



GRUPOS DE EXPERTOS DEL PAPPs

Recomendaciones de prevención del cáncer. Actualización 2016

Mercè Marzo-Castillejo^a, Begoña Bellas-Beceiro^b, Carmen Vela-Vallespín^c,
Marian Nuin-Villanueva^d, Cruz Bartolomé-Moreno^e, Elena Melús-Palazón^f
y Mercè Vilarrubí-Estrella^c

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

^b *Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España*

^c *ABS del Riu Nord i Riu Sud, Institut Català de la Salut, Santa Coloma de Gramenet, Barcelona, España*

^d *Servicio de Gestión Clínica y Sistemas de Información, Dirección Atención Primaria, Servicio Navarro de Salud, Pamplona, España*

^e *Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria, Sector Zaragoza I, Servicio Aragonés de Salud, Zaragoza, España*

^f *Centro de Salud Actur Oeste, Zaragoza, España*

Introducción

En este artículo presentamos una nueva actualización de las recomendaciones sobre prevención y cribados del cáncer del Grupo de Prevención del Cáncer del Programa de Prevención y Promoción de la Salud (PAPPs) de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC)¹. Para la síntesis de la evidencia y la formulación de las recomendaciones hemos utilizado el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)^{2,3}.

GRADE define la fuerza de una recomendación en términos de la confianza que tenemos en que los desenlaces deseados de una intervención (p. ej., los beneficios) sean superiores a los indeseados (p. ej., los inconvenientes y los efectos adversos)^{2,3}. En una recomendación a favor, los efectos deseados de una intervención frente a otra superan a los no deseados. En una recomendación en contra, los efectos no deseados superan a los efectos deseados. Ambas recomendaciones pueden ser a su vez fuertes, cuando podemos confiar en que habrá un balance favorable entre efectos deseados y no deseados de una intervención frente a otra, o, por el contrario, débiles, si hay incertidumbre sobre ese balance.

Para elaborar las recomendaciones se ha tenido en cuenta la calidad de la evidencia científica, el balance entre beneficios y riesgos, el riesgo basal, los valores y preferencias de las personas y los costes²⁻⁴. Las recomendaciones se han valorado desde la perspectiva individual y poblacional. Las personas deben estar informadas de los beneficios y riesgos del cribado. Los valores y preferencias personales son clave a la hora de tomar una decisión²⁻⁴: algunas personas le darán mucho valor a los posibles beneficios (p. ej., reducción de la mortalidad), pero otras querrán evitar los riesgos del sobrediagnóstico y sobretratamiento y los posibles perjuicios sobre su calidad de vida.

Las recomendaciones propuestas tienen como referencia las revisiones de la US Preventive Services Task Force (USPSTF)⁵ y la Canadian Task Force (CTF)⁶, 2 instituciones de referencia en la elaboración de recomendaciones de prevención en el contexto de la atención primaria (AP), y el National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁷. Las recomendaciones sobre cribados de cáncer de la USPSTF se pueden consultar en el monográfico de 2014¹. La USPSTF actualmente está revisando las recomendaciones de cáncer de mama, cuello uterino, próstata y cáncer de piel⁵. Todas estas instituciones siguen o han adaptado la metodología propuesta por GRADE. Asimismo, se ha tenido en cuenta las

Tabla 1 Tumores más frecuentes en España según sexo. Estimaciones 2014

Varón	%	Mujer	%	Ambos sexos	%
Próstata	22	Mama	28	Colorrectal	16
Colorrectal	16	Colorrectal	17	Próstata	14
Pulmón	15	Cuerpo uterino	6	Pulmón	12
Vejiga	12	Pulmón	6	Mama	11
Estómago	4	Vejiga	4	Vejiga	8

Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)⁹.

directrices de la Estrategia de Cáncer del Sistema Nacional de Salud (SNS)⁸, actualmente en proceso de revisión.

Magnitud del problema del cáncer

El cáncer constituye uno de los problemas más relevantes a nivel mundial. La información facilitada por Globocan⁹ sigue siendo la de 2012 y al no modificarse los datos de incidencia y mortalidad, y su evolución, se puede consultar en la actualización de 2014¹. En la actualidad, los datos disponibles más recientes son: los elaborados por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)¹⁰, los datos de mortalidad de 2013 del Instituto Nacional de Estadística¹¹ y los datos de supervivencia del proyecto EUROCARE-5¹².

En el año 2014 se estima que en España se produjeron 241.284 casos de cáncer, de los que 145.813 fueron en varones y 95.471 en mujeres¹⁰. Estas cifras representan, respecto a los datos de 2012, un incremento de la incidencia del 12% (el 13,4% en varones y el 9,8% en mujeres)¹⁰. En la tabla 1 se describen los tumores más frecuentes según estimaciones REDECAN 2014¹⁰.

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad en España (107.000 defunciones en el año 2013)¹¹. Por sexo, los tumores fueron la primera causa de muerte en los varones (66.000 muertes, con una tasa de 295,2 fallecidos por cada 100.000) y la segunda en mujeres (41.000 muertes, con una tasa de 183,1 fallecidas por cada 100.000)¹¹. En la tabla 2 se describen los cánceres con mayor mortalidad.

El estudio EUROCARE (Survival of cancer patients in Europe) es un estudio de base poblacional que proporciona estimaciones de la supervivencia de cáncer en Europa¹². Los últimos datos disponibles son los del Eurocare-5, que incluye el período 2000-2007¹². En la tabla 3 se presentan los datos de supervivencia relativa de España para los diferentes tumores¹².

Prevención primaria

El cáncer es una enfermedad multifactorial debida al efecto combinado de factores genéticos y factores externos (estilos de vida y ambientales). Los factores de riesgo en relación con los estilos de vida más relevantes son: tabaco, consumo de alcohol, dieta, sobrepeso, obesidad, sedentarismo y exposición solar^{13,14}. En grupos de población específica son factores destacables: la exposición a carcinógenos ocupacionales, la contaminación atmosférica, los agentes ocupacionales, los aspectos de la vida sexual y reproductiva y el nivel socioeconómico. Se estima que más del 35% de los cánceres están relacionados con factores de riesgo externos modificables^{13,14}. En la tabla 4 se pueden consultar los factores de riesgo asociados de forma más significativa a los diferentes cánceres.

El Código Europeo Contra el Cáncer, recientemente actualizado sobre la base de una revisión exhaustiva de la literatura científica^{15,16}, hace énfasis en las recomendaciones de prevención primaria del cáncer e incluye también recomendaciones de prevención secundaria (cribados) para la población europea (tabla 5). En este sentido, la Estrategia de Promoción de la Salud y Prevención en el SNS de 2014 propone desarrollar intervenciones dirigidas a ganar salud y prevenir enfermedades, lesiones y discapacidad y plantea las prioridades de prevención en cáncer¹⁷. Asimismo, las intervenciones sobre el estilo de vida se pueden consultar en las recomendaciones del grupo de expertos del PAPPs sobre estilo de vida¹⁸.

Prevención secundaria

El objetivo del cribado es detectar el cáncer antes de que se manifieste clínicamente, con la finalidad de poder ofrecer un tratamiento precoz y aportar beneficios a las personas en términos de reducción de la mortalidad y aumento de la calidad de vida^{19,20}. La tasa de falsos positivos debe ser muy baja para prevenir pruebas adicionales innecesarias. Dado que la mayoría de las personas están sanas, se deben minimizar los posibles riesgos de los cribados y, además, su coste no debería ser una carga onerosa para los sistemas de salud^{19,20}. La población de riesgo medio es candidata a programas de cribado poblacionales (cáncer de mama, colorrectal y cuello de útero).

Aunque la mayoría de los cánceres son de origen esporádico (las mutaciones de los genes se adquieren en algún momento en la vida de la persona), aproximadamente un 10-15% se consideran hereditarios¹⁹⁻²¹. Una historia clínica

Tabla 2 Mortalidad según cánceres con mayor número de defunciones en España, 2013

Varón	n (%)	Mujer	n (%)	Ambos sexos	n (%)
Pulmón	17.577 (27)	Mama	6.477 (16)	Pulmón	21.689 (20)
Colorrectal	9.236 (14)	Colorrectal	6.364 (16)	Colorrectal	15.600 (15)
Próstata	5.787 (9)	Pulmón	4.112 (10)	Mama	6.589 (6)
Vejiga	4.191 (6)	Páncreas	2.870 (7)	Páncreas	6.039 (6)
Estómago	3.443 (5)	Mal definidos	2.291 (6)	Próstata	5.787 (5)

Fuente: INE 2013¹¹.

Tabla 3 Supervivencia relativa de cáncer en España por tipo de cáncer y sexo, 2000-2007 (Eurocare-5)

Supervivencia relativa* (%)	Varones			Mujeres		
	1 año	3 años	5 años	1 año	3 años	5 años
Cavidad oral y faringe	71,71	43,94	35,71	77,53	59,79	53,56
Esófago	39,29	12,97	9,26	40,73	15,08	12,16
Estómago	46,43	27,71	23,06	47,37	29,43	25,42
Colon	75,62	61,61	55,05	74,96	61,35	55,52
Recto	80,66	64,26	55,91	78,62	61,99	54,24
Colorrectal	77,42	62,49	55,32	76,02	61,45	55,01
Hígado	39,59	20,56	13,77	32,18	16,83	10,61
Vesícula y vías biliares	42,03	24,00	18,49	28,02	14,15	11,7
Páncreas	21,81	7,04	4,62	20,03	7,49	5,39
Laringe	85,57	68,23	61,50	88,01	78,48	71,79
Pulmón	36,73	14,00	9,97	43,06	20,80	15,29
Melanoma cutáneo	94,11	84,34	78,18	97,24	92,08	88,68
Mama	—	—	—	96,28	90,27	85,18
Cuello de útero	—	—	—	86,81	72,04	66,06
Cuerpo de útero	—	—	—	89,86	79,95	76,05
Ovario	—	—	—	73,90	51,45	42,57
Próstata	94,82	88,57	84,48	—	—	—
Testículo	98,05	95,12	94,99	—	—	—
Riñón	75,43	63,77	58,66	74,08	63,48	57,83
Vejiga urinaria	85,89	74,30	68,51	81,88	70,62	66,83
Encéfalo y SNC	32,44	16,21	12,70	30,68	15,86	11,69
Tiroides	90,14	86,41	82,46	95,6	94,07	92,52
Linfoma de Hodgkin	90,92	85,82	82,88	95,90	90,71	88,09
Linfomas no hodgkinianos	76,75	65,91	59,93	77,53	67,16	62,37
Mieloma	69,41	45,79	31,70	70,49	44,60	32,71
Leucemia linfática crónica	90,12	80,18	71,98	91,83	81,12	72,94
Leucemia linfática aguda	53,12	36,05	33,63	42,84	30,39	25,27
Leucemia mieloide crónica	84,14	64,64	61,01	80,35	70,68	65,19
Leucemia mieloide aguda	36,00	20,47	18,99	39,29	26,32	24,56
Todos	68,72	54,17	48,98	75,77	64,42	59,42

SNC: sistema nervioso central.

*La supervivencia una vez eliminado el efecto de las otras causas de muerte.

Adaptada de Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

familiar detallada permite identificar a los individuos con predisposición hereditaria al cáncer (tabla 6). Estos grupos de población se podrían beneficiar de estrategias de vigilancia específica (cribados específicos de la población de alto riesgo), comenzando a una edad más temprana de la habitual, y del consejo y análisis genéticos en unidades especializadas¹⁹⁻²¹.

Detección temprana de signos y síntomas de cáncer

En algunos casos, los cribados de cáncer son capaces de diagnosticar la enfermedad durante la fase preclínica o presintomática, pero la gran mayoría de los cánceres se identifican porque los pacientes han experimentado síntomas.

En pacientes sintomáticos, la oportunidad de realizar un diagnóstico temprano de cáncer en AP depende de la posibilidad de acortar 2 intervalos de tiempo: a) intervalo del paciente o tiempo transcurrido entre el inicio del pri-

mer síntoma y la primera consulta al profesional de AP, y b) intervalo de AP o tiempo transcurrido entre la primera consulta y la derivación para confirmación diagnóstica^{22,23}.

Una encuesta realizada en Reino Unido reveló que el 23% de los pacientes con diagnóstico de cáncer y síntomas de sospecha informaron que habían visitado a su médico de AP 3 o más veces antes de ser derivados al hospital, cifra que aumentaba a 5 o más visitas en algunos pacientes²⁴. La dificultad radica en que, dada la baja prevalencia del cáncer en AP, los signos y síntomas iniciales, comunes e inespecíficos, son compatibles con otros diagnósticos de no cáncer y tienen un bajo valor predictivo positivo (VPP). Un médico de AP, en 1 año verá muy pocos nuevos casos de cáncer (5-7 casos) y pueden pasar años, incluso toda la vida, sin ver algunos cánceres poco frecuentes.

En AP, la decisión de solicitar pruebas complementarias, derivar a la atención especializada, o “esperar y ver” es a menudo, compleja. La progresión de los síntomas, la edad, los factores de riesgo, la agregación de síntomas y los antecedentes personales y familiares del paciente aumentan el

Tabla 4 Factores de riesgo y signos y síntomas de presentación más frecuente para distintos tipos de cáncer y recomendaciones

Tipo	Factores de riesgo	Signos y síntomas con mayor VPP	Recomendación
Colorrectal	Síndrome de Lynch Poliposis familiar Colitis ulcerosa Crohn Adenomas colon Obesidad Sedentarismo Dieta (carne procesada y roja) Tabaquismo Alcohol Edad > 50 años	Rectorragia más: • Cambio de hábito intestinal (aumento de frecuencia y disminución de consistencia) • Moco en heces • Ausencia de síntomas anales (prurito, escozor, dolor) Anemia ferropénica en > 60 años < 12 g/dl varones y < 11 g/dl mujeres SOH + Cambio del ritmo deposicional superior a 3 m Masa abdominal o rectal palpable Oclusión intestinal Pérdida de peso y dolor abdominal	Colonoscopia antes de 2 semanas
Pulmón	Tabaco Fibrosis pulmonar Sarcoidosis Esclerodermia TBC EPOC Radioterapia en mama o pulmón Exposición ambiental al humo del tabaco, radón, arsénico, amianto Exposición laboral al cromo, berilio, cadmio, níquel, hidrocarburos aromáticos policíclicos Edad > 40 años	Hemoptisis Persistencia (> 3 semanas) de: • Dolor torácico • Cambios en la tos y/o expectoración • Disfonía • Disnea Neumonía de lenta resolución o de repetición Acropaquia Trombocitosis Adenopatía supraclavicular o cervical Síndrome tóxico acompañado de cualquiera de los anteriores síntomas Signos de compresión de la vena cava superior Estridor laríngeo	Hemoptisis inexplicada o radiografía de tórax sugestiva Broncoscopia antes de 2 semanas
Melanoma	Antecedentes familiares de melanoma Piel y ojos claros, pelo rubio o pelirrojo Quemaduras solares en la infancia Exposición solar acumulada Bronceado con rayos UVA Nevus displásicos Tratamientos inmunosupresores	Cambio del tamaño, forma o color, ulceración de un nevus A. Asimetría B. Bordes irregulares C. Color no uniforme D. Diámetro > 7 mm de crecimiento rápido	Dermatoscopia sugestiva, resección quirúrgica antes de 2 semanas
Mama	Portadores BRCA Radioterapia previa Obesidad Sedentarismo Alcoholismo Primer embarazo > 30 años Nuliparidad No lactancia THS > 5 años Sexo femenino > 30 años	Nódulo mamario con o sin dolor Adenopatía axilar unilateral Retracción pezón y cambios forma de la mama Telorrea/telorrágia unilateral Edema, eritema, celulitis, ulceración	Mamografía o ecografía (jóvenes) antes de 2 semanas

Continúa

Tabla 4 Factores de riesgo y signos y síntomas de presentación más frecuente para distintos tipos de cáncer y recomendaciones (*continuación*)

Tipo	Factores de riesgo	Signos y síntomas con mayor VPP	Recomendación
Ovario	Portadores BRCA Síndrome Lynch Tabaco (mucinoso) Menarquia precoz Menopausia tardía Nuliparidad Infertilidad Endometriosis Síndrome ovario poliquístico No lactancia THS > 5 años Edad > 50 años	Persistencia o frecuencia (> 12 veces al mes): • Dolor abdominal o pélvico • Saciedad precoz o pérdida de apetito • Distensión abdominal • Urgencia o frecuencia urinaria Diagnóstico reciente de síndrome de intestino irritable Pérdida de peso, fatiga o cambio del hábito intestinal Ascitis Masa abdominopélvica (no miomas)	Ascitis o masa pélvica Ca-125 > 35 y/o ecografía sugestiva Derivación antes de 2 semanas
Cuello uterino	Infección persistente VPH-AR Portadora de VIH Tratamiento inmunosupresor Tratamiento previo de HSIL o CCU Tabaco Multiparidad Anticoncepción oral ETS (<i>Chlamydia</i> , VHS) Ausencia de cribado o cribado inadecuado Nivel socioeconómico bajo Edad > 30 años	Hemorragia vaginal anormal espontánea o poscoital Secreción vaginal Dolor o presión en la zona pelviana	Colposcopia y biopsia dirigida antes de 2 semanas
Endometrio	Síndrome de Lynch Tratamiento con tamoxifeno Obesidad Diabetes tipo 2 Hiperplasia endometrial THS sin progestágenos Nuliparidad Infertilidad Síndrome de ovario poliquístico Edad > 55 años	Metrorragia posmenopáusica Secreción vaginal Hematuria Trombocitosis	Ecografía y legrado endometrial antes de 2 semanas
Próstata	Portador BRCA Antecedentes familiares de cáncer de próstata Africanos y caribeños Exposición a andrógenos Dieta rica en grasa, animales (carne roja y lácteos) Sedentarismo Edad > 50 años	Dificultad para iniciar la micción, poliuria, disminución de la fuerza, goteo terminal, nicturia, obstrucción, disuria Hematuria Hemospermia Eyaculación dolorosa Disfunción eréctil Dolor óseo (metástasis)	Tacto rectal sospechoso y/o PSA elevado, biopsia transrectal dirigida por ecografía antes de 2 semanas

CCU: cáncer de cuello uterino; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETS: enfermedades de transmisión sexual; HSIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado; PSA: antígeno prostático específico; SOH: sangre oculta en heces; TBC: tuberculosis; THS: tratamiento hormonal sustitutivo; UVA: ultravioleta; VHS: virus del herpes simple; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VPH-AR: virus del papiloma humano de alto riesgo; VPP: valor predictivo positivo.
Adaptada de Suspected cancer: recognition and referral NICE guidelines [NG12]⁷.

Tabla 5 Código Europeo Contra el Cáncer. Doce formas de reducir el riesgo de cáncer

1. No fume. No consuma ningún tipo de tabaco
2. Haga de su casa un hogar sin humo. Apoye las políticas antibacaco en su lugar de trabajo
3. Mantenga un peso saludable
4. Haga ejercicio a diario. Limite el tiempo que pasa sentado
5. Coma saludablemente:
 - a. Consuma gran cantidad de cereales integrales, legumbres, frutas y verduras
 - b. Limite los alimentos hipercalóricos (ricos en azúcar o grasa) y evite las bebidas azucaradas
 - c. Evite la carne procesada; limite el consumo de carne roja y de alimentos con mucha sal
6. Limite el consumo de alcohol, aunque lo mejor para la prevención del cáncer es evitar las bebidas alcohólicas
7. Evite una exposición excesiva al sol, sobre todo en niños. Utilice protección solar. No use cabinas de rayos UVA
8. En el trabajo, protéjase de las sustancias cancerígenas cumpliendo las instrucciones de la normativa de protección de la salud y seguridad laboral
9. Averigüe si está expuesto a la radiación procedente de altos niveles naturales de radón en su domicilio y tome medidas para reducirlos
10. Para las mujeres:
 - a. La lactancia materna reduce el riesgo de cáncer de la madre. Si puede, amamante a su bebé
 - b. La THS aumenta el riesgo de determinados tipos de cáncer; límitela. Limite el tratamiento con THS
11. Asegúrese de que sus hijos participan en programas de vacunación contra:
 - a. La hepatitis B (los recién nacidos)
 - b. El VPH (las niñas)
12. Participe en programas organizados de cribado del cáncer:
 - a. Colorrectal (varones y mujeres)
 - b. Mama (mujeres)
 - c. Cervico uterino (mujeres)

THS: tratamiento hormonal sustitutivo; VPH: virus del papiloma humano.

Fuente: Código Europeo contra el Cáncer¹⁶.

Tabla 6 Criterios de sospecha de una predisposición hereditaria al cáncer

- Edad de aparición más temprana que en la población general
- Alta incidencia de cáncer en la familia
- Presencia del mismo tipo de cáncer en los miembros de una familia
- Bilateralidad del tumor, cuando este se presenta en órganos pares
- Multifocalidad: varios cánceres primarios en el mismo individuo
- Asociación con defectos del desarrollo: asociación de tumores con sobrecrecimiento corporal generalizado o asimétrico, dismorfias, malformaciones congénitas o retraso mental

Fuente: Documento de Consenso en Cáncer Hereditario²¹.

VPP de los signos y síntomas de sospecha de cáncer. Un VPP $\geq 5\%$ (1:20) se considera suficiente para iniciar el proceso diagnóstico²⁵.

La accesibilidad a las pruebas diagnósticas y la existencia de circuitos preferentes de derivación condicionan la duración del intervalo atribuido a la AP⁸. Por ello, es importante que los pacientes con signos y síntomas de sospecha de cáncer se realicen las pruebas diagnósticas a través de los circuitos de diagnóstico rápido establecidos⁸.

Asimismo, establecer una coordinación adecuada entre la AP y otras especialidades y disponer de guías consensuadas permite mejorar la calidad de la asistencia. En este sentido, NICE actualizó en 2015 una guía de gran utilidad para la identificación y manejo de la sospecha de cáncer en AP⁷. Basándonos en esta guía, en la tabla 4 se muestran los factores de riesgo, los signos y síntomas de presentación con mayor VPP para distintos tipos de cáncer y las recomendaciones adecuadas en cada caso.

Atención primaria y control del cáncer

La AP es el nivel asistencial mejor ubicado para recomendar intervenciones de prevención del cáncer¹⁸. Los profesionales de AP deben gestionar su consulta para que estas intervenciones se puedan realizar de manera eficiente dentro del contexto de una práctica clínica con excesiva demanda^{26,27}.

El médico de AP debe facilitar el acceso adecuado y oportuno del paciente a la atención especializada y, al mismo tiempo, evitar intervenciones innecesarias o inapropiadas²⁸. Los pacientes con clínica sospechosa de cáncer deberían realizar las pruebas diagnósticas pertinentes a través de los circuitos de diagnóstico rápido establecidos⁸. Los pacientes con riesgo elevado, individual y/o familiar se deberían derivar a las unidades especializadas según los criterios que cada comunidad autónoma (CCAA) haya definido²¹.

En diciembre de 2003, el Consejo Europeo aprobó la recomendación de cribado del cáncer de mama, colorrectal y de cuello de útero para la población de riesgo medio de sus estados miembros²⁹. Estos 3 cribados se enmarcan dentro de la Estrategia en Cáncer del SNS⁸ y están incluidos en la cartera de servicios como prestación básica del SNS³⁰. Cada CCAA debe garantizar la estricta calidad de todos los procesos y su evaluación de forma global⁸. Los profesionales de AP pueden ayudar a mejorar la cobertura de los programas, a través de la difusión de la información y promoviendo la participación y adherencia de los pacientes candidatos^{8,28}.

Al margen de los cribados poblacionales organizados, cuando un paciente solicita una prueba de cribado a su médico de AP: sangre oculta en heces (SOH), tomografía computarizada (TC), marcadores tumorales, etc., este debe valorar el riesgo individual y/o familiar del paciente, considerar e informar sobre el balance de beneficios y riesgos del cribado, tener en cuenta las preferencias del paciente y, además, debe poder garantizar la calidad de las pruebas de cribado y la accesibilidad a las pruebas de confirmación diagnóstica en un plazo de tiempo adecuado²⁸.

Recomendaciones de prevención del cáncer

A continuación, se presentan las evidencias científicas y los elementos más significativos que se han tenido en cuenta para asignar la fuerza de la recomendación sobre las intervenciones de prevención de los cánceres con mayor impacto. En la tabla 7 se describen las variables de resultado identificadas de las intervenciones de cribado y la puntuación consensuada.

Cáncer de mama

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres de los países occidentales⁹. En España se estima que en 2014 se diagnosticaron 26.354 cánceres de mama femenino (tabla 1)¹⁰, con una tasa de incidencia inferior a la media europea (85,9 frente a 108,8 por 100.000)¹⁰. El cáncer de mama es el tumor que provoca mayor mortalidad en las mujeres españolas (tabla 2)¹¹, aunque con una tendencia descendente y la supervivencia relativa a 5 años se estima en un 85,18% (tabla 3)¹².

En la etiología del cáncer de mama están implicados diversos factores de riesgo³¹ (tabla 4). La edad, los factores reproductivos, los factores genéticos y los antecedentes familiares son factores no modificables. En España se estima que el riesgo acumulado de cáncer de mama a los 70 años en las portadoras de la mutación en BRCA1 es del 52% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 26-69) y en las portadoras de BRCA2 del 47% (IC del 95%, 29-60)³². Los factores de riesgo modificables son susceptibles de intervenciones de prevención primaria: prolongar la lactancia materna, realizar actividad física regular, evitar sobrepeso y obesidad, evitar el consumo excesivo de alcohol y evitar el uso de la terapia de sustitución hormonal³¹.

La historia natural del cáncer de mama favorece la detección precoz mediante la mamografía de cribado. En Europa, los programas de cribado de cáncer de mama se empezaron a implementar en la década de los noventa. En España, en todas las CCAA se llevan a cabo programas poblacionales de cribado de cáncer de mama destinados a las mujeres de entre 50 y 69 años, mediante mamografía bienal⁸.

No obstante, el cribado del cáncer de mama no está exento de controversias³³⁻³⁷. En general, la comunidad científica está de acuerdo en que la mamografía de cribado reduce la mortalidad por cáncer de mama y conlleva un riesgo de sobrediagnóstico y de sobretratamiento³³⁻³⁵. El desacuerdo está en las estimaciones de las tasas de reducción de la mortalidad (oscilan entre un 15 y un 30%) y de sobrediagnóstico (entre un 10 y un 30%). Muchos expertos creen que los beneficios, en términos de reducción de la mortalidad por cáncer de mama, superan los daños (sobrediagnóstico y el correspondiente sobretratamiento), mientras que otros piensan todo lo contrario.

La revisión Cochrane, publicada originalmente en 2001, cuya última actualización data de 2013³⁷, no muestra reducción de la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres sometidas a mamografía de cribado incluyendo el grupo de 50 a 69 años (riesgo relativo [RR]: 1,02; IC, 0,95-1,10) —3 ensayos clínicos aleatorizados [ECA] considerados de calidad—. Asimismo, estima que por cada 2.000 mujeres cri-

Tabla 7 Puntuación de las variables de salud identificadas. Sistema GRADE

Pregunta PICO: paciente (persona sana con riesgo medio de padecer un cáncer), intervención (la prueba de cribado), comparación (nada o la prueba de cribado a comparar), *outcomes* (resultados en términos de beneficios y riesgos esperados)

Variables de resultados en salud identificadas	Puntuación de importancia
Mortalidad específica (del propio cáncer cribado)	9
Mortalidad global (mortalidad por cualquier causa)	9
Tasas de cáncer	7
Tasas de detección de lesiones premalignas	7
Sobrediagnóstico (casos que dejados a su evolución natural nunca se hubieran diagnosticado)	9
Sobretratamiento (casos que dejados a su evolución natural nunca se hubieran tratado)	9
Efectos adversos importantes de las pruebas (p. ej., perforaciones en el caso de la colonoscopia)	9

Puntuación 7-9: crítico para tomar la decisión; 4-6: importante pero no crítico para tomar la decisión; 1-3: no importante para tomar la decisión.

badas durante 10 años, 1 evitaría la muerte por cáncer de mama y a 10 mujeres sanas se les diagnosticaría un cáncer de mama. Además, a 200 mujeres se les someterá a pruebas para descartar un cáncer de mama con las secuelas psicológicas consecuentes³⁷. Esta revisión destaca la importancia del sobrediagnóstico, estimado en un 30% (falsos positivos y sobrerepresentación de carcinomas in situ que nunca hubieran dado manifestaciones clínicas) y del sobretratamiento.

Sin embargo, los ECA que evaluaron la eficacia del cribado de cáncer de mama fueron diseñados hace ya varias décadas, con el objetivo de demostrar la eficacia de la mamografía en la reducción de la mortalidad, pero no para determinar el riesgo de sobrediagnóstico. Estos ECA, además, no reflejan los cambios en la tecnología (mamografía digital), ni la mejoría de la supervivencia con los tratamientos actuales (tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa). Se estima que los tratamientos actuales han aumentado la supervivencia por cáncer de mama en un 12-20%, tanto en población cribada como en no cribada, lo que conllevaría una menor diferencia en la reducción de riesgo absoluto en las mujeres cribadas^{38,39}. Actualmente se dispone de más de 200 estudios observacionales, incluidas las evaluaciones de los diferentes programas de cribado poblacionales que, a pesar de sus limitaciones (grupos no siempre comparables, sesgos, calidad de estos), incorporan los cambios en el diagnóstico y tratamiento, tienen en

cuenta los factores de riesgo y evalúan a un gran número de participantes en condiciones reales.

En este sentido, la USPSTF acaba de publicar una nueva revisión sistemática⁴⁰, en la que se incluyen los ECA y también los estudios observacionales sobre la efectividad de la mamografía de cribado. El metaanálisis de los ECA muestra una reducción de la mortalidad, aunque las estimaciones no son estadísticamente significativas en todos los grupos de edad y las magnitudes del efecto son pequeñas: grupo de 39 a 49 años, RR de 0,92 (IC del 95%, 0,75-1,02) -9 ECA; 3 muertes evitadas por 10.000 mujeres mayores a los 10 años-; 50 a 59, RR de 0,86 (IC del 95%, 0,68-0,97) -7 ECA; 8 muertes evitadas-; 60 a 69, RR de 0,67 (IC del 95%, 0,54-0,83) -5 ECA; 21 muertes evitadas-; 70 a 74, RR de 0,80 (IC del 95%, 0,51-1,28) -3 ECA; 13 muertes evitadas-. A partir de los estudios observacionales, la estimación del RR en el grupo de 50 a 69 años se sitúa entre el 25 y el 31%. En el grupo de mujeres mayores de 50 años se estima una reducción del cáncer de mama avanzado (RR: 0,62; IC del 95%, 0,46-0,83), pero no en el grupo de 39 a 49 años (RR: 0,98; IC del 95%, 0,74-1,37). El cribado de cáncer de mama no reduce la mortalidad por todas las causas⁴⁰.

El cáncer de mama es una enfermedad biológicamente compleja y con diferentes formas de evolución. Las actuales estrategias de cribado dirigidas a la población de riesgo medio (50-69 años) no discriminan entre las mujeres con muy bajo riesgo de cáncer de mama y/o con lesiones que pueden evolucionar lentamente o aquellas con mayor riesgo y cánceres más agresivos y, por tanto, no benefician por igual a todas las mujeres⁴¹⁻⁴³. Dado que el balance beneficio-riesgo difiere según el riesgo basal (edad y factores de riesgo), la mamografía de cribado debería individualizarse. En este sentido, con la información actual parece posible desarrollar programas que sean más coste-efectivos y estén mejor adaptados a las necesidades de la población diana susceptible de cribado de cáncer de mama, es decir, programas que maximicen los beneficios de la mamografía.

Las mujeres con una predisposición genética conocida para el cáncer de mama (BRCA1 o BRCA2) deben recibir consejo sobre las diversas opciones preventivas: iniciar el cribado más temprano, mastectomía profiláctica, salpingo-ooforectomía profiláctica, quimioterapia con tamoxifeno o raloxifeno⁴⁴⁻⁴⁶.

La USPSTF⁴⁷ y la CTF (tabla 7)⁴⁸ recomiendan el cribado de cáncer de mama, pero han reducido la fuerza de las recomendaciones. El PAPPs adoptó recomendaciones más restrictivas en 2012¹. Las recomendaciones de la American Cancer Society en su última actualización de 2015 también son más restrictivas⁴⁹ y tienen en cuenta el sobrediagnóstico. La American Cancer Society, el American College of Physicians y la American Academy of Family Physicians proponen individualizar la decisión de cribar a las mujeres de 40 a 49 años sobre la base de la valoración del riesgo⁴⁶.

En este contexto, los profesionales de AP deben proporcionar información objetiva y contrastada que permita a cada mujer tomar su propia decisión, de forma libre e informada, ya sea en el sentido de participar o no en los programas de cribado. Deberán evaluar, además, el riesgo de cáncer de mama en función de la historia personal y familiar y derivar a las pacientes de alto riesgo a las unidades de consejo genético.

Recomendaciones en cáncer de mama, PAPPs 2016

- La mamografía de cribado no debería recomendarse a las mujeres de 40 a 49 años (evidencia moderada, recomendación débil en contra)
- La mamografía de cribado debería recomendarse a las mujeres de 50 a 69 años cada 2 años (evidencia moderada, recomendación débil a favor)
- La mamografía de cribado debería recomendarse a las mujeres de 70 a 74 años cada 2 años (evidencia baja, recomendación débil a favor)

Cáncer de cuello de útero

En España, la incidencia y la mortalidad del cáncer de cuello de útero (CCU) son de las más bajas del mundo y existen pequeñas diferencias entre CCAA⁹. Se estima que en 2014 se diagnosticaron 2.375 CCU (tabla 1)¹⁰. La supervivencia relativa a 5 años estandarizada por edad de las pacientes diagnosticadas de CCU fue del 63,9% (tabla 3)¹².

En las 2 últimas décadas, múltiples estudios han aportado una sólida evidencia que confirma que el virus del papiloma humano (VPH) es el principal factor de riesgo de la práctica totalidad de los casos de CCU y de sus lesiones precursoras⁵⁰. El VPH es una causa común de infección de transmisión sexual en varones y mujeres. También se transmite por la piel y las membranas mucosas.

Aproximadamente, el 80% de la población femenina está expuesta al VPH en algún momento de su vida, pero la infección suele ser transitoria y desaparece a los 12-24 meses; por tanto, es irrelevante desde el punto de vista oncogénico. El modelo de carcinogénesis está basado en la persistencia de la infección por VPH como elemento necesario para el desarrollo de lesiones precursoras, que si no se tratan pueden progresar a CCU⁵⁰.

Se han identificado más de 200 genotipos de VPH, pero solo algunos de ellos, denominados VPH de alto riesgo (VPH-AR), se asocian con infecciones en el tracto genital y el desarrollo y progresión del CCU. Los VPH 16 y 18 explican el 70% de los CCU y otros 10 tipos (VPH 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 51 y 39) explican el 25-35% de los casos restantes⁵¹. Conocer la distribución de los genotipos del VPH en el CCU invasivo es fundamental para guiar la introducción y evaluar el impacto de las vacunas profilácticas frente al VPH⁵⁰.

Los resultados de un metaanálisis estiman que entre las mujeres con citología cervical normal, la prevalencia de VPH es del 11,7% (IC del 95%, 11,6-11,7)⁵¹. La distribución geográfica de la prevalencia del VPH muestra un rango amplio de valores entre poblaciones, que van del 1,4% al 25,6%⁵². Las mujeres mayores de 30 años experimentan una clara disminución de la prevalencia. No obstante, para conocer la carga de enfermedad no solo hemos de estimar la prevalencia de infección por VPH en las citologías normales, sino también en las lesiones precursoras y los CCU. Las estimaciones más recientes de la carga de enfermedad en nuestro ámbito se basan en los cálculos aportados en el documento de consenso de la guía de cribado del CCU en España de 2014⁵³. Se estima que un

14,3% de las mujeres sexualmente activas presentan infección por VPH, y en estas, en el 12,2% la infección es por VPH-AR.

La vacunación profiláctica frente a la infección por VPH es la forma más eficaz de prevenir el CCU, pero solo protege frente a los genotipos incluidos en ellas y parcialmente frente a algunos VPH-AR (especialmente el 31, 33, 45 y 52) debido a la protección cruzada. El calendario de vacunación del consejo interterritorial del SNS (última actualización 2015) establece vacunar solo a las niñas administrando 2 dosis a los 11-12 años (hasta el año 2015, la vacuna se recomendaba administrarla entre los 9 y 14 años)^{54,55}. Las personas que ya han mantenido relaciones sexuales pueden vacunarse, pero la máxima eficacia de la vacuna solo se alcanza antes de la exposición, es decir, antes del inicio de relaciones sexuales.

A pesar de que el VPH es un factor necesario para el desarrollo y progresión del CCU, no es un factor suficiente. La respuesta inmunológica a la infección VPH es un cofactor crucial en esta progresión (genotipos y variantes virales, carga viral, inmunosupresión)^{56,57}. Otros cofactores que aumentan la probabilidad de padecer un CCU son el tabaco, la multiparidad o el uso prolongado de anticonceptivos orales (tabla 4). Las infecciones cervicovaginales por *Chlamydia* y el virus del herpes simple también se consideran cofactores^{56,57}.

Las intervenciones de prevención primaria (consejo sobre tabaco, alcohol y protección en contactos sexuales) disminuyen el riesgo de lesiones precursoras y CCU⁵⁸. El preservativo reduce el riesgo de contagio del VPH, aunque solo lo evita en un 60-70% de los casos debido al contacto de zonas genitales no cubiertas por él o a su uso inadecuado. Se recomienda consejo sobre el uso correcto y constante del preservativo en los contactos sexuales⁵⁸. El uso del preservativo evita embarazos y constituye una práctica sexual segura por su eficacia para prevenir otras enfermedades de transmisión sexual. Otro factor preventivo descrito es la circuncisión en varones, ya que esta práctica reduce la prevalencia de infección en el varón, acorta el tiempo de aclaramiento viral y paralelamente puede disminuir el riesgo de contagio en la mujer⁵⁸.

A pesar de la introducción de la vacuna frente al VPH, el cribado de CCU sigue siendo importante por varias razones: las mujeres adultas no se han vacunado, la cobertura es incompleta, la vacuna no confiere una protección frente a todos los tipos oncogénicos de VPH y los posibles beneficios se obtendrán cuando las niñas actualmente vacunadas alcancen la edad adulta. No obstante, y aunque no se han realizado análisis posvacunación a largo plazo, ya que es una vacunación con pocos años de implantación, para optimizar el cribado de CCU se han de tener en cuenta los cambios inducidos por esta vacuna⁵⁹.

La larga fase preclínica de la infección por VPH desde la transformación del epitelio cervical hasta su invasión (10-15 años) permite la identificación y tratamiento de lesiones⁵⁰. La citología cervical está avalada por los resultados de reducción de la mortalidad de los estudios observacionales⁶⁰. A la mayoría de las mujeres con diagnóstico de CCU no se les había realizado una citología en los 5-10 años previos. La citología es una prueba de cribado sencilla, que permite determinar la presencia de células anormales en el cuello del útero. Su sensibilidad para la detección de lesiones de alto

grado es del 47-62% y la especificidad del 90%⁶¹. Entre los riesgos de este cribado cabe considerar la hemorragia, el dolor y la infección al realizar la citología, los tratamientos innecesarios de lesiones que regresan, la conificación, que supone un mayor riesgo de partos prematuros y de nacimientos con bajo peso, la rotura prematura de membranas y la mortalidad perinatal, que se asocian a la extirpación electroquirúrgica de la lesión⁶².

El conocimiento del papel del VPH en el CCU y el desarrollo de las técnicas moleculares de amplificación genómica para la identificación del virus están cambiando las estrategias de este cribado. Los resultados de un metaanálisis muestran que la detección de lesiones de CIN (*cervix intraepithelial neoplasia*, neoplasia cervical intraepitelial) 2+ y CIN3+ es significativamente mayor para la prueba del VPH-AR en comparación con la citología. La especificidad, si se consideran todos los grupos de edad, es superior para la citología y similar para ambas pruebas en las mujeres de 30 o más años⁶³. Los autores concluyen que el cribado primario de CCU mediante la determinación del VPH puede ofrecer el equilibrio adecuado entre la detección máxima de CIN2+ y una adecuada especificidad si se realiza en el grupo de edad de 30 o más años⁶³.

Una revisión sistemática que incluye 4 ECA realizados en Europa (176.464 mujeres de 20-64 años), que comparan la prueba del VPH frente a la citología, con un seguimiento a 8 años, estima que la prueba del VPH protege frente al CCU invasivo entre un 60 y un 70% más que la citología⁶⁴. El aumento de la protección frente al CCU invasivo se observa en mujeres a partir de los 30-35 años⁶⁴. La prueba VPH cada 5 años da mayor protección frente al CCU invasivo que la citología realizada cada 3 años⁶⁴.

Las pruebas del VPH y la citología realizadas simultáneamente (co-test) no añaden mayor rendimiento comparado con la determinación del VPH-AR como prueba primaria seguida de citología en los casos positivos (triaje con citología) y conllevan un mayor gasto de recursos. Una revisión sistemática (2 ECA) evalúa si esta estrategia reduce la morbilidad y la mortalidad por CCU en relación con la citología sola⁶⁵. Los resultados muestran que la determinación del VPH como prueba primaria y posterior triaje con citología tienen una tasa de detección significativamente superior a la citología sola, tanto en lesiones CIN2+ como en lesiones CIN3+⁶⁵. El VPP de una prueba VPH positiva para la detección de un CIN2+ es un 30% mejor que con la citología sola y en las lesiones CIN3+ un 41% mejor⁶⁵.

La prueba del VPH presenta una menor variabilidad en la interpretación de los resultados, ya que la lectura automatizada no presenta la subjetividad de la citología. Las muestras deben recogerse en medio líquido, lo cual posibilita, si fuera necesario, el estudio diferido para conocer la existencia de lesiones precursoras mediante citología réflex y evita tener que volver a citar a la paciente.

Actualmente, en España, el cribado de CCU es de tipo oportunista y la organización y los protocolos competencia de cada CCAA son muy heterogéneos⁵³. El SNS está revisando la inclusión de la prueba del VPH, aunque actualmente la recomendación es hacer una citología cervical cada 3 años^{8,30}.

La Red de Programas de Cribado del Cáncer⁶⁶ acepta el cribado basado en un test validado para la detección del ADN-VPH oncogénico (VPH-AR) como prueba primaria de cri-

bado. Para mejorar su especificidad, por una parte recomienda limitar su utilización para el cribado de mujeres de 35 o más años y, por otra, realizar un triaje con citología a mujeres de 35 o más años con test VPH-AR positivo, antes de su derivación a colposcopia. Asimismo, para asegurar la calidad del proceso, señala como punto clave la utilización exclusiva de los tests VPH-AR validados respecto a su sensibilidad y especificidad para la detección de lesiones de alto grado. La utilización de este esquema permite aumentar el intervalo entre cribados en las mujeres VPH-AR negativas que deberán someterse a un nuevo test VPH-AR en un plazo no inferior a 5 años.

La guía de cribado del CCU en España de 2014⁵³, en la que han participado diversas sociedades científicas del ámbito de la ginecología y con la participación de semFYC, ha consensuado las siguientes recomendaciones:

- Mujeres < 25 años: no se recomienda ningún tipo de cribado.
- Mujeres de 25-30 años que hayan iniciado actividad sexual: citología cada 3 años (no se debe realizar prueba del VPH-AR, dada la elevada prevalencia de infección por VPH clínicamente irrelevante y riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento de lesiones destinadas a regresar de forma espontánea).
- Mujeres de 30 y 65 años: son válidas 3 opciones: a) continuar la citología cada 3 años; b) co-test (citología + prueba de detección del VPH), y c) prueba de detección del VPH cada 5 años (opción preferente). En este grupo de edad existe una menor prevalencia de infección por VPH y mayor porcentaje de infección persistente, es decir, mayor riesgo e incidencia de lesiones precursoras de CCU.
- El cribado finalizará a los 65 años, siempre que se den estas 2 condiciones: a) cribado previo adecuado y negativo (3 resultados citológicos consecutivos negativos, o bien 2 pruebas VPH negativas en los 10 años previos, el último en los 5 últimos años), y b) ausencia de antecedentes CIN o CCU tratado durante los 20 años previos. Una vez finalizado el cribado, no debería retomarse por ningún motivo, incluso aunque la mujer refiera cambio de pareja sexual.

La diferencia entre las recomendaciones de la guía de cribado de CCU⁵³ y la Red de Programas de Cribado del Cáncer⁶⁶ está en la edad de inicio de la prueba del VPH. La guía avanza esta prueba a los 30 años mientras que la Red de Programas de Cribado la sitúa en 35 años. La IARC (International Agency Cancer Research) recomienda el cribado con prueba del VPH también a partir de los 35 años⁶⁵. La USPSTF⁶⁷ y la CTF⁶⁸ (tabla 7) recomiendan la prueba del VPH a partir de los 30 años.

La Red de Programas de Cribado del Cáncer⁶⁶ y la guía de cribado de CCU⁵³ proponen iniciar de forma inmediata la transición hacia el establecimiento de programas poblacionales organizados, adoptando la estrategia que ha demostrado una mejor relación beneficio-riesgo.

Con independencia de las nuevas recomendaciones de cribado del CCU, los profesionales de AP tienen un papel fundamental de promocionar la participación en el cribado, especialmente en las mujeres de riesgo elevado y/o cribado inadecuado.

Recomendaciones en cáncer de cuello de útero, PAPPS 2016

- Los profesionales de AP deben proporcionar consejo sobre protección en los contactos sexuales (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor)
- En mujeres menores de 25 años no se recomienda el cribado (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor)
- En mujeres asintomáticas de 25 a 30/35 años se recomienda la citología de cribado cada 3 años (evidencia alta, recomendación fuerte a favor)
- En mujeres asintomáticas de 30/35 a 65 años se recomienda la prueba de VPH cada 5 años (evidencia alta, recomendación fuerte a favor) o la citología de cribado cada 3 años (nivel de evidencia moderada, recomendación débil a favor)
- El cribado se finalizará a los 65 años siempre que exista un cribado previo adecuado y negativo (10 años) y no haya antecedentes de CIN o CCU (20 años) (nivel de evidencia moderada, recomendación fuerte a favor)
- No se realizará cribado en mujeres que no han tenido relaciones sexuales ni en mujeres que han tenido una histerectomía con extirpación del cuello de útero (nivel de evidencia moderada, recomendación fuerte a favor)
- Los profesionales de AP deben realizar una búsqueda activa dirigida a aumentar la participación de la población diana, con especial énfasis en la población de alto riesgo (evidencia baja, recomendación fuerte a favor)

Cáncer de endometrio

El cáncer de endometrio es el cáncer ginecológico más frecuente. En España se estima que en 2014 se diagnosticaron 5.963 cánceres de endometrio¹⁰ y la tasa se sitúa ligeramente por debajo de la media europea¹⁰. Las tasas de supervivencia son altas (tabla 3), ya que el 85% de los casos se diagnostican en estadio temprano¹².

La edad promedio de presentación es alrededor de los 60 años. Los principales factores de riesgo conocidos (tabla 4) son el uso prolongado de la terapia estrogénica sin oposición con progestágenos, la hiperplasia endometrial, el síndrome de ovario poliquístico, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, el tratamiento con tamoxifeno tras cáncer de mama y pertenecer a una familia con síndrome de Lynch (cáncer colorrectal [CCR] hereditario no polipósico)⁶⁹.

La hemorragia vaginal en las mujeres posmenopáusicas está presente en el 75-90% de los casos de cáncer de endometrio (tabla 6)^{7,70}.

En mujeres asintomáticas, ninguna prueba de cribado (citología, ecografía, biopsia) ha demostrado tener impacto sobre la reducción de la mortalidad por cáncer de endometrio⁷¹. La mejor estrategia de detección precoz es dar consejo a las mujeres posmenopáusicas, especialmente si tienen factores de riesgo, para que consulten ante cualquier hemorragia vaginal⁶⁹. Las mujeres con síndrome de Lynch

tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer de endometrio y deben someterse a cribados específicos⁶⁹.

Recomendaciones en cáncer de endometrio, PAPPS 2016

- No se debe realizar cribado del cáncer de endometrio en mujeres asintomáticas (evidencia moderada, recomendación fuerte en contra)
- Los profesionales de AP deben realizar consejo apropiado a mujeres posmenopáusicas y a mujeres con riesgo elevado para que consulten ante cualquier hemorragia vaginal (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor)

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es poco frecuente, pero es la primera causa de muerte por cáncer ginecológico. En España se estima que en 2014 se diagnosticaron 3.276 cánceres de ovario⁹ y la tasa se sitúa ligeramente por debajo de la media europea¹⁰. La supervivencia del cáncer es baja (tabla 3)¹² y guarda relación con que más del 70% de los casos se diagnostican en estadios avanzados, debido a que la sintomatología inicial es muy inespecífica.

El cáncer de ovario más frecuente es el carcinoma epitelial seroso y se presenta habitualmente en mujeres mayores de 50 años. El factor de riesgo más importante del cáncer de ovario es tener antecedentes familiares. Aproximadamente, el 20% de los cánceres de ovario son de origen familiar, la mayoría vinculados a las mutaciones en los genes *BRCA1* o *BRCA2* y al síndrome de Lynch. Otros factores de riesgo (tabla 4) son menarquia precoz, menopausia tardía, nuliparidad, infertilidad, tratamiento hormonal sustitutivo (THS) prolongado, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico y tabaco (subtipo mucinoso)⁷².

Estudios recientes han demostrado que el 85-90% de las mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario presentan algún síntoma, predominantemente de tipo gastrointestinal y/o genitourinario más que ginecológico varios meses antes de su diagnóstico^{73,74}. Estos síntomas son inespecíficos y habitualmente son ignorados por la propia paciente o interpretados como procesos benignos por el médico de AP. La identificación temprana y el manejo correcto de los signos y síntomas de sospecha del cáncer de ovario podrían reducir el retraso diagnóstico y mejorar la detección precoz para este cáncer (tabla 4)^{75,76}.

Los resultados del PLCO Cancer Screening Trial de Estados Unidos, el SCSOCS de Japón y el UKCTOCS de Reino Unido, muestran que el cribado de cáncer de ovario en mujeres posmenopáusicas asintomáticas, mediante CA-125 y/o ecografía transvaginal, no reduce la mortalidad en comparación con la atención habitual y aumenta el riesgo de cirugías innecesarias⁷⁵. Recientemente se han publicado los resultados de uno de los brazos del UKCTOCS, donde se aplica una estrategia de cribado multimodal (en 2 etapas), que consiste en incorporar las mediciones longitudinales de CA-125 (en lugar de mediciones de umbral simple) a un algoritmo ROC (Risk of Ovarian Cancer Algorithm [ROCA]) y posteriormente, a partir de los resultados del ROCA, seleccionar las candidatas a eco-

grafía transvaginal. Se estima que es preciso cribar anualmente a 641 mujeres durante 14 años consecutivos para prevenir 1 muerte por cáncer de ovario⁷⁷. Esta estrategia de cribado muestra tendencia a conseguir una reducción de la mortalidad; no obstante, está pendiente de confirmar la magnitud de este efecto y el análisis de coste-efectividad.

Con los datos hoy disponibles, no está claro que los beneficios del cribado de cáncer de ovario superen los riesgos relacionados con los falsos positivos. La USPSTF⁷⁸ y otras sociedades científicas se continúan posicionando en contra del cribado del cáncer de ovario en mujeres asintomáticas de riesgo medio⁷⁹.

Las pacientes con sospecha de pertenecer a familias con síndromes de cáncer de ovario hereditario deben ser derivadas a unidades de consejo genético, para asesoramiento y cribados específicos⁷⁹.

Recomendaciones en cáncer de ovario, PAPPS 2016

- La determinación del marcador tumoral CA-125 y la ecografía transvaginal no deben recomendarse como pruebas de cribado del cáncer de ovario (evidencia moderada, recomendación fuerte en contra)
- Los profesionales de AP deben realizar consejo apropiado a las mujeres, para que consulten ante la persistencia o recurrencia de síntomas de sospecha de cáncer de ovario (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor)

Cáncer colorrectal

El CCR tiene una gran incidencia en los países desarrollados y una elevada mortalidad⁹. En España, su incidencia ha mantenido una tendencia creciente, especialmente en los varones y de forma más intensa hasta mediados de los noventa, básicamente por la influencia de los factores de riesgo¹⁰. En España se estima que en 2014 se diagnosticaron 23.482 CCR (23.482 varones y 16.071 mujeres)¹⁰. La supervivencia del CCR, aunque de forma discreta, ha mejorado en los últimos años¹². La supervivencia relativa a 5 años en pacientes diagnosticados en el período de 2000-2007 fue del 56,4% en varones y del 55,8% en mujeres (tabla 3)¹².

El riesgo de CCR está determinado por factores genéticos y ambientales (tabla 4). La forma más frecuente de presentación del CCR es la esporádica. La edad es un factor de riesgo independiente para desarrollar un CCR esporádico y el riesgo aumenta a partir de los 50 años (riesgo intermedio). El riesgo más elevado se concentra en las familias con síndromes de CCR hereditario: poliposis adenomatosa familiar y sus variantes, síndrome de Lynch⁸⁰ y poliposis asociada a la mutación *MUTYH*, y en las personas con antecedentes personales o familiares de adenomas avanzados o CCR esporádico⁸¹. También muestran riesgo elevado las personas diagnosticadas de enfermedad inflamatoria intestinal, con afectación extensa y más de 10 años de evolución, y las expuestas a radiación abdominal durante su infancia⁸². Las personas con riesgo elevado de CCR requieren estrategias de cribado y/o seguimiento específicas. La Asociación Española de Gastroenterología y la semFYC proponen un segui-

miento estratificado según el nivel de riesgo para las personas con pólipos colorrectales⁸³ (tabla 8).

La historia natural del CCR se caracteriza por una larga fase preclínica de progresión desde la lesión precursora (adenoma) hasta el cáncer invasivo, lo que posibilita que sea un tumor susceptible de cribado: detección precoz del CCR y reducción de la incidencia de CCR a través de la identificación y extirpación de los adenomas⁸⁴. Actualmente están disponibles varias pruebas de cribado para la detección precoz del CCR.

El cribado con SOH guayaco (SOHg) y con sigmoidoscopia flexible dispone de evidencias directas de la disminución de incidencia y mortalidad del CCR. La revisión sistemática de la CTF, publicada en 2016, con metaanálisis de 4 ECA de moderada calidad, muestra que el cribado con SOHg reduce la mortalidad por CCR (RR: 0,82; IC del 95%, 0,73-0,92) y la incidencia de CCR avanzado (RR: 0,92; IC del 95%, 0,85-0,99), pero no disminuye la mortalidad por todas las cau-

sas⁸⁵. En los 2 ECA que publican resultados por edad, la reducción significativa de mortalidad por CCR se observa en personas de 60 años o más. En el ECA que dispone de resultados a más largo plazo, la reducción de mortalidad se mantiene después de 30 años, tanto con cribado anual (RR: 0,68; IC del 95%, 0,56-0,82) como bienal (RR: 0,78; IC del 95%, 0,65-0,93)⁸⁶.

Los resultados de una revisión sistemática (5 ECA y 11 estudios observacionales) muestran que la SOH inmunológica (SOHi) consigue mejores tasas de detección de CCR y adenomas avanzados que la SOHg⁸⁷. La SOHi, en comparación con la SOHg, tiene una mejor sensibilidad (81,5%; rango, 53,3-100% frente al 47,1%; rango, 12,9-75,0%) y similar especificidad (95%; rango 87,2-96,9% frente al 96,1%; rango 90,1-98,1%) y, en consecuencia, menos falsos negativos sin incremento de los falsos positivos que requieran ser investigados⁸⁵. También mejora el cumplimiento, porque se evita la restricción dietética y farmacológica, y es suficiente con

Tabla 8 Resumen de las recomendaciones de Canadian Task Force

Cáncer de mama (2011)

- 40-49 años, no se recomienda cribado sistemático con mamografía (recomendación débil, evidencia de calidad moderada)
- 50-69 años, se recomienda una mamografía cada 2 a 3 años (recomendación débil, evidencia de calidad moderada)
- 70-74 años, se recomienda habitualmente el cribado con mamografía cada 2 a 3 años (recomendación débil, evidencia de baja calidad)

Cáncer de cérvix (2013)

- < 20 años, no se recomienda realizar pruebas de detección de CCU (recomendación fuerte, evidencia de alta calidad)
- 20 a 24 años, no se recomienda cribado de CCU (recomendación débil, evidencia de moderada calidad)
- 25 a 29 años, se recomienda el cribado de CCU cada 3 años (recomendación débil, evidencia de moderada calidad)
- 30 a 69 años, se recomienda el cribado de CCU cada 3 años (recomendación fuerte, evidencia de alta calidad)
- > 70 años, correctamente cribadas y con resultados negativos (3 Papanicolaou en los últimos 10 años) se recomienda terminar los cribados. Para el resto de las mujeres de 70 o más años se recomienda continuar con cribado hasta que se hayan obtenido 3 resultados negativos (recomendación débil, evidencia de baja calidad)

Cáncer colorrectal (2015)

- 60-74 años, se recomienda el cribado con SOH (FOBT o FIT) cada 2 años o sigmoidoscopia flexible cada 10 años (recomendación fuerte; pruebas de calidad moderada)
- 50-59 años, se recomienda el cribado con SOH cada 2 años o sigmoidoscopia flexible cada 10 años (recomendación débil, evidencia de calidad moderada)
- > 75 años, no se recomienda el cribado de CCR (recomendación débil, evidencia de baja calidad)
- Se recomienda no usar la colonoscopia como prueba de cribado de CCR (recomendación débil, evidencia de baja calidad)

Cáncer de próstata (2014)

- < 55 años, no se recomienda cribado de cáncer de próstata con PSA (recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)
- 55-69 años, no se recomienda cribado de cáncer de próstata con PSA (recomendación débil, evidencia de calidad moderada)
- > 70 años, no se recomienda cribado de cáncer de próstata con PSA (recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

Cáncer de pulmón (2016)

- 55-74 años, con una historia de tabaquismo de al menos 30 paquetes/año*, que fuman o dejaron de fumar hace menos de 15 años, se recomienda el cribado anual con 3 TC consecutivos. La proyección solo debe llevarse a cabo en centros de atención de la salud especializados en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón en estadio precoz (recomendación débil, evidencia de baja calidad)

CCR: cáncer colorrectal; CCU: cáncer de cuello de útero; PSA: antígeno prostático específico; FOBT: Fecal Occult Blood Test; FIT: Fecal Immunochemical Test; SOH: sangre oculta en heces; TC: tomografía computarizada.

*Paquetes/años = número medio de paquetes de cigarrillos fumados diariamente × número de años de consumo.

Fuente: Canadian Task Force⁶.

la recogida de una muestra. Además, la lectura del test es automatizada y en el marco de un programa poblacional se puede seleccionar el punto de corte que ofrezca el mejor balance entre sensibilidad y especificidad según la disponibilidad de colonoscopias⁸⁸. Un análisis retrospectivo reciente del ECA COLONPREV sugiere que el punto de corte de SOHi debería ser individualizado por edad y sexo, para mejorar el rendimiento del cribado⁸⁹.

El cribado con sigmoidoscopia disminuye la incidencia y mortalidad del CCR. La revisión sistemática de la CTF⁸⁵ incluye 4 ECA de calidad moderada. El cribado con sigmoidoscopia, en comparación con no cribado, reduce la mortalidad por CCR (RR: 0,72; IC del 95%, 0,65-0,81) y la incidencia de CCR avanzado (RR: 0,75; IC del 95%, 0,66-0,86), sin beneficio sobre la mortalidad por todas las causas. La magnitud del beneficio se mantiene a los 12 años de seguimiento. La revisión Cochrane⁹⁰ incluye un ECA más de baja calidad, pero mantiene similares resultados en incidencia y mortalidad. La comparación indirecta del cribado con sigmoidoscopia y con SOH no muestra diferencias significativas sobre la mortalidad por CCR (RR: 0,85; IC del 95%, 0,72-1,01), pero la sigmoidoscopia es superior cuando se compara con SOH bienal exclusivamente (RR: 0,81; IC del 95%, 0,70-0,96). Las complicaciones graves son poco frecuentes, aunque la sigmoidoscopia produce más efectos adversos que la SOH, consistentes en hemorragia, perforación y, en raros casos, muerte. La identificación y tratamiento de adenomas de bajo riesgo mediante sigmoidoscopia expone a las personas cribadas a un sobrediagnóstico.

Se desconoce el beneficio de la colonoscopia de cribado sobre la incidencia y mortalidad del CCR. Los 4 ECA que están en marcha no han publicado resultados finales. El estudio multicéntrico europeo NordICC evalúa la eficacia de la colonoscopia de cribado poblacional frente al no cribado y los ECA COLONPREV (España), SCREESCO (Suecia) y CONFIRM (Estados Unidos) comparan la SOHi con la colonoscopia de cribado. Los resultados preliminares de COLONPREV⁹¹ muestran que la tasa de detección de adenomas avanzados es significativamente superior con colonoscopia (*odds ratio* [OR]: 2,30; IC del 95%, 1,97-2,59), pero la de CCR es similar (OR: 0,99; IC del 95%, 0,61-1,64). La participación es mayor con SOHi (el 34,2 frente al 24,6%; $p < 0,001$). Evidencias indirectas de estudios observacionales sugieren que la polipsectomía mediante colonoscopia es eficaz en el cribado del CCR. Las cohortes del Nurses' Health Study y Health Professionals Follow-up Study⁹² muestran que la colonoscopia reduce el riesgo de CCR un 56% (*hazard ratio* [HR]: 0,55; IC del 95%, 0,38-0,52) en población de riesgo medio. Una colonoscopia de cribado negativa protege durante más de 15 años, hasta 5 años tras la resección de un adenoma colorrectal y hasta 3 años si el adenoma es de alto riesgo. En el National Polyp Study⁹³, la resección de pólipos adenomatosos mediante colonoscopia disminuye la mortalidad por CCR (HR: 0,47; IC del 95%, 0,26-0,80). En una revisión sistemática de estudios observacionales, la comparación indirecta con la sigmoidoscopia atribuye a la colonoscopia una mayor reducción del riesgo de muerte por CCR proximal⁹⁴. Los estándares de calidad de la colonoscopia incluyen la correcta limpieza del colon, realizarla con sedación, visualizar la vál-

Tabla 9 Seguimiento pospolipsectomía de adenomas o pólipos serrados colorrectales

Lesión precursora CCR	Intervalo de seguimiento pospolipsectomía	
	Primera colonoscopia	Colonoscopias sucesivas
Adenoma tubular, número 1-2, tamaño < 10 mm y displasia bajo grado	5 años	5 años (si adenoma[s] de similares características) 10 años (si ausencia de adenomas)
Adenoma, número 3-4, o tamaño 10-19 mm, o componente vellosos, o displasia alto grado	3 años	3 años (si adenoma[s] de similares características) 5 años (si ausencia de adenomas)
Adenoma, número ≥ 5 , o al menos 1 de tamaño ≥ 20 mm	1 año	1 año (si adenoma[s] de similares características) 3 años (si ausencia de adenomas)
Adenoma con resección incompleta	3-6 meses	Según hallazgos
Pólipo reseccionado pero no recuperado	Igual que adenoma, intervalo de vigilancia según tamaño	Igual que adenoma, intervalo de vigilancia según tamaño
Pólipo hiperplásico < 10 mm en recto o sigma	No necesaria	No necesaria
Pólipo serrado (hiperplásico, serrado sésil) proximal a recto-sigma, < 10 mm, sin displasia	5 años	5 años (si pólipo[s] de similares características) 10 años (si ausencia de pólipos)
Pólipo serrado con displasia (serrado sésil con displasia, serrado tradicional) proximal a recto-sigma, y/o tamaño ≥ 10 mm, y/o número ≥ 3	3 años	3 años (si pólipo[s] de similares características) 5 años (si ausencia de pólipos)
Pólipo serrado con resección incompleta	3-6 meses	Según hallazgos

CCR: cáncer colorrectal.
Fuente: AEG, semFYC. Revisión del paciente pospolipsectomía⁸³.

vula ileocecal y efectuar una exploración minuciosa durante la retirada (6-8 min)⁹⁵. Las complicaciones más comunes son la distensión y el dolor abdominal, las menos frecuentes son las relacionadas con la limpieza intestinal (deshidratación y desequilibrio electrolítico) y las más graves son perforaciones (1 de cada 5.000 exploraciones) y hemorragias (1 de cada 420 exploraciones), asociadas fundamentalmente a la polipectomía⁹¹. La mortalidad es infrecuente.

Las evidencias del cribado del CCR con colonoscopia virtual mediante TC y el análisis del ADN fecal son insuficientes. Aunque el ADN fecal puede mejorar la sensibilidad de la SOH⁹⁶ y la colonoscopia virtual tiene una tasa de detección de CCR y pólipos de 10 mm o más, similar a la colonoscopia óptica⁹⁷, se desconoce su efecto sobre la incidencia y mortalidad del CCR, y sus efectos adversos pueden ser relevantes, en el caso del ADN fecal por sus falsos positivos y en la colonoscopia virtual por la exposición acumulada a radiación y el impacto clínico incierto de los hallazgos extracolónicos incidentales.

El máximo beneficio del cribado del CCR se observa en las personas de 60 a 69 años. Las personas de 50 a 59 años están infrarrepresentadas en los ECA, lo que determina que la magnitud del efecto del cribado sea menos precisa. En cualquier caso, el beneficio absoluto del cribado de los 50 a 59 años es de menor magnitud que en las personas de 60 a 74 años. Por encima de los 74 años, los riesgos del cribado pueden superar sus beneficios potenciales, especialmente en individuos con una esperanza de vida inferior a 10 años, tanto por su edad como por su comorbilidad. Esto es especialmente notorio en el cribado con sigmoidoscopia, ya que el beneficio neto comienza a observarse después de 5 años y la mayor reducción absoluta del riesgo de muerte por CCR se produce a los 10 años⁹⁸.

Los estudios de análisis económico muestran que el cribado del CCR es coste-efectivo, independientemente de la prueba seleccionada. En nuestro entorno, la estrategia de cribado más coste-efectiva es la prueba de SOHi anual o bienal frente a no realizar cribado, con un coste por AVAC (año de vida ajustado por calidad) sensiblemente inferior al de otros cribados implantados⁹⁹. En este sentido, diferentes grupos de prevención y planes de salud recomiendan el cribado del CCR. La USPSTF y la CTF (tabla 7)⁸⁵ recomiendan el cribado del CCR. La USPSTF está revisando sus recomendaciones de 2008¹⁰⁰.

El cribado del CCR, mediante la prueba de SOH, fue incluido en la cartera de servicios del SNS tras su aprobación en julio de 2013³⁰. En este sentido, las CCAA están implementando programas poblacionales de cribado de CCR con el objetivo de cubrir hasta el 100% de la población de 50 a 69 años de edad⁸.

Recomendaciones en cáncer colorrectal, PAPPs 2016

- La SOH con el test inmunológico debe recomendarse como prueba de cribado del CCR a las personas de 50 a 74 años, con periodicidad bienal (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor)
- La sigmoidoscopia cada 5 años puede recomendarse como método de cribado allí donde esté disponible (evidencia moderada, recomendación débil a favor)

- La colonoscopia cada 10 años podría recomendarse como prueba de cribado a las personas de 50 a 74 años (evidencia moderada, recomendación débil a favor)
- Los profesionales de AP, en coordinación con especializada, deben garantizar la adecuación y cumplimiento de las recomendaciones de las colonoscopias de seguimiento de los pólipos (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor)
- Los profesionales de AP deben identificar a los pacientes con riesgo elevado de CCR (sospecha de CCR hereditario y familiar) y derivarlos a las unidades especializadas (evidencia baja, recomendación fuerte a favor)

Cáncer de próstata

Actualmente, el cáncer de próstata es el cáncer con mayor incidencia en los varones (se estima que en España se diagnosticaron 32.641 cánceres de próstata en 2014)¹⁰ y, aunque es un problema de salud frecuente, pocas veces es lo suficientemente agresivo como para causar la muerte¹¹. Su frecuencia aumenta con la edad, especialmente a partir de los 50 años. La supervivencia relativa a 5 años en pacientes diagnosticados en el período de 2000-2007 fue del 84,48% (tabla 3)¹².

Ciertos factores de riesgo, además de la edad, como la dieta, los valores hormonales, la obesidad y el sedentarismo se han asociado con el cáncer de próstata¹⁰¹ (tabla 4).

La mayoría de los cánceres de próstata evolucionan lentamente y los síntomas se presentan en las etapas avanzadas de la enfermedad (tabla 4)^{7,102}. La determinación de los valores de PSA (antígeno prostático específico), un marcador específico de la próstata, ayuda a establecer la sospecha de cáncer de próstata, sobre todo cuando estos valores son muy elevados¹⁰³. No obstante, el PSA es un test que carece de la sensibilidad y la especificidad necesarias para la detección precoz del cáncer de próstata. Asimismo, otras patologías benignas (hipertrofia benigna de próstata, prostatitis) pueden presentar valores de PSA en un rango de 4 a 10 ng/ml y unos valores por debajo de 4 ng/ml no garantizan la ausencia de cáncer de próstata.

Desde la década de los noventa, el PSA se ha utilizado como prueba de cribado del cáncer de próstata en varones que no presentan ninguna sintomatología. Sin embargo, a día de hoy, la relación beneficio-riesgo de este cribado, como concluyen las diversas revisiones sistemáticas disponibles, no está claramente establecida¹⁰⁴⁻¹⁰⁹.

La revisión Cochrane¹⁰⁶ incluye 5 ECA (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer [ERSPC], PLCO, Estocolmo, Norrköping y Quebec). De estos 5 estudios, en 2 se valora que el riesgo de sesgos es bajo (ERSPC y PLCO) y en los otros 3 se considera que tienen un riesgo alto. Esta revisión incluye 341.342 participantes, con edades comprendidas entre 45 y 80 años y un tiempo de seguimiento de entre 7 y 20 años. Los resultados muestran que el cribado detecta más cánceres de próstata (RR: 1,30; IC del 95%, 1,02-1,65) y en estadios más precoces (RR: 1,79; IC del 95%, 1,19-2,70). Sin embargo, ello no tiene impacto sobre la mortalidad. El metaanálisis de los 5 ECA muestra la ausencia de efecto be-

neficioso sobre la mortalidad por cáncer de próstata (RR: 1; IC del 95%, 0,86-1,17). Si solo se tienen en cuenta los 2 ECA con bajo riesgo de sesgos, se mantiene la ausencia de diferencias significativas en la mortalidad específica del cáncer de próstata (RR: 0,96; IC del 95%, 0,70-1,30), aunque ambos estudios presentan resultados contradictorios. Solo el análisis del subgrupo de edad de 55 a 69 años del ERSPC muestra una reducción del riesgo del 21% (RR: 0,79; IC del 95%, 0,69-0,93). Por el contrario, el cribado se asocia con efectos adversos relacionados con las pruebas de cribado (falsos positivos del PSA y complicaciones de la biopsia dirigida de la próstata), con el sobrediagnóstico y con el tratamiento. A partir de los estudios ERSPC y PLCO se estima una tasa de sobrediagnóstico de entre el 17 y el 50%.

La USPSTF¹⁰⁷, la CTF¹⁰⁸ (tabla 7) y el Comité de Cribado de Reino Unido¹⁰⁹ no recomiendan el cribado sistemático del cáncer de próstata. Las recomendaciones de estas instituciones se han establecido a partir de la evaluación del balance entre los beneficios y riesgos de la detección precoz y el tratamiento del cáncer de próstata localizado, sobre la base de los estudios ERSPC y PLCO¹⁰⁶. En conjunto, no hay evidencia de que los resultados de los cánceres diagnosticados a partir del cribado sean mejores que los de los cánceres diagnosticados a partir de los síntomas clínicos. Y, por el contrario, sí consideran que los riesgos asociados a la detección precoz y al tratamiento son importantes. Entre estos destacan los asociados a la biopsia diagnóstica (hemorragias, infecciones graves, retención de orina, dolor), al tratamiento quirúrgico y a la radiación (disfunción eréctil, incontinencia urinaria y muerte perioperatoria) y los efectos psicológicos asociados a un resultado falsamente positivo. Todos estos riesgos son importantes, teniendo en cuenta que muchos de los varones diagnosticados a través del cribado nunca hubieran desarrollado síntomas o complicaciones relacionadas con el cáncer de próstata. Por tanto, y aunque la evidencia sugiera, según los resultados del ERSPC, que la mortalidad por cáncer de próstata puede disminuir un 21% en varones de entre 50 y 69 años, no se dispone de estrategias para disminuir los considerables riesgos derivados del sobrediagnóstico y del sobretratamiento.

La evidencia disponible no permite saber con certeza si el balance beneficio-riesgo de este cribado es superior entre las personas de raza negra o las personas con antecedentes de cáncer de próstata de primer grado. La revisión Cochrane¹⁰⁶ constata que el porcentaje de población de riesgo elevado incluida en los ECA es muy bajo (en el estudio PLCO, solamente un 4% de la población son negros no hispanos).

Los profesionales de AP deben tener en cuenta esta evidencia, compartir con el paciente el balance entre los riesgos y beneficios de la solicitud de PSA como prueba de cribado y favorecer que el paciente tome una decisión personal de acuerdo con sus preferencias.

En este sentido, la American Cancer Society¹¹⁰ y el American College of Physicians¹¹¹ recomiendan el cribado de cáncer de próstata en los varones mayores de 50 años y expectativa de vida superior a 10 años, inciden en la necesidad de que las personas sean informadas por sus médicos de las incertidumbres, riesgos y potenciales beneficios del cribado de cáncer de próstata antes de tomar una decisión. En los grupos de alto riesgo, el diálogo médico-paciente para facilitar la toma de decisiones está todavía más justificado y

la información debería darse antes de los 50 años. En esta misma línea se manifiesta también el Consejo de Cáncer Australiano^{112,113}.

Actualmente se están investigando otras estrategias de cribado de cáncer de próstata, basadas en definir mejor la población diana con el fin de disminuir los riesgos, preservando los beneficios¹¹⁴.

Recomendaciones en cáncer de próstata, PAPPs 2016

- La determinación del PSA no debe recomendarse como prueba de cribado del cáncer de próstata en población asintomática de riesgo medio (evidencia moderada, recomendación fuerte en contra)
- La solicitud de PSA como prueba de cribado requiere compartir entre el profesional y el paciente el balance entre los riesgos y beneficios (evidencia baja, recomendación fuerte a favor)

Cáncer de pulmón

En España se estima que en 2014 se diagnosticó un total de 27.859 nuevos casos de cáncer de pulmón (22.455 en varones y 5.404 en mujeres) (tabla 1)¹⁰. La mortalidad por cáncer de pulmón es muy elevada (tabla 2)¹¹ y la supervivencia muy baja (tabla 3); se sitúa en una relación intermedia en comparación con Europa¹².

El tabaco es el principal factor de riesgo de cáncer de pulmón y es el responsable del 80-90% de los casos. La evolución de la tendencia del tabaquismo en España indica que todavía una importante proporción de la población es fumadora⁸. El consejo claro y personalizado para dejar de fumar y evitar el inicio del hábito tabáquico entre los jóvenes es la estrategia más efectiva para reducir la incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón (prevención primaria)¹⁸. Las políticas de salud se han de enfocar a reforzar el abandono del hábito tabáquico⁸.

El cribado mediante radiografía de tórax (RR: 0,99; IC del 95%, 0,91-1,07) y radiografía de tórax más citología de esputo (RR: 0,88; IC del 95%, 0,74-1,03) no han demostrado reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón¹¹⁵. Actualmente, y a partir de los resultados del North American National Lung Screening Trial (NLST), publicados en 2011¹¹⁶, el cribado de cáncer de pulmón ha supuesto un cambio de paradigma a favor de la TC de baja dosis de radiación (TCBD). Sin embargo, es un cribado controvertido.

El NLST incluye a 53.439 fumadores de 30 paquetes-año y ex fumadores que habían dejado de fumar hacía menos de 15 años de 55 a 74 años, asignados aleatoriamente (26.715 participantes en el grupo de cribado con TCBD frente a 26.309 con radiografía)^{116,117}. La participación fue del 98,5 y del 97,4%, respectivamente. El cribado resultó positivo en el 27,3% del grupo TCBD y el 9,2% del grupo radiografía¹¹⁷. El 81,1% de los participantes con cribado positivo en el grupo TCBD y el 85,6% en el grupo radiografía precisaron exploraciones de imagen adicionales, y cirugía el 4,2 y el 5,2%, respectivamente¹¹⁷. Se diagnosticó un total de 406 cánceres entre los positivos (270 en el grupo TCBD y 136 en el grupo de la radiografía), 67 entre los negativos (18 y 49, respectivamente) y 9 entre los que no

participaron en el cribado (4 y 5, respectivamente)¹¹⁷. La sensibilidad y la especificidad fueron del 93,8 y el 73,4% para la TCBD y del 73,5% y el 91,3% para la radiografía de tórax, respectivamente. Este ECA se interrumpió antes de tiempo al demostrar una reducción de la mortalidad en el grupo de cribado con TCBD (RR: 0,84; IC del 95%, 75,0-95)¹¹⁶.

La revisión Cochrane concluye que el cribado de cáncer de pulmón con TCBD reduce la mortalidad por cáncer de pulmón de forma significativa (RR: 0,80; IC del 95%, 0,70-0,92), pero es necesario investigar sobre su coste-efectividad y los beneficios y riesgos del cribado en diferentes grupos de edad y riesgo¹¹⁵. La revisión sistemática de la USPSTF concluye que el cribado con TCBD disminuye de forma significativa la mortalidad por cáncer de pulmón, pero se necesitan más investigaciones que permitan identificar a las personas con mayor riesgo de cáncer de pulmón y, en consecuencia, disminuir los diagnósticos falsos positivos del cribado¹¹⁸. Los resultados de la revisión sistemática más reciente los aporta la CTF y sus conclusiones van en la misma dirección: el cribado con TCBD puede reducir la mortalidad por cáncer de pulmón en pacientes con alto riesgo¹¹⁹. Sin embargo, este beneficio se muestra en solo 1 ECA, y existen potenciales riesgos relacionados con la detección y seguimiento de las pruebas invasivas¹¹⁹. Una revisión sistemática que analiza el coste-efectividad de este cribado concluye que este depende en gran medida de identificar apropiadamente la población diana¹²⁰. Todas estas revisiones señalan que el método más importante para reducir la mortalidad por cáncer de pulmón es dejar de fumar^{115,118,119}.

Las recomendaciones de la USPSTF publicadas en 2014 asignan al cribado de cáncer de pulmón un grado de recomendación B, lo que significa que hay certeza moderada de que el cribado anual con TCBD tiene un beneficio neto moderado en personas asintomáticas con alto riesgo de padecer un cáncer de pulmón, basado en la edad, la exposición acumulada total al humo de tabaco y los años de abandono del hábito de fumar¹²¹. La CTF concluye que la evidencia es débil y asignan una recomendación débil (tabla 7). Otras sociedades americanas, entre ellas la American Thoracic Society, el American College of Chest Physicians, la American Society of Clinical Oncology y el National Comprehensive Cancer Network, abogan por este cribado¹²².

Los organismos europeos se preguntan si los servicios nacionales de salud deben seguir el ejemplo de las recomendaciones americanas. La respuesta va en la línea de la revisión Cochrane y de momento parece razonable posponer el cribado sistemático del cáncer de pulmón en individuos asintomáticos^{123,124}. Se espera que los ECA actualmente en marcha aporten datos que permitan mejorar la selección de los pacientes (subgrupos en los que la prueba sea coste-efectiva), identificar y manejar los tumores indolentes, reducir los falsos positivos y valorar los efectos de la radiación acumulada. Los resultados más esperados son los del ECA NELSON (Dutch Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial), que compara la TCBD con no cribado y en el que participan 15.000 pacientes fumadores. Los otros ECA europeos son de tamaño más pequeño y con menor tiempo de seguimiento¹¹⁵.

A pesar de los resultados favorables en cuanto a la disminución de la mortalidad, los potenciales daños del cribado del cáncer de pulmón con TCBD, en términos de sobrediagnóstico y sobretratamiento, son considerables. Implementar en un futuro estas recomendaciones en nuestro país requiere un debate científico y ético acerca de los efectos secundarios de

este, así como un análisis de la factibilidad y la accesibilidad a las pruebas y el coste-efectividad de este cribado.

Recomendaciones en cáncer de pulmón, PAPPs 2016

- Los profesionales de AP deben realizar consejo claro y personalizado para que todas las personas fumadoras dejen de fumar (evidencia alta, recomendación fuerte a favor)
- La radiografía de tórax y/o la citología de esputo no deben recomendarse como pruebas de cribado del cáncer de pulmón (evidencia moderada, recomendación fuerte en contra)
- La TCBD no debería recomendarse como prueba de cribado del cáncer de pulmón (evidencia moderada, recomendación débil en contra)

Cáncer de piel

El cáncer de piel engloba a un conjunto de enfermedades neoplásicas que tienen diagnóstico, tratamiento y pronóstico muy diferente. El melanoma es el tumor de piel más agresivo¹²⁵. Los tumores de piel no melanoma (carcinoma espinocelular y basocelular) son 10 veces más frecuentes y de relativa baja malignidad.

El melanoma supone un 4% de todos los cánceres de piel, pero es la causa del 80% de las muertes por cáncer cutáneo. En las últimas décadas se ha observado en todo el mundo un aumento de la incidencia de los cánceres de piel, incluido el melanoma, vinculados a la exposición solar. Un porcentaje elevado de melanomas se diagnostican antes de los 55 años. En España, la supervivencia relativa a los 5 años es del 88,68 en mujeres y del 78,18% en varones (tabla 3).

Los factores de riesgo del melanoma son genéticos, familiares y ambientales (tabla 4). La radiación solar (rayos ultravioleta) es el factor etiopatogénico más importante. Los factores familiares y genéticos incluyen el fototipo de piel (la calidad de la respuesta a la acción de los rayos del sol es peor en el fototipo claro), el número de nevos melanocíticos, la presencia de nevos atípicos y la historia familiar de cáncer de piel¹²⁶. El desarrollo de melanoma es más frecuente y más agresivo en los pacientes con inmunosupresión¹²⁶.

Existen diversos tipos de melanoma (de extensión superficial, nodular, lentigo maligno y lentiginoso acral), según los rasgos clínicos y anatomopatológicos y el patrón de crecimiento¹²⁵. La mayoría de los melanomas se localizan en la piel y rara vez se desarrollan en mucosas (boca, iris, retina y órganos internos). Pueden tener colores variados incluyendo escala de marrones, negro, azul, rojo o gris. En los varones, las localizaciones más frecuentes son el tronco, incluidos hombros, cabeza y cuello, y en las mujeres, en los brazos y piernas.

Por lo general, el melanoma (u otro cáncer de piel) es un cáncer que se puede detectar de forma temprana. Para ello es importante identificar y consultar cualquier lunar o úlcera de nueva aparición y los cambios en los lunares o úlceras existentes, así como los cambios en la coloración de la piel. Los criterios ABCD (asimetría, bordes, color y diámetro) ayudan a identificar una lesión como sospechosa de malignidad (tabla 4)¹²⁵.

El cribado sistemático del cáncer de piel en la población general mediante examen de la piel de todo el cuerpo realizado por un médico de AP o el autoexamen de la piel, no ha demostrado ningún beneficio en términos de reducción de la mortalidad^{127,128}. Por el contrario, este examen visual puede ocasionar efectos perjudiciales, tales como el sobrediagnóstico por la identificación de lesiones benignas que de otro modo no se detectarían, la posibilidad de un diagnóstico erróneo de malignidad, las complicaciones de las intervenciones diagnósticas o terapéuticas (incluyendo cirugía extensa) y los efectos psicológicos de ser etiquetado con una enfermedad potencialmente mortal¹²⁵. La mayoría de sociedades científicas orientan las recomendaciones de cribado fundamentalmente a individuos con riesgo elevado (autoexamen de piel y evaluación por parte de un profesional por lo menos una vez al año)^{127,128}.

La exposición al sol es buena para la salud, pero también implica riesgos que hay que tener presentes. El Código Europeo Contra el Cáncer recomienda evitar la exposición solar (tabla 5)¹⁶. Actualmente están en marcha diversos programas de protección solar y campañas comunitarias para dar a conocer los peligros de la excesiva exposición a la radiación UV y recomendar estilos de vida que frenen el aumento de este tipo de cáncer¹²⁹. Desde el punto de vista de la salud pública, es especialmente importante proteger a los grupos de población más vulnerables. La revisión de la USPSTF constata que diversos estudios realizados en personas jóvenes, las que tienen mayor vulnerabilidad a la exposición de la radiación UV, muestran un cambio moderado del comportamiento¹³⁰. Las recomendaciones básicas de foto-protección se describen en la tabla 10¹³¹.

Recomendaciones cáncer de piel, PAPPs 2016

- No se recomienda el cribado sistemático del cáncer de piel en la población de riesgo medio (evidencia moderada, recomendación fuerte en contra)
- En individuos con factores de riesgo elevado se recomienda el examen de la piel dirigido a la identificación de lesiones sugestivas de cáncer (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor)
- Se recomienda proporcionar consejo para evitar la exposición excesiva a la radiación solar y recomendar el uso de protectores solares (evidencia moderada, recomendación fuerte a favor)

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Marzo-Castillejo M, Bellas-Beceiro B, Vela-Vallespín C, Nuin-Villanueva M, Bartolomé-Moreno C, Vilarrubi-Estrella M, et al. Grupo de Expertos de Cáncer del PAPPs. Recomendaciones de prevención del cáncer. Aten Primaria. 2014;46 Supl 4:24-41.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336:924-6.
3. Sanabria AJ, Rigau D, Rotaeche R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello M. Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. Aten Primaria. 2015;47:48-55.
4. Eckstrom E, Feeny DH, Walter LC, Perdue LA, Whitlock EP. Individualizing cancer screening in older adults: a narrative review and framework for future research. J Gen Intern Med. 2013;28:292-8.
5. U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) [consultado 15-4-2016]. Disponible en: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/>
6. Canadian Task Force on Preventive Health Care [consultado 15-4-2016]. Disponible en: <http://www.canadiantaskforce.ca/>
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Guidelines. Clinical Guideline [NG12]. Suspected cancer: recognition and referral. June 2015 [consultado 25/03/2016]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12/chapter/1-Recommendations-organised-by-site-of-cancer>
8. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social. Plan de Calidad para el Sistema Nacional del Salud. Sanidad, 2010 [consultado 15-4-2016]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf>
9. Globocan 2012. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2012 [consultado 30-3-2014]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>
10. Galcerán J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A, et al. Estimaciones de la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) Informe 2014.
11. Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según causa de muerte. Año 2013 [consultado 30-3-2014]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np896.pdf>

Tabla 10 Consejos sobre la exposición solar

- Evitar estar demasiado tiempo al sol. Para protegerse utilice parasoles, gorras, camisetas y gafas de sol homologadas
- Se aconseja empezar a tomar el sol de manera gradual y evitar la exposición prolongada y las horas de máxima intensidad, de las 11 a las 16 h
- Ponerse siempre un protector solar elevado (superior a 20), sobre todo si tiene la piel sensible. Aplicarlo en cantidad suficiente, un rato antes de la exposición y periódicamente después de bañarse o si se suda mucho
- Vigilar que los niños y la gente mayor tomen líquidos para estar hidratados. Los niños menores de 6 meses deben estar a la sombra y con ropa que les proteja de la radiación solar
- Para evitar la deshidratación hay que beber mucha agua y no tomar muchas bebidas alcohólicas
- En la playa, el agua y la arena reflejan la luz y aumentan la intensidad solar

Fuente: GenCat. La exposición al sol¹³¹.

12. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE-5 - a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15:23-34.
13. 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.
14. Danaei G, Vander Hoorn S, López 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.
15. Schüz J, Espina C, Villain P, Herrero R, Leon ME, Minozzi S, et al; Working Groups of Scientific Experts. European Code against Cancer 4th Edition: 12 ways to reduce your cancer risk. *Cancer Epidemiol.* 2015;39 Suppl 1:S1-10.
16. OMS. Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer. Código Europeo contra el Cáncer. 12 formas de reducir el riesgo de cáncer. Disponible en: <http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/>
17. Estrategia de Promoción y Prevención de la Salud en el SNS. En el marco del abordaje de la cronicidad en el SNS. Estrategia aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 18 de diciembre de 2013. Informes, Estudio e Investigación 2014. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [consultado 15-4-2016]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Estrategia/docs/EstrategiaPromocionSaludyPrevencionSNS.pdf>
18. Córdoba García R, Camaralles Guillem F, Muñoz Seco E, Gómez Puente JM, Ramírez Manent JI, San José Arango J, et al; Grupo Educación Sanitaria y Promoción de la Salud del PAPPs. Recomendaciones sobre el estilo de vida. *Aten Primaria.* 2016;48 Supl 1:27-38.
19. Fletcher SW. Evidence-based approach to prevention. Literature review current through: Mar 2016. This topic last updated: Jul 29, 2015. UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016 [consultado 15-4-2015]. Disponible: <http://www.uptodate.com/contents/evidence-based-approach-to-prevention>
20. Marzo-Castillejo M, Vela-Vallespín C, Villarrubí-Estrella M. Novedades de los cribados del cáncer. *FMC.* 2011;18:330-8.
21. Documento de Consenso en Cáncer hereditario entre la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y sociedades de Atención Primaria (SEMFYC, SEMERGEN, SEMG). Mayo 2012 [consultado 15/04/2014]. Disponible en: http://www.semg.es/images/stories/recursos/2013/documentos-semg/documentos/consenso_cancer.pdf
22. Rubin G, McPhail S, Elliott K; National Audit of Cancer Diagnosis in Primary Care. Royal College of General Practitioners: London [consultado 15-4-2016]. Disponible en: <http://www.rcgp.org.uk/policy/rcgp-policy-areas/national-audit-of-cancerdiagnosis-in-primary-care.aspx>
23. Weller D, Vedsted P, Rubin G, Walter FM, Emery J, Scott S, et al. The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. *Br J Cancer.* 2012;106:1262-7.
24. Lyratzopoulos G, Neal RD, Barbieri JM, Rubin GP, Abel GA. Variation in number of general practitioner consultations before hospital referral for cancer: findings from the 2010 National Cancer Patient Experience Survey in England. *Lancet Oncol.* 2012;13:353-65.
25. Shapley M, Mansell G, Jordan JL, Jordan KP. Positive predictive values of $\geq 5\%$ in primary care for cancer: systematic review. *Br J Gen Pract.* 2010;60:e366-77.
26. Eisner D, Zoller M, Rosemann T, Huber CA, Badertscher N, Tandjung R. Screening and prevention in Swiss primary care: a systematic review. *Int J Gen Med.* 2011;4:853-70.
27. Vedsted P, Olesen F. Early diagnosis of cancer--the role of general practice. *Scand J Prim Health Care.* 2009;27:193-4.
28. Rubin G, Berendsen A, Crawford SM, Domett R, Earle C, Emery J, et al The expanding role of primary care in cancer control. *Lancet Oncol.* 2015;16:1231-72.
29. Comisión de la Comunidad Europea. Propuesta de Recomendación del Consejo sobre cribado de cáncer. Bruselas, 5.5. 2003. Volumen 2003/878/CE, 2003:L327/34-L327/37. Disponible en: <http://ec.europa.eu/health/>
30. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado de cáncer. Madrid, junio de 2013 [consultado 15-4-2016]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/ResumenEjecutivoCribadoCancer.pdf>
31. Chen WY. Factors that modify breast cancer risk in women. Literature review current through: Mar 2016. UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016 [consultado 25-3-2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/factors-that-modify-breast-cancer-risk-in-women>
32. Milne RL, Osorio A, Cajal TR, Vega A, Llorca G, De la Hoya M, et al. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clin Cancer Res.* 2008;14:2861-9.
33. Asuncion N. Debate. En apoyo a la inversión en cribado. *Gac Sanit.* 2013;27:369-71.
34. Pace LE, Keating NLA. Systematic Assessment of Benefits and Risks to Guide Breast Cancer Screening decisions. *JAMA.* 2014;311:1327-35.
35. Welch HG, Passow HJ. Quantifying the benefits and harms of screening mammography. *JAMA Intern Med.* 2014;174:448-54.
36. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Breast cancer: Updated screening guidelines - much ado about small improvements. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13:139-40.
37. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD001877.
38. Autier P. Efficient treatments reduce the cost-efficiency of breast cancer screening. *Ann Intern Med.* 2016;164:297-8.
39. Birnbaum J, Gadi VK, Markowitz E, Etzioni R. The effect of treatment advances on the mortality results of breast cancer screening trials: a microsimulation model. *Ann Intern Med.* 2016;164:236-43.
40. Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. Effectiveness of breast cancer screening: systematic review and meta-analysis to update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med.* 2016;164:244-55.
41. Schousboe JT, Kerlikowske K, Loh A, Cummings SR. Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness. *Ann Intern Med.* 2011;155:10-20.
42. Vilapriño E, Forné C, Carles M, Sala M, Pla R, Castells X, et al; Interval Cancer (INCA) Study Group. Cost-effectiveness and harm-benefit analyses of risk-based screening strategies for breast cancer. *PLoS One.* 2014;9:e86858.
43. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH, et al. Supplemental screening for breast cancer in women with dense breasts: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2016;164:268-78.
44. Siu AL; on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2016;164:279-96.
45. Nelson HD, Pappas M, Zakher B, Mitchell JP, Okinaka-Hu L, Fu R. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: a systematic review to

- update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med.* 2014;;160:255-66.
46. Elmore JG. Screening for breast cancer: Strategies and recommendations. Literature review current through: Mar 2016. This topic last updated: Mar 9, 2016. UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016 [consultado 15-4-2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/screening-for-breast-cancer-strategies-and-recommendations>
 47. Siu AL; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer. U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2016;164:279-96.
 48. Canadian Task Force on Preventive Health Care, Tonelli M, Connor Gorber S, Joffres M, Dickinson J, Singh H, Lewin G, et al. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ.* 2011;183:1991-2001.
 49. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzog A, Michaelson JS, Shih YC, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA.* 2015;314:1599-61.
 50. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine.* 2008;26 Suppl 1:K1-16.
 51. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch FX, De Sanjose S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological Findings. *J Infect Dis.* 2010;202:1789-99.
 52. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet.* 2005;366:991-8.
 53. Torné Bladé A, Del Pino Saladríguez M, Cusidó Gimferrer M, Alameda Quitllet F, Andia Ortiz D, Castellsagué Piqué C, et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Prog Obstet Ginecol.* 2014;57 Supl 1:1-53.
 54. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe utilidad terapéutica vacunas VPH. 6 febrero 2015 [consultado 30-3-2016] Disponible en: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/infoUtilTerapeutica/docs/infUtilTerap_Cervarix+Gardasil.pdf
 55. Aldaz Herce P, Gómez Marco JJ, Javierre Miranda AP, Martín Martín S, Morató Agustí ML, Moreno Millán N, et al; Grupo de Prevención de Enfermedades Infecciosas del PAPPs. Prevención de las enfermedades infecciosas. *Aten Primaria.* 2016;48 Supl 1:60-76.
 56. Castellsagué X, Díaz M, De Sanjosé S, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:303.
 57. Frumovitz M. Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations and diagnosis. Literature review current through: Mar 2016. UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016 [consultado 15-4-2015]. Disponible: <http://www.uptodate.com/contents/invasive-cervical-cancer-epidemiology-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis>
 58. Harper DM, Demars LR. Primary strategies for HPV infection and cervical cancer prevention. *Clin Obstet Gynecol.* 2014;57:256-78.
 59. Mendes D, Bains I, Vanni T, Jit M. Systematic review of model-based cervical screening evaluations. *BMC Cancer.* 2015;15:334.
 60. 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.
 61. 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.
 62. Davisson L. Rational care or rationing care? *W V Med J.* 2011;107:26-8, 30-2.
 63. Pileggi C, Flotta D, Bianco A, Nobile CG, Pavia M. Is HPV DNA testing specificity comparable to that of cytological testing in primary cervical cancer screening? Results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer.* 2014;135:166-77.
 64. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet.* 2014;383:524-32.
 65. López de Argumedo González de Durana M, Bayón Yusta JC, Mateos del Pino M. Impacto de la implantación de un programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix, siguiendo las recomendaciones europeas (prueba/intervalo) en relación a la situación actual. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de Evaluación Tecnologías sanitaria. OSTEBA. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2016.
 66. Red de Programas de Cribado de Cáncer. Cribado de cáncer de cuello de útero. Recomendaciones de la Red de Programas de Cribado de Cáncer. Abril 2014 [consultado 4-4-2016]. Disponible en: http://www.cribadocancer.es/images/archivos/Cribado_cervix_consenso.pdf
 67. Moyer VA; on behalf of the US Preventative Services Task Force. Screening for cervical cancer. U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012;156:880-91.
 68. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for cervical cancer. *CMAJ.* 2013;185:35-45.
 69. Chen L. Endometrial carcinoma: epidemiology and risk factors. Literature review current through: Mar 2016. UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016 [consultado 15/04/2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-epidemiology-and-risk-factors>
 70. Chen L, Berek JS. Endometrial carcinoma: Clinical features and diagnosis. Literature review current through: Mar 2016. UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016 [consultado 15/04/2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-clinical-features-and-diagnosis>
 71. Van den Bosch T, Coosemans A, Morina M, Timmerman D, Amant F. Screening for uterine tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26:257-66.
 72. Chen L, Berek JS. Overview of epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Literature review current through: Mar 2016. UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016 [consultado 15/04/2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum>
 73. Goff B, Mandel L, Melancon C, Muntz H. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA.* 2004;291:2705-12.
 74. Hamilton W, Peters TJ, Bankhead C, Sharp D. Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. *BMJ.* 2009;339:b2998.
 75. Vela Vallespín C, López-Grado P, Marzo-Castillejo M. El cáncer de ovario. Actualización. *FMC.* 2014;21:201-10.
 76. National Institute for Health and Clinical Excellence: Ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer. 2011 [consultado 15-4-2014]. Disponible: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13464/54194/54194.pdf>

77. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:945-56.
78. Danforth KN, Im TM, Whitlock EP. Addendum to screening for ovarian cancer: evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement [consultado 15/04/2016]. Disponible en: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf12/ovarian/ovarartaddend.htm>
79. Carlson KJ. Screening for ovarian cancer. Literature review current through: Mar 2016. UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016 [consultado 15-4-2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/screening-for-ovarian-cancer>
80. Jenkins MA, Dowty JG, Ait Ouakrim D, Mathews JD, Hopper JL, Drouet Y, et al. Short-term risk of colorectal cancer in individuals with lynch syndrome: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2015;33:326-31.
81. Imperiale TF, Ransohoff DF. Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;156:703-9.
82. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156:757-66.
83. Asociación Española de Gastroenterología (AEG), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). Revisión del paciente postpolipectomía. En: AEGASTRUM. Protocolos de actuación conjunta entre médicos de familia y gastroenterólogos. 2013;1.
84. Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut*. 2007;56:1585-9.
85. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care. *CMAJ*. 2016;188:340-8.
86. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS. Long-term mortality screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:1106-14.
87. Zhu MM, Xu XT, Nie F, Tong JL, Xiao SD, Ran ZH. Comparison of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood test in screening and surveillance for advanced colorectal neoplasms: a meta-analysis. *J Dig Dis*. 2010;11:148-60.
88. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160:171-81.
89. Alvarez-Urruti C, Andreu M, Hernández C, Pérez-Riquelme F, Carballo F, Ono A, et al; COLONPREV study investigators. Impact of age-and gener-specific cut-off values for the fecal immunochemical test for hemoglobin in colorectal cancer screening. *Dig Liver Dis*. 2016;48:542-51.
90. Holme O, Bretthauer M, Frøtheim A, Odgaard-Jensen J, Hoss G. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD009259.
91. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás A, et al; COLONPREV Study Investigators. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2012;366:697-706.
92. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med*. 2013;369:1095-105.
93. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorf-Vogelaar I, Van Ballegooyen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012;366:687-96.
94. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *BMJ*. 2014;348:g2467.
95. Asociación Española de Gastroenterología y Sociedad Española de Endoscopia Digestiva. Guía de Práctica Clínica de Calidad en la Colonoscopia de Cribado del Cáncer Colorrectal. Madrid: EDIMSA; 2011.
96. Zhai RL, Xu F, Zhang P, Zhang WL, Wang H, Wang JL, et al. The diagnostic performance of stool DNA testing for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e2129.
97. De Haan MC, Van Gelder RE, Graser A, Bipat S, Stoker J. Diagnostic value of CT_colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2011;21:1747-63.
98. Tang V, Boscardin WJ, Stijacic-Cenzer I, Lee SJ. Time to benefit for colorectal cancer screening: survival meta-analysis of flexible sigmoidoscopy trials. *BMJ*. 2015;350:h1662.
99. López Bastida J, Sassi F, Bellas Beceiro, B, García Pérez, L. Análisis coste-efectividad del cribado del cáncer colorrectal en la población general. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSC. Santa Cruz de Tenerife: Servicio de Evaluación del Servicio Canario de Salud; 2010.
100. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;149:638-58.
101. Sartor AO. Risk factors for prostate cancer. Literature review current through: Febrero 2016. UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016 [consultado 25-3-2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-prostate-cancer>
102. Kantoff PW, Taplin ME, Smith JA. Clinical presentation and diagnosis of prostate cancer. Literature review current through: Febrero 2016. UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016 [consultado 25-3-2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-prostate-cancer>
103. Marzo-Castillejo M, Nuin-Villanueva MA, Vela-Vallespín C. Recomendaciones en contra del cribado de cáncer de próstata. *Aten Primaria*. 2012;44:377-8.
104. Hofman R. Screening for prostate cancer. Literature review current through: Febrero 2016. UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016 [consultado 25-3-2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/screening-for-prostate-cancer>
105. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2010;341:c4543.
106. Dragan I, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD004720.
107. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012;157:120-34.
108. Bell N, Connor Gorber S, Shane A, Joffres M, Singh H, Dickinson J, et al; Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*. 2014;186:1225-34.
109. UK National Screening Committee. Prostate Cancer. The UK NSC policy on Prostate cancer screening/PSA testing in men

- over the age of 50 [consultado 25-3-2016]. Disponible en: <http://legacy.screening.nhs.uk/prostatecancer>
110. American Cancer Society recommendations for prostate cancer early detection. Disponible en: <http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/moreinformation/prostatecancerearlydetection/prostate-cancer-early-detection-acr-recommendations>
 111. Qaseem A, Barry MJ, Denberg TD, Owens DK, Shekelle P. Screening for prostate cancer: a guidance statement from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2013;158:761-9.
 112. Cancer Council Australia. Prostate Cancer Detection [consultado 25-3-2016]. Disponible en: <http://www.cancer.org.au/about-cancer/early-detection/prostate-cancer-screening.html>
 113. Prostate Cancer Foundation of Australia and Cancer Council Australia. PSA Testing Guidelines Expert Advisory Panel. Clinical practice guidelines PSA Testing and Early Management of Test-Detected Prostate Cancer. Sydney: Cancer Council Australia [consultado 26-3-2016]. Disponible en: http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:PSA_Testing
 114. Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, Ulmert D, Hugosson J, Lilja H. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ.* 2014;348:g2296.
 115. Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, et al. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD001991.
 116. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al; National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365:395-409.
 117. Churs TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL, Duan T, et al; National Lung Screening Trial Research Team. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:1980-91.
 118. Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, Baumann C, Artis K, Mitchell JP, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation. *Ann Intern Med.* 2013;159:411-20.
 119. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for lung cancer. *CMAJ.* 2016;188:425-32.
 120. Raymakers AJ, Mayo J, Lam S, FitzGerald JM, Whitehurst DG, Lynd LD. Cost-effectiveness analyses of lung cancer screening strategies using low-dose computed tomography: a systematic review. *Appl Health Econ Health Policy.* 2016. [Epub ahead of print].
 121. Moyer VA. Screening for lung cancer: recommendations from the U.S. Preventive Service Task Force. *Ann Intern Med.* 2014;160:330-8.
 122. Deffebach ME, Humphrey MD. Screening for lung cancer. Literature review current through: Mar 2016. UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016 [consultado 15-4-2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/screening-for-lung-cancer#H24>
 123. Field JK, Hansell DM, Duffy SW, Baldwin DR. CT screening for lung cancer: countdown to implementation. *Lancet Oncol.* 2013;14:e591-600.
 124. Field JK, Devaraj A, Duffy SW, Baldwin DR. CT screening for lung cancer: Is the evidence strong enough? *Lung Cancer.* 2016;91:29-35.
 125. Gelle AC, Swetter S. Screening and early detection of melanoma Literature review current through: Mar 2016. UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016 [consultado 4-4-2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/screening-and-early-detection-of-melanoma>
 126. Curiel-Lewandrowski C. Risk factors for the development of melanoma. Literature review current through: Mar 2016. UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016 [consultado 4-04-2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-the-development-of-melanoma>
 127. Skin cancer clinical guidelines. Cancer Council Sydney, Australia; 2008. [consultado 04/04/2016]. Disponible en: <http://www.cancer.org.au/health-professionals/clinical-guidelines/skin-cancer.html>
 128. Wolff T, Tai E, Miller T. Screening for skin cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;150:194-8.
 129. Organización Mundial de la Salud, Organización Meteorológica Mundial, Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, Comisión Internacional de Protección contra la Radiación no Ionizante. Guía práctica Índice Ultravioleta Mundial (OMS) [consultado 1-4-2016]. Disponible en: <http://www.who.int/uv/publications/en/uvispa.pdf>
 130. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Behavioral counseling to prevent skin cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement *Ann Intern Med.* 2012;157:59-65.
 131. La exposición al sol [consultado 1-4-2016]. Disponible en: <http://www.gencat.cat/especial/seguretatplatges/cas/sol.htm>