

## Estrategias de prevención del cáncer

M. Marzo Castillejo, B. Bellas Beceiro, M. Nuin Villanueva, P. Cierco Peguera y M. Moreno Baquerano

Grupo de Prevención del Cáncer del PAPPS.

### Introducción

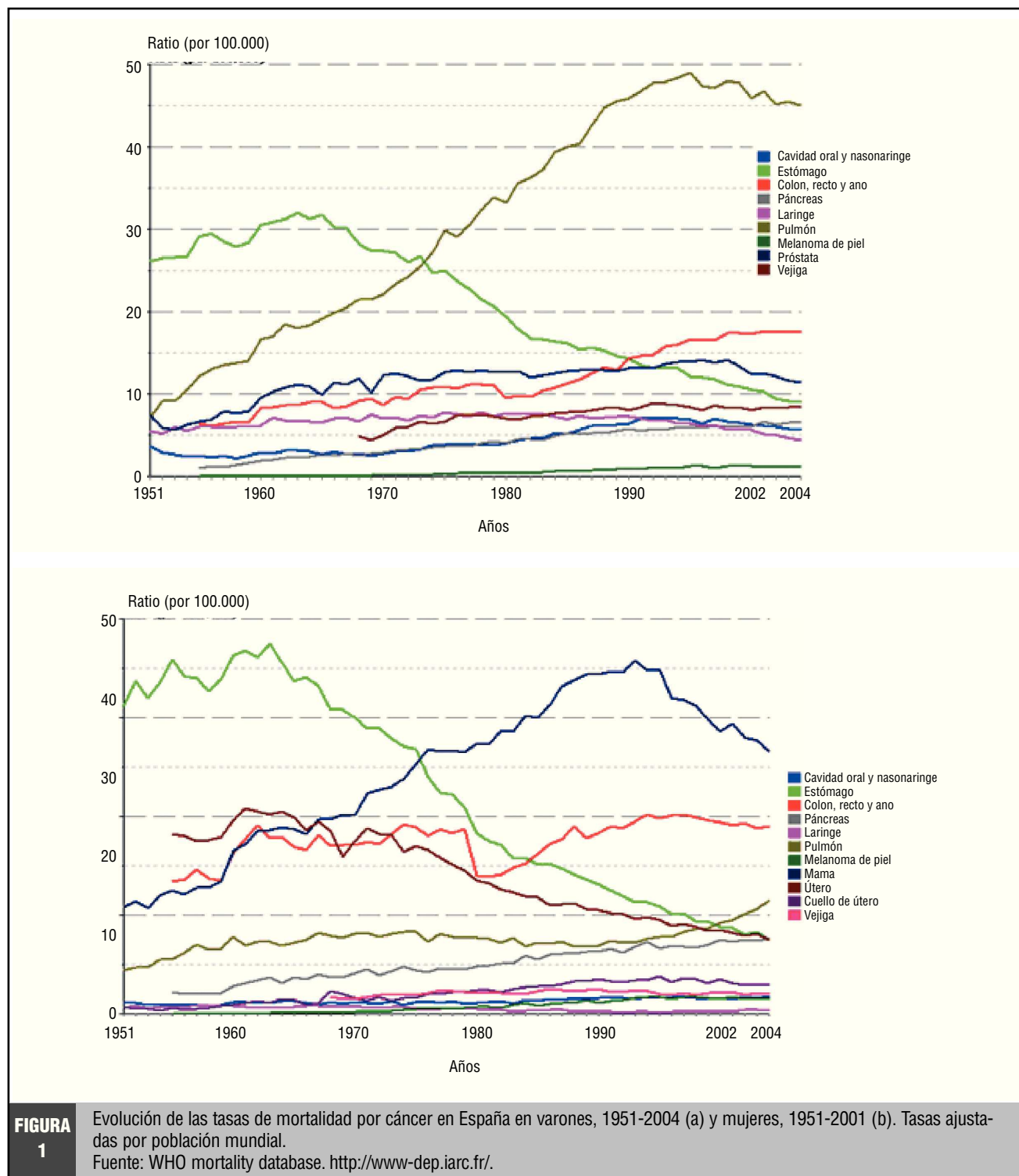
El cáncer es una de las enfermedades más prevalentes en los países occidentales. Los últimos datos de incidencia y mortalidad disponibles y que permiten hacer comparaciones entre países son los del informe Globocan 2002<sup>1</sup>, aunque la mayoría de países dispone de datos más recientes. Según las estimaciones realizadas en el informe Globocan, en España,

en el año 2002 se diagnosticaron 161.765 casos nuevos de cáncer, 91.217 en varones (tasa ajustada población mundial, 307,6 por 100.000) y 63.983 en mujeres (tasa ajustada de 179,1)<sup>1</sup>. En los varones, los cánceres con mayor incidencia son pulmón, próstata, colon y recto, vejiga urinaria y estómago, y en las mujeres, mama, colon y recto, cuerpo útero (endometrio), ovario y estómago (tabla 1). Todos estos

**TABLA 1**  
**1** Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en España. Globocan 2002

	Varones					Mujeres				
	Incidencia		Mortalidad		Prevalencia	Incidencia		Mortalidad		Prevalencia
	Casos	Tasa ajustada	Casos	Tasa ajustada	5 años	Casos	Tasa ajustada	Casos	Tasa ajustada	5 años
Cavidad oral	4.036	13,5	898	3,0	12.350	959	2,3	242	0,6	3.136
Nasofaringe	365	1,4	175	0,6	1.273	129	0,4	43	0,1	422
Otros nasofaringe	1.988	7,4	840	3,0	4.653	124	0,4	60	0,2	352
Esófago	1.845	6,1	1.577	5,1	2.205	261	0,6	247	0,6	434
Estómago	5.161	15,7	3.928	11,4	9.011	3.046	7,2	2.491	5,4	5.900
Colon y recto	12.418	36,8	6.553	18,5	36.376	9.546	22,5	5.206	11,3	29.292
Hígado	3.027	9,2	2.898	8,4	2.756	1.339	2,9	1.583	3,3	1.144
Páncreas	2.129	6,6	2.141	6,4	1.125	1.750	3,9	1.842	4,0	891
Laringe	3.765	12,8	1.864	5,9	14.016	147	0,5	64	0,2	629
Pulmón	17.983	55,8	16.253	49,2	20.214	2.038	5,4	1.870	4,7	2.575
Melanoma	1.458	5,3	383	1,3	5.662	1.747	5,5	326	0,9	8.103
Mama	–	–	–	–	–	15.855	50,9	5.914	15,9	69.993
Cérvix	–	–	–	–	–	2.103	7,6	739	2,2	8.306
Cuerpo de útero	–	–	–	–	–	3.856	10,4	1.109	2,4	15.168
Ovario	–	–	–	–	–	3.265	9,9	1.679	4,3	9.159
Próstata	13.253	35,9	5.857	14,9	44.100	–	–	–	–	–
Testículo	418	1,9	37	0,2	1.782	–	–	–	–	–
Riñón	2.778	9,2	1.062	3,2	8.905	1.307	3,7	578	1,4	4.540
Vejiga urinaria	10.705	33,0	3.353	9,1	40.546	1.510	3,5	723	1,4	5.367
Cerebro	1.643	6,4	1.206	4,3	2.105	1.529	5,0	1.072	3,0	1.903
Tiroides	390	1,7	75	0,2	1.559	1.154	4,1	195	0,4	4.901
Linfoma no hodgkiniano	3.070	11,1	1.252	4,0	9.685	2.476	6,9	1.154	2,7	7.997
Enfermedad de Hodgkin	508	2,3	141	0,5	1.915	403	1,7	95	0,3	1.538
Mieloma múltiple	1.089	3,2	842	2,4	2.692	1.042	2,4	785	1,7	2.818
Leucemia	2.446	8,8	1.580	5,0	6.844	1.916	6,0	1.272	3,3	5.279
Todos menos piel	97.765	307,6	58.589	173,6	245.382	63.983	179,1	34.647	81,8	203.736

Tasas ajustadas población mundial. Fuente: Globocan 2002<sup>1</sup>. <http://www-dep.iarc.fr/>.



cánceres son más frecuentes a medida que aumenta la edad de las personas. En los últimos años, en España, la incidencia del cáncer tiene una tendencia ascendente, aunque los cánceres de esófago, estómago, laringe, testículo y endometrio han presentado una clara disminución durante esta última década<sup>1</sup>.

En términos absolutos, el cáncer es la primera causa de muerte en España y supone más del 25% del total de las defunciones<sup>2</sup>. En las mujeres, sin embargo, la mortalidad por cáncer aún se sitúa en segundo lugar, después de las enfermedades cardiovasculares<sup>3</sup>. En el año 2005 en España fallecieron por cáncer 96.499 personas<sup>3</sup>. El número de

**TABLA 2**  
**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 varón, 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 presentar 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 realizarse pruebas de detección precoz del cáncer de cuello de útero
- Las mujeres a partir de los 50 años deberían realizarse una mamografía para la detección precoz de cáncer de mama
- Los varones y las mujeres a partir de los 50 años deberían realizarse pruebas de detección precoz de cáncer de colon
- Participe en programas de vacunación contra el virus de la hepatitis B

Tomada de: Boyle P, et al<sup>4</sup>.

muerter en varones fue de 60.701 (tasa ajustada por población mundial, 151,52) y los cánceres con mayor mortalidad fueron los de pulmón, colon y recto, próstata, vejiga y estómago<sup>3</sup>. En las mujeres se produjeron 35.798 muertes (tasa ajustada, 69,64) y la mortalidad más elevada fue para los cánceres de mama, colon y recto, pulmón, páncreas y estómago<sup>3</sup>. En la figura 1 a y b se muestra la tendencia de la mortalidad en España para diversos cánceres<sup>1</sup>.

Para disminuir la morbilidad por cáncer se dispone de diversas estrategias de prevención<sup>4</sup>. El Código Europeo Contra el Cáncer (su última versión es del año 2003) señala un conjunto de recomendaciones sobre prevención primaria (consejos y estilos de vida) y prevención secundaria (cribado) del cáncer (tabla 2), dirigidas a toda la población de los estados miembros de la Unión Europea<sup>4</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 los factores de riesgo asociados con su desarrollo<sup>4</sup>. La prevención primaria implica determinar las causas de cáncer (determinantes del riesgo) entre los factores que han mostrado relación con el desarrollo de la enfermedad (factores de riesgo). Los estudios de Doll y Peto<sup>5</sup> establecieron que un porcentaje importante de los cánceres es atribuible a causas ambientales (dietéticas, sociales y culturales)<sup>4</sup>. A pesar de los avances en la identificación de las posibles causas de cáncer, de momento sólo hay determinantes del riesgo pa-

ra la mitad de los cánceres<sup>4</sup>. El 35% de las muertes por cáncer en el mundo es atribuible a 9 factores de riesgo potencialmente modificables<sup>6</sup>. Entre los factores de riesgo 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 nivel socioeconómico<sup>4-6</sup>. Para ampliar la información sobre los determinantes del riesgo y el cáncer, recomendamos leer el artículo sobre evidencias en la prevención del cáncer<sup>7</sup>. Para conocer qué actividades de consejo y asesoramiento son efectivas en personas asintomáticas atendidas en las consultas de atención primaria, aconsejamos leer el artículo de recomendaciones sobre el estilo de vida de Cabezas Peña et al disponible en esta monografía<sup>8</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>4</sup>. Los requisitos para aplicar intervenciones de prevención secundaria del cáncer son los clásicos criterios de Wilson y Jungner<sup>9</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, haya 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 se dispone de pruebas científicas sobre la eficacia del cribado de cáncer de mama, cervix y colorrectal.

En este artículo se actualizan las pruebas científicas disponibles sobre el cribado del cáncer de mama, cervix y colorrectal, y se incluye por primera vez el cáncer de ovario y de pulmón, además de actualizar las recomendaciones del grupo de prevención del cáncer del PAPPS de 2005<sup>10</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 el año 2002, la incidencia estimada ajustada por población mundial era de 50,9 por 100.000 mujeres (15.855 casos)<sup>1</sup>, tasas que eran más elevadas a partir de los 40 años y, sobre todo, a partir de los 50 años. En comparación con otros países europeos, la incidencia y la mortalidad por cáncer de mama ocupan una posición baja (tabla 3) y, al igual que en otros países, la tendencia de la mortalidad en los últimos años es la disminución (fig. 1b). En el año 2005, la tasa ajustada de mortalidad fue de 12,91 por 100.000 mujeres (5.703 muertes)<sup>3</sup>. En la etiología y el desarrollo del cáncer de mama están implicados diversos factores<sup>11</sup>:

**TABLA 3**  
**Incidencia estimada y mortalidad por cáncer de mama en países de la Unión Europea. Mujeres, año 2002**

	Incidencia estimada		Mortalidad	
	Casos	Tasa ajustada*	Casos	Tasa ajustada*
Alemania	55.689	79,8	17.994	21,6
Austria	4.635	70,5	1.637	20,6
Bélgica	7.429	92,0	2.712	27,7
Dinamarca	3.879	88,7	1.390	27,8
España	15.855	50,9	5.914	15,9
Finlandia	3.609	84,7	834	17,4
Francia	41.957	91,9	11.643	21,5
Grecia	4.543	51,6	1.569	15,4
Holanda	10.447	86,7	3.767	27,5
Irlanda	1.874	74,9	688	25,5
Italia	36.634	74,4	11.345	18,9
Luxemburgo	282	82,5	75	19,3
Portugal	4.309	55,5	1.542	17,0
Reino Unido	40.928	87,2	13.303	24,3
Suecia	6.583	87,8	1.516	17,3

\*Tasa ajustada por 100.000 (población estándar mundial).  
Tomada de: Globocan 2002<sup>1</sup>.

– La edad y el sexo son los factores más importantes. Un 85% de los cánceres de mama ocurre en las mujeres mayores de 50 años.

– Las mujeres de raza blanca presentan tasas más elevadas, aunque estas diferencias étnicas se pueden atribuir en parte a los factores asociados con los estilos de vida y el nivel socioeconómico.

– La enfermedad benigna de la mama, incluido un amplio espectro de procesos patológicos, sobre todo la hiperplasia lobular atípica y la hiperplasia ductal atípica, aumenta el riesgo. Las mujeres con historia personal de cáncer de mama presentan un mayor riesgo de cáncer contralateral.

– Cuanto mayor es el nivel socioeconómico, mayor es el riesgo, lo 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 con un mayor riesgo, aunque en las mujeres premenopáusicas esta asociación es inversa. Las mujeres con un peso elevado presentan un mayor riesgo.

– Entre los estilos de vida, el consumo de alcohol, la dieta rica en grasas (resultados inconsistentes) y el consumo de carne roja se asocian con un incremento del riesgo, mientras que el consumo diario de lácteos, los fitoestrógenos y la soja (resultados inconsistentes) se asocian con una disminución. El tabaco muestra resultados inconsistentes y el ejercicio físico tiene efectos protectores.

– Los factores reproductivos, como la edad temprana de la menarquía, la edad tardía de la menopausia, la ooforectomía antes de los 40 años, la infertilidad y la nuliparidad, y

la edad tardía en el nacimiento del primer hijo, incrementan el riesgo, mientras que una edad temprana al nacer el primer hijo, la multiparidad y la lactancia materna prolongada 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 la exposición acumulativa de estrógenos y se asocian con un mayor riesgo de cáncer de mama.

– Las concentraciones elevadas de andrógenos y testosterona también se asocian con un mayor riesgo.

– En cuanto a las hormonas exógenas, los anticonceptivos orales y el cáncer de mama es un tema controvertido. El tratamiento hormonal (TH) con estrógenos y progestágenos se asocia con un mayor riesgo, pero esta asociación no se observa en el tratamiento sólo con estrógenos. El TH a corto plazo no incrementa el riesgo, aunque puede dificultar la interpretación de las mamografías.

– Hay controversia entre los grados bajos de exposición a radiaciones ionizantes cuando se realizan tests diagnósticos (mamografías, tomografía computarizada, radiografía de tórax) y el 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 paciente 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 (*BRCA1*, *BRCA2* *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>12</sup>. No obstante, este modelo no ha demostrado su capacidad pronóstica individual. Otros modelos valoran el riesgo en mujeres de riesgo elevado y con mutaciones en los genes *BRCA1*<sup>12</sup>. Las mujeres con riesgo elevado genético de cáncer de mama deben recibir asesoramiento genético y, si procede, se les ha de realizar un estudio genético<sup>13</sup>. Actualmente está disponible el test genético para las mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*. El estudio genético permite mejorar el tratamiento 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 tratamiento 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 vida, la cirugía profiláctica y la quimioprevención<sup>14</sup>. Los estudios ge-

néticos conllevan efectos indeseables que impactan negativamente en la calidad de vida. Las mujeres deben estar muy bien informadas y se deben tener en cuenta sus preferencias y su grado de riesgo<sup>15</sup>.

Desde la perspectiva del cribado del cáncer de mama en la población de riesgo medio, la mamografía ha sido recomendada durante décadas y está avalada con más de 40 años de investigación<sup>14</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 (riesgo relativo [RR] = 0,73; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,63-0,84)<sup>16</sup>. Estos resultados no se confirmaron en la revisión sistemática (RS) Cochrane, realizada en 2001<sup>17</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 una 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>18,19</sup> y otra por un grupo de trabajo de la International Agency Research on Cancer (IARC)<sup>20</sup> sí corroboran los resultados de Kerlikowske<sup>16</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 en las que se debe realizar el cribado 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>18</sup>.

La actualización de la RS Cochrane de 2006 señala 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>21</sup>. Según el grado 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 un aumento del 0,5% en el riesgo absoluto. Lo anterior significa que, por cada 2.000 mujeres a las que se les recomienda realizarse 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 diagnosticarán como pacientes con cáncer de mama y recibirán tratamiento innecesariamente. Por lo tanto, no está claro si el cribado presenta más beneficios que daños. Las mujeres a las que se les recomienda realizarse el cribado deben estar completamente informadas sobre los beneficios y los daños<sup>21</sup>.

Para el grupo de mujeres menores de 50 años el tema sigue siendo controvertido<sup>14</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>16</sup>. La RS realizada por la IARC indica que las pruebas científicas son escasas<sup>20</sup>. Por el contrario, la RS de la AHRQ muestra una reducción de la mortalidad en el grupo

po de mujeres menores de 50 años (RR = 0,85; IC del 95%, 0,73-0,99), aunque con un número de mujeres que es necesario 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>18,19</sup>. Los resultados del UK Age Trial, diseñado específicamente para valorar los beneficios del cribado en las mujeres jóvenes, muestra 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>22</sup>. La reducción absoluta de riesgo en las mujeres invitadas al cribado fue de 0,40 por 1.000 mujeres (IC del 95%, -0,07 a 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>22</sup>. Una reciente RS del American College of Physicians señala que el beneficio es menor en las mujeres de 40-49 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 es superior<sup>23</sup>.

Las pruebas científicas disponibles para el grupo de mujeres de 70-79 años es insuficiente para justificar el cribado poblacional con mamografía<sup>19,24</sup>. Una RS concluye que el beneficio del cribado en el grupo de mujeres de 70-79 años, si se compara con el grupo de 50-69 años, disminuye un 40-72%<sup>25</sup>. Este beneficio se reduce más a medida que aumenta la edad de las mujeres y disminuye su calidad de vida<sup>14</sup>. Algunos autores señalan que se debe continuar el cribado mientras las mujeres tengan una esperanza de vida al menos de 10 años<sup>24</sup>.

Aunque la exploración clínica (EC) de la mama en algunos estudios acompaña a la mamografía de cribado, no se disponen de ECA diseñados específicamente para conocer la eficacia de esta exploración<sup>14,18</sup>. Las RS concluyen que las pruebas científicas indirectas no descartan la eficacia de la EC en el cribado del cáncer de mama<sup>18,26</sup>. La EC puede mejorar de forma modesta la detección precoz del cáncer de mama, pero con un esfuerzo potencialmente significativo<sup>24</sup>. Una clave para obtener buenos resultados es la calidad de la EC<sup>24</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>27,28</sup>. Las RS concluyen que la AEM incrementa el número de visitas médicas para la evaluación de lesiones benignas y el cociente de biopsias con resultado negativo de forma significativa<sup>27,28</sup>. Algunos estudios han mostrado que la tasa de biopsias con enfermedad benigna es significativamente más elevada en la mujeres que practican la AEM<sup>24</sup>.

Estudios observacionales han mostrado que la resonancia magnética en mujeres de alto riesgo (riesgo de cáncer de mama  $\geq$  20%, mutaciones *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 descono-

ce su impacto sobre la mortalidad<sup>29</sup>. La American Cancer Society recomienda su utilización en estas mujeres como prueba de cribado anual asociada con la mamografía<sup>30</sup>. No hay pruebas científicas 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 asintomáticas y garantizar una alta calidad<sup>31</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>32</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, dolor y las molestias al realizarse las pruebas, inadecuada comunicación de los resultados, falsa seguridad y retraso en el diagnóstico<sup>31</sup>, además de evitar la ansiedad que puede producir en las mujeres.

La sensibilidad de la mamografía de cribado se estima alrededor del 90%<sup>24</sup>. Diversos factores influyen en la consecución de estos resultados: el entrenamiento del técnico y el radiólogo, la edad de la mujer (en mujeres de 40 años, la sensibilidad es del 75%), el que las mujeres sean delgadas, la densidad de la mama, la 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 ésta<sup>24</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>24</sup>. La validez diagnóstica de ambas es similar, pero es algo superior entre las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas y en mujeres con mamas densas<sup>24</sup>. Las ventajas de la mamografía digital son su mejor definición, su almacenamiento, la posible interpretación a distancia y la menor dosis de radiación, y entre sus desventajas destaca el mayor coste<sup>24</sup>.

La mayoría de 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>4</sup>. La mayoría de países europeos recomiendan el cribado a partir de los 50 años. En nuestro ámbito, la mayoría de comunidades autónomas lleva a cabo programas de cribado entre la población de 50-69 años, ofreciendo una mamografía de cribado cada dos años. Algunas comunidades autónomas (Castilla-La Mancha, Castilla y León, Comunidad Valenciana, La Rioja y Navarra) invitan a las mujeres a partir de los 45 años<sup>2</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>24</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 la mujeres de 40-49 años<sup>33</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 atención primaria participan, se obtienen mejores resultados<sup>34</sup>. Los EAP pueden ayudar a mejorar la calidad de los programas, al motivar a las mujeres a participar, darles consejos prácticos, comentar el cribado con las mujeres que no participan y discutir las implicaciones de las recitaciones y/o la biopsia quirúrgica<sup>34</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>. Recientemente se han publicado los resultados del Programa de Cribado del Cáncer de Mama de Navarra a los 14 años de su implementación, iniciado en 1990<sup>35</sup>. En esta comunidad, la mortalidad global por cáncer de mama presenta una reducción continua del 5% anual desde mediados de la década de 1990. 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 2002-2004<sup>35</sup>. El porcentaje de reducción anual es más importante, del 9% en el grupo de 50-69 años<sup>35</sup>. Cabe considerar que esta disminución de la mortalidad, al igual que ocurre en otros ámbitos donde se han evaluado programas de cribado, posiblemente se explique 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>36</sup>.

### Recomendaciones PAPPS para el cáncer de mama

- Se recomienda realizar 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 de cérvix

El cáncer de cérvix es una de las formas más comunes de cáncer entre mujeres (el 80% de los casos ocurre en los paí-

ses en vías de desarrollo). En España, en el año 2002, la incidencia estimada ajustada por la población mundial fue de 7,6 por 100.000 (2.103 casos)<sup>1</sup>. La incidencia de las tasas ajustadas (por población europea) de los distintos registros españoles (períodos de años que van de 1991 a 1997) muestra importantes diferencias: Albacete 6,93; Cuenca 4,33; Girona 9,3; Granada 7,95; Murcia 9,57; Navarra 4,79; Asturias 10,57; Canarias 10,36; Tarragona 11,41 y Zaragoza 7,01<sup>2</sup>. En comparación con otros países del mundo, la incidencia y la mortalidad por cáncer de cérvix en España es una de las más bajas (tabla 4). En el año 2005, la tasa ajustada de mortalidad fue de 1,51 por 100.000 mujeres (591 muertes)<sup>3</sup>, cifra que indica una estabilización tras observar en la últimas décadas una tendencia paulatina hacia el aumento (fig. 1b).

El 80% de los cánceres de cérvix es de tipo escamoso y el resto corresponde a adenocarcinomas<sup>37</sup>. La principal causa en la etiología y el desarrollo del cáncer de cérvix para ambos tipos de cáncer es la infección por el virus del papiloma humano (VPH)<sup>38-40</sup>. El contacto sexual (heterosexual u homosexual) es un requisito necesario para adquirir el VPH en el tracto genital. Asimismo, se han establecido diversos cofactores asociados con un mayor riesgo: número de parejas sexuales, edad de inicio de las relaciones sexuales, edad del primer nacimiento, obesidad y anticonceptivos orales<sup>37,38</sup>. El tabaco se asocia con el tipo escamoso, pero no con el adenocarcinoma<sup>40</sup>. La multiparidad se asocia más con el adenocarcinoma<sup>38</sup>. La respuesta inmunológica a la infección por el VPH desempeña un papel crucial en la progresión hacia el cáncer (genotipos y variantes virales, carga viral, inmunodepresión por coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana).

La prevalencia de VPH en el cáncer de cérvix invasivo (CCI) se sitúa entre el 86 y 94%<sup>41</sup>. El 70% de los CCI se asocian con los serotipos 16 (55%) y 18 (15%). Los otros serotipos más frecuentes son 31, 33, 35, 45, 52 y 58<sup>41</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>37,41</sup>. Los resultados de un reciente meta-análisis estiman que, entre las mujeres con citología cervical normal, la prevalencia de VPH se sitúa en el 10,4% (IC del 95%, 10,2-10,7)<sup>42</sup>. Por regiones, se estima una prevalencia del 22,1% en África, el 20,4% en México y América Central, el 8,1% en Europa y el 8% en Asia<sup>42</sup>. La población española presenta una tasa de prevalencia de las más bajas del mundo<sup>43</sup>, datos que concuerdan con la baja incidencia de cáncer de cérvix en nuestro medio<sup>1</sup>. En todas las regiones, la prevalencia es más elevada en mujeres de más de 35 años y disminuye entre las mujeres mayores<sup>42</sup>.

Recientemente se han desarrollado vacunas profilácticas contra el VPH, cuya eficacia ha sido demostrada en diversos ECA de fase II y III, frente a los serotipos 6, 11, 16 y 18 (tetraivalente)<sup>44-47</sup> y frente a los serotipos 16 y 18<sup>48,49</sup>. La vacuna es bien tolerada. Los principales efectos secun-

**TABLA 4****Cáncer de cérvix. Magnitud del problema en el mundo. Mujeres, 1998-2002**

	Incidencia estimada		Mortalidad	
	Casos	Tasa ajustada*	Casos	Tasa ajustada*
Alemania	6.133	10,8	2.967	3,8
Austria	610	10,9	295	4,1
Bélgica	667	9,4	326	3,4
Dinamarca	439	12,6	230	5,0
España	2.103	7,6	739	2,2
Finlandia	164	4,3	81	1,8
Francia	4.149	9,8	1.647	3,1
Grecia	578	7,7	239	2,5
Holanda	753	7,3	307	2,3
Irlanda	164	7,2	88	3,5
Italia	3.418	8,1	1.186	2,2
Luxemburgo	24	8,7	13	3,9
Portugal	956	13,5	378	4,5
Reino Unido	3.181	8,3	1.529	3,1
Suecia	485	8,2	249	3,1

\*Tasa ajustada por 100.000 (población estándar mundial).  
Tomada de: Globocan 2002<sup>1</sup>.

darios son dolor en el sitio de la inyección y fiebre moderada, y se desconocen los posibles efectos a largo plazo<sup>50</sup>. En junio de 2006, la US Food and Drug Administration (FDA) aprobó la vacuna tetraivalente (Gardasil) para ser utilizada entre las mujeres de 9-26 años. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan la vacuna a todas las mujeres americanas entre 11 y 26 años de edad<sup>50</sup>. La vacuna se administra por vía intramuscular, con un esquema de 3 dosis seriadas, administrando la segunda y tercera dosis a los 2 y 6 meses tras la primera dosis. La edad recomendada es a los 11-12 años<sup>50</sup>.

Actualmente, en diversos países, entre ellos España, se está debatiendo la introducción de la vacuna frente al VPH. En el debate se plantean diversas cuestiones sobre su utilización:<sup>51</sup> ¿durante cuánto tiempo hay protección tras la vacuna?, ¿la edad de 9-12 años es la correcta?, ¿deben vacunarse los niños y adolescentes varones?, ¿la inmunización puede cambiar la distribución de la prevalencia de serotipos?, ¿se puede asumir el coste que supone?, ¿debe ser una vacuna obligatoria o voluntaria? Independientemente de que se introduzcan los programas de vacunación, desde un punto de vista de prevención primaria sigue estando vigente informar y hacer intervenciones que permitan concienciar a mujeres y varones del riesgo de infección por VPH derivado de las relaciones sexuales sin protección, sobre todo con múltiples parejas<sup>10</sup>.

La introducción de la vacuna no sustituye, por el momento, el cribado del cáncer de cérvix, y la citología de Papanicolaou sigue siendo la prueba más ampliamente utiliza-



da<sup>52</sup>. En los países desarrollados, el cribado con la citología ha mostrado ser efectivo en la reducción de la incidencia y la mortalidad por cáncer de cérvix, tanto si es oportunista como, de forma espectacular, en los programas poblacionales<sup>53</sup>. En los países donde una gran parte de las mujeres se realiza la citología cada 3-5 años, a través de programas de cribado poblacionales organizados (Finlandia, Suecia, Reino Unido), la incidencia del cáncer cervical se ha reducido un 80%<sup>53</sup>. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo la citología se ha mostrado ampliamente inefectiva<sup>52</sup>.

Se desconoce la edad óptima de inicio y finalización del cribado<sup>54</sup>. Algunos autores indican que el cribado 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>53</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 es muy alta<sup>4,55</sup>, lo que determinaría un mayor riesgo de sobretratamiento de lesiones menores que con el tiempo pueden remitir espontáneamente<sup>55</sup>. Asimismo, también hay escasas pruebas científicas de que el cribado sea beneficioso después de los 60 años<sup>4,55,56</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>53</sup>.

Tampoco se dispone de pruebas científicas directas sobre el intervalo óptimo entre las citologías<sup>4,55,56</sup>. La mayor parte de cánceres invasivos en poblaciones ampliamente cubiertas por programas de cribado corresponde a mujeres que nunca han participado o que hace más de 5 años que no se les había realizado una citología<sup>4,55</sup>. Asimismo, también se ha demostrado que el beneficio obtenido con intervalos inferiores a 3 años es muy escaso<sup>57</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 en su calidad metodológica<sup>52</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>52</sup>.

En estudios observacionales se ha mostrado que la citología de base líquida (CBL) reduce el número de resultados falsos negativos, lo que conlleva una disminución del cáncer invasivo y una reducción del número de muestras incorrectas y el tiempo de recogida de la muestra<sup>55,58</sup>. La CBL también permite estudiar el VPH, y ello puede ser de utilidad en el tratamiento de las mujeres que presentan células atípicas en la citología<sup>55</sup>. El NICE (National Institute

for Clinical Excellence) señala que la CBL debería ser la técnica para preparar la muestras<sup>59</sup>. La FDA también ha aprobado la CBL como técnica superior a la citología convencional<sup>59</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 detecte un mayor número de lesiones, y aconseja realizar ECA a gran escala para valorar la superioridad de la CBL<sup>60</sup>.

La prueba de detección del VPH, mediante técnicas de biología molecular (proteína C reactiva [PCR] y la captura de híbridos) es más sensible para detectar lesiones la neoplasia cervical intraepitelial grado 2 (CIN2) o superior que la citología convencional, pero significativamente menos específica<sup>61,62</sup>. No obstante, en los estudios todavía no se ha podido demostrar una mayor reducción de la incidencia y la mortalidad por cáncer de cérvix entre las mujeres cribadas mediante el test del VPH comparado con la citología convencional<sup>61</sup>. La combinación del VPH mediante captura híbrida y la citología presenta la mayor sensibilidad y la menor especificidad<sup>61</sup>. El test del VPH es más caro y requiere una infraestructura de laboratorio sofisticada que incluye el equipo, la capacidad de almacenar las muestra en condiciones adecuadas y personal entrenado<sup>52</sup>. En la actualidad se están llevando a cabo ECA con la intención de clarificar la efectividad y la relación coste-efectividad de las nuevas alternativas de cribado de cáncer de cérvix<sup>63</sup>. En mujeres con riesgo elevado, la combinación de ambos tests podría mejorar la eficacia del cribado y complementar la evaluación ante citologías anormales.

En este momento hay un amplio debate y variación de recomendaciones sobre la prevención del cáncer de cérvix. La Unión Europea recomienda el cribado poblacional con citología a partir de los 25 años, repitiéndose cada 3-5 años hasta los 60 años y con amplia cobertura<sup>4</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>53</sup>, y antes de modificar sus recomendaciones están llevando a cabo estudios de evaluación<sup>63</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>55</sup>. En septiembre de 2006, los CDC recomendaron que en todas las mujeres de 13-64 años se realizara el cribado de cáncer de cérvix mediante el test de VPH, con independencia de los factores de riesgo<sup>54</sup>. En noviembre de 2006, la USPSTF no se pronunciaba 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>64</sup>.

Las diversas sociedades científicas, agencias de salud pública, organizaciones y planes de salud de nuestras comunidades autónomas han iniciado un proceso de adaptación



de las estrategias de prevención del cáncer de cérvix a esta realidad aportada por la identificación del VPH. Durante esta última década, las comunidades autónomas han ofrecido el cribado oportunista con citología convencional y las coberturas han estado muy por debajo de los porcentajes europeos<sup>2</sup>. Según los resultados de una encuesta telefónica sobre el uso de la citología en España, realizada en octubre de 2000, sólo a un 50% de mujeres de 40-70 años se les había realizado una citología de cribado en los últimos 5 años<sup>65</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>66</sup> donde se recomienda realizar 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 a continuación con la repetición cada 3 años. A partir de los 35 años se recomienda realizar la citología y el test ADN-VPH. Si ambos tests son negativos se recomienda efectuar el cribado mixto citológico-virológico cada 5 años.

Nuestro grupo de trabajo también valora en un futuro la modificación de las recomendaciones del cribado del cáncer de cérvix. No obstante, de momento, los criterios de intervención propuestos por el PAPPS son un intento realista de racionalización de la oferta de este servicio preventivo con un abordaje oportunista con citología, una vez valorados su grado de prioridad y los recursos disponibles para su prestación con la máxima calidad y eficiencia. Al equipo de atención primaria 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, donde se obtienen las mejores coberturas. En la tarea de captación están implicados básicamente los médicos de atención primaria y el personal de enfermería, aunque hay experiencias en nuestro país de la participación de otros profesionales del equipo, como el trabajador social, que han permitido obtener coberturas adecuadas en poblaciones marginales donde la captación es más difícil.

### **Recomendaciones PAPPS para el cáncer de cérvix**

- Se recomienda proporcionar consejo sobre protección en los contactos sexuales.
- Se recomienda efectuar la citología de Papanicolaou en las mujeres de 25-65 años. Al principio, 2 citologías con una 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 2 citologías con periodicidad anual y, si son normales, no se propondrán más intervenciones.

- No se ofrecerá cribado en las mujeres que no han tenido relaciones sexuales, ni a las mujeres con histerectomía total.
- Se aconseja realizar una búsqueda activa dirigida a aumentar la cobertura de la población diana.

## **Cáncer de endometrio**

El cáncer de endometrio ocupa la tercera posición como cáncer más frecuente en la mujer. En España en el año 2002, la tasa estimada de incidencia ajustada por la población mundial fue de 10,4 por 100.000 (3.856 casos)<sup>1</sup>. En el año 2005, la tasa ajustada de mortalidad fue de 3,92 por 100.000 mujeres (1.857 muertes)<sup>3</sup>.

En este apartado del cáncer de endometrio no se han hecho modificaciones al texto previo, por lo que se remite al lector la monografía del PAPPS de 2005<sup>10</sup>.

### **Recomendaciones del PAPPS para el cáncer de endometrio**

- Se recomienda proporcionar el consejo apropiado a las mujeres posmenopáusicas para que consulten ante cualquier sangrado vaginal.
- No hay pruebas científicas 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, sin mejoras significativas en la supervivencia durante las últimas 2 décadas. Esto es debido a la gran dificultad para su detección precoz, de manera que en más del 60% de las mujeres se establece el diagnóstico en estadios avanzados. En España, en el año 2002, la tasa estimada de incidencia de cáncer de ovario ajustada por la población mundial fue de 9,9 por 100.000 mujeres (3.262 casos)<sup>1</sup>. En el año 2005, la tasa ajustada de mortalidad fue de 4,23 por 100.000 mujeres (1.896 muertes)<sup>2</sup>.

Diversos factores de riesgo se han identificado con el cáncer de ovario<sup>67</sup>. El riesgo aumenta con la edad y es más frecuente en mujeres con historia familiar de esta enferme-

dad. Parece haber una 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 su incidencia en mujeres expuestas a tratamientos estimulantes de la ovulación, probablemente por los microtraumas repetidos del epitelio ovárico asociado con 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 30-50%) y, en menor magnitud, con la histerectomía y la ligadura tubárica. Los resultados de un metaanálisis de estudios de casos y controles y de cohortes muestran un riesgo elevado de cáncer de ovario (1,27; IC del 95%, 1,0-1,6) entre las mujeres con TH prolongado (10 o más años)<sup>68</sup>. Los primeros resultados del ECA Women's Health Initiative (WHI) mostraron un aumento de riesgo de cáncer de ovario estadísticamente no significativo entre las mujeres con TH (RR = 1,58; IC del 95%, 0,77-3,24)<sup>69</sup>. Una reciente actualización de los resultados de este ECA muestra un elevado riesgo, sobre todo en las que consumen sólo estrógenos sin oposición de progestágenos (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>70</sup>.

Se han propuesto diversas estrategias de cribado de 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>67,71</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 sean de gran magnitud, ya que determinan la realización de laparotomías innecesarias. La validez de la exploración pélvica bimanual en el cribado del cáncer de ovario 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 valores elevados en enfermedades benignas. La especificidad mejora cuando se combina con la ecografía transvaginal, pero se incrementan notablemente los costes del cribado. El control de las concentraciones de CA-125 permite determinar mejor el riesgo de cáncer de ovario que una medición aislada<sup>72</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 con CA-125<sup>73</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 (CA-125 anual, ecografía transvaginal anual) y los resultados sobre la mortalidad se esperan para dentro de una década<sup>74</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>72</sup>. Esta estrategia alcanza una especificidad del 99,8% y un valor predictivo positivo del 19%. En el ECA Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening de Estados Unidos se 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 realizar un seguimiento durante 13 años<sup>74</sup>.

En este momento, ninguna sociedad científica u organización recomienda el cribado sistemático de cáncer de ovario en mujeres asintomáticas con un riesgo estándar<sup>67,75</sup>.

Se consideran mujeres de riesgo elevado de cáncer de ovario las que tienen uno 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>67</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 propone realizar un cribado con estrategias combinadas de exploración pélvica, CA-125 y ecografía transvaginal, 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>76</sup>.

### Recomendación PAPPS para el cáncer de ovario

– No hay pruebas científicas para recomendar el cribado sistemático del cáncer de ovario.

## Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad de gran magnitud epidemiológica por la notable morbilidad y la trascendencia socioeconómica que conlleva. 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 varones como en mujeres, en la mayoría de los países

**TABLA  
5****Incidencia estimada y mortalidad por cáncer colorrectal en los países de la Unión Europea. Año 2002**

	Varones				Mujeres			
	Incidencia estimada		Mortalidad		Incidencia estimada		Mortalidad	
	Casos	Tasa ajustada*	Casos	Tasa ajustada*	Casos	Tasa ajustada*	Casos	Tasa ajustada*
Alemania	31.756	45,5	14.396	19,9	32.053	33,1	16.467	15,7
Austria	2.713	42,1	1.325	20,1	2.451	27,8	1.325	13,9
Bélgica	3.304	37	1.732	18,7	3.130	26,8	1.764	14,1
Dinamarca	1.828	41	1.058	23,3	1.800	33	1.114	19,2
España	12.418	36,8	6.553	18,5	9.546	22,5	5.206	11,3
Finlandia	1.031	25,5	477	11,5	1.146	21,1	573	9,8
Francia	19.229	40,8	9.078	18,2	15.718	25,9	8.019	11,8
Grecia	1.937	19,4	1.025	9,7	1.832	15,6	1.006	8
Holanda	4.940	40,9	2.329	18,9	4.582	30,8	2.313	14,4
Irlanda	1.075	43,1	591	23,6	813	27	433	13,7
Italia	20.457	39,3	9.061	16,5	17.276	26,6	7.909	10,9
Luxemburgo	146	43,6	65	18,6	141	30,8	66	13,4
Portugal	2.826	36	1.643	20	2.158	21,1	1.307	11,9
Reino Unido	19.407	39,2	8.912	30,4	16.562	26,5	8.278	12,4
Suecia	2.761	33,4	1.273	14,9	2.634	26,2	1.209	11,1

\*Tasa ajustada por 100.000 (población estándar mundial).  
Tomada de: Globocan 2002<sup>1</sup>.

desarrollados, y el primer lugar si consideramos conjuntamente ambos sexos<sup>1</sup>. En España, en el año 2002, la tasa estimada de incidencia ajustada por la población mundial fue de 36,8 por 100.000 en varones (12.418 casos) y de 22,5 (9.546 casos) en mujeres. En comparación con los países europeos, España presenta tasas de incidencia favorables (tabla 5). En el año 2005, la tasa ajustada de mortalidad por cáncer de colon fue de 12,76 por 100.000 varones (5.556 muertes) y de 7,08 por 100.000 mujeres (4.288 muertes)<sup>2</sup>. La tasa ajustada de mortalidad para cáncer de recto fue, respectivamente, de 4,69 (1.095 muertes) y 3,92 (1.168 muertes). En la figura 1 a y b se muestra la tendencia ascendente de la mortalidad para ambos sexos.

Esta situación epidemiológica no se corresponde con las posibilidades de modificación de la historia natural del CCR. Dado que el 80% de los CCR tiene una presentación esporádica y como lesión precursora el pólipo adenomatoso, y que de este porcentaje sólo un 5% progresará a carcinoma invasivo tras un tiempo medio de evolución de 10 años, es posible interferir y modificar su evolución natural. Las posibilidades de intervención se sitúan antes del desarrollo de los adenomas, en la secuencia adenoma-carcinoma, al interrumpir su progresión (prevención primaria) o en el estadio preclínico del CCR (prevención secundaria). Además, hay formas hereditarias de CCR y agregaciones familiares no filiadas en las que podría haber un componente hereditario. Esta variabilidad de presentación del CCR hace necesaria la correcta estratificación de la población en grados de riesgo, para poder proponer la estrategia preventiva más adecuada<sup>77</sup>.

Los factores asociados con un mayor riesgo de CCR se re-

lacionan con la edad, la herencia, la dieta y los estilos de vida, la mayoría modificables a través de estrategias de prevención primaria<sup>77,78</sup> (tabla 6). La transición del pólipo adenomatoso avanzado a 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>79</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, las frutas y los 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>77</sup>, en especial 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>80</sup>, aunque las pruebas científicas aportadas por 2 ECA indican que podrían disminuir la recurrencia de los pólipos adenomatosos. 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 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 (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 to-

**TABLA 6**  
**Recomendaciones en la prevención primaria del cáncer colorrectal***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

CCR: cáncer colorrectal.

Adaptado de Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre prevención cáncer colorectal<sup>77</sup>.

do en las mujeres<sup>81</sup>. Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) reducen también la incidencia de adenomas y CCR, y los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) 2 disminuyen la recurrencia de adenomas<sup>82</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>83</sup>. En metaanálisis de estudios observacionales, el TH 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 colelitiasis<sup>77,84</sup>. En consecuencia, la desfavorable relación beneficio-riesgo del ácido acetilsalicílico y otros AINE, COX-2 y el TH, junto con la inconsistencia de las pruebas científicas sobre la dosis y el tiempo de consumo necesario para alcanzar los beneficios, conlleva que no se recomiende su utilización en la prevención primaria del CCR en individuos de riesgo medio.

La eficacia del cribado en la población de riesgo medio, como son las personas asintomáticas a partir de los 50 años, está avalada por pruebas científicas directas e indirectas. No obstante, hay controversia sobre la estrategia de cribado más efectiva. 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. En el metaanálisis de Hewitson et al<sup>85</sup> se evalúan 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>86</sup>. El ECA de Minnesota con SOH rehidratada es el único que publica una disminución de la incidencia de CCR del 17-20%, a través de la identificación y la exéresis de los adenomas precusores<sup>87</sup>. Los ECA que utilizan SOH no rehidratada comunican reducciones de mortalidad del 15-18% con el cribado bienal<sup>77</sup>.

La principal limitación de su utilización en el cribado de las 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 en 50 pacientes con SOH rehidratada o en 10 con SOH no rehidratada se realizará una colonoscopia innecesaria. Otro factor limitante es su relativa baja sensibilidad para detectar cáncer (un 37% en pruebas únicas, un 81% en pruebas repetidas no rehidratadas y un 92% en pruebas repetidas y rehidratadas). La sensibilidad es menor 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 solo del 13% para CCR y del 11% para las neoplasias colónicas avanzadas<sup>88</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>89</sup>. Con el objetivo de mejorar la validez de la prueba y el cumplimiento con ella se han desarrollado métodos inmunológicos cualitativos y cuantitativos que detectan específicamente la hemoglobina humana, por lo que no se precisa la 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. Los métodos cuantitativos aportan la ventaja de poder fi-

jar el mejor punto de corte para alcanzar el objetivo del cribado en subgrupos de población de diferente riesgo. En el reciente estudio de Guittet et al<sup>90</sup> sobre 10.673 sujetos asintomáticos de riesgo medio, Immudia<sup>®</sup>, con el punto de corte de 75 ng/ml, obtiene un similar porcentaje de resultados positivos que Hemoccult II no rehidratado (2,4%), con una mejora del 90% en la sensibilidad y un 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. Otra alternativa es la combinación de un método inmunoquímico 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% (IC el 95%, 81,8-99,1) y para neoplasias colorrectales avanzadas, del 90,1% (IC del 95%, 84,4-94); la especificidad es del 39,5% (IC del 95%, 36-43,1) y el 47,8% (IC del 95%, 43,9-51,8), respectivamente<sup>91</sup>. En definitiva, a pesar de sus ventajas, las pruebas inmunoquímicas son métodos más caros que los basados en guayaco y todavía no se ha evaluado de manera adecuada su eficacia y su relación coste-efectividad en el cribado del CCR.

La OMS y la Organización Mundial de Endoscopia Digestiva recomiendan seleccionar los métodos basados en el guayaco cuando el cumplimiento de la población a la restricción dietética sea bueno y se disponga de suficientes recursos endoscópicos para el seguimiento de los pacientes con pruebas positivas. En caso contrario, los métodos inmunoquímicos evitan los inconvenientes creados por la dieta y los fármacos, y permiten una mejor estandarización y control de calidad del proceso<sup>92</sup>. En España, Murcia, Cataluña, Valencia y Canarias disponen de programas piloto de cribado del CCR. Murcia y Canarias utilizan una prueba de cribado inmunoquímica, mientras que en las otras dos comunidades se emplean métodos basados en el guayaco. En la reciente reunión de expertos españoles en Murcia no se alcanzó consenso sobre el método más idóneo de detectar SOH.

La sigmoidoscopia y la colonoscopia son técnicas más sensibles, pero también más invasivas y costosas. La sigmoidoscopia alcanza hasta los 65 cm, con lo que se visualizan el recto, el sigma y la porción distal del colon descendente, donde se localiza 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 permiten, además, resear 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 no presenta 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 trans-

verso, el 2,1% en el colon descendente y el 2,3% en el rectosigma. Los factores que predicen un mayor riesgo de resultado falso negativo son la edad avanzada, la enfermedad diverticular, la localización en el colon derecho y transversal, y la realización de la endoscopia en la consulta (frente a la hospitalaria) y por personal diferente de los gastroenterólogos<sup>93</sup>. Actualmente están en curso diversos ECA para evaluar la eficacia de la sigmoidoscopia y la colonoscopia. Estos ECA deberán permitir discernir si una única sigmoidoscopia flexible entre los 55 y 64 años (UK-Multi-centre Randomised Trial<sup>94</sup> y SCORE-Trial de Italia)<sup>95</sup> muestra los mismos beneficios que realizar sigmoidoscopias periódicas (PLCO Cancer Screening Trial de Estados Unidos)<sup>96</sup>, con intervalos que deben ser correctamente establecidos. El Nacional Cancer Institute está realizando un ECA piloto con colonoscopia, con objetivos similares<sup>97</sup>. La combinación de SOH y sigmoidoscopia no supera la eficacia de cada una de estas técnicas por separado, con similares tasas de detección de neoplasias colorrectales avanzadas<sup>98</sup>, y puede incrementar los riesgos del cribado. Esta estrategia combinada, frente a la utilización exclusiva de la sigmoidoscopia, está siendo evaluada en ECA realizados en Noruega y Holanda.

A pesar de las controversias sobre la efectividad del cribado en la población asintomática, en la actualidad, las principales agencias, como la USPSTF<sup>99</sup>, Canadian Task Force<sup>100</sup> y la American Cancer Society<sup>101</sup> recomiendan el cribado del CCR con SOH, sigmoidoscopia y/o colonoscopia. La recomendación del Consejo de la Unión Europea a sus estados miembro en el año 2003 incluye el cribado del CCR mediante SOH en población de 50-74 años. Algunos estudios indican que la alternativa con una mejor relación coste-efectividad es realizar una única colonoscopia a los 55 años, edad de máxima incidencia del CCR, y con posterioridad seguir únicamente a los individuos con pólipos de riesgo<sup>102</sup>, mientras que otros proponen emplear sistemas de gradación del riesgo para preseleccionar a los individuos que más se beneficiarían del cribado primario con colonoscopia<sup>103</sup>.

La limitación más importante de este cribado es la participación de la población, en especial cuando se compara con otros programas. A pesar de una aceptable adhesión en el cribado basal, la participación disminuye en los cribados sucesivos<sup>104</sup>, de manera que menos del 50% de los individuos incluidos en ECA participan en todas las rondas del cribado<sup>85</sup>. La prueba de cribado empleada se considera el principal determinante de la participación. En Australia se ha conseguido una mayor participación con SOH inmunoquímica que con guayaco (*odds ratio* [OR] = 1,9; IC del 95%, 1,6-2,2), pero la validez en la detección de neoplasias es similar con ambos métodos<sup>105</sup>. En los ECA con endoscopia, la participación es variable: el 58% en Italia, el 71% en el Reino Unido y el 83% en Estados Unidos. En los estudios que comparan diferentes estrategias de cribado se obtiene un mayor cumplimiento con SOH que con sig-

moidoscopia<sup>106</sup> o con SOH asociada con la sigmoidoscopia<sup>107</sup>. Esta baja participación puede ser explicada por diferentes motivos: las características de las distintas pruebas de cribado y la preparación que requiere 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 consiste en insuflar aire en el intestino través de una sonda rectal para posteriormente obtener imágenes tomográficas del colon que se reconstruyen por ordenador en 2 o 3 dimensiones. Esta prueba carece de los riesgos de la colonoscopia 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>108</sup>. En un reciente análisis de costes, la colonoscopia virtual 3D realizada cada 5 años se muestra más coste-efectiva que la colonoscopia convencional cada 10 años, pero el coste incremental por año de vida ganado es elevado<sup>109</sup>. La videocolonoscopia con imagen de banda estrecha permite realizar cromoendoscopia digital, sustituyendo así al uso de colorantes, y tiene mayor capacidad de discriminación de neoplasias colorrectales que la colonoscopia convencional<sup>110</sup>. La prueba de detección de mutaciones del ADN en heces permite detectar carcinomas no sangrantes y, por tanto, mejora la sensibilidad de SOH<sup>111</sup>. En cualquier caso, 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 inmunoquímico FlexSure®, pero con una mayor proporción de falsos positivos, que desaconseja su utilización en cribados poblacionales<sup>112</sup>.

La correcta cobertura de los individuos de riesgo elevado es un objetivo inexcusable previo a la implementación de programas poblacionales. Se considera como población de riesgo elevado a los individuos con antecedentes de adenomas, enfermedad inflamatoria intestinal o historia familiar de CCR familiar, poliposis adenomatosa familiar o CCR hereditario no asociado con poliposis. En ellos, las pruebas científicas recomiendan realizar una búsqueda activa, ofrecerles el cribado con endoscopia<sup>77</sup> y la valoración por unidades genéticas<sup>113</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 (pólipos adenomatosos múltiples:  $\geq 3$ , con displasia de alto grado, vellosos y tubulares de tamaño  $\geq 10$  mm). 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%, lo que refuerza la necesidad de optimizar el seguimiento de estos pacientes en nuestro entorno. Recientemente, la American Cancer

Society y la Task Force de CCR americana han elaborado una guía de seguimiento de los adenomas colorrectales tras la polipectomía<sup>114</sup>.

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>102</sup>. Dado que una evaluación de la relación coste-efectividad debe llevarse a cabo en el propio entorno de aplicación, y que para la implantación de programas de cribado poblacional del CCR se precisa alcanzar un consenso sobre la estrategia de cribado empleada, su periodicidad y la población diana de intervención, resulta necesario realizar previamente estudios pilotos que evalúen la aceptación de las diferentes estrategias de cribado por parte de la población, su efectividad, los recursos humanos y materiales necesarios, y la relación coste-efectividad de su implementación en nuestro medio<sup>77</sup>, así como evaluar las experiencias que se han llevado a cabo en los países de nuestro entorno. En este sentido, 4 países europeos tienen instaurados 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 4 países utilizan la prueba de detección de SOH no rehidratada con una 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>115</sup>. Nuevamente se pone de manifiesto la variabilidad en el diseño de estos programas de cribado. En España, la mayoría de los planes de salud de las comunidades autónomas 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. Dado que algunas comunidades están realizando estos proyectos piloto, urge la difusión de su experiencia y resultados.

### Recomendaciones PAPPS para el cáncer colorrectal

- 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. Dada la incertidumbre sobre la estrategia más efectiva, su aplicación en nuestro medio requiere la evaluación previa de la efectividad, la aceptabilidad, la relación coste-efectividad y los recursos necesarios para la implementación de la estrategia seleccionada.
- Se recomienda realizar una adecuada clasificación del grado 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 a los 3 años de la resección, y si ésta es negativa o únicamente se han hallado 1 o 2 adenomas tubulares de tamaño < 10 mm, la siguiente exploración puede realizarse al cabo de 5 años.

## Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es un tumor que afecta fundamentalmente a varones de edad avanzada. En España, en el año 2002, la tasa estimada de incidencia ajustada por población mundial fue de 35,9 por 100.000 (13.253 casos)<sup>1</sup>. Estas tasas de incidencia son bajas en comparación con las de los países de nuestro entorno, pero van aumentando a medida que se realizan más PSA (antígeno prostático específico), los cuales contribuyen a una mayor detección del cáncer<sup>1</sup>. En el año 2005, la tasa ajustada de mortalidad fue de 10,38 por 100.000 varones (5.500 muertes)<sup>3</sup>. Al igual que los países de nuestro entorno, la mortalidad por cáncer de próstata muestra una tendencia a la disminución (fig. 1a) que posiblemente se explica por las mejoras en el tratamiento, aunque no se pueda descartar lo que ha podido significar la introducción del cribado con PSA.

Para este apartado del cáncer de próstata, ya que no hay nuevas pruebas científicas al respecto, remitimos al lector a la monografía del PAPPS de 2005<sup>10</sup>. No obstante, aportamos como bibliografía reciente una RS publicada en Cochrane. Esta RS concluye que, debido a que sólo se incluyeron dos ECA<sup>117,118</sup> y al elevado riesgo de sesgo de ambos ensayos, 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. 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. Los resultados de dos ECA en curso<sup>119,120</sup>, multicéntricos y a gran escala, que estarán disponibles en los próximos años, son necesarios para la toma de decisiones basadas en pruebas científicas con respecto al cribado del cáncer de próstata.

### Recomendaciones del PAPPS para el cáncer de próstata

- No hay pruebas científicas suficientes para recomendar el cribado sistemático del cáncer de próstata en las personas asintomáticas.
- Los pacientes que soliciten ser cribados deben ser informados correctamente acerca de los beneficios y los riesgos del cribado y el 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. En España, en el año 2002, la tasa estimada de incidencia de melanoma ajustada por población mundial fue de 5,3 por 100.000 varones (1.458 casos) y de 5,3 por 100.000 mujeres (1.747 casos)<sup>1</sup>. En el año 2005, la tasa ajustada de mortalidad fue de 1,33 por 100.000 varones (474 muertes) y 0,78 por 100.000 mujeres (362 muertes)<sup>3</sup>. En comparación con otros países europeos, la incidencia y la mortalidad por melanoma ocupan una posición baja<sup>1</sup>, aunque con una tendencia de la mortalidad hacia el aumento, sobre todo entre las mujeres (fig. 1 a y b).

En esta monografía del cáncer de piel no se han hecho modificaciones, por lo que remitimos al lector a la monografía del PAPPS de 2005<sup>10</sup>.

### Recomendaciones del PAPPS para el cáncer de piel

- Se recomienda proporcionar consejo sobre 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 hay datos suficientes para recomendar el cribado sistemático del cáncer de piel en la población general.
- Se recomienda la detección activa de los individuos con factores de riesgo para realizar consejo y explorar las 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, en el año 2002, la tasa estimada de incidencia ajustada por población mundial fue de 55,8 por 100.000 en varones (17.983 casos) y de 4,7 (2.038 casos) en mujeres<sup>1</sup>. En comparación con los países europeos, España presenta tasas de incidencia y mortalidad favorables entre las mujeres (tabla 7). En el año 2005, la tasa ajustada de mortalidad de cáncer de pulmón fue de 43,88 por 100.000 varones (16.614 muertes) y de 5,64 por 100.000



**TABLA 7**  
**Incidencia estimada y mortalidad por cáncer de pulmón en los países de la Unión Europea. Año 2002**

	Varones				Mujeres			
	Incidencia estimada		Mortalidad		Incidencia estimada		Mortalidad	
	Casos	Tasa ajustada*	Casos	Tasa ajustada*	Casos	Tasa ajustada*	Casos	Tasa ajustada*
Alemania	32.312	46,7	29.909	42,4	10.579	12,7	9.666	10,8
Austria	2.660	42,6	2.390	37,7	1.096	14,3	980	12,1
Bélgica	6.518	75,3	6.235	69,9	1.189	12,2	1.052	10,1
Dinamarca	2.011	45,3	2.045	45,2	1.515	29,8	1.475	27,8
España	17.983	55,8	16.253	49,2	2.038	5,4	1.870	4,7
Finlandia	1.378	33,4	1.438	34,4	542	10,1	464	8,2
Francia	23.044	52,6	21.760	47,5	4.507	8,8	4.465	8,0
Grecia	5.474	58,0	4.878	49,8	942	8,7	874	7,6
Holanda	7.253	59,7	7.079	57,6	2.335	17,9	2.161	15,6
Irlanda	1.001	39,8	963	37,9	598	19,7	564	18,1
Italia	30.384	58,0	26.990	50,01	6.784	10,7	5.788	8,5
Luxemburgo	206	61,3	170	49,6	52	13,6	48	11,8
Portugal	2.572	34,2	2.314	29,9	566	6,0	530	5,3
Reino Unido	24.300	48,1	21.959	42,9	15.424	24,9	13.390	21,1
Suecia	1.736	21,1	1.896	22,6	1.253	14,4	1.197	12,9

\*Tasa ajustada por 100.000 (población estándar mundial).

Fuente: Globocan 2001.

mujeres (2.459 muertes)<sup>3</sup>. A pesar de los avances diagnósticos y de tratamiento, el cáncer de pulmón sigue siendo altamente letal. Sin embargo, en los últimos años, al igual que ocurre en otros países occidentales, podemos observar cierta tendencia hacia la disminución de la mortalidad entre los varones (fig. 1a), lo que no es así entre las mujeres, donde la tendencia es al aumento (fig. 1b).

El tabaco constituye el principal factor de riesgo del cáncer de pulmón<sup>121</sup>. Se estima que contribuye a la aparición del 80-90% de los casos de cáncer en varones 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 varones y el 22,1% de las mujeres mayores de 15 años son fumadores<sup>122</sup>.

El cribado para el cáncer de pulmón ha sido un tema muy debatido en las últimas 3 décadas<sup>123</sup>. La radiografía de tórax, 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 y no es 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 radiografía, sola o en combinación con el esputo, han concluido que no hay suficientes pruebas científicas sobre sus beneficios en términos de reducción de la mortalidad específica de la enfermedad<sup>124</sup>.

La tomografía computarizada (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 en el que se incluyó a 31.567 pacientes asintomáticos (fumadores) y en el que se estimó a los 10 años una supervivencia de un 88%<sup>125</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 se deben olvidar los efectos adversos de este cribado (los falsos positivos que se generan y el estrés que comporta).

Recientemente se han llevado a cabo diversas RS sobre el cribado del cáncer de pulmón con TC de tórax<sup>126-129</sup> y todas ellas concluyen que en la actualidad no hay pruebas científicas de que el cribado de cáncer de pulmón disminuya la mortalidad en sujetos asintomáticos con factores de riesgo ni de que sea un procedimiento con una buena relación coste-efectividad. 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 radiografía de tórax y TC de tórax<sup>123</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 (varones y mujeres fumadores) y compara la radiografía con la TC de tórax<sup>131</sup>. Otro ECA en marcha es el Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PL-

CO) Cancer Screening Trial de Estados Unidos, donde en los pacientes fumadores y no fumadores se ha realizado una radiografía de tórax<sup>132</sup> y el NELSON en Holanda y Bélgica, donde se compara la TC de tórax frente a la ausencia de cribado en 4.000 fumadores<sup>133</sup>.

### Recomendaciones del PAPPs para el cáncer de pulmón

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

## Bibliografía

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5. version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004 [accedido 17 Jun 2007]. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/>
2. 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). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III. Estrategias e informes. Planificación Sanitaria; 2005.
3. Área de Epidemiología ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Mortalidad por cáncer y otras causas, año 2005 [accedido 17 Jun 2007]. Disponible en: <http://cne.isciii.es/htdocs/cancer/cancer1.htm>
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Marzo M, Baquedano M. Evidencias disponibles en la prevención del cáncer. *AMF*. 2006;2:185-90.
8. Cabezas Peña C, Robledo de Dios T, Marqués F, Ortega Sánchez-Pinilla R, Nebot Adell M, Megido Badía MJ, et al. Recomendaciones sobre el estilo de vida. *Aten Primaria*. 2007;39:27-46.
9. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1968;65:281-393.
10. Marzo-Castillejo M, Bellas-Beceiro B, Nuin-Villanueva M, Cierco-Peguera P, Moreno-Baquerano M, Rubio-Toledano L. Prevención del cáncer. *Aten Primaria*. 2005;36 Supl 2:47-65.
11. Costanza ME, Wendy Y Chen. Epidemiology and risk factors for breast cancer. Uptodate 2007 [accedido 17 Jun 2007]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
12. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg*. 2003;237:474-82.
13. Nelson HD, Huffman LH, Fu R, Harris EL, US 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;143:547.
14. Marzo M. La prevención del cáncer de mama. ¿Nuevos datos? *Aten Primaria*. 2007;39:115-7.
15. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *JAMA*. 2005;293:1245-56.
16. Kerlikowske K, Grady D, Rubin S, Sandrock C, Ernster V. Efficacy of screening mammography. A metaanalysis. *JAMA*. 1995;273:149-54.
17. Olsen O, Gotzsche PC. Screening for breast cancer with mammography. In: *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD001877.
18. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;137:347-60.
19. Fletcher SW, Elmore JG. Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:1672-80.
20. Vainio H, Bianchini F. Breast cancer screening: International Agency for Research on Cancer (IARC). Handbooks of Cancer Prevention. Vol 7. Lyon: IARC Press; 2002.
21. Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD001877.
22. 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.
23. 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.
24. Fletcher SW. Screening average risk women for breast cancer. Uptdate 2007 [accedido 17 Jun 2007]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Hackshaw AK, Paul EA. Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003;88:1047-53.
29. 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.
30. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman 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.
31. Muir Gray JA. Atención sanitaria basada en la evidencia. Cómo tomar decisiones en gestión y política sanitaria. Madrid: Churchill Livingstone España; 1998.
32. Hendrick RE, Berns EA. Optimizing techniques in screen-film mammography. *Radiol Clin North Am*. 2000;38:701-18.
33. Qaseem A, Snow V, Sherif K, 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.

34. Austoker J. Breast cancer screening and the primary care team. *BMJ*. 1990;300:1631-4.
35. Asuncion EN, Moreno-Iribas C, Barcos Uriaga A, Ardanaz E, Ederia 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.
36. 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.
37. 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.
38. Castellsague X, Diaz M, de Sanjose 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. De Sanjose S, Diaz 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.
43. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer—burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;(31):3-13.
44. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, for the Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356:1928-43.
45. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356:1915-27.
46. The Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;369:1861-8.
47. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions. *Lancet*. 2007;369:1693-702.
48. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, and on behalf of the HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4·5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*. 2006;367:1247-55.
49. 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.
50. 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;56:1-24.
51. Markman M. Human papillomavirus vaccines to prevent cervical cancer. *Lancet*. 2007;369:1837-9.
52. 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:S4-12.
53. Anttila A, Ronco G, Clifford G, Bray F, Hakama M, Arbyn M, et al. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer*. 2004;91:935-41.
54. Feldman S, Goodman A. Screening for cervical cancer: Cclinical recommendations. Uptdate 2007 [accedido 17 Jun 2007]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
55. Screening for cervical cancer. What's new from the USPSTF? AHRQ Publication No. APPIP03-0004, January 2003. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD [accedido 17 Jun 2007]. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/cervcan/cervcanwh.htm>
56. Wilson S, Lester H. How can we develop a cost-effective quality cervical screening programme? *Br J Gen Pract*. 2002;52: 485-90.
57. Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL, Lawson HW, Kerlikowske 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.
58. 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;8:1-78.
59. Liquid Based Cytology (LBC): NHS Cervical Screening Programme [accedido 17 Jun 2007]. Disponible en: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/>
60. 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.
61. Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskevaidis 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.
62. 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.
63. 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.
64. Chou R, Huffman L. Screening for human immunodeficiency virus: focused update of a 2005 systematic evidence review for the U.S. 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: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007.

65. 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.
66. Puig-Tintoré LM, Cortés X, Castellsague 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. *Prog Obstet Ginecol*. 2006;49 Supl 2:5-62.
67. Carlson KJ. Screening for ovarian cancer. Update 2007 [accedido 17 Jun 2007]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
68. 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.
69. 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.
70. Beral V, Bull D, Green J, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2007;369:1703-10.
71. Chu CS, Rubin SC. Screening for ovarian cancer in the general population. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20:307-20.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. US Preventive Services Task Force. Screening for ovarian cancer [accedido 7 Jun 2007]. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/ovariancan/ovcanrs.htm>
76. McGahn L, Kakuma R, Ho C, Bassett K, Noorani HZ, Joyce J, et al. BRCA1 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.
77. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre prevención cáncer colorectal. Guía de práctica clínica. Programa de guías de práctica clínica en enfermedades digestivas, desde la atención primaria a la especializada: 4. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.
78. Lawrence SP, Ahnen DJ. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. Update 2007 [accedido 19 Jun 2007]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
79. 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. Published online first: 25 June 2007.
80. 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.
81. 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.
82. Rostom 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.
83. 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.
84. 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: John Wiley & Sons, Ltd.; 2004.
85. 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.; 2004.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsene D, Bou-treux S, et al. Comparison of a guaiac based and an immuno-chemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut*. 2007;56:210-4.
91. Fraser CG, Matthew CM, Mowat NA, Wilson JA, Carey FA, Steele RJ. Immunochemical testing of individuals positive for guaiac faecal occult blood test in a screening programme for colorectal cancer: an observational study. *Lancet Oncol*. 2006;7:127-31.
92. 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.
93. 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.
94. UK flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1291-300.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. US Preventive Services Task Force. The guide to clinical preventive services 2006. Recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force [accedido 4 Jun 2007]. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/pocketgd.htm>
  100. 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.
  101. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society Guidelines for the early detection of cancer, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006;56:11-25.
  102. 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.
  103. Betés M, Muñoz-Navas MA, Duque JM, Angós R, Macías E, Subtil 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.
  104. Kronborg O, Jorgensen OD, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39:846-51.
  105. Hughes K, Leggett B, Del Mar C, Croese J, Fairley S, Masson J, et al. Guaiac versus immunochemical tests: faecal occult blood test screening for colorectal cancer in a rural community. *Aust N Z J Public Health.* 2005;29:358-64.
  106. 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.
  107. 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.
  108. Murhall BP, Veerapan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med.* 2005;142: 635-50.
  109. Vijan S, Hwang I, Inadomi J, Wong RK, Choi JR, Napierkowski T, et al. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:380-90.
  110. 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.
  111. Itzkowitz SH, Jandorf L, Brand R, Rebeneck L, Schrou PC, Sontag S. Improved fecal DNA test for colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:111-7.
  112. 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.
  113. Burt R, Neklason DW. Genetic testing for inherited colon cancer. *Gastroenterology.* 2005;128:1696-716.
  114. 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.
  115. Asua J, Gutiérrez I. Detección precoz del cáncer de colon y recto en la Unión Europea-15. Informe OSTEBA. 6 de junio de 2007.
  116. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Cribado (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>
  117. 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.
  118. Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez 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.
  119. Schroder FH, Denis LJ, Roobol M, all participants of the ERSPEC. The story of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *BJU International.* 2003;2:1-13.
  120. Andriole G, Levin D, Crawford D, Gelmann E, Pinsky P, Chia D, et al. Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer screening trial: Findings from the initial screening round of a randomized controlled trial. *J National Cancer Institute.* 2005;97:433-8.
  121. 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.
  122. 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>
  123. Deffebach ME, Humphrey L. Screening for lung cancer. Update 2007. [accedido 17 Jun 2007]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
  124. Manser RL, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson M, Campbell D. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD001991.
  125. 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.
  126. 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:iii-iv, ix-x:1-90.
  127. Black C, De Verteuil R, Walker S, Ayres J, Boland A, Bagust A, et al. Population screening for lung cancer using computed tomography, is there evidence of clinical effectiveness? A systematic review of the literature. *Thorax.* 2007;62:131-8.
  128. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA.* 2007;297:953-61.
  129. 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)
  130. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prok 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.
  131. 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.
  132. Van Iersel CA, De Koning HJ, Draisma G, Mali WP, Scholten ET, Nackaerts K, 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: 868-874.