

# Prevención del cáncer

M. Marzo Castillejo, B. Bellas Beceiro, E. Melus Palazón, C. Vela Vallespín, M. Nuin Villanueva, M. Vilarrubi Estrella

Grupo de Prevención del Cáncer del PAPPS

## Introducción

En España, al igual que en la mayor parte de los países occidentales, el cáncer es en la actualidad una de las enfermedades o grupos de enfermedades de mayor relevancia en términos de salud pública<sup>1-3</sup>.

Los últimos datos de incidencia disponibles y que permiten hacer comparaciones entre países de la Unión Europea (UE) son los de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC)<sup>4</sup>. En la tabla 1 se muestran las estimaciones de las tasas de incidencia ajustadas a la población europea de los tipos de cáncer más importantes. Según las estimaciones publicadas, España presenta unas tasas ajustadas a la población europea para todos los cánceres inferiores a las del promedio de la UE27 para hombres, ocupando un lugar intermedio, el vigésimo en el *ranking* (416,9 casos/100.000 hombres). En mujeres, las tasas de incidencia estimadas para España son, junto con las de Grecia, las más bajas de la UE (263,40 casos/100.000 mujeres). En hombres, el cáncer de próstata es el más frecuente, seguido del de pulmón y del colorrectal. En mujeres, el más comúnmente diagnosticado es el cáncer de mama, seguido del colorrectal y del de pulmón.

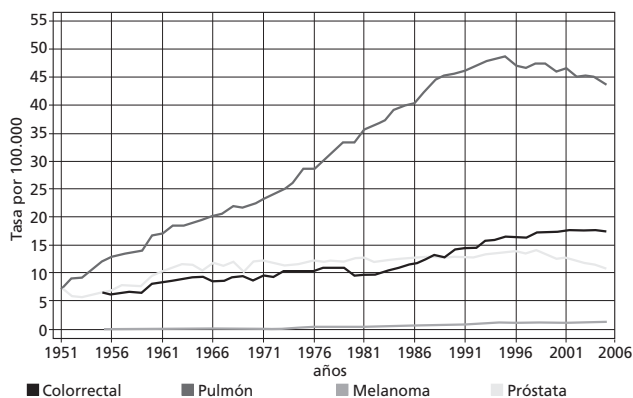
Las tablas 2a y 2b muestran las tasas de incidencia ajustadas con la población estándar europea para hombres y mujeres publicadas en el *Cancer Incidence in Five Continents* (Incidencia de Cáncer en Cinco Continentes) CIFIC, tomo IX<sup>5</sup> que corresponden a los diferentes registros españoles disponibles. Durante el período 1998-2002, la incidencia total de cáncer (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) en los registros españoles fue de entre 324 y 511 casos/100.000 hombres y de entre 204 y 286 casos/100.000 mujeres. En la mayoría de los registros españoles se observó una incidencia muy elevada de tumores relacionados con el consumo de alcohol y tabaco (tumores de laringe, esófago, pulmón y vejiga). En todos los registros españoles, el cáncer de próstata, de pulmón y el colorrectal constituyeron los tres tumores más frecuentes en hombres, entre el 55 y el 62 % de los casos. En cuanto a las mujeres, el cáncer de mama fue el tumor más frecuente, responsable de más del 25 % de los casos de cáncer, seguido del colorrectal y del de endometrio. En todos los registros y para ambos sexos se observa un aumento progresivo de la incidencia con el paso del tiempo, aunque el último período muestra una tendencia a estabilizarse. Solamente los tumores de estómago disminuyeron claramente, tanto en hombres como en mujeres<sup>1</sup>.

Los tumores malignos han sido la segunda causa de muerte en España en las últimas décadas, solamente superados por las enfermedades del aparato circulatorio, si bien en hombres ocupan el primer lugar desde el año 2005. Las últimas cifras disponibles proporcionadas por el Instituto Nacional de Estadística (INE) indican que, en 2006, 3 de cada 10 defunciones en hombres y 2 de cada 10 en mujeres fueron causados por esta enfermedad. En el año 2006, el cáncer produjo 98.046 defunciones, 61.184 en hombres y 36.862 en mujeres<sup>6</sup>. En las tablas 3a y 3b se recoge el número de defunciones registradas por cáncer en España, para hombres y

mujeres, la edad promedio, así como las tasas crudas y ajustadas. Los tumores con mayor número de defunciones fueron, para los hombres, el cáncer de pulmón, el colorrectal y el de próstata, y para las mujeres, el cáncer de mama, el colorrectal y el de pulmón. Las tasas de mortalidad más elevadas en hombres se dieron para el cáncer de pulmón, colorrectal, próstata, estómago y vejiga, y en mujeres, en los tumores de mama, colorrectales, de pulmón, estómago y páncreas. La mortalidad por cáncer en los hombres y mujeres españoles se ha estabilizado o está disminuyendo, en mayor o menor grado, en la mayoría de los tumores (figura 1a y 1b)<sup>7</sup>.

Los datos más recientes, publicados en el año 2009 en el marco del proyecto EUROCORE IV, permiten establecer que la supervivencia en los adultos con cáncer recogidos en los registros españoles se sitúa en una posición intermedia alta en el contexto europeo<sup>8-11</sup>. Por ejemplo, la supervivencia global para ambos sexos en los registros de cáncer en España a los 5 años del diagnóstico y en los pacientes diagnosticados entre 1995 y 1999 era del 49,3 % en ambos sexos conjuntamente, mientras que los países con mejores datos europeos eran Suecia (58,3 %) y Austria (56,1 %), siendo la media europea del 50,3 %. Comparado con anteriores estudios EUROCORE, la supervivencia del cáncer ha aumentado de forma muy marcada en estos últimos años<sup>10,11</sup>.

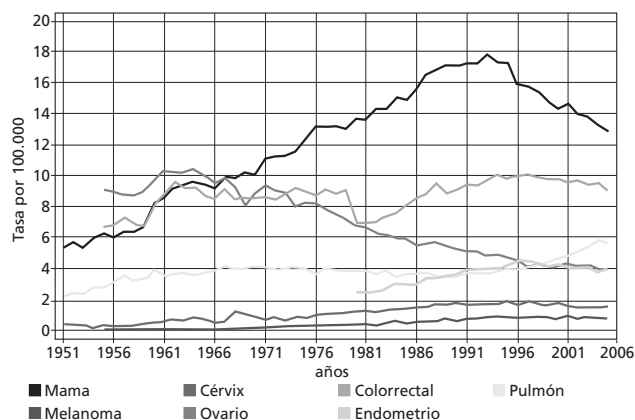
Además de las altas tasas de mortalidad, el cáncer lleva asociada una elevada carga de morbilidad<sup>1</sup>. En el año 2000, la pérdida de años de vida debida al cáncer, ajustados en función de la discapacidad, fue de 21 años por cada 1.000 habitantes, suponiendo el 16 % de la carga total de enfermedad de la población española<sup>12</sup>. Los cánceres de pulmón, colorrectal y de mama fueron los tumores responsables del mayor número de años de vida sana perdidos. Los dos primeros por su elevada mortalidad y los tumores mamaros debido a la elevada carga de discapacidad que conllevan.



**Figura 1a. Evolución de las tasas de mortalidad por cáncer en España, hombres (1951-2006)**

Tasas ajustadas por población mundial.

Fuente: WHO mortality database. Disponible en: <http://www-dep,iarc.fr/>



**Figura 1a. Evolución de las tasas de mortalidad por cáncer en España, mujeres (1951-2006)**

Tasas ajustadas por población mundial.

Fuente: WHO mortality database. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/>

Para reducir la morbimortalidad por cáncer existen diversas estrategias de prevención<sup>13</sup>. El Código Europeo Contra el Cáncer (última versión de 2003) señala un conjunto de recomendaciones sobre prevención primaria (consejos y estilos de vida) y prevención secundaria (cribado) del cáncer (tabla 4), dirigidas a toda la población de los estados miembros de la Unión Europea<sup>13</sup>.

Las intervenciones de prevención primaria van encaminadas a reducir la probabilidad de aparición del cáncer, o aminorar e interrumpir su progresión, mediante cambios en aquellos factores de riesgo asociados a su desarrollo<sup>13</sup>. La prevención primaria implica determinar las causas de cáncer (determinantes del riesgo) entre aquellos factores que han mostrado relación con el desarrollo de la enfermedad (factores de riesgo). Los estudios de Doll y Peto<sup>14</sup> establecieron que un porcentaje importante de los cánceres es atribuible a causas ambientales (dietéticas, sociales y culturales)<sup>13</sup>. A pesar de los avances en la identificación de las posibles causas de cáncer, de momento sólo existen determinantes del riesgo para la mitad de ellos<sup>13</sup>. El 35 % de las muertes por cáncer en el mundo es atribuible a nueve factores de riesgo potencialmente modificables<sup>15</sup>. Entre los identificados más importantes se incluyen: tabaco, alcohol, dieta, exposición solar, radiaciones ionizantes, carcinógenos ocupacionales, contaminación atmosférica, agentes infecciosos, diversos aspectos de la vida sexual y reproductiva, herencia y el nivel socioeconómico<sup>13-15</sup>. Para ampliar la información sobre los determinantes del riesgo y el cáncer, recomendamos leer el artículo sobre evidencias en prevención del cáncer<sup>16</sup>. Asimismo, en esta publicación se incluye un amplio apartado acerca de la efectividad de las actividades de consejo y asesoramiento que se recomiendan en las personas asintomáticas atendidas en las consultas de Atención Primaria<sup>17</sup>.

El objetivo de la prevención secundaria (cribado) es detectar el cáncer antes de que se manifieste clínicamente, con la finalidad de poder ofrecer un tratamiento precoz que permita mejorar su pronóstico<sup>13</sup>. Los requisitos para aplicar intervenciones de prevención secundaria del cáncer son los clásicos criterios de Wilson y Jungner<sup>18</sup>: que la enfermedad sea un problema de salud pública importante, presente una fase preclínica para su detección, se disponga de un tratamiento que aplicado durante la fase preclínica mejore su pronóstico, exista una prueba que permita detectar el máximo número

de lesiones posibles (sensibilidad) con el mínimo número de falsos positivos (especificidad) y barata, aceptable, simple y que no cause molestias ni complicaciones. Actualmente existen pruebas de la eficacia del cribado de cáncer de mama, de cuello de útero y colorrectal.

En este capítulo se actualiza la evidencia científica disponible hasta octubre de 2009 sobre el cribado del cáncer de mama, cuello de útero, endometrio, ovario, colorrectal, próstata, piel y pulmón, y se actualizan las recomendaciones del grupo de prevención del cáncer del PAPPS del año 2007<sup>19</sup>.

## Cáncer de mama

Entre las mujeres de los países occidentales el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente y la primera causa de muerte. En España, en 2006, la incidencia estimada ajustada por población europea era de 93,6 por 100.000 mujeres (v. tabla 1)<sup>4</sup>, siendo estas tasas más elevadas a partir de los 40 años y sobre todo de los 50 en adelante. Las tasas de incidencia de los distintos registros españoles (1997-2000) muestran importantes diferencias y se sitúan entre 60,23 en Cuenca y 90,30 en Girona (v. tabla 2b)<sup>5</sup>. La introducción de programas de cribado en la población durante este período ha contribuido a aumentar las tasas de incidencia. La tasa de mortalidad ajustada por población europea fue de 18,80 (v. tabla 3b)<sup>6</sup>. Al igual que en otros países, la tendencia de la mortalidad en los últimos años es a la disminución (v. figura 1b)<sup>7</sup>. La implementación de programas de detección precoz, junto con los avances diagnósticos y terapéuticos, han incrementado la supervivencia, que se sitúa, según datos recientes de EURO-CARE-4, por encima del 80 % a los 5 años del diagnóstico en España<sup>11</sup>.

Entre las causas y desarrollo del cáncer de mama están implicados diversos factores<sup>20</sup>:

- La edad y el sexo son los factores más importantes. Un 85 % de los cánceres de mama ocurren en mujeres mayores de 50 años.
- Las mujeres de raza blanca presentan tasas más elevadas, aunque estas diferencias étnicas se pueden atribuir, en parte, a factores asociados con los estilos de vida y el nivel socioeconómico.
- La enfermedad benigna de la mama incluye un amplio espectro de patologías, sobre todo la hiperplasia lobulillar atípica y la hiperplasia ductal atípica aumentan el riesgo. Las mujeres con historia personal de cáncer de mama presentan un mayor riesgo de cáncer contralateral.
- A mayor nivel socioeconómico, mayor riesgo, que se explica por el nivel de educación, ocupacional y económico, pero también por el patrón reproductivo.
- En las mujeres posmenopáusicas, la obesidad se asocia a un mayor riesgo, aunque en las premenopáusicas esta asociación es inversa.
- Entre los estilos de vida, el consumo de alcohol, la dieta rica en grasas (resultados inconsistentes) y el consumo de carne roja se asocian a un incremento del riesgo, mientras que el consumo diario de lácteos, los fitoestrógenos y la soja (resultados inconsistentes), a una disminución. El tabaco muestra resultados inconsistentes y el ejercicio físico protege.
- Los factores reproductivos, como la edad temprana de la menarquia, la edad tardía de la menopausia, la infertilidad y la nuliparidad y la edad tardía al nacer el primer hijo incrementan el riesgo, mientras que una edad

**TABLA 1.** Tasas de incidencia de cáncer en los países de la Unión Europea, estimadas para el año 2006, tasas por 100.000/habitantes ajustadas a la población estándar europea

	HOMBRES						MUJERES						Todos	
	Estómago	CCR	Pulmón	Próstata	Vejiga	Todos	Estómago	CCR	Pulmón	Vejiga	Mama	Cuello de útero		Ovario
UE27	18,8	58,2	72,1	102,3	29,2	457,7	8,4	35,2	21,3	5,5	107,6	13,8	13,5	322,7
Alemania	17,6	70,2	61,2	113,0	23,3	451,4	8,5	45,1	20,8	6,1	121,2	13,3	13,1	333,7
Austria	14,3	57,6	54,0	134,6	30,7	444,6	8,8	30,9	22,3	9,1	91,5	12,4	14,9	294,6
Bélgica	10,3	53,3	93,0	160,8	52,9	543,3	3,8	34,3	22,9	7,3	137,8	13,0	16,1	343,1
Bulgaria	25,5	49,6	67,3	36,0	24,9	336,6	13,6	31,3	11,5	4,2	74,0	22,5	18,5	269,0
Chipre	16,2	41,2	66,1	74,6	26,2	373,7	8,7	29,0	9,5	4,6	88,4	13,7	12,0	269,6
Dinamarca	9,1	61,0	65,0	80,3	42,5	442,0	4,5	48,0	48,7	12,3	122,6	16,8	18,7	413,6
Eslovaquia	25,2	87,1	71,7	51,2	19,7	434,4	10,3	42,6	11,6	5,4	69,7	21,2	15,7	288,4
Eslovenia	27,5	69,0	75,6	70,2	23,8	438,5	11,0	36,3	22,9	5,5	87,5	20,7	14,8	319,0
España	15,9	54,4	68,3	77,2	42,5	416,9	8,4	25,4	13,8	4,0	93,6	10,3	8,9	263,4
Estonia	33,4	50,0	80,3	65,3	27,6	411,1	17,5	33,9	13,2	5,2	71,1	21,7	17,3	298,5
Finlandia	11,8	39,2	45,8	149,7	18,4	406,0	6,8	29,4	14,7	4,0	119,8	5,5	14,5	314,0
Francia	12,0	59,8	75,5	133,5	27,3	527,5	4,5	36,8	15,0	3,2	127,4	13,2	12,0	329,0
Grecia	18,9	31,0	88,7	81,0	36,0	423,9	8,9	21,3	12,7	5,4	81,8	8,5	10,6	259,5
Holanda	13,4	61,2	63,4	98,4	40,3	435,0	6,3	43,9	32,5	10,0	128,0	8,9	9,4	355,4
Hungría	26,6	106,0	119,3	85,6	43,2	598,8	10,9	50,6	42,4	9,7	118,0	19,0	15,7	408,7
Irlanda	14,7	65,2	60,2	182,0	22,2	513,6	7,6	36,9	34,1	9,1	131,4	8,9	16,6	382,2
Italia	22,1	52,0	84,7	108,4	39,6	499,7	11,1	30,3	15,6	6,1	105,3	10,1	11,2	323,6
Letonia	28,6	47,0	82,5	85,7	23,3	419,4	14,6	28,7	10,2	4,1	64,8	12,3	19,4	265,2
Lituania	36,8	53,1	91,9	109,7	33,3	500,1	17,9	32,5	9,9	4,8	68,7	21,5	23,0	320,5
Luxemburgo	14,8	61,9	69,8	93,6	22,5	440,0	5,4	36,1	16,3	4,6	116,9	14,5	12,0	279,5
Malta	13,7	51,5	43,9	68,8	16,4	322,8	7,1	36,2	6,5	4,3	94,5	6,8	13,7	279,5
Polonia	34,8	43,1	103,0	51,0	25,3	443,2	8,8	27,7	28,6	3,7	74,1	20,3	16,3	311,9
Portugal	28,9	58,9	44,5	101,2	24,1	427,8	15,4	30,9	11,7	3,9	103,5	18,8	6,8	289,4
Rep. Checa	17,0	94,4	78,9	76,1	30,9	484,0	8,2	46,0	22,9	8,5	84,8	21,9	19,4	346,0
Reino Unido	14,3	54,9	57,1	107,3	16,0	410,5	5,7	34,8	34,6	4,8	122,2	11,0	17,9	348,9
Rumania	30,6	40,7	81,0	32,2	18,0	371,8	13,0	25,1	15,4	3,1	61,2	25,5	12,4	279,1
Suecia	9,2	49,2	28,6	157,2	27,8	418,2	4,9	37,4	23,8	7,9	125,8	11,1	14,0	361,3

Fuente: Estrategia Cáncer<sup>1</sup>. Cancer incidence in Five Continents<sup>4,5</sup>.

En aquellos países con registros nacionales de cáncer, los datos proceden del registro; sin embargo, en otros países, como es el caso de España, sólo se dispone de estimaciones basadas en datos de registros regionales.

CCR: cáncer colorrectal.

temprana al nacer el primer hijo, la multiparidad y la lactancia materna prolongada y la ooforectomía antes de los 35 años son factores protectores.

- El incremento de la concentración de estrógenos endógenos debido al aumento de la grasa corporal en las mujeres posmenopáusicas explica el elevado riesgo de cáncer de mama. La densidad de la mama y la densidad mineral ósea son marcadores de exposición acumulativa de estrógenos y se asocian a un mayor riesgo de cáncer de mama.
- Los niveles elevados de andrógenos y de testosterona también se asocian a un mayor riesgo.
- En cuanto a la relación entre hormonas exógenas, anti-conceptivos orales y cáncer de mama, es un tema controvertido. El tratamiento hormonal (TH) con estrógenos y progestágenos se asocia a un mayor riesgo, pero esta asociación no se observa en el tratamiento con estrógenos solos. El TH a corto plazo no incrementa el riesgo, aunque puede dificultar la interpretación de las mamografías.
- Existe controversia entre los niveles bajos de exposición a radiaciones ionizantes cuando se realizan test diagnósticos (mamografías, tomografía computarizada [TC], radiografía de tórax) y cáncer de mama.
- La historia familiar representa un 15-20 % de los cánceres de mama. El riesgo depende del número de familiares afectados y se modula tanto por la edad del pacien-

te como del familiar en el momento del diagnóstico. Las formas genéticas representan una pequeña proporción de estos cánceres y se han identificado mutaciones en genes susceptibles de cáncer de mama (BCRA1, BCRA2, p53, PTEN, ATM, NBS1, LKB1).

Para calcular el riesgo individual, se han desarrollado diferentes modelos de predicción que permiten estimar la probabilidad de que una mujer con determinados factores de riesgo presente un cáncer de mama. El modelo de Gail es el más utilizado, tanto para predecir el riesgo absoluto individual como para la inclusión de pacientes en ensayos clínicos aleatorizados (ECA)<sup>21</sup>. No obstante, este modelo no ha demostrado su capacidad pronóstica a nivel individual. Otros modelos valoran el riesgo en mujeres de riesgo elevado y con mutaciones en los genes BRCA<sup>21</sup>. Aquellas con riesgo elevado-genético de cáncer de mama deben recibir asesoramiento genético y, si procede, se les ha de realizar un estudio genético<sup>22</sup>. Actualmente está disponible el test genético para las mutaciones BRCA1 y BRCA2. El estudio genético permite mejorar el manejo del riesgo de cáncer y reducir la incertidumbre y la ansiedad de desarrollar un cáncer. Los resultados del test pueden influir en las recomendaciones de prevención personalizadas y en el diagnóstico y manejo asistencial del paciente o sus familiares. Las opciones para la prevención de cáncer de mama en la población de riesgo elevado incluyen la vigilancia y el cribado, la modificación de los estilos de

**TABLA 2a. Tasas de incidencia de cáncer ajustadas a la población europea en los diferentes registros poblacionales españoles, hombres (casos /100.000 hombres)**

TUMOR	Albacete (1998-2002)	Asturias (1996-2002)	Canarias (1997-2002)	Cuenca (1998-2002)	Girona (1998-2002)	Granada (1998-2002)	Murcia (1997-2002)	Navarra (1997-2002)	Tarragona (1998-2002)	Zaragoza (1996-2002)	País Vasco (1998-2002)
C. bucal y faringe	26,35	26,70	34,95	23,10	23,20	29,20	28,50	23,30	23,90	16,30	32,15
Esófago	5,47	9,94	11,37	4,79	9,38	5,03	5,61	6,78	8,03	6,39	12,34
Estómago	18,80	23,81	15,54	19,03	18,47	16,17	17,82	23,69	18,56	18,40	28,82
Intestino delgado	0,41	1,03	0,88	0,48	1,59	0,98	1,33	1,16	0,88	0,65	1,11
Colon	22,10	35,71	28,77	25,81	43,26	27,09	34,91	33,97	39,39	26,75	41,03
Recto	17,18	19,48	16,62	15,56	21,79	16,47	22,94	24,32	21,22	16,88	25,94
Hígado	7,49	14,16	12,48	6,96	13,32	11,70	9,99	11,65	12,10	7,45	15,84
Páncreas	7,81	8,36	12,01	8,14	9,75	7,03	8,89	12,27	8,72	6,36	11,05
Fosas nasales	0,27	2,37	1,11	0,47	0,57	0,76	0,46	1,05	0,76	1,28	1,22
Laringe	13,92	20,55	15,12	14,68	13,75	15,70	20,02	18,45	16,70	21,36	22,54
Pulmón	56,39	82,46	72,25	56,15	79,90	63,15	73,79	75,22	72,17	70,57	79,85
Otros Tórax	0,76	0,54	0,76	0,36	0,81	0,54	0,91	0,95	1,19	0,68	1,07
Huesos	1,20	1,47	0,94	0,45	1,92	1,09	0,98	1,18	0,83	1,47	1,41
Melanoma C	6,76	4,62	5,43	4,45	7,05	5,55	8,66	9,18	8,04	5,21	6,53
Tejido conjuntivo	1,67	2,21	2,64	2,37	3,67	3,24	2,67	2,27	2,60	2,34	3,03
Mama	0,45	0,80	0,87	0,64	0,50	0,75	0,85	0,91	0,78	0,68	1,02
Otros genitales masculinos	0,00	0,29	0,25	0,00	0,12	0,11	0,20	0,23	0,16	0,12	0,35
Próstata	63,06	71,79	85,20	47,81	88,52	44,54	61,29	86,98	67,68	62,90	84,28
Testículo	3,37	2,27	2,20	3,17	3,92	2,30	2,70	2,62	3,72	2,50	3,20
Riñón	6,91	13,40	6,30	6,95	10,42	6,25	7,14	13,16	8,69	8,01	16,19
Vejiga	41,34	44,01	32,98	33,62	53,08	45,06	56,29	54,09	56,37	45,26	47,59
Ojo	1,24	0,56	0,70	0,36	0,64	0,75	0,44	0,68	0,51	0,63	0,67
SNC	8,10	7,20	7,28	7,89	8,29	6,27	6,81	9,28	8,03	6,20	8,59
Tiroides	1,37	1,80	2,32	1,44	2,86	1,27	2,42	3,25	1,94	1,71	2,01
Otros endocrinos	0,43	0,24	0,04	0,00	0,15	0,30	0,26	0,06	0,23	0,13	0,06
Mal definidos	13,07	25,52	18,86	7,84	17,91	15,58	14,31	13,21	15,25	7,00	19,77
Hodgkin	2,16	2,44	2,06	1,60	3,10	2,24	2,77	2,81	3,04	2,82	4,02
Linfoma no hodgkiniano	8,04	13,77	17,82	7,43	16,40	11,44	13,00	14,47	15,76	12,09	14,19
Mieloma	4,78	4,71	5,21	6,42	4,78	4,16	5,07	3,02	4,76	4,36	4,61
Leucemia linfoide	6,09	5,46	5,43	3,51	3,99	4,88	5,43	4,19	4,51	5,34	5,13
Leucemia mieloide	3,70	4,34	5,24	2,33	5,02	4,56	5,94	4,17	5,51	3,15	3,42
Total malignos (no piel)	363,53	467,43	434,34	323,96	486,46	365,36	433,90	471,91	446,38	372,79	511,44
TOTAL	365,94	467,43	512,71	435,36	324,58	583,80	482,88	510,06	603,05	555,80	445,79

Fuente: Estrategia Cáncer<sup>1</sup>. Cancer incidence in Five Continents<sup>5</sup>.  
SNC: sistema nervioso central.

vida, la cirugía profiláctica y la quimioprevención<sup>23</sup>. Los estudios genéticos conllevan efectos indeseables que impactan negativamente en la calidad de vida. Las mujeres deben estar muy bien informadas y hay que tener en cuenta sus preferencias y su nivel de riesgo.

Desde la perspectiva del cribado de cáncer de mama en la población de riesgo medio, se ha recomendado la mamografía durante décadas y está avalada por más de 40 años de investigación<sup>23,24</sup>. A partir del metaanálisis de Kerlikowske, publicado en 1995, se afirma que el cribado reduce la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres de 50 a 74 años (RR: 0,73; IC del 95 %, 0,63-0,84)<sup>25</sup>. Estos resultados no se confirmaron en la revisión sistemática (RS) Cochrane, realizada en el 2001<sup>26</sup> en la que los autores señalan que de 8 ECA disponibles, sólo 3 son de calidad suficiente y que la combinación de ellos no muestra reducción de la mortalidad. Dos RS, una realizada por la *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* para la *US Preventive Service Task Force (USPSTF)*<sup>27,28</sup> y otra por un grupo de trabajo de la *IARC*<sup>29</sup> sí corroboran los

resultados de Kerlikowske<sup>25</sup>. La AHRQ, afirma que el cribado reduce la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres mayores de 50 años (RR: 0,78; IC del 95 %, 0,70-0,87) y que el número de mujeres a cribar para prevenir una muerte por cáncer de mama tras un promedio de 14 años de seguimiento es de 838 (IC del 95 %, 494-1.676)<sup>27</sup>.

Las actualizaciones de la RS Cochrane de 2006<sup>30</sup> y de 2009<sup>31</sup> señalan que, según todos los ensayos, la reducción de la mortalidad es de un 20 %, pero como el efecto es menor en los ensayos de calidad más alta, una estimación más razonable es la reducción del 15 % en el riesgo relativo<sup>30,31</sup>. Según el nivel de riesgo de las mujeres en estos ensayos, la reducción del riesgo absoluto fue del 0,05 %. El cribado también provoca sobrediagnóstico y sobretratamiento, con un aumento del 30 % en la estimación o del 0,5 % en el riesgo absoluto. Esto significa que por cada 2.000 mujeres a las que se les recomienda realizar el cribado durante 10 años, en una se prolongará su vida. Además, 10 mujeres sanas, que no se hubieran diagnosticado si no se les hubiera realizado el cribado, se diag-

**TABLA 2b.** Tasas de incidencia de cáncer ajustadas a la población europea en los diferentes registros poblacionales españoles, mujeres (casos/100.000 mujeres)

TUMOR	Albacete (1998-2002)	Asturias (1996-2002)	Canarias (1997-2002)	Cuenca (1998-2002)	Girona (1998-2002)	Granada (1998-2002)	Murcia (1997-2002)	Navarra (1997-2002)	Tarragona (1998-2002)	Zaragoza (1996-2002)	País Vasco (1998-2002)
C. bucal y faringe	3,55	4,11	4,40	3,85	3,56	4,58	4,66	3,89	3,31	2,70	5,00
Esófago	0,33	0,81	1,35	0,48	1,32	0,59	0,64	0,92	0,73	0,56	1,22
Estómago	8,74	9,82	7,36	7,60	9,75	8,13	9,03	10,27	8,04	8,50	10,65
Intestino delgado	0,52	0,75	0,62	0,94	0,50	0,50	0,51	0,54	0,62	0,59	0,66
Colon	17,81	19,07	20,95	18,60	27,56	18,97	24,44	21,34	25,90	16,76	20,98
Recto	6,97	8,50	9,83	8,01	10,82	9,15	11,18	10,81	11,31	10,16	11,12
Hígado	2,91	2,71	4,71	3,14	4,39	3,71	3,27	3,00	4,07	2,58	4,67
Páncreas	4,24	4,86	6,84	4,26	6,38	4,97	4,87	6,73	7,08	4,19	7,03
Fosas nasales	0,20	0,54	0,37	0,43	0,21	0,23	0,20	0,32	0,39	0,34	0,37
Laringe	0,28	0,64	0,66	0,00	0,25	0,24	0,64	0,54	0,34	0,54	1,12
Pulmón	4,85	8,11	10,52	4,86	7,45	4,60	6,77	9,46	5,88	5,59	9,70
Otros Tórax	0,72	0,51	0,23	0,54	0,45	0,20	0,39	0,34	0,49	0,35	0,43
Huesos	0,83	0,71	0,58	0,59	1,08	0,43	0,98	0,48	1,33	1,38	0,67
Melanoma C	6,31	7,52	6,47	3,04	8,48	6,16	8,85	9,26	10,04	5,29	8,44
Tejido conjuntivo	1,27	1,89	1,61	3,65	1,79	2,52	1,71	2,22	2,36	1,89	1,95
Mama	63,81	72,22	82,76	60,23	90,30	75,04	77,05	88,61	86,13	73,47	86,61
Otros genitales femeninos	1,27	0,77	0,65	0,47	0,46	0,13	0,51	0,27	0,54	0,25	0,54
Cuello de útero	6,69	9,07	11,37	6,76	8,44	7,69	8,58	5,47	9,27	5,33	6,42
Cuerpo útero	14,89	14,56	16,39	16,42	18,37	19,18	17,14	20,24	17,61	15,29	16,19
Ovario	8,66	15,44	10,56	11,37	10,84	10,93	11,13	12,29	11,02	9,46	10,89
Placenta	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,04	0,00	0,06	0,23	0,00	0,04
Riñón	3,55	4,70	3,09	3,98	4,50	3,80	3,49	4,49	3,78	3,75	5,54
Vejiga	4,76	5,69	4,15	5,09	7,19	4,51	6,38	7,50	8,20	5,62	6,85
Ojo	0,46	0,49	0,22	0,42	0,37	0,18	0,34	0,45	0,68	0,42	0,50
SNC	3,79	5,95	5,33	5,55	6,40	4,52	4,62	6,95	7,68	4,72	6,56
Tiroides	5,57	5,64	7,75	3,81	7,80	8,93	8,78	12,09	5,33	4,98	4,92
Otros endocrinos	0,19	0,11	0,05	0,00	0,00	0,12	0,06	0,08	0,14	0,13	0,09
Mal definidos	9,00	11,58	10,15	6,45	10,49	8,80	8,67	8,25	8,97	3,42	9,97
Hodgkin	1,46	2,25	1,76	1,41	1,72	1,37	1,80	2,51	2,06	1,77	2,45
Linfoma no hodgkiniano	8,56	10,46	13,93	4,58	12,45	8,17	9,65	10,63	11,12	8,47	9,88
Mieloma	3,89	3,80	3,75	2,79	3,98	4,28	4,01	2,43	3,13	3,17	3,02
Leucemia linfoide	4,31	3,46	3,56	2,90	2,99	2,55	4,02	2,26	3,25	3,45	2,60
Leucemia mieloide	2,92	2,64	3,24	2,90	3,10	3,76	3,76	2,51	2,64	2,41	2,47
Total malignos (no piel)	215,67	248,15	263,73	204,15	286,33	239,58	256,72	279,37	274,93	214,98	270,00
TOTAL	365,94	467,43	512,71	435,36	324,58	583,80	482,88	510,06	603,05	555,80	445,79

Fuente: Estrategia Cáncer<sup>1</sup>. Cancer incidence in Five Continents<sup>5</sup>.  
SNC: sistema nervioso central.

nosticarán como pacientes con cáncer de mama y recibirán tratamiento innecesariamente. Se señala que más de 200 mujeres experimentarán estrés psicológico como consecuencia de los resultados falsos positivos<sup>31</sup>. Por lo tanto, no está claro si el cribado presenta más beneficios que daños. Las mujeres a las que se les recomienda realizar el cribado deben estar completamente informadas sobre los beneficios y los daños<sup>30,31</sup>.

Para el grupo de mujeres menores de 50 años el tema sigue siendo controvertido<sup>23,24</sup>. El metaanálisis de Kerlikowske a los 7-9 años de seguimiento no indicaba una reducción de la mortalidad (RR: 1,02; IC del 95 %, 0,82-1,27), pero sí se apreciaba, aunque de forma no significativa, a los 10-12 años de seguimiento (RR: 0,83; IC del 95 %, 0,65-1,06)<sup>25</sup>. La RS realizada por la IARC indica que la evidencia es limitada<sup>29</sup>. Por el contrario, la RS de la AHRQ muestra una reducción de la mortalidad en el grupo de mujeres menores de 50 años (RR: 0,85; IC del 95 %, 0,73-0,99), aunque con un número de mujeres a

cribar para prevenir una muerte por cáncer de mama y tras un promedio de 14 años de seguimiento mucho más elevado: 1.792 (IC del 95 %, 764-10.540)<sup>27,28</sup>. Los resultados del *UK Age Trial*, diseñado específicamente para valorar los beneficios del cribado en las mujeres jóvenes, muestran que la mortalidad por cáncer de mama a los 10,7 años de seguimiento disminuyó en términos absolutos y relativos pero de manera no significativa (RR: 0,83; IC del 95 %, 0,66-1,04)<sup>32</sup>. La reducción absoluta del riesgo en las mujeres invitadas al cribado fue de 0,40 por 1.000 mujeres (IC del 95 %, 0,07-0,87). La disminución de la mortalidad ajustada por mujeres que no participaron en el cribado fue del 24 % (RR: 0,76; IC del 95 %, 0,51-1,01)<sup>32</sup>. Una RS del *American College of Physicians* señala que el beneficio es menor en las mujeres de 40 a 49 años ya que la incidencia de cáncer en este grupo de edad y la efectividad de la mamografía son menores y la exposición a los riesgos del cribado, superior<sup>33</sup>.



TABLA 3a. Defunciones registradas por cáncer en España, año 2006. Hombres

TUMOR	Defunciones	Edad promedio	Tasa cruda	Tasa ajustada población europea	Tasa ajustada población mundial	Tasa truncada
C. bucal y faringe	1.790	63,10	8,54	7,91	5,63	11,84
Labio	44	70,91	0,20	0,15	0,09	0,10
Nasofaringe	137	60,93	0,64	0,58	0,42	0,87
Esófago	1.494	66,33	6,94	6,06	4,17	7,28
Estómago	3.533	69,93	16,42	12,94	8,36	10,64
Intestino delgado	97	69,82	0,45	0,36	0,23	0,30
Colon	5.633	71,36	26,18	20,04	12,62	13,23
Recto	1.952	70,60	9,07	7,12	4,58	5,42
Hígado	2.922	69,35	13,58	10,90	7,16	8,89
Vesícula	469	72,84	2,18	1,62	0,99	0,79
Páncreas	2.535	68,29	11,78	9,77	6,52	9,46
Peritoneo	91	66,24	0,42	0,35	0,25	0,35
Fosas nasales	54	64,91	0,25	0,22	0,15	0,25
Laringe	1.479	67,13	6,87	5,92	4,02	6,66
Pulmón	16.859	68,32	78,35	65,30	43,76	64,93
Pleura	169	70,70	0,79	0,61	0,39	0,51
Huesos	177	50,32	0,82	0,76	0,67	0,59
Conjuntivo	254	60,71	1,18	1,02	0,77	1,12
Melanoma	405	64,93	1,88	1,54	1,06	1,63
Piel	269	72,41	1,25	0,93	0,56	0,50
Mama	64	69,84	0,30	0,23	0,15	0,16
Próstata	5.409	75,21	25,14	17,33	9,85	3,41
Testículo	39	46,35	0,18	0,15	0,14	0,17
Vejiga	3.732	72,53	17,34	12,96	7,99	6,88
Riñón	1.262	69,27	5,87	4,71	3,09	4,14
Encéfalo	1.387	61,58	6,45	5,70	4,20	7,09
Otros SNC	48	60,83	0,22	0,19	0,14	0,17
Tiroides	100	69,10	0,46	0,38	0,25	0,33
Mal definidos	4.274	69,87	19,86	15,67	10,14	12,35
Linfoma no hodgkiniano	1.210	67,04	5,62	4,55	3,10	3,92
Hodgkin	114	61,84	0,53	0,44	0,32	0,44
Mieloma	764	71,75	3,55	2,71	1,71	1,66
Leucemias	1.782	66,88	8,28	6,61	4,65	4,31
Todas las causas	176.678	73,71	795,37	404,32	246,37	182,76

Tasa × 100.000.

Fuente: [www.isciii.es/htdocs/pdf/mort2006.pdf](http://www.isciii.es/htdocs/pdf/mort2006.pdf)

SNC: sistema nervioso central.

La evidencia para el grupo de mujeres de 70 a 79 es insuficiente para justificar el cribado poblacional con mamografía<sup>28,34</sup>. Una RS concluye que el beneficio del cribado en este grupo, comparado con el grupo de 50 a 69 años, se reduce entre un 40-72 %<sup>35</sup>. Y se reduce más a medida que aumenta la edad de las mujeres y disminuye su calidad de vida<sup>23</sup>. Algunos autores sugieren continuar el cribado mientras las mujeres tengan una esperanza de vida de, al menos, 10 años<sup>34</sup>.

Aunque la exploración clínica (EC) de la mama en algunos estudios acompaña a la mamografía de cribado, no se dispone de ECA diseñados específicamente para conocer la eficacia de esta exploración<sup>23,27</sup>. Las RS concluyen que la evidencia indirecta no descarta la eficacia de la EC en el cribado del cáncer de mama<sup>27,36</sup>. La EC puede mejorar modestamente la detección precoz del cáncer de mama, pero con un esfuerzo potencialmente significativo<sup>34</sup>. Una clave para obtener buenos resultados es la calidad de la EC<sup>34</sup>.

Las diversas RS no muestran que la autoexploración mamaria (AEM), con instrucción a las mujeres de cómo hacerla, disminuya la mortalidad por cáncer de mama<sup>37,38</sup>. Las RS con-

cluyen que la AEM incrementa el número de visitas médicas para la evaluación de lesiones benignas y el ratio de biopsias con resultado negativo de forma significativa<sup>37,38</sup>. Algunos estudios muestran que la tasa de biopsias con patología benigna es significativamente más elevada en las mujeres que practican la AEM<sup>34</sup>.

Estudios observacionales han mostrado que la resonancia magnética (RM) en mujeres de alto riesgo (riesgo de cáncer de mama ≥ 20 %, mutaciones en los genes BRCA, radiación torácica en menores de 30 años) es más sensible que la mamografía pero menos específica, por lo que incrementa la realización de pruebas adicionales y biopsias mamarias, y se desconoce su impacto sobre la mortalidad<sup>39</sup>. La American Cancer Society recomienda su utilización en estas mujeres como prueba de cribado anual asociada a la mamografía<sup>40</sup>. No existen evidencias sobre su validez en el cribado de mujeres con mamas densas, historia personal de cáncer de mama o riesgo de cáncer de mama menor del 20 %.

El cribado del cáncer de mama ha de respetar los principios éticos de las intervenciones dirigidas a poblaciones asin-

**TABLA 3b. Defunciones registradas por cáncer en España, año 2006. Mujeres**

TUMOR	Defunciones	Edad promedio	Tasa cruda	Tasa ajustada población europea	Tasa ajustada población mundial	Tasa truncada
C. bucal y faringe	412	68,14	1,85	1,24	0,84	1,38
Labio	9	77,50	0,04	0,02	0,01	0,00
Nasofaringe	38	61,05	0,17	0,14	0,11	0,17
Esófago	263	69,53	1,18	0,78	0,51	0,88
Estómago	2.170	71,68	9,77	5,65	3,60	4,24
Intestino delgado	60	72,92	0,27	0,16	0,10	0,08
Colon	4.279	72,70	19,26	10,85	6,77	7,21
Recto	1.211	71,88	5,45	3,18	2,04	2,39
Hígado	1.504	73,07	6,77	3,75	2,34	2,00
Vesícula	805	73,63	3,62	1,99	1,23	0,97
Páncreas	2.315	71,68	10,42	6,31	4,08	4,98
Peritoneo	118	70,21	0,53	0,34	0,23	0,36
Fosas nasales	38	71,32	0,17	0,10	0,06	0,06
Laringe	58	67,84	0,26	0,18	0,12	0,24
Pulmón	2.624	65,98	11,81	8,67	6,07	12,22
Pleura	60	72,08	0,27	0,17	0,11	0,13
Huesos	126	57,78	0,57	0,43	0,37	0,26
Conjuntivo	221	63,59	0,99	0,73	0,55	0,86
Melanoma	426	65,36	1,92	1,34	0,95	1,63
Piel	190	75,32	0,86	0,40	0,23	0,11
Mama	5.939	66,63	26,74	18,80	13,04	24,95
Cuello de útero	598	61,88	2,69	2,10	1,54	3,45
Cuerpo de útero	897	71,78	4,04	2,48	1,61	1,86
Otros órganos genitales femeninos	297	74,47	1,34	0,68	0,40	0,28
Útero	1.931	68,28	8,69	5,83	3,98	6,63
Ovario	1.908	67,58	8,59	6,03	4,15	7,33
Vejiga	781	74,50	3,52	1,80	1,07	0,78
Riñón	711	71,30	3,20	1,93	1,25	1,60
Encéfalo	1.120	64,67	5,04	3,72	2,73	4,14
Otros SNC	47	69,20	0,21	0,14	0,09	0,13
Tiroides	190	73,24	0,86	0,48	0,29	0,25
Mal definidos	3.146	71,92	14,16	8,20	5,24	6,06
Linfoma no hodgkiniano	1.092	70,69	4,92	2,96	1,97	2,22
Hodgkin	106	64,58	0,48	0,32	0,23	0,27
Mieloma	762	73,24	3,43	1,95	1,22	1,10
Leucemias	1.353	69,38	6,09	3,70	2,59	2,36
Todas las causas	176.678	73,71	795,37	404,32	246,37	182,76

Tasa × 100.000.

Fuente: www.isciii.es/htdocs/pdf/mort2006.pdf

SNC: sistema nervioso central.

tomáticas y garantizar una alta calidad<sup>41</sup>. La mamografía de cribado requiere un cumplimiento exigente de los estándares de calidad del mamógrafo, la reveladora, la película, el negatoscopio, el entrenamiento de los técnicos en la realización de las mamografías y de los médicos radiólogos que las leen e interpretan<sup>42</sup>. Además, es necesario minimizar los posibles efectos adversos del cribado: repetición de las mamografías con el aumento de radiación que ello supone, pruebas diagnósticas y biopsias innecesarias, el dolor y las molestias al realizar las pruebas, la inadecuada comunicación de los resultados, la falsa seguridad y el retraso en el diagnóstico<sup>41</sup> y evitar la ansiedad que puede producir en las mujeres.

La sensibilidad de la mamografía de cribado se estima alrededor del 90 %<sup>34</sup>. Diversos factores influyen en estos resultados: el entrenamiento del técnico y del radiólogo, la edad

de la mujer (en mujeres de 40 años, la sensibilidad es del 75 %), mujeres delgadas, densidad de la mama, fase de la menstruación (la sensibilidad de la mamografía es mejor si se realiza la primera o segunda semana después de que empiece la menstruación), el TH que aumenta la densidad de la mama y la cirugía de la mama<sup>34</sup>.

Actualmente, en algunos servicios de radiología, la mamografía digital ha reemplazado a la convencional. Ambas técnicas son similares, excepto que en la mamografía digital la imagen se captura mediante un detector electrónico y se almacena en un ordenador<sup>34</sup>. La validez diagnóstica de ambas es algo superior entre las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas y en aquellas con mamas densas<sup>34</sup>. Las ventajas de la mamografía digital son una mejor definición, su almacenamiento, la posible interpretación a distancia y la menor dosis de radiación, y entre sus desventajas, el mayor coste<sup>34</sup>.

**TABLA 4. Código Europeo contra el Cáncer, 2003****Estilos de vida**

- No fume; si fuma, déjelo lo antes posible. Si no puede dejar de fumar, nunca fume en presencia de no fumadores
- Evite la obesidad
- Realice alguna actividad física de intensidad moderada todos los días
- Aumente el consumo de frutas, verduras y hortalizas variadas: coma al menos 5 raciones al día
- Limite el consumo de alimentos que contienen grasas de origen animal
- Si bebe alcohol, ya sea vino, cerveza o bebidas de alta graduación, modere el consumo a un máximo de dos consumiciones o unidades diarias, si es hombre, o a una, si es mujer
- Evite la exposición excesiva al sol. Es especialmente importante proteger a niños y adolescentes. Las personas que tienen tendencia a sufrir quemaduras deben protegerse del sol durante toda la vida
- Aplique estrictamente la legislación destinada a prevenir cualquier exposición a sustancias que pueden producir cáncer. Cumpla todos los consejos de salud y de seguridad sobre el uso de estas sustancias. Aplique las normas de protección radiológica

**Programas**

- Las mujeres a partir de los 25 años deberían someterse a pruebas de detección precoz del cáncer de cuello de útero
- Las mujeres a partir de los 50 años deberían someterse a una mamografía para la detección precoz de cáncer de mama
- Los hombres y las mujeres a partir de los 50 años deberían someterse a pruebas de detección precoz de cáncer de colon
- Participe en programas de vacunación contra el virus de la hepatitis B

Fuente: Boyle P et al. European Code Against Cancer<sup>13</sup>.

La mayoría de las sociedades científicas y planes de salud recomiendan el cribado del cáncer de mama. El Código europeo contra el cáncer recomienda la mamografía de cribado a partir de los 50 años<sup>13</sup>. La mayoría de los países europeos recomiendan el cribado a partir de los 50 años. En nuestro ámbito, la mayoría de las comunidades autónomas (CCAA) lleva a cabo programas de cribado entre la población de 50 a 69 años, ofreciendo una mamografía de cribado cada 2 años. Algunas CCAA (Castilla-La Mancha, Castilla y León, Comunidad Valenciana, La Rioja y Navarra) atienden a las mujeres a partir de los 45 años<sup>3</sup>. Las diversas sociedades americanas, entre ellas USPSTF, la *American Cancer Society*, recomiendan iniciar el cribado a partir de los 40 años y sin límite de edad para finalizarlo<sup>34</sup>. El *American College of Physicians* y el *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination* recomiendan empezar a la edad de 50 años. El *American College of Physicians* recomienda valorar el riesgo individual y compartir la decisión de si hacer cribado en las mujeres de 40 a 49 años<sup>43</sup>.

Los Equipos de Atención Primaria (EAP) tienen una ubicación privilegiada para colaborar en los programas de cribado. Los expertos reconocen que cuando los profesionales de AP participan, se obtienen mejores resultados<sup>44</sup>. Los EAP pueden ayudar a mejorar la calidad de los programas, motivando a las mujeres a participar, dándoles consejos prácticos, comentando el cribado con las que no participan y debatiendo las implicaciones de las recitaciones y/o biopsia quirúrgica<sup>44</sup>.

Como resultado de la aplicación de las recomendaciones del cribado, la mortalidad por cáncer de mama en los diversos países occidentales, y también en España, ha disminuido<sup>1</sup>. Los resultados del Programa de Cribado del Cáncer de Mama de Navarra a los 14 años de su implementación, iniciado en 1990, muestran que la mortalidad global por cáncer de mama presenta una reducción continua del 5 % anual desde

mediados de la década de 1990, y la tasa de mortalidad ajustada a la población europea ha pasado de 26,6 por 100.000 para el período de 1993-1995 a 15,9 por 100.000 para el período de 2002-2004<sup>45</sup>. El porcentaje de reducción anual es más importante, del 9 % en el grupo de 50 a 69 años<sup>45</sup>. Cabe pensar que esta disminución de la mortalidad posiblemente, al igual que ocurre en otros ámbitos donde se han evaluado programas de cribado, se explica no sólo por el cribado en sí, sino también por la introducción de nuevos tratamientos del cáncer de mama y por la mejor organización de los servicios sanitarios en los centros donde se diagnostica y trata a las mujeres con cáncer de mama<sup>46</sup>.

**Recomendaciones**

- Se recomienda el cribado con mamografía cada 2 años en las mujeres mayores de 50 años.
- Se recomienda establecer la coordinación necesaria con los programas poblacionales de cribado del cáncer de mama.

**Cáncer del cuello de útero**

El cáncer de cuello de útero es una de las formas más comunes de cáncer entre mujeres (80 % de los casos ocurren en los países en vías de desarrollo). En España, en el año 2006, la incidencia estimada ajustada por población europea era de 10,3 por 100.000 mujeres (v. tabla 1)<sup>4</sup>. Comparando con otros países del mundo, la incidencia por cáncer de cuello de útero en España es de las más bajas. La de los distintos registros españoles (1997-2000) muestra importantes diferencias: Albacete (6,69), Asturias (9,07), Canarias (11,37), Cuenca (6,76), Girona (8,44), Granada (7,69), Murcia (8,58), Navarra (5,47), Tarragona (9,27), Zaragoza (5,33) y País Vasco (6,42) (v. tabla 2b)<sup>5</sup>. La tasa de mortalidad ajustada por población europea en el 2006 fue de 2,10 (v. tabla 3b)<sup>6</sup>. El análisis de la tendencia de la mortalidad durante el período 1974-2000 en las CCAA españolas, incorporando reasignación de casos de útero sin especificar, muestra una tendencia clara al descenso<sup>47</sup>.

El 80 % de los cánceres de cuello de útero son del tipo escamoso y el resto, adenocarcinomas<sup>48</sup>. La principal causa del cáncer de cuello de útero, tanto del tipo escamoso como los adenocarcinomas, es la infección por el virus del papiloma humano (VPH)<sup>48-51</sup>. El contacto, heterosexual u homosexual, es un requisito necesario para adquirir el VPH en el tracto genital. Asimismo, se han establecido diversos cofactores asociados a un mayor riesgo: mayor número de parejas sexuales, menor edad de inicio de las relaciones sexuales, menor edad del primer nacimiento, obesidad y contraceptivos orales<sup>48,49</sup>. El tabaco se asocia con el tipo de cáncer escamoso, pero no con el adenocarcinoma<sup>51</sup>. La multiparidad se asocia más al adenocarcinoma<sup>49</sup>. La respuesta inmunológica a la infección VPH desempeña un papel crucial en la progresión hacia cáncer (genotipos y variantes virales, carga viral, inmunosupresión por coinfección por VPH).

La prevalencia de VPH en el cáncer de cuello de útero invasivo (CCI) se sitúa entre el 86 y el 94 %<sup>52</sup>. El 70 % de los CCI se asocia a los serotipos 16 (55 %) y 18 (15 %). Los otros serotipos más frecuentes son el 31, 33, 35, 45, 52 y 58<sup>52</sup>. A pesar de que los serotipos 16 y 18 son los más comunes en todo el mundo, la proporción en Europa, América del Norte y Oceanía es mayor que en África, Asia y América Central y del Sur<sup>48,52</sup>. Los resultados de un reciente metaanálisis estiman que entre las mujeres con citología cervical normal, la preva-



lencia de VPH se sitúa en el 10,4 % (IC del 95 %, 10,2-10,7)<sup>53</sup>. Por regiones, la prevalencia estimada es del 22,1 % en África, del 20,4 % en México y América Central, del 8,1 % en Europa y del 8 % en Asia<sup>53</sup>. La población española presenta una tasa de prevalencia de las más bajas del mundo<sup>54</sup>, lo que concuerda con la baja incidencia de cáncer de cuello de útero en nuestro medio<sup>1,5</sup>. En todas las regiones la prevalencia es más elevada en mujeres mayores de 35 años y disminuye en las mujeres mayores<sup>53</sup>.

Recientemente se han desarrollado vacunas profilácticas contra el VPH, la tetravalente frente a los serotipos 6, 11, 16 y 18 (Gardasil®) y la bivalente frente a los serotipos 16 y 18 (Cervarix®). Estas vacunas son para la prevención de la infección y sus complicaciones a largo plazo, como el cáncer de cuello de útero y el caso de la trivalente, las verrugas genitales. En los próximos años habrá que tener en cuenta las nuevas vacunas en el campo de la prevención de estas infecciones que se están desarrollando<sup>55</sup>.

Los resultados de eficacia demostrados en diversos ECA de fases II y III se recogen en una RS donde se señala que entre las mujeres de 15-25 años que no han estado previamente infectadas, la vacuna profiláctica frente al VPH es eficaz para prevenir la infección y las lesiones cervicales precancerosas, y que se necesitan más años de seguimiento de estos ECA para conocer los resultados de reducción de la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello de útero<sup>56</sup>. Un reciente ECA también confirma la eficacia de la vacuna tetravalente en mujeres de 24-25 años no infectadas previamente. La vacuna es bien tolerada<sup>57</sup>, y los principales efectos secundarios son dolor en el sitio de la inyección y fiebre moderada, desconociéndose los posibles efectos a largo plazo<sup>58</sup>. En estos últimos años, el posicionamiento de las diferentes sociedades científicas y grupos de expertos no es unánime y muchos expertos consideran que incluir esta vacuna frente al VPH en el calendario vacunal es precipitado<sup>59,60</sup>. El PAPPS aconsejó en su día una actitud prudente a la hora de recomendar la vacuna del VPH y se remite al lector al artículo monográfico acerca de este tema<sup>62</sup>.

En España, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud introdujo en octubre de 2007 la recomendación de incluir la vacunación frente al VPH en los calendarios de las CCAA. En la actualidad todas ellas la incluyen en su calendario vacunal en el intervalo entre 11 a 14 años. Dada su reciente introducción, quedan por confirmar aspectos como la duración de la inmunidad de la misma, la necesidad o no de revacunar, y si la inmunización puede cambiar la distribución de la prevalencia de los serotipos. Es una vacuna con un alto coste económico<sup>63</sup>.

Desde un punto de vista de prevención primaria, hay que informar y hacer intervenciones que permitan concienciar a mujeres y hombres del riesgo de infección por VPH derivado de las relaciones sexuales sin protección, sobre todo con múltiples parejas<sup>19</sup>.

La introducción de la vacuna, por el momento, no sustituye al cribado del cáncer de cuello de útero y la citología de Papanicolaou sigue siendo la prueba más utilizada<sup>64</sup>. En los países desarrollados, el cribado con la citología ha demostrado ser efectivo en la reducción de la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello de útero, sobre todo cuando se realiza a través de programas poblacionales<sup>65</sup>. En los países donde una gran parte de las mujeres se realizan la citología cada 3 a 5 años, mediante programas de cribado poblacionales organizados (Finlandia, Suecia, Reino Unido), la incidencia del cáncer cervical se ha reducido en un 80 %<sup>65</sup>. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo la citología se ha mostrado ampliamente inefectiva<sup>64</sup>.

Se desconoce la edad óptima de inicio y finalización del cribado<sup>66</sup>. Algunos autores sugieren que podría iniciarse de forma segura 3 años después del inicio de las relaciones sexuales, o a la edad de 21 años, a pesar del escaso beneficio entre las mujeres que nunca han tenido actividad sexual<sup>65</sup>. Otros autores no justifican el cribado antes de los 25 años, ya que el riesgo de cáncer invasivo es muy bajo y la prevalencia de lesiones preinvasivas muy alta<sup>13,67</sup> lo que determinaría un mayor riesgo de sobretreatmento de lesiones menores que con el tiempo pueden regresar espontáneamente<sup>67</sup>. Asimismo, también existe escasa evidencia de que el cribado sea beneficioso más allá de los 60 años<sup>13,67,68</sup>, ya que la incidencia de lesiones avanzadas declina a partir de los 50 años. En las mujeres histerectomizadas (incluido todo el cuello del útero) por una lesión benigna, la citología no aporta ningún beneficio<sup>65</sup>.

Tampoco se dispone de evidencia directa sobre el intervalo óptimo entre las citologías<sup>13,67,68</sup>. La mayor parte de los cánceres invasivos en poblaciones ampliamente cubiertas por programas de cribado corresponden a mujeres que nunca han participado o que hace más de 5 años que no se les había realizado una citología<sup>13,67</sup>. Asimismo, también se ha demostrado que el beneficio obtenido con intervalos menores a 3 años es muy escaso<sup>69</sup>.

Según los resultados de diversas RS, se estima que la sensibilidad de la citología es del 47-62 % y la especificidad, del 60-95 %, aunque los diversos estudios incluidos presentan deficiencias de calidad metodológica<sup>64</sup>. La reproducibilidad de los resultados depende de la adecuada formación, protocolización y adopción de suficientes controles de calidad en las técnicas de la toma cervical y en la interpretación de las citologías. En los últimos años se han desarrollado nuevos procedimientos de citología y sistemas expertos automatizados para su lectura, con el objetivo de mejorar la sensibilidad de esta prueba<sup>64</sup>.

Estudios observacionales han mostrado que la citología de base líquida (CBL) reduce el número de resultados falsos negativos, lo que conlleva una reducción de cáncer invasivo, del número de muestras incorrectas y del tiempo de recogida de la muestra<sup>67,70</sup>. La CBL también permite estudiar el VPH, y ello puede ser de utilidad en el manejo de las mujeres que presentan células atípicas en la citología<sup>67</sup>. El NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) señala que la CBL debería ser la técnica para preparar las muestras<sup>71</sup>. La *Food and Drug Administration* (FDA) también ha aprobado la CBL como técnica superior a la citología convencional<sup>71</sup>. Sin embargo, una RS que incluye estudios observacionales de alta calidad no muestra que la CBL reduzca el número de muestras no satisfactorias, ni que detecta un mayor número de lesiones y aconseja realizar ECA a gran escala para valorar la superioridad o no de la CBL<sup>72</sup>.

La prueba de detección del VPH, mediante técnicas de biología molecular (PCR y captura de híbridos) es más sensible para detectar lesiones CIN2 (neoplasia cervical intraepitelial grado 2) o superior que la citología convencional, pero significativamente menos específica<sup>73,74</sup>. No obstante, los estudios todavía no han podido demostrar una mayor reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello de útero entre las mujeres cribadas mediante el test del VPH comparado con la citología convencional<sup>73</sup>. La combinación del VPH mediante captura híbrida y la citología presenta la mayor sensibilidad y menor especificidad<sup>73</sup>. El test del VPH es más caro y requiere una infraestructura de laboratorio sofisticada que incluye el equipo, la capacidad de almacenar las muestras en condiciones adecuadas y el personal entrenado<sup>64</sup>. Actualmente se están llevando a cabo ECA con la inten-

ción de clarificar la efectividad y el coste-efectividad de las nuevas alternativas de cribado de cáncer de cuello de útero<sup>75</sup>. En mujeres con riesgo elevado, la combinación de ambos test podría mejorar la eficacia del cribado y complementar la evaluación ante citologías anormales.

En este momento existe un amplio debate y variadas recomendaciones sobre la prevención del cáncer de cuello de útero. La Unión Europea recomienda el cribado poblacional con citología a partir de los 25 años, repitiéndolo cada 3 a 5 años hasta los 60 años y con amplia cobertura<sup>13</sup>. Al principio de la década de 1990, algunos de los países europeos con larga tradición en programas poblacionales (Finlandia, Holanda), modificaron sus propias recomendaciones y establecieron el inicio del cribado a los 30 años, con una periodicidad de 5 años y hasta los 60 años<sup>65</sup>, y antes de modificar sus recomendaciones están llevando a cabo estudios de evaluación<sup>75</sup>. La USPSTF recomienda la realización de la citología convencional desde el inicio de la actividad sexual hasta los 65 años, con una periodicidad de al menos 3 años<sup>67</sup>. En septiembre de 2006, los Centers for Disease Control (CDC) estadounidenses recomendaron que a todas las mujeres de 13 a 64 años se les realizara el cribado de cáncer de cuello de útero mediante el test de VPH, con independencia de los factores de riesgo<sup>66</sup>. La USPSTF no recomendaba ni a favor ni en contra del test de cribado con VPH en las adolescentes y mujeres adultas que no están en riesgo de infección<sup>76</sup>.

Las diversas sociedades científicas, agencias de salud pública, organizaciones y planes de salud de las CCAA han iniciado un proceso de adaptación de las estrategias de prevención del cáncer de cuello de útero a esta realidad aportada por la identificación del VPH. Durante esta última década, las CCAA han ofrecido el cribado oportunista con citología convencional y las coberturas han estado muy por debajo de los porcentajes europeos<sup>3</sup>. Según los resultados de una encuesta telefónica sobre el uso de la citología en España, realizada en octubre del 2000, sólo un 50 % de las mujeres de 40 a 70 años se habían realizado una citología de cribado en los últimos 5 años<sup>77</sup>. Estudios actuales sitúan las coberturas sobre el uso de la citología en cifras más elevadas (Estudio Afrodita). En diciembre de 2006, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), la Sociedad Española de Citología (SEC) y la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) han elaborado un documento conjunto<sup>78</sup> donde se recomienda la primera citología 3 años después del inicio del primer coito o a los 25 años (con relaciones sexuales), los primeros 2 años una citología anual y luego repetir cada 3 años. A partir de los 35 años se recomienda citología y el test ADN-VPH. Si ambos test son negativos, se recomienda el cribado mixto citológico-virológico cada 5 años.

Los criterios de intervención propuestos por el PAPPs son un intento realista de racionalizar la oferta de este servicio preventivo con un abordaje oportunista con citología, una vez valorados el grado de prioridad y los recursos disponibles para su prestación con la máxima calidad y eficiencia. Al EAP le corresponde un papel fundamental que es la captación de las mujeres de su población, facilitado por la mayor accesibilidad de las mujeres a los centros de salud y obteniendo mejores coberturas. En la tarea de captación están implicados, básicamente, los médicos de AP y el personal de enfermería, aunque existen experiencias en España de la participación de otros profesionales del equipo, como el trabajador social, que han permitido coberturas adecuadas en poblaciones marginales donde la captación es más difícil.

#### Recomendaciones

- Se recomienda consejo sobre protección en contactos sexuales.
- Se recomienda la citología en las mujeres de 25 a 65 años. Al principio dos citologías con periodicidad anual y después, cada 3-5 años.
- A las mujeres mayores de 65 años sin citologías en los últimos 5 años se les ofrecerán dos citologías con periodicidad anual y si son normales no se propondrán más intervenciones.
- No se ofrecerá cribado en aquellas mujeres que no han tenido relaciones sexuales, ni a las mujeres con histerectomía total.
- Se aconseja una búsqueda activa dirigida a aumentar la cobertura de la población diana.

#### Cáncer de endometrio

El cáncer de endometrio en España es más frecuente que el cáncer del cuello de útero y su incidencia es baja en comparación con otros países de la UE<sup>1</sup>. Las tasas de incidencia de los distintos registros españoles (1997-2000) muestran importantes diferencias y se sitúan entre el 14,56 en Asturias y el 20,24 en Navarra (v. tabla 2b)<sup>5</sup>. Se estima que en el año 2006 se diagnosticaron 3.864 casos de cáncer de endometrio<sup>1</sup>. Las tasas de incidencia aumentaron de forma constante desde el año 1983 (al contrario que el cáncer de cuello de útero) y existe menor variabilidad en las cifras de incidencia entre los registros<sup>1</sup>. La tasa de mortalidad ajustada por población europea en el 2006 fue de 2,48 (v. tabla 3b)<sup>6</sup>.

El cáncer de endometrio relacionado con la exposición a estrógenos y el desarrollo de hiperplasia endometrial atípica es el más frecuente (80 %) y se asocia a factores de riesgo como la obesidad, la nuliparidad, la diabetes mellitus, la hipertensión y la exposición a estrógenos endógenos y exógenos<sup>79</sup>. El 20 % son cánceres de endometrio no relacionados con la estimulación estrogénica, de peor pronóstico y que suelen afectar a mujeres de mayor edad, a menudo multiparas. El 75 % de los cánceres de endometrio se presentan en mujeres posmenopáusicas.

El tratamiento con estrógenos no combinados con progestágenos incrementa de 3 a 15 veces el riesgo de cáncer de endometrio, relacionado con la dosis y tiempo de consumo<sup>80</sup>. El riesgo también se eleva con el mantenimiento de niveles elevados de estrógenos y andrógenos circulantes, como ocurre en la anovulación crónica (síndrome del ovario poliquístico), con el uso de tamoxifeno como terapia adyuvante en el cáncer de mama y en la obesidad. En un metaanálisis de 19 estudios prospectivos, cada incremento del índice de masa corporal (IMC) de 5 kg/m<sup>2</sup> determina un exceso de riesgo del 59 % (RR=1,59 [1,50-1,68])<sup>81</sup>. Un IMC  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup> también se asocia a un mayor riesgo de muerte por esta enfermedad<sup>82</sup>, una edad de diagnóstico inferior a 45 años<sup>83</sup> y una histología del tumor más agresiva<sup>84</sup>.

Otros factores de riesgo incluyen la historia de cáncer de mama, la edad temprana de la menarquia y la predisposición genética. Éste es el caso del síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCRHN), en el que representa el tumor extracolónico más frecuente (71 % de las mujeres de las familias afectadas). Las portadoras de mutaciones en el gen BRCA1, clásicamente relacionado con el cáncer de mama, muestran un riesgo superior de cáncer de endometrio (RR=2,65 [1,69-4,16])<sup>85</sup>; aunque no está claro el papel que desempeña el BRCA1, pues estudios

de casos retrospectivos no han mostrado incremento de este riesgo<sup>86</sup>.

Por el contrario, otros factores muestran un efecto protector. Los anticonceptivos orales combinados disminuyen el riesgo de cáncer de endometrio entre un 50 y un 80 %, para un consumo de al menos 12 meses, manteniendo el beneficio hasta 15 años después de finalizar el tratamiento<sup>87</sup>. A su vez, la terapia hormonal posmenopáusica con estrógenos más progestágenos se asocia también a un menor riesgo. Curiosamente, un metaanálisis muestra que el consumo de tabaco reduce el riesgo en mujeres posmenopáusicas (RR=0,71 [0,65 a 0,78]) pero no en premenopáusicas (RR=1,06 [0,88-1,28])<sup>88</sup>.

Ninguna prueba de cribado del cáncer de endometrio ha demostrado ser eficaz en ECA para disminuir la incidencia o la mortalidad de la enfermedad en mujeres asintomáticas de la población general. La sensibilidad de la citología de Papanicolaou para detectar el cáncer de endometrio es baja (40 a 55 %)<sup>89</sup>, lo mismo que la citología de base líquida (60-65 %)<sup>90</sup>. La medición del grosor endometrial por ultrasonografía transvaginal tiene una sensibilidad aceptable pero su especificidad es baja, lo que determina un número elevado de biopsias endometriales innecesarias. La invasividad y los costes de la biopsia endometrial limitan su consideración como prueba de cribado. La educación de las mujeres para que conozcan los riesgos de desarrollar cáncer de endometrio y su capacitación para reconocer los síntomas y consultar ante cualquier sangrado vaginal en la posmenopausia, se considera la mejor intervención preventiva en mujeres con riesgo medio o elevado de desarrollar la enfermedad, aunque esta recomendación está basada en la opinión de expertos.

No existen pruebas que fundamenten la recomendación de cribado del cáncer de endometrio en mujeres que toman tamoxifeno. Aunque tampoco se dispone de pruebas científicas que avalen el cribado, el exceso de riesgo en las mujeres portadoras o pertenecientes a familias con mutaciones relacionadas con el CCRHNP lleva a recomendar su cribado anual mediante biopsia endometrial desde los 35 años<sup>91</sup>. En estas mujeres también se recomienda valorar el tratamiento quirúrgico preventivo con histerectomía total más doble anexectomía, una vez completada su planificación reproductiva<sup>92</sup>.

#### Recomendaciones

- Se recomienda realizar consejo apropiado a las mujeres posmenopáusicas para que consulten ante cualquier sangrado vaginal.
- No existe evidencia científica para recomendar el cribado sistemático del cáncer de endometrio en las mujeres asintomáticas.

### Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es la cuarta neoplasia en frecuencia entre los cánceres ginecológicos, pero la de mayor mortalidad. Esto es debido a la gran dificultad para su detección precoz, de manera que más del 60 % de las mujeres se diagnostican en estadios avanzados. En España, en el año 2006, la incidencia estimada ajustada por población europea era de 8,9 por 100.000 mujeres (v. tabla 1)<sup>4</sup>. Las tasas de incidencia de los distintos registros españoles (1997-2000) muestran importantes diferencias y se sitúan entre el 8,66 en Albacete y el 15,44 en Asturias (v. tabla 2b)<sup>5</sup>. La tasa de mortalidad ajustada por población europea en el 2006 fue de 6,03 (v. tabla 3b)<sup>6</sup>.

La mayoría de las muertes por cáncer de ovario ocurren en mujeres mayores de 50 años<sup>1</sup>. Hasta la década de 1990, las

tasas de mortalidad por cáncer de ovario en mujeres menores de 50 años permanecieron estables, mientras que las de mortalidad en mujeres por encima de 50 años se duplicaron<sup>1</sup>. A partir del año 1997, empezaron a descender en los grupos más jóvenes y se estabilizaron en los grupos de más edad. La mejora en los tratamientos y el diagnóstico temprano fueron, sin ninguna duda, las causas de esta estabilización<sup>1</sup>.

Diversos factores de riesgo se han identificado con el cáncer de ovario<sup>93</sup>. El riesgo aumenta con la edad y es más frecuente en mujeres con historia familiar de esta enfermedad. Parece existir relación entre el número de ciclos menstruales en la vida de una mujer y el riesgo de cáncer de ovario. En este sentido, podrían aumentar el riesgo la menarquia precoz, la menopausia tardía, la nuliparidad y tener el primer hijo después de los 30 años. También parece aumentar esta incidencia en mujeres expuestas a tratamientos estimulantes de la ovulación, probablemente por los microtraumas repetidos del epitelio ovárico asociado a la estimulación de la secreción estrogénica. En cambio, el riesgo disminuye con la multiparidad, la lactancia materna, el consumo de anticonceptivos orales durante al menos 3 años (reducción del riesgo del 15 al 29 %)<sup>93</sup>, y en menor magnitud, con la histerectomía y la ligadura tubárica. El resultado de un metaanálisis de estudios de casos y controles y de cohortes muestra un riesgo elevado de cáncer de ovario (1,27; IC del 95 %, 1,0-1,6) entre las mujeres con TH (10 o más años)<sup>95</sup>. Los primeros resultados del ECA *Women's Health Initiative (WHI)* mostraron un aumento del riesgo de cáncer de ovario estadísticamente no significativo entre las mujeres con terapia hormonal (RR: 1,58; IC del 95 %, 0,77-3,24)<sup>96</sup>. Una actualización de los resultados de este ECA muestra un riesgo más elevado, especialmente para las mujeres que toman sólo estrógenos sin asociación a progestágenos, con un RR=1,48 (IC del 95 %, 1,20-1,81), mientras que en las que toman estrógenos con progestágenos el riesgo sólo roza la significación (RR=1,15; IC del 95 %, 1-1,33)<sup>97</sup>. Similares resultados se aprecian en una cohorte danesa que tras un seguimiento de 7,3 millones de mujeres-años, el consumo actual de terapia hormonal se asocia con un incremento del riesgo de cáncer de ovario en relación a las mujeres que nunca lo han utilizado (RR=1,38; IC del 95 %, 1,26-1,51) independientemente del tiempo de consumo, dosis de estrógenos, vía de administración y régimen combinado o no<sup>98</sup>.

Se han propuesto diversas estrategias de cribado del cáncer de ovario, que incluyen la exploración pélvica bimanual, la determinación del marcador tumoral CA-125 y la ecografía transvaginal, pero la eficacia en términos de reducción de la mortalidad no está demostrada<sup>93,99</sup>. La baja prevalencia del cáncer de ovario conlleva que el valor predictivo positivo de estas pruebas sea muy bajo y las consecuencias de los resultados falsos positivos son de gran magnitud, ya que determinan la realización de laparotomías innecesarias. No hay ninguna evidencia que avale la idoneidad de la exploración pélvica bimanual en el cribado del cáncer de ovario. La validez de esta técnica resulta inaceptable. El CA-125 es una glucoproteína que está elevada en un 70-80 % de las mujeres con cáncer de ovario, pero en menos de la mitad de los estadios precoces. Además, su especificidad es baja, de manera que también se detectan niveles elevados en enfermedades benignas. La especificidad mejora cuando se combina con la ecografía transvaginal, pero se incrementan notablemente los costes del cribado. La monitorización de los niveles de CA-125 permite determinar mejor el riesgo de cáncer de ovario que una medición aislada<sup>100</sup>. La ecografía transvaginal es más sensible que el CA-125, pero produce un porcentaje mayor de falsos positivos. Se están desarrollando nuevos marcadores tumorales, como el OVX1 y el M-CSF, que en estudios



piloto han mejorado la sensibilidad del cribado cuando se asocian a CA-125<sup>101</sup>.

Actualmente está en marcha el ECA *UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS)*, para evaluar el impacto de diversas modalidades de cribado en mujeres posmenopáusicas de 50 a 74 años (CA-125 anual, seguido de ecografía transvaginal, frente a ecografía transvaginal anual), y los resultados sobre mortalidad se esperan para dentro de una década<sup>104</sup>. La interpretación del CA-125 se hace con un algoritmo que estratifica el riesgo de la mujer, basado en la edad y el perfil seriado del marcador tumoral, y selecciona las candidatas a ecografía transvaginal<sup>100</sup>. La estrategia combinada muestra una sensibilidad del 89,4 %, una especificidad del 99,8 % y un VPP del 43,3 %. El cribado con ultrasonografía transvaginal anual alcanza un 84,9, 98,2 y 5,3 % en sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (VPP), respectivamente. Entre ambas estrategias de cribado sólo se producen diferencias significativas en la especificidad<sup>102</sup>. El ECA *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial*, de EE.UU., compara la intervención con CA-125 anual y ecografía durante 3 años, seguido de la medición de CA-125 durante 2 años frente a la no intervención en el grupo control. Este ECA ya ha finalizado la etapa de reclutamiento y está previsto un seguimiento durante 13 años<sup>104</sup>. Los resultados del cribado basal más tres rondas anuales muestran que de los 89 cánceres detectados, el 72 % estaban en estadios avanzados (III/IV), con una razón de tratamientos quirúrgicos para diagnosticar un cáncer de 19,5<sup>105</sup>.

En este momento ninguna sociedad científica u organización recomienda el cribado sistemático de cáncer de ovario en mujeres asintomáticas sin factores de riesgo<sup>93,106</sup>.

Se consideran mujeres de riesgo elevado de cáncer de ovario aquellas con una o más familiares de primer grado con la enfermedad, las que tienen síndromes familiares que incluyen el cáncer de ovario (mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2, síndrome de Li-Fraumeni, cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis, etc.) y las que tienen historia personal de cáncer de mama<sup>93</sup>. Aunque en estas mujeres tampoco se ha demostrado que la detección precoz del cáncer de ovario aumente su supervivencia, la mayoría de los autores proponen un cribado con estrategias combinadas de exploración pélvica, CA-125 y ecografía transvaginal y con una periodicidad al menos anual. En pacientes portadoras de mutaciones genéticas de riesgo y una vez concluidos sus deseos reproductivos, se puede proponer la ooforectomía profiláctica, teniendo en cuenta que aunque reduce el riesgo no lo elimina por completo<sup>107</sup>.

#### Recomendación

- No existe evidencia científica para recomendar el cribado sistemático del cáncer de ovario.

### Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad de gran magnitud, que ocasiona una importante mortalidad. Las tasas de incidencia se han incrementado de forma significativa en la última década, de tal manera que representan la segunda causa de incidencia y mortalidad por cáncer, tanto en hombres como en mujeres en la mayoría de los países desarrollados, y el primer lugar si consideramos conjuntamente ambos sexos<sup>5,6</sup>.

En España, se estima que en el año 2006 se diagnosticaron 14.564 casos de cáncer colorrectal en hombres y 7.766 casos en mujeres, lo que representa una tasa de incidencia ajusta-

da por población europea de 54,4 en hombres y de 25,4 en mujeres (v. tabla 1)<sup>4</sup>, siendo estas tasas más elevadas a partir de los 40 años y, sobre todo, a partir de los 50 años. Comparando con los países europeos, España presenta tasas de incidencia favorables (v. tabla 1)<sup>4</sup>, pero destaca el considerable aumento de la incidencia de cáncer colorrectal en todos los registros españoles, sobre todo en los hombres, que no parece estar influido por el cribado, puesto que los programas piloto poblacionales no fueron introducidos hasta el año 2000 en Cataluña y el 2006 en Valencia y Murcia. En las tablas 2a y 2b, se muestran las importantes variaciones de tasas de incidencia para cáncer de colon y recto de los diferentes registros españoles en el período 1998-2000.

La tasa de mortalidad ajustada por población europea fue de 20,04 para el cáncer de colon y de 7,12 para el de recto en hombres (v. tabla 3a) y de 10,85 y 3,18, respectivamente, para las mujeres (v. tabla 3b)<sup>6</sup>. La tendencia de la mortalidad en los últimos años es estable (v. figura 1b)<sup>7</sup>. Los últimos datos del estudio EURO-CARE-4 para pacientes diagnosticados entre 1995 y 1999, en España, muestran una supervivencia a los 5 años del 54 %<sup>11</sup>.

Esta situación epidemiológica no se corresponde con el cuerpo de conocimientos y las posibilidades de intervención que tiene la enfermedad. Su evolución natural la hace susceptible de identificar la lesión precursora, el pólipo adenomatoso y detectar el cáncer en un estadio temprano, para lo cual se dispone de varias pruebas de cribado. Las intervenciones de prevención primaria y secundaria permiten modificar la evolución natural de la enfermedad evitando la aparición de los adenomas precusores, interrumpiendo su progresión a cáncer o detectando el CCR en un estadio preclínico.

La variabilidad de presentación del CCR, con formas esporádicas, hereditarias y familiares, hace necesaria la correcta estratificación de la población en niveles de riesgo, para poder proponer la estrategia preventiva y de vigilancia más adecuada<sup>108</sup>.

Los factores asociados a un mayor riesgo de CCR se relacionan con la edad, los factores genéticos, la dieta y los estilos de vida, la mayoría modificables mediante estrategias de prevención primaria<sup>108,109</sup> (tabla 5). La transición del pólipo adenomatoso avanzado al CCR está íntimamente relacionada con la edad en ambos sexos. El riesgo acumulado de progresión en 10 años es del 25 % a la edad de 55 años y asciende al 43 % a los 80 años<sup>110</sup>. Entre los factores de riesgo modificables, el consumo de carne roja, carne procesada y carne cocinada muy hecha o en contacto directo con el fuego pueden incrementar el riesgo de CCR. En cambio, la leche y otros productos lácteos, el pescado y las frutas y vegetales podrían tener un efecto protector. No obstante, aunque el estudio europeo EPIC atribuye a la fibra de la dieta una reducción importante del riesgo de CCR, sus resultados no se confirman en amplios estudios prospectivos<sup>108</sup>, especialmente cuando se controlan otros factores de riesgo de CCR. La administración de suplementos de calcio con vitamina D no modifica la incidencia de CCR<sup>111</sup>, aunque la evidencia aportada por dos ECA sugiere que podría disminuir la recurrencia de los pólipos adenomatosos. Por otra parte, la administración de folatos<sup>112</sup>, calcio<sup>113</sup> y dosis elevadas de vitamina D<sup>114</sup> podría reducir el riesgo de desarrollo de CCR. Otros factores de riesgo identificados son la obesidad, la inactividad física, el consumo de tabaco y la ingesta de alcohol.

En cuanto al posible efecto protector de determinados fármacos, la RS de la USPSTF muestra que el ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis altas ( $\geq 325$  mg/d) y durante largos períodos de consumo, en torno a los 10 años, disminuye la incidencia de adenomas (RR=0,82; IC del 95 %, 0,7-0,95) y CCR

**TABLA 5. Recomendaciones en la prevención primaria del cáncer colorrectal (CCR)****Dieta, nutrientes y antioxidantes**

Es recomendable moderar el consumo de carne roja, carne procesada y carne cocinada muy hecha o en contacto directo con el fuego en la prevención del CCR

La inconsistencia de los datos disponibles no es, por el momento, una razón para abandonar la recomendación de una dieta rica en vegetales, fruta y fibra en la prevención del CCR

Una dieta rica en leche y otros productos lácteos podría estar justificada en la prevención del CCR

No se recomienda la administración de suplementos de folatos, calcio y vitamina D en la prevención del CCR

No se recomienda la administración de betacarotenos, selenio, ni vitaminas A, B, C o E, en la prevención del CCR

**Estilos de vida**

Es recomendable la realización de ejercicio físico y evitar el sobrepeso y la obesidad en la prevención del CCR

Es recomendable evitar el consumo de tabaco y moderar el consumo de alcohol en la prevención del CCR

**Quimioprevención**

Aunque los antiinflamatorios no esteroideos, incluido el ácido acetilsalicílico en dosis bajas, pueden tener un efecto beneficioso, no se recomienda su uso en la prevención del CCR

El tratamiento hormonal posmenopáusico no se recomienda en la prevención del CCR

Fuente: Adaptado del Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre prevención cáncer colorrectal<sup>108</sup>.

(RR=0,78; IC del 95 %, 0,63-0,97). Para observar beneficios en la reducción de la mortalidad específica por CCR se requieren mayores tiempos de consumo, sobre todo en las mujeres<sup>115</sup>. Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) reducen también la incidencia de adenomas y cáncer colorrectal, y los inhibidores de la COX-2 disminuyen la recurrencia de adenomas<sup>116</sup>. En concreto, el celecoxib en dosis de 400 mg/día reduce un 36 % el riesgo de recurrencia de los adenomas esporádicos, pero a expensas de aumentar la mortalidad y los episodios cardiovasculares (RR=1,57; IC del 95 %, 1,03-2,38)<sup>117,118</sup>. Similares resultados se observan con rofecoxib (RR=0,76; IC del 95 %, 0,69-0,83)<sup>119</sup>. En metaanálisis de estudios observacionales, el tratamiento hormonal a largo plazo en la posmenopausia muestra una asociación inversa con el CCR, que no alcanza significación estadística además de incrementar el riesgo de cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares, embolismo pulmonar, cáncer de mama y coleditiasis<sup>120</sup>. Su efecto protector desaparece a los 3 años del cese del tratamiento e incluso aumenta la incidencia de adenomas colorrectales y el riesgo de CCR<sup>121</sup>. En consecuencia, la desfavorable relación beneficio-riesgo del AAS y otros AINE, inhibidores de la COX-2 y el TH, junto con la inconsistencia de las evidencias sobre la dosis y el tiempo de consumo necesario para alcanzar los beneficios, conlleva a no recomendar su utilización en la prevención primaria del CCR en individuos de riesgo medio.

La eficacia del cribado en la población de riesgo medio, representada por las personas asintomáticas a partir de los 50 años en las que no se han identificado factores de riesgo personales o familiares relacionados con el CCR, está avalada por evidencias directas e indirectas. No obstante, existe controversia sobre la estrategia de cribado más efectiva y con mejor relación coste-efectividad. Las pruebas de detección de sangre oculta en heces (SOH) con mejor evaluación y calidad de evidencia sobre su eficacia en la detección de neoplasias colorrectales son las que utilizan como reactivo el guayaco (SOHg). El metaanálisis de Hewitson et al<sup>122</sup> evalúa

conjuntamente los resultados de los cuatro ECA disponibles, en los que han participado más de 300.000 individuos con un seguimiento entre 8 y 18 años. En el grupo de cribado bienal se consigue una disminución de la mortalidad por CCR del 15 % (RR=0,85; IC del 95 %, 0,78-0,92), y al ajustar por participación esta reducción aumenta hasta el 25 % (RR=0,75; IC del 95 %, 0,66-0,84), aunque recientemente se ha puesto en duda su capacidad para reducir la mortalidad por cualquier causa<sup>123</sup>. El ECA de Minnesota, con SOH rehidratada, es el único que publica una disminución de la incidencia de CCR, entre un 17 y un 20 %, mediante la identificación y exéresis de los adenomas precursores<sup>124</sup>. Los ECA que utilizan SOH no rehidratada comunican reducciones de la mortalidad del 15 al 18 % con el cribado bienal<sup>108</sup>.

La principal limitación de su utilización en el cribado de neoplasias colorrectales es el alto porcentaje de resultados falsos positivos (entre un 2 y un 10 %) que obligan a la realización de una prueba más invasiva y cara, como es la colonoscopia. Dado el bajo valor predictivo de un resultado positivo en la identificación del CCR, por cada paciente con cáncer, aproximadamente 50 pacientes (con SOHg rehidratada) o 10 (con SOHg no rehidratada) sufrirán una colonoscopia innecesaria. Otro factor limitante es su relativa baja sensibilidad para detectar cáncer (37 % en pruebas únicas, 81 % en pruebas repetidas no rehidratadas y 92 % en pruebas repetidas y rehidratadas). Ninguna de las diferentes pruebas de SOHg ofrece una validez diagnóstica superior. La revisión sistemática del *Centre for Reviews and Dissemination* concluye que la sensibilidad para la detección del CCR (19 estudios de cohorte) se estima entre el 25 y el 96 % para Hemocult® y del 62-79 % para Hemocult Sensa®. La especificidad para la detección de cualquier neoplasia colorrectal y para CCR se aproxima al 80 %<sup>125</sup>. La sensibilidad es inferior para los adenomas ya que sangran con menor frecuencia. La rehidratación de las tiras de guayaco permite mejorar la sensibilidad de la prueba pero la pérdida de especificidad determina que el 38 % de los sujetos cribados con periodicidad anual y el 28 % de los cribados bienalmente precisarán al menos una colonoscopia, de manera que se incrementa la detección azarosa de cánceres y entra en controversia la verdadera eficacia de este cribado. La sensibilidad en la práctica clínica puede ser menor que la obtenida en los ECA de manera que en un estudio es tan sólo del 13 % para CCR y del 11 % para neoplasias colónicas avanzadas<sup>126</sup>. Por último, las restricciones dietéticas que precisa la prueba de SOH basada en guayaco no reducen la tasa de resultados positivos y cuanto más se restringe la dieta, menor es el cumplimiento con el cribado<sup>127</sup>.

Con el objetivo de mejorar la validez de la prueba y el cumplimiento con ésta, se han desarrollado métodos inmunológicos cualitativos y cuantitativos (SOHi) que detectan específicamente la hemoglobina humana, por lo que no precisan restricción de determinados alimentos durante la recogida de las muestras. En general, mejoran la especificidad en la detección del sangrado colorrectal, pero pueden dar falsos negativos en los sangrados procedentes del tracto gastrointestinal superior por el proceso de degradación de la hemoglobina en su recorrido por el tubo digestivo. La prueba de aglutinación en látex, que utiliza tiras reactivas impregnadas de anticuerpos contra la hemoglobina (Hb) humana y anticuerpos control, detecta concentraciones entre 40 y 300 µg Hb/g de heces. Los métodos inmunológicos cuantitativos permiten detectar entre 20 y 2.000 µg Hb/g de heces y aportan la ventaja de poder fijar el mejor punto de corte para alcanzar el objetivo del cribado en subgrupos de población de diferente riesgo. Con el punto de corte de 75 ng/ml, obtiene una tasa de resultados positivos similar a la



del guayaco no rehidratado (2,4 %) con una mejora del 90 % en la sensibilidad y del 33 % en la especificidad para la detección de neoplasias colorrectales avanzadas. Con el punto de corte de 50 ng/ml detecta 2,3 más neoplasias avanzadas que el guayaco, sin perder especificidad<sup>128</sup>.

La sensibilidad de las pruebas de SOHi para la detección de CCR varía entre el 2 y el 98 %, para todos los adenomas entre el 4 y el 63 %, y para los adenomas superiores a 1 cm entre el 28 y el 67 %<sup>125</sup>. La especificidad para la detección de neoplasias colorrectales se estima en el 89 %. Una revisión sistemática realizada por la *US Preventive Services Task Force*, que incluye estudios hasta 2007 y centra su revisión en 9 estudios de cohorte, concluye que la prueba de SOHi es más sensible para la detección del CCR (61-69 %) que la prueba de SOHg Hemocult II® no rehidratada (25-38 %) y es menos específica (91-98 frente a 98-99 %) <sup>129</sup>. Otra alternativa es la combinación de un método inmunológico tras un guayaco positivo, la cual ha mostrado un buen rendimiento con disminución de los resultados falsos positivos. La positividad de ambos métodos alcanza una sensibilidad para CCR del 95,9 % (IC del 95 %, 84,8-99,3) y para neoplasias colorrectales avanzadas del 87,8 % (IC del 95 %, 80,1-92,9)<sup>130</sup>.

No se dispone de evidencias directas que evalúen la eficacia del cribado en población de riesgo medio mediante la prueba de SOHi. Evidencias indirectas y con resultados intermedios de detección de neoplasias colorrectales a partir de un ECA que compara directamente la prueba de SOHg (Hemocult-II®) con SOHi (OC-Sensor®), en una muestra poblacional de 20.623 individuos de 50-75 años de edad, muestran que la SOHi es significativamente más eficaz que SOHg para la detección de CCR y adenomas avanzados, pero la especificidad es menor y, en consecuencia, se realizan muchas más colonoscopias cuyo resultado es negativo. En este estudio la participación y el cumplimiento con la prueba SOHi son significativamente superiores (+12,7 %) a la prueba de SOHg<sup>131</sup>.

La OMS y la Organización Mundial de Endoscopia Digestiva recomiendan seleccionar los métodos basados en el guayaco cuando la adherencia de la población a la restricción dietética es buena y se dispone de suficientes recursos endoscópicos para el seguimiento de los pacientes con pruebas positivas. En caso contrario, los métodos inmunológicos evitan los inconvenientes creados por la dieta y los fármacos y permiten una mejor estandarización y control de calidad del proceso<sup>132</sup>. En España, Murcia, Cataluña, Valencia y Canarias disponen de programas piloto de cribado del CCR. Murcia y Canarias utilizan una prueba de cribado inmunológica mientras que las otras han empleado métodos basados en el guayaco, aunque planifican la migración hacia una prueba inmunológica.

La sigmoidoscopia y la colonoscopia son técnicas más sensibles, pero también más invasivas y costosas. La sigmoidoscopia alcanza hasta los 60 cm, con lo que se visualiza el recto, sigma y la porción distal del colon descendente, donde se localizan el 60 % de todos los CCR y la mayoría de los pólipos. La colonoscopia permite visualizar todo el colon, sobre todo cuando se efectúa bajo sedación. Ambas técnicas, además, permiten reseca simultáneamente el pólipo adenomatoso, lesión precursora de la mayoría de los cánceres colorrectales. La ventaja atribuida a la colonoscopia se basa en que una proporción importante de neoplasias avanzadas proximales presentan lesiones sincrónicas distales y, por tanto, no serían detectadas mediante sigmoidoscopia. Aun así, la colonoscopia no es una técnica infalible y puede no visualizar el CCR: el 5,9 % de los localizados en el colon derecho, el 5,5 % en el colon transversal, el 2,1 % en el colon descendente y el 2,3 % en rectosigma, o los pólipos:  $\geq 10$  mm 2,1 % (IC del 95 %, 0,3-

7,3 %), 6 y 10 mm 13 % (IC del 95 %, 8,0-18 %) y 1 y 5 mm 26 % (IC del 95 %, 21-35)<sup>133</sup>. Los factores que predicen mayor riesgo de resultado falso negativo son la edad avanzada, la enfermedad diverticular, la localización en colon derecho y transversal y la realización de la endoscopia en consulta (frente a la hospitalaria) y por personal diferente a los gastroenterólogos<sup>134</sup>.

Actualmente están en curso diversos ECA para evaluar la eficacia de la sigmoidoscopia y la colonoscopia. Los dos ECA europeos, el *UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial*<sup>135</sup> y el *Italian SCORE Trial*<sup>136</sup>, están dirigidos a evaluar la eficacia de una sigmoidoscopia única en personas de 55 a 64 años, con un total de 170.432 y 34.292 personas aleatorizadas. El ECA de EE.UU., *PLCO Cancer Screening Trial*<sup>137</sup>, evalúa la eficacia de la sigmoidoscopia a intervalos de 5 años (intervalo de 3 años entre las dos primeras sigmoidoscopias) e incluye a 154.000 personas de entre 55 y 74 años. Aunque superan a la SOHg en tasa de detección de CCR y adenomas distales, los efectos sobre la mortalidad aún no han sido publicados. Un estudio controlado no aleatorizado *Telemark Polyp Study* de Noruega muestra que la sigmoidoscopia reduce la incidencia de CCR<sup>138</sup>, así como la de adenomas  $\geq 5$  mm (RR: 0,7; IC del 95 %, 0,5-0,95) y de adenomas de alto riesgo (RR: 0,6; IC del 95 %, 0,3-1,0), a los 13 años de seguimiento<sup>139</sup>. Están en marcha dos ECA para comprobar si la colonoscopia es superior a la prueba de SOHi en el cribado del CCR. El *National Cancer Institute* de EE.UU. inició un ECA multicéntrico en mayo de 2000, invitando a 5.000 personas sanas de 40 a 69 años (identificación: NCT00102011)<sup>140</sup>. La Asociación Española de Gastroenterología ha iniciado un ECA multicéntrico en población de riesgo medio, que se lleva a cabo en 8 CCAA de España (identificación: NCT00906997)<sup>108</sup>. Los resultados de estos estudios no estarán disponibles hasta dentro de algunos años.

La combinación de SOHg y sigmoidoscopia no supera la eficacia de cada una de estas técnicas por separado, con similares tasas de detección de neoplasias colorrectales avanzadas<sup>141</sup>, y puede incrementar los riesgos del cribado. Esta estrategia combinada ha sido evaluada en ECA realizados en Noruega y Dinamarca, los cuales concluyen que no supera a la sigmoidoscopia en número de adenomas avanzados y CCR detectados.

A pesar de las controversias sobre la efectividad del cribado en la población de riesgo medio, actualmente las principales agencias, como la USPSTF<sup>142</sup>, la *Canadian Task Force*<sup>143</sup> y la *American Cancer Society*<sup>144</sup> recomiendan el cribado del CCR con SOHi, sigmoidoscopia y/o colonoscopia. La recomendación del Consejo de la Unión Europea a sus estados miembros en el año 2003 incluye el cribado del CCR mediante SOHi en población de 50 a 74 años. Algunos estudios sugieren que la alternativa más coste-efectiva es realizar una única colonoscopia a los 55 años, edad de máxima incidencia del CCR, y posteriormente seguir únicamente a los individuos con pólipos de riesgo<sup>145</sup> y otros proponen emplear sistemas de gradación del riesgo para preseleccionar a los individuos que más se beneficiarían del cribado primario con colonoscopia<sup>146</sup>.

La limitación más importante de este cribado es la participación de la población, especialmente cuando se compara con otros programas, y este aspecto es esencial para alcanzar el beneficio perseguido con una adecuada relación coste-efectividad. A pesar de un aceptable cumplimiento en el cribado basal, la participación disminuye en los cribados sucesivos de manera que menos del 50 % de los individuos incluidos en ECA participan en todas las rondas del cribado<sup>122</sup>. Los principales determinantes de la participación son el

modelo organizativo del programa de cribado y el tipo de prueba empleado. La participación de los médicos de Atención Primaria en el programa incrementa significativamente el cumplimiento<sup>147</sup>. La detección de SOHi obtiene mayor participación que la de SOHg<sup>148,149</sup>. En los ECA con endoscopia, la participación es variable: 32-58 % en Italia, 71 % en RU y 83 % en EE.UU. En los estudios que comparan diferentes estrategias de cribado, se obtiene mayor cumplimiento con SOH que con sigmoidoscopia<sup>150</sup> o con SOH asociada a la sigmoidoscopia<sup>151</sup>. La aceptación de la colonoscopia es inferior a la de la sigmoidoscopia y SOHi en el ECA italiano SCORE-3<sup>152</sup>. Esta baja participación puede explicarse por diferentes motivos: las características de las distintas pruebas de cribado y la preparación que requieren la mayoría de ellas, el insuficiente conocimiento tanto del cribado como de la enfermedad que tiene la población, y la baja percepción social de sus beneficios.

Recientemente se están evaluando otras pruebas de cribado del CCR. La colonoscopia virtual o colonografía por tomografía computarizada (TC) carece de los riesgos de la colonoscopia óptica y no requiere sedación, pero no va a permitir la resección simultánea de los pólipos detectados, ni visualiza bien los de tamaño inferior a 6 mm<sup>153</sup>. Si el resultado es positivo, es preceptivo realizar una colonoscopia convencional, idealmente el mismo día o el posterior para evitar una nueva preparación intestinal<sup>144</sup>. La sensibilidad de la colonoscopia virtual, comparada con la convencional, es del 78 % (IC del 95 %, 71-85) para adenomas de tamaño  $\geq$  6 mm y del 90 % (IC del 95 %, 84-96) para CCR y adenomas  $\geq$  10 mm. La especificidad para este tamaño de lesiones es, respectivamente, del 88 % (IC del 95 %, 84-92) y 86 % (IC del 95 %, 81-90)<sup>154</sup>. No se dispone de ECA que evalúen la eficacia del cribado mediante colonoscopia virtual en términos de incidencia o mortalidad por CCR, aunque la tasa de detección de pólipos  $\geq$  10 mm y neoplasias avanzadas es similar a la colonoscopia óptica<sup>154</sup>. Un valor adicional de la colonoscopia virtual es la detección de patología extracolónica significativa en el 4,5-16 % de los individuos evaluados, pero se desconocen sus consecuencias en términos de potenciales beneficios, riesgos y costes<sup>129</sup>. La videocolonoscopia con imagen de banda estrecha permite realizar cromoendoscopia digital, sustituyendo así el uso de colorantes, y tiene mayor capacidad de discriminación de neoplasias colorrectales que la colonoscopia convencional<sup>155</sup>.

La prueba de detección de mutaciones del ADN en heces permite detectar carcinomas no sangrantes y, teóricamente, mejorar la sensibilidad de SOH<sup>156</sup>. En concreto, la prueba de ADN fecal multidiaria, que incluye la detección de 21 mutaciones en los genes P-53, K-ras, APC, los marcadores de inestabilidad microsatélite y el análisis de la integridad del ADN, en comparación con la detección de SOHg, tiene mayor sensibilidad para la detección de CCR (52 frente a 13 %), CCR y adenomas con displasia de alto grado (41 frente a 14 %) y neoplasias colorrectales avanzadas (18 frente a 11 %), con una especificidad similar (94 frente a 95 %)<sup>126,156</sup>. No obstante, no se dispone de ECA que evalúen la eficacia de la prueba de ADN fecal en el cribado del CCR en términos de incidencia o mortalidad, se desconoce la relevancia clínica de un resultado positivo en un paciente con colonoscopia negativa, su coste es todavía elevado y se precisa mayor experiencia y evidencia sobre su validez. La evaluación de la calprotectina fecal ha sido realizada en un estudio anidado en el ECA noruego NORCCAP de cribado con SOH y sigmoidoscopia. Su sensibilidad es superior al método inmunológico FlexSure® pero con una mayor proporción de falsos positivos, lo que desaconseja su utilización en cribados poblacionales<sup>157</sup>.

### Recomendaciones

- Se recomienda el cribado de CCR en las personas de riesgo medio a partir de los 50 años, con alguna de las siguientes estrategias: SOH con periodicidad anual o bienal y/o sigmoidoscopia cada 5 años o colonoscopia cada 10 años:
  - Los programas poblacionales deberían cubrir a la población de 50 a 74 años utilizando como método de cribado una prueba de SOHi cuantitativa, aplicada con intervalo bienal.
  - Si el cribado es oportunista, la prueba de primera elección es también SOHi, aunque también son válidas SOHg, sigmoidoscopia o colonoscopia, dependiendo de su disponibilidad y aceptabilidad.
- Se recomienda establecer la coordinación necesaria con los programas poblacionales de cribado del cáncer colorrectal, allí donde se hayan implantado.
- Se recomienda realizar una adecuada clasificación del nivel de riesgo de CCR a través de una completa historia personal y familiar, que favorezca la búsqueda activa de las personas con factores de riesgo elevado.
- En los individuos con pólipos adenomatosos esporádicos de riesgo, se recomienda una colonoscopia de vigilancia a los 3 años de la polipectomía y si ésta es negativa o únicamente se han detectado uno o dos adenomas tubulares de tamaño inferior a 10 mm, las siguientes endoscopias de vigilancia pueden realizarse con intervalos de 5 años.

La RS de la USPSTF demuestra que el cribado del CCR es coste-efectivo pero no permite discernir la prueba ni el rango de edad de intervención más adecuados<sup>145</sup>. Los estudios de coste-efectividad deben valorarse en cada contexto y únicamente representan aproximaciones a la práctica clínica de cada medio. En España, un modelo de decisión con proceso de Markov y asunciones conservadoras concluye que el cribado del CCR es coste-efectivo y que la estrategia de cribado más coste-efectiva es la prueba de SOHi con periodicidad anual frente a no realizar cribado, con un coste incremental de 2.154  $\Leftrightarrow$  por año de vida ajustado por calidad ganado (AVAC). Sin embargo, otras estrategias de cribado presentan costes incrementales similares: SOHg anual, 2.211  $\Leftrightarrow$  SOHg bienal, 2.322  $\Leftrightarrow$  SOHi bienal, 2.233  $\Leftrightarrow$  sigmoidoscopia flexible cada 5 años, 2.305  $\Leftrightarrow$  y colonoscopia cada 10 años, 2.369  $\Leftrightarrow$  por AVAC ganado<sup>158</sup>. Cuatro países europeos han instaurado programas poblacionales de cribado de CCR (Alemania, Austria, Francia y Reino Unido), con diferentes rangos de edad de la población diana, método de cribado y periodicidad. Los cuatro países utilizan la prueba de detección de SOH no rehidratada con periodicidad anual o bienal, Alemania asocia la colonoscopia cada 10 años y Austria asocia la colonoscopia cada 10 años y la sigmoidoscopia cada 5 años<sup>159</sup>. En España, la mayoría de los planes de salud de las CCAA establecen como objetivo el cribado del CCR y hacen referencia a la necesidad de realizar estudios piloto que evalúen la viabilidad de la puesta en marcha de programas de cobertura poblacional. Cuatro CCAA desarrollan programas de cobertura poblacional (Cataluña, Valencia, Murcia y Canarias). El modelo murciano, que integra la Atención Primaria, especializada, salud pública y recursos alternativos como las oficinas de farmacia, ha conseguido la participación más elevada de las experiencias españolas (42 %), empleando como método de cribado una prueba de SOHi.

La correcta cobertura de los individuos de riesgo elevado es un objetivo inexcusable previo a la implementación y extensión de los programas poblacionales dirigidos a individuos de riesgo medio. Se considera población de riesgo elevado a los individuos con antecedentes de adenomas, enfermedad inflamatoria intestinal o historia familiar de CCR, poliposis adenomatosa familiar o CCR hereditario no asociado a poliposis. En ellos, la evidencia científica recomienda realizar una búsqueda activa, ofrecerles el cribado con endoscopia<sup>108</sup> y evaluar la conveniencia de efectuar análisis genéticos en unidades especializadas<sup>160</sup>. En la actualidad, una de las estrategias que más puede contribuir a disminuir las tasas de incidencia y mortalidad del CCR es la implementación de protocolos de seguimiento de los pólipos adenomatosos de riesgo (adenomas múltiples:  $\geq 3$ , o adenomas avanzados: tubulares de tamaño igual o superior a 10 mm, vellosos o displasia de alto grado). Los estudios prospectivos han demostrado que la resección de los pólipos esporádicos y el posterior seguimiento colonoscópico de los adenomas de riesgo contribuye a disminuir la incidencia de CCR en más de un 75 %<sup>161,162</sup>, lo que refuerza la necesidad de optimizar el seguimiento de estos pacientes en nuestro entorno<sup>163</sup>.

### Cáncer de próstata

En los países de la UE, el cáncer de próstata es la forma más frecuente de cáncer en los hombres. En el año 2006, el cáncer de próstata fue el primer tumor maligno en incidencia, con una tasa ajustada de 102,3 casos por 100.000 habitantes, aunque se observaron importantes diferencias entre países (v. tabla 1)<sup>4</sup>. La incidencia se ha incrementado en las últimas décadas, debido principalmente a la extensión del uso de procedimientos de detección precoz<sup>1</sup>. Este cáncer es muy raro en hombres menores de 50 años, edad a partir de la cual la incidencia aumenta más rápidamente que en cualquier otro cáncer. Las tasas más elevadas están entre los grupos de población con menor expectativa de vida: el 90 % de los casos aparecen en mayores de 65 años y producen la muerte a una edad superior a los 75 años.

En España, en el año 2006, la incidencia estimada ajustada por población europea era de 77,2 por 100.000 hombres (v. tabla 1)<sup>4</sup>. Las tasas de incidencia de los distintos registros españoles (1997-2000) muestran importantes diferencias y se sitúan entre el 44,54 en Granada y el 84,24 en el País Vasco (v. tabla 2a)<sup>5</sup>. La tasa de mortalidad ajustada por población europea fue de 17,33 (v. tabla 3a)<sup>6</sup>. Al igual que en otros países, la tendencia de la mortalidad en los últimos años es a la disminución (v. figura 1b)<sup>7</sup>. Esto posiblemente se explica por las mejoras en el tratamiento, aunque no se pueda descartar lo que haya podido significar la introducción del cribado con antígeno prostático específico (PSA). La supervivencia relativa a los 5 años estimada para España se sitúa alrededor del 75 %, similar a la europea (74 %)<sup>11</sup>.

Muchos tumores de próstata permanecen latentes, y sólo un tercio de los que se descubren en autopsias se han manifestado clínicamente<sup>1</sup>. La etiología y los agentes que promueven la progresión hacia un tumor clínicamente manifiesto se desconocen, habiéndose propuesto diferentes factores de riesgo, entre los que se encuentran determinados patrones hormonales, antecedentes familiares y la dieta<sup>164,165</sup>.

El cribado con la prueba del PSA se ha propuesto con el objetivo de diagnosticar el cáncer de próstata en sus fases iniciales y en consecuencia, disminuir la morbimortalidad asociada<sup>164,165</sup>. El PSA es una glucoproteína que se localiza

tanto en el tejido prostático normal como neoplásico. Es, pues, específico de la próstata pero inespecífico de patología tumoral.

Actualmente, no hay pruebas sólidas disponibles provenientes de ECA con respecto a la repercusión del cribado en la calidad de vida, los efectos nocivos del cribado, o su valor económico<sup>165</sup>. Una RS Cochrane<sup>166</sup>, publicada en el 2007 que incluye dos ECA con elevado riesgo de sesgo<sup>167,168</sup>, concluye que las pruebas son insuficientes para apoyar o rechazar el uso sistemático de un cribado masivo, selectivo u oportuno comparado con ningún cribado para disminuir la mortalidad por cáncer de próstata. Los recientes resultados de los dos ECA, multicéntricos y a gran escala, el americano *PLCO Cancer Screening Trial* de EE.UU.<sup>169</sup> y el *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*<sup>170</sup> se han publicado recientemente y tampoco se han obtenido los resultados deseados. El PLCO a los 7-10 años de seguimiento muestra que la tasa de mortalidad es muy baja y sin diferencias significativas en el grupo de estudio y de control<sup>169</sup>, y en el ERSPC la reducción de la mortalidad es del 20 % pero con un riesgo muy elevado de sobrediagnóstico<sup>170</sup>.

Por otro lado, el tratamiento del cáncer de próstata es muy controvertido. Existen varias alternativas de tratamiento (conducta expectante, prostatectomía radical, radioterapia, braquiterapia y tratamiento hormonal) y la mayoría de estudios disponibles son observacionales y sus resultados se han de interpretar con cautela. Cada especialista se muestra partidario de la técnica relacionada con su propia especialidad. Un ECA muestra que la prostatectomía radical comparada con la conducta expectante reduce la mortalidad específica por cáncer de próstata, pero no la mortalidad global<sup>171</sup>. No obstante, estos resultados no están exentos de efectos indeseables mal aceptados por la población. En este ECA, las disfunciones sexuales y la incontinencia urinaria fueron más frecuentes en el grupo de pacientes prostatectomizados (80 frente a 45 % y 49 frente a 21 %, respectivamente), la calidad de vida subjetiva fue similar en ambos grupos<sup>172</sup>.

Con la evidencia disponible, algunos profesionales piensan que no sería una buena praxis no solicitar una prueba PSA a un hombre sano de 50 a 70 años, cuya esperanza de vida sea superior a 10 años, mientras otros creen que en la práctica clínica esta intervención no está justificada<sup>173,174</sup>. En cada situación lo que sí está claro es que se debe informar al paciente de los beneficios y riesgos de este cribado y que el médico actúe según la decisión del paciente.

#### Recomendaciones

- No existe evidencia científica suficiente para recomendar el cribado sistemático del cáncer de próstata en las personas asintomáticas.
- Los pacientes que soliciten el cribado deben ser informados correctamente acerca de los beneficios y riesgos del cribado y del tratamiento.

### Cáncer de piel

Los tumores de piel se dividen en dos tipos: los melanomas y los llamados tumores no melanomatosos, constituidos por los carcinomas espinocelulares y basocelulares. Estos últimos son 10 veces más frecuentes que los melanomas y de relativa baja malignidad. Las tasas de incidencia de melanoma en hombres de los distintos registros españoles (1997-2000) muestran importantes diferencias y se sitúan entre el 4,45 en



Cuenca y el 6,42 en Navarra (v. tabla 2a)<sup>5</sup>, y en mujeres entre el 3,04 en Cuenca y el 10,04 en Tarragona (v. tabla 2b)<sup>5</sup>. La tasa de mortalidad ajustada por población europea en hombres fue de 1,54 (v. tabla 3a)<sup>6</sup> y en mujeres, de 1,34 (v. tabla 3b)<sup>6</sup>. En comparación con otros países europeos, la incidencia y la mortalidad por melanoma ocupan una posición baja<sup>1</sup>.

No existen cambios en las recomendaciones dadas por el PAPPs para el cáncer de piel<sup>16</sup>. Tras la revisión publicada en 2005 no ha habido ningún ensayo clínico que cambie las recomendaciones anteriores. La USPSTF, en una revisión del 2009, concluye que la evidencia es insuficiente para valorar los riesgos y beneficios de que un médico de Atención Primaria realice un examen completo de la piel o las personas se autoexploran con el fin de detectar precozmente un melanoma, un cáncer basocelular o espinocelular en la población adulta<sup>175</sup>.

#### Recomendaciones

- Se recomienda aconsejar sobre la evitación de la exposición excesiva a la radiación solar y el uso de protectores solares.
- Se recomienda colaborar en campañas comunitarias que promuevan la prevención de la exposición excesiva a la radiación UV, en especial en las zonas turísticas y de ocio al aire libre.
- No existen datos suficientes para recomendar el cribado sistemático del cáncer de piel en población general.
- Se recomienda la detección activa de los individuos con factores de riesgo para realizar consejo y exploración de posibles lesiones displásicas.

### Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es la neoplasia más frecuente y la primera causa de muerte de origen tumoral en el mundo occidental. En España es uno de los tumores más frecuentes en hombres y fue la primera causa de muerte en 2006 (v. tablas 3a y 3 b)<sup>6</sup>. En ese año fue responsable de 16.859 muertes, que representan el 27 % del total de muertes producidas por tumores malignos<sup>1</sup>. En las mujeres fue el tercer tumor más letal, causando 2.624 muertes ese mismo año.

En la década de 1970, España ocupaba uno de los últimos lugares en cuanto a la frecuencia de este tumor entre los países europeos en hombres, mientras que en los países del Norte y Centro de Europa se registraban tasas más elevadas. Sin embargo, la eficacia de la lucha contra el hábito de fumar en estos países se ha traducido en una disminución de la incidencia y la mortalidad por este cáncer, mientras que en el resto de los países ha seguido aumentando. En España, en el año 2006, la incidencia estimada ajustada por población europea era de 68,3 en hombres y de 13,8 en mujeres (v. tabla 1)<sup>4</sup>. Las tasas de incidencia de los distintos registros españoles (1997-2000) muestran importantes diferencias (v. tabla 2b)<sup>5</sup>. La tasa de mortalidad ajustada por población europea fue de 65,3 en hombres (v. tabla 3a)<sup>6</sup> y de 8,67 en mujeres. Al igual que en otros países, la tendencia de la mortalidad en hombres en los últimos años es a la disminución (v. figura 1a)<sup>7</sup>, pero en las mujeres es hacia el aumento. A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, el cáncer de pulmón sigue siendo altamente letal, en torno al 11 % de los pacientes logran sobrevivir 5 años tras el diagnóstico<sup>11</sup>.

El tabaco constituye el principal factor de riesgo del cáncer de pulmón<sup>176</sup>. Se estima que contribuye a la aparición del

80-90 % de los casos en hombres y del 55-80 % en las mujeres. Aunque la prevalencia de fumadores ha disminuido en toda Europa, todavía un 31 % de la población europea fuma en la actualidad. En España, según refleja la última Encuesta Nacional de Salud (2006), el 32,16 % de los hombres y el 22,1 % de las mujeres mayores de 15 años son fumadores<sup>178</sup>. La tendencia observada en las mujeres, tanto en España como en Europa, es preocupante y pone de manifiesto la necesidad de una estrategia eficaz de lucha antitabáquica, dirigida específicamente a la población femenina<sup>1</sup>.

Otros factores de riesgo que influyen en el porcentaje total de muertes, aunque en mucha menor medida, son las exposiciones ocupacionales a diferentes sustancias como el arsénico, el asbesto, los hidrocarburos aromáticos policíclicos, las radiaciones ionizantes, la contaminación atmosférica y la menor ingesta de vegetales y frutas frescas, probablemente reflejo del efecto protector de los agentes antioxidantes contenidos en estos alimentos<sup>179</sup>.

El cribado para el cáncer de pulmón ha sido un tema muy debatido en las últimas tres décadas<sup>179</sup>. La radiografía de tórax (Rx), aunque es la prueba de imagen más utilizada para la investigación de la enfermedad respiratoria, presenta una baja sensibilidad para la detección de nódulos pulmonares, no siendo capaz de detectar el 50 % de los nódulos de entre 6 y 10 mm. Las RS sobre el cribado del cáncer de pulmón mediante la utilización de la Rx, sola o en combinación con el esputo, han concluido que no hay suficiente evidencia sobre sus beneficios en términos de reducción de la mortalidad específica de la enfermedad<sup>180</sup>.

La TC de tórax presenta una mayor sensibilidad de detección de estas lesiones, y permite la identificación de nódulos de pequeño tamaño (1-2 mm). Este mayor rendimiento diagnóstico ha hecho plantear estudios para evaluar su efectividad. En el año 2006, se publicaron los resultados de un estudio con TC de baja radiación que incluyó a 31.567 pacientes asintomáticos (fumadores) y en el que se estimó a los 10 años una supervivencia de un 88 %<sup>181</sup>. Este estudio tuvo una amplia repercusión en los medios de comunicación. No obstante, a pesar de que sus resultados muestran una importante mejoría en las tasas de supervivencia, no se conoce el impacto sobre la mortalidad. Este estudio, además, no tiene grupo control y tampoco hay que olvidar los efectos adversos de este cribado (falsos positivos que se generan y el estrés que comporta).

Las diversas RS sobre el cribado del cáncer de pulmón con TC de tórax<sup>182-185</sup> concluyen que, actualmente, no hay evidencia de que el cribado de cáncer de pulmón disminuya la mortalidad en sujetos asintomáticos con factores de riesgo ni de que sea un procedimiento costo-efectivo. Los estudios disponibles incluidos en estas RS presentan problemas metodológicos relacionados con la ausencia de grupo control, el insuficiente período de seguimiento, la representatividad de la muestra y la subjetividad del investigador.

En este momento ninguna sociedad científica u organización recomienda el cribado sistemático de cáncer de pulmón mediante Rx ni TC de tórax<sup>179</sup>.

Actualmente se están llevando a cabo diversos ECA para evaluar sin sesgos la eficacia del cribado del cáncer de pulmón, en términos de reducción de la mortalidad. El ECA *National Lung Screening Trial (NLST)* incluye a 50.000 personas con riesgo (hombres y mujeres fumadores) y compara la Rx frente a la TC de tórax<sup>187</sup>. Otro ECA en marcha es *PLCO Cancer Screening Trial* de EE.UU., donde los pacientes fumadores y no fumadores han recibido una Rx de tórax<sup>188</sup> y el NELSON, en Holanda y Bélgica, donde se compara la TC de tórax frente al no cribado en 4.000 fumadores.

**Recomendaciones**

- Se recomienda realizar consejo claro y personalizado para dejar de fumar.
- No existen datos suficientes para recomendar el cribado sistemático del cáncer de pulmón.

**Bibliografía**

1. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Sanidad, octubre de 2009.
2. Borràs JM, Borràs J, Gispert R, Izquierdo A. Monográfico El impacto del cáncer en Cataluña. Introducción. Med Clín (Barc). 2008;131(Supl 1):2-3.
3. Área de Epidemiología ambiental y Cáncer, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. La situación del cáncer en España. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS), Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III, Estrategias e informes, Planificación Sanitaria, 2005.
4. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Storm H. Cancer incidence in five continents. Volumes I-VIII. Lyon: IARC Scientific Publications, 2005.
5. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer incidence in five continents, Vol. IX. Lyon: IARC Scientific Publications No. 160, 2007.
6. Área de Epidemiología ambiental y Cáncer, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Mortalidad por cáncer y otras causas, año 2006. Disponible en: <http://cne.isciii.es/htdocs/cancer/cancer1.thm> [Revisado 20/09/2009].
7. World Health Organization, mortality database. Disponible en: <http://www.who.int/whosis/whosis> (Revisado 21/10/2009).
8. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW, et al; EUROCARE Working group. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCARE-4 study. Lancet Oncol. 2007;8:773-83. Fe de erratas en: Lancet Oncol. 2007;8:868.
9. Verdecchia A, Franceschi S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al; EUROCARE-4 Working Group. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data. Lancet Oncol. 2007;8:784-96. Fe de erratas en: Lancet Oncol. 2008;9:416.
10. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. Eur J Cancer. 2008;44:1345-89.
11. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R; EUROCARE Working Group. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. Eur J Cancer. 2009;45:931-91.
12. Fernández de Larrea-Baz N, Álvarez-Martín E, Morant-Ginestar C, Gènova-Maleras R, Gil A, Pérez-Gómez B, et al. Burden of disease due to cancer in Spain. BMC Public Health. 2009;9:42.
13. Boyle P, Autier P, Bartelink H, Baselga J, Boffetta P, Burn J, et al. European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003). Ann Oncol. 2003;14:973-1005.
14. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst. 1981;66:1191-308.
15. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M, Comparative Risk Assessment Collaborating Group (Cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. Lancet. 2005;366:1784-93.
16. Marzo M, Baquedano M. Evidencias disponibles en la prevención del cáncer. AMF. 2006;2:185-90.
17. Marqués Molías F, Cabezas Peña C, Camarells Guillem F, Córdoba García R, Gómez Puente J, Muñoz Seco E, et al. Recomendaciones sobre el estilo de vida. En: PAPPS-semFYC. Actualización PAPPS 2009. Barcelona: semFYC, 2009.
18. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. Bol Oficina Sanit Panam. 1968;65:281-393.
19. Marzo-Castillejo M, Bellas-Beceiro B, Nuin-Villanueva M, Cierco-Peguera P, Moreno-Baquerano M. Estrategias de Prevención del Cáncer. Aten Primaria. 2007;39(Supl 3):47-66.
20. Costanza ME, Chen WY. Epidemiology and risk factors for breast cancer. Uptodate 2009. Disponible en: <http://www.uptodate.com/> [Revisado 20/10/2009].
21. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. Ann Surg. 2003;237:474-82.
22. Nelson HD, Huffman LH, Fu R, Harris EL; U.S. Preventive Services Task Force. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2005;143:362-79.
23. Marzo M. La prevención del cáncer de mama, ¿Nuevos datos? Aten Primaria. 2007;39:115-7.
24. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. JAMA. 2005;293:1245-56.
25. Kerlikowske K, Grady D, Rubin S, Sandrock C, Ernster V. Efficacy of Screening Mammography. A Metaanalysis. JAMA. 1995;273: 149-54.
26. Olsen O, Gøtzsche PC. Screening for breast cancer with mammography. En: Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4): CD001877.
27. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2002;137(5 Part 1):347-60.
28. Fletcher SW, Elmore JG. Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer. N Engl J Med. 2003;348:1672-80.
29. Vainio H, Bianchini F. Breast Cancer Screening: International Agency for Research on Cancer (IARC). Handbooks of Cancer Prevention, Vol 7. Lyon, France: IARC Press; 2002.
30. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):CD001877.
31. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD001877.
32. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L; Trial Management Group. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. Lancet. 2006;368:2053-60.
33. Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2007;146:516-26.
34. Fletcher SW. Screening average risk women for breast cancer. Uptodate 2007. Disponible en: <http://www.uptodate.com> [Revisado 17/6/2007].
35. Barratt AL, Les Irwig M, Glasziou PP, Salkeld GP, Houssami N. Benefits, harms and costs of screening mammography in women 70 years and over: a systematic review. Med J Aust. 2002; 176:266-71.
36. Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? JAMA. 1999;282: 1270-80.
37. Baxter N, with the Canadian Task Force on Preventive Health care. Preventive health care, 2001 update: Should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer?. CMAJ. 2001;164:1837-46.
38. Hackshaw AK, Paul EA. Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis. Br J Cancer. 2003;88:1047-53.
39. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Bernard PE, Zonderland HM, Obdeijn Im, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. N Engl J Med. 2004;351:427-37.
40. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lechman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin. 2007;57:75-89.
41. Muir Gray JA. Atención Sanitaria Basada en la Evidencia. Cómo tomar decisiones en gestión y política sanitaria. Madrid: Churchill Livingstone España, 1998.
42. Hendrick RE, Berns EA. Optimizing techniques in screen-film mammography. Radiol Clin North Am. 2000;38:701-18.
43. Qaseem A, Snow V, Sherif K, Aronson M, Weiss KB, Owens DK, et al. Screening mammography for women 40 to 49 years of



- age: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2007;146:511.
44. Austoker J. Breast cancer screening and the primary care team. *Br Med J.* 1990;300:1631-4.
  45. Ascunce EN, Moreno-Iribas C, Barcos Urriaga A, Ardanaz E, Ederra Sanz M, Castilla J, et al. Changes in breast cancer mortality in Navarre (Spain) after introduction of a screening programme. *J Med Screen.* 2007;14:14-20.
  46. Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, Quinn MJ, Babb PJ. Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-8: comparison of observed with predicted mortality. *BMJ.* 2000;321:665-9.
  47. Rodríguez-Rieiro C, Aragonés N, Pollan M, López-Abente G, Pérez-Gómez B. Evolución de la mortalidad por cáncer de cérvix por regiones en España entre 1975 y 2004. *Med Clén (Barc).* 2009;133:41-6.
  48. International Collaboration of Epidemiological studies of cervical cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2007;120:885-91.
  49. Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:303.
  50. International Collaboration of Epidemiological studies of cervical cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2006;119:1108-24.
  51. International Collaboration of Epidemiological studies of cervical cancer. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2006;118:1481-95.
  52. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *Int J Cancer.* 2007;121:621-32.
  53. de Sanjosé S, Díaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:453-9.
  54. Bosch FX, de Sanjosé S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer—burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;31:3-13.
  55. de Sanjosé S, Alemany L, Castellsagué X, Bosch FX. Human papillomavirus vaccines and vaccine implementation. *Womens Health (Lond Engl).* 2008;4:595-604.
  56. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2007;177:469-79.
  57. Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2009;373:1949-57.
  58. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007;56(RR-2):1-24.
  59. Hernández-Aguado I, Porta M. Vacuna contra el virus del Papiloma Humano: análisis de una decisión de salud pública. *FMC.* 2008;15:119-21.
  60. Wynia MK. Public health, public trust and lobbying. *Am J Bioeth.* 2007;7:4-7.
  61. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, for the HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women. *Lancet.* 2007;369:2161-70.
  62. Álvarez Pasquín MJ, Batalla Martínez C, Comín Bertrán E, Gómez Marco JJ, Pericas Bosch J, Rufino González J, et al. Prevención de las enfermedades infecciosas. En: PAPPs-semFYC. Actualización PAPPs 2009. Barcelona: semFYC 2009.
  63. Markman M. Human papillomavirus vaccines to prevent cervical cancer. *Lancet.* 2007;369:1837-9.
  64. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, Sellors J, Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;89 Suppl 2:S4-S12.
  65. Anttila A, Ronco G, Clifford G, Bray F, Hakama M, Arbyn M, Weiderpass E. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer.* 2004;91:935-41.
  66. Sirovich BE, Feldman S, Goodman A. Screening for cervical cancer: Clinical recommendations, Uptodate 2009. Disponible en: <http://www.uptodate.com/> [Revisado 17/10/2009].
  67. Screening for Cervical Cancer, What's New from the USPSTF? AHRQ Publication No, APP03-0004. January 2003. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/cervcan/cervcanwh.htm> [Revisado 17/6/2007].
  68. Wilson S, Lester H. How can we develop a cost-effective quality cervical screening programme? *Br J Gen Pract.* 2002;52:485-90.
  69. Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL, Lawson HW, Kerklikowske K, Melnikow J, et al. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Engl J Med.* 2003;349:1501-9.
  70. Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2004;8(20):1-78.
  71. Liquid Based Cytology (LBC): NHS Cervical Screening Programme. Disponible en: <http://www.cancerscreening.nhs.uk> [Revisado 17/6/2007].
  72. Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet.* 2006;367:122-32.
  73. Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskevidis E. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol.* 2007;104:232-46.
  74. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer.* 2006;119:1095.
  75. Anttila A, Hakama M, Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P. Alternative technologies in cervical cancer screening: a randomised evaluation trial. *BMC Public Health.* 2006;6:252.
  76. Chou R, Huffman L. Screening for Human Immunodeficiency Virus: Focused Update of a 2005 Systematic Evidence Review for the US Preventive Services Task Force. Prepared for the Agency for Healthcare Research and Quality by the Oregon Evidence based Practice Center at the Oregon Health and Science University. Portland, Oregon. Under Contract No. 290-02-0024. Task Order Number 1, AHRQ Publication No, 07-0597-EF-1, Rockville, Maryland: Agency for Healthcare Research and Quality, April 2007.
  77. Luengo Matos S, Muñoz van den Eynde A. Uso de la citología de cribado de cérvix y factores relacionados con el uso de la prueba en España. *Aten Primaria.* 2004;33:229-34.
  78. Puig-Tintoré LM, Cortés X, Castellsagué X, Torné A, Ordi J, de Sanjosé S, et al. Prevención del cáncer de cuello uterino, ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Progresos de Obstetricia y Ginecología.* 2006;49(Supl 2):5-62.
  79. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005;105:575-80.

80. Persson I, Adami HO, Bergkvist L, Lindgren A, Pettersson B, Hoover R, et al. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *BMJ*. 1989;298:147-51.
81. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371:569-78.
82. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348:1625-38.
83. Pellerin GP, Finan MA. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: a clinicopathological analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:1640-44.
84. Everett E, Tamimi H, Greer B, Swisher E, Paley P, Mandel L, et al. The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2003;90:150-7.
85. Thompson D, Easton DF. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1358-65.
86. Chen L, Berek J. Endometrial cancer: Epidemiology, risk factors, clinical features, diagnosis, and screening. Uptodate 2009. Disponible en: <http://www.uptodate.com/> [Revisado 19/10/2009].
87. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *JAMA*. 1987;257:796-800.
88. Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Saltzman BS, Voigt LF, Hill DA, Beresford SA, et al. Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:139.e1-7.
89. Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. *Diagn Cytopathol*. 2000;23:260-5.
90. Schorge JO, Hossein Saboorian M, Hynan L, Ashfaq R. Thin Prep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer*. 2002;96:338-43.
91. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, Levin B, Byers T, Rothenberg D, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001—testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin*. 2001;51:38-75.
92. Pistorius S, Kruger S, Hohl R, Plaschke J, Distler W, Saeger HD, Schackert HK. Occult endometrial cancer and decision making for prophylactic hysterectomy in hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2006;102:189-94.
93. Carlson KJ. Screening for ovarian cancer. Uptodate 2009. Disponible en: <http://www.uptodate.com/> [Revisado 19/10/2009].
94. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G, Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 2008;371:303-14.
95. Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, Grady D. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1998;92:472-9.
96. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290:1739-48.
97. Beral V. Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2007;369:1703-10.
98. Mørch LS, Løkkegaard E, Andreasen AH, Krüger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA*. 2009;302:298-305.
99. Chu CS, Rubin SC. Screening for ovarian cancer in the general population. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20:307-20.
100. Menon U, Skates SJ, Lewis S, Rosenthal AN, Rufford B, Sibley K, et al. Prospective study using the risk of ovarian cancer algorithm to screen for ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:7919-26.
101. Bast RC, Brewer M, Zou C, Hernandez MA, Daley M, Ozols R, et al. Prevention and early detection of ovarian cancer: mission impossible? *Recent Results Cancer Res*. 2007;174:91-100.
102. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol*. 2009;10:327-40.
103. Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, Williams C, Xu JL, Church TR, et al. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2009;113:775-82.
104. Buys SS, Partridge E, Greene MH, Prorock PC, Reding D, Riley TL, et al. Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial: findings from the initial screen of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:1630-9.
105. Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, Williams C, Xu JL, Church TR, et al. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2009;113:775-82.
106. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for ovarian cancer. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/ovarian/ovcanrs.htm> [Revisado: 19/10/2009].
107. McGahn L, Kakuma R, Ho C, Bassett K, Noorani HZ, Joyce J, et al. BRCA 1 and BRCA2 predictive genetic testing for breast and ovarian cancers: A systematic review of clinical evidence [Technology report no 66], Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2006.
108. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre prevención del cáncer colorrectal. Guía de práctica clínica. Actualización 2009. Barcelona. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Centro Cochrane Iberoamericano; 2009. Programa de guías de práctica clínica en enfermedades digestivas, desde la atención primaria a la especializada: 4.
109. Lawrence SP, Ahnen DJ. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. Uptodate 2009. Disponible en: <http://www.uptodate.com/> [Revisado: 19/10/2009].
110. Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut*. 2007;56:1585-9.
111. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:684-96.
112. Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer*. 2005;113:825-8.
113. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, Van den Brandt PA, Colditz GA, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1015-22.
114. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97:179-94.
115. Dubé C, Rostov A, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, et al. The Use of Aspirin for Primary Prevention of Colorectal Cancer: A Systematic Review Prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2007;146:365-75.
116. Rostov A, Dubé C, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2007;146:376-89.
117. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, Racz I, Dite P, Hajer J, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med*. 2006;355:885-95.
118. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, Redston M, Solomon SD, Kim K, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med*. 2006;355:873-84.
119. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, Quan H, Riddell R, Lanasa A, et al. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 2006;131:1674-82.

120. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Sukling JA and the Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 2*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
121. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SA, Brzyski R, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA*. 2008;299:1036-45.
122. Hewitson P, Glaszou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 1*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
123. Moayyedi P, Achkar E. Does fecal occult blood testing really reduce mortality? A reanalysis of systematic review data. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:380-4.
124. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser M, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000;343:1603-7.
125. Burch J, Soares-Weiser K, St John J, Duffy S, Smith S, Kleijnen J, et al. Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of faecal occult blood test (FOBT) used in screening for colorectal cancer: a systematic review. *J Med Screen*. 2007;14:132-7.
126. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med*. 2004;351:2704-14.
127. Pignone M, Campbell MK, Carr C, Phillips C. Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Eff Clin Pract*. 2001;4:150-6.
128. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsene D, Boutreux S, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut*. 2007;56:210-4.
129. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for Colorectal Cancer: A targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;149:638-58.
130. Fraser CG, Mathew CM, Mowat NAG, Wilson JA, Carey FA, Steele RJC. Evaluation of a card collection-based faecal immunochemical test in screening for colorectal cancer using a two-tier reflex approach. *Gut*. 2007;56:1415-8.
131. Van Rossum LG, Van Rijn AF, Laheij RJ, Van Oijen MG, Fockens P, Van Krieken HH, et al. Random Comparison of Guaiac and Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Cancer in a Screening Population. *Gastroenterology*. 2008;135:82-90.
132. Young GP, St John DJ, Winawer SJ, Rozen P; WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy). Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies: a WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy) report. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2499-507.
133. van Rijn JC, Reitsma JB, Stocker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:343-50.
134. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: A population-based analysis. *Gastroenterology*. 2007;132:96-102.
135. UK flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1291-300.
136. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Aste H, Bonelli L, Crosta C. Baseline findings of the Italian multicentre randomized controlled trial of "once-only sigmoidoscopy"—SCORE. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1763-72.
137. Weissfeld JL, Schoen RE, Pinsky PF, Bresalier RS, Church T, Yurgalevitch S, et al. Flexible sigmoidoscopy in the PLCO cancer screening trial: results from the baseline screening examination of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:989-97.
138. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak B, Vatn MH. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. *Telemark Polyp Study I. Scand J Gastroenterol*. 1999;34:414-20.
139. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Majak B, Vatn MH. The effect of attending a flexible sigmoidoscopic screening program on the prevalence of colorectal adenomas at 13-year follow-up. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1901-7.
140. Winawer SJ, Zauber AG, Church T, Mandelson M, Feld A, Bond J, et al. National Colonoscopy Study (NCS) preliminary results: a randomized controlled trial of general population screening colonoscopy. *Gastroenterology*. 2002;122:A480[abstract].
141. Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ, Hoff G. The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50-64 years. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38:635-42.
142. US Preventive Services Task Force. The guide to clinical preventive services 2006. Recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/pocketgd.htm> [Revisado 4/7/2007].
143. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Colorectal cancer screening: Recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*. 2001;165:206-8.
144. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS, et al. Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin*. 2008 58:130-60.
145. Pignone M, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;137:96-104.
146. Betés M, Muñoz-Navas MA, Duque JM, Angós R, Macías E, Sùbitil JC, et al. Use of colonoscopy as a primary screening test for colorectal cancer in average risk people. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2648-54.
147. Federici A, Giorgi Rossi P, Bartolozzi F, Farchi S, Borgia P, Guasticchi G. The role of GPs in increasing compliance to colorectal cancer screening: a randomised controlled trial (Italy). *Cancer Causes Control*. 2006;17:45-52.
148. Van Rossum LG, Van Rijn AF, Laheij RJ, Van Oijen MG, Fockens P, Van Krieken HH, et al. Random Comparison of Guaiac and Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Cancer in a Screening Population. *Gastroenterology*. 2008;135:82-90.
149. Federici A, Giorgi Rossi P, Borgia P, Bartolozzi F, Farchi S, Guasticchi G. The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial. *J Med Screen*. 2005;12:83-8.
150. Federici A, Marinacci C, Mangia M, Borgia P, Giorgi Rossi P, Guasticchi G. Is the type of test used for mass colorectal cancer screening a determinant of compliance? A cluster-randomized controlled trial comparing fecal occult blood testing with flexible sigmoidoscopy. *Cancer Detect Prev*. 2006;30:347-53.
151. Rasmussen M, Fenger C, Kronborg O. Diagnostic yield in a biennial Hemoccult-II screening program compared to a once-only screening with flexible sigmoidoscopy and Hemoccult-II. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38:114-8.
152. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Azzoni A, Bisanti L, Cardelli A, et al. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology*. 2007;132:2304-12.
153. Murhall BP, Veerapan GR, Jackson JL. Meta-Analysis: Computed Tomographic Colonography. *Ann Intern Med*. 2005;142:635-50.
154. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, Heiken JP, Dachman A, Kuo MD, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med*. 2008;359:1207-17.
155. Chiu HM, Chang CY, Chen CC, Lee YC, Wu MS, Lin JT, et al. A prospective comparative study of narrow-band imaging, chromoendoscopy, and conventional colonoscopy in the diagnosis of colorectal neoplasia. *Gut*. 2007;56:373-9.



156. Itzkowitz SH, Jandorf L, Brand R, Rebeneck L, Schrou PC, Song S. Improved fecal DNA test for colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:111-7.
157. Hoff G, Grotmol T, Thiis-Evensen E, Bretthauer M, Gondal G, Vatn MH. Testing for fecal calprotectin (PhiCal) in the Norwegian colorectal cancer prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: comparison with an immunochemical test for occult blood (FlexSure OBT). *Gut*. 2004;53:1329-33.
158. López Bastida J, Sassi F, Bellas Beceiro B, García Pérez L. Análisis coste-efectividad del cribado del cáncer colorrectal en población general. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSPS. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2009. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias [en prensa].
159. Asua J, Gutiérrez I. Detección precoz del cáncer de colon y recto en la Unión Europea-15, Informe OSTEBA, 6 de junio de 2007.
160. Burt R, Neklason DW. Genetic testing for inherited colon cancer. *Gastroenterology*. 2005;128:1696-1716.
161. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993;328:901-6.
162. Citarda F, Tomaselli G, Capoccacia R, Barcherini S, Crespi M. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut*. 2001;48:812-5.
163. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology*. 2006;130:1872-85.
164. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2008;149:185.
165. Barry MJ. Screening for Prostate Cancer – The Controversy. That Refuses to Die. *N Engl J Med*. 2009;360:1351-4.
166. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Cribaje (screening) para el cáncer de próstata (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 2, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
167. Sandblom G, Varenhorst E, Lofman O, Rosell J, Carlsson P. Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. *Eur Urol*. 2004;46:717-24.
168. Labrie F, Candas B, Cusan L, Gómez JL, Belanger A, Brousseau G, et al. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate*. 2004;59:311-8.
169. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med*. 2009;360:1310-9.
170. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med*. 2009;360:1320-8.
171. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:1977-84.
172. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johanson JE, Norlén BJ, et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med*. 2002;347:790-6.
173. Catalona WJ, Loeb S, Han M. Viewpoint: expanding prostate cancer screening. *Ann Intern Med*. 2006;144:441-3.
174. Hoffman RM. Viewpoint: limiting prostate cancer screening. *Ann Intern Med*. 2006;144:438-40.
175. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Skin Cancer: Recommendation Statement. AHRQ Publication No. 09-05128-EF-2, February 2009. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf09/skincancer/skincanrs.htm>
176. Hoffman RM. Screening for prostate cancer. Uptodate, 2009. Disponible en: <http://www.uptodate.com/> [Revisado 21/10/2009].
177. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ*. 2000;321:323-9.
178. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006.htm>.
179. Deffebach ME, Humphrey L. Screening for lung cancer. Uptodate 2009. Disponible en: <http://www.uptodate.com/> [Revisado 17/6/2007].
180. Manser RL, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson M, Campbell D. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD001991.
181. The International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT Screening. *N Engl J Med*. 2006;355:1763-71.
182. Black C, Bagust A, Boland A, Walker S, McLeod C, De Verteuil R, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer: systematic reviews. *Health Technol Assess*. 2006;10(3):iii-iv, ix-x, 1-90.
183. Black C, de Verteuil R, Walker S, Ayres J, Boland A, Bagust A, Waugh N. Population screening for lung cancer using computed tomography, is there evidence of clinical effectiveness? A systematic review of the literature. *Thorax* 2007;62(2):131-8.
184. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA*. 2007;297:953-61.
185. 185. Consejería de Salud, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Informe de evaluación. Cribado selectivo del cáncer de pulmón con Tomografía Computarizada de tórax, Informe 3/2007. Disponible en: [www.juntadeandalucia.es/salud/contenidos/aetsa/pdf/Cribado\\_CaPulmon\\_def.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/contenidos/aetsa/pdf/Cribado_CaPulmon_def.pdf)
186. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prorok P. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest*. 2004;126:114-21.
187. Oken MM, Marcus PM, Hu P, Beck TM, Hocking W, Kvale PA, et al. Baseline chest radiograph for lung cancer detection in the randomized Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1832-9.
188. Van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer*. 2007;120:868-74.