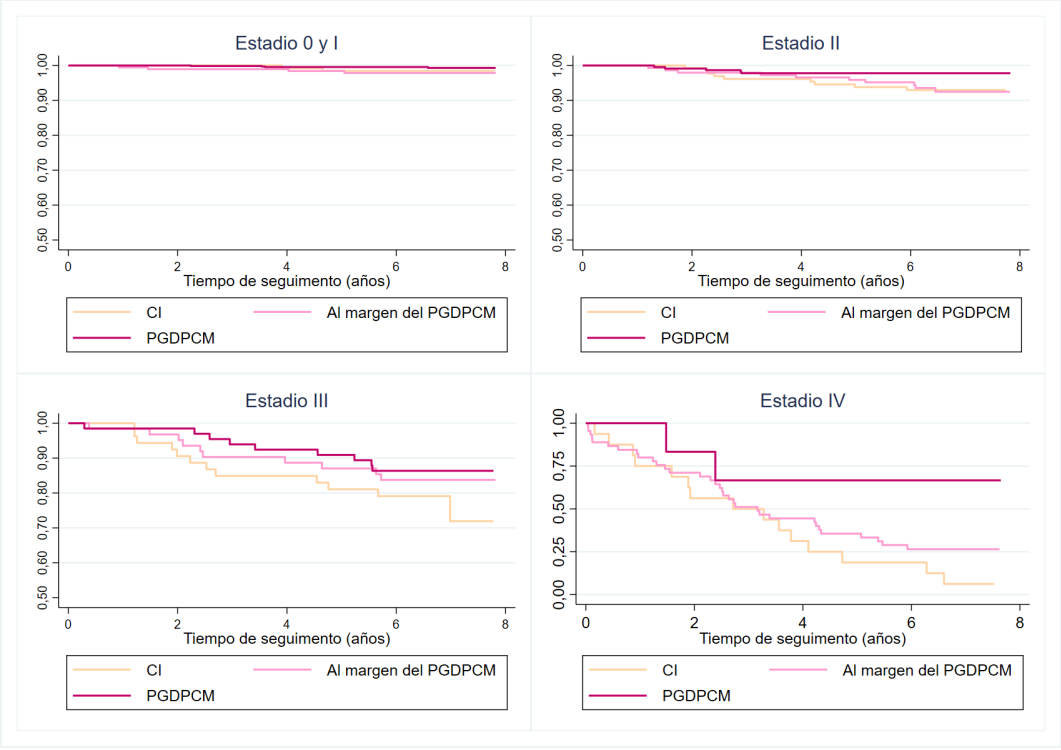

Figura 5.3: Supervivencia específica en función del grupo de diagnóstico, por estadio.

Modelo con grupo				
Grupo	HR	IC 95 %		p
PGDPCM	1,00			
Cáncer de intervalo	5,30	3,25	8,66	<0,001
Al margen del PGDPCM	6,02	3,81	9,52	<0,001
Modelo con grupo y estadio				
Grupo	HR	IC 95 %		p
PGDPCM	1,00			
Cáncer de intervalo	2,78	1,59	4,85	<0,001
Al margen del PGDPCM	2,17	1,26	3,74	<0,01
Estadio				
0 y I	1,00			
II	4,00	1,89	8,41	<0,001
III	14,30	6,92	29,55	<0,001
IV	93,12	45,45	190,78	<0,001

Tabla 5.5: Riesgos relativos obtenidos a partir de los modelos de regresión de Cox ajustando solo por grupo de diagnóstico y por grupo de diagnóstico y estadio, intervalo de confianza al 95 % y valores p.

Validación El cumplimiento de la hipótesis de riesgos proporcionales se evaluó en Stata con el test basado en residuos de Schoenfeld (instrucción `estat phtest`), que contrasta la hipótesis nula de pendiente cero de los residuos para cada una de las covariables y a nivel global. Con el comando `stphplot` se hace un log-log plot de $-\log(-\log(S(t)))$ frente a $\log(t)$, confirmándose, si las curvas son paralelas, que se verifican los riesgos proporcionales. Para comparar la supervivencia específica con la esperada se utiliza el comando `stcoxkm`.

Para el modelo sin variables de ajuste, el test basado en residuos de Schoenfeld indica que no se incumple el supuesto de riesgos proporcionales (p global$= 0,95$). Esta idea se confirma con el log-log plot, (Figura 5.4), pues las tres curvas parecen paralelas.

Otra forma de ver la hipótesis es analizando la supervivencia específica en comparación con la esperada, Figura 5.5. Las curvas son casi iguales en todos los grupos, por lo que no hay motivos para dudar de que los riesgos sean proporcionales.

Por último, la representación que utiliza los residuos de Cox-Snell, Figura 5.6, indica que el modelo ajusta los datos razonablemente, ya que la estimación de Nelson-Aalen del riesgo acumulado de los residuos es bastante similar a la recta $y = x$.
En lo que respecta al modelo ajustado por estadio, el test `estat phtest` indica que no se incumple la hipótesis de riesgos proporcionales (p global$= 0,95$). El modelo realiza un ajuste correcto, pues la estimación del riesgo acumulado de los residuos de Cox-Snell, Figura 5.7, se ciñe bastante a la bisectriz pese a existir algunas diferencias.

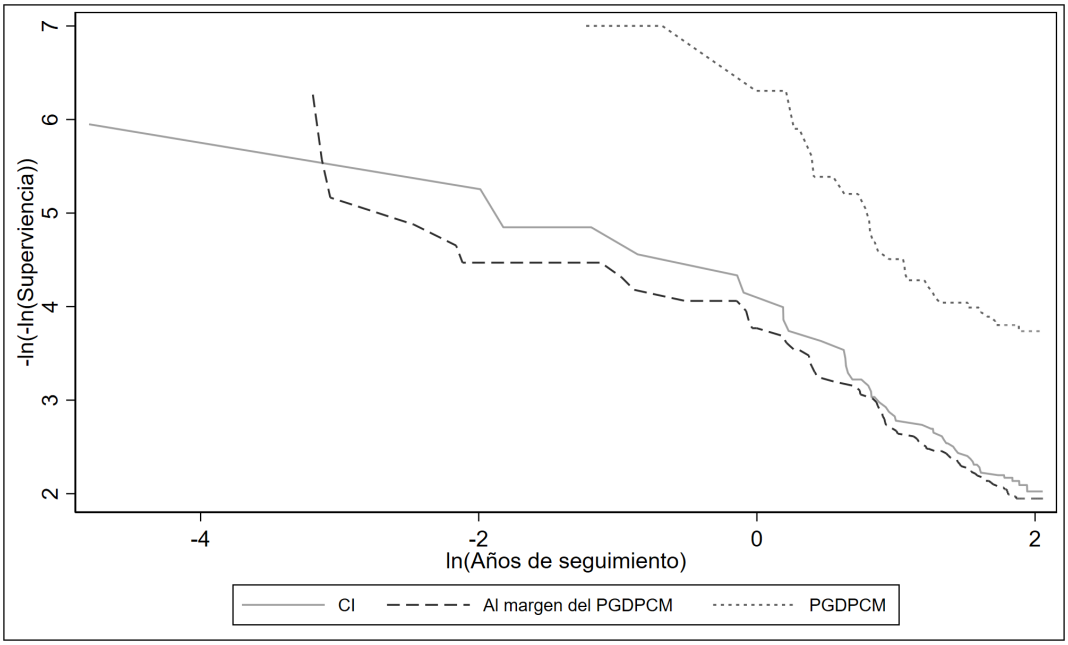

Figura 5.4: Log-log plot de $-\log(-\log(S(t)))$ frente a $\log(t)$, para el grupo del Programa, de cáncer de intervalo y al margen del Programa. Generado con `stphplot`.

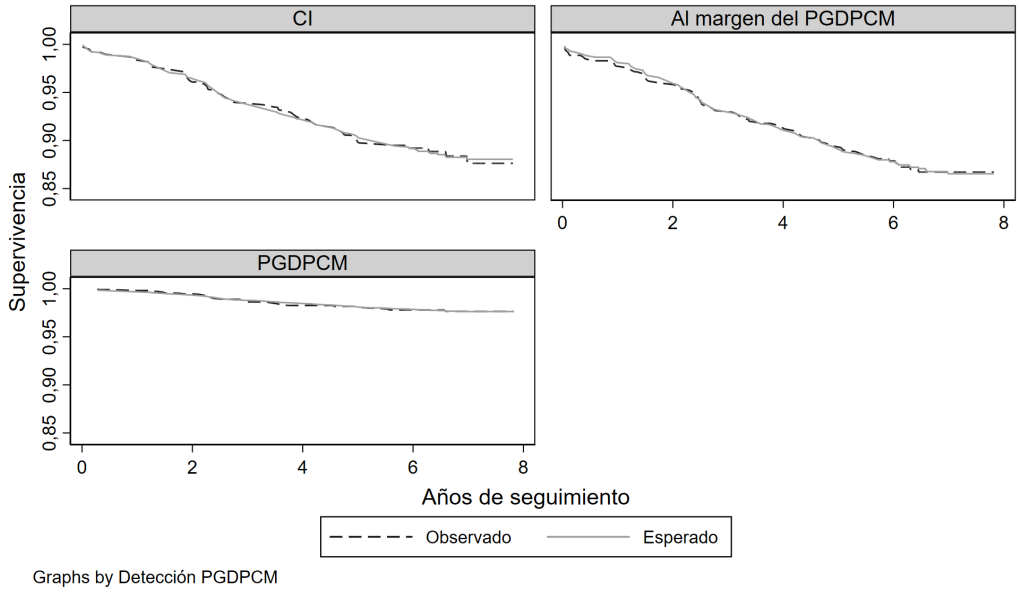

Figura 5.5: Supervivencia específica y esperada para los grupos del Programa, al margen y cáncer de intervalo. Generada con `stcoxkm`.

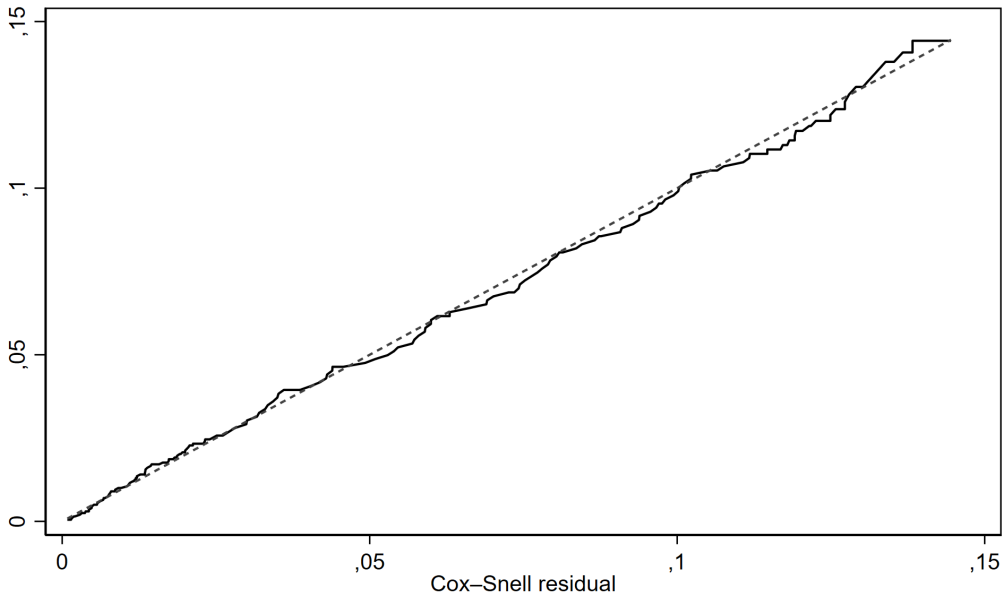

Figura 5.6: Estimador de Nelson-Aalen del riesgo acumulado de la muestra de residuos de Cox-Snell (azul) y recta $y = x$. Modelo para el grupo del Programa, al margen y cáncer de intervalo sin variables de ajuste.

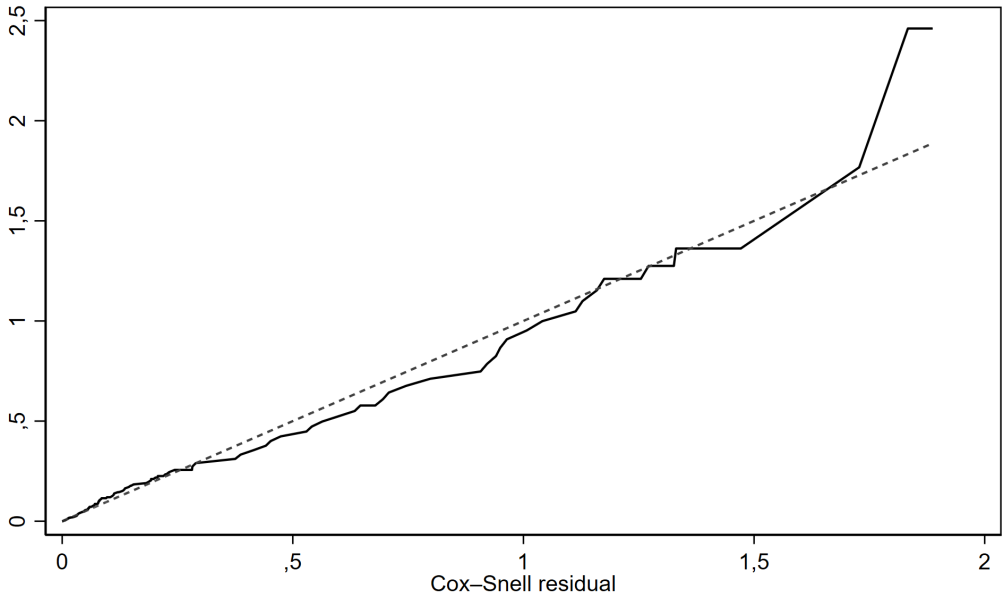

Figura 5.7: Estimador de Nelson-Aalen del riesgo acumulado de la muestra de residuos de Cox-Snell(azul) y recta $y = x$. Modelo para el grupo del Programa, al margen y cáncer de intervalo, ajustando por el estadio.

5.2. Comparación PGDPCM y fuera

En el período 2015-2016 el 54,7 % de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama fueron diagnosticadas por el Programa y el 45,3 % fuera de él. Como se ve en la Tabla 5.1, el grupo de fuera tiene una mayor tasa de mortalidad por cáncer de mama, 19,7 por 1.000 mujeres-año frente a 3,4 en el grupo del Programa. Ocurre lo mismo con la tasa de mortalidad por todas las causas, se reduce de 25,5 por 1.000 mujeres-año en el grupo de fuera a 8,6 en el del PGDPCM.

En la Figura 5.8 se ve como el grupo del Programa tiene mejor supervivencia específica que el de fuera. Con el test de Fleming-Harrington se confirma la existencia de diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre las curvas de los dos grupos.
A los cinco años la supervivencia es del 98,0 % para el grupo del Programa y baja hasta el 90,0 % para el grupo de fuera (Tabla 5.2).

Por grupo de edad, se muestra en la Tabla 5.6, una vez más, una concentración de casos en los grupos de los extremos. Esto se acentúa especialmente en el grupo de fuera del Programa.
Las curvas de supervivencia específica según el grupo, para los grupos de edad, Figura 5.9, son estadísticamente diferentes (todos los $p < 0,01$), según la generalización del test de Fleming-Harrington. En todos los casos la supervivencia del PGDPCM está por encima de la de fuera del Programa.

Por lo que respecta al estadio, Tabla 5.7, las mujeres del Programa tienen tumores con estadios menos avanzados. La supervivencia específica del grupo del Programa y del grupo de fuera, Figura 5.10, solo es estadísticamente diferente para las mujeres con estadio II ($p < 0,01$ Fleming-Harrington). En este grupo se ve que la supervivencia de las mujeres del Programa es mejor que la de las de fuera de él.

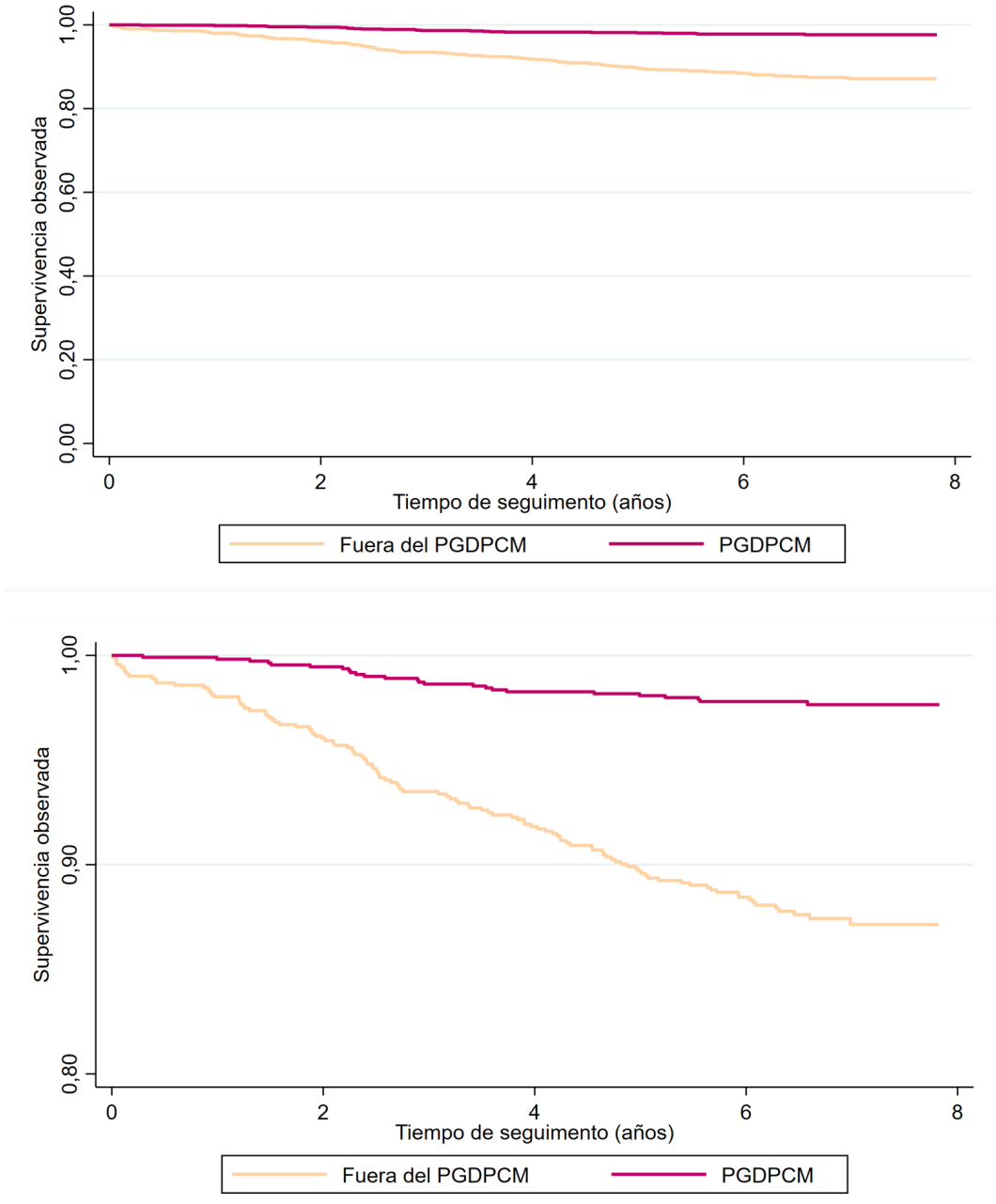

Figura 5.8: Supervivencia específica para las mujeres del Programa y fuera del Programa (arriba). Ampliación de la gráfica de arriba.

Grupo de edad	Grupo				Total	
	PGDPCM		Fuera del PGDPCM			
	n	%	n	%	n	%
49-54	296	26,93	300	32,93	596	29,65
55-59	252	22,93	169	18,55	421	20,95
60-64	248	22,57	164	18,00	412	20,50
65-71	303	27,57	278	30,52	581	28,91

Tabla 5.6: Distribución de los casos según grupo de edad para el PGDPCM y fuera.

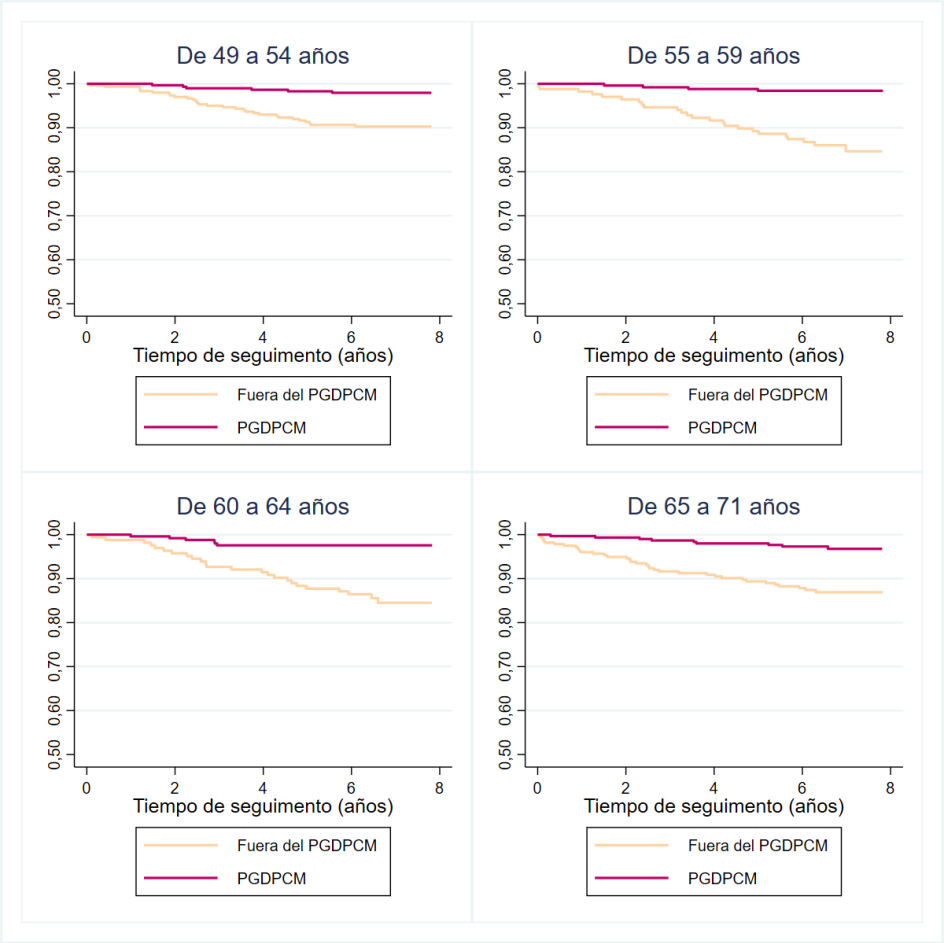

Figura 5.9: Supervivencia específica para las mujeres del Programa y fuera, por grupo de edad.

Estadio	Grupo				Total	
	PGDPCM		Fuera del PGDPCM			
	n	%	n	%	n	%
0	121	12,3	54	6,99	175	9,96
I	565	57,42	266	34,41	831	47,30
II	226	22,97	277	35,83	503	28,63
III	66	6,71	115	14,88	181	10,3
IV	6	0,61	61	7,89	67	3,81

Tabla 5.7: Distribución de los casos según estadio, para las mujeres fuera y dentro del Programa.

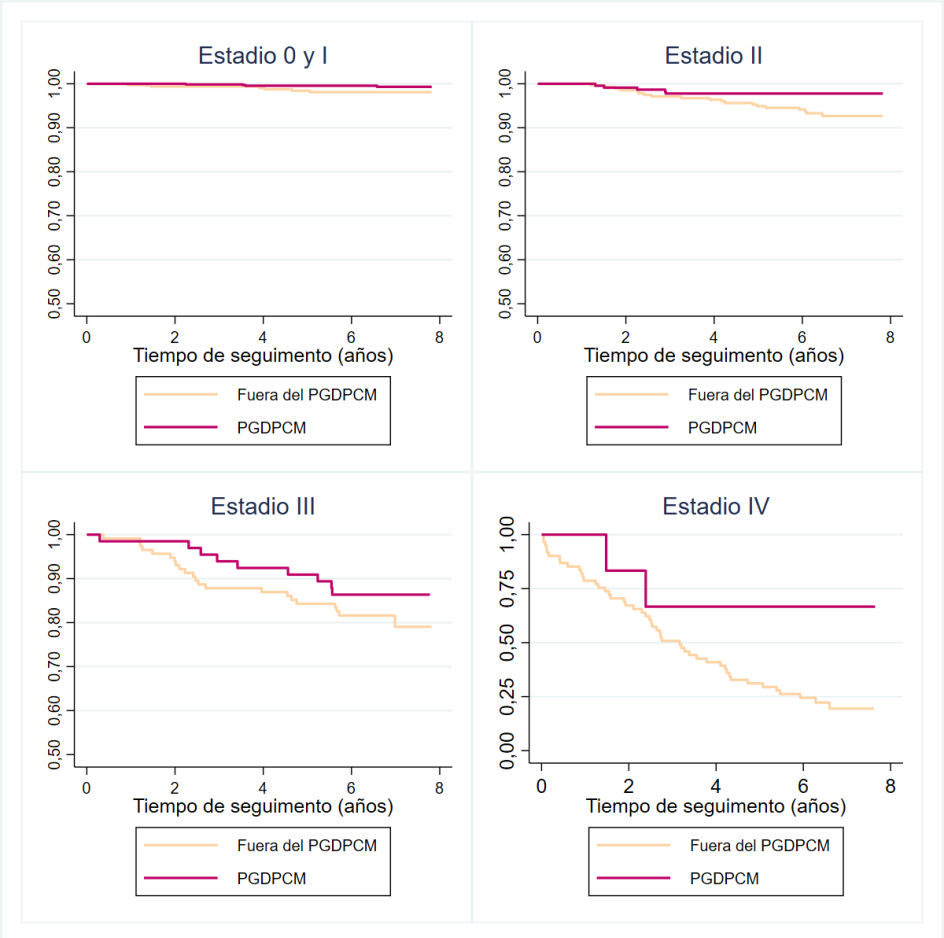

Figura 5.10: Supervivencia específica para las mujeres del Programa y de fuera, por estadio.

Modelos Ajustando un modelo de Cox estableciendo el grupo del Programa como referencia, se obtiene que, al pasar de las mujeres diagnosticadas por el Programa a las mujeres diagnosticadas fuera, el riesgo se multiplica por 5,7 (Tabla 5.8). Incluyendo como variable de ajuste el estadio (el grupo de edad no es significativo) este riesgo se reduce a 2,4 y sigue siendo significativo. Ahora al pasar de estadios 0 o I a estadio IV el riesgo se multiplica por 89,3.

Validación Tanto el modelo sin variables de ajuste como el modelo ajustado por estadio cumplen la hipótesis de riesgos proporcionales, según el test basado en los residuos de Schoenfeld, pues se tienen p-valores globales 0,96 y 0,92, respectivamente.
Las Figuras 5.11 y 5.12 confirman la verificación del supuesto de riesgos proporcionales para el modelo sin variables de ajuste, pues en la primera las curvas son razonablemente paralelas y en la segunda la supervivencia específica y predicha coincide casi exactamente para los dos grupos.
Para terminar, los residuos de Cox-Snell muestran que los dos modelos considerados son razonables. En concreto, el que ajusta por estadio, Figura 5.14 parece que se desvía un poco más que el otro, Figura 5.13.

Modelo con grupo				
Grupo	HR	IC 95 %		p
PGDPCM	1,00			
Fuera del PGDPCM	5,72	3,71	8,82	<0,001
Modelo con grupo y estadio				
Grupo	HR	IC 95 %		p
PGDPCM	1,00			
Fuera del PGDPCM	2,42	1,45	4,02	<0,001
Estadio				
0 y 1	1,00			
2	4,03	1,91	8,50	<0,001
3	14,41	6,97	29,78	<0,001
4	89,25	43,71	182,24	<0,001

Tabla 5.8: Riesgos relativos obtenidos a partir de los modelos de regresión de Cox ajustando por grupo de diagnóstico (PGDPCM y fuera) y grupo de diagnóstico y estadio, intervalo de confianza al 95 % y valores p.

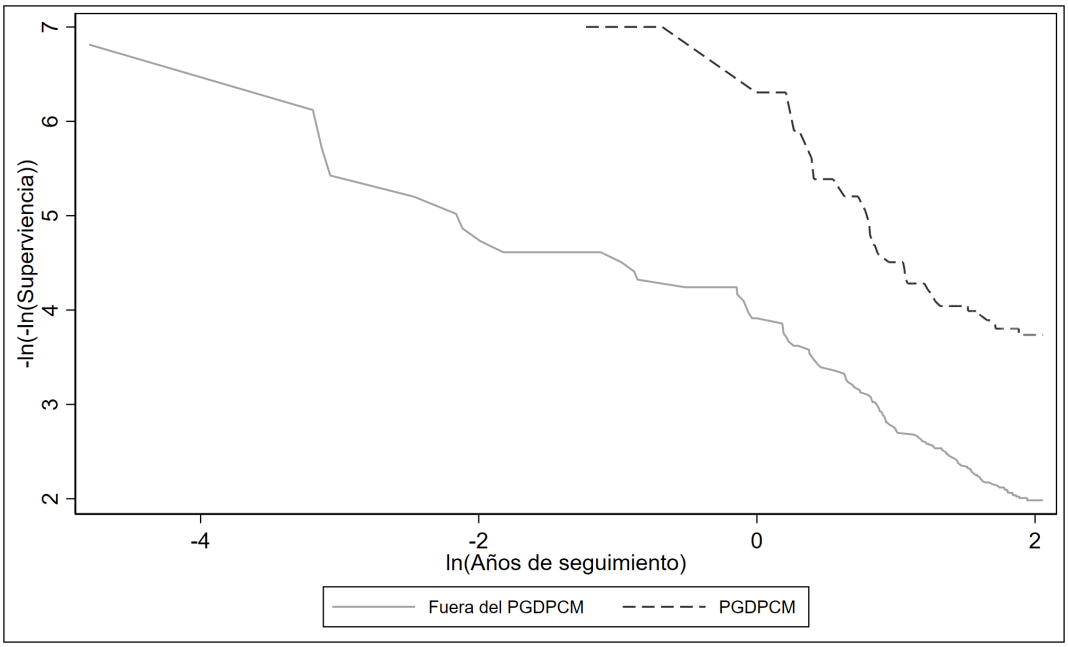

Figura 5.11: Log-log plot de $-\log(-\log(S(t)))$ frente a $\log(t)$, para el grupo del Programa y fuera. Generado con `stphplot`.

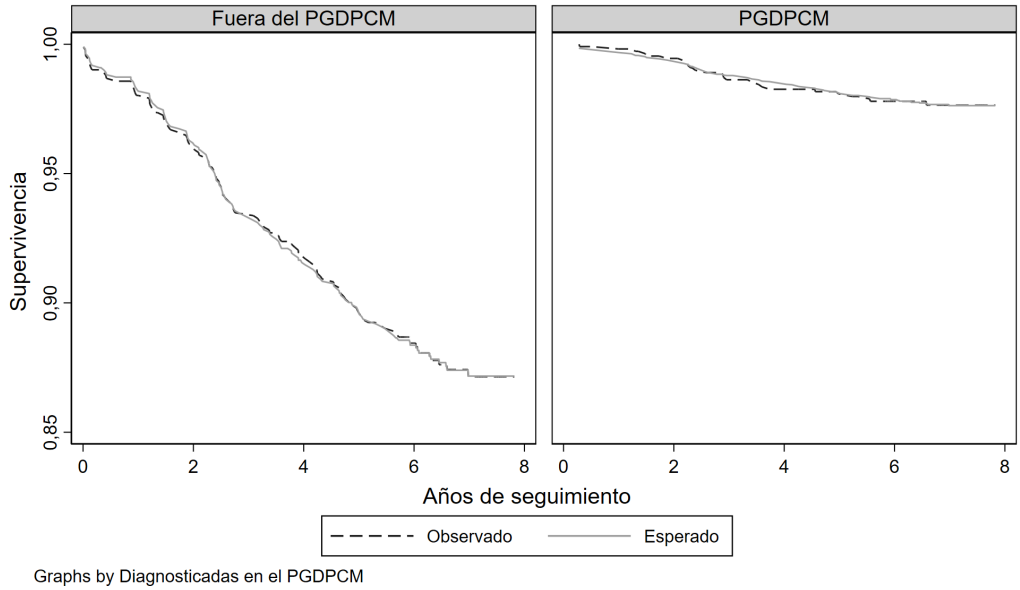

Figura 5.12: Supervivencia específica y esperada para los grupos del Programa y fuera. Generada con `stcoxkm`.

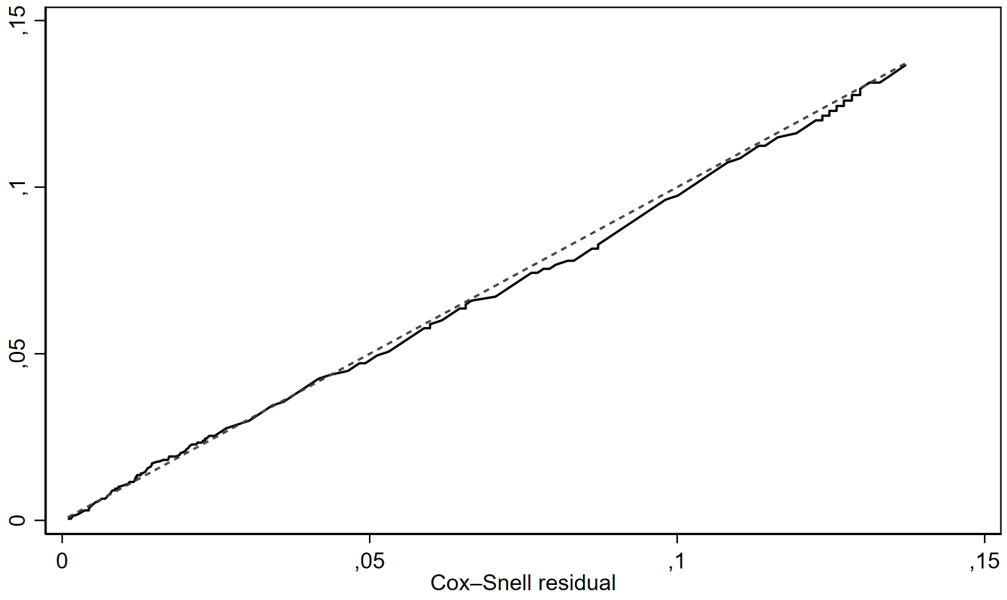

Figura 5.13: Estimador de Nelson-Aalen del riesgo acumulado de la muestra de residuos de Cox-Snell (azul) y recta $y = x$. Modelo para el grupo del Programa y fuera sin variables de ajuste.

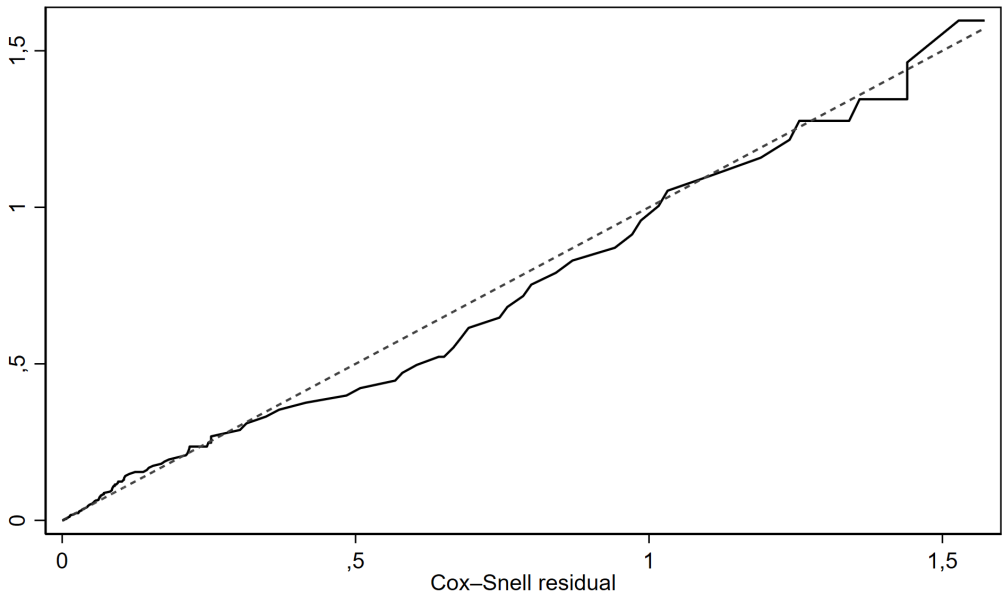

Figura 5.14: Estimador de Nelson-Aalen del riesgo acumulado de la muestra de residuos de Cox-Snell (azul) y recta $y = x$. Modelo para el grupo del Programa y fuera ajustando por estadio.

5.3. Comparación participantes en el PGDPCM y al margen

El 73,8 % de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama participaron en el Programa, mientras que el 26,2 % estuvieron al margen. En la Tabla 5.1 se ve que la tasa de mortalidad por cáncer de mama fue del 7,1 por 1.000 mujeres-año en el grupo de participantes del PGDPCM y asciende a 20,6 en el grupo al margen. La tasa de mortalidad por todas las causas pasa de 12,3 a 26,7 al pasar del grupo al margen al grupo de participantes del Programa.

La supervivencia específica de las participantes es mejor que la de las que están al margen, Figura 5.15. La generalización del test de Fleming-Harrington confirma que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre las dos curvas.
La supervivencia específica a los cinco años es de 96,0 % para las participantes del Programa y baja hasta 90,0 % para las que están al margen (Tabla 5.2).

En lo que concierne al grupo de edad, Tabla 5.9, la supervivencia específica para cada uno de los grupos se recoge en la Figura 5.16.
La generalización del test de Fleming-Harrington indica que las curvas supervivencia específica son estadísticamente diferentes para las participantes y al margen, para todos los grupos de edad salvo para el de 60 a 64 años ($p = 0,36$). En los casos en los que hay diferencias, la supervivencia de las participantes en el Programa es mejor que la de las que están al margen de él.

La Tabla 5.10 indica que a las mujeres participantes en el Programa se le detectan estadios menos avanzados.
La supervivencia específica para cada estadio, Figura 5.17, no presenta diferencias significativas para los grupos de participantes y al margen (test de Fleming-Harrington).

Modelos Ajustando un modelo de Cox estableciendo el grupo de participantes del Programa como referencia, se obtiene un riesgo relativo significativo de 2,9 para las mujeres del grupo al margen (Tabla 5.11). Incluyendo como variable de ajuste el estadio, este riesgo se reduce a 1,2 pero ya no es significativo. Ahora al pasar de estadios 0 o I a estadio IV el riesgo se multiplica por 125,8.

Validación En lo que concierne al modelo sin variables de ajuste, no parece haber problemas con el supuesto de riesgos proporcionales. El test de Schoenfeld obtiene un valor p global $= 0,85$, las curvas de la Figura 5.18 parecen paralelas y la supervivencia específica es casi igual que la esperada, Figura 5.19.
En este caso, siguiendo las representaciones basadas en Cox-Snell, parece que el modelo sin variables de ajuste representa mejor los datos que el modelo ajustando por estadio, Figuras 5.20 y 5.21.
El modelo con estadio tampoco parece fallar en la hipótesis de riesgos proporcionales, pues el `estat phtest` tiene un valor p global de 0,95.

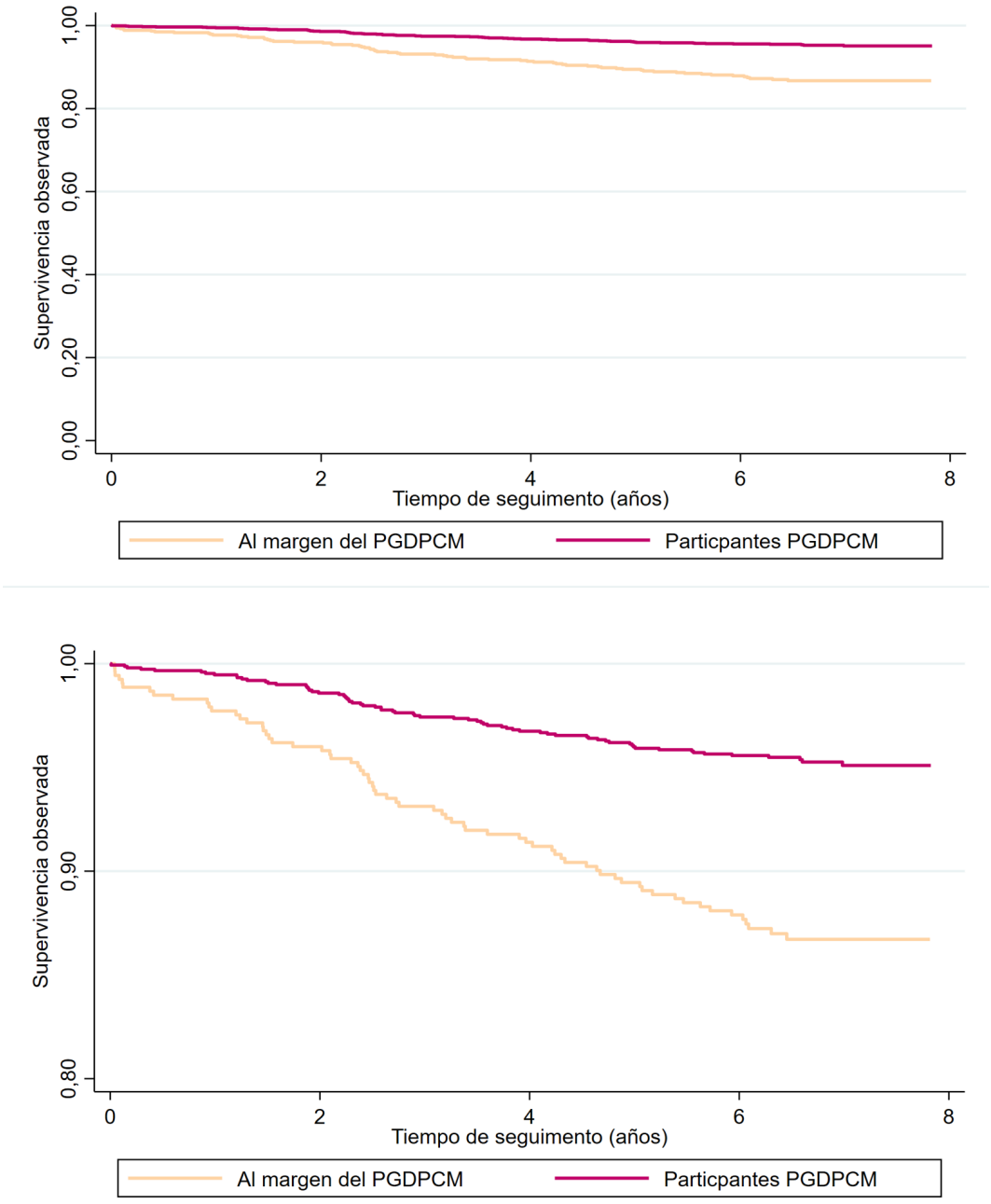

Figura 5.15: Supervivencia específica para las mujeres participantes en el Programa y al margen (arriba). Ampliación de la gráfica de arriba.

Grupo de edad	Grupo				Total	
	Participantes del PGDPCM		Al margen del PGDPCM			
	n	%	n	%	n	%
49-54	404	27,24	192	36,43	596	29,65
55-59	340	22,93	81	15,37	421	20,95
60-64	325	21,92	87	16,51	412	20,50
65-71	414	27,92	167	31,69	581	28,91

Tabla 5.9: Distribución de los casos según grupo de edad para participantes del PGDPCM y al margen.

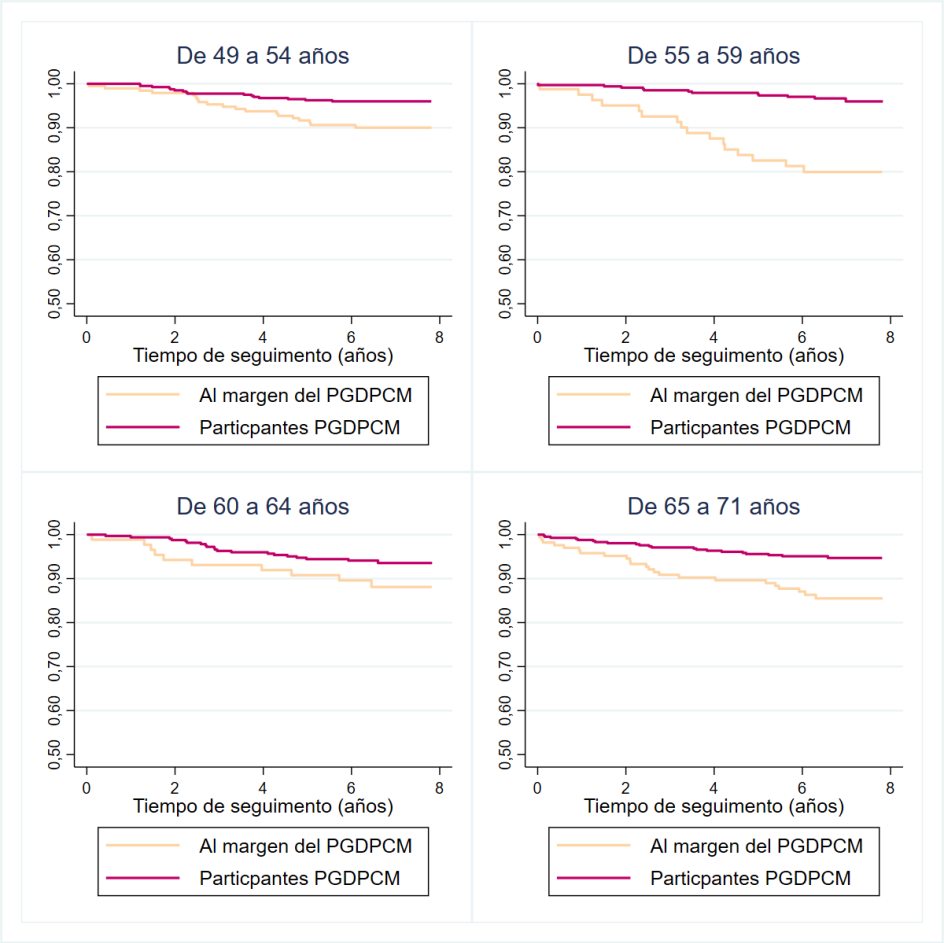

Figura 5.16: Supervivencia específica para las mujeres participantes y al margen del Programa, por grupo de edad.

Estadio	Grupo				Total	
	Participantes del PGDPCM		Al margen del PGDPCM			
	n	%	n	%	n	%
0	137	10,43	38	8,58	175	9,96
I	679	51,67	152	34,31	831	47,30
II	357	27,17	146	32,96	503	28,63
III	119	9,06	62	14,00	181	10,30
IV	22	1,67	45	10,16	67	3,81

Tabla 5.10: Distribución de los casos según estadio, para las mujeres participantes y al margen del Programa.

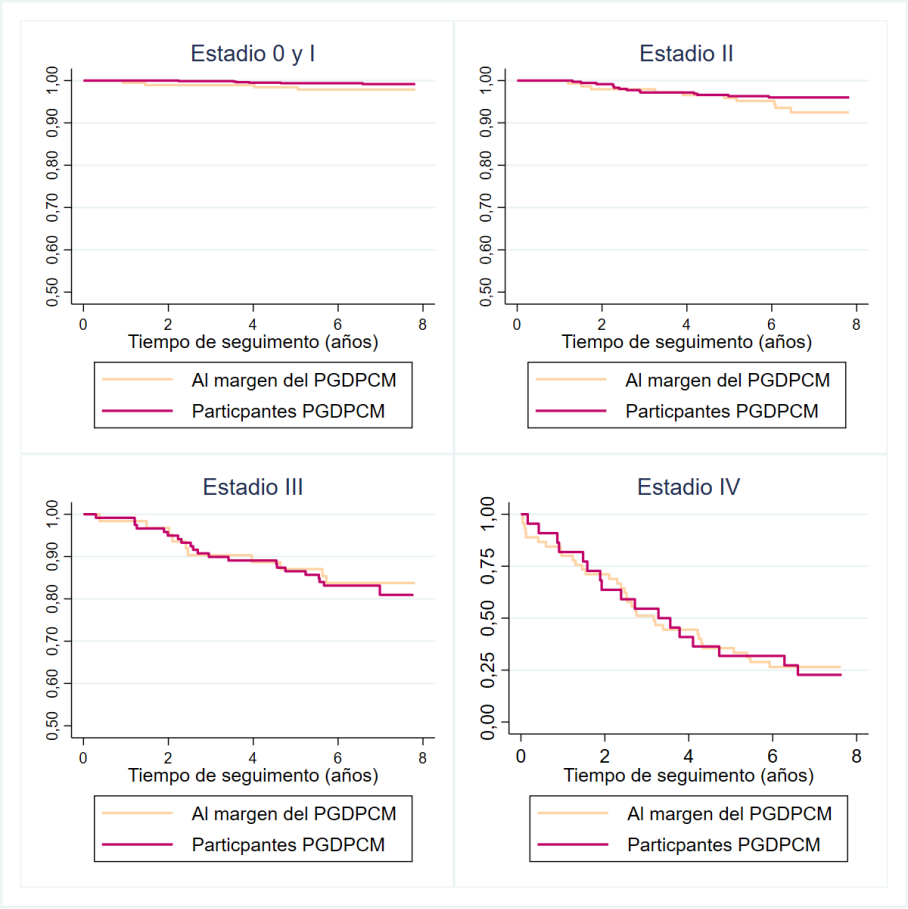

Figura 5.17: Supervivencia específica para las mujeres participantes en el Programa y al margen, por grupo de estadio.

Modelo con grupo				
Grupo	HR	IC 95 %		p
Participantes del PGDPCM	1,00			
Al margen del PGDPCM	2,91	2,08	4,06	<0,001
Modelo con grupo y estadio				
Grupo	HR	IC 95 %		p
Participantes del PGDPCM	1,00			
Al margen del PGDPCM	1,19	0,80	1,76	0,39
Estadio				
0 y I	1,00			
II	4,84	2,31	10,13	<0,001
III	18,16	8,88	37,16	<0,001
IV	125,81	61,95	255,50	<0,001

Tabla 5.11: Riesgos relativos obtenidos a partir de los modelos de regresión de Cox ajustando solo por grupo de diagnóstico (participantes PGDPCM y al margen) y por grupo de diagnóstico y estadio, intervalo de confianza al 95 % y valores p.

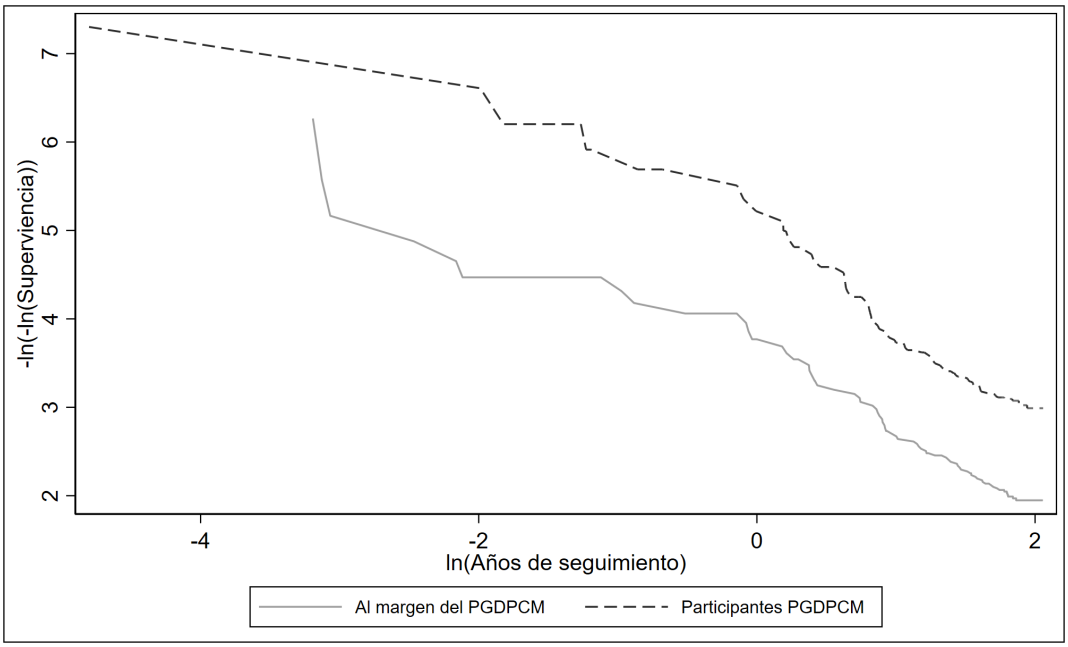

Figura 5.18: Log-log plot de $-\log(-\log(S(t)))$ frente a $\log(t)$, para el grupo de participantes del Programa y al margen. Generado con `stphplot`.

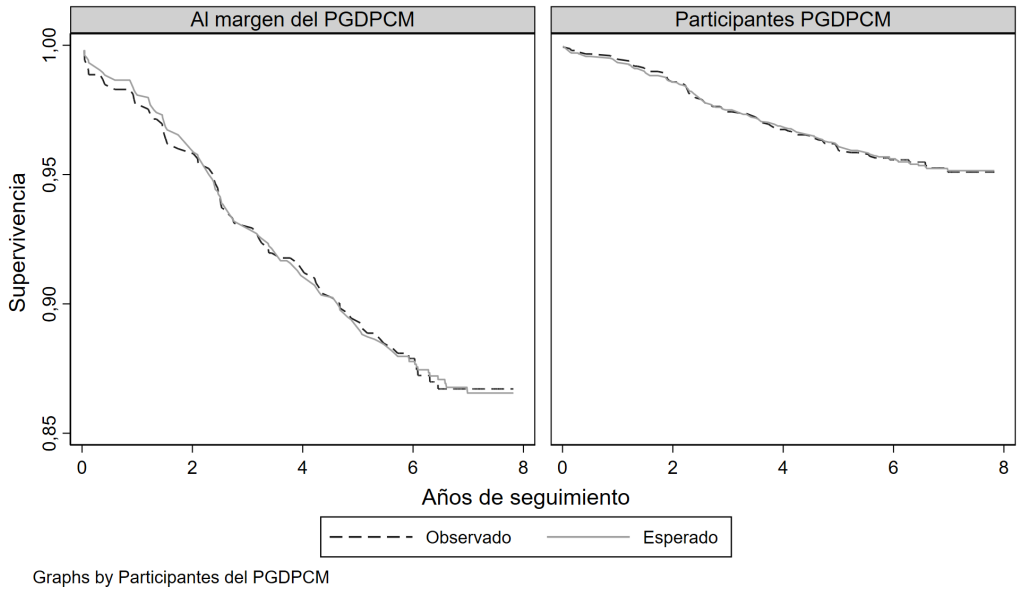

Figura 5.19: Supervivencia específica y esperada para los grupos de participantes del Programa y al margen. Generada con `stcoxkm`.

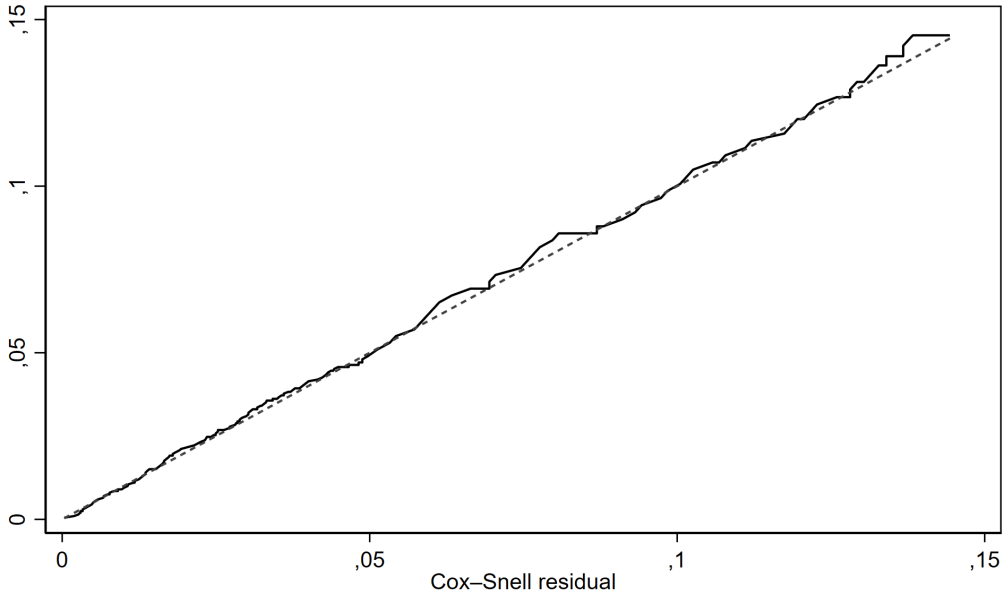

Figura 5.20: Estimador de Nelson-Aalen del riesgo acumulado de la muestra de residuos de Cox-Snell (azul) y recta $y = x$. Modelo para el grupo de participantes del Programa y al margen, sin variables de ajuste.

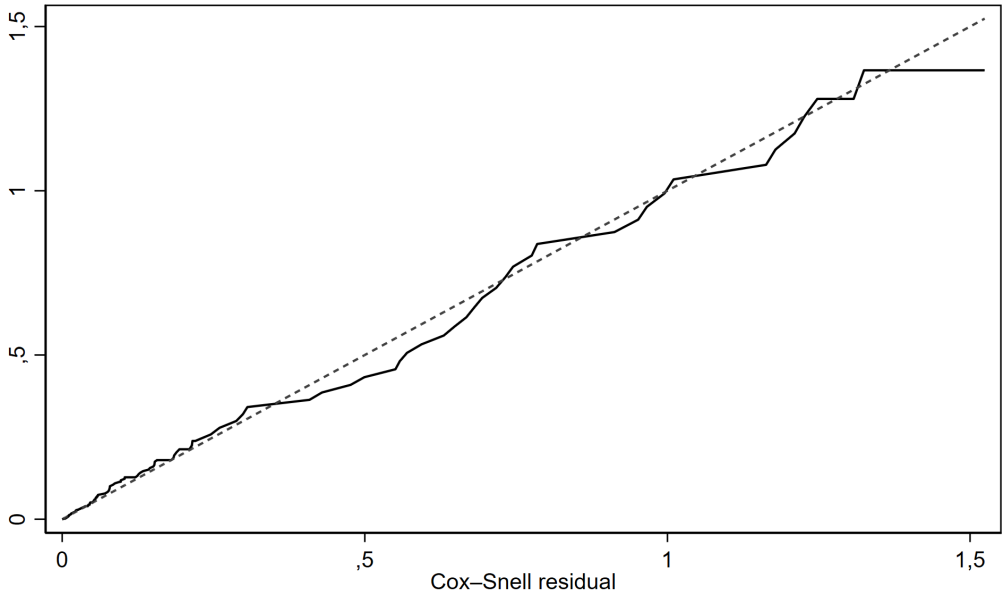

Figura 5.21: Estimador de Nelson-Aalen del riesgo acumulado de la muestra de residuos de Cox-Snell (azul) y recta $y = x$. Modelo para el grupo de participantes del Programa y al margen, ajustando por estadio.

Capítulo 6

Conclusiones

Para cerrar el trabajo y a modo de resumen, en este último Capítulo se presentan las conclusiones de los análisis realizados.

6.1. Análisis 1

- En el período 1993-2021 el PGDPCM detectó 10.590 mujeres de 49 a 71 años con cáncer de mama, y se observa una tendencia creciente en el número anual de diagnósticos, que pasó de una media mensual de 250 casos entre 1998 y 2007 a más de 600 desde 2013.
- Hasta el 31 de octubre de 2022 fallecieron 725 de estas mujeres a causa de su cáncer de mama, pero la tendencia en la mortalidad es decreciente.
- El 50 % de las mujeres tenían menos de 60 años en el momento del diagnóstico, el 26 % fueron diagnosticadas en primera ronda, más de la mitad (66 %) tenían un estadio 0 o I, y también un 66 % eran tumores invasivos sin afectación ganglionar.
- En general, las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama por el PGDPCM tienen buena supervivencia, con una supervivencia específica del 98 % a los 5 años, 94 % a los 10, 90 % a los 15 y 86 % a los 20.
- El grupo de edad al diagnóstico no influye en la supervivencia, que es peor en las mujeres diagnosticadas en primera ronda, y en las de estadio más avanzado. A lo largo del período de estudio, la supervivencia de las mujeres ha ido mejorando.

6.2. Análisis 2

6.2.1. Comparación PGDPCM, cáncer de intervalo y al margen

- En los años 2015 y 2016 se detectaron 2.010 nuevos tumores de mama en mujeres entre 49 y 71 años. El Programa diagnosticó el 55 % de estos tumores, el 19 % fueron cánceres de intervalo y el 26 % se detectaron al margen del PGDPCM.
- La distribución según grupo de edad es similar en los grupos de CI y PGDPCM, pero difiere en el grupo al margen. Los grupos extremos (49 a 54 y 65 a 71 años) son los que tienen más casos, el 59 % de las mujeres pertenecen a estos grupos.
- El PGDPCM detecta tumores con estadios menos avanzados, un 93 % son de estadio II o inferior. Este porcentaje desciende a 79 % y 76 % en los grupos de CI y al margen del Programa.

- Hasta el 31 de octubre de 2022 fallecieron 137 de las mujeres por cáncer de mama. Las tasas de mortalidad por cáncer de mama son mayores en el grupo de cáncer de intervalo (18,3 por 1.000 mujeres-año) y al margen (20,6) comparadas con las del Programa (3,4).
- La supervivencia de las mujeres del Programa es mejor (98,0 % a los 5 años) que la de los otros dos grupos (90 %), que presentan una supervivencia muy similar. Existen diferencias estadísticamente significativas entre las tres curvas.
- Hay diferencias significativas entre las curvas de supervivencia de los tres grupos de diagnóstico para todos los grupos de edad, siendo siempre mejor la del grupo del PGDPCM, seguida por las otras dos, que son parecidas. En función del estadio las diferencias no son significativas.
- Al comparar las mujeres con cáncer de intervalo o las del grupo al margen con las del Programa, el riesgo obtenido con el modelo de Cox se multiplica por 5,3 y 6,0, respectivamente. Ajustando por el estadio el riesgo relativo se reduce a 2,8 para el grupo de cáncer de intervalo y a 2,2 para el grupo al margen.

6.2.2. Comparación PGDPCM y fuera

- En el periodo 2015-2016, el 55 % de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama fueron diagnosticadas por el Programa y el 45 % fuera de él.
- Respecto al grupo de edad, hay una concentración de casos en los grupos de los extremos. El 55 % de mujeres del Programa pertenecen a estos grupos, mientras que en las de fuera suponen el 64 %.
- Las mujeres del PGDPCM tienen estadios menos avanzados, el 70 % estadio I o 0. En las mujeres de fuera del Programa los estadios 0 o I suponen el 41 %.
- La tasa de mortalidad por cáncer de mama fue del 3,4 por 1.000 mujeres-año en el grupo del PGDPCM y de 19,7 en el grupo de fuera del Programa.
- El grupo del Programa tiene mejor supervivencia específica (98 % a los 5 años) que el de fuera (90 %), hay diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de los dos grupos.
- Las curvas de supervivencia específica según el grupo, para los grupos de edad, son estadísticamente diferentes, siendo mejor la supervivencia del grupo del Programa. Ocurre lo mismo con las mujeres con estadio II, único estadio en el que las curvas presentan diferencias significativas.
- Los resultados del modelo de Cox indican que, al pasar de las mujeres diagnosticadas por el Programa a las mujeres diagnosticadas fuera, el riesgo se multiplica por 5,7. Ajustando por estadio este riesgo se reduce a 2,4.

6.2.3. Comparación participantes en el PGDPCM y al margen

- Durante 2015 y 2016 el 74 % de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama participaron en el Programa, mientras que el 26 % estuvieron al margen.
- El 68 % de las mujeres al margen del Programa pertenecen a los grupos de edad extremos (49-54 años o 65-71). En cuanto a las participantes, estos grupos siguen suponiendo más de la mitad de los casos, el 55 %.
- Las participantes del Programa tienen estadios menos avanzados, el 62 % tienen estadios 0 o I. En el grupo al margen del PGDPCM estos estadios suponen el 43 %.
- La tasa de mortalidad por cáncer de mama fue del 7,1 por 1.000 mujeres-año en el grupo de participantes del PGDPCM y de 20,6 en el grupo al margen.

- La supervivencia específica de las participantes en el Programa (96 % a los 5 años) es mejor que la de las diagnosticadas al margen (90 %). Existen diferencias estadísticamente significativas entre las dos curvas.
- Las curvas de supervivencia específica son estadísticamente diferentes para el grupo de participantes y el grupo al margen en todos los grupos de edad, salvo en el de 60 a 64 años, siendo las participantes las que tienen una mejor supervivencia. En función del estadio las diferencias no son significativas.
- El modelo de Cox, considerando el grupo de participantes del Programa como referencia, estima un riesgo relativo significativo de 2,9 para las mujeres del grupo al margen. Si se ajusta por el estadio, este riesgo se reduce a 1,2 y deja de ser significativo.

Apéndice A

Código R para la ilustración de estimadores con datos simulados

Caso en el que hay poca censura, la probabilidad de censura es del 25 %.

```
library(survival)

#Tamaño muestral
n<-50

#Tasa de muerte de Y
lambday<-3

#Razón de fallo de C
lambdac<-lambday/3

#Fijar una semilla
set.seed(1937)

#Muestra de la variable tiempo de fallo Y
y<-rexp(n,rate=lambday)

#Muestra de la variable tiempo de censura C
c<-rexp(n,rate=lambdac)

#Variables observadas Z y variable indicadora de fallo
z=c()
delta=c()
for (i in 1:n){
z[i]=min(y[i],c[i])
delta[i]=(z[i]==y[i])
}
```

Estimación de la supervivencia.

```
#Estimador Kaplan-Meier
km<-survfit(Surv(z,delta)~1)
plot(km, conf.int = F, xlab="Tiempo",ylab="Supervivencia")

#Estimador Nelson-Aalen
km2<-survfit(Surv(z,delta)~1,type="fh")
lines(km2,col="red",conf.int = F)

#Estimador empírico
empirica<-survfit(Surv(z,rep(1,n))~1,conf.type="none")
lines(empirica, col="blue", conf.int = F)
legend("topright", legend=c("Kaplan-Meier","Nelson-Aalen", "Empírica"),
lty=1,col=c("black","red","blue"))
```

Estimación del riesgo acumulado.

```
#Estimador Kaplan-Meier
plot(km$time,-log(km$surv),type="s",xlab ="Tiempo",ylab="Riesgo acumulado")

#Estimador Nelson-Aalen
lines(km$time,km$cumhaz,type="s", col="red")
legend("bottomright", legend=c("Kaplan-Meier","Nelson-Aalen"),lty=1,col=c("black","red"))
```

Caso en el que hay mucha censura, la probabilidad de censura es del 75 %.

```
#Razón de fallo de C
lambdac<-3*lambday

#Fijar una semilla
set.seed(1937)

#Muestra de la variable tiempo de fallo Y
y<-rexp(n,rate=lambday)

#Muestra de la variable tiempo de censura C
c<-rexp(n,rate=lambdac)

#Variables observadas Z y variable indicadora de fallo
z=c()
delta=c()
for (i in 1:n){
z[i]=min(y[i],c[i])
delta[i]=(z[i]==y[i])
}
```

Estimación de la supervivencia.

```
#Estimador Kaplan-Meier
km<-survfit(Surv(z,delta)~1)
```

```
plot(km, conf.int = F, xlab="Tiempo",ylab="Supervivencia")

#Estimador Nelson-Aalen
km2<-survfit(Surv(z,delta)~1,type="fh")
lines(km2,col="red",conf.int = F)

#Estimador empírico
empirica<-survfit(Surv(z,rep(1,n))~1,conf.type="none")
lines(empirica, col="blue", conf.int = F)
legend("topright", legend=c("Kaplan-Meier","Nelson-Aalen", "Empírica"),
lty=1,col=c("black","red","blue"))
```

Estimación del riesgo acumulado.

```
#Estimador Kaplan-Meier
plot(km$time,-log(km$surv),type="s",xlab ="Tiempo",ylab="Riesgo acumulado")

#Estimador Nelson-Aalen
lines(km$time,km$cumhaz,type="s", col="red")
legend("bottomright", legend=c("Kaplan-Meier","Nelson-Aalen"),lty=1,col=c("black","red"))
```

Caso en el que no hay censura.

```
#Fijar una semilla
set.seed(1937)

#Muestra de la variable tiempo de fallo Y
y<-rexp(n,rate=lambday)

#Variables observadas Z y variable indicadora de fallo
z<-y
delta=c()
for (i in 1:n){
delta[i]=(z[i]==y[i])
}
```

Estimación de la supervivencia.

```
#Estimador Kaplan-Meier
km<-survfit(Surv(z,delta)~1)
plot(km, conf.int = F, xlab="Tiempo",ylab="Supervivencia")

#Estimador Nelson-Aalen
km2<-survfit(Surv(z,delta)~1,type="fh")
lines(km2,col="red",conf.int = F)
legend("topright", legend=c("Kaplan-Meier","Nelson-Aalen"),lty=1,col=c("black","red"))
```

Estimación del riesgo acumulado.

```
#Estimador Kaplan-Meier
plot(km$time,-log(km$surv),type="s",xlab ="Tiempo",ylab="Riesgo acumulado")
```

```
#Estimador Nelson-Aalen
lines(km$time,km$cumhaz,type="s", col="red")
legend("bottomright", legend=c("Kaplan-Meier","Nelson-Aalen"),lty=1,col=c("black","red"))
```

Bibliografía

[1] Aalen O (1978) Nonparametric Inference for a Family of Counting Processes. *The Annals of Statistics*, 6(4), 701-726.

[2] Breslow N (1974) Covariance Analysis of Censored Survival Data. *Biometrics*, 30(1), 89-99.

[3] Comisión Europea, Dirección General de Salud y Consumidores, Karsa L, Holland R, Broeders M et al. (2013) European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition. Publications Office.

[4] Cox DR (1972) Regression Models and Life-Tables (with discussion), *Journal of the Royal Statistical Society*, Series B, 34, 187-220.

[5] de Uña J, Moreira C, Crujeiras RM (2022) *The Statistical Analysis of Doubly Truncated Data: With Applications in R*. Wiley.

[6] Dirección Xeral de Saúde Pública (2022) Resultados programa galego de detección precoz do cancro de mama (PGDPCM) 1992-2021. Consellería de Sanidade, https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/7055/Gu%C3%ADa_cancro_mama_1992-2021.pdf

[7] Dirección Xeral de Saúde Pública. SIMCA: Sistema de Información de Mortalidad por Cáncer de Galicia. Consultado el 02/05/2023, https://melisagal.shinyapps.io/SIMCA/

[8] GLOBOCAN. Cancer Today. Consultado el 03/03/2023, https://gco.iarc.fr/today/home

[9] Grambsch PM, Therneau TM (2000) *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. Springer, New York.

[10] Grambsch PM, Therneau TM (1994) Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 81: 515-526.

[11] Halley E (1693) An Estimate of the Degrees of the Mortality of Mankind, Drawn from Curious Tables of the Births and Funerals at the City of Breslaw; With an Attempt to Ascertain the Price of Annuities upon Lives, R.S.S. *Philosophical Transactions* (1683-1775), 17, 596-610.

[12] Halperin M (1960) Extension of the Wilcoxon-Mann-Whitney Test to Samples Censored at the Same Fixed Point. *Journal of the American Statistical Association*, 55(289), 125-138.

[13] Kaplan E, Meier P (1958) Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association,* 53(282), 457-481.

[14] Klein JP, Moeschberger ML (1997, 2003) *Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data.* Springer.

[15] Nelson W (1969) Hazard Plotting for Incomplete Failure Data. *Journal of Quality Technology*, 1, 27-52.

[16] R Core Team (2022) R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, https://www.r-project.org/

[17] StataCorp (2021) Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX: StataCorp LLC, https://www.stata.com/

[18] Therneau T (2023) A Package for Survival Analysis in R. R package version 3.5-0, https://CRAN.R-project.org/package=survival