



Descripción del cribado del cáncer en España

Proyecto DESCRIC

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
AATRM Núm.2006/01



INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO





Castells, Xavier

Descripción del cribado del cáncer en España. Proyecto DESCRIC / Xavier Castells, María Sala, Nieves Asuncce, Dolores Salas, Raquel Zubizarreta, Montserrat Casamitjana.-- Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya, 2007.- 328 p; 24 cm.-- (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad y Consumo Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; AATRM 2006/01)

1. Neoplasmas-prevención y control 2. Cribado 3. Cáncer de mama 4. Próstata-Neoplasmas 5. Cáncer de colon 6. Cáncer de recto

I. España. Ministerio de Sanidad y Consumo II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya III. Cataluña. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques.

Coordinación: Xavier Castells(1), María Sala(1), Nieves Asuncce(2), Dolores Salas(3), Raquel Zubizarreta(4), Montserrat Casamitjana(1)

(1) Hospital del Mar-IMAS de Barcelona

(2) Instituto de Salud Pública de Navarra

(3) Dirección General de Salud Pública de la Conselleria de Sanitat de València

(4) Conselleria de Sanidade de la Xunta de Galicia

Para citar este informe: Castells X, Sala M, Asuncce N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M, coordinadores. Descripción del cribado del cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006/01.

Edita: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya
Roc Boronat, 81-95
08005 Barcelona

NIPO: 354-07-091-1

ISBN: 978-84-393-7810-5

Depósito Legal: B-57.441-2007

© Ministerio de Sanidad y Consumo

© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

<http://publicaciones.administracion.es>





Descripción del cribado del cáncer en España

Proyecto DESCRIC

AATRM Núm.2006/01

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya.



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



Ministerio de Sanidad y Consumo
Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias



Generalitat de Catalunya
Departament
de Salut





Índice de autores

COORDINACIÓN GENERAL DEL INFORME

Xavier Castells. Hospital del Mar-IMAS. Barcelona

COORDINACIÓN DE LA REDACCIÓN FINAL DEL INFORME

Xavier Castells. Hospital del Mar-IMAS. Barcelona

María Sala. Hospital del Mar-IMAS. Barcelona

Nieves Ascunce. Instituto de Salud Pública. Navarra

Dolores Salas. Dirección General de Salud Pública
Conselleria de Sanitat de Valencia

Raquel Zubizarreta. Conselleria de Sanidade Xunta de Galicia

Montserrat Casamitjana. Hospital del Mar-IMAS. Barcelona

COORDINACIÓN POR CAPÍTULOS

Situación del cribado de cáncer de mama en España:
características y principales resultados de los
programas existentes

Nieves Ascunce, María Ederra Sanz, Ana Barcos

Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama de Navarra
Instituto de Salud Pública

Raquel Zubizarreta, Ana Belén Fernandez

Servicio de programas poblacionales de cribado
Dirección Xeral de Saúde Pública. Conselleria de Sanidade
Xunta de Galicia

Montserrat Casamitjana

Servei d'Avaluació i Epidemiología Clínica.
Hospital del Mar-IMAS

Revisión de la evidencia científica:
cribado mamográfico del cáncer de mama

M^a Luisa Iruretagoiena, David Cantero, José Asua

Evaluación de Tecnologías Sanitarias. OSTEBA
Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco

Situación del cribado de cáncer de cérvix en España

María Sala, Xavier Castells

Servei d'Avaluació i Epidemiología Clínica
IMAS-Hospital del Mar





Teresa Queiro

Conselleria de Sanidade. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t

Dolores Salas

Oficina Plan del Cáncer. Dirección General de Salud Pública
Conselleria de Sanitat de Valencia

Revisión de la evidencia científica: nuevos métodos para el cribado de cáncer de cérvix

Angel Salgado, Teresa Queiro

Conselleria de Sanidade. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t

Situación del cribado de cáncer colorrectal en España

Dolores Salas

Oficina Plan del Cáncer. Dirección General de Salud Pública.
Conselleria de Sanitat de Valencia

Mercè Peris

Servei de Prevenció i Control del Càncer. Institut Català d'Oncologia

Josep Alfons Espinas

Pla Director d'Oncologia
Departament de Salut. Generalitat de Catalunya

Francisco Pérez

Dirección General de Salud Pública.
Consejería de Sanidad y Consumo de Murcia

Revisión de la evidencia científica: cribado del cáncer colorrectal en población de riesgo medio

**Elena Andradás, Juan Antonio Blasco, Nieves Calcerrada,
Beatriz Valentín**

Agencia Laín Entralgo

Situación del cribado de cáncer de próstata en España

María Sala, Xavier Castells, Francesc Macià

Servei d'Avaluació i Epidemiologia Clínica. Hospital del Mar-IMAS

Revisión de la evidencia científica: cribado poblacional del cáncer de próstata

Eduardo Millán, Jorge Taboada

Evaluación Tecnologías Sanitarias. OSTEBA
Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco



AUTORES COLABORADORES

Andalucía

Rosario Fernández Echegaray

Subdirección de Programas y Desarrollo

Servicio Andaluz de Salud

Aragón

Pilar Moreo Bergadá

Servicio Aragonés de Salud

Asturias

Carmen Natal Ramos, Elvira Muslera Canclini

Unidad de Análisis y Programas

Servicio de Salud del Principado de Asturias

Baleares

Carmen Sánchez-Contador Escudero

Dirección General de Salud Pública

Conselleria de Salut i Consum de Baleares

C. Valenciana

Josefa Miranda García, Josefa Ibáñez,

Araceli Málaga, Carmen Pons

Oficina Plan del Cáncer. Dirección General de Salud Pública

Conselleria de Sanitat de Valencia

Canarias

Mariola de la Vega Prieto

Servicio Canario de Salud

Cantabria

Mar Sánchez Movellán

Dirección General de Salud Pública

Consejería de Sanidad y Servicios Sociales de Cantabria

Castilla La Mancha

José Luís Carpintero Redondo

Arturo Caballero Carmona

Promoción de la Salud

Consejería de Sanidad de Castilla la Mancha

Castilla y León

Isabel González Román

Consejería de Sanidad

Junta de Castilla y León

Cataluña

Mercè Peris i Tuser, Carmen Vidal Lancis

Servei de Prevenció i Control del Càncer

Institut Català d'Oncologia





Ruben Román, Eduard Molins, Francesc Belvis

Servei d'Avaluació i Epidemiologia Clínica
IMAS-Hospital del Mar

Ceuta

José M^a Sánchez Romero

Consejería de Sanidad de Ceuta

Extremadura

Rosa López García

Servicio Extremeño de Salud

Galicia

Ana Belén Fernández Llanes, Montserrat Corujo Quinteiro

Dirección Xeral de Saúde Pública
Consellería de Sanidade Xunta de Galicia

Madrid

Andrés González Navarro, M^a José González Hernández

Oficina Regional de Coordinación Oncológica
Consejería de Sanidad de Madrid

Murcia

Francisco Pérez Riquelme

Dirección General de Salud Pública
Consejería de Sanidad y Consumo de Murcia

Navarra

María Ederra Sanz

Instituto de Salud Pública
Servicio Navarro de Salud

País Vasco

Garbiñe Sarriguren Irigoien

Osakidetza. Servicio Vasco de Salud

La Rioja

Araceli Baroja Mazo

Subdirección General de Salud Pública
Consejería de Salud de la Rioja



Sumario

Resumen	13
Introducción y objetivos	17
CÁNCER DE MAMA	
CAPITULO I. Situación del cribado de cáncer de mama en España: características y principales resultados de los programas existentes	31
CAPITULO II. Revisión de la evidencia científica: cribado mamográfico del cáncer de mama	75
CÁNCER DE COLON	
CAPITULO I. Situación del cribado de cáncer colorrectal en España	133
CAPITULO II. Revisión de la evidencia científica: cribado del cáncer colorrectal en población de riesgo medio	151
CÁNCER DE CÉRVIX	
CAPITULO I. Situación del cribado de cáncer de cérvix en España	205
CAPITULO II. Revisión de la evidencia científica: nuevos métodos para el cribado de cáncer de cérvix	225
CÁNCER DE PRÓSTATA	
CAPITULO I. Situación del cribado de cáncer de próstata en España	279
CAPITULO II. Revisión de la evidencia científica: cribado poblacional del cáncer de próstata	289
Conclusiones finales	321





Resumen

Antecedentes

En los abordajes de cribado de cáncer de mama, de cérvix, colorrectal o de próstata existe un grado de debate científico-técnico, de complejidad organizativa asistencial y de impacto poblacional que hace recomendable establecer unos mecanismos que faciliten la toma de decisiones en los distintos niveles de intervención. Para esto es necesario conocer qué programas de cribados poblacionales u oportunistas se están ofreciendo en las distintas Comunidades Autónomas de España.

Objetivo

Analizar la situación del cribado de cáncer de mama y otros cánceres (colorrectal, cérvix y próstata) en España y contrastar esta situación con la evidencia científica.

Metodología. Obtención de información de los cribados que se llevan a cabo en las diferentes CC.AA. mediante encuestas estructuradas dirigidas a los responsables de los programas de cribado de cáncer de mama y de planes oncológicos de las 17 CC.AA. Evaluación de los diferentes programas de cribado a partir de unos indicadores obtenidos de forma homogénea (criterios homogéneos aplicables en cada programa y Comunidad). Por otro lado se ha realizado una revisión sistemática de la evidencia científica para cada uno de los cribados analizados.

Resultados

Cáncer de mama

Existe evidencia de que el cribado mamográfico reduce la mortalidad por cáncer de mama en el grupo de mujeres de 50 o más años (entre un 24% y un 29%). No hay suficiente evidencia (relación entre beneficio y efectos adversos) para recomendar el cribado poblacional en mujeres menores de 50 años. Todas las CC.AA. tienen programa de cribado de carácter poblacional e incluyen como población diana el grupo de edad de 50 a 64 años. Siguiendo las últimas recomendaciones, entre otros organismos, de la Unión Europea y de la Estrategia en Cáncer del SNS, varias CC.AA. han ampliado (o lo están ampliando) el límite superior de edad de las mujeres incluidas de 65 a 69 años. En 6 Comunidades también se incluye el grupo de 45 a 49 años, si bien el impacto del cribado en este grupo de edad no está demostrado a través de ensayos clínicos. La participación media está muy próxima al 70%, la adhe-





rencia es muy alta y el tipo de tumores detectados en la mayor parte de los casos alcanza o se acerca a lo esperado en un programa de cribado.

A pesar que en la mayoría de las CC.AA. se dispone de mecanismos de evaluación de los programas, es necesaria establecer mecanismos de coordinación para obtener información del conjunto del estado.

Cáncer de cérvix

En España predominan los programas de cribado de cáncer de cérvix de tipo oportunista. Hay, sin embargo, algunas iniciativas para implantar un cribado poblacional (con citación directa) u organizado (sin citación directa, pero reforzando la información, evaluación e implicación de los profesionales sanitarios para captar a la población diana). Existen diferencias entre CC.AA. en cuanto a las recomendaciones de edad de inicio y periodicidad de la citología. Predominan los protocolos que incluyen a mujeres de entre 25 y 65 años con una periodicidad de entre 3 y 5 años. Sin embargo, la información disponible parece indicar que la periodicidad real entre las mujeres que se hacen citologías es mayor.

Algunas CC.AA. están introduciendo la citología líquida como técnica de cribado, aunque no se ha demostrado que esta técnica disminuya la mortalidad o incidencia del cáncer de cérvix, pero sí que mejora la sensibilidad de la prueba. También se está introduciendo en algunas CC.AA. la determinación del VPH en caso de cribado inadecuado (sin ninguna citología en el período indicado). Igualmente se viene realizando en caso de ASCUS o postratamiento quirúrgico y en grupos de riesgo específico. La participación es desigual entre CC.AA., oscilando entre el 30% y el 70% (sin incluir las citologías realizadas en la medicina privada). La información disponible mediante estudios transversales y encuestas de salud sugiere que la cobertura del cribado debería ser mejorada entre las mujeres más mayores, de zonas rurales y de niveles socioeconómicos bajos.

Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal es uno de los tumores en los que hay evidencia del beneficio de realizar estrategias de detección precoz, lo recomienda el Consejo Europeo, está incluido en las estrategias del cáncer del SNS y en la mayoría de planes oncológicos de las Comunidades Autónomas. En la actualidad hay un debate científico sobre el test de cribado más óptimo, pero la evidencia disponible sugiere recomendar la sangre oculta en heces.

El cribado poblacional de cáncer de colon y recto es una actividad que se está iniciando en las Comunidades Autónomas. En este momento solo tres Comunidades están desarrollando programas en fase piloto, pero la intención es mantener estos proyectos y ampliarlos, y una parte significativa





de Comunidades Autónomas que aún no han comenzado, tienen previsto iniciar programas de este tipo a corto plazo.

La participación obtenida en los programas piloto está por debajo de lo deseable, la información a la población sobre la importancia de este problema de salud y sobre las posibilidades de prevención y diagnóstico precoz es clave para mejorar la efectividad de estas acciones.

Las estrategias organizadas para grupos de riesgo alto están poco desarrolladas, aunque las personas en las que se detecta un riesgo incrementado por factores individuales o familiares generalmente están incluidas en protocolos de seguimiento. Existen algunas guías de práctica clínica para el cáncer colorrectal, que podrían servir de referencia para el diseño y desarrollo organizado de este tipo de actividades. En este momento todavía no existe consenso sobre cuál debería ser el test de cribado a utilizar en los programas de cribado de cáncer de colorrectal.

Cáncer de próstata

No existen evidencias concluyentes sobre si el cribado poblacional del cáncer de próstata mejora el pronóstico comparado con las neoplasias que se presentan espontáneamente. Las recomendaciones de sociedades científicas u organismos oficiales sobre el uso de la determinación del antígeno prostático específico como prueba de cribado son contradictorias. En España la mayoría de Comunidades Autónomas no ha realizado ninguna recomendación relativa a favorecer o no el cribado de cáncer de próstata. Existe muy poca información sobre el número de determinaciones de PSA que se están realizando, pero esta indica que son frecuentes principalmente en hombres mayores. En este sentido, sería importante conocer los perfiles de utilización del PSA como prueba de cribado y conocer las implicaciones que conlleva con relación a pruebas confirmatorias, el sobrediagnóstico y el sobretratamiento.

Conclusiones

En España el Sistema Nacional de Salud ofrece cribado de cáncer de mama y de cérvix en todas las CC.AA. Aunque existen algunas diferencias, la mayoría sigue las recomendaciones de la Comisión Europea. La inclusión de nuevas técnicas o nuevos criterios de selección de población diana no siempre viene respaldada por la evidencia científica. El cáncer de colon y recto, por otro lado, a pesar de existir evidencia del beneficio de las estrategias de detección precoz, no cuenta en España con un programa de cribado extendido. Se han iniciado pruebas piloto de programas poblacionales en tres CC.AA. y parece que se extenderá a otras. Por último, la determinación del antígeno prostático específico (PSA) como prueba de detección precoz del





cáncer de próstata parece bastante extendida a pesar de no existir evidencia científica que pruebe que su uso disminuya la mortalidad por este cáncer, y de que ninguna Comunidad Autónoma lo recomiende.

Palabras clave. Cribado, cáncer, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de cérvix, cáncer de próstata.





Introducción y objetivos

1. Introducción

El objetivo de un cribado de cáncer es el de reducir la incidencia y/o la mortalidad en la medida que detectar la enfermedad en una fase preclínica mejora la efectividad del tratamiento con respecto a si se hubiera diagnosticado en fase clínica y en consecuencia en un estadio más avanzado de la enfermedad.

Sin embargo, para que un cribado implique una mejora de la efectividad, debemos considerar algunos aspectos fundamentales, tales como que la incidencia del cáncer sea relativamente elevada, que se pueda detectar en fase preclínica, que se disponga de un tratamiento efectivo en esta fase de la enfermedad, que se garantice una alta cobertura y participación de la población a quién va dirigido el cribado. Igualmente se debe garantizar la calidad y accesibilidad a pruebas diagnósticas adicionales y al tratamiento y rehabilitación en el caso de precisarse alguna de estas atenciones.

Si bien el objetivo de la detección precoz de un cáncer es principalmente el de reducir la mortalidad por esta causa, se tiene que tener muy presente a la hora de recomendar un cribado poblacional el hecho de que también comporta efectos adversos diversos. En el contexto de una población asintomática, la prevalencia de los distintos cánceres es baja y por consiguiente no podemos esperar valores predictivos positivos altos. Es decir, en parte es consustancial a los cribados un alto porcentaje de falsos positivos (la prueba de cribado es positiva, pero después de realizar otras pruebas confirmatorias, finalmente no se ha diagnosticado cáncer). Un falso positivo supone la realización de exploraciones más agresivas, así como la angustia asociada a la incertidumbre del proceso. Deben considerarse también como efectos adversos los falsos negativos en la medida que pueden comportar una percepción de excesiva seguridad y por tanto reducir la vigilancia natural frente a los primeros síntomas asociados a estas enfermedades. Otro aspecto que cada vez va tomando más relevancia es el posible sobrediagnóstico y sobretratamiento, lo que algunos autores han descrito como un entusiasmo engañoso en relación a los resultados de los cribados. Es decir, parte de los casos diagnosticados y tratados de forma efectiva en el contexto de un cribado no hubieran sido detectados en el supuesto de no existir el cribado y por tanto no hubieran modificado la mortalidad por esta causa. En parte, este fenómeno se explica por el *length time bias* asociado a los cribados de cáncer. Esto es, en los cribados planteados como pruebas periódicas a población asintomática hay una mayor probabilidad de diagnosticar precozmente aquellos casos en que la





evolución de la enfermedad es más lenta y que a la vez pueden presentar un mejor pronóstico o que el individuo puede morir por otras causas.

El planteamiento de un cribado se debe hacer después de la valoración de los posibles beneficios (principalmente la reducción de la mortalidad, pero también de la morbilidad o secuelas de la enfermedad) y efectos adversos, así como de su factibilidad. Esta dependerá en parte de la valoración de coste-efectividad frente a otras alternativas. Si no hay evidencia clara de que los beneficios superan los efectos adversos, y de que es costo-beneficio, no se debería plantear un cribado masivo a la población.

En función de la estrategia, se puede diferenciar un cribado masivo para la población de riesgo medio (por ejemplo, en el cáncer de mama a las mujeres de 50 a 69 años), un cribado selectivo a la población de alto riesgo (por ejemplo, cribado con colonoscopia a población con antecedentes familiares de cáncer de colon-recto) o un cribado oportunista (es decir, que se indica de forma individualizada en el contacto con el médico). En este informe, nos referimos mayoritariamente al cribado masivo en población de riesgo medio en el contexto de los programas poblacionales. Sin embargo, hay que recordar que el cribado específico no es una alternativa al masivo, sino que puede ser complementario, en la medida que se conozca e identifique la población de alto riesgo. Así, por ejemplo, es conveniente que a la vez que se oferte un cribado de cáncer de mama a todas las mujeres de 50 a 69 años, se disponga de una estrategia propia para las mujeres con historia familiar relevante. Por otro lado, cuando no hay una evidencia suficientemente robusta sobre la efectividad de un cribado masivo, es posible plantear la posibilidad de un cribado oportunista que facilite el contexto de mejorar la información y la participación del paciente en la decisión de realizar o no el cribado.

Criterios generales del cribado

Wilson y Junger ya plantearon en el año 1968 una serie de criterios para justificar la realización de un cribado. Aquellos relativos a la enfermedad o problema de salud (que sea un problema relevante, se conozca la historia natural de la enfermedad, existencia de criterios diagnósticos bien establecidos, mayor eficacia/efectividad del tratamiento en fase precoz), aquellos relativos a la prueba de cribado (válida, fiable y aceptable en términos de seguridad) y aquellos relativos al programa (efectivo, factible y evaluable).

Posteriormente, en el contexto de la Unión Europea se realizaron una serie de recomendaciones más orientadas a las estrategias del cribado. La primera, muy importante no olvidarla, es que en el contexto de las estrategias de salud pública siempre se debería priorizar la prevención primaria frente al diagnóstico precoz de una enfermedad. Por lo tanto, paralelamente a los esfuerzos y recursos destinados a los programas de cribado, deberían





dedicarse también recursos e investigación orientados a la prevención a partir de análisis de factores de riesgo y estrategias de reducción de la exposición a los mismos.

Un cribado se debería ofrecer siempre dentro de un contexto de programas organizados en los que se garantice la calidad (técnica, de formación y organización), la accesibilidad y equidad, la información a la población sobre los beneficios y efectos adversos. Los beneficios del cribado únicamente se pueden lograr con una elevada participación de la población y garantizando una adecuada atención asistencial en caso de sospecha y/o confirmación diagnóstica.

Un programa organizado implica una estructura definida del cribado, un sistema riguroso de evaluación del proceso y de los resultados, y una retroalimentación de la evaluación a los participantes y a los profesionales implicados. Deberían también garantizarse otros aspectos complementarios al cribado, como disponer de registros de cáncer poblacional, sistemas de formación sanitaria y auditorías para garantizar la calidad.

Evidencia científica y experiencia de programas de cribado en distintos cánceres

En la actualidad se puede considerar que hay cuatro cánceres en los que distintas sociedades científicas y las organizaciones sanitarias están haciendo en uno u otro sentido recomendaciones de realizar cribados masivos: mama, cuello uterino, colon-recto y próstata. Aunque el grado de evidencia científica y el nivel de implementación y orientación del cribado son muy distintos en cada uno de estos cánceres.

En las cuatro localizaciones neoplásicas se conoce que por su historia natural la detección precoz y el tratamiento posterior de la enfermedad podrían mejorar el pronóstico, se disponen de pruebas de cribado relativamente seguras y factibles de realizar en grandes poblaciones y son cánceres que afectan a un número importante de la población.

El cáncer de mama es el más frecuente en la mujer, el de colon y recto es el más frecuente cuando analizamos ambos sexos en conjunto y el cáncer de próstata es el tercero más frecuente en el hombre (aunque las estimaciones para el año 2006 en Europa lo situaban en primera posición). En lo referente al cáncer de cuello uterino, presenta una elevada incidencia en algunos países como Sudamérica, aunque en España la incidencia es baja.

En la actualidad se dispone de razonable evidencia científica para poder recomendar el cribado en el cáncer de mama, el cáncer colon y recto, y el cáncer de cuello uterino. Sin embargo, en cada uno de estos cribados persiste un nivel de incertidumbre científica. La efectividad de cribado en el cáncer





de mama está bien demostrada en mujeres de 50 a 69 años, en numerosos países existen programas poblacionales, pero se sigue debatiendo sobre la efectividad del cribado en mujeres menores de 50 años o el impacto de la introducción de nuevas tecnologías-técnicas de imagen tales como la mamografía digital o la RM.

La efectividad del cribado en el cáncer de colon y recto se ha demostrado para la prueba de sangre oculta en heces en población mayor de 50 años, aunque hay un intenso debate científico sobre otras pruebas alternativas que podrían incrementar la eficiencia del cribado, como son la sigmoidoscopia y la colonoscopia. A diferencia del cáncer de mama, en el cribado del cáncer de colon y recto hay una relativa escasa experiencia en programas poblacionales. Ha sido en estos últimos años que en países de nuestro entorno o en distintas CC.AA. se han iniciado experiencias piloto o su recomendación de forma masiva.

El cribado de cáncer de cérvix es el primero que se recomendó y se implementó; sin embargo, en nuestro contexto se ha planteado como un cribado oportunista sin una estructura propia de programa. Por tanto, adolece de los problemas derivados de este planteamiento, tales como la falta de equidad-accesibilidad, garantía de calidad del proceso, adherencia a las recomendaciones derivadas de la evidencia científica y la evaluación de los resultados del cribado. Por otra parte, en los últimos años se están revisando las recomendaciones a partir de conocer el papel del virus del papiloma humano (VPH) en la etiología y evolución de la enfermedad, lo que ha generado un importante debate científico-técnico. En este sentido, la introducción o no de la vacuna del VPH tendrá implicaciones muy importantes en las estrategias de cribado.

La evidencia científica hasta ahora disponible no permite recomendar el cribado poblacional de cáncer de próstata a partir de realizar el PSA. En los próximos años se dispondrán de los resultados de dos ensayos aleatorizados (uno europeo y otro de EE.UU.) que podrán aportar más luz al debate científico. A pesar de no disponer de evidencia científica, es una realidad la práctica relativamente extendida de este cribado de forma oportunista. Probablemente, esta práctica ayuda a explicar el incremento observado en los últimos años de la incidencia del cáncer de próstata, como de las tasas de prostatectomía radical y otras alternativas terapéuticas a esta enfermedad.

Qué nos aporta la experiencia de los programas de cribado de cáncer de mama

La experiencia de más de una década de los programas de cribado de cáncer de mama en España y otros países europeos nos permite hacer reflexiones sobre algunos aspectos que pueden permitir mejorar los resultados de este y de otros cribados de cáncer.





Se debería garantizar una visión poblacional de programa, compartida por todos los profesionales implicados: clínicos de la atención primaria y de las distintas especialidades (radiólogos, patólogos, cirujanos, oncólogos, epidemiológicos, además de los especialistas según localización), gestores y políticos, así como asociaciones sociales. Se debe garantizar una organización, que por su naturaleza es altamente compleja, muy transversal, con características propias y de la que hay relativamente poca experiencia en los actuales sistemas sanitarios.

Ya se ha comentado la necesidad de complementar los cribados ofrecidos a la población de riesgo medio con los orientados a la población de alto riesgo. En la medida que se incrementa la prevalencia/incidencia de la enfermedad, el cribado es mucho más eficiente e incrementa su valor predictivo positivo. Posiblemente, es un reto del diagnóstico precoz el poder ofrecer cribados de cáncer a poblaciones más específicas o con mayor riesgo que las actuales, definidas mayoritariamente por el rango de edad. En el futuro podrían conocerse otros marcadores o factores de riesgos que orienten de forma más eficiente los cribados.

Se debe garantizar la calidad del programa y de la atención integral. Un programa de cribado tiene implicaciones en todas las áreas asistenciales, desde el consejo en la atención primaria, hasta la garantía de la calidad en el diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, no se puede plantear un programa aislado del resto de la actividad asistencial, ya que no sería ético considerar dos niveles de calidad asistencial en función de si el paciente está o no en un programa. Esto implica la necesidad de revisar los procesos asistenciales habituales en la actualidad.

Garantizar un proceso de evaluación y potenciar la investigación, integrado en el contexto de los programas de cribados. La experiencia del cribado de cáncer de mama nos indica que es muy importante establecer un número mínimo y básico de indicadores comunes que permitan monitorizar el programa de cribado, en los distintos ámbitos geográficos y/o poblacionales. Tasa de participación, detección de cánceres, tipología de los mismos, valores predictivos positivos, sensibilidad, incidencia, supervivencia y mortalidad, son algunos de ellos. A su vez se debe impulsar políticas de investigación tanto en el ámbito internacional como local.

Sería necesario establecer una estrategia común entre los programas de detección precoz de cáncer, tales como el de mama, colon-recto o cuello de útero. Desde la perspectiva de la población (asintomática o sana), no se entendería una falta de integración, tanto por lo que hace referencia al papel de los profesionales clínicos como a la información que reciben.

Un programa de cribado debe garantizar un buen nivel de información a la población. Esto debería permitir, en primer lugar, un grado de conciencia-





ción básico para incrementar los niveles de participación; en segundo lugar, la capacidad de los individuos de decidir si consideran beneficioso su participación. En este sentido, se ha propuesto informar claramente de los beneficios esperados, pero también de los efectos adversos o riesgos.

Objetivos del informe

Tal como se ha comentado, en los abordajes de cribado de cáncer de mama, cérvix, colorrectal o próstata existe un grado de debate científico-técnico, de complejidad organizativa asistencial y de impacto poblacional que hace recomendable establecer unos mecanismos que faciliten la toma de decisiones en los distintos niveles de intervención. Para esto es necesario conocer qué programas de cribados poblacionales u oportunistas se están ofreciendo en las distintas Comunidades Autónomas de España. Esta información proporcionará elementos para la mejora de la calidad asistencial en prevención secundaria del cáncer.

El presente informe tiene como objetivo general hacer una revisión de la evidencia científica así como un análisis de situación de los cribados de cáncer de mama, colon-recto, cérvix y próstata. Se ha diferenciado el cáncer de mama en la medida que los programas poblacionales establecidos desde el año 1990 nos permiten disponer de información relativamente válida y fiable. Las revisiones de la evidencia se han orientado a preguntas específicas para el cáncer de mama (efectividad del cribado en mujeres menores de 50 años y beneficios de la mamografía digital) y el cáncer de cuello uterino (beneficios de la citología líquida y test de VPH). En el cáncer de colon, la revisión de la evidencia se ha orientado a la calidad de las distintas posibles pruebas de cribado, mientras que en el cáncer de próstata se sigue analizando si existe justificación para la realización de cribado poblacional.

Como objetivos específicos se han definido los siguientes:

1. Analizar la situación del cribado de cáncer de mama y otros cánceres (colorrectal, cérvix y próstata) en España.
 - 1.1. Descripción de la situación del cribado de cáncer de mama.
 - 1.1.a. Definir y describir las características de los programas de cribado de cáncer de mama de las diferentes Comunidades Autónomas de España.
 - 1.1.b. Definir y describir los indicadores de resultados (participación, pruebas complementarias, tasas de detección, etc.) de los diferentes programas de cribado de cáncer de mama de las diferentes Comunidades Autónomas.
 - 1.2. Describir la situación del cribado de otros cánceres (colorrectal, cérvix y próstata).





Describir para cada uno de estos cánceres (colorrectal, cérvix y próstata) la situación de cribado u otras actividades de detección precoz existentes en cada Comunidad Autónoma (tipos de programas, guías o protocolos existentes, análisis de datos disponibles de población cribada a partir de encuestas de salud, etc.)

2. Revisar la literatura científica relativa a los cribados y actividades de diagnóstico precoz de cáncer de mama, colorrectal, cérvix y próstata.







Descripción del cribado del cáncer en España

Proyecto DESCRIC

CÁNCER DE MAMA



Índice

CAPITULO I. Situación del cribado de cáncer de mama en España: características y principales resultados de los programas existentes

1. Introducción	31
2. Objetivos	35
3. Metodología	36
3.1. Objetivo 1	36
3.2. Objetivo 2	36
4. Resultados	40
4.1. Características de los programas de cribado (objetivo 1)	40
Año de inicio de los programas	40
Población diana	40
Cribado	45
Recursos de los programas	48
Control de calidad de los aspectos físicos y técnicos del cribado mamográfico	51
Programa de garantía de calidad	54
4.2. Resultados de los programas de cribado (objetivo 2)	56
Número de exploraciones	56
Participación	58
Tasa de detección	60
Características de los tumores detectados	63
5. Conclusiones	68
5.1. Características de los programas	68
5.2. Resultados de los programas	69
6. Consideraciones finales	70
7. Bibliografía	72

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Indicadores utilizados	37
Tabla 2. Valores de referencia de los principales indicadores predictores de impacto de los programas de cribado de cáncer de mama	38
Tabla 3. Comunidades Autónomas participantes	39
Tabla 4. Información suministrada por cada Comunidad	41
Tabla 5. Año de inicio del programa, fuente de datos demográficos y grupo de edad diana a fecha 31 de diciembre de 2005, por Comunidad Autónoma	42





Gráfico 1.	Porcentaje de mujeres españolas cubiertas por un programa de cribado, por grupo de edad	43
Tabla 6.	Población diana y cobertura del programa por Comunidad Autónoma	44
Gráfico 2.	Cobertura de la población diana española. Evolución 1998-2005	45
Tabla 7.	Resultados de los principales indicadores de protocolo y proceso	46
Gráfico 3.	Porcentaje de población cubierta según el método de lectura	48
Gráfico 4.	Número de unidades de exploración fijas y móviles por Comunidad Autónoma	49
Gráfico 5.	Número de unidades de exploración en el conjunto de programas españoles. Evolución 1998-2005	49
Tabla 8.	Propiedad de las unidades de exploración por Comunidad Autónoma	50
Tabla 9.	Número de TER y radiólogos por Comunidad Autónoma	52
Gráfico 6.	Número de programas que utilizan el Protocolo Europeo. Evolución 1998-2005	53
Tabla 10.	Frecuencia de los controles físico-técnicos y protocolo utilizado por Comunidad Autónoma	53
Tabla 11.	Elementos del programa de garantía de calidad por Comunidad Autónoma	55
Tabla 12.	Número de exploraciones por Comunidad Autónoma y tipo de exploración	56
Tabla 13.	Tipo de exploración (%) por Comunidad Autónoma	57
Tabla 14.	Participación global	58
Tabla 15.	Participación de las mujeres por tipo de invitación	60
Gráfico 7.	Participación (%) por tipo de exploración	61
Tabla 16.	Tasas de detección (%) por tipo de exploración	62
Gráfico 8.	Tasas de detección (‰) por tipo de exploración	62
Tabla 17.	Razón tasa de detección en exploraciones iniciales y sucesivas regulares	63
Tabla 18.	Tipo de tumores detectados (%)	64
Gráfico 9.	Porcentaje de tumores intraductales	64
Gráfico 10.	Porcentaje de tumores intraductales por tipo de exploración	65
Tabla 19.	Tumores invasivos según tamaño	66
Tabla 20.	Porcentaje de tumores invasivos hasta 10 mm por tipo de exploración	66
Tabla 21.	Afectación ganglionar de los cánceres invasivos (%)	67
Tabla 22.	Porcentaje de cánceres invasivos sin invasión ganglionar por tipo de exploración	67





CAPITULO II. Revisión de la evidencia científica: cribado mamográfico del cáncer de mama

1. Objetivos y metodología del estudio	75
2. Introducción	77
2.1. Importancia sanitaria del cáncer de mama	77
2.2. Evidencia científica sobre la efectividad del cribado de cáncer de mama	78
2.3. Ensayos clínicos	80
3. Resultados	91
3.1. Mortalidad por cáncer de mama	91
3.2. Mortalidad por todos los cánceres	97
3.3. Mortalidad por todas las causas	98
3.4. Aspectos negativos del cribado y error diagnóstico	98
4. Programas de cribado mamográfico en Europa	103
5. Mamografía digital	105
5.1. Mamografía digital vs. mamografía convencional	105
5.2. Sistema de diagnóstico asistido por ordenador (<i>Computer-aided detection system -CAD-</i>)	108
5.3. Ventajas de la mamografía digital	110
5.4. Valoración económica de la MD vs. MC	110
6. Conclusiones	111
6.1. Sobre el efecto del cribado en la mortalidad por cáncer de mama	111
6.2. Sobre el efecto del cribado en la mortalidad por todos los cánceres	111
6.3. Sobre el efecto del cribado en la mortalidad por todas las causas	112
6.4. Sobre el efecto del cribado en la aparición de resultados falsos positivos	112
6.5. Sobre el efecto del cribado en el sobrediagnóstico y el sobretratamiento	112
6.6. Mamografía digital y CAD	112
7. Bibliografía	113
8. Anexos	121
8.1. Anexo 1: Tablas	121
8.2. Anexo 2: Mamografía	125
8.3. Anexo 3: Estrategia de búsqueda	126





Capítulo I. Situación del cribado de cáncer de mama en España: características y principales resultados de los programas existentes

Nieves Ascunce, María Ederra,
Ana Barcos, Raquel Zubizarreta,
Ana Belén Fernández y Montserrat Casamitjana

1. Introducción

Incidencia y mortalidad

El cáncer de mama es el más frecuente en las mujeres. Ocupa el segundo lugar en cuanto a frecuencia en el mundo con una incidencia estimada de 1.152.161 casos nuevos y 411.093 muertes en el año 2002 (1). En España se diagnostican anualmente unos 16.000 casos y produce 6.000 muertes de mujeres al año (2). En el año 2002 la tasa de incidencia ajustada (utilizando como referencia la población mundial) era de 76 casos nuevos por 100.000 mujeres y año, siendo la media de la Unión Europea de 97 casos nuevos por 100.000 mujeres y año. España sigue siendo uno de los países europeos con menor incidencia a pesar de experimentar un gran aumento en los últimos 10 años.

Se ha estimado una incidencia media para la Unión Europea del 93,4 en el año 2006 (3). Menos de un 10% de los casos incidentes de cáncer de mama ocurren en mujeres menores de 40 años, siendo a partir de los 50 años la edad de mayor aparición.

En el año 2002 fue también la primera causa de muerte prematura en la mujer de 35 a 64 años, con una tendencia creciente desde mitades de los 80 hasta mitades de los 90 y decreciente desde el año 1995.





El cáncer de mama es hoy en día una de las enfermedades oncológicas con una supervivencia más larga. En la mayoría de estudios, la supervivencia observada a cinco años supera el 76% (4,5).

Causas y factores de riesgo

En la actualidad, entre el 70% y el 80% de todos los cánceres mamarios aparecen en mujeres sin factores de riesgo explicables. Solamente entre un 5% y un 10% tiene un origen genético por poseer los genes mutados BRCA1 y BRCA2.

Edad y sexo. Como sucede con la mayoría de los cánceres, la edad es un factor de riesgo muy importante, el 75% de todos los casos ocurre en mujeres de más de 50 años. En cuanto al sexo, menos del 1% ocurre en hombres.

Raza. Las mujeres blancas son más propensas a padecer esta enfermedad que las de raza negra. Las que tienen menor riesgo son las mujeres asiáticas e hispanas.

Antecedentes personales. Las mujeres con cáncer de mama previo tienen un riesgo superior, estimado en un 1% anual, de desarrollar otro cáncer de mama. Las mujeres con lesiones de mama preinfiltrantes y displasias tienen entre 1,5 y 2 veces más de riesgo. Si el cáncer es hereditario el riesgo aumenta a un 5% por año.

Factores genéticos y antecedentes familiares de cáncer de mama. Se han identificado dos genes cuya mutación se ha relacionado con una mayor probabilidad de desarrollar el cáncer de mama. Estos genes se denominan BRCA1 y BRCA2 y según algunos estudios entre el 50% y el 60% de mujeres que han heredado estos genes mutados pueden desarrollar el cáncer antes de los 70 años. Otros genes también relacionados con el cáncer de mama serían el P53 y BARD1, el BRCA3 y el Noey2.

Hormonales. Las mujeres con menarquia temprana o menopausia tardía tienen un riesgo mayor. Igual sucede con aquellas que no tuvieron hijos o los tuvieron después de los 30 años de edad. La terapia hormonal que se utiliza para aliviar los síntomas de la menopausia, parece aumentar a largo plazo (más de 10 años) el riesgo de sufrir cáncer de mama (6). No se ha demostrado un mayor riesgo en el uso prolongado de anticonceptivos.

Características físicas, dieta y alcohol. El papel de la obesidad como factor de riesgo sigue siendo controvertido. Algunos estudios muestran su relación asociada posiblemente con la producción de altos niveles de estrógenos en las mujeres obesas (7). El exceso de cierto tipo de lípidos en la dieta, en concreto de ácidos grasos omega 6, altera la actividad de un grupo de genes, lo que acelera o promociona el cáncer de mama y le confiere características de mayor malignidad (8). El consumo de alcohol durante años también está vinculado a un mayor riesgo de cáncer de mama.





Exógenos químicos y radiación. Varios estudios han señalado que la exposición a sustancias químicas similares a los estrógenos, que se encuentran en pesticidas y ciertos productos industriales, puede aumentar también este riesgo. Las personas que han estado expuestas a la radiación, particularmente durante su infancia, pueden tener igualmente un riesgo alto de cáncer de mama en su vida adulta, sobre todo quienes recibieron radiación en el tórax por cánceres anteriores.

Prevención secundaria o detección precoz

Debido a la inexistencia de una prevención primaria eficaz, la detección precoz se ha visualizado como la mejor estrategia para mejorar el pronóstico de esta enfermedad.

La historia natural del cáncer de mama favorece la posibilidad de la detección precoz mediante un test de cribado. Existe una fase preclínica detectable en que su duración es de 1 a 3 años.

La mamografía es hoy la única prueba o test de cribado que permite reconocer lesiones en una fase inicial, lo que puede incrementar la tasa de diagnósticos en estadios localizados. Su resultado no determina un cáncer, por lo que es imprescindible la realización de pruebas radiológicas complementarias para establecer el diagnóstico definitivo. Su sensibilidad varía con la edad (86,7 de 40 a 49 años y 94,1 de 60 a 69 años) (9).

Respecto a otros métodos, como la autoexploración mamaria, estudios recientes han demostrado su nula eficacia como prueba de detección precoz. La exploración clínica se ha utilizado como complementaria a la mamografía y nunca como única prueba, debido a su baja sensibilidad (10).

La efectividad del cribado del cáncer de mama mediante mamografía ha sido muy estudiada, a partir de los resultados obtenidos en los diversos ensayos aleatorizados controlados realizados en diversos países incluyendo más de 500.000 mujeres que han permitido demostrar una reducción de la mortalidad de entre un 20% y un 35%, variable según la edad, los años de seguimiento, el número de mujeres y la periodicidad de la mamografía. Las mujeres que más se benefician del cribado mamográfico son las mayores de 50 años, siendo menor cuanto más jóvenes (11, 12, 13).

Para el buen desarrollo de programas de detección precoz es necesario potenciar la calidad de los mismos teniendo en cuenta una serie de parámetros: disponer de un buen sistema de captación y de invitación de las mujeres de la población diana, establecer un control de calidad de la mamografía, el número de proyecciones necesarias con una correcta lectura por radiólogos expertos, así como un tratamiento rápido y adecuado, además de una evaluación sistemática a efectos de maximizar los beneficios esperados y minimizar los efectos adversos del cribado (retraso diagnóstico debido a falsos





negativos, estrés y ansiedad debido a los falsos positivos, el sobrediagnóstico y sobretratamiento debido a la detección de carcinomas ductales in situ que nunca hubieran progresado y el incremento del riesgo debido a la radiación de la mamografía) (14,15).

Recomendaciones

Existe un consenso general en recomendar la detección precoz de cáncer de mama mediante cribado mamográfico cada dos años, a todas las mujeres de riesgo intermedio de edad entre 50 y 69 años.

Entre los organismos médicos internacionales existen diferencias en relación a la edad de inicio del cribado por debajo de los 50 años.

Entre las organizaciones de profesionales que recomiendan iniciar el cribado a mujeres de riesgo intermedio antes de los 50 años están:

1. U.S. Preventive Services Task Force, 2005
2. American Cancer Society, 2006
3. National Cancer Institute, 1998
4. American Medical Association
5. American College of Radiology, 2004
6. American College of Obstetricians and Gynecologists, 2004

Entre las que NO recomiendan el cribado a mujeres de riesgo intermedio menores de 50 años figuran:

1. European Comission (EBCN, EUSOMA, EUREF), 2006
2. European Code Against Cancer, 2003
3. International Agency for Research on Cancer (IARC), 2002
4. The Canadian Task Force on Preventive Health Care, 2004
5. American College of Preventive Medicine, 1996
6. The American Academy of Family Physicians
7. National Health Service (NHS) Breast Screening Programme, 2006
8. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud, 2006

En 1990 se puso en marcha en Navarra el primer programa poblacional de cribado de cáncer de mama de España y desde entonces, en diferentes fechas, se han iniciado en el resto de Comunidades Autónomas, cuyo desarrollo ha permitido obtener, en este momento, una cobertura prácticamente total.

Los responsables de los programas de todas las Comunidades Autónomas de España se reúnen anualmente para facilitar la coordinación e intercambio de experiencias entre gestores de programas, impulsar la colabora-





ción entre los profesionales implicados en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama y difundir guías de garantía de calidad y otros documentos de interés.

En el marco de estas reuniones, a partir del año 1998 se cumplimenta una encuesta que recoge la información más relevante acerca de la organización, recursos y elementos destinados a garantizar la calidad de los procesos. Con esta encuesta, los programas de todas las Comunidades Autónomas conocen los resultados de las otras Comunidades. Además, esta información se puede consultar en la página web de los programas españoles <http://www.programascancerdemama.org>.

La evaluación de los programas de cribado forma parte inherente de los mismos y, como tal, debe planificarse antes de su puesta en marcha. Deben definirse los datos que se van a registrar, los indicadores que se van a utilizar y los valores guía o de referencia que se usarán en su análisis, así como las decisiones que se derivarán de su cumplimiento o incumplimiento.

Desde hace más de 10 años todos los programas españoles han trabajado en la identificación y definición de indicadores comunes que permitan la realización tanto de esta evaluación particular y específica para cada programa como de forma conjunta entre todas las Comunidades Autónomas, a fin de conocer la realidad del cribado de cáncer de mama en nuestro país y los resultados que de él pudieran derivar.

Aprovechando las reuniones anuales se ha consensuado la información mínima requerida para esta evaluación conjunta y los indicadores que se deberían utilizar.

2. Objetivos

Objetivo 1. Evaluar las características y situación de los programas de cribado españoles a través de la última encuesta, con fecha 31 de diciembre de 2005. La encuesta contiene información acerca de la organización, recursos y elementos destinados a garantizar la calidad de los procesos en el cribado mamográfico.

Objetivo 2. Resumir y analizar los principales indicadores predictores de impacto de los programas españoles.

Hay que constatar las dificultades del análisis de esta información dada la imposibilidad, en muchos casos, de obtener datos globales para el conjunto de España.

Es preciso tener en cuenta que el primer objetivo es de corte transversal, con información a fecha de 31 de diciembre de 2005, mientras que el segundo se refiere a un período de tiempo variable para cada Comunidad Autónoma.





3. Metodología

3.1. Objetivo 1

Para evaluar las características de los programas de cribado en España, se realiza anualmente una encuesta estructurada que se suministra a los responsables del programa de detección precoz de cáncer de mama de cada Comunidad Autónoma. A través de la misma se recoge información sobre el año de inicio de los programas, grupo de edad diana, tamaño de la población objetivo y cubierta, número de unidades de exploración, número de proyecciones, experiencia de los radiólogos, sistema de lectura, controles de calidad, existencia de guías y protocolos, etc.

Este informe se refiere a la encuesta realizada en el año 2006 en la que se recogen los datos referidos a 31 de diciembre del año 2005.

3.2. Objetivo 2

Recogida de información

En el año 2006 se solicitó a todas las Comunidades Autónomas la remisión de información agregada correspondiente a su programa de cribado desde el momento de su inicio y hasta el 31 de diciembre de 2004.

La información se recogió mediante formularios diseñados al efecto. Todos los indicadores fueron reformulados y definidos para homogeneizar y poder establecer, en la medida de lo posible, la comparabilidad de los datos recogidos.

Aunque el grupo de edad incluido en los programas es diferente de unas Comunidades Autónomas a otras, a efectos de este análisis, los datos se solicitaron limitando al grupo de edad común en todos los programas (50 a 64 años) sin desagregar por subgrupos de edad.

La información se solicitó desagregada por tipo de exploración considerando 3 subgrupos:

- Exploración inicial: la que se realiza por primera vez en el programa independientemente de que derive de la primera invitación (cuando la mujer se incorpora al programa) o de invitaciones posteriores (en vueltas sucesivas).
- Exploración sucesiva regular: la que se realiza a mujeres participantes (exploradas) en la vuelta anterior (intervalo entre las dos exploraciones máximo de 30 meses).
- Exploración sucesiva irregular: la que se realiza a mujeres participantes (exploradas) con anterioridad en el programa pero no en la vuelta anterior (intervalo entre las dos exploraciones superior a 30 meses).





Indicadores utilizados

La tabla 1 recoge las definiciones de los indicadores de impacto utilizados. Los resultados obtenidos se comparan con los valores de referencia que se recomiendan para la evaluación de programas de cribado de cáncer de mama en la “*European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*” (tabla 2) (15).

Tabla 1. Indicadores utilizados	
Indicadores predictores de la capacidad del programa para producir un impacto en la población	
Participación global	Porcentaje de mujeres a las que se realiza la exploración de cribado sobre el total de mujeres invitadas
Participación de mujeres que se invitan por primera vez al programa	Porcentaje de mujeres a las que se realiza la exploración de cribado sobre el total de mujeres que se incorporan al programa (reciben por primera vez la invitación)
Adherencia	Porcentaje de mujeres que son exploradas en la vuelta actual en relación a las que fueron exploradas en la vuelta anterior y se vuelven a invitar en esta
Patología detectada y características de la misma (adelanto diagnóstico)	
Tasa de detección	Proporción de mujeres en las que se confirma por estudio anatómico-patológico un cáncer de mama respecto al total de mujeres a las que se realiza el proceso de detección-diagnóstico (se excluyen los tumores lobulillares in situ). Se incluyen los cánceres diagnosticados en las exploraciones intermedias
Características de los tumores detectados	<ul style="list-style-type: none">* Porcentaje de cánceres intraductales sobre el total de tumores detectados* Porcentaje de cánceres invasivos con un tamaño máximo de 10 mm (T1ab, según la clasificación TNM) del total de cánceres invasivos detectados* Porcentaje de tumores invasivos sin invasión ganglionar (N0, según la clasificación TNM) del total de cánceres invasivos detectados

Hay que tener en cuenta que los valores sugeridos para el grupo de mujeres con exploración inicial solo debería utilizarse para la primera vuelta del programa/unidad, dado que posteriormente las mujeres que se incorporan son solo las de la edad límite inferior, por lo que cambia sustancialmente el grupo de edad de referencia.

La participación global y la adherencia permitirán predecir la capacidad global del programa para producir una disminución de la mortalidad por cáncer de mama. La tasa de detección y el análisis del estadio en el que





se detectan los tumores estimarán el adelanto diagnóstico y, por tanto, la mejora del pronóstico que el programa produce.

Tabla 2. Valores de referencia de los principales indicadores predictores de impacto de los programas de cribado de cáncer de mama

Indicador	Nivel	
	Aceptable	Deseable
Tasa de participación	> 70%	> 75%
Tasa de detección		
Exploración inicial	3 x IR*	> 3 x IR*
Exploración sucesiva regular	1.5 x IR*	> 1.5 x IR*
Cánceres invasivos / total de cánceres detectados	90%	80-90%
Cánceres invasivos \leq 10 mm / total de cánceres invasivos detectados:		
Exploración inicial	N.A.	\geq 25%
Exploración sucesiva regular	\geq 25%	\geq 30%
Cánceres con ganglios (-) / total de cánceres invasivos detectados:		
Exploración Inicial	N.A.	> 70%
Exploración sucesiva regular	75%	> 75%

* IR: Tasa de incidencia en la misma población previa a la puesta en marcha del programa

NA: No aplicable

Comunidades participantes

Todas las Comunidades Autónomas han remitido información, aunque el período y el grado de información son muy variables en función de la disponibilidad que cada una de ellas ha tenido para obtenerla.

Andalucía agrega los datos de 19 unidades de las 41 de que dispone y Baleares no remite datos de Menorca. El resto remite toda la información territorial.

Nueve CC.AA. Aragón, Canarias, Castilla y León, Madrid, Murcia, Navarra, País Vasco, La Rioja y C. Valenciana, han remitido información para toda la Comunidad y para todo el período de estudio. Galicia prácticamente cubre también todo el período. Cinco CC.AA, Cantabria, Castilla la Mancha, Cataluña, Ceuta y Extremadura, solo han podido obtener información





de una vuelta, la última. En el resto de CC.AA, Andalucía, Asturias y Baleares, la información es incompleta o cubre períodos variables (2-3 vueltas), pero también siempre las últimas.

La tabla 3 recoge el período para el que se remiten datos. En la misma tabla se señala el año de inicio de cada programa, el año en el que se alcanza el 100% de cobertura y el grupo de edad de la población objetivo en el período de estudio de cada Comunidad.

Tabla 3. Comunidades Autónomas participantes				
Comunidad	Año de inicio	Año en el que se alcanza la cobertura total	Período de estudio	Grupo de edad de la población objetivo
Andalucía	1995	2006	1995-2003	50-65
Aragón	1997	2006	1997-2004	50-64
Asturias	1991	2000	1998-2004	50-64
Baleares	1997	--	1998-2004	50-64
Canarias	1999	2005	1999-2004	50-64/69
Cantabria	1997	1997	2003-2004	50-64
Castilla-La Mancha	1992	1997	2004-2005	45-64/69
Castilla y León	1992	1996	1992-2004	45-64/69
Cataluña	1992	2004	2004-2005	50-64/69
Ceuta	2001	2006	2005-2006	45-65/70
Extremadura	1998	2005	2003-2005	50-65
Galicia	1992	1998	1992-2003	50-64
Madrid	1999	2001	1999-2004	50-64
R. de Murcia	1995	1999	1995-2004	50-64/69
Navarra	1990	1992	1990-2004	45-64/69
País Vasco	1995	2000	1995-2004	50-64
La Rioja	1993	1995	1993-2004	45-65
C. Valenciana	1992	2001	1992-2004	45-64/69

Baleares: En 1997 se inicia en Menorca pero no se envían datos de esta isla. El resto se inicia en 1998. Murcia: Inicio en noviembre 1994. Canarias realizó las primeras exploraciones en un período piloto en 1998





Como puede verse, los períodos de tiempo a los que se refieren los datos son muy variables en las diferentes CC.AA.. El hecho de no incluir la primera vuelta en varias de ellas dificulta mucho la comparación de datos. Además hay que tener en cuenta el momento en el que se alcanza la cobertura total en cada Comunidad Autónoma, ya que hasta entonces se estará iniciando la primera vuelta en algunas áreas, con lo que se mezclan resultados de vueltas prevalentes (la primera) con incidentes (vueltas sucesivas).

Igualmente, por otro lado, el grado de desagregación de la información incluida también es muy variable, lo que, como se comenta posteriormente, dificulta mucho la realización de comparaciones.

Respecto al grupo de edad incluido, todas las CC.AA. han limitado la información al grupo de 50 a 64 años, excepto La Rioja (45 a 64) y Ceuta (45 a 70).

En la tabla 4 se muestra el tipo de información remitida por cada Comunidad Autónoma. Solo 5 CC.AA. (Canarias, Castilla y León, Navarra y C. Valenciana) han podido remitir toda la información y con el grado de desagregación requerida (estas CC.AA. también incluyen información completa de la Comunidad y de todo el período). Para el resto de CC.AA. se puede comprobar en la tabla lo que se ha podido obtener en cada caso. Unido a la variabilidad en el tiempo de estudio todavía complica más el análisis.

4. Resultados

4.1. Características de los programas de cribado (objetivo 1)

Año de inicio de los programas

Actualmente todas las Comunidades Autónomas españolas y la Ciudad Autónoma de Ceuta cuentan con un programa poblacional de cribado de cáncer de mama.

Navarra fue la primera Comunidad en poner en marcha su programa, allá por el año 1990. En la década de los 90 y de forma progresiva lo hicieron el resto de Comunidades. El programa con una trayectoria más corta es el de la Ciudad Autónoma de Ceuta, que comenzó en 2001 (tabla 5, página siguiente).

Población diana

Grupo de edad objetivo

Todos los programas incluyen en su población diana a las mujeres entre 50 y 64 años. En seis Comunidades, además, la población objetivo también abarca a las mujeres de 45 a 49 años. Se trata de Castilla-La Mancha, Castilla y León, Ceuta, Comunidad Valenciana, La Rioja y Navarra (ver tabla 5).

Tabla 4. Información suministrada por cada Comunidad

Comunidad	Participación			Tasa de detección			C. invasivo/in situ			T de c. invasivos			N de c. invasivos		
	Global	NI	Adherencia	Global	IN	SR	Global	IN	SR	Global	IN	SR	Global	IN	SR
Andalucía	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Aragón	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Agrupada	Sí	Sí	Agrupados	Sí	Sí	Agrupados	Sí	Sí	Agrupados
Asturias	Sí			Sí	Sí	Agrupada	Sí	Sí	Agrupados				Sí	Sí	Agrupados
Baleares	Sí			Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Canarias	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Cantabria	Sí			Sí			Sí								
Castilla-La Mancha	Sí	Sí	Sí												
Castilla y León	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Cataluña	Sí			Sí	Sí	Agrupada	Sí	Sí	Agrupados	Sí	Sí	Agrupados	Sí	Sí	Agrupados
Ceuta	Sí														
Extremadura	Sí														
Galicia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí			Sí	Sí	Sí
Madrid	Sí			Sí			Sí			Sí			Sí		
R. de Murcia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Navarra	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
País Vasco	Sí			Sí			Sí			Sí			Sí		
La Rioja	Sí			Sí			Sí			Sí			Sí		
C. Valenciana	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

NI: Mujeres de nueva incorporación IN: Exploraciones iniciales SR: Exploraciones sucesivas regulares SI: Exploraciones sucesivas irregulares
T de c. invasivos: tamaño de cánceres invasivos N de c. invasivos: invasión ganglionar de cánceres invasivos



Ningún programa español incluyó inicialmente en su población diana a las mujeres de 65 a 69 años pero, posteriormente, y siguiendo la Recomendación del Consejo Europeo de 2 de diciembre de 2003 que aconseja realizar cribado mamográfico a mujeres de 50 a 69 años, han sido muchos los programas que han ampliado su grupo de edad objetivo hasta los 69 años o tienen previsto hacerlo.

A fecha 31 de diciembre de 2005, seis programas hacían cribado a las mujeres de 65 a 69 años (Asturias, Canarias, Castilla y León, Cataluña, Murcia y Navarra) y tres más (Castilla-La Mancha, Comunidad Valenciana y Galicia) habían ampliado parcialmente el grupo de edad sin haber completado totalmente la ampliación hasta los 69 años. Además, en varias Comunidades Autónomas se estaban realizando ya los cambios administrativos y de organización necesarios para incluir a las mujeres de este quinquenio en su población objetivo.

Tabla 5. Año de inicio del programa, fuente de datos demográficos y grupo de edad diana a fecha 31 de diciembre de 2005, por Comunidad Autónoma

Comunidad Autónoma	Año de inicio del programa	Grupo de edad diana	Fuente de datos demográficos
Navarra	1990	45-69	Padrón
Asturias	1991	50-69	Padrón y tarjeta sanitaria
Castilla-La Mancha	1992	45-68	Padrón y tarjeta sanitaria
Castilla y León	1992	45-69	Censo y tarjeta sanitaria
Cataluña	1992	50-69	Censo, padrón y tarjeta sanitaria
Comunidad Valenciana	1992	45-69	Padrón y tarjeta sanitaria
Galicia	1992	50-65	Padrón y tarjeta sanitaria
La Rioja	1993	45-65	Padrón y tarjeta sanitaria
Murcia	1995	50-69	Otro: PERSAN*
Andalucía	1995	50-65	Padrón y tarjeta sanitaria
País Vasco	1995	50-64	Padrón
Aragón	1997	50-64	Padrón y tarjeta sanitaria
Cantabria	1997	50-64	Padrón y tarjeta sanitaria
Baleares	1997	50-64	Padrón y tarjeta sanitaria
Extremadura	1998	50-65	Padrón y tarjeta sanitaria
Canarias	1999	50-69	Padrón y tarjeta sanitaria
Madrid	1999	50-64	Tarjeta sanitaria
Ceuta	2001	45-65	Tarjeta sanitaria

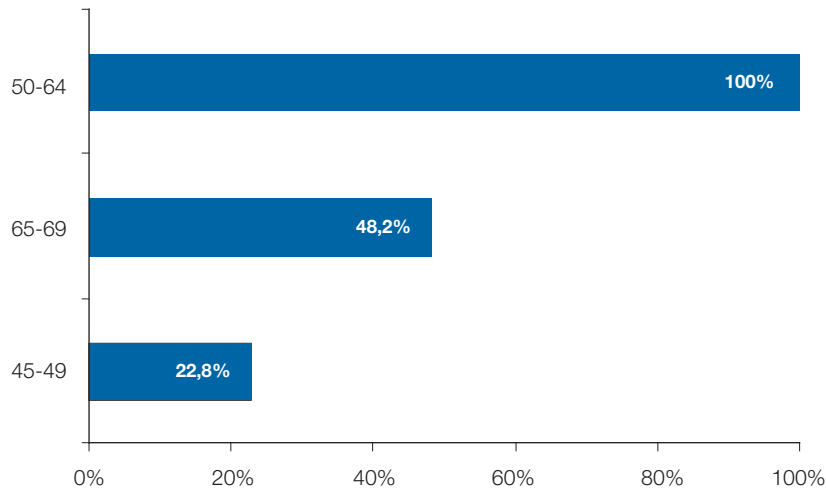
* Base de datos de Salud Pública, que se nutre, fundamentalmente, de tarjeta sanitaria





El gráfico 1 muestra cómo los programas de España ofrecen mamografías de cribado al 100% de las mujeres de 50-64 años, al 48% de las mujeres de 65-69 años y al 23% de las mujeres de 45-49 años.

Gráfico 1. Porcentaje de mujeres españolas cubiertas por un programa de cribado, por grupo de edad



Fuente de datos demográficos

Es importante para los programas disponer de una fuente de datos demográficos fiable y exhaustiva que les permita mantener actualizada su base de datos con las mujeres del grupo de edad diana que residen en la Comunidad Autónoma.

La tarjeta sanitaria se utiliza como fuente de datos en 15 Comunidades, lo que la convierte en la más usada. Es la única fuente de datos en 2 Comunidades, Ceuta y Madrid. En las demás se combina con el padrón (11 Comunidades), con el censo (2 Comunidades) o con ambos (1 Comunidad). El padrón se usa en 13 Comunidades, y en 2 de ellas, Navarra y País Vasco, es la única fuente de la que se sirve el programa.

El censo se utiliza en 3 Comunidades pero siempre como complemento de otra fuente de información. En el caso de Murcia el programa de cribado utiliza una base de datos propia de los programas de salud pública (PERSAN) que se genera con información de tarjeta sanitaria complementada con datos introducidos por el personal de los propios programas que utilizan la base.





Población objetivo de los programas

En el año 2005 la población objetivo del conjunto de programas españoles asciende a 4.313.603 mujeres (tabla 6).

El programa andaluz es el que tiene un mayor número de mujeres al que prestar servicio, 689.000, seguido de los de la Comunidad Valenciana, Cataluña y Madrid, todos ellos por encima de las 500.000 potenciales usuarias.

Tabla 6. Población diana y cobertura del programa por Comunidad Autónoma

Comunidad Autónoma	Mujeres del grupo de edad diana	Población cubierta	
		Número	%
Ceuta	6.767	3.382	50
La Rioja	31.584	31.584	100
Cantabria	49.850	49.850	100
Baleares*	70.453	69.351	98,4
Extremadura	74.908	74.908	100
Navarra	84.263	84.263	100
Aragón	111.742	107.719	96,4
Murcia	121.300	121.300	100
Asturias	134.279	134.279	100
Canarias	173.808	149.127	85,8
País Vasco	205.293	205.293	100
Castilla-La Mancha	230.098	230.098	100
Galicia	288.986	288.986	100
Castilla y León	366.127	366.127	100
Madrid	531.143	531.143	100
Cataluña	562.955	562.955	100
Comunidad Valenciana	581.047	581.047	100
Andalucía	689.000	689.000	100
TOTAL	4.313.603	4.280.412	99,39

*Mallorca e Ibiza



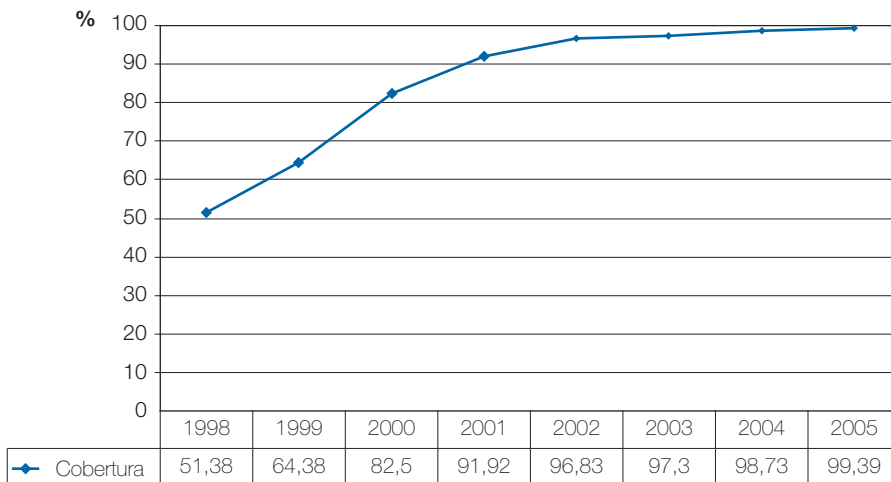


Después de Ceuta, cuya población no llega a las 7.000 mujeres, las Comunidades con menor número de mujeres en edad de participar en el programa son La Rioja y Cantabria, en las que no llega a 50.000, y Baleares, Extremadura y Navarra, donde no alcanza las 100.000 mujeres.

Población objetivo cubierta

La cobertura de la población objetivo española supera por primera vez el 90% en el año 2001 y, desde entonces, ha aumentado paulatinamente hasta alcanzar el 99,39% en 2005 (gráfico 2). Sólo en cuatro Comunidades (Ceuta, Baleares, Canarias y Aragón) no está cubierta la totalidad de la población diana. El programa de Ceuta alcanza al 50% de su población objetivo, el de Canarias al 85,8%, el de Aragón al 96,4% y el de Baleares al 98,4% (tabla 6).

Gráfico 2. Cobertura de la población diana española. Evolución 1998-2005



Cribado

La tabla 7 (página siguiente) muestra los resultados de los principales indicadores relacionados con el protocolo y el proceso que se detallan a continuación.

Prueba de cribado

La mamografía es la prueba de cribado utilizada en todos los programas.

Periodicidad del cribado

En todas las Comunidades se invita a las mujeres a realizar una mamografía de cribado cada dos años.





Tabla 7. Resultados de los principales indicadores de protocolo y proceso

CC.AA.	Prueba de cribado	Periodicidad del cribado	Nº de proyecciones	Sistema de lectura	Uso del BI-RAIDS
Andalucía	Mamografía	2 años	2	Doble lectura sin consenso	Sí
Aragón	Mamografía	2 años	2	Lectura simple	Sí
Asturias	Mamografía	2 años	2 en primer cribado; 1 en cribados sucesivos	Lectura simple (30% doble sin consenso)	Sí
Baleares	Mamografía	2 años	2	Doble lectura con consenso	Sí
Canarias	Mamografía	2 años	2	Doble lectura con consenso	Sí
Cantabria	Mamografía	2 años	2	Lectura simple	Sí
Castilla y León	Mamografía	2 años	2	Si lectura simple positiva, doble lectura con consenso (más el 25% de las lecturas simples negativas)	Sí
Castilla-La Mancha	Mamografía	2 años	2	Lectura simple (doble con consenso en BI-RADS III)	Sí
Cataluña	Mamografía	2 años	2	Doble lectura con consenso	Sí
Ceuta	Mamografía	2 años	2	Lectura simple	No
Comunidad Valenciana	Mamografía	2 años	2 en primer cribado; 1 en cribados sucesivos	Doble lectura con consenso	Sí
Extremadura	Mamografía	2 años	2	Doble lectura con consenso	Sí
Galicia	Mamografía	2 años	2	Doble lectura sin consenso	Sí
La Rioja	Mamografía	2 años	2	Doble lectura con consenso	Sí
Madrid	Mamografía	2 años	2	Doble lectura con consenso	Sí
Murcia	Mamografía	2 años	2	Lectura simple	Sí
Navarra	Mamografía	2 años	2	Lectura simple	Sí
País Vasco	Mamografía	2 años	2	Lectura simple	Sí

Número de proyecciones

Cada vez que la mujer acude a la cita del programa se le realizan dos mamografías de cada mama, una en proyección cráneo caudal y otra oblicua medio lateral.

Los programas de Asturias y la Comunidad Valenciana realizan dos proyecciones de cada mama únicamente cuando la mujer acude por primera vez al programa. En las siguientes visitas sólo realizan una proyección de cada mama.





Sistema de lectura de las mamografías

Hablamos de lectura simple cuando lee las mamografías un único radiólogo.

Cuando las mamografías son interpretadas, de forma independiente, por dos radiólogos hablamos de lectura doble. Si hay discordancia entre el resultado de ambas lecturas se puede llegar a un resultado definitivo por consenso entre ambos radiólogos (doble lectura con consenso) o bien asignar directamente el más desfavorable de los dos resultados (doble lectura sin consenso).

El sistema de lectura más empleado en los programas de cribado españoles es la doble lectura, método escogido por 9 Comunidades. En 2 de ellas se hace doble lectura sin consenso (Andalucía y Galicia) y en 7 con consenso (Baleares, Canarias, Comunidad Valenciana, Extremadura, La Rioja, Madrid y Cataluña).

Utilizan el sistema de lectura simple 6 Comunidades (Aragón, Cantabria, Ceuta, Navarra, País Vasco y Murcia). En el caso de Murcia se realiza lectura simple con interconsulta.

En 3 Comunidades conviven los dos sistemas de lectura, de modo que hacen lectura simple de la mayoría de las mamografías pero una proporción se lee con lectura doble. Se trata de Asturias, donde el 30% de las mamografías se lee con lectura doble sin consenso, Castilla-La Mancha, que utiliza lectura doble con consenso para las mamografías con resultado BIRADS 3 (anormalidad de significado indeterminado) en una primera lectura, y Castilla y León, que hace lectura doble con consenso en todas las mamografías que en la lectura simple resultaron positivas y en el 25% de las que se informaron como negativas.

Teniendo en cuenta el método más común de lectura en cada Comunidad, el gráfico 3 (página siguiente) muestra como los programas de España realizan el método de doble lectura con consenso al 46,7% de las mujeres cubiertas, lectura simple al 30,4% de las mujeres y doble lectura sin consenso al 22,9% de la población cubierta. Como se ha mencionado anteriormente, el porcentaje de mujeres con doble lectura es superior si se considera que algunas CC.AA. con lectura simple también aplican la doble lectura en algunos casos.

Uso de la clasificación BIRADS

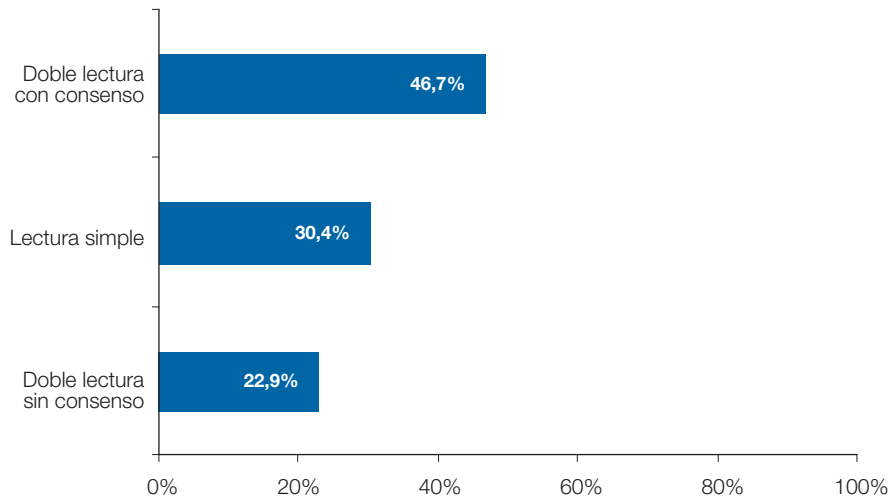
Los programas de cribado de todas las Comunidades Autónomas, excepto Ceuta, utilizan la clasificación BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) para clasificar las mamografías según su probabilidad de malignidad.

En algunas Comunidades (Cataluña, Comunidad Valenciana, Murcia, Cantabria y País Vasco) se utiliza la clasificación BIRADS con alguna modificación respecto a la clasificación original del American College of Radiology.





Gráfico 3. Porcentaje de población cubierta según el método de lectura



Recursos de los programas

Nº de unidades de exploración

En el año 2005 los programas españoles cuentan con 227 unidades de exploración, donde se realizan las mamografías de cribado. El 84% (190) son instalaciones fijas, hospitalarias o extrahospitalarias, y el 16% (37) son unidades móviles que cambian su ubicación cada cierto tiempo.

El número total de unidades y la proporción de fijas y móviles varía de unas Comunidades a otras (gráfico 4).

En la mayoría de Comunidades (13) predominan las instalaciones fijas frente a las móviles. En algunas de ellas no disponen de ninguna unidad móvil (País Vasco, Asturias, Baleares y Ceuta) o su proporción es mínima (Cataluña, Comunidad Valenciana). Sólo en dos Comunidades, Madrid y Castilla-La Mancha, son más las unidades móviles que las fijas (el 100% de las unidades madrileñas y el 62,5% de las castellano-manchegas son móviles).

En estos últimos años, a medida que aumentaba la cobertura de los programas y se ampliaba la edad de la población diana, se produjo un aumento en el número de unidades de exploración, que pasaron de 117 en 1998 a 227 en 2005. El número de unidades fijas sufrió un gran incremento mientras el de unidades móviles aumentó en menor cuantía (gráfico 5).





Gráfico 4. Número de unidades de exploración fijas y móviles por Comunidad Autónoma

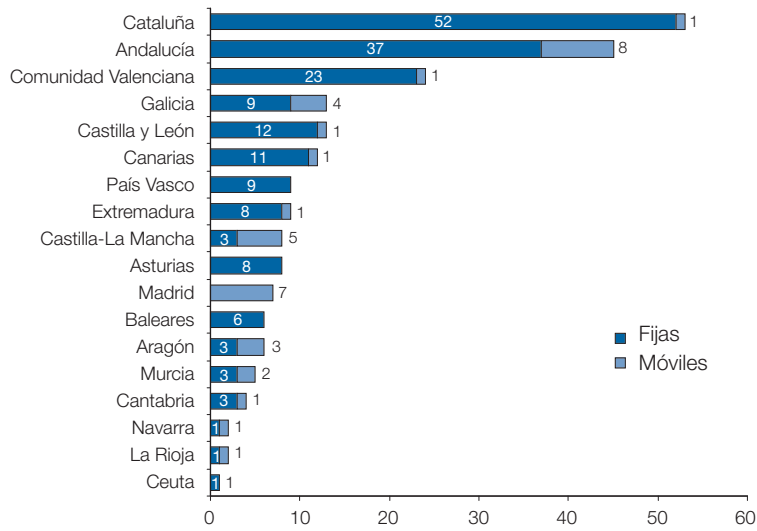


Gráfico 5. Número de unidades de exploración en el conjunto de programas españoles. Evolución 1998-2005

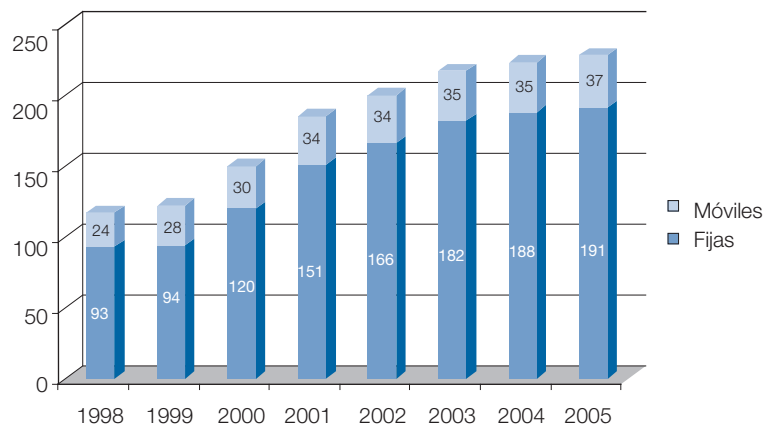




Tabla 8. Propiedad de las unidades de exploración por Comunidad Autónoma

CC.AA.	Nº total de unidades de exploración	Propiedad			
		Propias del programa	Otras públicas	AECC*	Otras privadas
Andalucía	45	35		10	
Aragón	6	6			
Asturias	8	5	3		
Baleares	6		6 (Servicio Balear de la Salud)		
Canarias	12	11			1 (Privado)
Cantabria	4		3 (Servicio Cántabro de Salud)	1	
Castilla-La Mancha	8		1 (Diputación)	4	3 (Privada)
Castilla y León	13	12			1 (Privada)
Cataluña	53		53 (Red hospitalaria de utilización pública -XHUP-)		
Ceuta	1				1 (Privada)
Comunidad Valenciana	24	20		4	
Extremadura	9	8			1 (Privada)
Galicia	13	13			
La Rioja	2	2			
Madrid	7			7	
Murcia	5		1 (Fundación)	3	1 (Privado)
Navarra	2	2			
País Vasco	9		7 (Servicio Vasco de Salud)		2 (Instituto Oncológico)
TOTAL	227	114	74	29	10

*Asociación Española Contra el Cáncer





Propiedad de las unidades

Cerca de la mitad de las unidades (49,1%) se han adquirido con presupuesto propio de los programas de detección precoz. Otro porcentaje importante (31,9%) es también de propiedad pública, aunque no del propio programa, y el resto (16,8%) son unidades que utilizan los programas a través de acuerdos con entidades privadas, destacando la Asociación Española Contra el Cáncer que es propietaria del 12,5% de las unidades (tabla 8, página anterior).

Transporte gratuito a las unidades

En 8 Comunidades Autónomas (Andalucía, Castilla-La Mancha, Comunidad Valenciana, Extremadura, Galicia, La Rioja, Murcia, Navarra) se pone a disposición de las mujeres un medio de transporte gratuito para acudir a la cita del programa, con el fin de mejorar la accesibilidad y facilitar la participación de las mujeres que residen en zonas alejadas y con malas comunicaciones con el lugar donde se encuentra la unidad de exploración.

Según el caso, se hacen cargo del coste de este transporte el propio programa, el ayuntamiento donde residen las mujeres que lo utilizan o ambos conjuntamente. En la Comunidad Autónoma de Cantabria el transporte se facilita en determinados ayuntamientos a iniciativa propia de los mismos.

Personal

La mayoría de los programas están dirigidos por técnicos de salud pública e incluyen en la unidad de coordinación personal administrativo, de enfermería, personal informático y de apoyo. Para el proceso de exploración y evaluación radiológica se adscriben médicos y técnicos especialistas en radiología.

En diciembre de 2005, al margen del personal de salud pública y del personal administrativo trabajaban para los programas de detección precoz de cáncer de mama 460 técnicos especialistas en radiodiagnóstico (TER) y 476 radiólogos. La tabla 9 (página siguiente) muestra el número de profesionales por Comunidad Autónoma. La dedicación al programa de estos profesionales es variable, ya que puede ser a tiempo completo o a tiempo parcial.

Control de calidad de los aspectos físicos y técnicos del cribado mamográfico

El control de calidad físico-técnico monitoriza que el equipamiento funcione de forma continua con un nivel de calidad elevado y exponiendo a las mujeres a la dosis más baja posible de radiación.

En 16 Comunidades se utiliza como modelo para el control de calidad físico el Protocolo Europeo para el Control de Calidad de los Aspectos Físicos y Técnicos del Cribado Mamográfico propuesto por las Guías Europeas de Garantía de Calidad en Cribado Mamográfico (15).





Tabla 9. Número de TER y radiólogos por Comunidad Autónoma

CC.AA.	Nº TER*	Nº de radiólogos lectores
Andalucía	57	170
Aragón	13	6
Asturias	26	19
Baleares	39	4
Canarias	10	8
Cantabria	4	4
Castilla-La Mancha	13	13
Castilla y León	30	5
Cataluña	142	134
Ceuta	3	1
Comunidad Valenciana	31	39
Extremadura	15	30
Galicia	18	12
La Rioja	3	5
Madrid	18	4
Murcia	10	7
Navarra	12	3
País Vasco	16	12
TOTAL	460	476

*Técnicos especialistas en radiodiagnóstico

El gráfico 6 muestra la evolución del número de CC.AA. que han ido adoptando este modelo, que ha ido aumentando en el período 1998-2005, pasando de 9 Comunidades en 1998 a las 16 actuales, aproximándose al 100%.

Los controles llevados a cabo por los físicos se realizan con distinta periodicidad según la Comunidad. Lo más frecuente es que se hagan cada seis meses (10 Comunidades), aunque en 5 Comunidades se realizan anualmente.

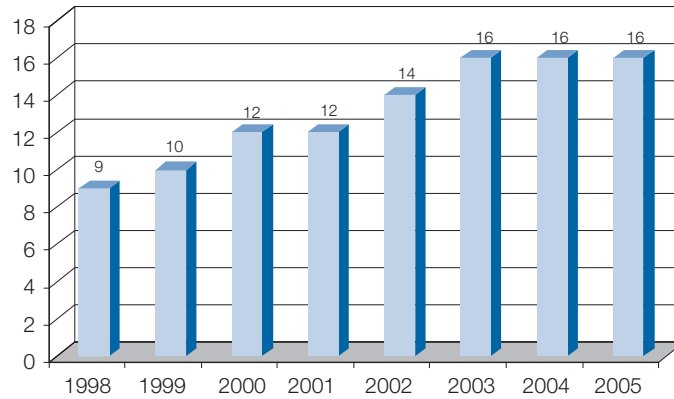
Los TER también realizan controles de calidad de los mamógrafos en 14 Comunidades, en 11 de ellas estos controles son diarios y en 2 son semanales.





Gráfico 6. Número de programas que utilizan el Protocolo Europeo. Evolución 1998-2005

Nº programas



En la tabla 10 se puede consultar la periodicidad de los controles en cada Comunidad así como el protocolo que utilizan y el año en que comenzaron a realizarse.

Tabla 10. Frecuencia de los controles físico-técnicos y protocolo utilizado por Comunidad Autónoma

CC.AA.	Protocolo utilizado	Frecuencia de los controles físico-técnicos	
		Realizados por los TER	Realizados por los físicos
Andalucía	---	---	---
Aragón	Europeo (1997-F/2001-T)	Diario	Semestral
Asturias	Europeo (1999)	Diario	Semestral
Baleares	Europeo	---	Anual
Canarias	Europeo (2001)	Semanal	Semestral
Cantabria	Europeo (2005) /Otros (2005)	Diario	Semestral
Castilla-La Mancha	Europeo (1992)	Diario	Anual

Continúa





CC.AA.	Protocolo utilizado	Frecuencia de los controles físico-técnicos	
		Realizados por los TER	Realizados por los físicos
Castilla y León	Europeo	Diario	Anual
Cataluña	---	Variable	Variable
Ceuta	Europeo	---	Semestral
Comunidad Valenciana	Europeo (2000) // Otros (1993)	Diario	Semestral
Extremadura	Europeo	---	---
Galicia	Europeo	Diario	Semestral
La Rioja	Europeo (1999)	Diario	Anual
Madrid	Europeo (2003)	Diario	Anual
Murcia	Europeo (2003)	Semanal	Semestral
Navarra	Europeo (1992)	Diario	Semestral
País Vasco	Europeo (1998)	Diario	Semestral

Programa de garantía de calidad

Elaboración de Guías de procedimientos y control de calidad para los TER

Los programas de 10 Comunidades cuentan con estas guías, destinadas a mejorar y garantizar la calidad del trabajo de los TER (Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla y León, Comunidad Valenciana, Galicia, La Rioja, Navarra y País Vasco). La tabla 11 muestra el año en que cada una de estas Comunidades realizó la última edición de la guía.

Elaboración de Guías de diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama

En 11 Comunidades existen guías que sirven como documento de referencia a todos los profesionales implicados en el diagnóstico y tratamiento de esta patología: Andalucía, Asturias, Canarias, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Comunidad Valenciana, Galicia, Navarra y País Vasco (esta última en fase de borrador). En la tabla 11 se recoge el año en que cada programa editó o revisó su guía por última vez.

Numero mínimo de lecturas por radiólogo

En 8 Comunidades Autónomas se pide a los radiólogos un número mínimo de mamografías leídas para ser lector del programa. La tabla 11 muestra cuáles son estas Comunidades y el número de lecturas requerido en cada una de ellas. Las “Guías europeas de garantía de calidad en cribado mamográfico” establecen entre los requerimientos profesionales para los radiólogos del programa de cribado, la lectura mínima de 5.000 mamografías anuales.





Encuesta de satisfacción a las usuarias

La mitad de los programas españoles (9) han realizado, de forma puntual en unos casos y periódica en otros, encuestas de opinión a las mujeres que participan en el programa, para conocer su grado de satisfacción e identificar y corregir aquellos elementos que merecen peor valoración.

En la tabla 11 se puede consultar qué Comunidades han hecho este tipo de estudio en alguna ocasión y el año en que lo realizaron por última vez.

Tabla 11. Elementos del programa de garantía de calidad por Comunidad Autónoma				
Comunidad Autónoma	Nº mínimo Mx leídas/ radiólogo/año	Guía TER	Guías Diagnóstico y tratamiento	Encuestas de satisfacción
Andalucía	No	No	Sí (2004)	No
Aragón	No	No	No	No
Asturias	No	Sí (2002)	Sí (2004)	No
Baleares	Sí (5000)	Sí (1998)	Sí	No
Canarias	No	Sí (2001)	Sí (2002)	Sí (2002)
Cantabria	Sí (2.000-3.000)	Sí (2005)	No	No
Castilla-La Mancha	No	No	Sí (2003)	Sí (2002)
Castilla y León	Sí (5.000)	Sí (2001)	Sí (2005)	Sí (1998)
Cataluña	No	No	Sí	No
Ceuta	No	No	No	No
Comunidad Valenciana	Sí (1000 previas // 8.000 al año)	Sí (2001)	Sí (2005)	Sí (1998)
Extremadura	Sí (5.000)	--	--	No
Galicia	Sí (5.000 previas // 5.000 al año)	Sí (2000)	Sí (2002)	Sí (2005)
La Rioja	No	Sí (2006)	No	Sí (1995)
Madrid	Sí (2.000)	No	No	No
Murcia	No	No	No	Sí (2005)
Navarra	Sí* (10.000)	Sí (2000)	Sí (2005)	Sí (1991)
País Vasco	No	Sí (2006)	Sí (borrador)	Sí (2005)

* Radiólogos en exclusiva y a tiempo total para lectura de cribado





4.2. Resultados de los programas de cribado (objetivo 2)

Número de exploraciones

En total se ha obtenido información de 4.937.932 exploraciones. Hay que tener en cuenta que una misma mujer puede tener varias exploraciones si ha participado en varias vueltas y aparecer como inicial (la primera vez que se explora) y sucesiva (en vueltas posteriores).

La contribución por CC.AA. es muy diferente (tabla 12). Las Comunidades que contribuyen con más exploraciones son la Valenciana (820.271),

Tabla 12. Número de exploraciones por Comunidad Autónoma y tipo de exploración				
CC.AA.	Inicial	Sucesiva		Total
		Regular	Irregular	
Andalucía	200.476	180.126	21.926	402.528
Aragón	76.221	Agrupado 61.692		137.913
Asturias	79.282	Agrupado 69.800		149.082
Baleares	36.078	22.190	2.190	60.458
Canarias	94.723	62.612	5.925	163.260
Cantabria	Agrupado 27.180			27.180
Castilla-La Mancha	5.906	65.861	11.833	83.600
Castilla y León	139.458	244.825	54.753	439.036
Cataluña	111.312	Agrupado 249.047		360.719
Ceuta	Agrupado 841			841
Extremadura	Agrupado 67.056			67.056
Galicia	276.231	255.214	98.356	629.801
Madrid	Agrupado 449.003			449.003
R. de Murcia	91.724	105.480	5.399	202.603
Navarra	39.528	218.338	6.121	263.987
País Vasco	Agrupado 561.784			561.784
La Rioja	Agrupado 118.810			118.810
C. Valenciana	267.497	537.246	15.528	820.271
TOTAL				4.937.932





Galicia (629.081) y País Vasco (561.784). En el lado opuesto se encuentran Ceuta (841), Cantabria (27.180) y Baleares (60.458). Hay que tener en cuenta, como se ha señalado antes, que además del tamaño de la Comunidad los períodos de estudio son diferentes (2 a 14 años).

En 1.605.573 casos (32,52%) no se conoce el tipo de exploración. Del resto, 3.332.359, el 42,57% (1.418.436) son exploraciones iniciales, el 50,77% (1.691.892) son exploraciones sucesivas regulares y el 6,66% (222.031) sucesivas irregulares (tabla 13).

Tabla 13. Tipo de exploración (%) por Comunidad Autónoma			
Comunidad	Inicial	Sucesiva	
		Sucesiva Regular	Sucesiva Irregular
Andalucía	49,80	44,75	5,45
Aragón	55,27	44,73	
Asturias	53,18	46,82	
Baleares	59,67	36,70	3,62
Canarias	58,02	38,35	3,63
Castilla-La Mancha	7,06	78,78	14,15
Castilla y León	31,76	55,76	12,47
Cataluña	30,86	69,14	
Galicia	43,86	40,52	15,62
R. de Murcia	45,27	52,06	2,66
Navarra	14,97	82,71	2,32
C. Valenciana	32,61	65,50	1,89
TOTAL*	42,57	50,77	6,66

* No se tienen en cuenta los datos de las CC.AA. que agrupan exploraciones sucesivas

El porcentaje de exploraciones iniciales más alto (59,67%) se encuentra en Baleares y el más bajo (7,06%) en Castilla-La Mancha (su edad objetivo es desde 45 años). El mayor porcentaje de exploraciones sucesivas regulares lo tiene Navarra (82,71%) y el más bajo Baleares (36,70%)

La distribución por tipo de exploración en cada Comunidad va a ser muy determinante a la hora de poder analizar resultados globales, tanto de participación como de tumores detectados.

Al margen de la participación que se obtenga en cada Comunidad la forma progresiva de implantación de los diferentes programas hace que la distribución sea muy distinta, sobre todo si se comparan Comunidades que remiten información para todo el período de funcionamiento del programa.





Participación

Participación global

La participación global media, calculada sobre 7.594.577 invitaciones (una misma mujer puede tener varias invitaciones en distintas vueltas), sería de 65,02%, aunque dado las importantes diferencias entre unas Comunidades y otras (tabla 14, página siguiente) este valor está muy influenciado por el volumen con el que contribuyen cada una de ellas (3.382 a 1.323.777 invitaciones).

A efectos de comparación hay que señalar que la participación global se genera a partir de las participaciones de cada uno de los subgrupos de mujeres invitadas, iniciales en primera invitación, iniciales en invitaciones

Tabla 14. Participación global

Comunidad	Nº de Invitaciones	Nº de exploraciones	Participación Global (%)
Andalucía	558.105	402.528	72,12
Aragón	206.233	137.913	66,87
Asturias	200.940	149.082	74,19
Baleares	86.622	60.458	69,80
Canarias	283.039	163.260	57,68
Cantabria	47.787	27.180	56,88
Castilla-La Mancha	139.005	83.600	60,14
Castilla y León	639.063	439.036	68,70
Cataluña	573.756	360.719	62,87
Ceuta	3.382	841	24,87
Extremadura	116.423	67.056	57,60
Galicia	861.038	629.801	73,14
Madrid	1.323.777	449.003	33,92
R. de Murcia	283.531	202.603	71,46
Navarra	299.844	263.987	88,04
País Vasco	697.086	561.784	80,59
La Rioja	151.875	118.810	78,23
C. Valenciana	1.123.071	820.271	73,04
TOTAL	7.594.577	4.937.932	65,02





posteriores, sucesivas regulares y sucesivas irregulares. Para estar seguros de la comparabilidad de la cifra resultante habría que asegurar que se han obtenido datos en su totalidad o no sesgados en su representación, lo que no se puede garantizar con la información disponible.

Como se ha señalado, varias Comunidades envían solo datos de algunas vueltas, las últimas, con lo que el subgrupo de mujeres nuevas iniciales, las que se incorporan al programa, esta subrepresentado ya que no se incluye la primera vuelta donde se produce el mayor número de inclusiones (Asturias, Cantabria, Castilla la Mancha, Cataluña, Ceuta y Extremadura). Este hecho todavía es más influyente en las CC.AA. que no envían los datos de primera vuelta y además inician el programa a los 45 años. En este caso (Castilla-La Mancha) prácticamente no hay mujeres de nueva incorporación.

Al margen de estas consideraciones, según los datos recibidos, 8 Comunidades Autónomas (Andalucía, Asturias, Galicia, Murcia, Navarra, País Vasco, La Rioja y C. Valenciana) superan el 70% de participación, valor de referencia establecido como límite mínimo para poder producir un impacto poblacional. Aragón, Baleares y Castilla y León alcanzan valores muy próximos a esta referencia.

Participación de mujeres que se invitan por primera vez al programa

Nueve Comunidades han podido presentar los datos de participación desagregados por el tipo de invitación.

La participación de las mujeres que se invitan por primera vez a los programas varía entre 37,01% en Castilla-La Mancha y 84,05 en Navarra. (tabla 15). Analizando las CC.AA. de las que se dispone de información desagregada, la participación de las mujeres que se invitan por primera vez es alta, en promedio del 67%. Andalucía, Castilla y León, Galicia y Navarra superan el 70%.

Hay que tener en cuenta que las Comunidades que no envían datos desde la puesta en marcha del programa (es el caso de Castilla-La Mancha) solo están incluyendo en este apartado mujeres que se incorporan con posterioridad a la edad de inicio, por lo que puede comportar una subestimación de la participación.

Adherencia

En cuanto a la adherencia al programa, participación de mujeres participantes en la vuelta anterior, de las 9 Comunidades que presentan datos, 8 superan el 85% (tabla 15), lo que traduce la aceptabilidad de los programas una vez la mujer se incorpora a ellos.

En Castilla y León la adherencia tal como se ha calculado para este informe (exploración anterior en un intervalo máximo de 30 meses) no alcanza esta cifra, pero no se debe a la falta de aceptabilidad sino a que en un importante





Tabla 15. Participación de las mujeres por tipo de invitación

CC.AA.	Primera invitación		Adherencia	
	Nº de Invitaciones	Participación (%)	Nº de Invitaciones	Participación (%)
Andalucía	240.082	72,85	207.524	86,80
Aragón	107.253	62,07	65.225	91,88
Canarias	153.756	40,02	68.446	91,48
Castilla-La Mancha	5.655	37,01	74.934	87,89
Castilla y León	195.417	70,45	353.028	69,35
Galicia	347.888	71,29	276.080	92,44
R. de Murcia	119.759	66,46	115.880	91,03
Navarra	42.271	84,05	224.958	97,06
C. Valenciana	340.039	68,55	584.159	91,97
TOTAL	1.552.120	66,94	1.970.234	87,79

porcentaje de invitaciones se superó el intervalo de 30 meses entre vueltas, por lo que en este informe aparecen como sucesivas irregulares.

En el gráfico 7 (página siguiente) se presenta la relación entre la participación global, la de mujeres de nueva incorporación y la adherencia para las CC.AA. que desagregan la información. Aunque con diferentes valores, se observa un patrón muy regular para todas ellas. Excepto en Castilla y León, por el motivo que ya se ha comentado, la adherencia supera significativamente a la participación de las mujeres de nueva incorporación y por tanto a la global.

Tasa de detección

Tasa de Detección Global

Si se considera el total de exploraciones realizadas en las 15 Comunidades que envían estos datos (4.786.435) y el total de cánceres detectados (17.992) a lo largo de todo el período de estudio la tasa de detección global para el conjunto se situaría en 3,76%.

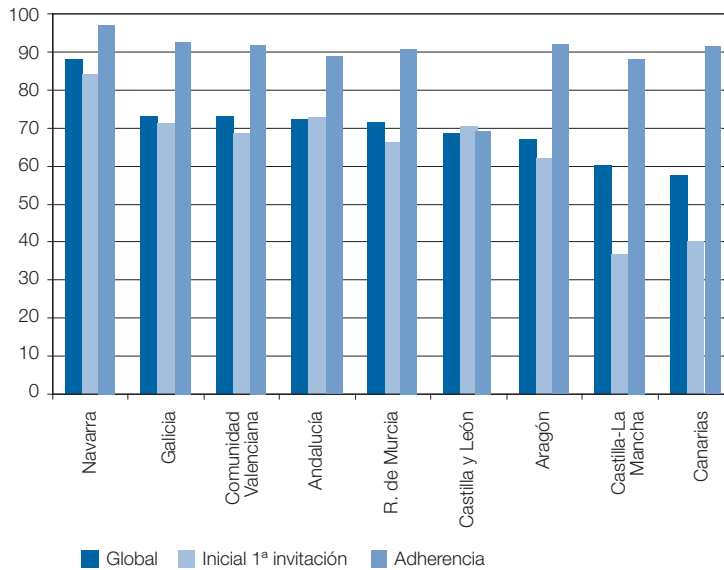
En este caso también las variaciones entre CC.AA. son importantes (tabla 16). Madrid presenta la tasa más alta, 4,46%, y Cantabria la más baja, 2,43%.

Cinco Comunidades (Madrid, País Vasco, Aragón, C. Valenciana y La Rioja) presentan tasas de detección superiores al 4% y otras 4 (Cantabria, Asturias, Andalucía y Castilla y León) por debajo de 3%.





Gráfico 7. Participación (%) por tipo de exploración



Es muy difícil establecer la comparabilidad de esta información entre Comunidades dado que se comparan regiones con diferentes niveles de incidencia, de participación, con desigual contribución en mujeres iniciales y sucesivas y períodos de tiempo muy distintos.

No se dispone de datos de incidencia basal previa a la puesta en marcha del programa en cada CC.AA. para poder comparar con los valores de referencia.

Tasa de detección específica por tipo de exploración

En la tabla 16 también se presentan por separado las tasas de detección correspondientes a mujeres que realizan su primera exploración y las que ya han sido exploradas con anterioridad (con un intervalo mayor o menor de 30 meses respecto a su exploración anterior).

Como se puede observar, las variaciones por Comunidades también se producen cuando se analizan estas tasas por separado.

Con los datos de las 8 Comunidades que presentan datos por tipo de mujer (gráfico 8, página siguiente) al margen de diferencias en la magnitud de las tasas, si se comparan las tasas de detección en el grupo de mujeres que realizan su primera exploración y en el de mujeres sucesivas regulares en todos los casos es mayor en el primer grupo aunque las diferencias en algunos casos son muy pequeñas. Mientras que en Castilla y León la tasa de

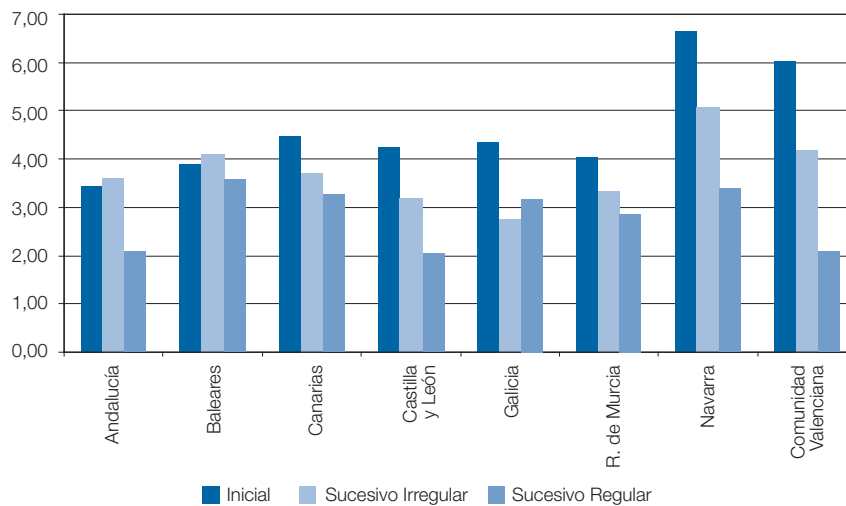




Tabla 16. Tasas de detección (%) por tipo de exploración

CC.AA.	Nº de Tumores	Global	Inicial	Sucesiva	
				Regular	Irregular
Andalucía	1.148	2,85	3,46	2,08	3,60
Aragón	596	4,32	5,50	2,87	
Asturias	371	2,49	2,60	2,36	
Baleares	230	3,80	3,91	3,61	4,11
Canarias	651	3,99	4,47	3,29	3,71
Cantabria	66	2,43			
Castilla y León	1260	2,87	4,23	2,03	3,18
Cataluña	1394	3,86	8,93	1,60	
Galicia	2.220	3,52	4,34	2,77	3,21
Madrid	2.001	4,46			
R. de Murcia	693	3,42	4,03	2,89	3,33
Navarra	1.043	3,95	6,65	3,43	5,06
País Vasco	2.443	4,35			
La Rioja	491	4,13			
C. Valenciana	3.385	4,13	6,03	3,18	4,19
TOTAL	17.992	3,76			

Gráfico 8. Tasas de detección (%) por tipo de exploración





detección en exploraciones sucesivas es doble que en iniciales, en Baleares prácticamente es la misma (tabla 17). Una vez más hay que tener en cuenta que algunas Comunidades no incluyen la primera vuelta.

Tabla 17. Razón tasa de detección en exploraciones iniciales y sucesivas regulares

CC.AA.	Inicial	Sucesivo Regular	Inicial / Sucesivo regular
Castilla y León	4,23	2,03	2,08
Navarra	6,65	3,43	1,94
C. Valenciana	6,03	3,18	1,90
Andalucía	3,46	2,08	1,66
R. de Murcia	4,03	2,89	1,39
Canarias	4,47	3,29	1,36
Galicia	4,34	3,21	1,35
Baleares	3,91	3,61	1,08

Para poder explicar estas diferencias sería preciso conocer y analizar más información sobre otras características de las mujeres exploradas, datos de los que en este momento no se dispone.

Las tasas de detección en el grupo de exploraciones sucesivas irregulares en todos los casos son superiores a las de sucesivas regulares.

Características de los tumores detectados

Tamaño

Para este informe se ha obtenido información de 17.992 tumores detectados en 15 CC.AA. De ellos, 15,12% son intraductales y 80,10% invasivos. En el 4,78% de los casos no se dispone de esta información.

Por CC.AA. las diferencias son significativas variando el porcentaje de tumores in situ entre 8,95% en Murcia y 27,83% en Baleares. También es importante resaltar la variación observada en el número de tumores de los que no se dispone de esta información (0,10% en Navarra – 19,76% en Castilla y León), lo que dificulta la interpretación del conjunto de datos (tabla 18).

La Unión Europea establece como valor aceptable para el porcentaje de tumores intraductales 10% (10-20% como valor deseable). Tomando este valor como referencia, sin tener en cuenta la variación en el porcentaje de tumores de los que se desconoce si son o no invasivos, solo 1 de las Comunidades estudiadas no lo alcanza, 12 se encuentran en el intervalo recomendado y 2 lo superan (gráfico 9).





Tabla 18. Tipo de tumores detectados (%)

CC.AA.	Intraductales	Invasivos	Desconocidos
Andalucía	12,72	68,38	18,90
Aragón	20,13	79,70	0,17
Asturias	12,40	75,20	12,40
Baleares	27,83	70,43	1,74
Canarias	14,59	85,10	0,31
Cantabria	13,64	84,85	1,52
Castilla y León	15,00	65,24	19,76
Cataluña	17,22	71,37	11,41
Galicia	13,83	82,84	3,33
Madrid	15,74	82,11	2,15
R. de Murcia	8,95	90,33	0,72
Navarra	16,59	83,32	0,10
País Vasco	17,52	82,28	0,20
La Rioja	15,48	80,65	3,87
C. Valenciana	13,29	85,70	1,00
TOTAL	15,12	80,10	4,78

Gráfico 9. Porcentaje de tumores intraductales

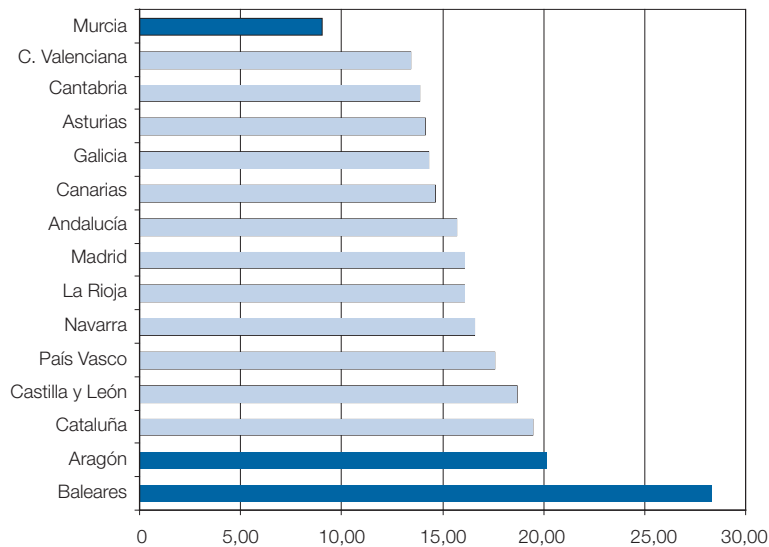
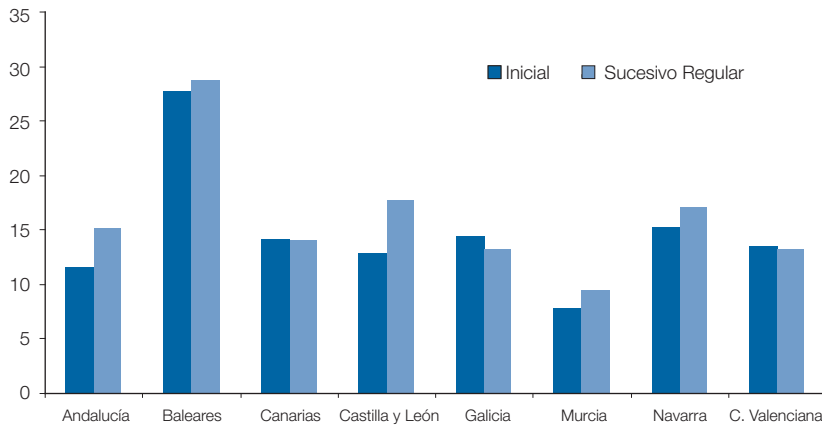




Gráfico 10. Porcentaje de tumores intraductales por tipo de exploración



En el gráfico 10 se compara el porcentaje de tumores intraductales en primera exploración y en sucesiva regular (datos de Andalucía, Baleares, Canarias, Castilla y León, Galicia, Murcia, Navarra y C. Valenciana). Excepto en Andalucía y Castilla y León, donde el porcentaje es superior en el segundo grupo, en el resto de CC.AA. no se observan apenas diferencias entre ambos grupos.

En relación al tipo de tumores invasivos, sobre 12.294 tumores invasivos analizados (Andalucía, Aragón, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla y León, Cataluña, Madrid, Murcia, Navarra, País Vasco, La Rioja y C. Valenciana) se observan los siguientes porcentajes: T1mic más T1ab, 30,34%; T1c, 38,50% y T2 o más, 26,05%. De un 5,11% de los casos no se conoce el tamaño exacto. Este porcentaje varía significativamente entre CC.AA. lo que dificulta también la comparabilidad entre el resto de proporciones (tabla 19).

En comparación con los valores de referencia (valores de referencia según la guía europea) deseables para el porcentaje de tumores invasivos ≤ 10 mm. según tipos de exploraciones ($\geq 25\%$ para exploraciones iniciales y $\geq 30\%$ para sucesivas regulares) las CC.AA. que presentan datos lo superan o se acercan al mismo (tabla 20).

Invasión ganglionar

Se han analizado 14.412 tumores invasivos detectados en 15 Comunidades. De ellos, 66,13% (entre 39,51% y 73,37% según Comunidades) no presentan invasión ganglionar.

También en este caso se observan grandes diferencias en el porcentaje de tumores invasivos de los que se desconoce si existe o no invasión ganglionar (entre 0,87% y 40,74%) por lo que es difícil extraer conclusiones sobre las diferencias entre el resto de los grupos (tabla 21).





CC.AA.	T1mic y T1ab	T1c	T2 o más	Desconocido
Andalucía	23,18	34,52	26,88	15,41
Aragón	34,53	39,79	24,00	1,68
Baleares	27,78	15,43	15,43	41,36
Canarias	25,27	45,85	28,88	0,00
Cantabria	33,93	35,71	28,57	1,79
Castilla y León	26,28	22,87	32,36	18,49
Cataluña	32,16	43,12	24,72	0,00
Madrid	37,19	30,49	31,10	1,22
Murcia	16,13	43,61	37,54	2,72
Navarra	39,36	39,24	19,10	2,30
País Vasco	33,08	44,23	21,14	1,54
Rioja	32,58	44,44	19,19	3,79
Valencia	27,44	40,57	25,92	6,07
Total	30,34	38,50	26,05	5,11

CC.AA.	E. Inicial	CC.AA.	E. Sucesiva regular
Navarra	34,08	Navarra	41,29
Cataluña	32,16	Baleares	32,73
Aragón	31,80	Castilla y León	28,75
Valencia	28,37	Andalucía	27,27
Canarias	25,69	Valencia	26,62
Castilla y León	24,29	Canarias	24,43
Baleares	23,00	Murcia	17,15
Andalucía	20,91		
Murcia	15,09		

Los valores de referencia deseables que se establecen para este indicador se sitúan en 70% de cánceres invasivos sin invasión ganglionar en el caso de exploraciones iniciales y 75% en el de sucesivas regulares. En nuestro caso solo dos Comunidades, Asturias y Cataluña, lo alcanzan en el primer caso y ninguna en el segundo (tabla 22).



Tabla 21. Afectación ganglionar de los cánceres invasivos (%)

CC.AA.	N Negativo	N Positivo	Desconocido
Andalucía	54,01	19,24	26,75
Aragón	67,79	27,16	5,05
Asturias	73,12	17,20	9,68
Baleares	39,51	19,75	40,74
Canarias	67,69	29,96	2,35
Cantabria	53,57	17,86	28,57
Castilla y León	64,72	18,37	16,91
Cataluña	73,37	24,72	1,91
Galicia	69,33	29,80	0,87
Madrid	66,65	29,09	4,26
Murcia	63,42	33,23	3,35
Navarra	69,39	29,57	1,04
País Vasco	70,20	27,71	2,09
Rioja	67,93	26,77	5,30
Valencia	62,01	28,06	9,93
TOTAL	66,13	27,06	6,81

Tabla 22. Porcentaje de cánceres invasivos sin invasión ganglionar por tipo de exploración

CC.AA.	Inicial	N Sucesiva	
		Regular	Irregular
Andalucía	51,51	56,82	61,40
Aragón	65,75	72,30	
Asturias	81,17	63,20	
Baleares	33,00	49,09	57,14
Canarias	66,85	69,32	68,75
Castilla y León	62,50	68,05	63,53
Cataluña	81,17	44,02	
Galicia	65,34	72,05	77,90
R. de Murcia	59,47	67,52	78,57
Navarra	67,71	70,81	50,00
C. Valenciana	62,92	61,64	50,00





5. Conclusiones

5.1. Características de los programas

Se han evaluado los principales resultados de la encuesta de evaluación de los programas de cribado en España a fecha de 31 de diciembre de 2005. Se han presentado los resultados por CC.AA. respecto al grupo de edad objetivo, año de inicio de los programas, fuente de datos demográficos, población diana, cobertura geográfica, prueba de cribado, periodicidad, número de proyecciones, uso del BI-RADS, unidades radiológicas de cribado, tipo de personal implicado, número de radiólogos lectores, entre otros aspectos.

A pesar de que la mayoría de programas están adheridos a las guías europeas de calidad mamográfico, se observa una cierta variabilidad en la estructura y protocolos entre las CC.AA. Algunas de estas diferencias son el uso de distintas fuentes de datos demográficos, establecer como población diana mujeres de distintos grupos de edad, realizar un número variable de proyecciones mamográficas en exploraciones sucesivas y utilizar sistemas de lectura diferentes. Además difieren los recursos con los que cuenta cada programa así como el grado de desarrollo de su sistema de control de calidad técnico.

Sin embargo, y a pesar de estas diferencias, todos los programas se asientan sobre unos pilares básicos comunes:

- La prueba de cribado utilizada es la **mamografía bienal**.
- Todos los programas tienen un carácter poblacional, y como tal uno de sus principios fundamentales es la **equidad** y trabajan para que todas las mujeres de su población diana tengan oportunidad de participar en el programa.
- Para identificar a todas y cada una de las mujeres de su población objetivo, cada Comunidad Autónoma acude a las fuentes de datos demográficos que por accesibilidad, fiabilidad y exhaustividad resultan más adecuados en su caso. Una vez identificadas, el objetivo de los programas es invitar a todas las mujeres de la población diana, es decir, obtener una **cobertura del 100%**.
- Aunque el grupo de edad diana difiere de unos programas a otros, todos criban a las mujeres de 50-64 años y la tendencia es a, siguiendo la Recomendación del Consejo Europeo de 2 de diciembre de 2003, invitar también a participar a las mujeres de **65-69 años**, objetivo que a fecha 31 de diciembre de 2005 ya se alcanzó plenamente en seis Comunidades y que se irá alcanzando de forma progresiva en el resto.





- Además de conseguir una cobertura del 100% y ampliar su población diana hasta los 69 años, los programas tienen como objetivo asegurar que el proceso de cribado se desarrolla con criterios de **calidad** de principio a fin, desde la exploración mamográfica hasta el diagnóstico y tratamiento de las mujeres en las que se detectó un cáncer de mama.
- Todos los programas reconocen y utilizan las “Guías europeas de garantía de calidad en cribado” como documento de referencia y tratan de seguir sus recomendaciones.

5.2. Resultados de los programas

La evaluación de los programas de cribado debe ser algo inherente y sustancial dentro de su propio desarrollo, de ahí la necesidad de establecer sistemas de información adecuados que permitan la obtención de los indicadores necesarios para la realización de dicha evaluación.

En principio, las diferencias en organización y recursos que existen entre Comunidades y se han comentado en este texto no serían impedimento para que los diferentes programas pudiesen evaluar sus procesos y resultados utilizando los indicadores de las guías europeas, siempre y cuando todos ellos dispusieran de un sistema de información adecuado que les permitiese obtener estos indicadores.

Desde la puesta en marcha de los programas españoles se ha tenido en cuenta este argumento y se ha intentado desarrollar sistemas de información que permitan la consecución de este objetivo.

Sin embargo, a la vista de los resultados presentados, se constata la enorme dificultad de muchos programas para poder disponer de la información necesaria para realizar este tipo de evaluaciones y más cuando lo que se pretende es una evaluación conjunta de todos ellos.

La enorme variabilidad de los datos presentados por Comunidades tanto en el período estudiado como en el tipo de exploraciones analizadas impide en la mayoría de los casos, tal como se ha señalado en cada apartado, extraer conclusiones en base a comparaciones entre los resultados obtenidos. Dichos resultados son válidos para cada una de las Comunidades pero no deberían compararse entre ellos si no se describe de forma exacta y pormenorizada cómo se han obtenido.

No obstante y al margen de estas consideraciones algunos aspectos merecen ser comentados.

La participación media está muy próxima al 70% establecido como límite mínimo para poder producir un impacto poblacional y muchas Comunidades lo superan. La adherencia en todos los casos es altísima, por lo que





una vez más se demuestra que cuando una mujer participa lo más probable es que vuelva a participar en vueltas sucesivas.

Sin tener en cuenta la tasa de detección obtenida por CC.AA. el tipo de tumores detectados en la mayor parte de los casos alcanza o se acerca a lo esperado en un programa de cribado. La dificultad en este apartado parece estar más en la obtención de información que en el resultado de la misma.

A la vista de esta información se puede concluir que se está produciendo un importante cambio en la situación del cáncer de mama en España y que en un futuro más o menos próximo, dependiendo de las CC.AA., la mortalidad por este tumor se modificará en base al impacto que estos programas van a tener.

No obstante hay que reiterar la necesidad de desarrollar de forma inmediata en todas las CC.AA. sistemas de información que posibiliten la explotación de estos indicadores a fin de comprobar esta hipótesis.

A corto plazo se repetirá este mismo estudio actualizando la información sobre características de los diferentes programas y recogiendo datos de forma más homogénea de manera que se pueda mejorar la comparabilidad de la información disponible.

6. Consideraciones finales

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres, diagnosticándose más de un millón de casos nuevos cada año, de los cuales unos 360.000 corresponden a mujeres europeas. En España, según las últimas estimaciones, se diagnostican anualmente alrededor de 16.000 casos nuevos. Además de presentarse con una alta incidencia, supone la primera causa de mortalidad por cáncer.

Al margen de otros factores, la detección precoz a través del cribado poblacional mediante mamografía tiene un efecto potencial en la reducción de la mortalidad por este tumor. Existe evidencia de que el cribado mamográfico reduce la mortalidad por cáncer de mama de forma global entre un 9% y 15%. La reducción en la mortalidad por cáncer de mama es mayor en el grupo de mujeres de 50 o más años (entre un 24% y un 29%). El efecto del cribado del cáncer de mama en el grupo de mujeres de 40-49 años sigue siendo controvertido. La evidencia muestra una disminución en la mortalidad en las mujeres de 40-49 años, sin embargo los resultados de los metaanálisis no son significativos y la magnitud del efecto es menor que en el grupo de mujeres de 50 años o más.

Los programas de cribado de cáncer de mama de base poblacional, se iniciaron en varios países europeos a finales de los 80, bien a nivel regional o nacional.





En España el primer programa poblacional de detección precoz de cáncer de mama se inició en Navarra en 1990. Progresivamente se han puesto en marcha nuevos programas completando así la extensión de esta actividad preventiva a todas las CC.AA. La extensión de estos programas ha sido gradual y muy positiva, habiéndose alcanzado en este momento casi el 100% de cobertura. La coordinación y colaboración entre todos los programas de cribado de las CC.AA. ha hecho posible disponer de información cualitativa homogénea y actualizada sobre la situación actual de los programas españoles.

Todos los programas tienen carácter poblacional e incluyen como población diana el grupo de edad de 50 a 64 años. Siguiendo las últimas recomendaciones entre otros organismos de la Unión Europea y de la Estrategia en Cáncer del SNS, varias CC.AA. han ampliado (o lo están ampliando) el límite superior de edad de las mujeres incluidas de 65 a 69 años. En 6 Comunidades también se incluye el grupo de 45 a 49 años. Si bien el impacto del cribado en este grupo de edad no está demostrado a través de ensayos clínicos, esta atípica situación en España va a permitir evaluar el resultado de esta actividad en este subgrupo de edad, tanto en cuanto al propio proceso como al impacto del mismo.

En cuanto a la técnica de cribado, mamografía, así como el intervalo entre exploraciones que se ha establecido, dos años, en todos los casos sigue las recomendaciones nacionales como internacionales.

Desde el punto de vista organizativo, como es lógico, se observa una cierta variabilidad en la estructura y protocolos entre las CC.AA. aunque todos los programas reconocen y utilizan las “Guías europeas de garantía de calidad en cribado” como documento de referencia y tratan de seguir sus recomendaciones. En principio, estas diferencias, no deberían ser impedimento para que los diferentes programas pudiesen evaluar sus procesos y resultados utilizando los indicadores de la mencionada guía europea, siempre y cuando todos ellos dispusieran de un sistema de información adecuado que les permitiese obtener estos indicadores. Desde su puesta en marcha en todos los casos este ha sido un objetivo del propio programa, sin embargo, a la vista de los resultados presentados, se constata la enorme dificultad de muchos de ellos para poder disponer de la información necesaria para realizar este tipo de evaluaciones y más cuando lo que se pretende es una evaluación conjunta de todos ellos.

No obstante a la vista con la información analizada se puede concluir que se está produciendo un importante cambio en la situación del cáncer de mama en España y que en un futuro más o menos próximo, dependiendo de las CC.AA, la mortalidad por este tumor se modificará en base al impacto que estos programas van a tener. La participación media está muy próxima





al 70% la adherencia es muy alta y el tipo de tumores detectados en la mayor parte de los casos alcanza o se acerca a lo esperado en un programa de cribado.

Como conclusiones finales se recomienda:

- Completar la cobertura a todas las mujeres de 65 a 69 años.
- Desarrollar sistemas de información que permitan el análisis de indicadores de proceso y resultados en cada Comunidad.
- Continuar con la monitorización de los indicadores analizados en este documento actualizando la información sobre características de los diferentes programas y recogiendo datos de forma más homogénea de manera que se pueda mejorar la comparabilidad de la información disponible y obtener mejor información agregada a nivel nacional.
- Analizar y evaluar específicamente el cribado en el grupo de edad de 45 a 49 años en el conjunto de las CC.AA. que incluyen a estas mujeres.

7. Bibliografía

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Globocan 2002: cancer, incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No 5, versión 2.0. Lyon (France): IARC Press; 2004.
2. López-Abente G, Pollán Santamaría M, Aragonés Sanz N, Pérez Gómez B, Hernández Barrera V, Berta Suárez Rodríguez, et al. La situación del cáncer en España: Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
3. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007;18(3):581-92.
4. Incidencia y supervivencia del cáncer de mama femenino en la provincia de Castellón 1995-2002. Valencia: Generalitat Valenciana; 2005.
5. CANGIR 2002. Supervivència 1994-2002. Unitat d'epidemiologia i registre de càncer de Girona. Barcelona: CatSalut.
6. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(3):321-3.
7. Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk fin-





- dings from the European Prospective Investigation into cancer and Nutrition (EPIC). *Inf J Cancer*. 2004;111:762-71.
8. Escrich E, Moral R, García G, Costa I, Sánchez JA, Solanas M, et al. Identification of novel differentially expressed genes by the effect of a high-fat n-6 diet in experimental breast cancer. *Molecular Carcinogenesis*. 2004;40(2):73-8.
 9. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening of disease. Geneva (Switzerland): World Health Organization (WHO); 1968.
 10. Kearney AJ. Increasing our understanding of breast self-examination: women talk about cancer, the health care system, and being women. *Qual Health Res*. 2006;16(6):802-20.
 11. Fletxer SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of the International workshop on Screening for Breast Cancer. *J Natl Cancer Ins*. 1993;85:1644-56.
 12. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA*. 1995;273:149-54.
 13. Nyström L, Andersson I, Bjurstram N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Longterm effects of mammography screening updated overview of the Swedish randomized trials. *Lancet*. 2002;359:909-19.
 14. Castells X, Molins E, Macià F. Cumulative false positive recall rate and association with participant related factors in a population based breast cancer screening programme. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(4):316-21.
 15. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2006.





Capítulo II. Revisión de la evidencia científica: cribado mamográfico del cáncer de mama

M^a Luisa Iruretagoiena, David Cantero y José Asua

1. Objetivos y metodología del estudio

Justificación del estudio

La evidencia científica en el cribado del cáncer de mama es ampliamente conocida y discutida por lo que se refiere a los resultados de los ensayos iniciales. Si bien es cierto que aparecen nuevos análisis de estos ensayos, en la actualidad los estudios están diseñados para dar respuesta a preguntas más específicas que la de evaluar el beneficio global del cribado, en términos de reducción de mortalidad.

Objetivo general del estudio

Se quiere revisar la evidencia científica disponible con relación a algunos aspectos específicos en el cribado del cáncer de mama, que son de relevancia en el contexto de España.

Objetivos específicos

Evidencia de los beneficios (reducción de la mortalidad) y de los efectos adversos en las mujeres de 40 a 50 años.

Evidencia de los efectos adversos del cribado. Concretamente el riesgo (acumulado a lo largo de toda la vida de cribado) de falsos positivos y sobret ratamiento.

Evidencia de la mejora del diagnóstico (sensibilidad y especificidad) de la mamografía digital y del CAD.





Metodología

Realizar una revisión global mediante el análisis crítico de estudios publicados en la literatura científica, de las intervenciones de cribado de cáncer de mama mediante mamografía y sus variantes. Para ello se utilizarán los siguientes criterios de inclusión:

Sobre la condición clínica

Estudios enfocados a la detección precoz del cáncer de mama en mujeres.

Sobre la intervención

Estudios que utilicen como intervención a estudio el cribado mediante mamografía.

Sobre los resultados

- En términos de efectividad: mortalidad por cáncer de mama, mortalidad por todos los cánceres
- En términos de edad: mujeres de todas las edades, mujeres menores de 50 años
- En términos de seguridad: error diagnóstico:
 - Falsos positivos
 - Sobrediagnóstico
 - Consecuencias sociopsicológicas
 - Sobretratamiento: cirugía, radioterapia

Sobre el diseño de los estudios

- Metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados y no aleatorizados
- Revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y no aleatorizados
- Ensayos controlados aleatorizados y no aleatorizados.
- Estudios de cohortes
- Estudios de casos y controles

Bases de datos a utilizar

Primarias:

- Medline (PUBMED)

Secundarias:

- INAHTA



- Cochrane Library
- EuroScan
- Web of Knowledge
- Biomed Central

Palabras claves

Breast Neoplasms; Breast Cancer; Mass Screening; Program Evaluation; Mammography; Efectiveness.

Fechas de búsqueda: Como se trata de una actualización se ha restringido el intervalo de búsqueda desde 2004 hasta marzo de 2007.

Idiomas: Español, inglés, francés, alemán, italiano y portugués.

Tras la búsqueda bibliográfica (ver anexo 3) se obtuvieron un total de 220 referencias de las cuales, tras lectura y análisis del resumen, fueron consideradas de interés un total de 71 referencias. Una búsqueda inversa a través de referencias contempladas en artículos de interés reportó 9 referencias más. Existe un total de 8 ensayos (Nueva York en EE.UU, Malmo, Estocolmo, Goteborg y Two County en Suecia; Edimburgo y UK Age Trial en el Reino Unido, y NBSS en Canadá), y de 2004 en adelante, una revisión sistemática de la literatura [Deck W, AETMIS 2006], y un metaanálisis [Gotsche PC et al. 2006].

2. Introducción

2.1. Importancia sanitaria del cáncer de mama

El cáncer de mama es, actualmente, una importante causa de mortalidad entre las mujeres. La detección precoz a través del cribado poblacional mediante mamografía tiene un efecto potencial en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama, pero también puede originar un porcentaje de sobrediagnóstico y sobretratamiento (WHO-OMS 2002). Debido a que el cribado identifica preferentemente tumores de crecimiento lento, el daño generado por un tratamiento innecesario puede reducir e incluso neutralizar cualquier beneficio potencial.

En España, se producen anualmente en torno a 5.800 muertes de mujeres, secundarias a neoplasia maligna de mama (ver figura 1), con una tendencia bastante estable desde 1997. Por edades, los grupos que soportan una mayor mortalidad por cáncer de mama son aquellos comprendidos entre los 65 y los 89 años, con un pico máximo entre los 75 y los 79 años (Fuente: Instituto Nacional de Estadística, www.ine.es).





Figura 1: Mortalidad asociada a cáncer mama: nº de muertes 1997-2005.

Fuente: INE

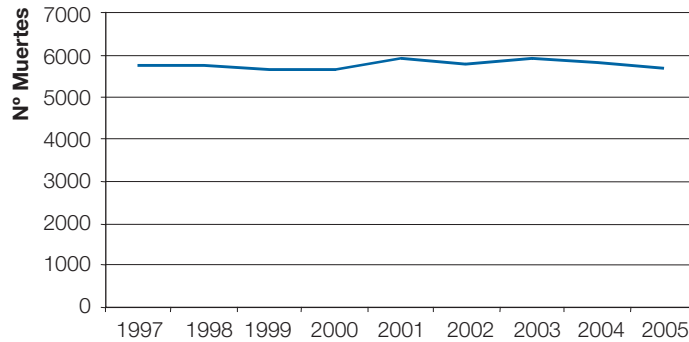
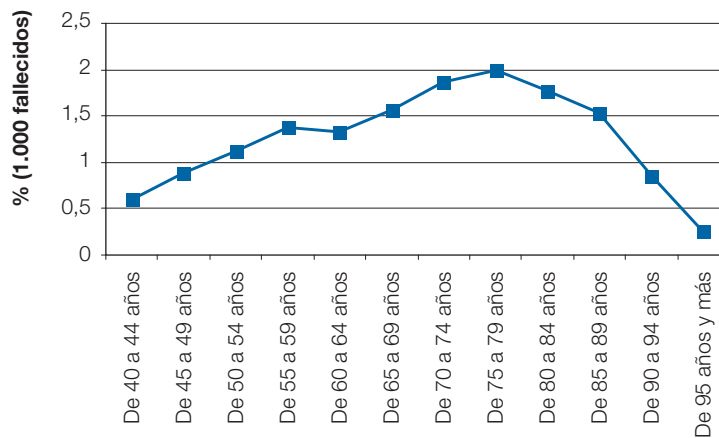


Figura 2: Mortalidad asociada a cáncer mama por grupos de edad.

Porcentaje de muertes por cada 1.000 fallecidos. Año 2004. Fuente: INE



2.2. Evidencia científica sobre la efectividad del cribado de cáncer de mama

Para estimar la efectividad de manera fiable, es necesario realizar estudios de cribado en el marco de ensayos clínicos aleatorizados. Se han realizado ensayos clínicos de gran tamaño en Norteamérica y Europa que incluyen, en conjunto, unas quinientas mil mujeres aproximadamente. Además se han





realizado varias revisiones sistemáticas y metaanálisis desde 1993. Todo este gran número de estudios y evaluaciones reflejan controversias respecto al cribado mamográfico, en gran parte debido a las diferentes estrategias que han utilizado en los estudios, o bien por la gran diversidad de políticas de cribado existentes en los diferentes países.

Además a esto hay que añadir algunos desafíos metodológicos que incrementan la dificultad de los estudios de cribado mamográfico [Deck W, AETMIS 2006], diferenciándolos de otras intervenciones. El primero es que la mamografía trata de identificar una condición (el cáncer de mama) la cual, no tratada, tiene un curso clínico prolongado, de varios años. A diferencia de otros cánceres en los que la mortalidad a los 5 años es alta, y en los que la muerte se produce en los primeros años, en el caso del cáncer de mama, las muertes ocurren más allá de los 5 o incluso 10 años después del diagnóstico. Este largo lapso de tiempo entre el diagnóstico y el evento fatal supone la necesidad de seguimiento durante años para verificar el resultado final de una intervención que intenta reducir la mortalidad.

En segundo lugar, el cribado mamográfico es un evento que se repite periódicamente a lo largo de los años. Esto supone que los intervalos intercribado constituyen un punto de variabilidad en el diseño del estudio, y multiplican la complejidad en la definición de conceptos como tasa de participación, media de intervalo entre cribados, o el número total de episodios de cribaje.

En tercer y último lugar, la duración del contraste en los estudios difiere sustancialmente de la duración estimada en los programas de cribado. De este modo, para los estudios publicados, la duración del contraste del cribado varía entre 3,5 años y 8,8 años. Sin embargo, para un programa de cribado mamográfico, la duración del cribado es de alrededor de 20 años, si la intervención comienza a los 50 años, o incluso mayor si la mujer ha sido invitada a participar a una edad aún más temprana, o continúa más allá de los 70 años. Un estudio de estas características supondría una ingente cantidad de recursos, por no mencionar que los resultados no estarían disponibles antes de 30 a 50 años desde el comienzo del estudio.

Existen un total de 8 ensayos (Nueva York en EE.UU; Malmo, Estocolmo, Goteborg y Two County en Suecia; Edimburgo y UK Age Trial en el Reino Unido, y NBSS en Canadá), una revisión sistemática de la literatura [Deck W, AETMIS 2006] y un metaanálisis [Gotzsche PC et al. 2006]. Dos de los ensayos clínicos (UK Age Trial 1991; Singapore 1994) están aún en progreso, y las publicaciones relativas existentes no aportan resultados. Otros dos ensayos (Berglund 2000 y Dales 1979), fueron excluidos por ser estudios de pequeño tamaño, en los que, entre otras intervenciones, se incluyó la mamografía.





Algunos de los ensayos comprenden subestudios dentro del ensayo general, con diferentes matices entre ellos. Estas diferencias serán explicadas en el apartado específico de cada estudio, pero fundamentalmente se puede hablar de diferencias en cuanto a:

- Aleatorización: el estudio Two County comprende dos subensayos, cada uno de ellos con diferentes métodos de aleatorización.
- Edad de la población diana: el estudio canadiense (NBSS) incluye dos ensayos, uno que cubre el rango de edad de inicio de 40 a 49 años y otro para 50 a 59 años. La mayoría de ensayos cubren el rango de edad entre 45 y 64 años.

Todos incluyeron como intervención el cribado mamográfico. El número de invitaciones consecutivas al cribado estuvo en un rango de entre cuatro y nueve para todos los estudios excepto para Two County y Estocolmo, en los que una gran proporción de las mujeres fueron invitadas en dos o tres ocasiones.

2.3. Ensayos clínicos

New York. Health Insurance Plan (HIP)

Una compañía de seguros norteamericana de Nueva York, el Health Insurance Plan (HIP), fue el responsable de la organización del que se conoce como el primer ensayo formal en cuanto al uso de la mamografía en el cribado del cáncer de mama.

Las mujeres de entre 40 y 64 años que pertenecían a este seguro fueron invitadas a participar en el ensayo, cuyo reclutamiento comenzó en diciembre de 1963 y terminó en junio de 1966. El cribado se realizó entre diciembre de 1963 y junio de 1970, realizando el seguimiento de las mujeres hasta 1986, momento en el cual se dio por cerrado el estudio.

La intervención de cribado a estudio consistió en de 3 a 4 mamografías de dos proyecciones anuales más examen clínico mamario. Las tasas de participación iniciales publicadas por Shapiro et al. varían entre el 65% y el 67% (Shapiro 1966; Fink 1972; Shapiro 1985). Se planificaron tres rondas de cribado con un intervalo de un año entre ellas, y solo las mujeres que participaron en la primera ronda fueron invitadas a participar en las siguientes, de modo que las tasas de participación cayeron a un 52%, 48% y 45%, respectivamente, para cada una de las rondas planificadas.

El grupo control “siguió sus prácticas habituales de cuidado”, según lo publicado por Shapiro et al. en 1989 [Deck W, AETMIS 2006]. No fueron evaluadas sus tasas de uso de mamografías, aunque los autores aseguran que el uso de la mamografía como cribado en el grupo control fue baja.



El método de aleatorización utilizado fue la asignación individual con emparejamiento por edad, tamaño familiar y categoría profesional. El método de aleatorización se describe como una alternancia en función del contacto con los investigadores, entrando en el estudio el día del contacto y asignándole su par de control el mismo día, llevando de este modo a crear dos grupos de estudio de igual tamaño (31.092 mujeres en cada grupo).

Se produjeron exclusiones postaleatorización de mujeres con cáncer de mama previo. Sin embargo, mientras este hecho fue investigado a fondo en prácticamente la totalidad del grupo de intervención, en el grupo control fue identificado mediante otras fuentes como el haber tenido un diagnóstico previo antes de la entrada en el estudio. Según el metaanálisis realizado por Gotzsche et al. [2006], 853 mujeres fueron excluidas del grupo de intervención, comparado con solo 336 del grupo control. Incluso años después, el investigador principal reconoció que aunque se tuvo especial cuidado en identificar a estas mujeres, veinte años después del comienzo del estudio, no se conocieron algunos cánceres de mama diagnosticados previamente en el grupo control, y debieron de ser excluidos al comienzo del estudio. De este modo, tal y como señala Gotzsche, si tan solo una pequeña proporción de estos casos excluidos son contabilizados como muertes debidas a cáncer a mama, la mortalidad por este cáncer sería tan alta entre el grupo de cribado como en el grupo control, siendo la diferencia entre ellos de sólo 44 muertes.

Existieron además algunas otras diferencias entre los grupos al inicio del estudio, en cuanto a quistes previos en la mama, menopausia o educación. Según Gotzsche et al. [2006] es difícil establecer si existen diferencias entre los grupos, ya que los autores expresan dicha información en porcentaje y no en términos absolutos, e incluso, en ocasiones, dichos porcentajes están basados en muestras que suponen el 10-20% de la población total a estudio.

De este modo, teniendo en cuenta la aleatorización y los aspectos señalados anteriormente, Gotzsche et al. [2006] señalan que el estudio tiene una aleatorización subóptima. Así mismo, Deck et al. [Deck W, AETMIS 2006], utilizando una escala elaborada por ellos (que tiene en cuenta la aleatorización, la homogeneidad de los grupos de estudio al inicio, las exclusiones y el seguimiento) obtienen para el estudio una puntuación de 1,5 sobre 4 puntos.

Malmö Mammographic Screening Trial (MMST)

El Malmö Mammographic Screening Trial comenzó en Malmö, Suecia a finales del año 1976. Se han publicado informes de este estudio en 1979, 1981, 1988 y, para mujeres menores de 50 años, en 1997 (Andersson et al.).

Este estudio reclutó mujeres de entre 45 y 69 años que vivían en Malmö. Los informes publicados hablan de dos cohortes, la MMST-I y la MMST-





II. La cohorte del estudio MMST-I incluyó mujeres menores de 50 años al comienzo, correspondientes a las cohortes nacidas entre 1927 y 1932. El reclutamiento para el MMST-I concluyó en 1978.

El MMST-II se realizó como una extensión del anterior estudio, reclutando mujeres nacidas entre 1933 y 1945, que habían cumplido 45 años (aunque a pesar de este criterio de entrada, los investigadores incluyeron en el estudio 6.780 mujeres de 40 a 44 años [Nystrom et al. 2000] entre septiembre de 1978 y noviembre de 1990, comenzando el cribado del grupo control en septiembre de 1991.

Según algunos autores [Gotzsche et al. 2006] el MMST-II no utilizó un protocolo formal de estudio, y nunca se han publicado resultados separados para el mismo. A pesar de la confusa separación entre el MMST-I y el MMST-II, ambos parecen ser parte del mismo estudio.

El intervalo entre rondas de cribado fue de 18 a 24 meses. El MMST-I contiene un mayor número de rondas de cribado (6 rondas) que el MMST-II, fundamentalmente porque la menor edad de esta última cohorte ha permitido que en algunos casos solo se haya podido realizar una ronda de cribado, como es el caso de las mujeres nacidas en 1945.

La intervención a estudio consistió en una mamografía de doble proyección (craneocaudal y oblicua) en las dos primeras rondas. En rondas sucesivas, las mujeres con un alto componente graso parenquimatoso recibieron únicamente la proyección oblicua. El examen clínico no se incluyó como intervención. Las tasas de participación fueron del 74% en la primera ronda, reduciéndose en las posteriores al 70%. El grupo control no recibió ninguna intervención, acudiendo al servicio ordinario de salud si tenían alguna dolencia relativa a la mama. No se midieron las tasas de uso de mamografía en el grupo control, pero se entiende que son bajas dado que el uso rutinario de mamografía en Suecia en aquella época era escaso.

En cuanto a la aleatorización, ésta se realizó de manera automática mediante la asignación por computadora en relación al año de nacimiento de cada mujer. Un total de 21.242 mujeres fueron incluidas en el grupo de cribado y 21.240 en el grupo control. Se excluyeron después de la aleatorización aquellas mujeres con diagnóstico previo de cáncer de mama (393 en el grupo de intervención y 412 en el grupo de cribado).

De este modo, teniendo en cuenta la aleatorización y los aspectos señalados anteriormente, Gotzsche et al. [2006] señalan que el estudio tiene una aleatorización adecuada. Así mismo, Deck et al. [Deck W, AETMIS 2006], utilizando una escala elaborada por ellos (que tiene en cuenta la aleatorización, la homogeneidad de los grupos de estudio al inicio, las exclusiones y el seguimiento) obtienen para el estudio una puntuación de 3 sobre 4 puntos.





Two County Study

El segundo de los cuatro estudios llevados a cabo en Suecia tuvo lugar en dos condados del sudeste sueco, representando entre ellos el 8% de la población total sueca: Kopparberg en 1977 y Östergötland en 1978. Se han publicado informes de este estudio entre 1981 y 2001, fundamentalmente por dos autores Tabár (et al.) y Fagerberg (et al.).

Este estudio reclutó mujeres mayores de 40 años (40 a 79 años), emparejándose por edad y realizándose la asignación aleatoria por clústeres estratificados por residencia y factores económicos. El proceso de aleatorización no ha sido descrito de una manera muy consistente, así como la fecha de entrada en el estudio (existencia de algunas mujeres de 38 años) (Nystrom et al. 2002).

Existen controversias en cuanto a los detalles del protocolo de cribado y su ejecución, ya que a partir de las publicaciones realizadas es difícil estimar el comienzo y el final de los programas tanto en Östergötland como en Kopparberg [Deck W, AETMIS 2006]. Parece que entre octubre de 1977 y enero de 1980 fueron reclutadas las mujeres del condado de Kopparberg, mientras que la cohorte de Östergötland fue definida entre mayo de 1978 y mayo de 1981. No está claro cuántas mujeres fueron aleatorizadas [Goetzsche et al. 2006].

La intervención consistió en la evaluación mamográfica utilizando la proyección mediolateral oblicua, sin examen clínico de mama. Inicialmente se incluyeron mujeres de 40 a 79 años, aunque, debido a la baja participación de las mujeres mayores de 75 años, los análisis se limitaron a mujeres de entre 40 y 75 años, y posteriormente esta restricción limitó la edad a mujeres de entre 40 y 69 años. La tasa de participación fue alta, del 91% de las mujeres en la primera ronda, 86% en la segunda y 84% en la tercera. A las mujeres del grupo control no se les ofreció mamografía, y la tasa de uso de la misma en este grupo no fue verificada, aunque se estima una tasa de contaminación de entorno al 13% [Deck W, AETMIS 2006]. El intervalo de cribado fue de dos años para las mujeres de 40 a 49 años, y de tres años para mujeres mayores de 49 años.

En cuanto a la comparabilidad de los grupos, el proceso de aleatorización pudo llevar a que los grupos no fuesen comparables [Goetzsche et al. 2006]. En primer lugar, la mortalidad por cáncer de mama en el grupo control fue doble en Kopparberg respecto de Östergötland (0,0021 vs. 0,0012; $p = 0,02$). En segundo lugar, en Kopparberg, se diagnosticaron más mujeres de cáncer mamario previamente al inicio del estudio en el grupo control que en el grupo de intervención. Se excluyeron más mujeres en el grupo control que en el grupo de intervención ($p = 0,03$), siendo esta diferencia mayor en el grupo de edad de mujeres de 60 a 69 años.





Teniendo en cuenta la aleatorización y los aspectos señalados anteriormente, Gotzche et al. [2006] señalan que el estudio tiene una aleatorización subóptima, y sus resultados probablemente sesgados. Así mismo, Deck et al. [Deck W, AETMIS 2006], utilizando la escala elaborada por ellos mismos anteriormente mencionada, obtienen para el estudio una puntuación de 0,5 sobre 4 puntos.

Edinburg UK 7 Year Trial of Breast Screening

Edimburgo fue uno de los centros en los que se realizó el ensayo no aleatorizado *UK 7 Year Trial of Breast Screening*, y que comenzó en 1979. Edimburgo, junto con otro distrito, fueron asignados a realizar el cribado mediante mamografía, mientras que a otros centros se les encargó realizar un examen clínico o ninguna intervención. De este modo, la parte del estudio correspondiente a Edimburgo se convirtió en un ensayo aleatorizado, con su correspondiente control poblacional de la misma ciudad, recibiendo el nombre de Edinburgh Randomised Trial of Screening of Breast Cancer. Se han descrito resultados de este estudio entre 1981 y 1999 (Alexander et al.; Roberts et al.).

Entre los años 1979 y 1981, el estudio reclutó mujeres de entre 45 y 64 años. La intervención consistió en cuatro rondas de cribado mamográfico más examen clínico de la mama (y examen clínico de mama en los años intermamografía). En la valoración inicial se realizó una mamografía en dos proyecciones (craneocaudal y oblicua), y en las rondas subsiguientes únicamente la proyección oblicua. A diferencia de otros estudios, las mamografías no fueron leídas por radiólogos (solo aquellas mamografías anormales y en un 5% del total de casos) sino por médicos especialmente entrenados. Para las mujeres del grupo control no se menciona ningún protocolo específico. Las tasas de participación en el grupo de intervención fueron del 61% en la primera ronda y de solo el 44% en la ronda final (Alexander et al. 1999). Las tasas de cribado con mamografía en el grupo control no fueron medidas.

La aleatorización se realizó mediante 87 clústeres, apareciendo diferencias basales entre los grupos: el 26% del grupo control y el 53% en el grupo de intervención pertenecían a la clase social más alta. Así mismo, 338 mujeres en el grupo de cribado y 177 en el grupo control fueron excluidas debido a un diagnóstico previo de cáncer de mama. Además, las mujeres del grupo de cribado tuvieron un 15% menos tasa de mortalidad por todas las causas, lo que sugiere un estado basal de salud mejor respecto del grupo control.

En el análisis realizado por Goetzsche et al. [2006] indica que este estudio no fue adecuadamente aleatorizado, y que los resultados no fueron obtenidos de datos fiables. Así mismo, Deck et al. [Deck W, AETMIS 2006], siguiendo su escala, refieren que este estudio obtiene una puntuación de 0,5 sobre 4 puntos posibles.





Canadian National Breast Screening Study (NBSS-1 y NBSS-2)

El Canadian National Breast Screening Study comenzó en enero de 1980 en 10 centros de 6 provincias canadienses, de acuerdo a dos protocolos: el NBSS-1 para mujeres de entre 40 y 49 años al inicio, y el NBSS-2, para mujeres de entre 50 y 59 años al inicio del estudio.

En el NBSS-1 la intervención de cribado consistió en un examen físico inicial seguido de una mamografía en dos proyecciones. Cribados sucesivos fueron ofrecidos con intervalo de un año, hasta un total de 4 ó 5 rondas de cribado. Las mujeres asignadas al grupo control recibieron un examen físico inicial, con un seguimiento anual mediante cuestionario autoadministrado. Las tasas de participación en el grupo de estudio fueron del 100% en la primera ronda, del 89,4% en la segunda y del 85,6% en la quinta. Para el grupo control, la respuesta a los cuestionarios se dio en el 93-95% de las mujeres. El 26,4% de las mujeres del grupo control tuvieron al menos una mamografía fuera del protocolo del estudio durante la duración del mismo.

El NBSS-2 incluyó mujeres de 50 a 59 años comenzando en enero de 1980, teniendo lugar en las mismas localizaciones y al mismo tiempo que el NBSS-1. A diferencia del NBSS-1, el diseño del estudio incluía el contraste entre dos intervenciones de cribado. La primera intervención de cribado incluía una mamografía tal y como se realizó en el NBSS-1, incluyendo 5 rondas. Las mujeres asignadas al grupo control recibieron un examen físico inicial (previo a la aleatorización) y anualmente un examen físico sin mamografía. Además, las mujeres de ambos grupos recibieron instrucciones relativas al autoexamen de mama. En el grupo control solo se utilizó la mamografía en el contexto del diagnóstico de lesiones halladas en el examen clínico. La tasa de participación de las mujeres incluidas en el grupo de cribado mamográfico fue del 100% en la primera ronda, el 90,4% en la segunda y el 86,7% en la quinta. En el grupo control, la tasa de participación fue del 100% en la primera ronda, 89,1% en la segunda, y del 85,4% en la quinta. El 16,9% de mujeres del grupo control recibió una mamografía fuera del contexto del protocolo de estudio.

La asignación aleatoria se realizó individualmente tras la invitación y el consentimiento informado, y el período de reclutamiento del estudio tuvo lugar entre enero de 1980 y marzo de 1985.

En cuanto a la comparabilidad de los grupos, 59 mujeres en el NBSS-1 y 54 en el NBSS-2 fueron excluidas tras la aleatorización (Miller et al. 2002), ninguna de ellas por diagnóstico previo de cáncer de mama. Los grupos de estudio fueron prácticamente idénticos en cuanto a tamaño (25.214 vs. 25.216 en el NBSS-1; 19.711 vs. 19.694 en el NBSS-2), edad y otros nueve factores considerados de importancia en el pronóstico (Miller et al. 2002).





En el análisis realizado por Goetzsche et al. [2006] refiere el estudio globalmente como adecuadamente aleatorizado. Deck et al. [Deck W, AETMIS 2006], siguiendo su escala, refieren que este estudio obtiene una puntuación de 4 sobre 4 puntos posibles.

Stockholm Mammographic Screening Trial

El Stockholm Mammographic Screening Trial se inició en marzo de 1981 en la ciudad de Estocolmo (Suecia). Han sido publicados resultados de este estudio entre 1986 y 1997 por Frisell et al.

La aleatorización se produjo de manera sistemática en base a su día de nacimiento. La población a estudio en este ensayo fue invitada a participar si tenía entre 40 y 64 años en 1981 (nacidas de 1917 a 1941) y nacieron en los días de 1 a 10 del mes, o si tenían entre 40 y 64 años en 1982 y nacieron en los días 21 a 30 del mes. Del mismo modo existía un grupo de control, pero todas las mujeres incluidas en el mismo nacieron entre los días 11 y 20 del mes.

La intervención del grupo de cribado consistió en sólo dos rondas de mamografía en una proyección (oblicua), sin examen físico. La tasa de participación en la primera ronda fue del 81%, y del 80% en la segunda. A las mujeres del grupo control no se les ofreció ni mamografía ni examen clínico, pero fueron invitadas a realizar una mamografía posterior a la finalización de la segunda ronda. La participación del grupo control fue del 77%. No se conoce la proporción de mujeres en el grupo control que recibieron una mamografía durante el estudio, pero los autores se inclinan por el 25%, ya que ésta era la tasa de cribado mamográfico en las mujeres de Estocolmo en los tres años anteriores al comienzo del estudio.

En cuanto a la comparabilidad de los grupos, Goetzsche et al. [2006] detectaron un desbalance entre los grupos de estudio para las mujeres incluidas durante 1982, con 508 mujeres más pertenecientes al grupo de intervención en relación al grupo control. Además, de las 19.507 mujeres nacidas entre 1918 y 1942 invitadas al estudio, solo 929 pertenecieron a la cohorte nacida en 1942, y todas ellas fueron incluidas en el grupo control. La relación de mujeres publicada en los diferentes estudios es inconsistente en varios subgrupos. Además, debido al solapamiento del grupo control para los dos subestudios, los resultados de los mismos no son independientes.

De este modo, teniendo en cuenta la aleatorización y los aspectos señalados anteriormente, Goetzsche [2006] señalan que el estudio tiene una aleatorización subóptima. Así mismo Deck et al. [Deck W, AETMIS 2006], utilizando su escala obtienen para este estudio una puntuación de 2 sobre 4 puntos.





Gothenburg Breast Screening Trial

Este estudio llevado a cabo en Goteborg (Suecia) se conoce como el Gothenburg Breast Screening Trial, y se inició en diciembre de 1982. Los resultados para mujeres de entre 39 y 49 años fueron publicados por Bjurstam et al., en 1997, y más recientemente en 2003 para mujeres de entre 39 y 59 años.

Este estudio incluyó mujeres de entre 39 y 59 años realizándose la aleatorización a partir de la cohorte de año de nacimiento, primero en clúster (18%) y posteriormente de manera individual (82%). El ratio grupo de intervención-grupo control fue 1:1,2 para el grupo de 39 a 49 años, y de 1:1,6 para el grupo de 50 a 59 años.

La intervención del grupo de cribado consistió en 5 rondas de mamografías en intervalos de 18 meses entre cada ronda. Se utilizó la mamografía en dos proyecciones en el 70% de las mismas, y de una sola proyección en el 30% restante, en las que una mamografía de doble proyección previa indicaba que una única proyección era adecuada. No se realizó ningún otro tipo de intervención. Las tasas de participación en el grupo de cribado fueron del 85%, 78%, 79%, 77% y 75% respectivamente para las cinco rondas. El grupo de control no recibió ninguna intervención. Un seguimiento de 1.655 mujeres del grupo de estudio y 1.641 mujeres del grupo control reveló que el 28% en el grupo de estudio y el 51% del grupo control tenían al menos una mamografía antes del comienzo del estudio.

Respecto de la comparabilidad de los grupos, Goetzsche et al. [2006] indican que debido al diferente ratio de asignación de los grupos no es posible evaluar la comparabilidad de los mismos ni la adecuación de la aleatorización. Una proporción similar de mujeres (1,2%) en el grupo de estudio y el control, fue excluida del estudio debido a un diagnóstico previo de cáncer.

El análisis realizado por Goetzsche et al. [2006] refiere el estudio globalmente como de aleatorización subóptima, mientras que Deck et al. [Deck W, AETMIS 2006], siguiendo su escala, refieren que este estudio obtiene una puntuación de 1,5 sobre 4 puntos posibles.

UK Age Trial

En 1991 el Comité Coordinador en Investigación del Cáncer del Reino Unido (United Kingdom Coordinating Comitee on Cancer Research) promovió la organización de un ensayo aleatorizado y controlado, multicéntrico a nivel nacional que recibió el nombre de Age Trial (Moss et al. 1999). Hasta ahora se han realizado dos publicaciones relativas a este estudio, la primera en 1999 por Moss et al. definiendo la naturaleza del estudio, y posteriormente en 2005, 2006 y 2007 añadiendo detalles a la anterior publicación, y dando resultados del seguimiento en los primeros 10 años [Moss et al. 2005a; Moss et al. 2005b; Moss et al. 2006; Evans AJ et al. 2007].





El estudio Age Trial fue diseñado específicamente para evaluar aquellos aspectos que, por su diseño, no pudieron ser comprobados en los estudios anteriores, en relación al cribado de mujeres jóvenes, y la forma en la que su inclusión en el estudio a una edad temprana proporciona algún tipo de beneficio. De este modo, este estudio pretende valorar el efecto de la invitación al cribado mamográfico de mujeres de 40 años en comparación con un grupo control al que no se le realiza ninguna invitación (las mujeres del grupo control reciben la invitación una vez cumplidos los 50 años, como parte de la política de salud del National Health Service [Moss et al. 2006]).

Entre 1991 y 1997, las mujeres fueron asignadas de manera aleatoria, a dos grupos de estudio, el grupo de intervención con 65.000 mujeres y el grupo control con 130.000. La asignación aleatoria se realizó de manera individual estratificándose por procedimiento utilizado por el especialista de medicina primaria. Hasta el momento no se ha publicado información relativa a las exclusiones de las mujeres con diagnóstico previo de cáncer de mama.

La intervención consiste en nueve rondas de cribado mediante mamografía, comenzando a la edad de 40 años, y repitiéndose anualmente hasta los 48 años. Se utiliza una mamografía de doble proyección en la primera ronda de cribado, y posteriormente una sola proyección oblicua (si no se indica lo contrario). No se realiza examen clínico alguno, ni se estimula a las mujeres a realizar autoexamen de mama. No se ha descrito de manera exhaustiva, aunque como se ha comentado antes [Moss et al. 2006] la intervención en el grupo control consistió en la no invitación al cribado mamográfico. Las tasas de participación comunicadas hasta el momento, tras 5 rondas, son del 61%, a pesar de que la tasa esperada en el grupo de intervención era del 70%. La tasa de cribado mamográfico en el grupo control es del 3,9%, pero se cree que esta cifra pueda estar sobreestimando el índice de contaminación, ya que supone la proporción de mujeres que cuentan con al menos una mamografía en los tres años previos al comienzo del estudio.

Deck et al. [Deck W, AETMIS 2006], usando su escala validada, dan una puntuación a este estudio de 4 sobre 4, si bien habrá que esperar al desarrollo final del mismo para poder valorar sus resultados, así como su ejecución.

A continuación se muestra de manera esquemática un resumen de los ensayos clínicos disponibles:





Nombre del ensayo	País	Año inicio	Duración	Intervención	Aleatorización	N total	n intervención / n control	Edad a la entrada	Intervalo	Tasa participación	Observaciones
HIP New York	EELU	1963	3,5 años	3 a 4 mamografías de dos proyecciones anuales más examen clínico mamario	Asignación individual emparejados por edad, tamaño familiar y categoría profesional	62000	31000 / 31000	40-64	12 meses	65-67%	Exclusiones post-aleatorización Diferencias entre los grupos al inicio
Malmö I	Suecia	1976	8,8 años	Mamografía de doble proyección en las dos primeras rondas. Después solo oblicua	Asignación por computadora en relación al año de nacimiento de cada mujer	41478	20695 / 20783	45-69	18-24 meses	74% en la primera ronda, posterior al 70%	Aleatorización adecuada
Malmö II	Suecia	1978	12 años	Mamografía de doble proyección en las dos primeras rondas. Después solo oblicua	Asignación por computadora en relación al año de nacimiento de cada mujer	6780	Desconocido. Nunca se han publicado resultados separados de Malmö I	40-45	18-24 meses	Desconocido	A pesar de la confusa separación entre el MMST-I y el MMST-II, ambos parecen ser parte del mismo estudio
Two County - Kopparberg	Suecia	1977	6,5 años	Proyección medio-lateral oblicua, sin examen clínico de mama	Asignación aleatoria por clusters estratificados por residencia y factores económicos, emparejados por edad	75894	38589 / 18582	40-74	24-33 meses	91 % 1ª ronda, 86% en la 2ª y 84% en la 3ª	Comparabilidad de los grupos poco exhaustiva Aleatorización subóptima
Two County - Ostergötland	Suecia	1978	6,5 años			72894	38491 / 37403				
UK 7 Year Trial of Breast Scr	Reino Unido (Edimburgo)	1978	6,4 años	Dos proyecciones (craneocaudal y oblicua), y en las rondas subsiguientes únicamente la proyección oblicua	Aleatorización mediante 87 clusters		No disponible	45-64	24 meses	61% en la 1ª ronda, 44% en la 2ª	Aleatorización inadecuada

Continúa



Nombre del ensayo	País	Año inicio	Duración	Intervención	Aleatorización	N total	n intervención / n control	Edad a la entrada	Intervalo	Tasa participación	Observaciones
NBSS-1	Canadá	1980	4,6 años	Mamografía en dos proyecciones	Asignación aleatoria individual	50430	25214 / 25216	40-49	12 meses	100% en 1ª	Aleatorización
NBSS-2	Canadá	1980	4,6 años	Mamografía en una proyección (oblicua), sin examen físico	Asignación sistemática en base al día de nacimiento	39405	19711 / 19694	50-59	12 meses	90,4% en 2ª y 86,4% en 5ª	Adecuada
Stockholm	Suecia	1981	4,6 años	Mamografía en una proyección (oblicua), sin examen físico	Asignación sistemática en base al día de nacimiento	60261	40318 / 19943	40-64	18 meses	81% en 1ª, 80 en 2ª	Aleatorización inadecuada
Gothenburg	Suecia	1982	6,4 años	Dos proyecciones (craneocaudal y oblicua), y en las rondas subsiguientes únicamente la proyección oblicua	Aleatorización en base a la cohorte de año de nacimiento, primero en clúster (18%) y posteriormente de manera individual (82%)	51611	21650 / 29961	39-59	18 meses	85% en 1ª, 78% en 2ª, 79% en 3ª, 77% en 4ª y 75% en 5ª	
UK Age Trial	Reino Unido	1991	11 años y continúa	Dos proyecciones y después oblicua	Asignación aleatoria individual	195000	65000 / 130000	40-41	12 meses	61% en 1ª ronda	



3. Resultados

3.1. Mortalidad por cáncer de mama

En el año 2002 la International Agency for Research on Cancer (IARC) publicó una revisión en la que analizaba los resultados de los ensayos clínicos publicados sobre la eficacia del cribado del cáncer de mama. Los resultados de la eficacia del cribado de mama con mamografía para el grupo de mujeres de 40-49 años mostraban un RR combinado de 0,81 (IC 95%: 0,65-1,01) y en el grupo de mujeres de 50 a 69 años un RR combinado de 0,75 (IC 95%: 0,67-0,85). Los autores concluían que existía suficiente evidencia sobre la eficacia del cribado mamográfico en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres de 50-69 años, sin embargo, la evidencia es limitada en el cribado de mujeres de 40-49 años [IARC 2002].

En el mismo año The United States Preventive Services Taskforce (USPSTF) publicó un metaanálisis sobre el cribado del cáncer de mama. El RR combinado en las mujeres de 40-49 años fue de 0,85 (IC 95%: 0,73-0,99) con una reducción relativa del riesgo del 15% y en las mujeres mayores de 50 años de 0,78 (IC 95%: 0,70-0,87) con una reducción relativa del riesgo del 22% [Humphrey et al. 2002].

A continuación se presentan los resultados de la actualización realizada sobre la eficacia del cribado del cáncer de mama a partir de los ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en los últimos tres años.

Mortalidad en mujeres de 40-49 años

Se han seleccionado cuatro revisiones sistemáticas y un ensayo clínico aleatorizado que evalúan la eficacia del cribado del cáncer de mama en mujeres de 40-49 años:

- Revisión de la Cochrane que evalúa el efecto del cribado mamográfico del cáncer de mama en la mortalidad y morbilidad [Gotzsche et al. 2006]. Como se ha comentado antes, identifica 11 ensayos clínicos de los que se excluyeron dos estudios de pequeño tamaño, ya que incluían diversas intervenciones, entre las que se encontraba la mamografía. Dos ensayos más se estaban realizando en el momento de la revisión, sobre los cuales no existen resultados definitivos. De los siete ensayos seleccionados, los ensayos de Canadá, Malmö y el Two-County incluían a su vez dos subensayos diferentes. El Edinburg Trial fue excluido del metaanálisis al ser un estudio con un sesgo de selección importante y con una aleatorización no adecuada, por lo que se consideró, que no proporcionaba datos fiables.

Para el análisis de los mismos se tuvo en cuenta la distinta calidad de los mismos. De los siete ensayos, dos de ellos, el de Canadá (NBSS 1 y 2) y el de Malmö 1976, se consideraron ensayos con una adecuada





aleatorización y una elevada calidad metodológica. En el resto de los estudios se consideró que la aleatorización era subóptima y con una menor calidad metodológica.

- La Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé (AETMIS) canadiense ha publicado recientemente una revisión en relación al cribado del cáncer de mama con especial interés en la calidad de la evidencia científica de los estudios en los que se basan los programas de cribado y en la evidencia que apoya el cribado en mujeres de 40 a 49 años [Deck 2006].

Esta revisión incluye los resultados de 8 ensayos publicados a los que clasifica en función de la puntuación de validez obtenida tras la valoración de cuatro características del estudio: aleatorización, igualdad de base, exclusiones y seguimiento (Ver anexo 1 tabla 1).

Un noveno ensayo de alta calidad que incluye solo mujeres jóvenes (UK Age trial) iniciado en 1991 en Reino Unido no se incluyó en esta revisión, ya que no se tenían todavía resultados definitivos. Sí incluye en el metaanálisis los resultados del estudio de Edinburgh a diferencia de la revisión Cochrane y no incluye el NBSS-2, ya que las intervenciones contrastadas en este ensayo no son relevantes para contestar la pregunta decisiva sobre la eficacia del cribado mamográfico en Québec, que es uno de los objetivos de esta revisión.

La revisión indica diferencias marcadas en la calidad de los distintos ensayos. La evaluación realizada determina que hay tres ensayos (HIP, Edinburgh y Two-County) que contienen defectos que excluyen su uso en la estimación de la efectividad del cribado. El metaanálisis realizado ha incluido sucesivamente los resultados de los estudios por orden de validez: buena o mediana calidad (puntuación de 3-4), pobre calidad (1,5 a menos de 3) y defectuoso (menos de 1,5).

- En la última actualización del UpToDate [Fletcher 2006], en relación al cribado del cáncer de mama se presentan los resultados de una revisión realizada por la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). En ella se revisan 8 ensayos clínicos aleatorizados (4 con cribado mamográfico y 4 con mamografía junto a exploración clínica mamaria) y con resultados de entre 11 y 20 años de seguimiento. La USPSTF ha encontrado numerosas limitaciones metodológicas en los ensayos, pero no considera suficiente razón estas deficiencias por sí mismas para rechazar los resultados de estos ensayos. Solamente uno de los ensayos se clasificó de pobre calidad. Se encontraron siete ensayos en los que participaban mujeres de 40 a 49 años. Seis de ellos fueron clasificados por la USPSTF como de





calidad “fair”, pero solo uno estaba diseñado específicamente para determinar los beneficios del cribado en este grupo de edad.

- En abril de 2007 se ha publicado una revisión sistemática realizada por The American College of Physicians en relación al cribado del cáncer de mama en mujeres de 40 a 49 años [Armstrong K et al. 2007]. En ella se evalúa la evidencia sobre los riesgos y beneficios del cribado mamográfico en este grupo de edad.
- Recientemente se han publicado los resultados del UK Trial [Moss et al. 2006]. En este ensayo clínico, 160.921 mujeres entre 39-41 años fueron aleatorizadas entre 1991 y 1997 a un grupo de intervención consistente en un control mamográfico anual hasta cumplir los 48 años o a un grupo control de cuidados médicos habituales, en una proporción 1:2. El ensayo se llevó a cabo en 23 unidades de cribado de mama del National Health Service (NHS) en Inglaterra, Gales y Escocia. El análisis primario está basado en el principio de intención de tratar y compara tasas de mortalidad en los dos grupos.

La edad media de las mujeres a la entrada al estudio fue de 40,4 años en los dos grupos [Moss et al. 2005a]. El 68% de las mujeres aleatorizadas asignadas al grupo de intervención, aceptó el cribado en la primera llamada y de las que fueron nuevamente llamadas el 69-70%. En conjunto, en el 81% de las mujeres asignadas al grupo de intervención, se realizó al menos un cribado y el número medio de cribados realizados en cada mujer fue 4,5. La media de seguimiento fue 10,7 años (rango de 7-14).

En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos en relación a la mortalidad por cáncer de mama en mujeres de 40-49 años:

Estudio	Edad	Años de seguimiento	RR (cribado vs. control)	IC 95%
Cochrane (2006)	Menores 50 años (Malmö < 55 años)	7	0,96	0,78-1,18
		13	0,84	0,72-0,99
Aetmis (2006)	Menores 50 años (Malmö < 55 años)		0,87	0,74-1,01
USPSTF (2006)	40-49 años	11-20	0,83	0,64-1,04
UK Trial (2006)	40-49 años	10	0,83	0,66-1,04

- En la revisión de la Cochrane, en el análisis por grupos de edad, el límite de edad se situó en los 50 años al inicio de cribado, salvo en el estudio Malmö en el que situó en los 55 años. En las mujeres menores de 50 años, los estudios con una adecuada aleatorización no





encontraron un efecto beneficioso del cribado sobre la mortalidad, ni a los 7 ni a los 13 años. Los estudios con aleatorización subóptima encontraron un RR 0,81 (IC 95%: 0,63-1,05) a los 7 años y RR 0,84 a los 13 años (IC 95%: 0,64-0,98) (Ver anexo 1 tablas 2 y 3).

- En la revisión de la AETMIS, en mujeres por debajo de 50 años (muchas de ellas en los últimos años de la década de los 40 en el momento de entrar en los programas de *screening*) los dos estudios de mayor validez (mediana calidad) muestran una reducción acumulada de la mortalidad del 2% (RR 0,98; IC 95%: 0,77-1,25). Si se incluyen los estudios de peor calidad la reducción estimada aumenta al 8% (RR 0,92; IC 95%: 0,74-1,13). La reducción de la mortalidad es mucho menor para la combinación de estudios y el IC incluye el valor nulo (RR 0,87; IC 95%: 0,74-1,01) (Ver anexo 1 tabla 4).
- Los resultados del metaanálisis realizado por la USPSTF de los seis ensayos de calidad “fair” en los que participaban mujeres de 40-49 años muestran un RR de mortalidad por cáncer de mama en las mujeres en las que se realizó cribado del 0,83 (IC 95%: 0,64-1,04).
- En la revisión del American College of Physicians centrada en el cribado de cáncer de mama en mujeres de 40 a 49 años, los metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados muestran una reducción entre el 7% y 23% en las tasas de mortalidad por cáncer de mama en mujeres de 40 a 49 años en las que se realizó cribado. Estos metaanálisis no incluyen los resultados del estudio UK Trial [Moss et al. 2006], aunque los autores consideran que estas estimaciones son similares a los resultados de metaanálisis previos y no es probable que su inclusión implicara cambios sustanciales.
- Los resultados del UK Trial muestran una reducción en la mortalidad por cáncer de mama en mujeres de 40-49 años del 17% en el grupo de intervención respecto al grupo control, sin embargo los resultados no son estadísticamente significativos (RR 0,83; IC 95%: 0,66-1,04). La reducción absoluta de riesgo en mortalidad por cáncer de mama fue 0,40 por 1.000 mujeres a las que se ofreció el cribado (IC 95%: 0,07-0,87). La reducción de mortalidad por cáncer de mama ajustada por no cumplimentación, en mujeres a las que se realizó cribado, fue del 24% (RR 0,76; IC 95%: 0,51-1,01). Con el fin de evaluar si existían diferencias en la mortalidad por cáncer de mama respecto al tiempo se consideraron dos grupos: los cinco primeros años de entrada al estudio y 5-15 años de seguimiento, no encontrándose diferencias significativas en los dos períodos (Ver anexo 1 tabla 5).





Previamente a la publicación de los resultados finales del estudio, se publicó un análisis basado en medidas de resultado sustitutas, utilizando las características patológicas de los cánceres en ambos grupos, para calcular los índices pronósticos, encontrándose una disminución del 10-11% en la mortalidad por cáncer de mama a los 10 años de entrada al estudio [Moss et al. 2005b]. Este análisis estaba basado solo en los casos diagnosticados hasta el 31 de diciembre de 1999, y parte de las diferencias entre los resultados de este estudio y los resultados finales observados en este ensayo se deben a las muertes por cáncer de mama diagnosticados desde esa fecha.

El número necesario de mujeres en las que se realiza cribado (NNS) para prevenir una muerte a los 10 años fue 2.512 (IC 95%: 1.149, -13.544) en 7-9 años. Si el análisis se realiza en mujeres con un seguimiento potencial de 10 años y muerte por cáncer de mama a los 10 años, el NNS resultante es 2.315 (IC 95%: 1.059 -12.495).

Mortalidad en mujeres de 50 años o mayores

- En la revisión de la Cochrane, en las mujeres de 50 años o mayores, las estimaciones del RR fueron 0,88 a los 7 años (IC 95%: 0,64-1,20) y 0,94 a los 13 años (IC 95%: 0,77-1,15) en los dos estudios con adecuada aleatorización; y en el resto de estudios, RR 0,67 (IC 95%: 0,56-0,81) a los 7 años y RR 0,70 (IC 95%: 0,62-0,80) a los 13 años (Ver anexo 1 tabla 6).
- En base a la revisión de la AETMIS, en mujeres por encima de 50 años el único estudio de mediana calidad estima una reducción del riesgo del 27%. Incluyendo los estudios de pobre calidad, la reducción es del 24%, y si se incluyen los irrelevantes se incrementa al 29% (RR 0,71; IC 95%: 0,63-0,80).
- En el metaanálisis realizado por la USPSTF respecto al grupo de mujeres mayores de 50 años en las que se realizó cribado, el RR de mortalidad por cáncer de mama fue 0,77 (IC 95%: 0,67-0,89). La eliminación del metaanálisis de dos estudios (uno de pobre calidad y otro que no tenía grupo control de cuidados habituales) no varió los resultados RR 0,75 (IC 95%: 0,63-0,89). Y los resultados fueron similares considerando los estudios que incluían solo mamografía RR 0,74 (IC 95%: 0,59-0,93).

Mortalidad en el total de mujeres

- Respecto a la mortalidad por cáncer de mama en el conjunto de mujeres, en la revisión de la Cochrane, los dos ensayos con una adecuada aleatorización no encontraron efecto del cribado mamográfico sobre la mortalidad ni a los 7 años (RR 1,05; IC





95%: 0,83-1,33) ni a los 13 años (RR 0,93; IC 95%: 0,80-1,09). Los estudios con una aleatorización subóptima encontraron un efecto beneficioso, tanto a los 7 años como a los 13 años, con una diferencia significativa en la diferencia en el efecto estimado de los dos grupos de ensayos (a los 7 años $p = 0,005$ y a los 13 años $p = 0,02$). En el conjunto de estudios el efecto beneficioso se observa tanto a los 7 como a los 13 años de seguimiento, con un RR de 0,80 en ambos casos y con IC 95% de 0,70-0,91 y 0,73-0,88 respectivamente (Ver anexo 1 tabla 7).

- En la revisión de la AETMIS, para el conjunto de mujeres los resultados muestran una relación inversa entre la calidad de los ensayos y la reducción en la mortalidad por cáncer de mama. Si se tienen en cuenta los dos estudios de mayor validez (estudios de calidad mediana) la estimación en la reducción de la mortalidad es de un 9% (RR 0,91; IC 95%: 0,74-1,12). Si se consideran los de mediana y pobre calidad la reducción estimada es de un 15% (RR 0,85; IC 95%: 0,72-0,99) y si se incluyen todos la estimación en la reducción de la mortalidad es del 23% (RR 0,77; IC 95%: 0,70-0,84).

Discusión

Los autores de la revisión Cochrane concluyen que de forma global el cribado mamográfico disminuye probablemente la mortalidad por cáncer de mama, con una reducción del 20% en base a las estimaciones del conjunto de ensayos. Sin embargo, y dado que en los dos ensayos de mayor calidad el efecto es menor, los autores consideran que una reducción del 15% sería una estimación más adecuada.

Entre las conclusiones de la revisión de la AETMIS se señala la gran heterogeneidad de los distintos ensayos considerados en relación a la fuerza del contraste que han estudiado, encontrándose numerosas debilidades metodológicas en muchos de ellos. Utilizando los mejores datos disponibles los autores concluyen que en el conjunto de mujeres considerando todas las edades, existe evidencia de una moderada reducción entre el 9% y 15% en la mortalidad por cáncer de mama. Si se considera al grupo de mujeres de 50 años o más se observan mayores reducciones entre el 24% y 29%. En base a los resultados de esta revisión, y en espera de los resultados del UK Trial, los autores concluyen que no existe evidencia científica para recomendar el cribado en mujeres menores de 50. Sin embargo, los autores señalan que esto no excluye la posibilidad de valorar el cribado individual en función del riesgo personal.

Con los datos disponibles en la revisión de la USPSTF, basados en subgrupos de análisis de ensayos no diseñados con el fin de evaluar los be-





neficios del cribado en mujeres menores de 50, y aunque los análisis individuales de los ensayos sugieren que al menos parte de la reducción de la mortalidad podría ser debida a la detección precoz de cánceres antes de los 50, no se pueden estimar los beneficios del cribado en mujeres menores de 50.

Según la revisión de la evidencia presentada por el American College of Physicians, las mujeres de 40 a 49 años en las que se realiza cribado mamográfico tienen menor probabilidad de morir por cáncer de mama que las mujeres en las que no se realiza cribado, aunque la magnitud del efecto es menor que en mujeres de 50 años o mayores. No es probable que este beneficio pudiera ser completamente explicado por los sesgos en los ensayos o por el efecto del cribado después de los 49 años.

Sin embargo, los efectos del cribado en este grupo siguen siendo controvertidos. Los ensayos de alta calidad proporcionarán con mayor probabilidad estimaciones más precisas del efecto. Los metaanálisis previos difieren en la valoración de la calidad de los ensayos y en la inclusión de los estudios, sin embargo revisiones críticas recientes apoyan la idea de que ninguno de los ensayos está lo suficientemente sesgado, salvo el ensayo de Edimburgo por deficiencias en la aleatorización, para ser excluido del metaanálisis. Por otra parte, existe el intervalo de tiempo hasta que se inicia la disminución en la tasa de mortalidad, que en las mujeres de 40 a 49 años puede ser medido tras 6 años de seguimiento, aumentando el efecto a lo largo del tiempo. Algunos investigadores han sugerido que el punto final primario debería ser la mortalidad por todas las causas y no la debida a cáncer de mama, debido al sesgo de clasificación diferencial que la causa de muerte puede generar.

Los autores del UK Trial, con los resultados observados a los 10 años de seguimiento, concluyen que el ensayo no encuentra una reducción significativa en la mortalidad por cáncer de mama en mujeres de 40 a 48 años en las que se realiza cribado mamográfico. Sin embargo, este ensayo ha obtenido un número de muertes por cáncer de mama en el grupo control menor de lo esperado, y una muestra menor de la que en principio se esperaba. Por otra parte, el efecto de los cribados de los últimos años podría no ser todavía evidente. Los autores señalan que un seguimiento durante mayor tiempo del ensayo podría proporcionar información sobre el efecto del cribado en este grupo de edad.

3.2. Mortalidad por todos los cánceres

Los resultados obtenidos por Goztsche et al. [2006] respecto al efecto del cribado mamográfico sobre la mortalidad por el conjunto de cánceres no muestran efecto del cribado sobre la mortalidad por todos los cánceres, incluido el de mama en los dos ensayos con adecuada aleatorización. El seguimiento fue de 10,5 años en el estudio de Canadá y 9 en el Malmö (Ver anexo 1 tabla 8).





Los autores encontraron que debido a una mala clasificación diferencial de la causa de muerte, la mortalidad por cáncer de mama era un resultado no fiable que provocaba un sesgo favorable al cribado.

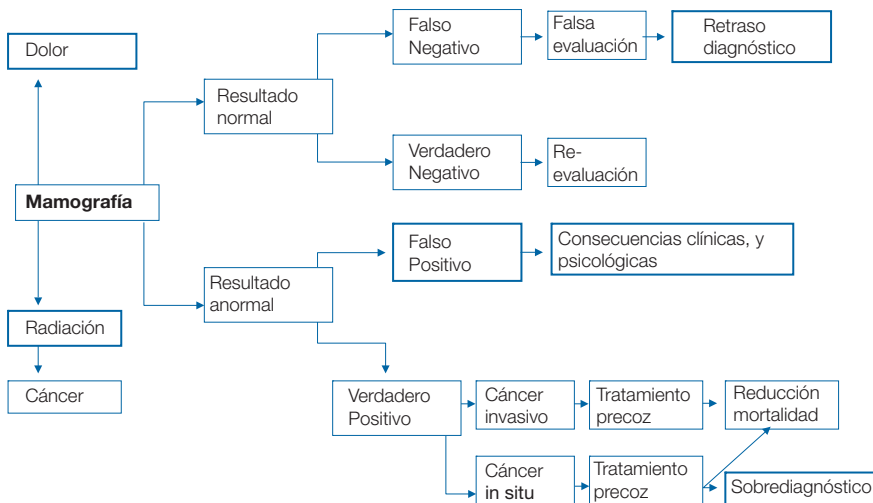
3.3. Mortalidad por todas las causas

Respecto a la mortalidad por todas las causas, Goztsche et al. [2006], en base a los resultados de los dos ensayos de alta calidad, no encontró efecto del cribado mamográfico en la reducción de la misma ni a los 7 ni a los 13 años (RR 0,99; IC 95%: 0,94-1,05 y RR 1,00, IC 95%: 0,96-1,04 respectivamente) (anexo 1 tabla 9). El resto de estudios no presentaban estimaciones fiables de la mortalidad por todas las causas presentando una heterogenicidad significativa en las estimaciones del efecto.

El UK Trial [Moss et al. 2006] analizó el efecto del cribado mamográfico sobre la mortalidad por todas las causas, encontrando una reducción del 3% en el grupo de intervención aunque estos resultados no fueron significativos (RR 0,97; IC 95%: 0,89-1,04).

3.4. Aspectos negativos del cribado y error diagnóstico

Aunque el objetivo fundamental del cribado es la reducción de la morbilidad y la mortalidad del cáncer de mama, sin aumentar otras causas generadoras de efectos no deseables en la salud, existen una serie de posibles efectos perniciosos secundarios al cribado, que es necesario valorar, y ponderar en relación a los efectos beneficiosos que el cribado mediante mamografía puede aportar.



Modificado de Armstrong K et al. Ann Intern Med 2007; 6:516-526





Dolor secundario al procedimiento

Una revisión sistemática realizada por Armstrong et al. [2007] incluyó un total de 22 estudios, de diferente calidad, en los que se evaluaba el dolor y el disconfort causado por el procedimiento mamográfico. Los resultados reflejaron dispares conclusiones en cuanto a la prevalencia de dolor, oscilando entre el 28 y el 77% de las mujeres. Estas diferencias pueden ser atribuibles a las diferentes escalas de medida del dolor utilizadas en los diferentes estudios. En aquellos estudios en los que se evaluó cuándo el dolor suponía un obstáculo para la repetición de un posterior mamograma, pocas mujeres respondieron que el dolor causado comprometería el siguiente cribado.

Radiación

No existen estudios que evalúen directamente el riesgo de cáncer por exposición a la radiación del cribado mamográfico. Las estimaciones del riesgo de radiación del cribado derivan de estudios de cohortes de otras formas de exposición a la radiación, incluyendo exposición a dosis altas (durante períodos cortos o prolongados) y exposición a dosis bajas. En general, entre estos últimos estudios, unos pocos no han sido lo suficientemente concluyentes en la demostración de un pequeño aumento del riesgo de aparición de cáncer, mientras que otros no han encontrado asociación alguna [Armstrong et al. 2007].

Retraso en el diagnóstico

Una proporción de mujeres que tengan un resultado negativo en una mamografía podrían desarrollar un cáncer de mama previamente a su siguiente cribado, lo que supondría un retraso del diagnóstico, en el supuesto de que dicho resultado negativo llevase a retrasar la atención de una anomalía en la mama. Si ese retraso se asocia a una enfermedad progresiva de la mama, el falso negativo supondría la no detección de un cáncer de estadio avanzado.

Armstrong et al. [2007] identificaron dos estudios (Drossaert et al. 2001; Joensuu H et al. 1994) en los que se evaluaba la probabilidad de estos eventos tras un resultado negativo. Drossaert et al. refirieron que más del 99% de las mujeres estarían preocupadas sobre un posible cáncer de mama, si notaban una nódulo mamario, buscando consejo médico en menos de una semana. La probabilidad de que esto ocurriese no estaba condicionada a la aparición de resultados negativos previos en la mamografía. Por otra parte, Joensuu et al., en un estudio entre mujeres a las que se les había diagnosticado recientemente un cáncer de mama concluyeron que en el 29% de las mujeres con una mamografía negativa se había producido un retraso en el tratamiento, mientras que esto no ocurrió en ninguna de las mujeres a las que sí se les había detectado un cáncer en el cribado. Este estudio no aportó información relativa al significado clínico de dicho retraso.





Falsos positivos

Tasa de rellamada

Una de las desventajas del uso generalizado de la mamografía en el cribado de cáncer de mama es el riesgo de rellamada por un falso positivo. Un resultado mamográfico positivo en una mujer que no tiene un cáncer de mama (falso positivo) supone que dicha mujer sea sometida a una serie de procedimientos diagnósticos e incluso terapéuticos, que no se hubiesen producido de haber sido clasificada en su grupo real (negativo y, por tanto, no enferma).

El objetivo último de cualquier programa de cribado de cáncer de mama es mejorar las tasas de mortalidad y disminuir la morbilidad detectando el mayor número de cánceres en estadios precoces, sin un incremento sustancial de la aparición de falsos positivos. Es conocida la relación entre la tasa de detección de cáncer y la tasa de rellamada, pero esta relación no es una relación directa [Ottens et al. 2005]. Anteriormente, Elmore et al., en 1998 habían referido tasas de falsos positivos acumuladas después de 10 cribados entorno al 47,3% entre mujeres de 50-79 años. Hofvind et al. estimaron que en el programa de cribado noruego la tasa acumulada de falsos positivos era del 20,8% en mujeres de entre 50 y 69 años [Hofvind et al. 2004].

En general, se puede suponer que es más probable detectar más cánceres cuando una proporción mayor de mujeres es reevaluada. Sin embargo, a este respecto Smith-Bindman et al. [2005] han demostrado que a pesar de que las tasas de rellamada en EE.UU. suponen el doble que las del Reino Unido, esto no se traduce en un aumento de la tasa de detección de cáncer.

La razón de este hecho es que la provisión del cribado de cáncer de mama difiere sustancialmente entre EE.UU. y Europa. En Europa, existen programas únicos de cribado, organizados por los servicios nacionales de salud, que proporcionan prácticamente el 100% de los cribados a mujeres de 50 años en adelante [Smith-Bindman et al. 2005]. Estos programas de cribado están sujetos a guías de calidad proporcionadas por agencias como la IARC. A esto hay que añadir diferencias sustanciales relativas a factores relacionados con el protocolo y con la experiencia de los radiólogos, entre Europa y EE.UU.

De este modo, según Smith-Bindman, el 13,3% de las mujeres en EE.UU. vs. el 7,2% de las mujeres en Reino Unido son llamadas a una nueva reevaluación tras el primer cribado. En cribados posteriores la tasa de rellamada disminuye pero permanecen las diferencias entre ambos sistemas (8% en EE.UU. vs. 3,6% en Reino Unido).

En el caso de España, Castells et al. [2006] evaluaron la tasa de falsos positivos acumulada de mujeres de entre 50 y 69 años durante dos décadas de cribado, pertenecientes al programa de cribado de cáncer de mama en





Barcelona. Los autores estimaron que aproximadamente una de cada tres mujeres (32,4%) que iniciaba el programa de cribado a la edad de 50 años, y que participase en 10 rondas de cribado consecutivas, tendría al menos una rellamada secundaria a un falso positivo. Así mismo detectaron también una proporción mayor de falsos positivos en la primera ronda de cribado (10,6%) para decrecer en rondas posteriores de cribado a valores entorno al 3% [Castells et al. 2006].

Para el caso de mujeres de entre 40 y 49 años, en un análisis realizado por el Harvard Pilgrim Health Care Study [Armstrong et al. 2007] el riesgo acumulado para un falso positivo en mujeres de este rango edad fue del 30% después de 5 mamografías, y del 56% después de 10. Otros análisis han referido tasas acumuladas de falsos positivos del 21% (Olivotto et al. 1998) y del 38% [Hofvind et al. 2004].

Estas divergencias entre los diferentes países han llevado a diferentes autores a intentar definir un rango de tasas óptimas de rellamada en el cual sea efectivo situarse en cuanto a objetivo del programa de cribado. Recientemente, en este sentido, Schell MJ et al. [2007] han definido este rango, en base al número estimado de mujeres adicionales que tendrían que ser rellamadas en una tasa de rellamada dada, para detectar un cáncer adicional. Los autores concluyen que las tasas de rellamada recomendadas como objetivo para los programas de cribado son del 10% para la primera ronda, y del 6,7% para las subsecuentes rondas.

I. Influencia del falso positivo en el retorno al siguiente cribado

En la revisión realizada por Brewer et al. [2007] a este respecto, encontraron 12 estudios que valoraban el efecto de un falso positivo en la decisión de acudir a la siguiente ronda de cribado. Se reflejaron los resultados del metanálisis en base a criterios geográficos para contrarrestar el efecto de las importantes diferencias regionales en el cribado de cáncer de mama. De este modo, las mujeres de EE.UU. tenían una probabilidad mayor de acudir a su siguiente mamografía de rutina si habían recibido un resultado, falso positivo frente a las que habían recibido un resultado normal (RR=1,07; IC 95%: 1,02-1,12; $p = 0,026$). Sin embargo, las mujeres europeas que habían recibido falsos positivos en sus mamografías tenían una probabilidad menor de acudir de nuevo a su cribado rutinario, si bien este hallazgo no fue estadísticamente significativo (RR=0,97; IC 95%: 0,93-1,01).

II. Estrés psicológico y ansiedad

Brewer et al. [2007] refirieron 9 estudios que valoraban el estrés psicológico asociado a un resultado falso positivo. De ellos, 4 estudios refirieron que un resultado falso positivo estaba asociado de manera estadísticamente significativa con un aumento de síntomas psicológicos, mientras que tres





estudios no hallaron esta asociación y dos estudios encontraron resultados intermedios. De los 4 estudios que utilizaron un cuestionario específico (Psychological Consequences Questionnaire) para valorar el efecto psicológico inmediato del cribado de mama, tres de ellos encontraron significación estadística en la aparición de un mayor número de síntomas de estrés entre las mujeres que recibieron un resultado falso positivo.

Así mismo, los autores evaluaron un total de 11 estudios relativos a la ansiedad generada por un resultado falso positivo. Se encontraron niveles mayores y estadísticamente significativos de ansiedad entre las mujeres que recibieron un falso positivo en 4 de los 11 estudios, mientras que otros 4 no hallaron tales diferencias y los tres restantes encontraron resultados intermedios [Brewer et al. 2007].

III. Sobrediagnóstico y sobretatamiento

El sobrediagnóstico en el cribado del cáncer de mama puede ser definido como la detección de casos que no hubieran sido nunca detectados clínicamente sin la prueba mamográfica, es decir carcinomas ductales in situ que nunca hubiesen llegado a progresar ni por tanto haber producido enfermedad.

Los resultados obtenidos por diferentes autores varían en amplio rango. La tasa de este efecto negativo pernicioso oscila entre el 5% [Paci et al. 2004] y el 30% [Zahl et al. 2004]. En el caso del estudio Mälmo se observó una tasa de sobrediagnóstico del 10% tras 15 años de seguimiento [Zackrisson et al. 2006].

Otros estudios y autores han intentado tener en cuenta el efecto de “tiempo de intervalo”. De este modo, Paci et al. [2006] señalan que en los grupos de edades de cribado (50-74 años) el exceso de incidencia de cáncer de mama tras ajustar por el tiempo de intervalo para los carcinomas in situ e invasivos fue de 4,6% (IC 95%: 2-7%). Si tenemos en cuenta solo los carcinomas invasivos, el exceso de riesgo fue del 3,2%.

Por otra parte, Duffy et al. [2005] tras el análisis de los ensayos Two County y Goteborg, señalan que el sobrediagnóstico constituye un fenómeno menor, que ocurre en menos del 5% de los casos diagnosticados en cribados de prevalencia, y en menos del 1% en el caso de cribados incidentes.

En cuanto al grupo específico de edad de mujeres de entre 40 y 49 años, Armstrong et al. [2006] señalan que no encontraron estudios que evaluaran específicamente el efecto del sobrediagnóstico en este grupo de edad.

En cuanto al sobretatamiento se estima que el uso del cribado con mamografía aumentó el número de mastectomías en un 20%, aunque la política terapéutica en relación a este tema ha hecho que actualmente se





realicen más tumorectomías, por lo que esta podría estar sobreestimada [Goetzsche et al. 2006].

Este aumento de las mastectomías contrasta con la opinión de investigadores, administradores de salud e instituciones gubernamentales, que aseguran que la detección precoz protege a las pacientes de tratamientos más agresivos, en particular la mastectomía, aunque las publicaciones que aseguran esto último son confusas, ya que están basadas en números relativos, en los que se incluye el análisis del grupo de control.

4. Programas de cribado mamográfico en Europa

El cáncer de mama es actualmente el cáncer más frecuente y la mayor causa de mortalidad por cáncer en las mujeres en Europa. En junio del 2003, el Parlamento Europeo hizo un llamamiento a los países miembros de la Unión Europea (UE) para que la lucha contra el cáncer de mama fuera una prioridad de las políticas de salud y se desarrollaran e implementaran estrategias efectivas dirigidas a mejorar la atención sanitaria preventiva en relación al cribado, diagnóstico y tratamiento [European Parliament Resolution 2004].

Con el fin de ayudar a los profesionales de la salud y a los responsables de los programas de cribado de cáncer de mama, en 1993 se publicó la primera edición de la *European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening*. Esta guía se ha ido revisando y actualizando en base al desarrollo tecnológico y a la evolución de las prácticas y recientemente se ha publicado la cuarta edición. Además de mejorar la calidad del cribado del cáncer de mama y el diagnóstico y tratamiento, estas guías han contribuido a disminuir la variabilidad en el cuidado del cáncer de mama entre los distintos países de la UE [European guidelines for quality assurance in breast cancer *screening* and diagnosis. Fourth Edition].

Los programas de cribado de cáncer de mama de base poblacional se iniciaron en varios países europeos a finales de los 80, bien a nivel regional o nacional. Inicialmente estos programas han ido dirigidos a mujeres de 50 años o mayores, a las que se ofrece realizar cribado mamográfico cada 2 o 3 años.

Es fundamental la evaluación del impacto de los programas de cribado en la mortalidad por cáncer de mama. Entre los países europeos con una mayor experiencia en estos programas poblacionales de cribado se encuentran Suecia, Reino Unido, los Países Bajos o Italia.





En Italia los programas de cribado poblacionales se iniciaron a principios de los 90 en las ciudades de Florencia y Turín [Paci et al. 2005]. En Florencia el programa se dirigió a mujeres de 50 a 69 años a las que se ofreció, entre 1990 y 1998, la realización de cribado mamográfico cada dos años. En Turín se inició en 1992 y dirigido a mujeres de 50-59 años. Se realizó mamografía en dos proyecciones, con doble lectura y bajo estrictos controles de calidad. Se analizaron 4.444 casos de cáncer de mama. Se observó una reducción del 27% en el riesgo de mortalidad por cáncer de mama comparando los casos antes y después de la invitación al cribado (HR = 0,73; IC 95%: 0,61-0,87). Las tasas de supervivencia fueron comparables en los dos grupos tras ajustar por las características del tumor, mientras que la proporción de cáncer precoz fue 33,7% y 46,6% en los grupos antes y después de la invitación a programa respectivamente.

En Suecia, el cribado mamográfico se inició en la ciudad de Malmö en 1976, alcanzando una amplia cobertura en todo el país desde 1991. El análisis de un gran estudio de cribado poblacional ha concluido que las mujeres en las que se ha realizado cribado presentan una reducción en la mortalidad por cáncer de mama entre el 40% y 45%, tras ajustar por el sesgo de autoselección. El número necesario de cribados para salvar una vida (NNS) se estimó en 472 [The Swedish Organized Service Screening Evaluation Group 2006].

En Dinamarca, los programas de cribado de cáncer de mama se iniciaron en 1991 en la ciudad de Copenhague. En un estudio recientemente publicado, se comparó la reducción de la mortalidad en dos regiones, una en el este de Dinamarca y otra del sur de Suecia, comparables entre sí respecto a factores socioeconómicos, educación, empleo e ingresos. Entre las mujeres danesas solo el 2% en 1989 y el 7% en 1994 presentaron tumores detectados por mamografía, frente al 24% y 38% de las mujeres suecas respectivamente. En 1989 esto solo podía ser debido a la realización de cribado mamográfico por propia iniciativa, pero el inicio de los programas de cribado en el 91 en Copenhague contribuyó a la mayor tasa de detección en 1994. El modo de detección (mamografía vs. detección convencional) se ha encontrado como un factor pronóstico independiente mayor de supervivencia. En 1994 el Hazard Ratio entre el este de Dinamarca y el sur de Suecia se redujo de 1,3 a 1,1. El estudio concluye que la detección de tumores por mamografía afecta de forma favorable la supervivencia y parcialmente explica las diferencias de supervivencia entre las dos regiones. Sin embargo, en este estudio el retraso en el diagnóstico no parece tener ningún efecto en la supervivencia a los 5 años cuando se ajusta por factores anatómico-patológicos [Christensen et al. 2006].

En el Reino Unido, el programa de cribado de cáncer de mama se inició en 1988 en mujeres de 50 a 65 años. Desde el año 2003 se realizan mamogra-





fía en dos proyecciones y desde el año 2004 se ha ampliado hasta los 70 años. En el período 2004-2005 se invitó a participar en el programa de cribado a más de 2 millones de mujeres de las que el 74,6% aceptaron la invitación. Se detectaron 13.812 cánceres, siendo la tasa estandarizada de detección, entre las mujeres invitadas entre 50 y 70 años, de 1,4%. La evidencia estima que el programa está salvando 1.400 vidas al año [NHS 2006].

En España el primer programa poblacional de detección precoz de cáncer de mama en España se inició en Navarra en 1990. Progresivamente se han puesto en marcha nuevos programas completando así la extensión de esta actividad preventiva a todas las CC.AA. [Ministerio de Sanidad y Consumo 2005].

La información más amplia y actualizada sobre la situación actual de los programas poblacionales de cáncer de mama en España procede de la encuesta anual que realiza el programa gallego de detección precoz de cáncer de mama desde el año 1998 y en la que participan todos los programas de las Comunidades Autónomas.

Todos los programas incluyen como población diana el grupo de edad de 50 a 64 años. Siguiendo las últimas recomendaciones de la Unión Europea, a finales del 2003 cinco de los programas de las CC.AA: habían ampliado el límite superior de edad de las mujeres de 65 a 69 años [Cerdá T 2004].

La ampliación de la cobertura ha sido gradual y muy positiva pasando de un 50% de la población diana en 1998 a un 97% a finales del 2003.

La prueba básica que se realiza en el primer cribado es la mamografía en dos proyecciones. En los cribados sucesivos depende de las CC.AA. en unas se siguen realizando dos proyecciones y en otras una única proyección. La periodicidad del cribado es de dos años.

La lectura de las mamografías es también variable, realizándose doble lectura en 12 programas, aunque en tres de ellos no es sistemática en todas las exploraciones.

La coordinación y colaboración entre todos los programas de cribado de las CC.AA. ha hecho posible disponer de información cualitativa homogénea y actualizada sobre los programas pero aún no ha sido posible obtener indicadores cuantitativos homogéneos de todos ellos.

5. Mamografía digital

5.1. Mamografía digital vs. mamografía convencional

La mamografía convencional (MC) con sistemas de pantalla-película (*film-screen mammography*) es la técnica utilizada habitualmente en el cribado del cáncer de mama. La imagen se obtiene usando detectores pantalla-película que graban los fotones de radiación que pasan a través de la mama. Aunque





con la película se obtiene una alta resolución, al no acompañarse de un adecuado contraste determina que algunas lesiones sean subdiagnosticadas. Es por ello que la mamografía convencional no detecta todos los cánceres de mama y presenta una sensibilidad limitada en la detección de tumores en mujeres con mamas radiográficamente densas [Fletcher SW 2006]. Por otra parte la imagen obtenida no puede modificarse y su transmisión y almacenamiento genera problemas. Sin embargo es un sistema económico y eficaz y ha contribuido de forma importante a la detección temprana de estos tumores y consecuentemente a una mejora en las opciones de tratamiento.

La mamografía digital (*Digital Mammography*) (MD) es propuesta como alternativa a la mamografía convencional dadas las potenciales mejoras tanto en la detección precoz como en el diagnóstico del cáncer de mama.

En la mamografía digital la imagen radiográfica de la mama se captura de forma digital y las imágenes pueden ser analizadas directamente en la pantalla o generar una imagen en formato físico a través de una impresora. La técnica que se realiza habitualmente es la mamografía digital de campo completo (*full field digital mammography*) (MDCC) en la cual los rayos X se convierten en señales eléctricas para producir una imagen de la mama. Es una técnica que mejora el almacenamiento y transmisión de imágenes, ya que estas pueden ser enviadas de forma electrónica y ser interpretadas en tiempo real por profesionales de centros distintos (telerradiología). Además tiene la capacidad de poder manipular la imagen para conseguir una mayor definición. Pero es una técnica cara, con un coste entre 1,5 y 4 veces mayor que la MC, y los controles de calidad de la MDCC, a pesar de que presentan una serie de ventajas, son más dificultosos, consumen mucho tiempo y son más costosos en comparación a la MC.

La Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ha publicado recientemente una actualización de la evidencia disponible en relación a la mamografía digital. En el anexo 2, tabla 1, se resumen los principales estudios presentados que comparan la MDCC con la MC [Hailey et al. 2006].

El estudio de Lewin [Lewin et al. 2002] fue el primer ensayo clínico prospectivo realizado sobre mamografía digital en población asintomática. El estudio incluyó a mujeres > 40 años en las que se realizó cribado de mama, tanto con la MC como con MDCC. La interpretación de las imágenes obtenidas por ambos sistemas se realizó de forma independiente por diferentes radiólogos. En total se incluyeron 6.736 pares de imágenes obtenidas por MC y MDCC en 4.489 mujeres. Se encontró una sensibilidad y especificidad similar en las dos pruebas. Las diferencias entre el área de las curvas ROC para MDCC y la MC no fueron significativas (0,74 vs. 0,80 $p < 0,1$). Sin embargo la tasa de rellamada fue menor con la MDCC (799 vs. 1007, $p < 0,001$), lo que evita un mayor número de pruebas innecesarias.





En el estudio Noruego Oslo I [Skaane et al. 2005], con un diseño pareado, se realizó MC y MDCC a 3.683 mujeres que participaron en un programa de cribado de cáncer de mama de base poblacional. Las imágenes se interpretaron de forma independiente, con una doble lectura y sin imágenes previas de comparación. No se encontraron diferencias estadísticas significativas en las tasas de detección de cáncer de mama entre la MD y la MDCC ni en el diagnóstico inicial ni a los dos años de seguimiento.

En el estudio Noruego Oslo II [Skaane et al. 2004], 25.263 mujeres entre 45 y 69 años que aceptaron la invitación a participar en el programa de cribado de base poblacional de cáncer de mama fueron aleatorizadas bien a la MC o a la MDCC. Las imágenes se interpretaron de forma independiente y con una doble lectura. Para el análisis las pacientes se dividieron en dos grupos en función de la edad, de 45 a 49 años y de 50 a 69 años. En el conjunto de mujeres la tasa de detección de cáncer con la MC fue 0,41% frente a 0,59% con la MDCC ($p = 0,06$ NS). La tasa de detección de cáncer de mama fue mayor en las mujeres de 50 a 69 años en las que se realizó MDCC, aunque no se alcanzó la significación estadística (0,83% vs. 0,54% $p = 0,053$), y en las mujeres de 45 a 49 años las tasas de detección fueron similares con las dos pruebas (0,27% vs. 0,22%). Las tasas de rellamada en ambos grupos de edad fueron más altas con la MDCC que con la MC, 3,7% vs. 3,0% en el grupo de edad de 45 a 49 años y 3,8% vs. 2,5% en el grupo de 50 a 69 años, pero estas diferencias solo fueron significativas en el grupo de 50 a 69 años ($p < 0,05$). No se encontraron diferencias significativas en los valores predictivos positivos.

El Digital Mammographic Imaging Cribado Trial (DMIST) [Pisano et al. 2005] es un ensayo realizado con el objetivo de medir si existían diferencias de potencial relevancia clínica en la precisión diagnóstica entre la MC y la MDCC. Para ello se realizó cribado mamográfico a 42.760 mujeres asintomáticas de EE.UU. y Canadá. En todas las mujeres se realizó MC y MDCC y los resultados de las mismas fueron interpretados de forma independiente por dos radiólogos. En la evaluación de los resultados se utilizaron las curvas ROC (*receiving operator characteristic*). En el conjunto de la población la precisión diagnóstica de las dos pruebas (MC y MDCC) fue similar, siendo la diferencia en el área bajo la curva ROC entre los dos métodos de 0,03 (IC 95%: -0,02 a 0,08; $p = 0,18$). Sin embargo la precisión diagnóstica de la MDCC fue significativamente mayor en mujeres menores de 50 años (diferencia en el área bajo la curva ROC: 0,15; IC 95%: 0,05 a 0,25; $p = 0,002$), mujeres con densidad de mamas heterogénea o mamas extremadamente densas en mamografía (diferencia en el área bajo la curva ROC: 0,11; IC 95%: 0,04 a 0,18; $p = 0,003$) y mujeres pre- y perimenopausicas (diferencia en el área bajo la curva ROC: 0,15; IC 95%: 0,05 a 0,24; $p = 0,002$).





Los resultados de estos estudios comparativos indican que en conjunto la precisión diagnóstica de la MDCC es similar a la de la MC. Sin embargo, los resultados del DMIST indican una mayor precisión de la MDCC en el diagnóstico de cáncer en mujeres < 50 años, mujeres con mamas densas y mujeres pre- o perimenopaúsicas.

5.2. Sistema de diagnóstico asistido por ordenador. (*Computer-aided detection system -CAD-*)

Los programas de diagnóstico asistido por ordenador (CAD) se diseñaron con el fin de proporcionar una ayuda al radiólogo en la interpretación de las imágenes obtenidas. Los sistemas de CAD se han utilizado tanto con la mamografía convencional como con la digital. Se ha sugerido que la utilización de programas de CAD en el cribado de cáncer de mama podría incrementar la efectividad en la detección sin incrementar ni el tiempo ni la carga de trabajo empleados en la realización de la exploración mamográfica [Gonçalves de Freitas 2006].

CAD y mamografía convencional

En una evaluación publicada en el año 2002 se concluyó que la utilización de la CAD con la MC mejoraba los resultados netos en salud en comparación con la interpretación por un único radiólogo de la MC debido a un incremento en la tasa de verdaderos positivos (las medidas relacionadas incluyen tasa de detección de cáncer y sensibilidad) y sin un incremento desproporcionado de la tasa de falsos positivos (las medidas relacionadas incluyen tasa de rellamada, tasa de biopsias o especificidad) [Technology Evaluation Center 2002]. Posteriormente se han publicado diversos estudios con resultados no concluyentes.

En uno de los mayores estudios realizado de forma retrospectiva, un grupo de 24 especialistas en diagnóstico por imagen interpretaron un total de 115.571 mamografías de cribado, 59.139 con CAD y 56.432 sin la ayuda del CAD. No se encontraron diferencias en la tasas de detección de cáncer con o sin CAD (3,6 vs. 3,5 por 1.000 mamografías) ni en las tasas de rellamada, que fueron similares en los dos grupos (11,4%) [Gur et al. 2004].

En otro estudio realizado con el objetivo de determinar el valor del CAD en el cribado del cáncer de mama, participaron 30 radiólogos, 15 radiografistas y 5 clínicos especialistas en patología mamaria. Todos ellos recibieron entrenamiento en el uso del CAD. No se encontró mejoría en la sensibilidad ni en la especificidad en la interpretación de las imágenes con la utilización del CAD [Taylor et al. 2005].

Un estudio retrospectivo realizado en el Reino Unido comparó 10.267 mamografías de mujeres > 50 años en las que se realizó cribado mamográfi-





co en 1996. Se comparó la interpretación por doble lectura realizada entonces con una lectura simple con la utilización de la CAD. La tasa de detección de cáncer fue significativamente superior con la lectura simple y CAD ($p = 0,02$) que con la doble lectura, detectándose un 6,5% más de cánceres. La tasa de rellamada fue sin embargo mayor para la lectura simple con CAD que para la doble lectura (8,6% vs. 6,5%, $p < 0,001$) [Gilbert et al. 2006].

Un estudio publicado recientemente evalúa el efecto de la CAD en la realización del cribado mamográfico en 43 centros entre 1998 y 2002 [Fenton et al. 2007]. Un 16% de los centros implantaron la CAD durante el período de estudio. La especificidad diagnóstica disminuyó de 90,2% a 87,2% tras la implantación ($p < 0,0001$), el valor predictivo positivo disminuyó de 4,1% a 3,2% ($p = 0,01$) y la tasa de biopsias aumentó al 19,7% ($p < 0,001$). El aumento de la sensibilidad de 80,4% a 84,0% tras la implantación de la CAD no fue significativo. No hubo diferencias significativas en las tasas de detección de cáncer tras la implantación (4,15 por 1.000 vs. 4,20 por 1.000). En el análisis de los datos del conjunto de centros se vio que la utilización de la CAD estaba asociada, respecto a la no utilización, de forma significativa con una menor precisión (área bajo la curva ROC 0,871 vs. 0,919; $p = 0,005$).

CAD y mamografía digital de campo completo

No existen muchos estudios publicados sobre la utilización de la MDCC y la CAD. En una revisión reciente se encontraron dos estudios que evaluaban la utilización de sistemas de CAD comercializados junto con la MDCC [Technology Evaluation Center 2006]. Además incluye los resúmenes de los resultados presentados por diversos equipos de trabajo en diferentes congresos. Según los autores el estudio con más fuerza, realizado por Jong et al. se presentó en un *abstract* en el año 2005, y en él se observaba una diferencia en la sensibilidad de 1,4% en radiólogos experimentados y de 3,3% en radiólogos en formación en la interpretación de imágenes con CAD y una diferencia de -1% y -3,1% en la especificidad respectivamente. Sin embargo no se tiene suficiente información para evaluar la validez y generabilidad de estos resultados.

Los autores de esta revisión concluyen que no existe suficiente información en relación al uso de CAD y MDCC. Las diferencias existentes entre la MC y la MDCC hacen que no se pueda extrapolar los resultados de la evidencia encontrada para la MC y CAD.

Los artículos sobre la utilización de la MDCC y CAD no son adecuados para determinar el impacto incremental en la sensibilidad, especificidad y tasa de biopsias. La evidencia disponible en el momento actual es insuficiente para establecer conclusiones sobre el efecto de la utilización de la CAD como una ayuda de calidad en la interpretación de pacientes en las que se ha realizado una MDCC como cribado o con fines diagnósticos.





5.3. Ventajas de la mamografía digital

Aunque no existen diferencias significativas en la tasa de detección de cáncer de mama entre la MD y la MC en el cribado poblacional en su conjunto, la mamografía digital presenta una serie de ventajas desde el punto de vista médico, económico y social [Gonçalves de Freitas 2006; Martínez et al. 2006]:

- Menor exposición a radiación en pacientes con mayor densidad del tejido mamario.
- La mamografía digital permite el almacenamiento de imágenes y con ello la obtención simplificada de mamografía previas de cada paciente, eliminando el problema de la pérdida de pruebas.
- Las imágenes pueden ser transmitidas electrónicamente y de forma simultánea a diferentes médicos sin pérdida en la calidad de la imagen con una mejora en la detección.
- Permite la eliminación de artefactos como polvo y ruidos estructurales causados por el procesamiento de la película. El procesamiento de la película es una de las mayores causas de variación de imágenes y precisa una comprobación diaria de los parámetros de control de calidad y corrección de las variaciones. Con las imágenes digitales no existe el problema del contraste insuficiente ni la de artefactos.
- Otra de las ventajas de la mamografía digital es su rapidez, no solo para el paciente sino también para los técnicos, los médicos y los gestores de centros de radiodiagnóstico: menor duración del examen de cada paciente, mayor volumen de pacientes diagnosticados y reducción de listas de espera.
- La transmisión de imágenes (telemamografía) permite el acceso de esta tecnología a núcleos rurales o aislados.

5.4. Valoración económica de la MD vs. MC

En una reciente publicación sobre los aspectos económicos de las distintas tecnologías empleadas en el cribado y diagnóstico del cáncer de mama [Martínez et al. 2006], se concluye que la literatura científica disponible, acerca de los aspectos económicos de la mamografía digital es escasa y no cumple en general los estándares de calidad metodológica considerados.

Existen grandes diferencias en el coste de los equipos, debido a que la MD se encuentra en una primera etapa de difusión y existe la posibilidad de realizar la transición digital a través de una etapa intermedia, MD indirecta a partir de la digitalización de las películas, con la variación en los precios de los mamógrafos por parte de los fabricantes con el fin de favorecer una posterior difusión de los mismos. Los resultados del análisis de este estudio muestran que el coste de un equipo de MDCC multiplica por 6 el de un





equipo de MC (ratio 1:6) y el coste de un equipo MD indirecta multiplica por 4 al de MC (ratio 1:4). Según los estudios revisados, la MD supone ahorro en tiempo de examen de pacientes, interpretación de las imágenes, tareas administrativas y gestión de archivos. Sin embargo en el momento actual la naturaleza dinámica del desarrollo tecnológico de la MD y las numerosas variables que existen tanto desde el punto de vista de los proveedores, del centro como de los operadores limita la capacidad para contrastar las relaciones de eficiencia diagnóstica y operativa con respecto a la MC.

6. Conclusiones

6.1. Sobre el efecto del cribado

en la mortalidad por cáncer de mama

- Existe evidencia de que el cribado mamográfico reduce la mortalidad por cáncer de mama de forma global entre un 9% y 15%.
- La reducción en la mortalidad por cáncer de mama es mayor en el grupo de mujeres de 50 o más años (entre un 24% y un 29%).
- El efecto del cribado del cáncer de mama en el grupo de mujeres de 40-49 años sigue siendo controvertido. La evidencia muestra una disminución en la mortalidad en las mujeres de 40-49 años, sin embargo los resultados de los metaanálisis no son significativos y la magnitud del efecto es menor que en el grupo de mujeres de 50 años o más.
- Los recientes resultados de un ensayo clínico de alta calidad no muestran una reducción significativa en la mortalidad por cáncer de mama a los 10 años en mujeres de 40 a 49 años en las que se realizó cribado mamográfico. El seguimiento durante un mayor tiempo de los ensayos podría proporcionar información válida sobre el efecto del cribado en este grupo de edad.
- El impacto de los programas poblacionales de cribado de cáncer de mama en países europeos con una larga experiencia como Italia y Suecia muestra reducciones en la mortalidad por cáncer de mama entre el 27% y 40%.

6.2. Sobre el efecto del cribado en la mortalidad por todos los cánceres

- No existe evidencia en el momento actual de que el cribado mamográfico reduzca la mortalidad por todos los cánceres.





6.3. Sobre el efecto del cribado en la mortalidad por todas las causas

- No existe evidencia en el momento actual de que el cribado mamográfico reduzca la mortalidad por todas las causas.

6.4. Sobre el efecto del cribado en la aparición de resultados falsos positivos

- La tasa de rellamada tras una mamografía de cribado en Europa se encuentra en torno al 7-10% en el cribado inicial, siendo estos resultados inferiores a los obtenidos en EE.UU., consecuencia seguramente de los diferentes aspectos organizativos de los programas de cribado. En los cribados sucesivos las tasas bajan al 2-5%.
- Para el caso de mujeres de entre 40 y 49 años, el riesgo acumulado para un falso positivo se estima en torno al 30% después de 5 mamografías, y del 56% después de 10.
- La tasa acumulada de rellamada secundaria a un falso positivo a lo largo de un período de 10 mamografías se establece entorno al 30% en nuestro entorno (en los EE.UU. es del 49%).
- La aparición de un resultado falso positivo puede generar efectos psicológicos.

6.5. Sobre el efecto del cribado en el sobrediagnóstico y el sobretratamiento

- La tasa de sobrediagnóstico oscila entre el 5% y el 30% según estudios. Sin embargo, aquellos en los que se tiene en cuenta los cánceres de intervalo, la magnitud del sobrediagnóstico parece limitarse a tasas inferiores al 5%. En el caso del estudio Malmö, un estudio bien diseñado, se observó una tasa de sobrediagnóstico del 10% tras 15 años de seguimiento.
- Se estima que puede existir alrededor de un 31% más de mastectomías y tumorectomías en el grupo de cribado.

6.6. Mamografía digital y CAD

- La mamografía digital puede mejorar la calidad de la imagen de la mama y el almacenaje de imágenes a través de la captura digital de imágenes de rayos X.
- La mamografía digital facilita la transmisión de imágenes (tele-mamografía).





- Los grandes ensayos clínicos muestran una precisión diagnóstica similar entre la MC y la MDCC.
- La MDCC puede presentar una mayor precisión diagnóstica en determinados grupos de pacientes: mujeres > 50 años, mujeres con mamas densas y mujeres pre- o perimenopaúsicas.
- Existen resultados contradictorios respecto al papel de la CAD como ayuda en la interpretación de imágenes mamográficas, tanto en relación a la tasa de detección, tasas de falsos positivos, tasa de biopsias y precisión.
- En el momento actual no existen suficientes datos disponibles de estudios de buena calidad que determinen que la utilización de la CAD junto a la MDCC mejore la precisión diagnóstica respecto a la interpretación aislada de las imágenes de la MDCC.
- Mayor coste de la MDCC respecto a la MC.
- Se precisa más información sobre los resultados en salud de la mamografía digital para estimar si su mayor coste está justificado.

7. Bibliografía

Armstrong K, Moye E, Willians S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: A systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2007;146:516-26.

Avis NE, Smith KW, Link CL, Goldman MB. Increasing mammography screening among women over age 50 with a videotape intervention. *Prev Med.* 2004;39(3):498-506.

Baines CJ. Are there downsides to mammography screening? *Breast J.* 2005;11 Suppl 1:S7-10.

Baker S, Wall M, Bloomfield A. What is the most appropriate breast-cancer screening interval for women aged 45 to 49 years in New Zealand? *N Z Med J.* 2005;118(1221):U1636.

Baker S, Wall M, Bloomfield A. Breast cancer screening for women aged 40 to 49 years--what does the evidence mean for New Zealand? *N Z Med J.* 2005;118(1221):U1628.

Barchielli A, Federico M, de Lisi V, Bucchi L, Ferretti S, Paci E, et al. In situ breast cancer: incidence trend and organised screening programmes in Italy. *Eur J Cancer.* 2005;41(7):1045-50.

Bartella L, Smith CS, Dershaw DD, Liberman L. Imaging breast cancer. *Radiol Clin North Am.* 2007;45(1):45-67.

Barton MB, Morley DS, Moore S, Allen JD, Kleinman KP, Emmons KM, et al. Decreasing women's anxieties after abnormal mammograms: a controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(7):529-38.





- Barton MB. Breast cancer screening. Benefits, risks, and current controversies. *Postgrad Med.* 2005;118(2):27-8, 33-6, 46.
- Bigby J, Holmes MD. Disparities across the breast cancer continuum. *Cancer Causes Control.* 2005;16(1):35-44.
- Boisserie-Lacroix M, Dos Santos E, Lebiez-Michel N, Galtier JB, Bouzgarrou M, Trillad H. Mammographie de la femme jeune: comment interpréter une image anormale? *J Radiol.* 2004;85(12 Pt 2):2135-42.
- Brem RF, Hoffmeister JW, Rapelyea JA, Zisman G, Mohtashemi K, Jindal G, et al. Impact of breast density on computer-aided detection for breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(2):439-44.
- Brewer NT, Salz TL, Lillie S. Systematic Review: The long term effects of false positive mammograms. *Ann Intern med.* 2007; 146:502-10.
- Butler SA, Gabbay RJ, Kass DA, Siedler DE, O'shaughnessy KF, Castellino RA. Computer-aided detection in diagnostic mammography: detection of clinically unsuspected cancers. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(5):1511-15.
- Carro-Alonso B, Sainz-Martínez M, Lamata-Hernández F, Fernández-Gómez JA, Villavieja-Atance JL. Rendimiento diagnóstico de la mamografía en pacientes con lesiones clínicamente ocultas. Análisis de 1005 lesiones. *Rev Med Univ Navarra.* 2006;50(2):21-5.
- Castells X, Molins E, Macià F. Cumulative false positive recall rate and association with participant related factors in a population based breast cancer screening programme. *J Epidemiol Community Health.* 2006; 60:316-21.
- Cerdá T. Programas de detección precoz de cáncer de mama en España: Evolución 1998-2003. Programas de detección precoz de cáncer de mama. En: *Jornadas de Ámbito Ibérico.* Lisboa; Septiembre 2004.
- Chen TH, Chiu YH, Luh DL, Yen MF, Wu HM, Chen LS, et al. Community-based multiple screening model: design, implementation, and analysis of 42,387 participants. *Cancer.* 2004;100(8):1734-43.
- Christensen LH, Engholm G, Cortes R, Ceberg J, Tange U, Andersson M, et al. Reduced mortality for women with mammography-detected breast cancer in east Denmark and south Sweden. *Eur J Cancer.* 2006;42(16):2773-80.
- Cole E, Pisano ED, Brown M, Kuzmiak C, Braeuning MP, Kim HH, et al. Diagnostic accuracy of Fischer Senoscan Digital Mammography versus screen-film mammography in a diagnostic mammography population. *Acad Radiol.* 2004;11(8):879-86.
- Crombie K, Hancock K, Chang E, Vardanega L, Wonghongkul T, Chanakok A, et al. Breast screening education at Australian and Thai worksites: a comparison of program effectiveness. *Contemp Nurse.* 2005;19(1-2):181-96.





Cronin KA, Mariotto AB, Clarke LD, Feuer EJ. Additional common inputs for analyzing impact of adjuvant therapy and mammography on U.S. mortality. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2006;(36):26-9.

Curbow B, Bowie J, Garza MA, McDonnell K, Scott LB, Coyne CA, et al. Community-based cancer screening programs in older populations: making progress but can we do better? *Prev Med.* 2004;38(6):676-93.

Davis S, Stewart S, Bloom J. Increasing the accuracy of perceived breast cancer risk: results from a randomized trial with Cancer Information Service callers. *Prev Med.* 2004;39(1):64-73.

Deck W, Kakuma R. Screening mammography: a reassessment. Montréal (Canada): Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé (AETMIS); 2006.

Dest VM. Mammograms: when and how often? *RN.* 2004;67(6):26-30.

Di Maggio C, del Favero C, Frigerio A, Giuseppetti GM, Gozzi G, Lattanzio E, et al. "Charta senologica 2004". Approccio diagnostico alla patologia mammaria. *Radiol Med (Torino).* 2004;108(5-6):569-87.

Dietrich AJ, Tobin JN, Cassells A, Robinson CM, Greene MA, Sox CH, et al. Telephone care management to improve cancer screening among low-income women: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2006;144(8):563-71.

Duffy SW. Some current issues in breast cancer screening. *J Med Screen.* 2005;12(3):128-33.

Duffy SW, Agbaje O, Tabar L, Vitak B, Bjurstam N, Björnelid L. Estimates of overdiagnosis from two trials of mammographic screening for breast cancer. *Breast Cancer Research.* 2005;7:258-65.

Elmore JG, Reisch LM, Barton MB, Barlow WE, Rolnick S, Harris EL, et al. Efficacy of breast cancer screening in the community according to risk level. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(14):1035-43.

European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth Edition. Brussels - Luxembourg: Health & Consumer Protection Directorate-General. Office for Official Publications of the European Communities; 2006.

European Parliament Resolution, OJ C 68 E (18-03-2004), Breast Cancer in the European Union. Office for Official Publications of the European Communities; p.611.

Evans AJ, Kutt E, Record C, Waller M, Moss S. Radiological findings of screen-detected cancers in a multi-centre randomized, controlled trial of mammographic screening in women from age 40 to 48 years. *Clin Radiol.* 2006;61(9):784-8.

Feig SA. Screening mammography controversies: resolved, partly resolved, and unresolved. *Breast J.* 2005;11 Suppl 1:S3-6.





- Fenton JJ, Taplin SH, Carney PA, Abraham L, Sickles EA, D'Orsi C, et al. Influence of computer-aided detection on performance of screening mammography. *N Engl J Med.* 2007;356(14):1399-408.
- Ferrer S, Ramos M, Villaescusa JI, Verdú G, Salas MD, Cuevas MD. Modelling of the mammographic exposure conditions for radiological detriment study in the Valencian Breast Cancer Screening Programme. *Radiat Prot Dosimetry.* 2005;116(1-4 Pt 2):396-400.
- Fischer U, Hermann KP, Baum F. Digital mammography: current state and future aspects. *Eur Radiol.* 2006;16:38-44.
- Fischmann A, Siegmann KC, Wersebe A, Claussen CD, Müller-Schimpfle M. Comparison of full-field digital mammography and film-screen mammography: image quality and lesion detection. *Br J Radiol.* 2005;78(928):312-5.
- Fletcher SW. Screening average risk women for breast cancer. In: *UpToDate*, Rose BD (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA, 2006.
- Gabe R, Duffy SW. Evaluation of service screening mammography in practice: the impact on breast cancer mortality. *Ann Oncol.* 2005;16 Suppl 2:ii153-62.
- Gilbert FJ, Astley SM, McGee MA, Gillan MG, Boggis CR, Griffiths PM, et al. Single reading with computer-aided detection and double reading of screening mammograms in the United Kingdom National Breast Screening Program. *Radiology.* 2006;241(1):47-53.
- Giordano L, Giorgi D, Piccini P, Stefanini V, Castagno R, Senore C. Time trends of some indicators of mammography screening programmes in Italy, 1996-2003. *Epidemiol Prev.* 2006;30(1 Suppl 3):17-26.
- Given-Wilson R, Britton P. *Breast.* *Clin Radiol.* 2004;59(10):892-4.
- Gonçalves de Freitas A, Kemp C, Louveira MH, Fujiwara SM, Campo LF. Digital mammography: current view and future applications. *Radiol Bras.* 2006;39(4):287-96.
- Gorin SS, Ashford AR, Lantigua R, Hossain A, Desai M, Troxel A, et al. Effectiveness of academic detailing on breast cancer screening among primary care physicians in an underserved community. *J Am Board Fam Med.* 2006;19(2):110-21.
- Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.:CD001877. DOI: 10.1002/14651858.CD001877.pub.2.
- Grindel CG, Brown L, Caplan L, Blumenthal D. The effect of breast cancer screening messages on knowledge, attitudes, perceived risk, and mammography screening of African American women in the rural South. *Oncol Nurs Forum.* 2004;31(4):801-8.
- Grube BJ. Barriers to diagnosis and treatment of breast cancer in the





older woman. *J Am Coll Surg.* 2006;202(3):495-508.

Gur D, Sumkin JH, Rockette HE, Ganott M, Hakim C, Hardesty L, et al. Changes in breast cancer detection and mammography recall rates after the introduction of a computer-aided detection system. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(3):185-90.

Haakenson CP, Vickers KS, Cha SS, Vachon CM, Thielen JM, Kircher KJ, et al. Efficacy of a simple, low-cost educational intervention in improving knowledge about risks and benefits of screening mammography. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(6):783-91.

Hailey D. Digital mammography: an update [Issues in emerging health technologies, issue 91]. Ottawa (Canada): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2006.

Handel N, Silverstein MJ. Breast cancer diagnosis and prognosis in augmented women. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118(3):587-93.

Helvie MA, Hadjiiski L, Makariou E, Chan HP, Petrick N, Sahiner B, et al. Sensitivity of noncommercial computer-aided detection system for mammographic breast cancer detection: pilot clinical trial. *Radiology.* 2004;231(1):208-14.

Hofvind S, Thoresen S, Trelli S. Cumulative risk of a false positive recall in the Norwegian breast cancer screening program. *Cancer.* 2004;101:1501-7.

Houssami N, Cuzick J, Dixon JM. The prevention, detection, and management of breast cancer. *Med J Aust.* 2006;184(5):230-4.

Howard-McNatt M, Hughes KS, Schnaper LA, Jones JL, Gadd M, Smith BL. Breast cancer treatment in older women. *Surg Oncol Clin N Am.* 2005;14(1):85-102, vi.

Hukkinen K, Vehmas T, Pamilo M, Kivisaari L. Effect of computer-aided detection on mammographic performance: experimental study on readers with different levels of experience. *Acta Radiol.* 2006;47(3):257-63.

Humphrey LL, Helfand M, Chan BKS, Woolf SH. Breast cancer screening: A summary of the evidence for the US preventive services task force. *Ann Intern Med.* 2002;137:E347-67.

International Agency for Research on Cancer (IARC). Breast Cancer Screening. 1st ed. Lyon (France): IARC Press; 2002.

Kaplan CP, Crane LA, Stewart S, Juárez-Reyes M. Factors affecting follow-up among low-income women with breast abnormalities. *J Womens Health (Larchmt).* 2004;13(2):195-206.

Koomen M, Pisano ED, Kuzmiak C, Pavic D, McLelland R. Future directions in breast imaging. *J Clin Oncol.* 2005;23(8):1674-7.

Korde LA, Calzone KA, Zujewski J. Assessing breast cancer risk: genetic factors are not the whole story. *Postgrad Med.* 2004;116(4):6-4, 19.





Lampic C, Thurfjell E, Bergh J, Sjoden PO. Short- and long-term anxiety and depression in women recalled after breast cancer screening. *Eur J Cancer*. 2001;37(4):463-9.

Lewin JM, D'Orsi CJ, Hendrick RE, Moss LJ, Isaacs PK, Karellas A, et al. Clinical comparison of full-field digital mammography and screen-film mammography for detection of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179:671-7.

Lisby MD. Screening mammography in women 40 to 49 years of age. *Am Fam Physician*. 2004;70(9):1750-2.

Mandelblatt J, Kaufman E, Sheppard VB, Pomeroy J, Kavanaugh J, Canar J, et al. Breast cancer prevention in community clinics: will low-income Latina patients participate in clinical trials? *Prev Med*. 2005;40(6):611-8.

Martínez JF, Polanco C, Naranjo P, del Llano JE, Carreira C. Valoración económica de la mamografía digital vs convencional. *Rev Esp Econ Salud*. 2006;5(4):230-40.

McAlearney AS, Reeves KW, Tatum C, Paskett ED. Perceptions of insurance coverage for screening mammography among women in need of screening. *Cancer*. 2005;103(12):2473-80.

Ministerio de Sanidad y Consumo. La situación del cáncer en España. Madrid: Grupo de trabajo del Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III; 2005.

Moss S. Should women under 50 be screened for breast cancer? *Br J Cancer*. 2004;91(3):413-7.

Moss S, Waller M, Anderson TJ, Cuckle H. Randomised controlled trial of mammographic screening in women from age 40: predicted mortality based on surrogate outcome measures. *Br J Cancer*. 2005;92(5):955-60.

Moss S, Thomas I, Evans A, Thomas B, Johns L. Randomised controlled trial of mammographic screening in women from age 40: results of screening in the first 10 years. *Br J Cancer*. 2005;92(5):949-54.

Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9552):2053-60.

Nekolla EA, Griebel J, Brix G. Einführung eines Mammographiescreeningprogramms in Deutschland Erwägungen zu Nutzen und Risiko. *Radiologe*. 2005;45(3):245-54.

NHS Breast Screening Programme. Annual Review 2006. Sheffield (UK): NHS Cancer Screening Programme; 2006.

Norman SA, Localio AR, Zhou L, Weber AL, Coates RJ, Malone KE, et al. Benefit of screening mammography in reducing the rate of late-





stage breast cancer diagnoses (United States). *Cancer Causes Control*. 2006;17(7):921-9.

Nyström L. Screening mammography re-evaluated. *Lancet*. 2000;355(9205):748-9.

Nyström L, Andersson I, Bjurström N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*. 2002;359(9310):909-19.

Paci E, Warwck J, Falini P, Duffy SW. Overdiagnosis in service screening: should the increase in breast cancer incidence rates necessarily be a cause of concern? *J Med Screen*. 2004; 11:117-25.

Paci E, Ponti A, Zappa M, Patriarca S, Falini P, Delmastro G, et al. Early diagnosis, not differential treatment, explains better survival in service screening. *Eur J Cancer*. 2005;41:2728-34.

Paskett E, Tatum C, Rushing J, Michielutte R, Bell R, Long Foley K, et al. Randomized trial of an intervention to improve mammography utilization among a triracial rural population of women. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(17):1226-37.

Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med*. 2005;353(17):1773-83.

Poon EG, Haas JS, Louise Puopolo A, Gandhi TK, Burdick E, Bates DW, et al. Communication factors in the follow-up of abnormal mammograms. *J Gen Intern Med*. 2004;19(4):316-23.

Prinjha S, Evans J, McPherson A. Women's information needs about ductal carcinoma in situ before mammographic screening and after diagnosis: a qualitative study. *J Med Screen*. 2006;13(3):110-4.

Reddy DH, Mendelson EB. Incorporating new imaging models in breast cancer management. *Curr Treat Options Oncol*. 2005;6(2):135-45.

Rijnsburger AJ, van Oortmarsen GJ, Boer R, Draisma G, To T, Miller AB, et al. Mammography benefit in the Canadian National Breast Screening Study-2: a model evaluation. *Int J Cancer*. 2004;110(5):756-62.

Rutter DR, Steadman L, Quine L. An implementation intentions intervention to increase uptake of mammography. *Ann Behav Med*. 2006;32(2):127-34.

Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P, Bazzocchi M, Fausto A, Simonetti G, et al. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in Fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(4):1149-57.

Sarkeala T, Anttila A, Forsman H, Luostarinen T, Saarenmaa I, Hakama M. Process indicators from ten centres in the Finnish breast cancer screening programme from 1991 to 2000. *Eur J Cancer*. 2004;40(14):2116-25.





- Saywell RM Jr, Champion VL, Skinner CS, Menon U, Daggy J. A cost-effectiveness comparison of three tailored interventions to increase mammography screening. *J Womens Health (Larchmt)*. 2004;13(8):909-18.
- Schell MJ, Yankaskas BC, Ballard-Barbash R, Qaquish BF, Barlow WE, Rosenberg RD, et al. Evidence based target recall rates for screening mammography. *Radiology*. 2007;243:681-9.
- Skaane P, Skjennald A. Screen-film mammography versus full-field digital mammography with soft-copy reading: randomized trial in a population-based screening program--the Oslo II Study. *Radiology*. 2004;232(1):197-204.
- Skaane P, Skjennald A, Young K, Egge E, Jebsen I, Sager EM, et al. Follow-up and final results of the Oslo I Study comparing screen-film mammography and full-field digital mammography with soft-copy reading. *Acta Radiol*. 2005;46(7):679-89.
- Smith-Bindman R, Chu P, Miglioretti DL, Quale C, Rosenberg RD, Cutter G, et al. Physician predictors of mammographic accuracy. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(5):358-67.
- Smith-Bindman R, Ballard-Barbash R, Miglioretti DL, Patnick J, Kerlikowske K. Comparing the performance of mammography screening in the USA and the UK. *J Med Screen*. 2005;12:50-4.
- Tabar L, Vitak B, Yen MF, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. Number needed to screen: lives saved over 20 years of follow-up in mammographic screening. *J Med Screen*. 2004;11(3):126-9.
- Taylor P, Champness J, Given-Wilson R, Johnston K, Potts H. Impact of computer-aided detection prompts on the sensitivity and specificity of screening mammography. *Health Technol Assess*. 2005;9(6):iii, 1-58.
- Technology Evaluation Center (TEC). Blue Cross Shield Association (BCBS). Computer-aided detection (CAD) in mammography. Chicago, IL (US): Blue Cross and Blue Shield Association (BCBS); 2002;19(3).
- Technology Evaluation Center (TEC). Blue Cross Blue Shield Association (BCBS). Full-field digital mammography [monografía en Internet]. Chicago, IL (US) : Blue Cross Blue Shield Association (BCBS); 2006;20(16). Disponible en: http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/20/20_16.pdf
- Technology Evaluation Center (TEC). Blue Cross Shield Association (BCBS). Computer-aided detection with full-field digital mammography [monografía en Internet]. Chicago, IL (US): Blue Cross Blue Shield Association (BCBS); 2006;21(3). Disponible en: http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/21/21_03.pdf
- The Swedish Organized Service Screening Evaluation Group. Reduction in breast cancer mortality from organized service screening with mamography: 1. Further confirmation with extended data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:45-51.





Wadden N, Doyle GP. Breast cancer screening in Canada: a review. *Can Assoc Radiol J.* 2005;56(5):271-5.

Weaver DL, Rosenberg RD, Barlow WE, Ichikawa L, Carney PA, Kerlikowske K, et al. Pathologic findings from the Breast Cancer Surveillance Consortium: population-based outcomes in women undergoing biopsy after screening mammography. *Cancer.* 2006;106(4):732-42.

Weinmann S, Taplin SH, Gilbert J, Beverly RK, Geiger AM, Yood MU, et al. Characteristics of women refusing follow-up for tests or symptoms suggestive of breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005;(35):33-8.

West DS, Greene P, Pulley L, Kratt P, Gore S, Weiss H, et al. Stepped-care, community clinic interventions to promote mammography use among low-income rural African American women. *Health Educ Behav.* 2004;31(4 Suppl):29S-44S.

Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of overdiagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ.* 2006;332(7543):689-92.

Zahl PH, Strand BH, Maehlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. *BMJ.* 2004;328(7445):921-4.

Zwahlen M, Bopp M, Probst-Hensch NM. Mammography screening in Switzerland: limited evidence from limited data. *Swiss Med Wkly.* 2004;134(21-22):295-306.

8. Anexos

8.1. Anexo 1: Tablas

Tabla 1. Resultados de la validez de los distintos estudios (AETMIS)

ESTUDIO	Validez Puntuación
• Canada 1980a: National Breast Screening Study 1: mujeres de 40-49 años (NBSS-1)	4
• Canada 1980b: National Breast Screening Study 2: mujeres de 50-49 años (NBSS-2)	4
• Malmö 1976: Malmö Mammographic Screening Trial (Sweden)	3
• Stockholm 1981: Stockholm Mammographic Screening Trial (Sweden)	2
• Göteborg 1982: Gothenburg Breast Screening Trial (Sweden)	1,5
• New York 1963: Health Insurance Plan Trial (HIP)	1,5
• Two County trials Sweden 1977	0,5
• Edinburgh Randomised Trial of Screening for Breast Cancer 1979	0,5



**Tabla 2. Mortalidad por cáncer de mama en mujeres < 50 *(GOTZSCHE)**

Estudios	< 50 a los 7 años seguimiento		< 50 a los 13 años seguimiento	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%
A: EC aleatorización adecuada				
Canada 1980a	1,36	0,83 – 2,21	0,97	0,74 – 1,27
Malmö 1976	1,29	0,74 – 2,25	0,52	0,22 – 1,20
B: EC aleatorización subóptima				
Göteborg 1982	0,73	0,26 – 2,00	0,70	0,46 – 1,06
Kopparberg 1977	0,79	0,32 – 1,93	0,72	0,38 – 1,37
New York 1963	0,82	0,54 – 1,24	0,78	0,56 – 1,08
Stockholm 1981	0,80	0,39 – 1,63	0,96	0,48 – 1,91
Östergötland 1978	1,13	0,48 – 2,67	1,03	0,58 – 1,84
Malmö II 1978	0,75	0,46 – 1,24		

* Malmö < 55 años

Tabla 3. Resumen Mortalidad por cáncer de mama en mujeres < 50 *(GOTZSCHE)

Estudios	RR (cribado vs. control)	IC 95%
A: Canadá y Malmö		
7 años de seguimiento	1,33	0,92-1,92
13 años de seguimiento	0,91	0,71-1,18
B: Goteborg, Nueva York, Estocolmo y Two-County (Malmö II a los 7 años)		
7 años de seguimiento	0,81	0,63-1,05
13 años de seguimiento	0,80 ^a	0,64-0,98
C: Total		
7 años de seguimiento	0,96	0,78-1,18
13 años de seguimiento	0,84 ^a	0,72-0,99

* Malmö < 55 años ^a p < 0,05

**Tabla 4. Resumen de los resultados sobre mortalidad por cáncer de mama (AETMIS)**

Estudios	Todas las edades		Mujeres jóvenes < 50*		Mujeres ≥ 50**	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%	RR	IC 95%
Nbss-1	0,97	0,74-1,27	0,97	0,74-1,27	-	
Malmö	0,82	0,59-1,15	1,01	0,58-1,77	0,73	0,48-1,11
Nbss1 + Malmö	0,91	0,74-1,12	0,98	0,77-1,25	-	
Stockholm	0,74	0,50-1,10	1,08	0,54-2,17	0,62	0,38-1,00
Nbss1+ Stockholm	0,87	0,72-1,05	0,99	0,79-1,25	0,68	0,49-0,94
Göteborg	0,79	0,58-1,08	0,65	0,40-1,05	0,91	0,61-1,36
Nbss1 + Göteborg	0,85	0,72-0,99	0,92	0,74-1,13	0,76	0,59-0,98
Hip	0,77	0,61-0,98	0,75	0,50-1,11	0,79	0,58-1,07
Nbss1 + Hip	0,82	0,72-0,94	0,88	0,73-1,05	0,77	0,64-0,94
Tcs	0,67	0,56-0,79	0,93	0,63-1,36	0,62	0,51-0,75
Nbss1 + Tcs	0,76	0,69-0,85	0,89	0,75-1,05	0,69	0,60-0,79
Edinburgh	0,78	0,62-0,97	0,75	0,48-1,18	0,79	0,61-1,02
Nbss1 + Edinburgh ALL	0,77	0,70-0,84	0,87	0,74-1,01	0,71	0,63-0,80

* Malmö < 55 años ** Malmö ≥ 55

Tabla 5. Mortalidad por cáncer de mama en el grupo de intervención y grupo control por período de tiempo (UK Trial. MOSS)

	Grupo intervención			Grupo control			Intervención vs. control
	Mujeres año	nº	Tasa por 1.000 mujeres año	Mujeres año	nº	Tasa por 1.000 mujeres año	
	RR (IC 95%)						
0-5 años	267.930	26	0,10	532.206	65	0,12	0,79 (0,48-1,27)
5-15 años	310.460	79	0,25	617.173	186	0,30	0,84 (0,64-1,10)





Tabla 6. Resumen mortalidad por cáncer de mama en mujeres ≥ 50 ** (GOTZSCHE)		
Estudios	RR (cribado vs. control)	IC 95%
A: Canadá y Malmö		
7 años de seguimiento	0,88	0,64-1,20
13 años de seguimiento	0,94	0,77-1,15
B: Goteborg, Nueva York, Estocolmo y Two-County		
7 años de seguimiento	0,67 ^a	0,56-0,81
13 años de seguimiento	0,70 ^a	0,62-0,80
C: Total		
7 años de seguimiento	0,72 ^a	0,62-0,85
13 años de seguimiento	0,77 ^a	0,69-0,86

** Malmö ≥ 55 ^a $p < 0,05$

Tabla 7. Mortalidad por cáncer de mama global (GOTZSCHE)		
Estudios	RR (cribado vs. control)	IC 95%
A: Canadá y Malmö		
7 años de seguimiento	1,05	0,83-1,33
13 años de seguimiento	0,93	0,80-1,09
B: Goteborg, Nueva York, Estocolmo y Two-County		
7 años de seguimiento	0,71	0,61-0,83
13 años de seguimiento	0,75	0,67-0,83
C: Total		
7 años de seguimiento	0,80	0,70-0,91
13 años de seguimiento	0,80	0,73-0,88



**Tabla 8. Resumen mortalidad por todos los cánceres (GOTZSCHE)**

Estudios	RR (cribado vs. control)	IC 95%
A: Canadá 1980a, Canadá 1980b y Malmö	1,02	0,95-1,10
B: Nueva York y Two-County	0,99	0,93-1,06

Tabla 9. Resumen mortalidad por todas las causas (GOTZSCHE)

Estudios	RR (cribado vs. control)	IC 95%
A: Canadá 1980a, Canadá 1980b y Malmö		
7 años de seguimiento	0,99	0,94-1,05
13 años de seguimiento	1,00	0,96-1,04

8.2. Anexo 2: Mamografía

Tabla 1. Estudios comparativos MDCC vs. MC*

Estudio/País	Nº mujeres examinadas	Nº de cánceres detectados			Tasa de rellamada
		MD y MC	MD	MC	
Lewin, USA ¹	4.489 (MDCC y MC)	18	9	15	MDCC 11,8% MC 14,9%
Oslo I, Noruega	3.683 (MDCC y MC)	20	3	8	MDCC 4,6% MC 3,5%
Oslo I (2 años de seguimiento), Noruega ²	3.683 (MDCC y MC)	20	7	11	NC
Oslo II, Noruega ³	MDCC 6997 MC 17991 Randomizado	NA	41 (0,59%)	73 (0,41%)	MDCC 3,8% MC 2,7%
DMIST, USA ⁴	42.760 (MDCC y MC)	122	63	52	MDCC y MC 8,4%

* Adaptado de Hailey D. Digital mammography: an update (Issues in emerging health technologies issue 91). Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health:2006.

1. Lewin et al. 2002

2. Skaane et al. 2005

3. Skaane et al. 2004

4. Pisano 2005

NA= No aplicable NC= No consta





8.3. Anexo 3: Estrategia de búsqueda

Medline:

((("Breast Neoplasms"[MeSH])) OR ((Breast Cancer)))
AND (((("Mass Screening"[MeSH])) OR ((("Program
Evaluation"[MeSH])) OR ((("Mammography"[MeSH])) AND
"Efectiveness"))

Limits: All Adult: 19+ years, English, French, German, Italian, Spanish,
published in the last 3 years, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideli-
ne, Randomized Controlled Trial, Review, Female, Humans



Descripción del cribado del cáncer en España

Proyecto DESCRIC

CÁNCER DE COLON



Índice

CAPITULO I. Situación del cribado de cáncer colorrectal en España

1. Introducción	133
2. Antecedentes de estrategias de detección precoz de cáncer colorrectal en España, de riesgo alto y medio	134
3. Metodología de la recogida de información	136
3.1. Objetivos	136
3.2. Metodología	138
4. Descripción de la situación actual de las estrategias de cribado en España	138
Riesgo poblacional	141
Programa piloto de detección precoz de cáncer colorrectal de Cataluña	142
Programa piloto de detección precoz de cáncer colorrectal de la Comunidad Valenciana	142
Programa piloto de detección precoz de cáncer colorrectal de Murcia	142
5. Resultados preliminares de los programas poblacionales	144
6. Discusión-Conclusiones	146
7. Bibliografía	149

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Recomendaciones sobre cáncer de colon y recto en los Planes Oncológicos de las Comunidades Autónomas	136
Tabla 2. Programas poblacionales, programas de riesgo alto (seguimiento de adenomas, alto riesgo y consejo genético) por Comunidades Autónomas	139
Tabla 3. Comunidades Autónomas con programas para población de riesgo alto	140
Tabla 4. Programas piloto de cribado poblacional de cáncer de colon y recto	141
Tabla 5. Resultados preliminares, programas poblacionales de cáncer colorrectal	145

CAPITULO II. Revisión de la evidencia científica: cribado del cáncer colorrectal en población de riesgo medio

1. Introducción	151
1.1. Epidemiología del cáncer colorrectal	151
1.2. Factores de riesgo	152





1.3. Cribado en el Cáncer colorectal	154
1.4. Técnicas de cribado	156
1.5. Participación en los programas de cribado	159
2. Objetivos	159
3. Metodología	160
3.1. Búsqueda bibliográfica	160
3.2. Criterios de selección de los artículos	160
3.3. Síntesis de la evidencia	162
3.4. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos	162
4. Resultados de la búsqueda	163
5. Análisis de la evidencia sobre eficacia del cribado de CCR	164
5.1. Estudios que evalúan los test de sangre oculta en heces (TSOH)	164
5.2. Estudios que evalúan la sigmoidoscopia flexible como única técnica de cribado	167
5.3. Estudios que evalúan la colonoscopia convencional como estrategia primaria de cribado	169
5.4. Estudios que evalúan la colonoscopia virtual con tomografía, colonografía por tomografía computarizada (CTC)	172
5.5. Estudios que evalúan varias técnicas de cribado y/o combinan diferentes estrategias	176
6. Conclusiones	179
7. Bibliografía	182
8. Anexos	185
8.1. Anexo 1. Estudios primarios que evalúan los TSOH	185
8.2. Anexo 2. Estudios primarios que evalúan la sigmoidoscopia flexible versus no cribado	192
8.3. Anexo 3. Estudios primarios que evalúan varias técnicas de cribado	197

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tasas de incidencia y mortalidad del CCR, ajustadas por población mundial y desagregadas por género, en los países europeos	153
Tabla 2. Recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano	155
Tabla 3. Test inmunológicos comercializados	157
Tabla 4. Niveles de evidencia científica según la clasificación de SIGN	162





Tabla 5. Resultados de los estudios primarios evaluados sobre los TSOH	166
Tabla 6. Resultados de los estudios primarios evaluados sobre la sigmoidoscopia flexible	168
Tabla 7. Resultados de los estudios sobre la colonoscopia	171
Tabla 8. Resultados de los estudios sobre CTC en población de riesgo medio	174
Tabla 9. Resultados de los estudios sobre CTC en población de riesgo medio	175
Tabla 10. Resultados de los estudios primarios evaluados sobre varias técnicas de cribado	177





Capítulo I. Situación del cribado de cáncer colorrectal en España

Dolores Salas Trejo, Mercè PerisTuser,
Josep Alfons Espinás y Francisco Perez Riquelme

1. Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es un problema de salud importante en nuestro país, representa el segundo cáncer más frecuente en incidencia y mortalidad en la mayoría de los países desarrollados. En España, se diagnostican 19.000 nuevos casos anuales y si se consideran ambos sexos en conjunto, ocupa el primer lugar en incidencia y representa la segunda causa de muerte por cáncer, que supone el 12,6% de todos los cánceres en varones y el 14,1% en mujeres¹. El riesgo acumulado de desarrollar un CCR a lo largo de la vida es superior al 5% y el riesgo de muerte por CCR es del 2,7%², similar al de EE.UU., pero mientras que en este país la tasa de incidencia parece que comienza a decrecer, la mayoría de los países europeos, incluida España, presenta una tendencia al alza. Se presenta con mayor frecuencia en edades avanzadas como consecuencia de alteraciones genéticas producidas a lo largo de los años por la influencia de factores ambientales; sin embargo, aproximadamente un 5-6% son debidos a la presencia de genes de predisposición hereditaria al cáncer de presentación más temprana y alrededor de un 15-20% responden a un patrón de agregación familiar. La supervivencia del CCR está muy relacionada con la extensión del tumor en el momento del diagnóstico.

La prevención primaria de esta enfermedad no siempre es fácil debido al desconocimiento de la población de los principales factores de riesgo o la dificultad de modificar determinados factores de riesgo conocidos (ejercicio físico, cambios de dieta, tabaquismo, etc.)^{3,4}. Es por ello que se plantea la necesidad de combinarlas con otras estrategias de prevención secundaria o detección precoz.

El beneficio del cribado se fundamenta en la suposición que la aplicación de un tratamiento de forma precoz mejora el pronóstico de la enfermedad en comparación con un tratamiento iniciado más tardío. En el caso de lesiones precursoras, suponemos que su eliminación (p.ej. pólipos colorrectales) evita la aparición de la enfermedad y por tanto la muerte por esa neoplasia⁵.





2. Antecedentes de estrategias de detección precoz de cáncer colorrectal en España, de riesgo alto y medio

En la actualidad, distintos organismos están recomendando activamente la puesta en marcha de programas de cribado poblacional en el CCR, entre ellos destaca la recomendación del Consejo de la Unión Europea a sus Estados miembros basados en el Código Europeo Contra el Cáncer⁶. La prueba que recomiendan estos últimos es el test de detección de sangre oculta en heces (SOH) en hombres y mujeres de 50 a 74 años, con carácter bienal.

El proyecto de Propuesta de Estrategia del Cáncer del Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad (2006) en relación al CCR establece como objetivos: a) fomentar la realización de estudios piloto de cribado poblacional, utilizando sangre oculta en heces que permitan concluir, en el plazo más breve posible, la mejor estrategia de implantación de un programa de carácter poblacional, b) garantizar el seguimiento correcto de las personas que presenten pólipos adenomatosos considerados de riesgo o enfermedad inflamatoria del intestino, c) favorecer el acceso a las unidades especializadas de carácter multidisciplinario en las que se evalúe el riesgo individual y familiar, e incluir la recomendación de la realización de estudio genético a las personas con riesgo de cáncer hereditario⁷.

En los últimos 20 años se han realizado algunos estudios para valorar la viabilidad y utilidad del cribado de cáncer colorrectal en Albacete (4.986 personas), Canarias (5.000), Navarra (22.541) y Cataluña con diversas experiencias, pero todas ellas con un pequeño número de población⁸.

Actualmente, existen programas de cribado para CCR con detección de SOH en diferentes fases de desarrollo en Cataluña desde el año 2000, Valencia desde el año 2005 y Murcia de inicio más reciente.

Los planes oncológicos publicados en los últimos años por algunas Comunidades Autónomas, incluyen entre sus objetivos y acciones el compromiso de realizar estudios piloto de cáncer de colon y recto y el desarrollo de estrategias para la atención de individuos y familias de alto riesgo (tabla 1).

En Cataluña, el Plan Director de Oncología actual establece como prioridad dentro de las actuaciones de lucha contra el cáncer incrementar las acciones sistemáticas de prevención del cáncer y, en este sentido, propone la realización de una “prueba piloto de cribado de CCR: evaluar los resultados y recomendar su extensión, si es pertinente”, así mismo propone la “identificación de individuos y familias de elevada agregación familiar que puedan beneficiarse de estrategias preventivas específicas de consejo genético en cáncer”⁹. El Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña decidió





la realización de una prueba piloto de cribado de CCR en el año 2.000, con el objetivo de determinar la aceptación y la viabilidad, desde el punto de vista organizativo y de recursos, de un programa de cribado de CCR.

El plan oncológico de la Comunidad Valenciana (2002-2006) planteaba, entre las prioridades, incrementar la detección precoz de cáncer de colon y recto en grupos de riesgo según evidencia científica y, en concreto, “realizar un estudio piloto del cribado en dos áreas de salud para estudiar la viabilidad, eficacia y eficiencia”; este programa se inició a finales del año 2005. La actualización de este plan oncológico 2007-2010 recoge la ampliación progresiva del programa poblacional de detección precoz de cáncer colorrectal¹⁰.

En la Región de Murcia, el Plan de Salud 2003-07 incluye entre sus objetivos “revisión de las estrategias y efectividad de los programas de detección precoz del cáncer colorrectal, y evaluación de la aceptación y participación en un área piloto seleccionada entre las de mayor incidencia”. En 2004 se presentó el informe en el que se revisan las evidencias y se recomienda la puesta en marcha de un estudio piloto de prevención secundaria del cáncer de colon y recto mediante la determinación sistemática (cada dos años) de sangre oculta en heces y colonoscopia óptica con sedación y resección de pólipos en los positivos. Este proyecto se inicia a principios de 2006.

Respecto al cribado de cáncer colorrectal para población de alto riesgo, la aplicación clínica de los avances científicos que se están produciendo en el ámbito de la genética en cáncer permite identificar individuos y familias de alto riesgo de desarrollar un cáncer con la finalidad de ofrecer asesoramiento y consejo genético en predisposición hereditaria al cáncer, realizando una valoración individualizada del riesgo, recomendando estrategias de prevención y cribado, adecuadas al riesgo estimado que hayan demostrado su efectividad en la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer.

Algunas Comunidades Autónomas, Castilla y León, Cataluña, Comunidad Valenciana y más recientemente la Comunidad de Madrid, han creado e implantado unidades de consejo genético en cáncer hereditario y familiar. El Plan Director de Oncología de Cataluña ha elaborado una oncoguía de consejo y asesoramiento genético en cáncer hereditario con el objetivo de mejorar la atención a la población de alto riesgo de desarrollar cáncer basada en la mejor evidencia científica¹¹.





Tabla 1. Recomendaciones sobre cáncer de colon y recto en los Planes Oncológicos de las Comunidades Autónomas

Comunidad Autónoma	Plan Oncológico: Recomendación	Actuación	Estado
Andalucía	- Realizar estudios piloto para evaluar los resultados de diferentes técnicas de cribado en áreas de mayor mortalidad		
Castilla y León	- Diseñar un protocolo de detección precoz en población de alto riesgo - Incluir en la cartera de actividades de prevención del adulto de Atención Primaria, búsqueda activa de casos con factores de riesgo		
Galicia	- Población de alto riesgo: rectosigmoidoscopia o colonoscopia según casos - Población "no" alto riesgo, mayores de 50 años: se evaluará la efectividad y factibilidad de un programa poblacional organizado		
Navarra	- Elaborar y aplicar el programa de detección precoz en la población de alto riesgo - Diseñar y promover un programa piloto de detección precoz		
Comunidad Valenciana	- Incrementar la detección precoz en grupos de riesgo según evidencia científica - Realizar un estudio piloto del cribado en dos áreas de salud para estudiar la viabilidad, eficacia y eficiencia - Crear unidades de consejo genético en cáncer	Estudio piloto Implantación programa consejo genético en cáncer	Inicio 2006 Inicio 2005
Cataluña	- Implementar consejo genético para la identificación y valoración de la población de alto riesgo Implementar un programa piloto poblacional de detección precoz de cáncer colorrectal Prevista la implementación progresiva del cribado con PDSOF en Cataluña	Oncoguía sd. cáncer hereditario y consejo genético (2006) Estudio piloto CCR	Inicio 1998 Inicio 2000 1ª y 2ª ronda finalizadas 3ª ronda marcha

3. Metodología de la recogida de información

3.1. Objetivos

Este estudio tiene como objetivo analizar la situación respecto al nivel de desarrollo de las diferentes estrategias para la detección precoz de cáncer colorrectal en las Comunidades Autónomas de España.





Se pretende poder realizar una descripción de la existencia o no de estrategias organizadas, nivel de implantación, criterios metodológicos y resultados preliminares obtenidos por algunas de las experiencias que ya se están aplicando.

Las estrategias para el diagnóstico precoz de cáncer de colon y recto, deben adaptarse a los diferentes perfiles de riesgo de los individuos. Habitualmente se dirigen a dos grupos de población: grupos de riesgo alto y grupos de riesgo medio o poblacional (individuos de edad ≥ 50 años sin factores de riesgo adicionales).

Riesgo alto

- Personas con riesgo incrementado de tener cáncer colorrectal por haber sido diagnosticado de pólipos adenomatosos o enfermedad de Crohn y/o colitis ulcerosa, o por pertenecer a familias con agregación familiar de cáncer. Estas personas tienen un riesgo incrementado de padecer cáncer de colon y recto, por ello deberían estar incluidos en programas de seguimiento específico, normalmente a través de colonoscopia.
- Personas con antecedentes personales y/o familiares de cáncer de colon y recto que cumplan criterios de alto riesgo de cáncer hereditario. El objetivo de estas estrategias es identificar a aquellas personas y familias en las que uno de los factores de riesgo para la aparición del cáncer es el hereditario, para poder aplicar medidas preventivas encaminadas a evitar la aparición de la enfermedad o diagnosticarla precozmente en los miembros sanos de la familia, así como ofrecer asesoramiento genético y apoyo clínico y psicológico a pacientes y familiares. Entre los síndromes o enfermedades que se han descrito como hereditarias, se encuentran la *poliposis adenomatosa familiar* y el *cáncer colorrectal hereditario no polipósico*.

Riesgo poblacional

- Personas de edad ≥ 50 años sin factores de riesgo adicionales, en este caso, la estrategia de prevención recomendada son los programas poblacionales de detección precoz de CCR. Existe la recomendación del Consejo de la Unión Europea de realizar estudios piloto de cribado poblacional utilizando la detección de la sangre oculta en heces, en mujeres y hombres con edades comprendidas entre 50 y 74 años.

Las estrategias dirigidas a ambos grupos tienen en común la finalidad de poder realizar un diagnóstico precoz, con el fin de poder dar un tratamiento adecuado y disminuir la incidencia de estadios avanzados en el diagnóstico de esta enfermedad y por lo tanto disminuir la mortalidad por esta causa.





3.2. Metodología

En el mes de febrero del 2007 se realizó en Murcia, un *panel de expertos para la planificación y puesta en marcha de programas organizados de base poblacional para la prevención de cáncer de colon y recto*, en dicho panel se debatieron tres aspectos fundamentales relacionados con el desarrollo de este tipo de programas: organización y gestión, evaluación y sistemas de información, y confirmación diagnóstica.

Las conclusiones de esta reunión de expertos han servido de base para la elaboración de los cuestionarios para la recogida de la información y para la formulación de los indicadores de resultados de los programas piloto.

Para recoger la información se ha elaborado un cuestionario, tomando como referencia el cuestionario de la red de cribado de cáncer de mama, adaptado a las estrategias específicas de abordaje de cáncer colon y recto, así como indicadores utilizados en otros programas poblacionales de cribado de cáncer colorrectal de otros países.

Este cuestionario distingue entre diferentes tipos de estrategias: identificación y seguimiento de grupos riesgo alto y programas de cribado poblacional.

Respecto a las estrategias de alto riesgo, el cuestionario recoge datos referidos a: criterios de inclusión, existencia de unidades especializadas, técnica utilizada.

En cuanto a las estrategias de cribado poblacional, se incluye información sobre: criterios de inclusión, población diana, sistema de invitación, test, periodicidad, criterios de positividad, número de centros donde se realiza la confirmación diagnóstica, etc.

Por otra parte se ha elaborado un conjunto mínimo de indicadores para la evaluación de los programas de cribado poblacional, estos indicadores se han remitido a las Comunidades, que ya están desarrollando un programa piloto de cáncer colorrectal, se presentan resultados preliminares de estos programas.

4. Descripción de la situación actual de las estrategias de cribado en España

Siguiendo las recomendaciones de la Unión Europea y de las estrategias en cáncer del SNS, en algunas Comunidades Autónomas se han iniciado programas poblacionales de detección precoz de cáncer colorrectal y se han establecido programas y pautas de actuación preventivas para grupos de alto riesgo, aunque existe un diferente grado de desarrollo.





Tabla 2. Programas poblacionales, programas de riesgo alto (seguimiento de adenomas, alto riesgo y consejo genético) por Comunidades Autónomas

Comunidad Autónoma	Programa poblacional	Previsto	Riesgo alto		Duración proyecto	Observaciones
			Seguimiento alto riesgo	Programa consejo genético		
Andalucía	no	sí				Iniciar piloto 2007
Aragón	no	no	sí	no	indefinido	Proceso de análisis
Asturias	no	sí	sí	no		
Baleares	no	sí				
Canarias	no	sí				Objetivo del II Plan Salud
Cantabria	no	no				
Cataluña	sí		sí	sí	indefinido	
Castilla-La Mancha	no					
Castilla y León	no	sí	sí	sí (dos unidades)	indefinida	
Comunidad Valenciana	sí		sí	sí (cuatro unidades)	indefinido	
Galicia	no	sí				
Extremadura	no	sí				
Madrid	no	sí	sí	sí (dos unidades)	indefinido	2008, inmunológico
Murcia	sí		no	no	indefinido	Está en proceso un programa de alto riesgo y de consejo genético
Navarra	no		sí			Se hizo un piloto en el 2002
Rioja	no	no				
País Vasco	no	sí				Se ha creado grupo de expertos

Los resultados que se describen en este capítulo se han obtenido de los cuestionarios cumplimentados por los responsables de este tipo de programas en las Comunidades Autónomas. No se dispone de información sobre Ceuta y Melilla.





En la actualidad, existen tres Comunidades Autónomas que están desarrollando programas piloto de cribado poblacional de cáncer de colon y recto: Cataluña, Comunidad Valenciana y Murcia. Otras nueve Comunidades tienen previsto iniciar programas de este tipo a corto plazo: Andalucía (2007), Asturias, Baleares, Canarias, Castilla y León, Galicia, País Vasco, Extremadura y Madrid (2008) (tabla 2).

Así mismo, algunas de las Comunidades que están desarrollando programas poblacionales: Cataluña, Comunidad Valenciana, disponen de programas o protocolos específicos para el cribado de individuos y familias de alto riesgo. Además las Comunidades de Aragón, Asturias, Castilla y León, Madrid y Navarra también declaran tener programas para las personas identificadas de alto riesgo (tabla 3). El test de elección para el seguimiento de personas de riesgo alto es la colonoscopia.

Algunas Comunidades Autónomas hacen referencia a guías de práctica clínica ya elaboradas o en proceso de elaboración en sus Comunidades, en estas guías se protocolizan estas actividades (Asturias, Cataluña y Valencia).

Respecto a los programas de consejo genético en cáncer familiar, las Comunidades de Cataluña, Comunidad Valenciana, Madrid y Castilla y León tienen en marcha programas con unidades específicas dedicadas al consejo genético en cáncer familiar. La Comunidad de Murcia, está en proceso de desarrollar esta estrategia.

Estas Comunidades disponen de oncogúas, programas o protocolos elaborados en los que se describe los criterios de inclusión, la metodología y organización de estas actividades.

Tabla 3. Comunidades Autónomas con programas para población de riesgo alto

Comunidad Autónoma	Seguimiento alto riesgo	Especificar (alto riesgo)	Programa consejo genético
Aragón	sí	familiares de pacientes con cáncer o síndromes hereditarios. Sector I,II,III	no
Asturias	sí	guía cáncer colon	no
Castilla y León	sí		sí (dos unidades)
Cataluña	sí	oncoguía	sí
Comunidad Valenciana	sí	oncoguía	sí (cuatro unidades)
Madrid	sí	criterios alarma (15 días)	sí (dos unidades)
Murcia	no		no, en proceso elaboración
Navarra	sí		





Riesgo poblacional

Actualmente se están desarrollando programas piloto de cribado poblacional en tres Comunidades Autónomas. A continuación se describen estos programas.

Tabla 4. Programas piloto de cribado poblacional de cáncer de colon y recto			
Comunidad Autónoma	Cataluña	Murcia	Comunidad valenciana
Año inicio	2000	2006	2005 (diciembre)
Fuente datos	tarjeta sanitaria	PERSAN	Sistema Información Poblacional (incluye padrón)
Edad población diana	50-69	50-69	55-69*
Población diana	67.239	32.829	106.626
Población citada (31/12/2006)	66.534	16.616	44.924
Sistema citación	carta personalizada	carta personalizada	carta personalizada
Test actual	SOH Guayaco	SOH Inmunoquímico	SOH Guayaco
Test futuro	SOH Inmunoquímico	el mismo	SOH Inmunoquímico
Criterios positividad	5 ó 6 ventanas positivas	> 100 nanogramos/ml	5 ó 6 ventanas positivas
Periodicidad	dos años	dos años	dos años
Nº centros interpretación test	uno	uno	en Atención Primaria en el futuro uno por departamento
Nº hospitales	uno	uno	tres
Recursos para colonoscopias	con recursos específicos	mixto (recursos de los hospitales y habilitados para el programa)	mixto (recursos de los hospitales y habilitados para el programa)
Experiencia mínima	experiencia reconocida	digestólogo	digestólogo con experiencia
Tipo de sedación	superficial	superficial y profunda	según protocolo
Control de calidad	Indicadores de calidad	indicadores de calidad	indicadores de calidad
Observaciones			* un grupo de 70-74





Programa piloto de detección precoz de cáncer colorrectal de Cataluña

En febrero de 2000, la Conselleria de Salut de Cataluña puso en marcha un programa piloto de detección precoz de cáncer colorectal con el objetivo de evaluar la factibilidad de un programa de este tipo en nuestro entorno. El programa se dirige a los hombres y mujeres entre 50 y 69 años de riesgo poblacional. Se emplea como prueba de cribado la prueba de sangre oculta en heces (guayaco). La frecuencia de cribado es bienal.

La población diana se identifica a partir de un sistema de información de base poblacional. La invitación a participar en el programa se hace mediante una carta nominal acompañada de un opúsculo informativo incluyendo información sobre el programa de detección precoz de cáncer de colon y recto, incidiendo en los beneficios, riesgos y limitaciones del cribado. A las 6 semanas, en caso de no recibir respuesta, se manda una carta recordatorio, insistiendo en la importancia de la detección precoz del cáncer colorrectal.

Para la prueba de cribado se utilizan 2 muestras de 3 deposiciones sucesivas sin restricción dietética inicial. A los casos positivos a PDSOH se les ofrece la realización de una colonoscopia bajo sedación. En función del resultado de la colonoscopia se recomendará la periodicidad del seguimiento. Si ésta es normal, se les vuelve a incluir en el programa para realizar nuevo cribado a los 10 años. Si el resultado es un adenoma deberán seguir controles con colonoscopias de acuerdo con el protocolo de seguimiento del programa. En caso de cáncer invasivo el diagnóstico y tratamiento se realizan en el hospital de referencia.

La población diana (varones y mujeres entre 50 y 69 años) en la primera ronda fue de 63.880 personas, de 66.534 en la segunda ronda y de 67.601 en la tercera ronda. La participación ha mostrado un incremento en la segunda y tercera ronda (actualmente en curso) en relación a la primera, observándose una amplia variación en la participación entre las diferentes áreas básicas de salud. Las tasas de detección y los valores predictivos positivos han sido los esperables de acuerdo con las tasas de incidencia en España y los resultados de los ensayos clínicos¹².

Programa piloto de detección precoz de cáncer colorrectal de la Comunidad Valenciana

En diciembre de 2005, la Conselleria de Sanidad de la Comunitat Valenciana puso en marcha un estudio piloto de prevención del cáncer colorrectal. El estudio va dirigido a hombres y mujeres de 50 a 69 años (un grupo de 70 a 74), alrededor de 106.000 personas de los Departamentos de Salud 04, 07 y 13. La fuente de datos poblacional es el Sistema de Información Poblacional (SIP), que incluye a toda la población empadronada en la Comunidad, independientemente del sistema de aseguramiento.





Los centros de salud pública (técnico de salud pública responsable del programa y los recursos administrativos) de cada departamento remiten a la población diana una carta nominal informativa del Conseller de Sanidad acompañada de un tríptico informativo y una tarjeta de aceptación para participar en el programa ya franqueada para su envío por correo al centro de salud pública o bien para llevar de forma personalizada al centro de salud. A aquellas personas que aceptan participar se les remite desde el centro de salud pública el test de sangre oculta en heces (TSOH) junto con las instrucciones para la toma de las muestras. Una vez recogidas las muestras, los usuarios las depositan en las urnas que están habilitadas para este fin en los centros de salud y consultorios participantes.

Con la finalidad de conocer cuál es el mejor método de participación, se han seleccionado dos zonas de salud en los que se aplica una segunda opción de “invitación-participación”; en esta opción toda la población diana de 50 a 74 años recibe el material para la recogida de las muestras en la primera carta que se les remite junto con el folleto informativo.

Los TSOH son analizados en el centro de salud correspondiente, por personal del centro de salud que ha sido formado por el laboratorio del hospital de referencia.

Los resultados del TSOH negativos (ausencia de sangre oculta en heces) se comunican por carta, así como los errores técnicos que imposibiliten el procesado del test, en cuyo caso se indica de nuevo la prueba como si fuera la primera vez.

Las personas con resultado TSOH positivo (presencia de sangre en heces) o resultado dudoso se les notifica a través de su médico de cabecera, el cual informa al paciente del significado del resultado de positividad del TSOH y de la indicación de la colonoscopia como prueba diagnóstica.

La colonoscopia, si procede, se llevará a cabo en las unidades de endoscopias de los tres hospitales de referencia.

Programa piloto de detección precoz de cáncer colorrectal de Murcia
El proyecto piloto ha sido diseñado siguiendo las recomendaciones de un grupo de expertos que elaboró el informe sobre la prevención del cáncer de colon y recto y debe permitir obtener la información necesaria para responder a las cuestiones planteadas por dicho grupo. Las características básicas del mismo son:

Población diana: hombres y mujeres entre 50 y 69 años.

Prueba de cribado: test inmunoquímico para la determinación de sangre oculta en heces, dos determinaciones en dos días sucesivos.





Periodicidad: bienal.

Prueba de confirmación diagnóstica: la colonoscopia óptica cuando sea posible y la colonografía tomográfica computarizada en los casos en que esté contraindicada la anterior o no se consiga visualizar todo el colon.

Actuación diagnóstica: la resección de los pólipos que se detecten y su análisis anatomopatológico.

Garantía en la continuidad de la atención: debe garantizarse el tratamiento a todo participante en el cribado cuando lo precise.

El proyecto se realiza en un área de salud con un hospital de área de referencia, en el que participan 13 zonas de salud y 15 ayuntamientos, siendo la población diana 29.858 personas al inicio del proyecto, aunque por tratarse de una cohorte activa puede incrementarse durante la duración del mismo.

5. Resultados preliminares de los programas poblacionales

Los programas piloto poblacionales de cáncer colorrectal, tienen diseñados sistemas de información que permiten su evaluación.

De los tres programas, solo el de Cataluña ha concluido rondas completas, mientras que los otros dos se encuentran, en este momento, aproximadamente a mitad de la primera ronda. Aunque los resultados de los dos programas que no han terminado la ronda son provisionales, se presenta a continuación una tabla con indicadores de los tres programas por la relevancia que pueda tener para iniciativas parecidas que se quieran desarrollar en el futuro.

Se ha seleccionado un listado reducido de indicadores la intención, según los acuerdos adoptados en el panel de expertos celebrado el mes de febrero, es ampliar estos indicadores y desagregarlos por grupos de edad y sexo, para que aquellos programas que se vayan implantando los incorporen a su sistema de información, y de esta forma hacer posible la comparación e incluso la agregación de resultados entre las iniciativas de este tipo que se vayan aplicando.

La participación obtenida es baja comparada con las tasas de participación obtenida en los programas de cribado de cáncer de mama, es mayor en los programas de Valencia y Murcia respecto al programa de Cataluña, pero en este último se observa que la participación aumenta en las rondas sucesivas.

La tasa de test positivos es mayor en el programa de Murcia que utiliza el test inmunológico, la tasa de Valencia se acerca mas a la de Cataluña, ambos programas utilizan el test de guayaco, pero se están planteando el cambio al test inmunológico.





Aunque se describen las tasas de detección y los valores predictivos, esta información debe interpretarse con cautela, es razonable esperar al cierre de la ronda en los programas de Murcia y Valencia para el análisis e interpretación detallada de estos datos. Las tasas de detección y los valores predictivos del programa de Cataluña se encuentran dentro de lo esperado según la incidencia estimada en esta población.

Tabla 5. Resultados preliminares, programas poblacionales de cáncer colorrectal

Grupos de edad	Cataluña-Ronda 1	Cataluña-Ronda 2	Valencia	Murcia
Periodo tiempo datos	febrero 2000-abril 2002	febrero 2003-marzo 2005	diciembre 2005-31/12/2006	01/01/2006-31/12/2006
Población diana piloto	64.866	67.239	106.626	32.829
Nº invitaciones válidas	63.880	66.701	40.644	16.616
Nº participantes (con test válido)	11.011	14.818	15.044	6.365
Tasa Participación %	17,2	22,2	37,01	38,31
Nº personas test positivos	372	123	310	590
Tasa de positividad del test %	3,4	0,8	2,06	9,27
Nº de colonoscopias indicadas	372	123	273	567
Nº de colonoscopias realizadas	334	108	246	552
Tasa de aceptación de colonoscopia	89,8	87,8	92,48	97,35
Nº cánceres invasivos detectados	23	13	22	31
Nº de adenomas de alto riesgo detectados	79	42	59	274
Nº de adenomas de bajo riesgo detectados	22	7	24	127
Nº cánceres en Estadio I	8	7		15
Nº cánceres en Estadio II	5	2		5

Continúa





Grupos de edad	Cataluña-Ronda 1	Cataluña-Ronda 2	Valencia	Murcia
Período tiempo datos	febrero 2000-abril 2002	febrero 2003-marzo 2005	diciembre 2005-31/12/2006	01/01/2006-31/12/2006
Nº cánceres en Estadio III y IV	10	4	4	5
Tasa detección cáncer invasivo por 1.000	2,1	0,9	1,5	4,4
Tasa detección AAR	7,2	2,8	4	40,06
Tasa detección ABR	2	0,5	1,6	17,44
Tasa cánceres estadios avanzados (III/IV) según TNM	0,9	0,3	0,27	0,78
VPP para cáncer invasivo	6,2	10,6	7,09	5,2
VPP para AAR	21,2	34,1	21,6	46,5
VPP para ABR	5,9	5,7	8,8	21,5
Observaciones				

6. Discusión-Conclusiones

- El cáncer colorrectal es uno de los tumores en los que hay evidencia del beneficio de realizar estrategias de detección precoz, las recomienda el Consejo Europeo, está incluido en la estrategia en cáncer del SNS y en la mayoría de planes oncológicos de las Comunidades Autónomas.
- Las estrategias organizadas para grupos de riesgo alto están poco desarrolladas en las Comunidades Autónomas, aunque las personas en las que se detecta un riesgo incrementado por factores individuales o familiares, generalmente están incluidas en protocolos de seguimiento. Existen algunas guías de práctica clínica para el cáncer colorrectal, que podrían servir de referencia para el diseño y desarrollo organizado de este tipo de actividades.
- El cribado poblacional de cáncer de colon y recto es una actividad que se está iniciando en las Comunidades Autónomas. En este momento solo tres Comunidades están desarrollando programas en fase piloto, con la intención de mantener estos proyectos y ampliarlos. Por otro lado, una parte significativa de Comunidades Autónomas que aún no han comenzado tienen previsto iniciar programas de este tipo a corto plazo.





- Los programas que están iniciados tienen características similares y sistemas de información que permiten comparar los indicadores de proceso y resultados.
- La participación obtenida en los programas piloto desarrollados en España está por debajo de lo deseable, la información a la población sobre la importancia de este problema de salud y sobre las posibilidades de prevención y diagnóstico precoz es clave para mejorar la efectividad de estas acciones.
- En este momento todavía no existe consenso sobre cuál debería ser el test de cribado a utilizar en los programas de cribado de cáncer de colorrectal, por ello deberá revisarse con periodicidad la evidencia científica en esta materia y adaptar los programas según los avances que se produzcan.

En el mes de febrero del 2007, se realizó en Murcia una reunión de expertos en la que participaron representantes de las Comunidades Autónomas, de las Sociedades científicas y profesionales implicados en la realización de estas actividades. Analizando las experiencias que ya se están desarrollando y con la aportación de las sociedades científicas, algunas de las cuales han elaborado guías de práctica clínica para la prevención del cáncer colorrectal, y de los profesionales participantes en el panel de expertos, se alcanzó un primer nivel de consenso sobre aspectos de organización y gestión, evaluación y criterios en la confirmación diagnóstica en los programas poblacionales de cáncer colorrectal.

En el mes de junio del 2007 se reunió en Madrid, organizado por la Agencia de Calidad del Ministerio de Sanidad y Consumo, un taller de expertos en cáncer colorrectal.

Como síntesis de ambas reuniones se pueden concluir las siguientes recomendaciones para la puesta en marcha de los cribados de cáncer de colon y recto:

- Población diana: hombres y mujeres entre 50 y 69 años y una vez cubierta la población de este grupo plantearse la ampliación al grupo de 70-74 años.
- Test: SOH. Se propone analizar la posibilidad de utilizar el test inmunológico frente al guayaco, con el fin de mejorar la sensibilidad de la prueba.
- Repetir la prueba de cribado (sangre oculta en heces) cada 2 años.
- La primera estrategia de captación es la invitación postal personalizada, por lo que los programas de cribado deben disponer de bases de datos informatizada de la población diana y de una “oficina de cribado” que realice las invitaciones y recordatorios pertinentes.





- La información a la población tiene como objetivo conseguir la participación informada, para lo que deben describirse los beneficios, riesgos e incertidumbres del proceso cribado y sus consecuencias, explicado de manera objetiva, clara y entendible.
- La coordinación es un elemento clave, tanto entre niveles de atención como de gestión sanitaria. Se debe tener en cuenta las necesidades de coordinación entre la atención primaria, la atención especializada y Salud Pública. La atención primaria tiene un papel esencial en la aplicación con éxito de estas estrategias.
- Se debe garantizar la continuidad del proceso de cribado, toda persona que se realice la prueba de cribado debe tener asegurados la confirmación diagnóstica y el tratamiento.
- Garantizar la continuidad de los proyectos. Previamente a la puesta en marcha es necesario garantizar la viabilidad económica y los recursos materiales y humanos para asegurar su permanencia según los avances en el conocimiento.
- Es necesario disponer de un sistema de información que posibilite la gestión de la población diana, permita la monitorización del proceso y la evaluación de los resultados, facilite la conexión con las unidades que participan en el cribado y con la historia clínica.
- Es conveniente consensuar un conjunto mínimo de datos y de indicadores, que permitan a los programas que ya están en funcionamiento y a los que se vayan implantando, evaluar su actividad y resultados, poderse comparar, y, si se considera conveniente, agregar los datos.
- Se debe disponer de un programa de control de calidad para todo el proceso de cribado, con criterios específicos, que incluya estándares de calidad.

Este consenso es una buena base de partida para el desarrollo de los programas que ya están en funcionamiento y para aquellos que están en fase de diseño. Sería conveniente mantener un grado de coordinación que garantice el desarrollo de este tipo de experiencias con alto grado de calidad y posibilidades de comparación.





7. Bibliografía

1. Fernández E, La Vecchia C, González JR, Lucchini F, Negri E, Levi F, et al. Converging patterns of colorectal cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer*. 2005;41:430-7.
2. González JR, Moreno V, Fernández E, Izquierdo A, Borrás J, Gispert R; Grupo de Investigación sobre el Impacto del Cáncer en Cataluña. Probabilidad de desarrollar y morir por cáncer en Cataluña en el periodo 1998-2001. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:411-4.
3. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(12):906-16.
4. Keighley MRB, O'Morain CO, Giacosa A, on behalf of the United European Gastroenterology Federation (UEGF) Public Affairs Committee. Public awareness of risk factors and screening for colorectal cancer in Europe. *Eur J Cancer Prev*. 2004;13:257-62.
5. Huang CS, Lal SK, Farraye FA. Colorectal cancer screening in average risk individuals. *Cancer Causes Control*. 2005;171-88.
6. Boyle P, Autier P, Bartelink H, Baselga J, Boffetta P, Burn J, et al. European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003). *Ann Oncol*. 2003;14(7):973-1005.
7. Propuesta de estrategia en cáncer del sistema nacional de salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
8. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (AVALLIAT).
9. Pla Director d'Oncologia a Catalunya. Barcelona: Direcció General de Planificació i Avaluació. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2006.
10. Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana 2007-2010. Valencia: Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana; 2007.
11. Oncoguia de cáncer hereditario y consejo genético. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2006.
12. Peris M, Espinàs JA, Muñoz L, Navarro M, Binefa G, Borràs JM. Lessons learned from a population-based pilot programme for colorectal. *J Med Screening*. 2007;14:81-6.





Capítulo II. Revisión de la evidencia científica: cribado del cáncer colorrectal en población de riesgo medio

Elena Andradas, Juan Antonio Blasco, Nieves Calcerrada y Beatriz Valentín

1. Introducción

La clasificación anatomoepidemiológica del cáncer colorrectal se realiza por la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS 9ª Revisión (CIE 9ª) y engloba de forma conjunta el cáncer desarrollado en el tracto digestivo del colon, el sigma, el recto y el ano.

El origen del cáncer colorrectal (CCR) está en íntima relación con el desarrollo de alteraciones genéticas, partiendo de una fase previa de adenoma que, tras sucesivas mutaciones, da lugar al cáncer. La acumulación de mutaciones genéticas es un proceso de larga evolución, que requiere por término medio 10 años para que la lesión precursora se transforme en carcinoma.

La etiología del CCR es multifactorial, habiéndose identificado, hasta el momento, varios agentes: fecapentanos, productos pirrólicos (carne a elevadas temperaturas), ácidos biliares cólico y desoxicólico, pH fecal alto, dieta rica en grasas saturadas y pobre en fibra, alcohol y tabaco.

En relación con su localización, la mayoría de los tumores se localizan en el recto (37%) y el sigma (31%), siendo menos frecuentes en el colon ascendente (9%), el ciego (8%), el colon descendente (5%), el colon transverso (4%), el ángulo hepático (4%) y el ángulo esplénico (2%).

1.1. Epidemiología del cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en los países occidentales. En Australia, en el Reino Unido y en los Estados Unidos, es el segundo cáncer más frecuente en las mujeres, después del cáncer de mama (incidencia ajustada por edad 22-33 por 100.000), y en





hombres después del cáncer de próstata o pulmón (incidencia ajustada por edad 31-47 por 100.000) (Parkin 2001).

En cuanto a los datos disponibles de incidencia en los países europeos, la incidencia en España se ha situado entre los países de tasas medias. Dentro de España, existen también diferencias en las tasas por áreas geográficas. Las tasas más elevadas se encuentran en Mallorca, Navarra, Asturias y Tarragona y las más bajas en Albacete y Granada (Viñes y cols. 2003). La estimación de la incidencia de nuevos casos por año para España es de 17.140 casos de cáncer colorrectal, 9.970 en varones y 8.270 en mujeres (Moreno 1996).

Según los datos del 2000 del informe del Centro Nacional de Epidemiología, el cáncer colorrectal causó el 11% de las defunciones por cáncer en hombres y el 15% en mujeres y unas tasas brutas de mortalidad por cáncer de colon y recto de 24,50 y 8,93 por 100.000, respectivamente, en varones y 19,97 y 5,72 por 100.000, respectivamente, en mujeres.

En la tabla 1 (página siguiente) se muestran las tasas de incidencia y mortalidad ajustadas por población mundial y desagregadas por género en los países europeos.

La supervivencia del CCR ha mejorado en los últimos años. En España, la supervivencia a los 5 años se sitúa dentro de la media de los países europeos (49,5% para cáncer de colon y 43% para cáncer de recto). La supervivencia depende fundamentalmente del estadio tumoral en el momento del diagnóstico. Así, en los pacientes con CCR en estadio I, II, III y IV, de acuerdo con la clasificación TNM, la supervivencia a 5 años es, respectivamente, del 95-100%, del 70-85%, del 50-70% y del 5-15%.

1.2. Factores de riesgo

Existen factores de riesgo modificables como el ejercicio físico y la dieta, susceptibles de estrategias de prevención primaria y factores de riesgo no modificables.

El principal factor de riesgo no modificable en el cáncer colorrectal es la edad; más del 90% de los casos son diagnosticados en adultos mayores de 50 años (Viñes 2003).

La presencia de pólipos adenomatosos aumenta considerablemente el riesgo de CCR, dependiendo del tamaño, la histología y el grado de displasia. Casi la mitad de los pólipos adenomatosos de más de 2 cm presentan degeneración maligna. El 5% de los adenomas tubulares malignizan, frente al 40% de los vellosos y el 20% de las formas mixtas.

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn aumentan también el riesgo de CCR, con un riesgo entre 5 y 11 veces superior al de la población general en el primer caso, y 20 veces mayor en el segundo.



	Varones						Mujeres					
	Incidencia estimada			Mortalidad			Incidencia estimada			Mortalidad		
	Casos	Tasa ajustada ^a	Casos	Tasa ajustada ^a	Casos	Tasa ajustada ^a	Casos	Tasa ajustada ^a	Casos	Tasa ajustada ^a	Casos	Tasa ajustada ^a
Alemania	30.359	44,99	14.929	21,68	30.454	31,95	17.342	16,98				
Austria	2.568	43,24	1.407	23,04	2.197	26,14	1.353	14,91				
Bélgica	3.121	37,35	1.589	18,24	3.073	27,96	1.719	14,37				
Dinamarca	1.674	38,79	1.056	23,81	1.647	30,51	1.067	18,49				
España	10.502	32,00	5.951	17,29	8.664	20,99	5.001	11,09				
Finlandia	969	25,15	491	12,47	1.091	21,19	549	9,45				
Francia	18.313	39,81	8.915	18,33	16.202	26,78	8.221	12,15				
Grecia	1.728	17,35	880	8,41	1.570	13,57	839	6,75				
Holanda	4.836	41,64	2.254	19,00	4.463	30,36	2.210	14,00				
Irlanda	1.049	44,22	546	22,59	807	28,70	459	15,45				
Italia	17.841	35,27	8.739	16,44	15.474	23,96	8.034	11,28				
Luxemburgo	122	37,29	64	19,53	129	30,94	70	14,79				
Portugal	3.072	40,59	1.467	18,52	2.423	24,30	1.211	11,26				
Reino Unido	17.249	35,37	9.341	18,73	15.924	25,28	9.047	13,76				
Suecia	2.731	33,00	1.234	14,35	2.464	24,64	1.219	11,47				

* Tasa ajustada por población mundial por 100.000 habitantes.

Fuente: Globocan Ltd. (<http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.html>)



Aproximadamente el 20-30% de los CCR acontecen en familiares de primer grado de un enfermo y son múltiples los estudios que han demostrado el elevado riesgo que presentan los familiares de primer grado de casos diagnosticados de CCR y de adenomas.

Entre el 5% y el 10% de los CCR ocurren en personas con síndromes genéticos, como la poliposis familiar colónica y los síndromes de Gardner, Turcot y Lynch.

Otros factores que pueden aumentar la frecuencia de CCR son: radioterapia pélvica previa, cirugía abdominal previa, antecedentes personales de CCR (Services Task Force 2002).

1.3. Cribado en el cáncer colorrectal

Los costes humanos y económicos del CCR han promovido considerables esfuerzos en investigación con el objetivo de evaluar la capacidad de las pruebas de cribado para la detección del cáncer en un estadio precoz.

El primer paso, para determinar una estrategia apropiada de cribado, es definir el riesgo individual de CCR. El 70-75% de los casos son esporádicos y se dan en personas sin ningún factor de riesgo conocido. Se considera población de riesgo medio de CCR a las personas asintomáticas con edad mayor o igual a 50 años, sin antecedentes familiares de CCR ni enfermedades predisponentes. Se define población de alto riesgo a las personas con historia familiar de CCR (poliposis adenomatosa familiar y cáncer de colon hereditario no polipósico) y las personas con enfermedad inflamatoria intestinal.

Para recomendar una prueba de cribado en una población asintomática se deben cumplir algunas condiciones:

- a. que se disponga de un conocimiento suficiente de la historia natural de la enfermedad;
- b. que el tratamiento de un cáncer detectado precozmente mejore su pronóstico;
- c. que la enfermedad sea un problema de salud pública relevante;
- d. que dispongamos de una prueba de cribado aceptable para la población de riesgo, válida y razonablemente segura;
- e. que la eficacia del cribado se haya demostrado en un ensayo clínico aleatorizado, mejorando el pronóstico en el grupo cribado.

El cáncer colorrectal cumple con las tres condiciones iniciales. Se dispone de un conocimiento sobre la historia natural del cáncer colorrectal bastante importante que permite proponer una secuencia adenoma polipoi-de-cáncer, con un período entre la formación del adenoma y su progresión neoplásica de varios años; también se acepta que son muy pocos los tumores que aparecen sin haber estado precedidos de un pólipo adenomatoso. Por





otro lado, el pronóstico de este cáncer tiene una estrecha relación con el estadio en el momento del diagnóstico, y el tratamiento es notablemente distinto. Se han diseñado ensayos clínicos para algunas de las técnicas de cribado del CCR, y se han obtenido datos sobre su eficacia, seguridad, aceptabilidad y conformidad con el cribado.

En EE.UU. el Preventive Services Task Force (2002 y Pignone et al. 2002), la American Cancer Society (Smith et al. 2003), y la American Gastroenterological Association (Winawer et al. 2003) han publicado Guías de Práctica Clínica (GPC) recomendando el cribado del cáncer colorrectal en hombres y mujeres mayores de 50 años con una o varias de las siguientes técnicas:

1. Test de sangre oculta en heces (TSOH) anual
2. Sigmoidoscopia flexible cada 5 años
3. TSOH anual más sigmoidoscopia flexible cada 5 años
4. Enema baritado con doble contraste cada 5 años
5. Colonoscopia diagnóstica cada 10 años

Sin embargo, ningunas de las GPC encontraron suficiente evidencia para determinar qué estrategia es la mejor en términos del balance de beneficio, riesgos potenciales y coste/efectividad.

Otros organismos y sociedades nacionales también recomiendan el cribado en la población de riesgo medio. En la tabla 2 se describen las recomendaciones de estos organismos.

Tabla 2. Recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano

Prueba	Recomendación
TSOH-Q	La detección de TSOH-Q con periodicidad anual y bienal es eficaz en el cribado del CCR
	La realización de la prueba de detección de TSOH con periodicidad anual aumenta la sensibilidad
	No se recomienda la rehidratación de las muestras, puesto que disminuye la especificidad de la prueba y aumenta la necesidad de realizar colonoscopias
Sigmoidoscopia	La sigmoidoscopia es eficaz en el cribado del CCR
	El intervalo recomendado entre sigmoidoscopias es de 5 años
	Cuando la sigmoidoscopia detecta un carcinoma o un adenoma es recomendable efectuar una exploración completa del colon mediante colonoscopia

Continúa





Prueba	Recomendación
TSOH-Q + Sigmoidoscopia	No existe evidencia de que la combinación de detección de TSOH y sigmoidoscopia sea más eficaz que cada una de ellas por separado
Enema opaco	No existe evidencia de que el enema opaco sea eficaz en el cribado del CCR
	El enema opaco puede ayudar a completar la exploración del colon cuando la colonoscopia es incompleta
Colonoscopia	La colonoscopia es eficaz en el cribado del CCR
	El intervalo recomendado entre colonoscopias es de 10 años
	La colonoscopia es una exploración no exenta de riesgo, aunque el índice de complicaciones graves es bajo

1.4. Técnicas de cribado

A continuación se describen las diferentes pruebas de cribado utilizadas en la práctica habitual:

El test de sangre oculta en heces (TSOH)

Los test de sangre oculta en heces se han desarrollado para detectar sangre no evidente u oculta en las heces. Aunque patologías no graves como hemorroides o fisuras anales pueden cursar con hemorragia, no se puede descartar la posible existencia de un CCR.

Actualmente se dispone de dos grandes grupos de TSOH: los químicos (guayaco o bencidina) (TSOH-Q) y los inmunológicos (TSOH-I). La diferencia entre ellos estriba en el tipo de reacción empleada para detectar la hemoglobina humana en las heces. Los TSOH-Q se basan en la oxidación de un compuesto fenólico a una estructura quinona, el proceso de oxidación es catalizado por peroxidadas y catalasas entre las que se encuentra la hemoglobina humana y en donde el peróxido de hidrógeno facilita dicho proceso de oxidación. Los indicadores actualmente utilizados en los test químicos incluyen el guayaco y la bencidina.

Los TSOH-I se fundamentan en una reacción inmunológica específica entre la hemoglobina humana y un anticuerpo específico. En función de la metodología inmunológica empleada se diferencian cinco grandes grupos de test inmunológicos (ver tabla 3).

Los TSOH-Q han sido evaluados en múltiples estudios como técnica de cribado para el CCR en población de riesgo medio. Los TSOH-I fueron desarrollados en Japón para el cribado CCR y han sido poco evaluados en población de riesgo medio.





Tabla 3. Test inmunológicos comercializados

Test	Metodología	Lectura	Límite de detección $\mu\text{gHb/g}$
Insure®	Inmunocromatográfico	Visual	50
Instant view®	Inmunocromatográfico	Visual	50
Inmunocard®	Inmunocromatográfico	Visual	30
FlexSure®	Hemaglutinación	Visual	300
Hemeselect®	Hemaglutinación	Laboratorio	300
Magstream®	Aglutinación de partículas magnéticas	Laboratorio	300
Inmudia®	Hemaglutinación	Laboratorio	300
OC-Hemodia®	Aglutinación en látex	Laboratorio	40
OC-Light®	Aglutinación en látex	Visual	40
Monohaem®	Inmunoquímico	Visual	1000-2000

Fuente: Gimeno AZ 2006. Cribado del cáncer colorrectal: métodos inmunológicos de detección de sangre oculta en heces.

Una de las desventajas de los TSOH-Q es su inespecificidad para la detección de hemoglobina humana y el aumento de falsos positivos con la toma de ciertos alimentos que contengan catalasas y peroxidadas, carnes rojas y blancas, pescados, vegetales crudos o frutas; además su sensibilidad y especificidad se puede ver afectada por factores como la edad y el sexo y por determinados fármacos como aspirina, cimetidina o vitamina C. Los TSOH-Q requieren restricción de dieta y medicamentos previa a la toma de muestras. La rehidratación de las muestras de los TSOH-Q aumenta la sensibilidad del test pero disminuye la especificidad. Los test inmunológicos tienen como ventaja que no presentan reacciones cruzadas con alimentos ni medicamentos, por lo que no es necesaria la restricción de dieta y medicamentos; pero presentan varios inconvenientes importantes, requieren una demora entre la recepción de la muestra y la interpretación del resultado de 24 a 48 horas, una complejidad técnica y un alto coste en comparación con los test químicos.

La intermitencia en el sangrado o la cantidad del mismo pueden inducir falsos negativos en ambos tipos de test de sangre oculta en heces, químicos e inmunológicos.

Los individuos con resultado positivo tras los test de sangre oculta en heces, químicos e inmunológicos, deben someterse a un examen colorrectal completo.





La sigmoidoscopia flexible (SF)

La sigmoidoscopia flexible también es utilizada frecuentemente como técnica primaria de cribado en población de riesgo medio.

Se necesita una preparación previa del intestino mediante enemas pero, por lo general, se tolera sin necesidad de sedación. Permite visualizar el colon distal y tomar biopsias, si bien no suelen realizarse biopsias por dos causas: existe riesgo de explosión por la cauterización y, además, la presencia de pólipos en el colon distal suele asociarse a pólipos en el colon proximal por lo que se requiere un examen completo colorrectal. Una de sus principales limitaciones es la imposibilidad de examinar el colon proximal así como la dudosa capacidad de detectar pólipos inferiores a 1 cm de diámetro. El riesgo de complicaciones es bajo.

El enema baritado de doble contraste (EBDC)

El enema baritado de doble contraste (EBDC) es el tipo de enema más propuesto como técnica de cribado de CCR. Requiere dieta líquida, laxantes y enemas durante las 24 horas previas. Entre un 5% y 10% de exploraciones no son concluyentes y es necesario repetir las o bien realizar una colonoscopia posterior. Puede pasar por alto lesiones en sigma y recto.

La colonoscopia

La colonoscopia requiere preparación previa del intestino y sedación. La preparación del intestino puede ser difícil; requiere que los pacientes beban varios litros de laxante no absorbible la noche anterior a la realización de la prueba, o usen un potente laxante. La prueba dura entre 20 y 40 minutos.

La colonoscopia alcanza el ciego en el 80-95% de los casos. Los falsos negativos son poco frecuentes; permite la biopsia y la extirpación de pólipos en el momento del examen.

El riesgo de complicaciones es mayor que en cualquiera de las técnicas de cribados anteriores, las más frecuentes son perforación y hemorragia intensa.

La colonoscopia virtual (CV)

La colonoscopia virtual (CV) es un nuevo método de visualizar el colon mediante el uso de una tomografía computarizada (CTC) o resonancia magnética. La CV se ha propuesto como una potencial herramienta para el cribado de pólipos y del CCR, debido a que la evaluación del ciego (segmento proximal del colon) por la colonoscopia convencional, que suele ser utilizada como *gold standard*, presenta dificultades. La CTC consiste en la obtención de imágenes tomográficas para su posterior reconstrucción por ordenador en 2 ó 3 dimensiones.

La CTC se realiza con el intestino vacío, previa preparación del intestino. La sedación normalmente no es necesaria. El colon es distendido





mediante la insuflación de aire o dióxido de carbono. Agentes antiespasmódicos y/o agentes de contrastes pueden ser administrados intravenosamente antes del *scanner*. El paciente debe aguantar la respiración durante 20 segundos durante la realización del *scanner*, tanto en la posición de supino como en la de prono.

1.5. Participación en los programas de cribado

Un programa de cribado necesita de la aceptación social, clínica y ética, tanto por parte de los profesionales sanitarios como de la población, de todos los elementos del programa, es decir, la prueba de cribado, los procedimientos diagnósticos que se suceden tras su resultado y los tratamientos e intervenciones posteriores.

La participación de la población diana es uno de los factores que más afectan a la efectividad y la eficacia de un programa de cribado, es decir, se necesita un nivel de participación elevado para que el impacto del cribado en la incidencia y mortalidad de la enfermedad sea significativo.

Entre las razones que motivan el rechazo a la prueba de cribado se encuentran la anticipación del dolor, las molestias o la vergüenza, el carácter más o menos invasivo de la prueba, las posibles complicaciones y el tratamiento a seguir ante un resultado positivo, entre otros. Si la prueba no goza de aceptación entre la población o los profesionales, la participación será baja.

Se han realizado investigaciones sobre los determinantes de la participación en un programa de cribado de CCR, con los TSOH y sigmoidoscopia flexible (Jepson 2000). En la participación influyen diversos factores: sociodemográficos; conocimientos, actitudes y creencias; de salud; barreras y condiciones facilitadoras. La probabilidad de participar es significativamente mayor en los sujetos mayores de 65 años, nivel educativo alto (en la sigmoidoscopia), percibir susceptibilidad al CCR, historia familiar de CCR y la presencia de síntomas gastrointestinales durante los 6 meses previos.

Se han definido diferentes intervenciones para fomentar la participación, dirigidas tanto a los profesionales sanitarios como a los participantes. Las que han demostrado ser eficaces son, en cuanto a los participantes, las invitaciones individualizadas (citas prefijadas, invitación por carta o por teléfono) y la reducción de las barreras económicas (pruebas y/o transporte gratuitos) y, con respecto a los profesionales, los recordatorios dirigidos a los médicos.

2. Objetivos

Objetivos generales:

- Evaluar la eficacia, efectividad y seguridad de las técnicas de cribado de cáncer colorrectal utilizadas en el marco de programas de





diagnóstico precoz del cáncer, en personas de riesgo medio.

- Objetivos específicos:
 - . Evaluar la eficacia/efectividad y seguridad de las siguientes pruebas, solas o combinadas: test de sangre oculta en heces bioquímico e inmunológico, sigmoidoscopia flexible y colonoscopia.
 - . Analizar la evidencia sobre nuevas tecnologías en el cribado del cáncer de colorrectal como la colonoscopia virtual con tomografía (colonografía por tomografía computerizada).

3. Metodología

3.1. Búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica se realizó en dos fases, en primer lugar se realizó una búsqueda de estudios secundarios en:

- Las diferentes agencias de evaluación de tecnologías sanitarias españolas, a través de sus páginas web, y en agencias de evaluación de otros países mediante la base de datos de la INAHTA (red internacional de agencias de evaluación de tecnologías), para localizar informes de evaluación.
- Las bases de datos Cochrane Database y DARE, para localizar revisiones sistemáticas.

Posteriormente se buscaron estudios primarios dentro de la literatura biomédica presentes en diferentes bases de datos: Medline, Embase, Pascal Biomed, CINAHL y Cancerlit.

Se revisaron manualmente las referencias de todos los trabajos recuperados, para localizar artículos relevantes que no hubieran aparecido en la búsqueda inicial.

Estrategia de búsqueda:

La búsqueda se realizó en septiembre 2006, se limitó a humanos y no se limitó por idiomas. Se limitó por fechas 2002-2006. Se utilizaron las palabras clave: mass screening; Colorectal Neoplasms OR colon cancer OR colorectal cancer OR colon polyp; faecal occult blood; Colonography, Computed Tomographic OR virtual colonoscopy; sigmoidoscopy; colonoscopy.

3.2. Criterios de selección de los artículos

Criterios de inclusión:

Se incluyeron los estudios con las siguientes características definidas:

- Población

Se incluyen los estudios cuya población de cribado de CCR es de ries-





go medio para el desarrollo del cáncer colorrectal, personas asintomáticas con edades comprendidas entre 50 y 75 años ambos inclusive.

- Intervención

Se incluyen los estudios que analizan los principales tests de cribado de CCR empleados a nivel internacional y nacional: los TSOH químico e inmunológico, sigmoidoscopia flexible y colonoscopia, así como nuevas tecnologías para el cribado: la colonoscopia virtual con tomografía.

Se incluyen los estudios de cribado de CCR en los que la intervención se realiza con una sola técnica o en combinación.

Se incluyen los estudios comparativos cribado versus no cribado, los estudios que comparen diferentes técnicas entre sí y los estudios de pruebas diagnósticas en las que el grupo de comparación sea el mismo sujeto.

- Diseño de estudios

En cuanto al diseño de estudios se incluyen: revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, y estudios observacionales.

- Variables de resultado

Los resultados que se miden son:

Validez de las pruebas diagnósticas realizadas:

- Sensibilidad
- Especificidad
- Valor predictivo positivo (VPP)

Resultados clínicos:

- Casos de CCR detectados
- Estadios del CCR detectados
- Mortalidad y supervivencia del CCR
- Incidencia del CCR

Resultados relacionados con el programa de cribado:

- Complicaciones de las técnicas de cribado
- Aceptabilidad / Conformidad

Criterios de exclusión:

- Se excluyen los estudios cuya población es de alto riesgo para el cáncer colorrectal: personas asintomáticas que tienen antecedentes de CCR o adenomas en al menos un familiar de primer grado y/o si la población es de riesgo elevado: CCR hereditario (poliposis adenomatosa familiar y cáncer de colon hereditario no polipósico) y personas que padecen una enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn).





- Se excluyen los estudios cuya población es sintomática para el CCR: sangrado en las deposiciones, cambios en el hábito intestinal, dolor abdominal y pérdida de peso no explicable.
- Se excluyen estudios que analicen únicamente la participación o conformidad con el cribado y no evalúen resultados clínicos o de validación de las técnicas empleadas.
- Se excluyen estudios no comparativos.
- Se excluyen estudios descriptivos, revisiones narrativas, cartas al editor, opiniones de expertos, conferencias.
- Se excluyen los estudios sobre pruebas diagnósticas en los que el estándar de oro no sea independiente de la prueba a evaluar.
- Se excluyen los estudios en los que no haya un *gold standard*.
- Se excluyen estudios que evalúen el cribado del cáncer colorrectal con otras tecnologías.
- Se excluyen los estudios primarios incluidos en revisiones sistemáticas e informes de evaluación con calidad metodológica.

3.3. Síntesis de la evidencia

Los datos relevantes de los estudios incluidos en la revisión se recogen para cada una de las técnicas de cribado en tablas de evidencia científica. Anexos 1, 2 y 3

3.4. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos

La evidencia presentada en los estudios seleccionados será valorada y clasificada de acuerdo a la clasificación de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Ver tabla 4.

Tabla 4. Niveles de evidencia científica según la clasificación de SIGN

1++ Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados y aleatorizados (ECA) o ECA con riesgo de sesgos muy bajo.
1+ Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos bajo
1- Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos alto
2++ Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o casos-controlados. Estudios de cohortes o casos-controlados con riesgo de sesgos muy bajo y alta probabilidad de que la relación sea causal
2+ Estudios de cohortes y casos-controlados bien realizados y con riesgo de sesgos bajo y probabilidad moderada de que la relación sea causal
2- Estudios de cohortes y casos-controlados con riesgo de sesgos alto y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3 Estudios no analíticos (Ej. Serie de casos)
4 Opinión de expertos

Fuente: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: A guideline developers' handbook (Section 6: Forming guideline recommendations), SIGN publication nº 50, 2001.



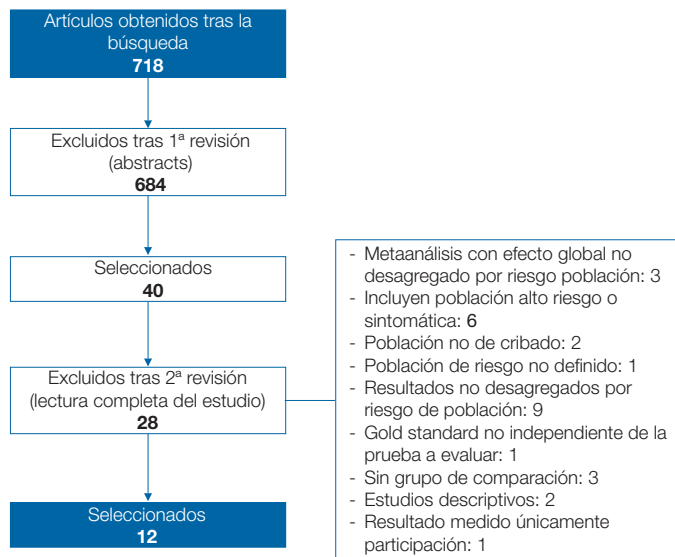


Las revisiones sistemáticas serán evaluadas con la escala cualitativa de Oxman para revisiones sistemáticas (Oxman 1994).

La lectura crítica de los estudios evaluará la calidad metodológica de los ensayos clínicos y estudios observacionales utilizando el checklist de Downs y Black para estudios randomizados y no randomizados (Downs 1998) y para pruebas diagnósticas el de Richardson (Richardson 1999).

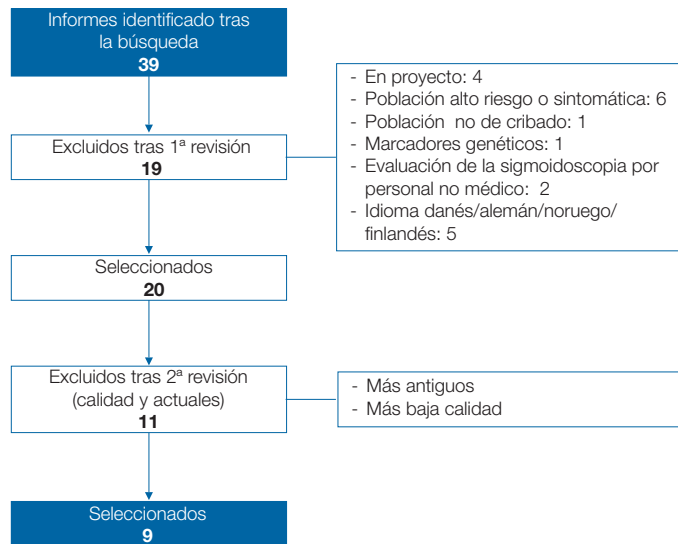
4. Resultados de la búsqueda

- Se identificaron 718 estudios con la estrategia de la búsqueda empleada y utilizando el programa de gestión de bases bibliográficas Reference Manager. Tras la lectura de los *abstracts* se seleccionaron 40 estudios; posteriormente, teniendo el texto completo del estudio y siguiendo los criterios de inclusión se excluyeron 28 por diferentes motivos que se reflejan en el algoritmo, incluyendo finalmente en la revisión 12 estudios.





- Se encontraron 39 informes, de los cuales 10 eran informes breves y 4 estaban en proyecto. Se excluyeron 19 informes por diferentes motivos que están descritos en el algoritmo. Se seleccionaron finalmente 9 informes, los más actuales y los de mayor calidad metodológica.



5. Análisis de la evidencia sobre eficacia del cribado de CCR

5.1. Estudios que evalúan los test de sangre oculta en heces (TSOH)

Estudios primarios sobre TSOH

Se incluyen cuatro estudios primarios que evalúan la eficacia y seguridad de los TSOH: un ensayo controlado no aleatorio (Faivre 2004) y tres estudios de pruebas diagnósticas prospectivos (Launoy 2005; Fraser 2006; Guittet 2006). Las características de los estudios son heterogéneas y además presentan limitaciones en su metodología, por lo que los resultados han de ser interpretados con cautela. En el anexo 1 se resumen las características de los estudios y en la tabla 5 se resumen los resultados.

Los resultados medidos difieren de unos estudios a otros.

- Los estudios de validación diagnóstica o de cribado son heterogéneos, utilizan distintos test inmunológicos (Instant View; Mags-tream), diferentes criterios para definir la positividad de los test y





diferentes parámetros: ratio de probabilidad, sensibilidad y especificidad (Fraser 2006), ratio de sensibilidad, ratio de especificidad (Guittet 2006), sensibilidad y especificidad (Launoy 2005). Además solo un estudio realiza una comparación directa entre TSOH con guayaco frente a TSOH-I.

- La sensibilidad del TSOH –I para el cáncer fue mayor para el punto de corte 20 ng/ml pero su especificidad bajó. La sensibilidad para el cáncer entre los estudios varía entre 0,85 y 0,95 y la especificidad entre 0,39 y 0,94. La sensibilidad de los test inmunológicos es más alta que la sensibilidad mostrada en otros estudios para el test con guayaco, Hemocult II, pero debido a la carencia de un grupo control, no se puede realizar una comparación directa entre los dos test. El estudio de Guittet, único que realiza una comparación directa de los dos test, no calcula la sensibilidad y especificidad sino el ratio de sensibilidad (n° de verdaderos positivos para el TSOH-I/ n° verdaderos positivos para el TSOH-G) y el ratio de falsos positivos (n° de falsos positivos para el TSOH-I/ n° de falsos positivos para el TSOH-G). El ratio de sensibilidad para la detección de cáncer invasivo probablemente pueda estar infraestimado porque el número de casos fue pequeño.
- El ensayo controlado no aleatorio de Burgundy utiliza el TSOH con guayaco, Hemocult, no rehidratado y sin restricción de dieta, frente a no cribado. Los resultados de positividad del test fueron similares al del ECA de Nottingham, 2% en la primera ronda y 1,4% de media en las sucesivas rondas. El VPP del TSOH fue muy parecido al de los ensayos de Nottingham y Funen. Con los test no rehidratados, el VPP varía entre 10% y un 15% para el CCR y entre un 30% y 40% para adenoma.
- La colonoscopia diagnóstica, el *gold standard*, la realizan únicamente a una parte de la población, aquella con resultados positivos en los test, perdiéndose la población con resultados negativos, por tanto los estudios están sobrestimando la detección de adenomas y cáncer de los TSOH, sesgo de verificación.
- La reducción de la mortalidad por CCR en individuos que se someten a cribado ha sido estudiada únicamente para el TSOH con guayaco, encontrando en el ensayo de Burgundy una reducción del riesgo de mortalidad del 33%.



**Tabla 5. Resultados de los estudios primarios evaluados sobre los TSOH**

Estudios	Diseño	Intervención	Resultados	Nivel de evidencia
Fraser 2006	Estudio pruebas diagnósticas, prospectivo	TSOH Inmunológico Instant view	Validación: Sensibilidad= 95,0 (IC 95% 81,8-99,1) Especificidad= 39,5 (IC 95% 36,0-43,1) Seguridad no facilitada Aceptación= 54%	2-
Guittet 2006	Estudio o observacional, prospectivo	TSOH Inmunológico Inmudia/RPHA, Guayaco Hemocult II	Validación: *Ratio Sensibilidad= 1,50 [1,11-2,03] *Ratio Especificidad= 2,88 [2,46-3,36] Mortalidad e incidencia no estudiada Seguridad: 0,2% perforaciones con la colonoscopia Aceptación= 94%	2-
Launoy 2005	Estudio obsevacional, Prospectivo	TSOH Inmunológico Magstream 1000(Fujirebio)	Validación *Sensibilidad= 0,85% (IC 95% 0,72-0,98) *Especificidad= 0,94 (IC 95% 0,94%-0,95%) *VPP=0,06 Mortalidad no estudiada Seguridad no facilitada Aceptación no facilitada	2-
Faivre 2004	Ensayo controlado no aleatorio	Guayaco vs. no cribado Hemocult No rehidratados	Validación no estudiada Reducción de riesgo mortalidad= 33% Seguridad: No perforaciones ni sangrado con colonoscopia	1-

* Punto de corte de hemoglobina 20 ng/ml

Estudios secundarios sobre TSOH

1. ECRI Health Tecnology Assessment in formation Service 2006, realiza una revisión sistemática sobre la efectividad de los TSOH químicos comparados con los inmunológicos en población general. Analizan características diagnósticas de los test como la sensibilidad, especificidad, los verdaderos positivos y los falsos positivos. Además investigan cómo influyen estos test en los resultados en salud de incidencia del cáncer colorrectal y de mortalidad y el grado de conformidad de los sujetos con el cribado. La revisión sistemática es de calidad pero presenta algunas limitaciones; con respecto a la población del estudio no especifica si es o no sintomática o presenta antecedentes familiares de cáncer colorrectal y en cuanto a la búsqueda bibliográfica se restringe a artículos en inglés; además solo incluyen en la revisión los estudios que evalúan test comercialmente disponibles en Estados Unidos.





Seleccionan 8 estudios publicados entre 1986 y 2003, dos ECA (Cole 2003 y Saito 2000), cuatro estudios de cohortes (Hardcastle 1986, Stelling 1990, Gopalswamy 1994, Hope 1996) y tres estudios caso-control (Saito 2000, Miyoshi 2000, Nakama 2000). Ningún estudio seleccionado investiga la disminución de la incidencia de CCR al aplicar un determinado tipo de test. Solo un estudio (Saito 2000) analiza la reducción de la mortalidad por CCR en un seguimiento de 7 años y a través de un estudio caso-control.

En su revisión concluyen que los datos actualmente disponibles son insuficientes para determinar que tipo de test, químico o inmunológico, tiene más alta sensibilidad o especificidad o más baja tasa de falsos positivos. En cuanto a la conformidad con el cribado, dos estudios la evaluaron y encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del cribado con TSOH-I pero clínicamente las diferencias no fueron relevantes.

2. El MSAC (Medical Services Advisory Comité) de Canberra, Australia, realiza un informe en el 2004 sobre la efectividad de los TSOH utilizados en cribado poblacional. Incluye solamente estudios de comparación directa (head to head) de dos o más TSOH. La metodología desarrollada es rigurosa. Seleccionan 14 estudios publicados entre 1988 y 2001 (estos estudios se recogen en los informes de Avalia y Nueva Zelanda).

El MSAC considera que los TSOH químicos son útiles en el cribado poblacional para reducir la mortalidad del CCR. Un modelo económico sobre el TSOH-Q indicó que el cribado bienal era más costoefectivo que el cribado anual. Los estudios publicados sobre TSOH inmunológicos incluyen en su mayoría test inmunológicos no comercializados en la actualidad. Los TSOH-I utilizados en los estudios en población de riesgo medio, son muy heterogéneos en cuanto a metodología y sensibilidad para la detección de hemoglobina (de 40 μg a 2.000 μg), lo que impide homogeneizar los resultados.

5.2. Estudios que evalúan la sigmoidoscopia flexible como única técnica de cribado

Tres ensayos clínicos multicéntricos, uno en EE.UU. el PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian) y dos en Europa, UKFSST Multicentre Randomised Trial, Gran Bretaña e Italian SCORE Trial, evalúan la efectividad de la sigmoidoscopia flexible como única prueba de cribado en el cáncer colorrectal versus no cribado. Actualmente están en curso, y no hay resultados todavía disponibles sobre la reducción de la mortalidad del CCR con la utilización de la sigmoidoscopia como única técnica de cribado. Estos estudios han publicado sus resultados en cuanto a participación, tasas de detección del CCR y seguridad. En el anexo 2 se resumen las características de estos estudios y en la tabla 6 se resumen sus resultados.





Tabla 6. Resultados de los estudios primarios evaluados sobre la sigmoidoscopia flexible

Estudios	Diseño	Intervención	Resultados	Nivel de evidencia
SCORE Trial, Italia Segnan (2002)	Ensayo clínico aleatorio en marcha Estudio multicéntrico	Sigmoidoscopia flexible vs. no cribado	Validación: No estudiada Tasa de detección (por 1.000 sujetos cribados) cáncer=4,7 Estadio Dukes'A= 32,5% Estadio Dukes'D=3,7% Datos de Mortalidad e incidencia no publicados actualmente Aceptación= 58% Sigmoidoscopia: 0,01% perforaciones Colonoscopia: 0,13% perforaciones y 0,13% hemorragia	1+
PLCO, USA Weissfeld (2005)	Ensayo clínico aleatorio en marcha Estudio multicéntrico	Sigmoidoscopia flexible vs. no cribado	Validación: No datos de sensibilidad ni especificidad VPP=52,2 Tasa de detección (por 1.000 sujetos cribados)=2,9 Estadio TNM I o II: 76,9% III o IV: 17,8% Datos de Mortalidad e incidencia no publicados actualmente Aceptación= 83,5% Seguridad: No facilitación de datos	1+
UKFSST, UK (2002)	Ensayo clínico aleatorio en marcha Estudio multicéntrico	Sigmoidoscopia flexible vs. no cribado	Validación: No datos de sensibilidad ni especificidad Tasa de detección (por 1.000 sujetos cribados)= 3,2 Estadio Dukes'A= 39% Estadio Dukes'C= 26% Datos de Mortalidad e incidencia no publicados actualmente Seguridad Sigmoidoscopia: 0,003% perforaciones Colonoscopia: 0,17% perforaciones Aceptación= 71%	1+

Las tasa de respuesta al cuestionario de invitación al cribado varió en los ensayos europeos entre el 74% (UKFSST) y el 24% (SCORE), estando interesados en el cribado entre el 55% (UKFSST) y 18% (SCORE) de los sujetos. Las tasas de conformidad con el cribado varió entre el 71% (UKFSST)-





58% (SCORE). En el ensayo PLCO la tasa de conformidad con el cribado fue más alta, 83,5%.

La tasa de detección por sigmoidoscopia de adenoma distal varió entre 107,9 (SCORE) y 121,2 (UKFSST) por 1.000 sujetos cribados; y el cáncer, 2,9 (PLCO), 3,2 (UKFSST), y 4,7 por 1.000 sujetos cribados (SCORE). El PLCO utiliza la clasificación TNM para el estadiaje del cáncer mientras que los europeos, la de Dukes. La mayoría de los cánceres se diagnosticaron en estadio precoz, TNM I el 58,6% PLCO y estadio de Dukes A entre el 32,5% (SCORE) y el 39% (UKFSST).

Las complicaciones de la realización de la sigmoidoscopia según los ensayos europeos fueron escasas, el PLCO no indica las complicaciones que tuvieron. Tan solo 2 perforaciones intestinales de los 50.243 sujetos que se realizaron la sigmoidoscopia en ambos ensayos y 5 perforaciones y 1 hemorragia por la colonoscopia realizada a un total de 3.152 sujetos.

5.3. Estudios que evalúan la colonoscopia convencional como estrategia primaria de cribado

Estudios primarios que evalúan la colonoscopia

A través de los *abstracts* se seleccionaron 5 estudios primarios que evaluaban la colonoscopia como técnica de cribado (Mehran 2003, Betés 2003, Corbett 2004, Cotterill 2005, Otto 2005). Tras lectura del texto completo, se excluyeron los estudios por no cumplir los criterios de inclusión de la revisión.

Estudios secundarios que evalúan la colonoscopia

- El informe de Avalia (Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia) 2002 evalúa la eficacia varias técnicas de cribado, entre ellas la colonoscopia convencional. Incluyen en su informe 4 estudios, un estudio de cohortes (Winawer 1993), un estudio de cohortes retrospectivo (Citarda 2001), un estudio transversal (Imperiale 2000) y un estudio descriptivo (Lieberman 2000).

El estudio de Winawer estudia la evidencia acerca de la progresión adenoma-cáncer y la relación entre la extirpación de los adenomas y la disminución de la mortalidad por cáncer colorrectal. Llevan a cabo un estudio de cohortes en el que el grupo de referencia para cánceres esperados fueron los pacientes reclutados en el Nacional Polyp Study, y lo comparan con el número de cánceres observado en su cohorte. Los resultados de este estudio sugieren que el cáncer colorrectal puede ser prevenido por la extirpación colonoscópica de todos los pólipos adenomatosos identificados y aportan evidencia de la progresión adenoma carcinoma. El estudio de Citarda apoya también el concepto de la secuencia de adenoma-carcinoma como la principal vía de carcinogénesis en el colon y demuestran que la intervención clí-





nica en esta secuencia reduce la incidencia de cáncer colorrectal. El estudio de Lieberman concluye que el cribado mediante colonoscopia en varones asintomáticos puede detectar de forma precoz y curar neoplasias avanzadas. Según sus datos, un examen más extendido del colon conlleva a una tasa de detección más elevada de neoplasias avanzadas y que más de la mitad de los casos de neoplasias avanzadas proximales no podrían ser detectados por sigmoidoscopia hasta el ángulo esplénico. Según Avalia este estudio incluyó a un gran número de pacientes con familiares con CCR y presenta limitaciones importantes como la definición de colon distal y que se realizase exclusivamente en varones.

- La Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2002 realiza una revisión sistemática de las diferentes técnicas utilizadas en el cribado del cáncer colorrectal e incluyen en su revisión la colonoscopia.

Refieren que la evaluación de la precisión de la colonoscopia es difícil debido a que la colonoscopia es comúnmente utilizada como patrón de referencia. Un método de evaluar la sensibilidad, el examen colonoscópico en tándem, ha encontrado que la sensibilidad es del 90% para adenomas grandes y del 75% para adenomas pequeños (menos de 1 cm); la sensibilidad para el cáncer, probablemente sea superior al 90%; las lesiones planas pueden ser no detectadas en la colonoscopia, disminuyendo la sensibilidad (Rex 1997).

La especificidad de la colonoscopia con la biopsia es del 99% al 100%, pero esto asume que todos los adenomas que son detectados representan los “verdaderos positivos”. Para todas las formas de selección, la mayor parte de adenomas que son descubiertas, sobre todo pequeños adenomas, nunca se desarrollarán en el cáncer. Si la detección de un adenoma que no se transformara en cáncer es considerada un falso positivo, la especificidad sería entonces mucho más baja.

En cuanto a la **efectividad** de la colonoscopia refieren que hasta el momento no se han realizado ensayos controlados y aleatorizados que la evalúen como técnica de cribado para la prevención y la reducción de la mortalidad por CCR. El Estudio Nacional Polyp Study estimó entre el 76% y el 90% de cánceres que podrían ser prevenidos por exámenes de vigilancia regulares con colonoscopia, basados en la comparación con controles históricos (Winawer 1993). Sin embargo, estos resultados deberían ser interpretados con cautela, porque los grupos de comparación no eran de la misma población, pudiendo introducir sesgos. Además, los participantes en el ensayo habían tenido pólipos detectados y habían sido extirpados, lo que limita su generabilidad a la población de cribado de riesgo medio.





La reducción de la incidencia de cáncer y mortalidad con la colonoscopia como técnica de cribado cada 10 años ha sido estimada a través de modelos (Frazier 2000), siendo la reducción de la incidencia del 58% y la reducción de mortalidad del 61%.

Revisaron también las principales complicaciones de la colonoscopia, encontrando que solamente dos estudios (Lieberman 2000 e Imperiale 2000) referenciaban las complicaciones de la colonoscopia en población de cribado asintomática, la mayoría de los estudios no diferenciaba entre complicaciones debidas a procedimiento diagnóstico o terapéutico (extirpación de pólipos). En población de cribado, las complicaciones mayores ocurren durante o inmediatamente tras el procedimiento. Las más frecuentes son hemorragias que varían entre un 0,15% y un 0,19% y las perforaciones 0,05%. En un estudio (Lieberman 2000) aparecieron complicaciones muy graves en un porcentaje muy bajo (0,03%), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y gangrena de Fournier's.

En la siguiente tabla 7 se resumen los resultados encontrados en los estudios que evalúan la colonoscopia en población general.

Tabla 7. Resultados de los estudios sobre la colonoscopia

Estudios	Diseño	Intervención	Resultados
Winawer 1993	Estudio de cohorte 5,9 años seguimiento	Colonoscopia completa	Reducción en el índice de cáncer colorrectal=76-90% Complicaciones no facilitadas Aceptación=92%
Imperiale 2000	Estudio transversal	Colonoscopia completa	Nº de cánceres= 12 - in situ=5 Seguridad:0,05% perforaciones 0,15% hemorragias Aceptación= 97,7%
Lieberman 2000	Estudio descriptivo	Colonoscopia completa	Nº de cánceres=30 Seguridad: 0,3% complicaciones serias; ninguna perforación Aceptación no facilitada
Citarda 2001	Estudio de cohorte retrospectivo	Colonoscopia completa	Nº de cánceres=6 Complicaciones no facilitadas Aceptación no facilitada

Fuente: Datos obtenidos del informe de Avalia 2003: Evaluación de la eficacia y efectividad del cribado poblacional del cáncer colorrectal





5.4. Estudios que evalúan la colonoscopia virtual con tomografía, colonografía por tomografía computarizada (CTC)

Estudios primarios que evalúan la CTC

A través de los *abstracts* se seleccionaron 7 estudios primarios que evaluaban la CTC y 3 metaanálisis. Tras lectura del texto completo, se excluyeron los estudios primarios por no cumplir los criterios de inclusión de la revisión y los metaanálisis porque en la estimación global del efecto no presentan los datos desagregados por los estudios con población de riesgo medio y alto para el CCR.

Estudios secundarios que evalúan la CTC

Se encontraron 5 informes que evaluaban la colonoscopia virtual en el cribado del CCR y una revisión del NICE (National Institute for Clinical Excellence). Se seleccionaron tres informes, los más actuales y con mayor calidad metodológica: (Blue Cross Blue Shield Association 2006; Medical Advisory Secretariat, Ontario 2003; Canberra: Medical Services Advisory Committee (MSAC) 2002.

- **El Blue Cross Blue Shield Association 2006** evalúa la eficacia y seguridad de la colonoscopia virtual para el cribado del CCR. Incluyen en su revisión únicamente los estudios prospectivos con tamaño muestral superior a 50 sujetos que comparan la colonoscopia virtual con un estándar de referencia, colonoscopia. La revisión tiene algunas limitaciones en su metodología: la búsqueda bibliográfica no es amplia, se limita a MEDLINE, no refiere el período de la búsqueda, y si se limitó o no por idiomas. A través de su estrategia de búsqueda encuentran 11 estudios, de los cuales solamente uno (Pickhard 2003) estudia la colonoscopia virtual en población de riesgo medio para el CCR. El resto de los estudios la población objeto es de riesgo alto para el CCR o mezcla población de ambos riesgos.

El estudio de Pickhardt, estudio prospectivo, incluye a 1.233 adultos asintomáticos, donde el 97% tenían riesgo medio para el cáncer colorrectal, que se sometieron en el mismo día a CTC y colonoscopia convencional. Los resultados fueron cegados para colonoscopia. La sensibilidad y especificidad de la CTC por pólipo analizado varió entre del 86% al 92% y del 79,6% al 92%, dependiendo fundamentalmente del tamaño del pólipo.

Consideran que debido a la inconsistencia de los estudios publicados es difícil realizar conclusiones en cuanto a la fiabilidad de CTC como técnica de cribado en población general. Además no hay todavía acuerdo para qué umbral de tamaño de pólipo debería reali-





zarse la colonoscopia convencional, ni estrategias de vigilancia para el seguimiento de los pequeños pólipos descubiertos por CTC que no son extirpados.

- **El informe elaborado por el Medical Advisory Secretariat, Ontario en el 2003**, evalúa la eficacia y seguridad de la CV con tomografía en población de cribado para el CCR.

La metodología desarrollada en su revisión sistemática es rigurosa y presenta como única limitación, que la búsqueda se restringe por idioma a estudios en inglés. Incluyen los estudios con tamaño muestral superior a 30 sujetos y que utilicen la colonoscopia como *gold standard*. Seleccionan 18 estudios publicados entre 2000-2003, con un total de 2.017 sujetos de los cuales solamente 126 (6%) eran asintomáticos.

Tres estudios incluían pacientes asintomáticos en un 71% (Macari 2000), en un 40% (Yee 2003) y en un 32% (Yee 2001). El número de sujetos en un estudio fue bajo, 42 participantes (Macari 2000). Los participantes tenían edad inferior a 50 años en dos estudios (Yee 2003; Yee 2001) y solamente un estudio representaba la población elegible para cribado (Macari 2000). También incluyen un estudio publicado en 1999 (Rex 1999) en población de riesgo medio que incluía 46 sujetos con edades ≥ 60 años.

Concluyen que basándose en la evidencia disponible, la CV con tomografía no puede ser propuesta para el cribado poblacional del CCR de pólipos o cáncer, debido a su limitada sensibilidad y especificidad, riesgos de efectos secundarios y alto coste.

En la siguiente tabla 8 (ver página siguiente) se resume la sensibilidad y especificidad encontradas en los estudios que evalúan población de riesgo medio.

- **El Medical Services Advisory Comité (MSAC) Australia, en el 2002**, realiza un informe de evaluación sobre la eficacia y seguridad de la colonoscopia virtual utilizada en el tracto gastrointestinal bajo como técnica diagnóstica y cribado. Los estudios primarios incluidos son fundamentalmente ensayos clínicos que evalúan la CTC como técnica diagnóstica y no como técnica de cribado.

Incluyen en su informe el informe de L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé, ANAES 2001, que sí evalúa la CTC como única técnica de cribado en el cáncer colorrectal. ANAES incluye 15 estudios prospectivos que evalúan la sensibilidad y especificidad de la CTC comparada con la colonoscopia convencional. La sensibilidad varió en función del tamaño de los pólipos, entre 50%-100% para pólipos ≥ 10 mm, entre 38,5% -82% para pólipos entre 5-10 mm y entre el 0%-59% para pólipos < 5 mm.





La variabilidad de los resultados estaba influenciada por el número reducido de sujetos reclutados, diferencias en el software para el análisis de imágenes y la limitada experiencia de los investigadores con la colonoscopia virtual. Los estudios evaluaban población de riesgo alto para el CCR en su mayoría y los de riesgo medio, son los mismos estudios incluidos en la revisión de Ontario 2003 (Rex 1999; Macari 2000). Con respecto a la seguridad de la CTC refieren que es una técnica mínimamente invasiva que presenta bajas complicaciones con respecto a la colonoscopia convencional, algunos pacientes referían molestias abdominales y que el riesgo de irradiación era menor que el recibido para enema baritado.

Tabla 8. Resultados de los estudios sobre CTC en población de riesgo medio

	Diseño	Participantes	Especificidad	Sensibi. Cáncer (%)	Sensibilidad tamaño pólipos (%)		
					≥ 10 mm	6-9 mm	≤ 5 mm
Macari 2000	Estudio comparativo	N=42 71% asintomáticos 29% AF positivo	100% por pólipo	No cáncer	100	60	20
Yee 2001	Estudio comparativo	N=300 32% asintomáticos 68% hª personal/familiar de pólipos	100% por paciente	100	90	80	59
Yee 2003	Estudio comparativo	N=182 60% alto riesgo 40% riesgo medio	Por paciente Supino 85,3 Prono 97,1 Combinado 82,4	No cáncer	Supino 58,3 Prono 51,2 Combinado 92,7	Supino 47,2 Prono 41,6 Combinado 79,8	Supino 36,3 Prono 30,2 Combinado 60,3
Rex 1999	Estudio comparativo	46 asintomáticos	89% para pólipos ≥ 10mm		50	43	11

Fuente: Datos obtenidos de la revisión de Ontario 2003:

Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy)

- **El NICE 2005** realiza una revisión rápida para analizar la eficacia y seguridad de la CTC. La estrategia de búsqueda es amplia y no limitan por idioma pero no evalúan la calidad de los estudios incluidos. Incluyen en su revisión a pacientes con riesgo medio y alto para el CCR, pacientes sintomáticos y asintomáticos. Seleccionan 7 estudios, de los cuales uno es un metaanálisis de 14 estudios publicados entre 1994-2002 (Sosna 2003); tres estudios evalúan la sensibilidad y especificidad de la CTC comparada con la colonoscopia convencional, dos en población de riesgo medio (Yee 2001; Pickhardt 2003) y uno en población de riesgo alto (Jonson 2003); un estudio informa de los resultados de un programa de cribado poblacional (Edwards





2004); un estudio informa de la sensibilidad y especificidad de la CTC comparada con el enema baritado en población de riesgo alto (Jonhson 2004); un estudio compara la CTC con colonoscopia convencional y con enema baritado en población de riesgo alto (Gluecker 2004).

Concluyen que la CTC puede utilizarse para detectar pólipos o cáncer localizados en colon o recto; la CTC puede utilizarse en pacientes asintomáticos con riesgo alto de desarrollar cáncer colorrectal; la principal limitación en la eficacia de la CTC es el riesgo de perder lesiones planas o pequeñas. El contraste intravenoso es útil para pacientes con lesiones endoscópicas detectadas o con alta sospecha de cáncer colorrectal; los pacientes ancianos o frágiles toleran la CTC mejor que el enema baritado; la CTC es útil para evaluar a pacientes con colonoscopia incompleta, para ver el intestino más allá de la obstrucción. El entrenamiento es importante para evaluar los hallazgos encontrados con la CTC.

Las recomendaciones se basan en la revisión rápida que realizan sin evaluar la calidad de los estudios y en la opinión del grupo de expertos, por lo que sus recomendaciones hay que tomarlas con cautela.

En la tabla 9 se resumen los resultados encontrados en los estudios que evalúan la CTC en población de riesgo medio.

	Pickhardt 2003	Edwards 2004																											
Diseño	Estudio comparativo 2002-2003 USA	Estudio de cribado a nivel poblacional																											
Participantes	1.233 adultos asintomáticos edad media=58 años 50-79 años en riesgo medio	2.000 adultos asintomáticos 1.452 elegibles 343 participaron (23.6%)																											
Intervención	CTC comparada con colonoscopia convencional																												
Eficacia	<p>Análisis por paciente (pólipos adenomatosos)</p> <table border="0"> <tr> <td>CTC</td> <td>Sensibilidad</td> <td>Especificidad</td> </tr> <tr> <td>Pólipos ≥ 6 mm</td> <td>88.7 [82.9-93.1]</td> <td>79.6 [77.0-82.0]</td> </tr> <tr> <td>Pólipos ≥ 10 mm</td> <td>93.8 [82.8-98.7]</td> <td>96.0 [94.8-97.1]</td> </tr> </table> <p>Colonoscopia convencional</p> <table border="0"> <tr> <td></td> <td>Sensibilidad</td> </tr> <tr> <td>Pólipos ≥ 6 mm</td> <td>92.3 [87.1-95.8]</td> </tr> <tr> <td>Pólipos ≥ 10 mm</td> <td>87.5 [74.8-95.3]</td> </tr> </table> <p>Análisis por pólipo (pólipos adenomatosos)</p> <table border="0"> <tr> <td>CTC</td> <td>Sensibilidad</td> </tr> <tr> <td>Pólipos ≥ 6 mm</td> <td>85.7 [80.2-90.1]</td> </tr> <tr> <td>Pólipos ≥ 10 mm</td> <td>92.2 [81.1-97.8]</td> </tr> <tr> <td>Colonoscopia convencional</td> <td>Sensibilidad</td> </tr> <tr> <td>Pólipos ≥ 6 mm</td> <td>90.0 [85.1-93.7]</td> </tr> <tr> <td>Pólipos ≥ 10 mm</td> <td>88.2 [76.1-95.6]</td> </tr> </table>	CTC	Sensibilidad	Especificidad	Pólipos ≥ 6 mm	88.7 [82.9-93.1]	79.6 [77.0-82.0]	Pólipos ≥ 10 mm	93.8 [82.8-98.7]	96.0 [94.8-97.1]		Sensibilidad	Pólipos ≥ 6 mm	92.3 [87.1-95.8]	Pólipos ≥ 10 mm	87.5 [74.8-95.3]	CTC	Sensibilidad	Pólipos ≥ 6 mm	85.7 [80.2-90.1]	Pólipos ≥ 10 mm	92.2 [81.1-97.8]	Colonoscopia convencional	Sensibilidad	Pólipos ≥ 6 mm	90.0 [85.1-93.7]	Pólipos ≥ 10 mm	88.2 [76.1-95.6]	<p>Falsos positivos para pólipos adenomatosos=12% (41/339)</p> <p>Pólipos > 9 mm, detectados por CTC en 100%</p> <p>Pólipos 6-9 mm, detectados por CTC en 70%</p> <p>Pólipos < 6 mm, detectados por CTC en 37%</p>
CTC	Sensibilidad	Especificidad																											
Pólipos ≥ 6 mm	88.7 [82.9-93.1]	79.6 [77.0-82.0]																											
Pólipos ≥ 10 mm	93.8 [82.8-98.7]	96.0 [94.8-97.1]																											
	Sensibilidad																												
Pólipos ≥ 6 mm	92.3 [87.1-95.8]																												
Pólipos ≥ 10 mm	87.5 [74.8-95.3]																												
CTC	Sensibilidad																												
Pólipos ≥ 6 mm	85.7 [80.2-90.1]																												
Pólipos ≥ 10 mm	92.2 [81.1-97.8]																												
Colonoscopia convencional	Sensibilidad																												
Pólipos ≥ 6 mm	90.0 [85.1-93.7]																												
Pólipos ≥ 10 mm	88.2 [76.1-95.6]																												

Continúa





	Pickhardt 2003	Edwards 2004
Seguridad	Las complicaciones no fueron importantes después de la CTC El 54% discomfort CTC vs. 38% colonoscopia convencional 1 hemorragia con ingreso hospitalario tras polipectomía con colonoscopia convencional	Nauseas por insuflación de gas=0.9% Dolor abdominal posterior a la CTC que requirió reposo breve=0.6% Enrojecimiento y sudoración=0.6%

Fuente: Datos obtenidos de la revisión de Ontario 2003: Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy) y NICE 2005: Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy).

5.5. Estudios que evalúan varias técnicas de cribado y/o combinan diferentes estrategias

Estudios primarios que evalúan varias técnicas de cribado

Se seleccionaron dos ensayos clínicos multicéntricos, desarrollados uno en Italia (Segnan 2005) y otro en Australia (Grupo MACS 2006) que evalúan diferentes técnicas de cribado, solas y en combinación: TSOH-I, sigmoidoscopia flexible, TSOH-I más SF (Segnan 2005) y TSOH-I, colonoscopia virtual, colonoscopia convencional y TSOH-I más SF (Grupo MACS 2006). En el anexo 3 se muestran las características de estos estudios.

Los resultados que miden son la participación y las tasas de detección del CCR de las diferentes estrategias de cribado. En cuanto a la participación, en el ensayo italiano las tasas de participación de los diferentes grupos fueron bajas y muy similares entre sí, entorno al 28%, en el ensayo de MSAC disminuyeron por debajo del 20%, excepto para la estrategia con TSOH-I. El rendimiento diagnóstico para adenoma avanzado fue muy similar para las diferentes estrategias de cribado en el ensayo italiano, en cambio en el ensayo de MSAC el mayor rendimiento se obtuvo con la colonoscopia convencional. En la tabla 10 (página siguiente) se resumen los resultados de estos dos ensayos.

Estudios secundarios que evalúan varias técnicas de cribado

1. El informe realizado en el 2005 por la agencia neozelandesa, New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA) incluye estudios que evalúan la eficacia de tres métodos de cribado, publicados a partir del año 1997: el TSOH con guayaco, el TSOH inmunológico y la sigmoidoscopia flexible, aislados y/o combinados entre sí y cuyo grupo de comparación es un método de cribado o la no realización del mismo. La población objeto del estudio es población asintomática de riesgo medio. La metodología de la revisión sistemática que realizan es rigurosa y de calidad; pero una de sus limitaciones es que la búsqueda se limita a estudios en lengua inglesa.

- **Efectividad del cribado con TSOH versus no cribado.**

El informe recoge 4 grandes ensayos clínicos aleatorios para evaluar la **efectividad del cribado con TSOH versus no cribado**. Estos ensayos se llevaron a cabo en EE.UU. (Minesota 1997), en China (Jiashan





2003) y dos en Europa (Funen 2002, Dinamarca y Nottingham 1999, Gran Bretaña). En 3 ensayos el test utilizado fue el Hemoccult, y en la mayoría las muestras del test fueron no rehidratadas, y en uno el test fue inmunológico (Jiashan 2003). La positividad del test bajó en los no rehidratados con respecto a los rehidratados (0,8-3,8%) y 9,8% respectivamente. En el inmunológico el porcentaje de positividad fue del 4,2%. La sensibilidad oscila entre el 48% y el 80%, aumentando hasta el 92,2% con la rehidratación de las tiras del test, si bien la especificidad disminuye en estos últimos al 90,4%.

Tabla 10. Resultados de los estudios primarios evaluados sobre varias técnicas de cribado

Estudios	Diseño	Intervención	Resultados	Nivel de evidencia
Ensayo multicéntrico, Italia Segnan y col. (2005)	Ensayo comunitario aleatorio Estudio multicéntrico 5 centros geográficos	Comparación de varias técnicas de cribado: 1. TSOH-I por correo 2. TSOH-I por el médico de familia o por el centro de cribado 3. Elección del paciente de TSOH-I o sigmoidoscopia 4. Sigmoidoscopia 5. Sigmoidoscopia + TSOH-I bienal TSOH-I Immudia-HemSp, Fujirebio Inc, Tokio. Sigmoidoscopia colonoscopio 140 cm	Tasa de detección de cáncer Sigmoidoscopia-TSOH-I: OR =0.99 (IC 95% 2,49-5,14) OR lesiones distales=2,13 (IC 95% 0,70-6,43). Seguridad sigmoidoscopia: Hemorragia autolimitada 0,1% Reacciones vagales 0,4% 1 parada cardiaca reversible Seguridad Colonoscopia Hemorragia 2,7% Reacciones vagales leves 1.5% Participación por grupos 1. 30,1% 2. 28,1% 3. 27,1% 4. 28,1% 5. 28,1%	1-
Ensayo multicéntrico, Australia Grupo MACS (2006)	Ensayo comunitario aleatorio Estudio multicéntrico 3 centros geográficos	Comparación de varias técnicas de cribado: 1. TSOH-I 2. TSOH-I + SF 3. Colonoscopia virtual 4. Colonoscopia 5. y 6. elegían el método de cribado TSOH-I Inform, Enterix, Sydney, NSW. Colonoscopia virtual Dosis total radiación < 5mSv por persona cribada	Rendimiento diagnóstico (por 100 sujetos cribados) TSOH-I=0,8% TSOH-I + SF=0 Colonoscopia virtual=2,6% Colonoscopia=7,9% Seguridad: No hemorragia, perforación u otras complicaciones serias Participación: TSOH-I= 27,4% TSOH-I/SF=13,7% CTC=16,3 Colonoscopia=17,8% Elección TSOH-I con kit=18,6% y sin kit 22,7%	1-





La sensibilidad y especificidad para el test inmunológico no se describen en el estudio Jiashan. En los seguimientos entre 13 y 18 años de los individuos sometidos al test anual con guayaco, se observó un descenso de la mortalidad entre un 15% y un 33% respecto a las personas sin cribado. La participación osciló entre el 36% y el 78%.

El informe concluye con respecto a la efectividad del cribado con TSOH versus no cribado que hay alta calidad de la evidencia sobre el TSOH con guayaco, Hemocult, en cuanto a la reducción de la mortalidad del CCR cuando es ofertado por vez primera; si bien cuando el cribado es ofrecido de forma continua la mortalidad disminuye discretamente. La evidencia disponible en cuanto a la eficacia del TSOH inmunológico en reducir la mortalidad es menos robusta.

- **Efectividad del cribado con TSOH-I versus TSOH-Q**

El informe identifica 7 estudios primarios que comparan los test inmunológicos frente a los test con guayaco. Solamente un estudio era un ensayo clínico aleatorio (Cole y col. 2003), tres eran estudios transversales realizados en Israel y Taiwan, uno era un estudio caso-control (Saito y col. 2000), uno era un estudio de cohortes retrospectivo (Zappa y col. 2001) y uno un ensayo clínico no aleatorio (Ko y col. 2003).

Referente a la superioridad del **cribado del TSOH inmunológico sobre el TSOH con guayaco**, las conclusiones son limitadas por la baja calidad de los estudios o por defectos en el diseño de los mismos. La evidencia sugiere que el HemeSelect es la prueba inmunoquímica que comparada con el TSOH del guayaco es la más favorable, pero parece que el test Insure puede ser más aceptado.

- **Efectividad de la sigmoidoscopia flexible comparada con no realización de cribado**

Las conclusiones del informe se basan en un ensayo pseudoaleatorizado, el Telemark Polyp Study, que investiga el impacto de la sigmoidoscopia flexible sobre la incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal.

Los autores del informe refieren que debido a las limitaciones metodológicas del Telemark Polyp Study no se puede demostrar el efecto de la sigmoidoscopia flexible sobre la incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal.

- **Efectividad de la sigmoidoscopia flexible combinada con TSOH comparada con TSOH, sigmoidoscopia flexible o no realización de cribado**





El informe identifica 2 ECA que combinan TSOH-Q con sigmoidoscopia y comparan con TSOH-Q único (Funen-2trial, Rasmussen 1999, Dinamarca y Funen-3trial, Rasmussen 2003) y un ECA en marcha (NORCCAP Trial, Norweín Colorectal Cancer Prevention Study) que compara la combinación del TSOH con sigmoidoscopia con cribado con sigmoidoscopia único.

Los autores del informe refieren que la evidencia actual es insuficiente para demostrar que el TSOH y el SF combinado como estrategia de cribado de primera línea en poblaciones de riesgo medio, consigue una mayor reducción en incidencia y mortalidad del CCR comparado con cualquier modalidad aislada.

2. El informe de Avalia (Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia) 2002 evalúa la eficacia de tres técnicas de cribado: TSOH, sigmoidoscopia flexible y colonoscopia y también la combinación de varias técnicas de cribado, en población general. La metodología de la revisión sistemática que realizan es rigurosa.

- **En cuanto a la efectividad del cribado con TSOH versus no cribado**, identifican 4 ensayos clínicos, algunos incluidos en la revisión de Nueva Zelanda: Minesota, USA (Mandel 1993); Götemberg, Suecia (Kewenter 1994); Nottinham, Gran Bretaña (Hardcastle 1996) y Funen (Jorgensen 2002).
- **En cuanto a la efectividad del cribado con sigmoidoscopia versus no cribado**, incluyen además del Telemark Polyp Study, el Kaiser Permanente Multiphasic Evaluation Study (Selby 1988).
- **En cuanto a la combinación de varias técnicas de cribado**, incluyen estudios publicados anteriormente al año 2000, no recogidos en el informe de Nueva Zelanda (Winawer 1993; Elwood 1995; Berry 1997; Verne 1998; Rasmussen 1999).

El informe concluye que la prueba de cribado que debería ser utilizada como test primario para el cáncer colorrectal sería el de sangre oculta en heces con guayaco, debido a que hasta la fecha es la única prueba que a través de ensayos clínicos ha reducido la mortalidad para el cáncer en dicha localización y presenta un buen cociente riesgo/beneficio y coste efectividad.

6. Conclusiones

El CCR es un importante problema de salud pública por su elevada tasa de incidencia y mortalidad en los países desarrollados. La edad constituye uno de los factores de riesgo principales de CCR, en personas mayores de 50 años, cada década duplica la incidencia de CCR.





La reducción de la mortalidad por CCR depende de la detección y tratamiento del cáncer en sus etapas iniciales. Cuando se detecta un CCR sintomático, el tumor suele encontrarse en una etapa avanzada y con pocas alternativas terapéuticas curativas.

La detección precoz, por tanto, es fundamental y se hacen necesarios programas de prevención secundaria cuyo objetivo es detectar a los individuos asintomáticos con mayor probabilidad de padecer CCR.

El cribado poblacional de CCR en personas de riesgo medio, asintomáticas y mayores de 50 años es recomendado por diferentes sociedades y organismos internacionales, que recomiendan diferentes técnicas, aisladas o combinadas: test de sangre oculta en heces, sigmoidoscopia flexible, enema baritado y colonoscopia.

Eficacia/efectividad

Actualmente hay evidencia que demuestra la efectividad del TSOH con guayaco en reducir la mortalidad del CCR, en población de riesgo medio. La evidencia disponible en cuanto a la eficacia de los TSOH inmunológicos en reducir la mortalidad es menos robusta, las conclusiones son limitadas por la baja calidad de los estudios o por defectos en el diseño de los mismos.

Los estudios publicados sobre los TSOH inmunológicos han sido realizados en su mayoría con test inmunológicos no comercializados en la actualidad; además presentan heterogeneidad en cuanto a metodología y sensibilidad para la detección de la hemoglobina, lo que impide homogeneizar resultados.

Los estudios primarios comparativos sobre los TSOH presentan limitaciones metodológicas que impiden concluir qué test de sangre oculta en heces, TSOH con guayaco o inmunológicos, tiene mayor sensibilidad y especificidad para la detección del CCR en población de riesgo medio.

Varios ensayos clínicos sobre el cribado con sigmoidoscopia flexible en población de riesgo medio están en marcha (UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial, Italian SCORE Trial y USA Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial -PLCO-) y podrán proporcionar datos sobre la reducción de la incidencia y mortalidad del CCR, en uno o varios años.

La combinación de varias técnicas de cribado, TSOH y sigmoidoscopia flexible, como estrategia de cribado de primera línea en poblaciones de riesgo medio, no ha demostrado conseguir una mayor reducción en incidencia y mortalidad del CCR, comparado con cualquier modalidad aislada. Un ensayo clínico noruego que se está actualmente realizando (NORCCAP), aportará a finales del 2007 datos sobre incidencia y mortalidad del CCR y proporcionará nueva evidencia de la eficacia clínica del cribado combinado.





La colonoscopia aislada no ha sido utilizada de forma generalizada en personas asintomáticas como técnica de cribado. Los estudios que evalúan su eficacia en población de riesgo medio son escasos y de baja calidad. La colonoscopia ha sido empleada generalmente como segunda técnica de cribado y como procedimiento diagnóstico y terapéutico, en población de riesgo medio para el CCR. La colonoscopia permite identificar y extirpar en la misma intervención las lesiones premalignas y los cánceres. Es más efectiva que la sigmoidoscopia para detectar pólipos a lo largo del colon entero. Es una técnica más invasiva que la sigmoidoscopia y el riesgo de complicaciones es mayor, lo que debe ser tenido en cuenta al aplicarla como prueba de diagnóstico precoz en población de cribado de riesgo medio.

La eficacia y seguridad de la colonoscopia virtual, con tomografía, como alternativa en un programa de cribado en población de riesgo medio, debe ser evaluada mediante estudios con diseño adecuado y de buena calidad metodológica. No existe evidencia suficiente sobre su eficacia frente a otras pruebas de cribado.

Seguridad

Los TSOH no son pruebas invasivas y por tanto no tienen por qué causar efectos adversos por sí mismos; sin embargo, el uso de los TSOH incrementa el número de colonoscopias, sigmoidoscopias y enemas baritados realizados en la población cribada y estas pruebas sí se pueden asociar a efectos adversos importantes.

La sigmoidoscopia y colonoscopia son técnicas invasivas, aunque las complicaciones que han referido los ensayos clínicos que las han evaluado han sido escasas pero graves, perforaciones o hemorragias digestivas bajas.

La colonoscopia virtual con tomografía es una técnica mínimamente invasiva que presenta bajas complicaciones con respecto a la colonoscopia convencional, algunos pacientes refieren molestias abdominales. Una desventaja potencial es la exposición a radiaciones ionizantes. El riesgo de irradiación se ha informado en algunos estudios como igual o menor al recibido para enema baritado.

Aceptabilidad y conformidad

La participación es un componente esencial en los programas de cribado. La no participación tiene un impacto negativo sobre la efectividad y los costes del programa de cribado.

Los test inmunológicos tienen la ventaja, frente al TSOH con guayaco, que no requieren restricción de dieta ni medicamentos, por lo que la aceptabilidad podría ser mayor.





7. Bibliografía

- Clasificación Internacional de Enfermedades. 9ª Revisión MC. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1984.
- Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol.* 2001;2(9):533-43.
- Moreno V, González JR, Soler M, Bosch FX, Kogevinas M, Borràs JM. Estimación de la incidencia del cáncer en España: período 1993-1996. *Gac Sanit.* 2001;15:380-8.
- López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B. Informe sobre la salud de los españoles. Cáncer. Información disponible a diciembre de 2003. Centro Nacional de Epidemiología. Disponible en <http://www.isciii.es>
- Jepson R, Clegg A, Forbes C, Lewis R, Sowden A, Kleijnen J. The determinants of screening uptake and interventions for increasing uptake: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2000;4(14).
- Viñes JJ, Ardanaz E, Arrazola A, Gaminde I. Epidemiología clínica del cáncer colorrectal: la detección precoz. *Cir Esp.* 2003;73:2-8.
- Winawer SJ, Fletcher RH, Miller I, Gopdlee F, Stolar MH, Mulrow CD, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology.* 1997;112:594-642.
- Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002;137:96-104.
- Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.
- Gimeno-García AZ, Parra-Blanco A, Nicolás-Pérez D, Quintero E. Cribado del cáncer colorrectal: métodos inmunológicos de detección de sangre oculta en heces. *Gastroenterología Práctica.* 2006;15:20-6.
- New Zealand Guidelines Group. Surveillance and management of groups at increased risk of colorectal cancer. Wellington (New Zealand); 2004. Disponible en: <http://www.nzgg.org.nz>
- Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin.* 2003; 53(1):27-43.
- Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology.* 2003;124(2):544-60.
- Colorectal cancer screening. Recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ.* 2001;165(2):206-8.
- Zoorob R, Anderson R, Cefalu C, Sidani M. Cancer screening guidelines. *Am Fam Physician.* 2001;63(6):1101-12.





Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, Burt RW, Sonnenberg A. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(4):868-77.

Grading system en Levels of evidence and grades of recommendation. SIGN Guideline Development Handbook: SIGN 50; May 2004. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>

Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. User's Guides to The Medical Literature, VI How to use an overview. *JAMA.* 1994;272(17):1367-71.

Downs SH, Black. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *Journal Epidemiol Community Health.* 1998;52:377-84.

Richardson WS, Wilson MC, Guyatt GH, Cook DJ, Nishikawa J. User's guides to the medical literature: XV. How to use an article about disease probability for differential diagnosis. *JAMA.* 1999;281(13):1214-9.

Kerr J, Broadstock M, Day P, Hogan S. Effectiveness and cost-effectiveness of population screening for colorectal cancer: a systematic review of the literature. Christchurch (New Zealand): New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA); 2005.

Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Evaluación de la eficacia y efectividad del cribado poblacional del cáncer colorrectal. Aplicabilidad en el Sistema Nacional de Salud. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2003. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Informes: INF2003/02.

Barreales L, Blasco JA, Sabés R. Eficacia del cribado colorrectal en familiares asintomáticos de casos diagnosticados de CCR o adenomas. Pruebas genéticas. Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Lain Entralgo (UETS); noviembre 2005. IT02/2005.

Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology.* 2004;126(7):1674-80.

Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsene D, Boutreux S, et al. Comparison of a guaiac-based and an immunochemical fecal occult test in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. *Gut.* (Published Online First: 4 August 2006). doi:10.1136/gut.2006.101428

Fraser CG, Matthew CM, Mowat NA, Wilson JA, Carey FA, Steele RJ. Immunochemical testing of individuals positive for guaiac faecal occult blood test in a screening programme for colorectal cancer: an observational study. *Lancet Oncol.* 2006;7(2):127-31.

Launoy GD, Bertrand HJ, Berchi C, Talbourdet VY, Guizard AV, Bouvier VM, et al. Evaluation of an immunochemical fecal occult blood test with





automated reading in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. *Int J Cancer*. 2005;115(3):493-6.

Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, Buys SS, Chia D, Crawford ED. Design of the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening trial. *Controlled Clinical Trials*. 2000;21:273S-309S.

Weissfeld JL, Schoen RE, Pinsky PF, Bresalier RS, Church T, Yurgalevitch S, et al. Flexible sigmoidoscopy in the PLCO cancer screening trial: results from the baseline screening examination of a randomized trial. *J National Cancer Institute*. 2005;97(13):989-97.

Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Bresalier RS, Church T, Prorok P, et al; Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial Group. Results of repeat sigmoidoscopy 3 years after a negative examination. *JAMA*. 2003;290:41-8.

Atkin WS; UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1291-300.

Segnan N, Senore C, Andreoni B, Aste H, Bonelli L, Crosta C, et al. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of "once-only sigmoidoscopy"—SCORE. *J National Cancer Institute*. 2002;94(23):1763-72.

Senore C, Segnan N, Bonelli L, Sciallero S, Pennazio M, Angioli D, et al; SCORE Working Group. Predicting proximal advanced neoplasms at screening sigmoidoscopy. *Dis Colon Rectum*. 2004;1331-40.

The Multicentre Australian Colorectal-neoplasia Screening (MACS) Group. A comparison of colorectal neoplasia screening tests: a multicentre community-based study of the impact of consumer choice. *Med J Australia*. 2006;184(11):546-50.

Segnan N, Senore C, Andreoni B, Arrigoni A, Bisanti L, Cardelli A, et al. Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates. *J National Cancer Institute*. 2005;97(5):347-57.

CT colonography (virtual colonoscopy) for colon cancer screening. Chicago (IL): Blue Cross Blue Shield Association; 2006.

Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy). *Interventional Procedure Guidance 129*. London (United Kingdom): NICE; 2005.

Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy). Toronto (Canada): Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (MAS); 2003.

Virtual colonoscopy. Canberra (Australia): Medical Services Advisory Committee (MSAC); 2002.

Pignone MP, Rich M, Teutsch S, Berg A, Lohr K. Screening for colorectal cancer in adults. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; July 2002.



8. Anexos

8.1. Anexo 1. Estudios primarios que evalúan los TSOH

	Estudio Guittet y col. 2006, Calvados (Francia)	Estudio Launoy y col. 2005, Contenin (Francia)
Diseño	Estudio observacional, prospectivo	Estudio observacional, prospectivo
Grado evidencia	2-	2-
Periodo de reclutamiento	2004-2005	2001-2002
Años de seguimiento	No facilitado	12 meses-24 meses
Población	Población del programa de cribado de la región de Calvados, 11333 sujetos con edades comprendidas entre 50-74 años	Población del programa de cribado de la región de Contentin, Normandía, con riesgo medio para CCR
Criterios inclusión/Criterios exclusión	Criterios de inclusión: hombres y mujeres con riesgo medio para CCR Criterios exclusión: sujetos con uno de los test no realizados o resultados no concluyentes Colonoscopia incompleta (no visualización del ciego) y no lesiones polipoides por enema baritado	Criterios de inclusión: hombres y mujeres con edades comprendidas entre 50-74 años Criterios exclusión: no definidos
Participantes	10.673 sujetos con ambos test realizados	7.421 sujetos
Intervención	TSOH Inmunológico Inmudia/RPHA, Guayaco Hemocult II No restricción de dieta 2 muestras de heces de 3 deposiciones consecutivas	TSOH Inmunológico Magstream 1000(Fujirebio) Aglutinación inmunológica indirecta; aglutinación de partículas magnéticas 2 muestras de heces obtenidas en casa en 2 días diferentes
Grupo comparación	Mismo sujeto	Mismo sujeto
Definición de cribado positivo	El cribado fue considerado positivo cuando al menos uno de los 2 test daba positivo Definición de positivo para TSOH-I: si en al menos 1 de las 2 muestras de heces contenía hemoglobina \geq 20 ng/ml (0,1-0,2 mg Hb/gr heces) Definición de positivo para TSOH-G: si alguno de los óvalos daba positivo	El cribado fue considerado positivo cuando al menos uno de los 2 test contenía al menos 20 ng/ml hemoglobina

Continúa



	Estudio Guittet y col 2006, Calvados (Francia)	Estudio Launoy y col 2005, Contenin (Francia)
% test positivos	TSOHI 20 ng/ml 6.9% 50 ng/ml 3.3% 75 ng/ml 2.4% TSOH-G 2.4%	TSOHI > 20 ng/ml 5.8% > 50 ng/ml 3.1% > 75 ng/ml 2.0%
Prueba diagnóstica en resultado positivo	Colonoscopia	Colonoscopia
Estados del CCR N (%)	No facilitado	No facilitado
Incidencia/Prevalencia	Incidencia: No estudiada Prevalencia: Resultados de la colonoscopia(n=644)	Incidencia CCR 22 (6%) test positivo 4 (0,05%) test negativo Prevalencia: Resultados de la colonoscopia de acuerdo al contenido de Hb (n=366)
	TSOH-G 20 ng/m 50 ng/ml 75 ng/ml TSOH-G o TSOH-I	Conteni do Hb (ng/ml)
	108 167 28 72 350	20-29
	30 67 15 21 124	30-39
	53 50 20 90 170	40-49
	39 48 17 74 149	50-74
	14 2 3 16 21	75-99
		≥100
		Total
		22 (6.0)
		102 (27.9)
		79 (21.6)
		163 (44.5)
		366 (100)
		*Adenoma grande ≥ 1cm
Sensibilidad	No calculada directamente RSN (IC 95%)=Ratio de sensibilidad= nº de verdaderos positivos para el TSOH-I/nº verdaderos positivos para el TSOH-G	Cáncer Ni adenoma ni adenoma peq.
	TSOH-I 20 ng/ml 1,50 [1,11-2,03]	*Ade- noma grande
	50 ng/ml 1,36 [0,99-1,87]	Cáncer
	75 ng/ml 1,14 [0,83-1,58]	Ni adenoma ni adenoma peq.
		Total
		22 (6.0)
		102 (27.9)
		79 (21.6)
		163 (44.5)
		366 (100)
		*Adenoma grande ≥ 1cm
		Sensibilidad para cáncer
		> 20 ng/ml 0,85% (IC 95%: 0,72-0,98)
		> 50 ng/ml 0,68-0,83
		> 75 ng/ml 0,61-0,81

Continúa





	Estudio Guittet y col. 2006, Calvados (Francia)	Estudio Launoy y col. 2005, Contenin (Francia)
Especificidad	No calculada directamente RFP (IC 95%)=Ratio falsos positivos/nº de falsos positivos para el TSOH-I/ nº de falsos positivos para el TSOH-G Cáncer Neoplasia avanzada TSOH-I 20 ng/ml 2,88 [2,46-3,36] 50 ng/ml 1,28 [1,08-1,53] 75 ng/ml 0,94 [0,78-1,14]	Especificidad para cáncer > 20 ng/ml 0,94 (IC 95%: 0,94%-0,95%) > 50 ng/ml 0,97 > 75 ng/ml 0,98
VPP	TSOH-I Cáncer Neoplasia avanzada 20 ng/ml 4 30,2 50 ng/ml 7,7 44,7 75 ng/ml 8,3 49,2 TSOH-G 7,3 27,7	Cáncer Adenoma grande > 20 ng/ml 0,06 0,28 > 50 ng/ml 0,09 0,40 > 75 ng/ml 0,13 0,41
Mortalidad CCR	No estudiada	No estudiada
Aceptación (Compliance)	10.673 (94%) TSOH-I y TSOH-G 711 (80,2%) colonoscopia	No informan para el TSOH-I 366 (84,3%) colonoscopia
Complicaciones	1 (0,2%) perforación con la colonoscopia	No facilitadas

No neoplasia
Adenoma <1cm
Neoplasia Avanzada
Adenoma ≥ 1cm o alto grado displasia
Cáncer invasivo





	Estudio Faivre y col. (2004), Francia	Estudio Fraser y col. 2006, UK																													
Diseño	Ensayo controlado no aleatorio	Estudio pruebas diagnósticas, prospectivo																													
Grado evidencia	1-	2-																													
Periodo de reclutamiento	1988-1989	2004-2005																													
Años de seguimiento	11 años	No																													
Población	Población procedente de las consultas de los médicos de familia y médicos de medicina de trabajo	Población del programa de cribado																													
Criterios inclusión/ Criterios exclusión	Criterios de inclusión: hombres y mujeres de edades comprendidas entre 45-74 años no criterios exclusión: no definidos	Criterios de inclusión: hombres y mujeres con edades comprendidas entre 50-69 años con TSOH con guayaco positivo que les fue ofertado la colonoscopia Criterios exclusión: poco definidos																													
Participantes	N= 91.199	N=1.486																													
Intervención	Guayaco Hemoccult No rehidratados	TSOH Inmunológico Instant view																													
Grupo comparación	No cribado	Mismo sujeto																													
Definición de cribado positivo	No definición	50 µg hemoglobina por 1 g de heces																													
% test positivos	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>502</td> <td>305</td> <td>362</td> <td>274</td> <td>278</td> <td>267</td> </tr> <tr> <td></td> <td>2.1</td> <td>1.3</td> <td>1.5</td> <td>1.2</td> <td>1.3</td> <td>1.4</td> </tr> </tbody> </table>		1	2	3	4	5	6		502	305	362	274	278	267		2.1	1.3	1.5	1.2	1.3	1.4	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>TSOHI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>n/n 22% (173)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>n/p16% (129)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p/p 62% (498)</td> </tr> </tbody> </table>		TSOHI		n/n 22% (173)		n/p16% (129)		p/p 62% (498)
	1	2	3	4	5	6																									
	502	305	362	274	278	267																									
	2.1	1.3	1.5	1.2	1.3	1.4																									
	TSOHI																														
	n/n 22% (173)																														
	n/p16% (129)																														
	p/p 62% (498)																														

Continúa





	Estudio Faivre y col. (2004), Francia	Estudio Fraser y col. 2006, UK																																			
Prueba diagnóstica en resultado positivo	Colonoscopia	Colonoscopia																																			
Estadíos del CCR N (%)	<p>Estadíaie diagnóstico TNM</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Grupo cribado</th> <th>No-Resp dores</th> <th>Total</th> <th>Grupo control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>test positivo</td> <td>*Cáncer Intervalo</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>82 (42)</td> <td>37 (17)</td> <td>205 (29)</td> <td>169 (24)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>60 (30)</td> <td>70 (32)</td> <td>208 (30)</td> <td>192 (28)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>31 (16)</td> <td>52 (24)</td> <td>140 (20)</td> <td>150 (21)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>23 (12)</td> <td>59 (27)</td> <td>146 (21)</td> <td>185 (27)</td> </tr> <tr> <td>Total CCR</td> <td>196</td> <td>218</td> <td>699</td> <td>696</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Cáncer Intervalo=cánceres diagnosticados después de un test negativo dentro del intervalo de tiempo entre dos cribados para sujetos recribados y en cualquier tiempo para aquellos no recribados</p>		Grupo cribado	No-Resp dores	Total	Grupo control	test positivo	*Cáncer Intervalo				1	82 (42)	37 (17)	205 (29)	169 (24)	2	60 (30)	70 (32)	208 (30)	192 (28)	3	31 (16)	52 (24)	140 (20)	150 (21)	4	23 (12)	59 (27)	146 (21)	185 (27)	Total CCR	196	218	699	696	No facilitado
	Grupo cribado	No-Resp dores	Total	Grupo control																																	
test positivo	*Cáncer Intervalo																																				
1	82 (42)	37 (17)	205 (29)	169 (24)																																	
2	60 (30)	70 (32)	208 (30)	192 (28)																																	
3	31 (16)	52 (24)	140 (20)	150 (21)																																	
4	23 (12)	59 (27)	146 (21)	185 (27)																																	
Total CCR	196	218	699	696																																	
Incidencia/Prevalencia	<p>Incidencia</p> <p>Nº de casos de CCR / Nº personas-año de observación 476,911 Nº sujetos 699 * Tasas Incidencia 1,47 Ratio Incidencia (IC 95%) 1,01 (0,91-1,12)</p> <p>*Tasas por 1000 sujetos</p>	<p>Incidencia: No estudiada</p> <p>Prevalencia: Resultados de la colonoscopia N/N N/P P/P OR para P/P (IC 95%) (n=171) (n=127) (n=497) Cáncer Invasivo 1 (<1%) 1 (<1%) 38 (8%) 7,57 (1,84-31,4) (n=40) Total (n=245) 28 (16%) 24 (19%) 193 (39%) 1,48 (1,14-1,91) pólipos adenomatosos > 1 cm o 2 (1%) 13 (10%) 117 (24%) 3,11 (1,86-5,18) > 3 pólipos adenomatosos (n=132)</p>																																			
Sensibilidad	No estudiada	<p>TSOH_I</p> <p>Sensibilidad % (IC 95%) Cáncer 95,0 (81,8-99,1) Cáncer y alto riesgo 90,1 (84,4-94,0) pólipos adenomatosos* pólipos* >10 mm diámetro o >3 pólipos adenomatosos</p>																																			

Continúa





	Estudio Faivre y col. (2004), Francia	Estudio Fraser y col. 2006, UK																																																															
Especificidad	No estudiada	TSOH_I Especificidad % (IC 95%) Cáncer 39,5 (36,0–43,1) Cáncer y alto riesgo 47,8 (43,9–51,8) Pólipos adenomatosos * pólipos * >10 mm diámetro o >3 pólipos adenomatosos																																																															
VPP	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="6">Rondas de cribado</th> </tr> <tr> <th></th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nº indiv. con completa exploración intestinal</td> <td>429</td> <td>288</td> <td>296</td> <td>238</td> <td>239</td> <td>221</td> </tr> <tr> <td>Nº casos CCR</td> <td>42</td> <td>22</td> <td>38</td> <td>35</td> <td>31</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>VPP (%)</td> <td>9,8</td> <td>8,2</td> <td>12,8</td> <td>14,7</td> <td>13,0</td> <td>12,7</td> </tr> <tr> <td>Nº adenomas ≥ 1cm</td> <td>76</td> <td>50</td> <td>41</td> <td>41</td> <td>43</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>VPP (%)</td> <td>17,7</td> <td>18,7</td> <td>13,9</td> <td>17,2</td> <td>18,0</td> <td>14,9</td> </tr> <tr> <td>Nº adenomas < 1cm</td> <td>42</td> <td>24</td> <td>36</td> <td>22</td> <td>39</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>VPP (%)</td> <td>9,8</td> <td>9,0</td> <td>12,2</td> <td>9,2</td> <td>16,3</td> <td>13,1</td> </tr> </tbody> </table>		Rondas de cribado							1	2	3	4	5	6	Nº indiv. con completa exploración intestinal	429	288	296	238	239	221	Nº casos CCR	42	22	38	35	31	28	VPP (%)	9,8	8,2	12,8	14,7	13,0	12,7	Nº adenomas ≥ 1cm	76	50	41	41	43	33	VPP (%)	17,7	18,7	13,9	17,2	18,0	14,9	Nº adenomas < 1cm	42	24	36	22	39	29	VPP (%)	9,8	9,0	12,2	9,2	16,3	13,1	No facilitada
	Rondas de cribado																																																																
	1	2	3	4	5	6																																																											
Nº indiv. con completa exploración intestinal	429	288	296	238	239	221																																																											
Nº casos CCR	42	22	38	35	31	28																																																											
VPP (%)	9,8	8,2	12,8	14,7	13,0	12,7																																																											
Nº adenomas ≥ 1cm	76	50	41	41	43	33																																																											
VPP (%)	17,7	18,7	13,9	17,2	18,0	14,9																																																											
Nº adenomas < 1cm	42	24	36	22	39	29																																																											
VPP (%)	9,8	9,0	12,2	9,2	16,3	13,1																																																											
Razón de probabilidad	No facilitada	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Razón probabilidad positiva</th> <th>Razón de probabilidad negativa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cáncer</td> <td>1,57 (1,43–1,72)</td> <td>0,13 (0,03–0,49)</td> </tr> <tr> <td>Cáncer y alto riesgo</td> <td>1,73 (1,58–1,89)</td> <td>0,21 (0,13–0,33)</td> </tr> </tbody> </table>		Razón probabilidad positiva	Razón de probabilidad negativa	Cáncer	1,57 (1,43–1,72)	0,13 (0,03–0,49)	Cáncer y alto riesgo	1,73 (1,58–1,89)	0,21 (0,13–0,33)																																																						
	Razón probabilidad positiva	Razón de probabilidad negativa																																																															
Cáncer	1,57 (1,43–1,72)	0,13 (0,03–0,49)																																																															
Cáncer y alto riesgo	1,73 (1,58–1,89)	0,21 (0,13–0,33)																																																															
Mortalidad CCR	<p>Reducción de riesgo mortalidad= 33%</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Grupo Cribado</th> <th>Grupo control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nº de muertes</td> <td>254</td> <td>304</td> </tr> <tr> <td>Tasa mortalidad</td> <td>0,53</td> <td>0,64</td> </tr> <tr> <td>Ratio de mortalidad (95% CI)</td> <td>0,84 (0,71–0,99)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Mortalidad por CCR= muerte ocurrida durante los primeros 30 días después de la cirugía, recurrencias histológicas o clínicamente manifestas o paciente con tratamiento paliativo sin evidencia de otra causa de muerte</p> <p>Seguimiento 11 años: tasas supervivencia p (<0.01)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Grupo Cribado</th> <th>Grupo control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>tasa supervivencia</td> <td>50,5%</td> <td>40,4%</td> </tr> </tbody> </table>		Grupo Cribado	Grupo control	Nº de muertes	254	304	Tasa mortalidad	0,53	0,64	Ratio de mortalidad (95% CI)	0,84 (0,71–0,99)			Grupo Cribado	Grupo control	tasa supervivencia	50,5%	40,4%	No estudiada																																													
	Grupo Cribado	Grupo control																																																															
Nº de muertes	254	304																																																															
Tasa mortalidad	0,53	0,64																																																															
Ratio de mortalidad (95% CI)	0,84 (0,71–0,99)																																																																
	Grupo Cribado	Grupo control																																																															
tasa supervivencia	50,5%	40,4%																																																															

Continúa



	Estudio Faivre y col. (2004), Francia	Estudio Fraser y col. 2006, UK																					
Aceptación (Compliance)	<p>Rondas de cribado</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nº individuos invitados al cribado</td> <td>45.642</td> <td>43.852</td> <td>41.404</td> <td>38.887</td> <td>37.502</td> <td>34.623</td> </tr> <tr> <td>% Población con test realizado</td> <td>52,8</td> <td>54,0</td> <td>57,3</td> <td>58,3</td> <td>56,2</td> <td>53,8</td> </tr> </tbody> </table>		1	2	3	4	5	6	Nº individuos invitados al cribado	45.642	43.852	41.404	38.887	37.502	34.623	% Población con test realizado	52,8	54,0	57,3	58,3	56,2	53,8	<p>801 (54%) TSOHI 795 (53,5%) colonoscopia</p>
	1	2	3	4	5	6																	
Nº individuos invitados al cribado	45.642	43.852	41.404	38.887	37.502	34.623																	
% Población con test realizado	52,8	54,0	57,3	58,3	56,2	53,8																	
Complicaciones	No perforaciones ni sangrado con colonoscopia	No facilitada																					



8.2. Anexo 2. Estudios primarios que evalúan la sigmoidoscopia flexible versus no cribado

	Estudio multicéntrico SCORE Trial, Italia Segnan y col. (2002)	Estudio multicéntrico SCORE Trial, Italia Senore y col. (2004)
Diseño	Ensayo clínico aleatorio	Estudio dentro del ensayo clínico aleatorio comunitario
Grado evidencia	+1	+1
Periodo de reclutamiento	1995-1999	1995-1999
Años de seguimiento	Prosigue en la actualidad	
Población	Población de Atención Primaria o del registro del NHS= 236.568 Hombres y mujeres de edades comprendidas entre 55-64 años residentes en las 6 áreas del estudio	Población 851 personas que fueron remitidas para colonoscopia dentro del ensayo SCORE 625 personas cumplieron los criterios de inclusión 581 aceptaron la colonoscopia 440 con colonoscopia completa 426 con histología distal disponible
Criterios inclusión/ Criterios exclusión	Criterios inclusión: personas que respondieron al cuestionario y contestaban que probablemente o seguro se realizarían la sigmoidoscopia Criterios de exclusión: Los No respondedores al cuestionario; los respondedores que contestaban que probablemente o seguro no se realizarían la sigmoidoscopia; aquellos con historia personal de pólipos o cáncer colorrectal o enfermedad inflamatoria intestinal, con 2 o más familiares de primer grado con cáncer colorrectal y las personas que informaron de haberse realizado sigmoidoscopia, colonoscopia en los 2 años anteriores al reclutamiento	Criterios inclusión: Pacientes con pólipos > 5 mm en colon distal remitidos para colonoscopia en el ensayo SCORE Colonoscopia completa Colonoscopia definida como completa si se visualizaba el ciego en el primer examen o dentro de los 6 meses desde el cribado Criterios de exclusión: Pacientes con colonoscopia completa sin histología del pólipo distal Pacientes con CCR distal
Participantes	N=34.292 se aleatorizaron en dos grupos: - Cribado= 17.148 - Control= 17.144	N=426 sujetos con pólipos > 5 mm en colon distal, colonoscopia completa y estudio histológico distal disponible

Continúa



	Estudio multicéntrico SCORE Trial, Italia Segnan y col. (2002)	Estudio multicéntrico SCORE Trial, Italia Senore y col. (2004)
Intervención	Colonoscope 140 cm en 5 centros y Sigmoidoscope en un centro No restricción de dieta. Preparación del intestino con enema	Colonoscopia realizada al mes de la sigmoidoscopia en la misma unidad de endoscopia. Preparación oral con la solución oral polyethylene
Grupo comparación	No cribado	
Definición de cribado positivo	No definido	Adenoma avanzado=adenomas \geq 10 mm, o con componente veloso > 20% o severa displasia.
% test positivos (n)		No informado
Prueba diagnóstica en resultado positivo	Colonoscopia Enema baritado de doble contraste si no se puede hacer la colonoscopia	Colonoscopia
Estadíos del CCR N (%)	N (%) Dukes' A 17 (31,5%) Dukes' B 9 (16,7%) Dukes' C 14 (25,9%) Dukes' D 2 (3,7) Total 54 (100%)	No informado
Prevalencia	Colon Distal *Pólipos 515 (5,2%) Adenomas 1070 (10,8%) Cáncer 47 (0,5%) Colon proximal Pólipos 174 (23,3%) Adenomas 116 (15,5%) Cáncer 7 (0,9%)	Pólipos proximales 87 (20,4%) Neoplasia avanzada proximal 29 (6,9%) - Cáncer= 4 - Adenomas avanzados= 25
Incidencia	Datos no facilitados actualmente	No estudiada

Continúa





	Estudio multicéntrico SCORE Trial, Italia Segnan y col. (2002)	Estudio multicéntrico SCORE Trial, Italia Senore y col. (2004)
VPP		VP de Neoplasia proximal avanzada: *Pólipos distales pequeños: 8/208= 3,9% *Pólipos distales grandes: 21/218=9,6% OR=2,66 (IC 1,09- 6,62) - Grupo bajo riesgo: 4/160=2,5% - Grupo alto riesgo: 25/ 266=9,4% OR ajustado= 3,19 (IC 1,06- 9,59) *Pólipos pequeños= Diámetro entre 6 y 9 mm *Pólipos grandes= Diámetro \geq 10 mm
Mortalidad CCR	Datos no facilitados actualmente	No estudiado
Aceptación (Compliance)	El 24% de la población respondió al cuestionario El 18% de la población aceptó a participar en el estudio El 58% de los sujetos del grupo cribado aceptó la realización de la sigmoidoscopia	El 93% aceptó la realización de colonoscopia
Complicaciones	Sigmoidoscopia (n= 9,911): 1 perforación Colonoscopia (n= 775): 1 perforación 1 hemorragia	
	Estudio multicéntrico PLCO, USA Weisfeld y col. (2005)	Estudio multicéntrico PLCO, USA Schoen y col. (2003)
Diseño	Ensayo clínico aleatorio comunitario Estudio multicéntrico 10 centros	Estudio dentro del ensayo clínico aleatorio comunitario
Grado evidencia	1+	
Periodo de reclutamiento	1993-2001	1993-2001
Años de seguimiento	13 años y prosigue	
Población	Población hombres y mujeres de edades comprendidas entre 55-74 años	Población 11.583 hombres y mujeres de edades comprendidas entre 55-74 años con sigmoidoscopia inicial negativa

Continúa





Criterios inclusión/ Criterios exclusión	Estudio multicentrico PLCO, USA Weissfeld y col. (2005) Criterios de inclusión: sin historia personal de cáncer de próstata, pulmón, ovario y colorrectal Criterios exclusión: individuos con tratamiento neoplásico, previa colectomía total, neumonecromía, prostatectomía u obfecromía bilateral; participación en otros programas de cribado o estudios de prevención primaria; reciente administración de finasteride o tamoxifeno. En 1995 se excluyeron del estudio a los hombres que informaron de haberse realizado más de un test de PSA y a las personas que informaron de haberse realizado proctoscopia, sigmoidoscopia, colonoscopia o enema baritado en los 3 años anteriores al reclutamiento	Estudio multicentrico PLCO, USA Schoen y col. (2003) Criterios de inclusión: sin historia personal de cáncer de próstata, pulmón, ovario y colorrectal Criterios exclusión: individuos con tratamiento neoplásico, previa colectomía total, neumonecromía, prostatectomía u obfecromía bilateral; participación en otros programas de cribado o estudios de prevención primaria; reciente administración de finasteride o tamoxifeno. En 1995 se excluyeron del estudio a las personas que informaron de haberse realizado sigmoidoscopia, colonoscopia o enema baritado en los 3 años anteriores al reclutamiento
Participantes	N=154.942 aleatorizados en 2 grupos: - Cribado=77.465 - Control=77.477 Edad media= 54,4 años G. cribado: Hº familiar de CCR I 7280 (9,7%) y Antecedentes personales de pólipos colorrectales 5.348 (7,4%)	9.317 sujetos retornaron para la repetición de la sigmoidoscopia a los 3 años 951 (73,6%) se realizó un seguimiento diagnóstico con nueva sigmoidoscopia colonoscopia
Intervención	Sigmoidoscopia flexible de 60 cm	Sigmoidoscopia flexible de 60 cm
Grupo comparación	No cribado	No cribado
Definición de cribado positivo	Cribado positivo= detección de pólipo o masa Cribado negativo= exploración de al menos 50 cm con el scope con adecuada preparación del intestino y ausencia de lesiones	Detección de pólipo o masa con técnica adecuada
% test positivos (n)	23,4% (15.150)	13,9% (1.292)
Prueba diagnóstica en resultado positivo	No definidas en el protocolo las pruebas a realizar; en resultado positivo se derivaba a los médicos personales para seguimiento diagnóstico	No definidas en el protocolo las pruebas a realizar, en resultado positivo se derivaba a los médicos personales para seguimiento diagnóstico. El 89% (847) se examinó con colonoscopia y el 11% con sigmoidoscopia

Continúa





	Estudio multicéntrico PLCO, USA Weissfeld y col. (2005)	Estudio multicéntrico PLCO, USA Schoen y col. (2003)
Estadios del CCR N (%)	Localización N=169 CCR Proximal a la flexura esplénica 25 (14,8) flexura esplénica o colon descendente 8 (4,7) Rectosigma 131 (77,5) Cáncer sincrónico en flexura esplénica y colon descendente 5 (3,0) Estadaje diagnóstico TNM I 99 (58,6) II 31 (18,3) III 25 (14,8) IV 5 (3,0) Incompleta 9 (5,3) Definen cáncer in situ y displasia severa como sinónimos	Estadaje diagnóstico TNM Localización Nº 1 Sigma a 40 cm 1 Sigma 1 Descendente 1 Recto 1 T2NXMX 1 T2NXMX 1 T2NXMX 1 T2NXMX 1 T2NXMX 1 T1N0M0
Prevalencia/ Incidencia	Frecuencia y Odds de cáncer o adenoma en el grupo cribado por género y edad Cáncer/ Género Edad Cribado adenoma (fr/1000) Odds ratio (IC 95%) Mujeres 55-59 1.084 561 (50,6) 1 (referencia) 60-64 9.630 607 (63,0) 1,26 (1,12 - 1,42) 65-69 6.849 526 (76,8) 1,56 (1,38 - 1,77) 70-74 4.047 322 (79,6) 1,62 (1,41 - 1,87) Hombres 55-59 10.638 1.084 (101,9) 2,13 (1,92 - 2,37) 60-64 10.428 1.271 (121,9) 2,60 (2,35 - 2,89) 65-69 7.685 988 (128,6) 2,77 (2,48 - 3,08) 70-74 4.297 511 (118,9) 2,53 (2,23 - 2,87)	Incidencia a los 3 años de repetir la sigmoidoscopia (N= 9.317) Incidencia del N° de individuos con adenoma/cáncer en colon distal y proximal Adenoma no avanzado= 274 (2,8%) Adenoma avanzado= 111 (1,2%) Cáncer= 7 (8%)
Sensibilidad	No facilitada	No facilitada
Especificidad	No facilitada	No facilitada
VPP	52,2 (*11.241) para cáncer o adenoma *personas con seguimiento diagnóstico y diagnosticados durante los 365 días posteriores al cribado positivo	No facilitada
Mortalidad CCR		Resultados para el 2008
Aceptación (Compliance)	83,5% (64.658) sigmoidoscopia inicial	80,4% (n= 9.317) repetición sigmoidoscopia a los 3 años
Complicaciones	No facilitada	No facilitada



8.3. Anexo 3. Estudios primarios que evalúan varias técnicas de cribado

	Ensayo multicéntrico, Italia Segnan y col. (2005)	Ensayo multicéntrico, Australia Grupo MACS (2006)
Diseño	Ensayo comunitario aleatorio Estudio multicéntrico 5 centros geográficos	Ensayo comunitario aleatorio Estudio multicéntrico 3 áreas geográficas
Grado evidencia	-1	-1
Período de reclutamiento	1999-2001	1 Febrero-24 Octubre 2004
Años de seguimiento	- Seguimiento con colonoscopia a los 3 años en pacientes con * adenomas de alto riesgo * adenomas de alto riesgo (tamaño > 10 mm, alto grado de displasia, componente vellosos > 20% o ≥ 3 adenomas) - Sujetos con TSOH positivo y colonoscopia negativa, repetición del TSOH a los 6 años	
Población	Población 28.319 personas, obtenidas del listado de pacientes de sus médicos de familia Hombres y mujeres de edades comprendidas entre 55-64 años que residían en las 5 áreas del estudio	Población obtenida de los registros de votos de la Oficina Electoral Commonwealth. Hombres y mujeres con edades comprendidas entre: 50-54 años y 65-69 años
Criterios inclusión/ Criterios exclusión	Criterios inclusión: Residentes de los cinco centros geográficos con edades comprendidas entre 55-64 años y no habían sido reclutados en el ensayo SCORE. Criterios de exclusión: no autorización del consentimiento informado; enfermedad terminal; enfermedad inflamatoria intestinal; historia de pólipos o cáncer colorrectal; 2 familiares de primer grado con cáncer colorrectal; endoscopia colorrectal o TSOH en los 2 años previos al reclutamiento	Criterios inclusión: Personas asintomáticas con riesgo intermedio para CCR Criterios de exclusión: Personas sintomáticas; 1ª familiar o personal de CCR; endoscopia colorrectal o enema baritado en los 5 años previos al reclutamiento; TSOH en los 12 meses previos; serías comorbilidades; no hablar en inglés
Participantes	N= 26.255 sujetos se aleatorizaron en cinco grupos: 1. TSOH por correo= 2.266 sujetos 2. TSOH por el médico de familia o por el centro de cribado= 5.893 3. Elección del paciente de TSOH o sigmoidoscopia= 3.579 4. Sigmoidoscopia= 3.650 5. Sigmoidoscopia + TSOH bienal =10.867	N=1.679 sujetos se aleatorizaron en 6 grupos: 1. TSOH 2. TSOH y SF 3. Colonoscopia virtual 4. Colonoscopia 5. y 6. Elegían el método de cribado Sujetos elegidos =1.333; excluidos = 278

Continúa



Intervención	Ensayo multicéntrico, Italia Segnan y col. (2005) TSOHI Immudia-HemSp, Fujirebio Inc, Tokio No restricción de dieta Sigmoidoscopia 140 cm de colonoscope Preparación del intestino No restricción de dieta	Ensayo multicéntrico, Australia Grupo MACS (2006) TSOHI Inform, Enterix, Sydney, NSW. Si test positivo se recomendaba colonoscopia TSOHI/SF Inform, Enterix, Sydney, NSW Colonoscopia virtual Dosis total radiación < 5 mSv por persona cribada Colonoscopia Misma preparación del intestino que colonoscopia (no describen la preparación)
Grupo comparación	Varias técnicas de cribado	Varias técnicas de cribado
Definición de cribado positivo	TSOHI: si la muestra daba una reacción de aglutinación: 1:8	TSOI: No definido SF: si pólipos biopsiados eran adenomas Colonoscopia virtual: pólipos < 5 mm o ≥ 2 pólipos de cualquier tamaño
% test positivos (n)	TSOHI: 122 (4,3%) resultado positivo	TSOHI: 4/122 = 3,2% TSOHI/SF: 6/52= 11,5% CCT: 11/38= 28,9%
Prueba diagnóstica en resultado positivo	Colonoscopia si: TSOHI positivo; en Sigmoidoscopia si pólipos grandes (≥ 10 mm) o pólipos de alto riesgo (< 2 adenomas, componente vellososo > 20% o alto grado de displasia); preparación intestino inadecuada y detección de al menos 1 pólipo. Enema baritado de doble contraste: colonoscopia no completa por disconfort del paciente	Colonoscopia si: TSOHI positivo o sigmoidoscopia positiva
Estadíos del CCR N (%)	No proporcionado	

Continúa



	Ensayo multicéntrico, Italia Segnan y col. (2005)	Ensayo multicéntrico, Australia Grupo MACS (2006)
Prevalencia	<p>TSOH: Prevalencia general *cáncer colorrectal =10 (3,5 por 1.000) **adenoma avanzado = 39 (1,4%) Prevalencia de neoplasia avanzada por grupos de edad Edad 55-59 años (referencia); 60-64 años ORajustado= 5,10 (IC 1,79-14,50) Sigmoidoscopia/sigmoidoscopia + TSOH bienal Pólipos= 18,6% Adenoma avanzado=5,3% (492/4025) Cáncer= 3,5 por 1.000 cribados (1/4/4025) Elección de sigmoidoscopia (grupo 3) Adenoma avanzado=3,6% (16/441) Cáncer= 0,9% (4/441)</p>	<p>TSOH: Adenomas: 2/122 = 1,6% Adenomas avanzados: 1/ 122=0,8% TSOH / SF: Adenomas: 6/52= 11,5% Adenomas avanzados: 0 CCT: Adenomas: 4/38= 10,5% Adenomas avanzados: 1/ 38=2,6% Colonoscopia: Adenomas: 13/63=10,5% Adenomas avanzados: 5/63=7,9%</p>
Incidencia	No datos	No datos
VPP	<p>TSOH VPP para neoplasia avanzada (cáncer o adenoma avanzado)= 45,3% (rango 33,3%-62,5%)</p>	
Mortalidad CCR	No estudiada	No estudiada
Participación	Tasa de participación por grupos 1, 2, 3, 4, y 5 fue 30,1% (682/2.266), 28,1% (1.654/5.893), 27,1% (970/3.579), 28,1% (1.026/3650), y 28,1% (3.049/10.867), respectivamente	<p>Global: 20,9% Por grupos: TSOH= 27,4% (64/234); TSOH/SF=13,7% (31/224); CTC=16,3% (35/215); colonoscopia=17,8% (38/214);elección TSOH con kit= 18,6% (42/226); elección TSOH sin kit=22,7% (50/220)</p>
Aceptación (Compliance) Continúa	No datos	Medida a través de un cuestionario que medía la percepción del dolor, tolerancia, satisfacción





Complicaciones	Ensayo multicéntrico, Italia Segnan y col. (2005)	Ensayo multicéntrico, Australia Grupo MACS (2006)
	<p>Sigmoidoscopia Hemorragia autolimitada tras poliplectomía= 5 (0,1%) Reacciones vagales (náuseas, mareos...) = 16 (0,4%) 1 parada cardíaca reversible con alta hospitalaria a las 24 horas</p> <p>Colonoscopia Hemorragia= 9/332 (2,7%), 8 autolimitadas, 1 severa con ingreso hospitalario Reacciones vagales leves= 5 (1,5%)</p>	<p>Complicaciones de los procedimientos fueron evaluadas por el coordinador del estudio mediante contacto telefónico a las 4 semanas del procedimiento</p> <p>No hemorragia, perforación u otras complicaciones serias</p> <p>Resultados cuestionario</p> <p>TSOHI: Menos desagradable que lo esperado= 82% Más desagradable que lo esperado= 1,4%</p> <p>SF: Menos desagradable que lo esperado= 74,3% Más desagradable que lo esperado= 2,9%</p> <p>CCT: Menos desagradable que lo esperado= 40,5% Más desagradable que lo esperado= 32,4%</p> <p>Colonoscopia: Menos desagradable que lo esperado= 83,9% Más desagradable que lo esperado= 3,2%</p>





Descripción del cribado del cáncer en España

Proyecto DESCRIC

CÁNCER DE CÉRVIX



Índice

CAPITULO I. Situación del cribado de cáncer de cérvix en España

1. Introducción	205
1.1. Incidencia y mortalidad	205
1.2. Causas y factores de riesgo: el virus del papiloma humano	206
1.3. Métodos de detección precoz	207
1.4. Recomendaciones de organizaciones profesionales y científicas	209
2. Objetivo	209
3. Metodología	210
4. Resultados	210
4.1. Características de los programas	210
4.2. Otra información sobre la cobertura del cribado de cáncer de cérvix en España	218
4.3. Otras fuentes de información: encuestas de salud	219
5. Conclusiones sobre la situación del cribado de cáncer de cérvix en España	220
5.1. Recomendaciones finales	221
6. Bibliografía	221

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de los programas de cribado de cáncer de cérvix en España	211
Tabla 2. Características de las técnicas de cribado de cáncer de cérvix en España	215

CAPITULO II. Revisión de la evidencia científica: nuevos métodos para el cribado de cáncer de cérvix

Resumen	225
1. Introducción	229
1.1. Efectividad de los programas de cribado. Aspectos generales	229
2. Objetivos	234
3. Métodos	234
3.1. Búsqueda bibliográfica	234
3.2. Criterios de selección de los estudios	235
3.3. Evaluación de la calidad	236





4. Resultados	236
4.1. Resultados de la búsqueda	237
4.2. Nuevos métodos de detección precoz	237
5. Discusión	252
5.1. Sobre la búsqueda bibliográfica y criterios de inclusión de estudios	252
5.2. Sobre la selección y la lectura crítica	253
5.3. Sobre los resultados	254
6. Conclusiones y recomendaciones	257
7. Bibliografía	258
8. Glosario	261
9. Anexos	262
9.1. Anexo 1: Estrategia de búsqueda	262
9.2. Anexo 2: Artículos incluidos	268
9.3. Anexo 3: Artículos excluidos de la revisión	269
LISTA DE ABREVIATURAS	273

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características del informe de evaluación	236
Tabla 2. Calidad de las revisiones sistemáticas de citología líquida	238
Tabla 3. Valoración de la efectividad de la citología líquida	240
Tabla 4. Resultados de sensibilidad y especificidad de la citología líquida	242
Tabla 5. Características de las revisiones sistemáticas de citología líquida	242
Tabla 6. Calidad de las revisiones sistemáticas de citología automatizada	244
Tabla 7. Características de las revisiones sistemáticas de citología automatizada	245
Tabla 8. Calidad de las revisiones sistemáticas sobre pruebas de detección de HPV	247
Tabla 9. Resultados de sensibilidad y especificidad de las pruebas de detección de HPV	250
Tabla 10. Características de las revisiones sistemáticas de las pruebas de detección de HPV	251





Capítulo I. Situación del cribado de cáncer de cérvix en España

María Sala, Teresa Queiro,
Xavier Castells y Dolores Salas

1. Introducción

1.1. Incidencia y mortalidad

El cáncer de cérvix es el segundo cáncer más frecuente entre las mujeres en el mundo. Cada año se diagnostican aproximadamente unos 500.000 nuevos casos, el 80% de los cuales se producen en los países en vías de desarrollo, mientras que es mucho menos habitual en los países desarrollados. Las tasas más altas de incidencia se han registrado en regiones del Norte de Brasil y Colombia (70 nuevos casos por 100.000 mujeres). En los países desarrollados la baja incidencia se debe en parte a los programas organizados u oportunistas de detección precoz basados en la citología cervicovaginal (prueba de Papanicolaou)¹.

El cáncer de cérvix en mujeres menores de 20 años es poco frecuente, aumentando progresivamente hasta la quinta década de vida². Según datos de The National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) la incidencia de cáncer de cérvix en EE.UU. era de 0,1 en menores de 20 años y alcanzaba la tasas más altas en el grupo de 35 a 54 años entre los años 2000 y 2004³. En cuanto a la mortalidad, las tendencias temporales indican que en la mayoría de países desarrollados la mortalidad atribuible al cáncer de cuello uterino ha descendido de forma sostenida desde la segunda mitad del siglo XX.

En España, en el año 2002 la tasa de incidencia de cáncer de cuello de útero era de 7,6 por 100.000 (estandarizada a la población mundial) y la de mortalidad de 2,3 lo que la sitúa como uno de los países con menor incidencia de la Unión Europea, con una incidencia ligeramente superior a Finlandia y Malta y similar a la de Holanda y Grecia. También la tasa de mortalidad se encontraba entre las más bajas de Europa, similar a la de Holanda, Italia y Grecia y un poco más elevada que la de Finlandia y Malta⁴. A partir de la información de los registros de cáncer de España, se sabe que las





tasas de incidencia ajustadas por edad, entre 1983 y 1987, oscilaban entre los 4,8 casos por 100.000 mujeres, en el registro de Zaragoza, y los 8,7 casos por 100.000 en el de Navarra.

1.2. Causas y factores de riesgo: el virus del papiloma humano

Hasta hace unos años no se disponía de información clara y exhaustiva sobre los factores de riesgo asociados al cáncer de cérvix, lo que hacía inviable la actuación en prevención primaria. Actualmente está ampliamente demostrado que existe una relación causal entre la persistencia de una infección por el virus del papiloma humano (VPH) y la aparición de cáncer de cérvix y sus lesiones precursoras^{5,6}.

Sin embargo, otros factores endógenos y exógenos contribuyen para que se desarrolle el cáncer de cérvix, como: inicio precoz de relaciones sexuales, promiscuidad sexual, tabaquismo, nivel socioeconómico bajo, coinfecciones con otras infecciones de transmisión sexual, multiparidad, uso continuado de anticonceptivos orales o estados de inmunosupresión, aunque muchos de ellos también se asocian al riesgo de padecer una infección por VPH⁷.

Los VPH son virus ADN y cuentan con más de 100 tipos virales, de los que muchos se han aislado en lesiones del tracto genital. Por su patogenia se clasifican en alto y bajo riesgo oncogénico. Entre los de alto riesgo destacan los VPH 16 y 18, aunque también se ha encontrado asociación de cáncer de cérvix con VPH 45, 31, 33, 52, 58 y 35. El VPH 16 se encuentra en más del 50% de los casos de cáncer de cérvix⁸. La prevalencia de los distintos tipos de VPH en España se conoce muy poco⁹.

La infección por VPH es una infección de transmisión sexual. La prevalencia de VPH está ligada a la edad. Existe un primer pico en las edades inmediatas al inicio de las relaciones sexuales, que desciende hasta un 2-8% a partir de los 40 años, lo que se interpreta como una medida indirecta del número de mujeres portadoras crónicas de la infección. Además apoya la hipótesis de que la infección por VPH precede varios años a la aparición de lesiones precancerosas y cáncer de cérvix⁵.

Un estudio en una muestra de base poblacional¹⁰ (De Sanjosé y cols. 2003) de una muestra aleatoria de mujeres adultas del área metropolitana de Barcelona estimó una prevalencia del VPH del 3,4%, siendo más alta en las mujeres jóvenes (7% en menores de 25 años).

En estos últimos años se han desarrollado modelos para explicar la historia natural de la oncogénesis por VPH. Tras una infección del tracto genital por VPH de alto riesgo, en la mayor parte de los casos la infección es





autolimitada y desaparece en unos 6-8 meses, sin dar lugar a lesión. En alguna ocasión puede desarrollar una lesión CIN, que generalmente desaparece espontáneamente. Cuando la infección persiste en el tiempo, puede acabar progresando hacia lesiones precancerosas¹¹. Existen diferentes estimaciones sobre los porcentajes de progresión, persistencia y regresión de las infecciones a lesiones CIN y de las lesiones CIN (con tres grados de enfermedad progresivos) a carcinoma in situ o invasivo. No obstante, aunque esta teoría está ampliamente aceptada, algunos autores han señalado la posibilidad de que las diferentes lesiones de alto y/o bajo grado, aun partiendo de que la causa sea la infección por VPH, tengan una historia natural independiente.

1.3. Métodos de detección precoz

Citología de Papanicolaou

La citología de Papanicolaou (citología exfoliativa cervicovaginal) fue la primera prueba diagnóstica introducida en la década de los 60 para la detección precoz del cáncer de cérvix. El cribado tiene como objetivo detectar lesiones precursoras en el epitelio cervical que serían el antecedente del cáncer invasor. La larga duración de las lesiones que lo preceden y el hecho de que puedan detectarse mediante la citología y ser tratadas de forma adecuada permiten la prevención del carcinoma invasor.

Los programas organizados de cribado poblacional mediante la citología de Papanicolaou han demostrado su efectividad al disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en los países donde se han aplicado de forma masiva, por encima del 70-80% de la población, sistemática y continuada durante años. También los programas oportunistas o no organizados han logrado disminuir las tasas de cáncer de cérvix aunque en menor medida que los organizados¹². Los factores que condicionan la efectividad y eficiencia son la incidencia del tumor, la historia natural de la enfermedad, la sensibilidad de la citología y las dificultades de captación de los grupos de mayor riesgo de cáncer de cérvix.

La citología de Papanicolaou consiste en la toma, observación e interpretación de una muestra de células del cérvix de diferentes ubicaciones. Esta prueba detecta cambios inflamatorios, infecciosos o la presencia de células anormales y neoplásicas. Las citologías deben ser interpretadas y por lo tanto están sujetas a error. Para hacer más homogénea la lectura, se han propuesto varios sistemas de clasificación, de los que en la actualidad el más usado es la clasificación de Bethesda, en la que no sólo se clasifican los hallazgos sino que se requiere la valoración sobre si la muestra es adecuada o no¹³.

La sensibilidad de la citología exfoliativa es de un 50% y su especificidad del 98% para poblaciones de baja prevalencia. El volumen de falsos negativos es elevado. La mayor parte de los falsos negativos se produce por





una toma de muestra inadecuada, y sólo un tercio por errores en la lectura. Los errores se reducen al mejorar la garantía de calidad del programa de cribado¹⁴.

En los últimos años se han desarrollado nuevos métodos para mejorar la calidad de la citología convencional, con la finalidad de minimizar errores en la recogida y manipulación de las muestras y mejorar la interpretación. Las técnicas más estudiadas son la citología líquida y las lecturas automatizadas. También para mejorar la eficacia del cribado, principalmente en mujeres de riesgo elevado, se están haciendo determinaciones del VPH.

Existen otros posibles métodos de cribado que no se incluyen dentro de las técnicas de cribado aplicables en España: la colposcopia (que se usa como prueba diagnóstica), la inspección visual (normal, con acético o con solución yodo yodurada de lugol), la cervicografía y la sonda polar.

Prevención primaria del cáncer de cérvix

El hecho de que se haya demostrado la relación causal entre la persistencia de una infección por VPH y la aparición de cáncer de cérvix ha conseguido que, en la actualidad, se esté barajando la aplicación de estrategias de prevención primaria. Su objetivo sería disminuir la prevalencia de las infecciones persistentes por VPH. Hasta el momento no existe un tratamiento eficaz para la infección por VPH, por lo que las estrategias se basan en evitar la exposición. Para ello, se recomienda el uso de estrategias de educación para la salud sobre prevención de las infecciones de transmisión sexual y la introducción de vacunas profilácticas.

Vacuna

El desarrollo de vacunas profilácticas está muy avanzado. Existen vacunas monovalentes (frente al VPH 16), bivalentes (tipos 16 y 18) y tetravalentes (tipos 16, 18, 6 y 11). En España se está evaluando su introducción en el calendario vacunal. Sin embargo existen muchas cuestiones por resolver antes de la introducción de un programa de vacunación¹⁵. Aunque se instituyera el programa de vacunación y se alcanzara un nivel de cobertura razonable, hay muchas razones para no interrumpir los programas de cribado: las mujeres que no están en la edad diana de la vacuna no se benefician de la misma, la vacuna no protege frente a tipos de VPH que no están incluidos en ella y los tipos 16 y 18 sólo aparecen en aproximadamente el 70% de los cánceres de cérvix. Además no se conoce la protección a largo plazo de la vacuna. Sin embargo, con la introducción de un programa de vacunación será necesario reevaluar las estrategias de cribado en cuanto a la edad de inicio, la prueba de cribado y su periodicidad¹⁶.





1.4. Recomendaciones de organizaciones profesionales y científicas

No existe acuerdo entre las distintas sociedades médicas sobre la edad de inicio y fin de cribado, la periodicidad de la prueba y la realización simultánea o no de la prueba del VPH con la citología.

La Sociedad Americana del Cáncer (<http://www.cancer.org>) recomienda que el inicio del cribado sea dentro de los tres primeros años después de iniciar las relaciones sexuales pero no más allá de los 21 años y realizarse anualmente si se utiliza citología convencional o cada dos años si se utiliza citología líquida.

La Canadian Task Force (<http://www.ctfphc.org>) recomienda que el inicio coincida con el inicio de las relaciones sexuales o a los 18 años y realizar la citología cada tres años hasta los 35 y cada 5 hasta los 75 años.

La comisión de expertos de la Unión Europea hizo sus primeras recomendaciones en el año 1991 para los países miembros. Estas recomendaciones incluían la realización de citologías vaginales en mujeres entre 25 y 65 años en intervalos de 3-5 años. Posteriormente, en 1999, se recomendó iniciar la realización de citologías entre los 20 y 30 años.

En España, el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) (http://www.papps.org/recomendaciones/01_recomendaciones.pdf), proyecto de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, recomienda iniciar la citología a los 35 años, inicialmente con dos pruebas con periodicidad anual y después una citología cada cinco años; también recomienda la búsqueda activa de mujeres con factores de riesgo de infección por VPH.

Diferentes sociedades médicas (Sociedad Española de Patología Cervical y Colposcopia, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y Sociedad Española de Citología) recomiendan de forma consensuada realizar la primera citología a los tres años después del inicio de las relaciones sexuales o a partir de los 25 años. La frecuencia más recomendada para la repetición de la prueba es cada tres años, tras dos exámenes anuales con resultados normales.

2. Objetivo

El objetivo de este capítulo es describir la situación actual de los programas de cribado de cáncer de cérvix en España financiados con fondos públicos, conocer la variabilidad en las recomendaciones tanto en la edad de indicación de realización de la citología como en la periodicidad entre las pruebas, en la determinación del VPH y conocer cómo se plantea la introducción de la vacuna frente el VPH.





3. Metodología

Para obtener la información se elaboró un cuestionario, tomando como referencia la información del informe de evaluación de tecnologías sanitarias del Ministerio de Sanidad de 2002. El cuestionario incluía preguntas relativas a la existencia de protocolos, tipo y características del cribado (ámbito de realización, población diana, periodicidad de la prueba, técnica y cambios en las técnicas utilizadas), determinación de VPH, información relativa a la introducción de la nueva vacuna e información sobre la evaluación del programa.

El cuestionario se envió a los responsables de todas las Comunidades Autónomas (exceptuando Ceuta y Melilla) con algunos de los cuales se contactó también telefónicamente. Esta información se completó con literatura publicada e información en Internet sobre programas de detección precoz de cáncer de cérvix en España.

4. Resultados

4.1. Características de los programas

Según los resultados de la encuesta 14 de las 17 CC.AA. del territorio español tienen algún tipo de protocolo para el cribado de cáncer de cérvix (tabla 1). En la mayoría de casos este protocolo se acoge a las directrices propuestas por la Unión Europea. En todas las Comunidades, incluso en las tres que no tienen protocolo (Aragón, Principado de Asturias y Comunidad de Madrid), se practica cribado para esta enfermedad. Mayoritariamente se trata de cribado de tipo oportunista, excepto en La Rioja, que es poblacional (citación directa por correo), y en Castilla y León, donde es organizado (no se hace citación directa, pero se realiza una sensibilización protocolarizada de la población objetivo para que la mujer solicite cribado). En Canarias, aunque el programa es oportunista, se ha realizado una prueba piloto para valorar la puesta en marcha de un programa de cribado poblacional con citación directa.

En la Comunidad de Madrid está previsto iniciar próximamente una prueba piloto de cribado poblacional con citación directa en un área geográfica limitada. Se propone hacer una primera citología, repetirla al año y luego cada tres hasta los 35 y a partir de los 35, cada cinco años. También en el Principado de Asturias se están llevando a cabo desde hace un año algunas experiencias de programa organizado pero no disponen de información suficiente para evaluarlas. En Cataluña, a finales del 2006 se aprobó un nuevo protocolo que contempla la determinación del VPH y se está extendiendo un programa organizado de captación de las mujeres a través de la atención primaria.





Tabla 1. Características de los programas de cribado de cáncer de cérvix en España

CC.AA.	Existe protocolo de cribado	Tipo de programa	Tipo de cribado	Ámbito de realización	Edad de la población diana	Periodicidad	Uniformidad técnica	Técnica utilizada*	Evaluación del programa	Cobertura
Andalucía	Sí	Oportunista	Solicitado por la mujer y ginecológico	AP, PF, AE	20/60	Cada 3 años	Sí	Citología	Sí, cada 4 años	64%
Aragón	No		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Asturias (Principado de)	No	Oportunista	Solicitado por la mujer, ginecológico y consultas ETS	AP, PF, AE	Inicio actividad sexual/ Sin límite	Tras 3 citologías normales, seguir con citología cada 3 años	Sí	Citología	No	
Baleares (Islas)	Sí	Oportunista	Solicitado por la mujer y ginecológico	AP	25/64	Cada 3 años	Sí	Citología y Citología Líquida	Sí, anual	56%
Canarias	Sí	Oportunista	Citación directa a una submuestra dentro de un programa piloto	AP	18/65	Tras 3 citologías normales, seguir con citología cada 3 años	No	Citología	Sí, ND	ND
Cantabria	Sí	Oportunista	Solicitado por la mujer y ginecológico	AP, PF, AE	25/65	Tras 2 citologías normales, seguir con citología cada 5 años.	Sí	Citología	Sí, anual	ND
Castilla y León	Sí	Organizado	Sensibilización periódica de la población diana para que la mujer solicite cribado, sin citación directa	AP	30/65	Tras 2 citologías normales, seguir con citología cada 3 años	Sí	Citología	Sí, anual	30%**
Castilla-La Mancha	Sí	Oportunista	Solicitado por la mujer y ginecológico	AP, PF, AE	25/60	Cada 3 años	No	Citología y Citología Líquida	No	ND

Continúa





CC.AA.	Existe protocolo de cribado	Tipo de programa	Tipo de cribado	Ámbito de realización	Edad de la población diana	Periodicidad	Uniformidad técnica	Técnica utilizada*	Evaluación del programa	Cobertura
Cataluña	Sí	Organizado	Solicitado por la mujer y/o ginecológico y/o comadrona y/o médico cabeceira. Sensibilización periódica.	AP, PF	25/65	Cada 3 años	Sí	Citología	Sí, anual	60% en mujeres de 15 a 65 años
Comunidad Valenciana	Sí	Oportunista	Solicitado por la mujer y ginecológico	AP, PF	20/65 *	Cada 3 años	Sí	Citología	Sí, anual	65-70%
Extremadura	Sí	Oportunista	Solicitado por la mujer y ginecológico	PF, AE	20/65	Tras 2 citologías normales, seguir con citología cada tres años	No	Citología y Citología Líquida	No	ND
Galicia	Sí	Oportunista	Solicitado por la mujer y/o ginecológico y/o comadrona y/o médico cabeceira.	AP, PF, AE	35/65	Cada 3 años	No	Citología y Citología Líquida	ND	ND
Madrid (Comunidad de)	No	Oportunista	Solicitado por la mujer y ginecológico	AP, AE	35/65	No periodicidad	No	Citología	No	ND

Continúa





CC.AA.	Existe protocolo de cribado	Tipo de programa	Tipo de Cribado	Ámbito de realización	Edad de la población diana	Periodicidad	Uniformidad técnica	Técnica utilizada	Evaluación del programa	Cobertura
Murcia (Región de)	Sí	Oportunista	Solicitado por la mujer y ginecológico	AP	35/64 *	Tras 2 citologías normales, seguir con citología cada 5 años.	Sí	Citología	Sí, anual	30%
Navarra (Comunidad Foral de)	Sí	Oportunista	Solicitado por la mujer y ginecológico	PF, AE	25/65 *	De 3 a 5 años	Sí	Citología	No	ND
País Vasco	Sí	Oportunista	Solicitado por la mujer y ginecológico	AP, AE	25/59 *	Tras 2 citologías normales, seguir con citología cada 3 - 5 años	Sí	Citología	No	ND
Rioja (La)	Sí	Poblacional	Citación directa por correo	AE	25/65	Cada 3 años	Sí	Citología	Sí, mensual	65-70%

* Citología y citología Papanicolaou

** Ámbitos de realización: AP (atención primaria), PF (planificación familiar), AE (atención especializada)





En las Comunidades con cribado oportunista la forma más habitual de contacto entre las mujeres y el ámbito de realización de la prueba (atención primaria, planificación familiar y atención especializada) es mediante la solicitud de una revisión ginecológica por parte de la mujer o del ginecólogo.

Existe variabilidad entre CC.AA. en las recomendaciones sobre los grupos de edad en que la mujer debe ser cribada mediante citología. La mayoría de programas incluyen mujeres de entre 25 y 65 años. Algunos protocolos recomiendan empezar en edades más tempranas, como los de Andalucía y Canarias. En la mayoría de Comunidades se incluye a mujeres consideradas de riesgo dentro de la población diana aunque estén fuera del rango de edad considerado. También se observan diferencias entre CC.AA. en la periodicidad de las citologías recomendadas, siendo lo más común una citología cada 3-5 años, después de 2 ó 3 citologías normales durante el primer año.

En cuanto a la técnica, la citología de Papanicolaou es la técnica de elección en todas las Comunidades, si bien en algunas Comunidades se combina la citología de Papanicolaou con la citología en fase líquida.

Determinación de VPH

En cuanto a la determinación del VPH (tabla 2), en 5 Comunidades se está introduciendo la determinación del VPH en caso de mujeres cribadas inadecuadamente. En 8 Comunidades se hace el test del VPH en función de los resultados de la citología (en caso de ASCUS) o en postratamiento quirúrgico. En algunas Comunidades se incluye la determinación del VPH en poblaciones de riesgo como prostitutas, o a partir de los 35 años.

Vacuna

La introducción de la nueva vacuna frente al VPH está pendiente en 10 de las 17 Comunidades Autónomas de las recomendaciones de la comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial. En las Islas Baleares, Comunidad Valenciana, Comunidad de Madrid, Navarra y País Vasco se ha considerado la introducción de la vacuna del VPH a medio/corto plazo.

En 11 de las Comunidades Autónomas existen propuestas de cambio en el cribado a medio/corto plazo, algunas de ellas con intención de incluir la prueba de detección del VPH.

Evaluación de los programas

Se realiza evaluación del programa de cribado en 9 de las Comunidades Autónomas. En cuanto a la cobertura de los programas, sólo se dispone de información al respecto de 7 Comunidades. Esta oscila entre el 30% en Castilla y León (sin considerar las citologías realizadas en atención especializada ni a nivel privado) y el 65-70% en la Comunidad Valenciana y en la Rioja.



Tabla 2. Características de las técnicas de cribado de cáncer de cérvix en España

CC.AA.	Técnica utilizada	Se incluye determinación VPH	Introducción vacuna VPH	Existen propuestas de cambio en el cribado
Andalucía	Citología	No	A la espera de recomendaciones de la Comisión de Salud Pública	Sí, nuevo programa de cribado que incluirá detección del VPH según el caso y cambios de periodicidad y en el sistema de captación
Aragón	ND	ND	A la espera de recomendaciones de la Comisión de Salud Pública	Sí
Asturias (Principado de)	Citología	Sí, en casos de ASCUS	A la espera de recomendaciones de la Comisión de Salud Pública	No
Baleares (Islas)	Citología y Citología Líquida	No	Se ha planteado y se introducirá a medio/corto plazo	Sí, a partir de 35 años, con detección de VPH simultánea
Canarias	Citología	A partir de los 35 años	Se ha planteado y no se introducirá por el momento	Se valorará programa poblacional en función de los resultados del programa piloto
Cantabria	Citología	Sí: en casos de ASCUS	A la espera de recomendaciones de la Comisión de Salud Pública	Sí, en función de la introducción de la vacuna
Castilla y León	Citología	Sí: en cribado inadecuado, ASCUS, posttratamiento quirúrgico y cribado población de riesgo	A la espera de recomendaciones de la Comisión de Salud Pública	Sí, a la espera de recomendaciones
Castilla-La Mancha	Citología y Citología Líquida	ND	No se ha planteado	No

Continúa



CC-AA.	Técnica utilizada	Se incluye determinación VPH	Introducción vacuna VPH	Existen propuestas de cambio en el cribado
Cataluña	Citología	Si: en cribado inadecuado en mujeres > 40 años conjuntamente con la citología, ASCUS, postratamiento quirúrgico, seguimiento de prueba de VPH positiva	A la espera de recomendaciones de la Comisión de Salud Pública	No
Comunidad Valenciana	Citología	Si: en cribado inadecuado, ASCUS y postratamiento quirúrgico	Se ha planteado y se introducirá a medio/corto plazo	Si, incluir en las recomendaciones la detección del VPH según casos
Extremadura	Citología y Citología Líquida	Si: en cribado inadecuado, ASCUS y postratamiento quirúrgico	A la espera de recomendaciones de la Comisión de Salud Pública	Si, según recomendaciones del plan integral contra el cáncer en Extremadura
Galicia	Citología y Citología Líquida	A partir de los 35 años	A la espera de recomendaciones de la Comisión de Salud Pública	ND
Madrid (Comunidad de)	Citología	Ocasionalmente	Se ha planteado y se introducirá a medio/corto plazo	Si, iniciar cribado poblacional a mayores de 25 y cambios en la periodicidad
Murcia (Región de)	Citología	ND	A la espera de recomendaciones de la Comisión de Salud Pública	Si, recomendación de crear programa organizado con invitación postal y evaluación
Navarra (Comunidad Foral de)	Citología	Si: ASCUS, postratamiento quirúrgico y lesiones intraepiteliales	Se ha planteado y se introducirá a medio/corto plazo	Si, en función de la introducción de la vacuna

Continúa





CC-AA.	Técnica utilizada	Se incluye determinación VPH	Introducción vacuna VPH	Existen propuestas de cambio en el cribado
País Vasco	Citología	Sí: en cribado inadecuado, ASCUS y postratamiento quirúrgico	Se ha planteado y se introducirá a medio/corto plazo	Sí, realización de citología y registro por matronas en historia clínica informatizada. Introducción de nuevas técnicas y modificación de la periodicidad
Rioja (La)	Citología	Sí	A la espera de recomendaciones de la Comisión de Salud Pública	No

ND: No disponible

VPH: Virus Papioma Humano





4.2. Otra información sobre la cobertura del cribado de cáncer de cérvix en España

Para conocer el grado de cobertura del cribado de cáncer de cuello uterino en España, existen dos estudios poblacionales transversales que estiman el porcentaje de mujeres a las que se les ha realizado una citología cervical. También existe información de las encuestas de salud.

Estudio del Instituto de Salud Carlos III (2002)

El Instituto de Salud Carlos III¹⁷, a través de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, realizó un estudio para conocer el uso de la citología de Papanicolaou para la detección precoz del cáncer de cérvix uterino. Para ello se realizó un estudio transversal a través de una encuesta poblacional en una muestra de 2.409 mujeres de 40 a 70 años de edad. La encuesta se realizó en octubre de 2000. Los resultados indicaban que el 56% (95% CI: 53,8-58,2) de las mujeres decían haberse realizado al menos una citología en los últimos 3 años y el 61,6%, al menos una citología en los últimos cinco años. Según la edad, el 74% de las mujeres de 40 a 45 años mantenía haberse realizado la citología en los últimos tres años, en comparación con el 23% de las mujeres de 66 a 70 años.

Por Comunidades, según este estudio, las mujeres de Navarra, Madrid y Cataluña afirmaban con mayor frecuencia haberse realizado al menos una citología en los últimos tres años (78%, 75% y 68%, respectivamente). Las Comunidades con menor cobertura fueron Murcia, Extremadura y Castilla-La Mancha (38%, 43% y 43%, respectivamente).

Estudio Afrodita

Este estudio, realizado por Puig-Tintoré y cols.¹⁸, evalúa la cobertura del cribado del cáncer de cérvix mediante citología a nivel nacional. La información se obtuvo mediante encuesta a 6.852 mujeres de entre 18 y 70 años de 17 Comunidades Autónomas del territorio español. La encuesta se realizó en mayo de 2005. Los resultados del estudio revelan que el uso de la citología vaginal en España es elevado pero no suficiente. Aunque la cobertura general se acerca a la óptima del 80%, existen Comunidades Autónomas donde la cifra se aleja bastante de este resultado. Así, las cifras oscilan entre una cobertura del 85% de las mujeres en Canarias en los últimos cinco años hasta el 58% de cobertura en Extremadura. Por Comunidades Autónomas, además de Canarias, Madrid, La Rioja y Asturias tienen una mayor cobertura de cribado de cáncer de cuello de útero.

Los autores argumentan que en España la estrategia de realización de citologías no sigue una línea organizada, lo que conlleva que mujeres jóve-





nes, con más medios socioeconómicos y de bajo riesgo estén más controladas que mujeres mayores, con menos medios y con un riesgo mayor. Aún así, el 20% de mujeres en edad fértil nunca se ha realizado una citología.

Ser mayor de 55 años, vivir en una zona rural y pertenecer a clase social más baja influye a la hora de seguir exámenes ginecológicos. Así, el porcentaje de mujeres que se han realizado una citología aumenta progresivamente hasta los 55 años y, a partir de aquí, disminuye rápidamente. Por otro lado, el 61,1% de las mujeres de poblaciones con menos de 5.000 habitantes se han practicado una citología al menos una vez frente al 77,6% de las de municipios con más de 200.000 habitantes. Asimismo, casi el 60% de las mujeres de clases sociales menos favorecidas se han realizado alguna vez el test de Papanicolaou frente al 83% de las encuestadas con un nivel social más alto. En cuanto a la periodicidad, el 41% de las encuestadas se había sometido a la prueba durante el último año, el 69% se la había hecho en los últimos tres años y el 73%, en los últimos cinco años.

4.3. Otras fuentes de información: encuestas de salud

Según la Encuesta Nacional de Salud del año 2006¹⁹, el 68,11% de mujeres españolas de 20 años y más se han realizado una citología vaginal alguna vez.

Este porcentaje es del 78,92% entre mujeres de 25 a 44 años. Estas cifras son superiores a las observadas en la encuesta del año 2003, año en que el porcentaje de mujeres de 20 años o más que se habían realizado una citología era del 63,3%.

Aun así, en general, los datos de las encuestas no parecen indicar tan buenos resultados como el estudio Afrodita. En parte, estas diferencias pueden ser debidas a la diferente metodología y diferencias en el muestreo de las poblaciones. En la Encuesta de Salud de Navarra del 2000²⁰ el 57% de las mujeres de 25 a 64 años declaraban haberse realizado una citología en los últimos 3 años. La encuesta de salud del País Vasco del año 2002²¹ reflejaba que el 27% de las mujeres de aquella Comunidad de entre 20 y 64 años de edad nunca se había hecho una citología. La encuesta de salud de Cataluña del 2006²² indicaba que el 55% de las mujeres de más de 20 años decía realizarse citología vaginal periódicamente, y en el 67% de estas, la última citología había sido hacía menos de un año. Este porcentaje no había variado respecto el año 2002. La Encuesta de Salud de Canarias del 2004²³ refiere una sobreutilización de la citología vaginal. Según esta encuesta, el 58% de las mujeres repite la citología cada año.





5. Conclusiones sobre la situación del cribado de cáncer de cérvix en España

1. En España predominan los programas de cribado de cáncer de cérvix de tipo oportunista. Es decir, se aprovecha el contacto de la mujer con el sistema sanitario para realizar dicha citología de forma oportunista, sin invitación personal.
2. Se detectan, sin embargo, algunas iniciativas piloto para probar e implantar un cribado poblacional (con citación directa) u organizado (sin citación directa, pero reforzando la información e implicación de los profesionales sanitarios para captar a la población diana). La Rioja es de momento la única Comunidad con programa de cribado de cáncer de cérvix poblacional. Otras Comunidades tienen o están implantando cribados organizados, como Castilla y León y Cataluña, respectivamente. Se sabe que los beneficios del cribado han sido mayores en países con cribados organizados (con invitación y/o citación personal) que con cribados oportunistas.
3. Existen diferencias entre CC.AA. en cuanto a las recomendaciones de edad de inicio y periodicidad de la citología. Predominan los protocolos que incluyen a mujeres de entre 25 y 65 años con una periodicidad de entre 3 y 5 años. Sin embargo, la información disponible parece indicar que la periodicidad real entre las mujeres que se hacen citologías es mayor.
4. Algunas CC.AA. están introduciendo como técnica la citología líquida. La evidencia científica concluye que presenta mejor sensibilidad que la citología convencional aunque no se ha demostrado que disminuya la mortalidad o incidencia del cáncer de cérvix.
5. Igualmente, en algunas CC.AA. se está introduciendo la determinación del VPH en caso de cribado inadecuado (sin ninguna citología en el período indicado). También se viene realizando en caso de ASCUS o postratamiento quirúrgico y en grupos de riesgo específico.
6. La introducción de la vacuna está supeditada a las recomendaciones de la Comisión Interterritorial de Salud Pública.
7. En cuanto a información sobre la participación del cribado de cáncer de cérvix mediante la citología, los datos disponibles permiten concluir que es desigual entre CC.AA., oscilando entre el 30% y el 70% (sin incluir las citologías realizadas en la medicina privada). La información disponible mediante estudios transversales y encuestas de salud sugiere que la cobertura del cribado debería ser mejorada





entre las mujeres de más edad, de zonas rurales y de niveles sociales menos privilegiados.

8. Algunos datos sugieren que en los últimos años la participación ha aumentado, lo que podría interpretarse como una generalización progresiva de la detección precoz del cáncer de cérvix.

5.1. Recomendaciones finales

- Fomentar programas organizados para incrementar la tasa de participación de la población diana, principalmente de aquellos grupos con menor participación.
- Mejorar la difusión de la información sobre la utilidad de la citología cervical para la prevención del cáncer de cuello uterino, tanto entre los profesionales sanitarios como entre las mujeres.
- Realizar las pruebas de cribado con la periodicidad recomendada puesto que la evidencia sugiere que incrementar la periodicidad no incrementa la efectividad del cribado.
- Fomentar las evaluaciones periódicas de los programas con indicadores de proceso y de resultado en cada Comunidad.

6. Bibliografía

1. IARC. Cervical cancer and screening. In: IARC: Cervical cancer screening. IARC Handbook of Cancer Prevention, Volume 10. Lyon (France): IARC Press; 2005. p. 1-57.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Storm H. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. I to VIII. IARC CancerBase No. 7. Lyon (France): IARC; 2005. [citado 9 abril 2007]. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr>
3. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute. Bethesda, MD. [Consultada: 8 marzo 2007]. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004
4. Ferlay J, Bray F, Pisan P and Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase nº 5. version 2.0. Lyon (France): IARC Press; 2004. [citado 9 abril 2007]. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr>
5. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2002;55:244-65.





6. Bosch FX, Sanjosé S. Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;31:3-13.
7. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Uso de la mamografía y de la citología de Papanicolaou para la detección precoz del cancer de mama y de cervix uterino en España. Madrid: AETS-Instituto de Salud Carlos III; Noviembre 2002.
8. Muñoz N, Bosch FX, Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Internacional Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348:518-27.
9. Del Amo J, González C, Losana J. La infección por virus del papiloma humano (VHP) en poblaciones a alto riesgo de cáncer de cuello uterino en España. En: de San José S, García, editores. *Virus del Papiloma Humano y Cáncer: Epidemiología y prevención.* Madrid: Sociedad Española de Epidemiología; 2006. p.71-87.
10. de Sanjose S, Almirall R, Lloveras B, Font R, Díaz M, Muñoz N, et al. Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sex Transm Dis.* 2003;30(10):788-93.
11. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, et al, Persistent Human Papillomavirus Infection as a Predictor of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *JAMA.* 2001;286:3106-14.
12. 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(5):935-41.
13. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O`Conor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002;287:2120-9.
14. Elizalde B, Ugalde F, Beguiristain JM, Gutiérrez A, Rezola R, Arbulu A. Análisis y revisión de los protocolos y estándares de calidad en el proceso de diagnóstico de la prevención del cáncer cervical. Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz: OSTEBA. Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco; septiembre 2001. Informe nº: Osteba D-01-05.
15. Castellsagué X, Albero G, Martí D, Plà MJ, Fernández P, Bellovi C, et al. Prevención primaria: vacunas frente al virus del papiloma humano (VHP) para la prevención del cáncer de cuello uterino. En: de Sanjosé S, García, editores. *Virus del Papiloma Humano y Cáncer: Epidemiología y prevención.* Madrid: Sociedad Española de Epidemiología; 2006. p. 107-30.





16. Wright TC, Bosch FX, Franco EL, Cuzick J, Schiller JT, Garnett GP, et al. HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S251-S261.
17. Luengo Matos S, Muñoz Van Den A. Uso de la mamografía y de la citología de Papanicolaou para la detección precoz del cáncer de mama y de cérvix uterino en España. Madrid: AETS; 2002. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N° 34. Disponible en: http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/34MamografiaP.pdf
18. Puig Tintoré LM, Castellsagué X, Torné A, de Sanjosé S, Cortés J, Roura E, et al. Coverage and factors associated with cervical cancer screening: results from the AFRODITA study, a population-based survey in Spain. (enviado para publicación)??????
19. Encuesta Nacional de Salud de España 2006. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006.htm>
20. Encuesta de Salud de Navarra 200?. Disponible en: http://www.cfnavarra.es/Salud/docencia.investigacion/textos/encuesta_salud_2000.pdf
21. Encuesta de Salud de la comunidad autónoma del País Vasco 2002. Disponible en http://www.osasun.ejgv.euskadi.net/r52-478/es/contenidos/informacion/encuesta_salud/es_4044/adjuntos/encuesta_salud_c.pdf
22. Enquesta de Salut de Catalunya 2006. Barcelona: Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. Disponible en: <http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/pdf/r15.pdf>
23. Encuesta de Salud de Canarias 2004. Disponible en: http://www.gobcan.es/istac/estadisticas/salud_2004/salud2004.html





Capítulo II. Revisión de la evidencia científica: nuevos métodos para el cribado de cáncer de cérvix

Ángel Salgado, Teresa Queiro
María Sobrido y Teresa Cerdà

Resumen

1. Introducción

El cáncer de cérvix uterino es el segundo más frecuente entre las mujeres, aunque más del 80% de los casos se producen en los países en vías de desarrollo. Gran parte del descenso de la incidencia de cáncer de cérvix en los países desarrollados se debe a la puesta en marcha de programas organizados de cribado de cáncer de cérvix con citología de Papanicolaou. Sin embargo, el hecho de que recientemente se haya establecido la relación causal entre la persistencia de una infección previa por el virus del papiloma humano (HPV) y la demostración de la baja sensibilidad de la citología de Papanicolaou, han provocado el que se investiguen nuevos métodos de detección que puedan utilizarse como pruebas de cribado. Estas nuevas técnicas se basan en la mejora de la citología convencional (citología líquida o sistemas automatizados de lectura de los frotis) o en la detección del HPV en el frotis cervical.

2. Objetivo

Actualizar una revisión sistemática previa sobre la efectividad de los nuevos métodos de cribado de cáncer de cérvix: citología en fase líquida, sistemas automatizados de lectura y pruebas de detección de HPV.

3. Métodos

Revisión sistemática de la literatura científica desde enero del 2000 hasta noviembre de 2006 (actualización de un informe previo). La búsqueda se realizó en bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas y en GPC,





y bases de datos generales, junto a bases de datos y repositorios de proyectos de investigación en curso. Inicialmente se incluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica. Para completar el informe con el análisis de estudios primarios posteriores a los recogidos en las revisiones, se incluyeron ensayos aleatorios controlados longitudinales.

4. Resultados

Se han incluido siete revisiones sistemáticas (cuatro aportan un metaanálisis): dos sobre citología en fase líquida, dos de citología automatizada y tres sobre pruebas de detección de HPV.

En las revisiones sobre citología en fase líquida existe evidencia de que aumenta la sensibilidad sin reducir la especificidad respecto a la citología convencional y reduce el número de muestras inadecuadas y el tiempo de lectura de los frotis. No existe información suficiente para asegurar que contribuye a reducir la incidencia de carcinoma invasivo.

No existe evidencia suficiente sobre si los sistemas automáticos de lectura son tan efectivos como la lectura manual.

La detección de HPV presenta una mayor sensibilidad pero menor especificidad que la citología convencional para la determinación de lesiones CIN2+ y CIN3+. La combinación de detección de HPV con citología mejora la sensibilidad de la citología sin reducir su especificidad.

5. Discusión

El objetivo de este informe es evaluar los nuevos métodos de cribado y no evaluar la posible implantación de un programa organizado de cribado de cáncer de cérvix. La citología de Papanicolaou es el único método que ha demostrado su efectividad para reducir la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix, pero tiene una sensibilidad baja, debido a errores en la toma de muestra y en la interpretación del frotis. Para mejorar la sensibilidad de la citología convencional se han desarrollado nuevas pruebas de detección. La citología líquida se recomienda como alternativa para mejorar la efectividad y coste-efectividad de la convencional, al reducir los errores en la toma de muestra, pero los estudios sobre los que se sustenta la evidencia tienen límites, al no poder calcular la sensibilidad y especificidad real. La lectura automatizada en la actualidad no parece ser una alternativa a la lectura manual de las citologías. En cuanto al uso de pruebas de detección del HPV, existen dudas sobre su efectividad al presentar una especificidad menor que la citología. La combinación del test de HPV con la citología parece que permitiría un aumento del intervalo entre cribados. En estos momentos hay en marcha varios ensayos clínicos que ayudarán a clarificar el papel del test del HPV en el cribado de cáncer de cérvix.





6. Conclusiones y recomendaciones

La citología convencional sigue siendo el único método de cribado de cáncer de cérvix que ha demostrado una reducción de la incidencia y de la mortalidad por cáncer de cérvix. Existe evidencia suficiente de la efectividad de la citología líquida para sustituir a la citología convencional en el cribado, aunque todavía no existe evidencia de que reduzca la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix. La combinación de pruebas de detección de HPV y citología también podrían ser efectivas, aunque persisten dudas sobre su coste-efectividad y su efecto en la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix. Se recomienda la realización de un estudio que permita hacer estimaciones reales de los costes de cada una de las técnicas de cribado efectivas, de la prevalencia de la enfermedad en España y del coste del cribado oportunista, para poder realizar análisis de modelización matemática de coste-efectividad antes de introducir un programa poblacional organizado de cribado de cáncer de cérvix.





1. Introducción

Este informe es una actualización de un informe de evaluación de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalía-t) sobre cribado de cáncer de cérvix, elaborado en el 2002, en el que se recogía una revisión de la evidencia sobre diversos aspectos del cribado de cáncer de cérvix (1).

El cribado de cáncer de cérvix es una estrategia de prevención secundaria, cuyo objetivo es reducir la incidencia y mortalidad por esta enfermedad al detectar lesiones precancerosas y cánceres invasivos en estadios precoces.

1.1. Efectividad de los programas de cribado.

Aspectos generales

Los programas de cribado son una estrategia de prevención secundaria, en la que se aplica una prueba a personas asintomáticas para clasificarlas según su probabilidad de padecer una enfermedad. No es una prueba diagnóstica definitiva y su objetivo es disminuir la incidencia y/o mortalidad a través del diagnóstico y tratamiento precoz (2).

Los principios para la puesta en marcha de un programa de cribado fueron desarrollados por Wilson y Jungner en 1968 y se pueden sintetizar en (2, 3):

- Criterios relacionados con la enfermedad: ser un problema de salud importante, con una historia natural conocida, criterios diagnósticos bien establecidos y tratamiento en la fase precoz más efectivo que al realizar el diagnóstico habitual.
- Criterios relacionados con la prueba de cribado: aceptable (segura y de coste asumible), válida y fiable.
- Condiciones del programa: eficaz, efectivo, factible, con rendimiento medible y con una adecuada relación entre el beneficio y el daño.

Además, antes de su implantación es necesario sentar las bases del programa en las que se especifiquen la población objetivo, el sistema de citación, la prueba de cribado y el sistema de evaluación y seguimiento (2).

No hay que olvidar que el cribado lleva asociados también efectos negativos, incluidos aspectos psicosociales, biológicos y económicos, cuyo impacto hay que procurar minimizar. En el cáncer de cérvix, hay que tener en cuenta los posibles efectos negativos del sobretreatmento de las lesiones detectadas en el cribado (4).

Según las Recomendaciones del Consejo sobre el cribado del cáncer de la Comisión de las Comunidades Europeas de 2003 (5):

- El cribado sólo debería realizarse en el marco de programas orga-





nizados, que aseguren la calidad a todos los niveles, con un sistema apropiado de invitación y seguimiento, con acceso equitativo de información adecuada sobre beneficios y riesgos a la población diana.

- El programa debe contar con sistemas de datos centralizados, que cumplan el nivel de protección de datos personales y permitan gestionar y evaluar el programa.
- Todo el personal que participa en el programa debe poseer la formación adecuada para garantizar que se efectúa un cribado de alta calidad.

En este marco el Consejo sólo recomienda la realización de cribado de cáncer de mama, colon y cérvix. La prueba de cribado para las anomalías de cuello uterino recomendada es la citología de Papanicolaou, que debe empezar, a más tardar a los 30 años, y nunca antes de los 20 años (5). El intervalo recomendado entre las pruebas de cribado debe ser entre 3 y 5 años (4).

Para la introducción de nuevas pruebas de cribado recomienda que se evalúen en ensayos clínicos aleatorizados controlados, que también se evalúen en ensayos clínicos otros aspectos como el tratamiento, los efectos secundarios, la morbilidad y la calidad de vida y que la decisión sobre su incorporación a la asistencia se haga cuando se disponga de pruebas concluyentes. Cuando haya que decidir sobre la incorporación de modificaciones de pruebas ya establecidas, se evaluará su eficacia mediante criterios de valoración indirectos (5, 6).

La efectividad del cribado depende del nivel de cobertura y de la calidad del programa de cribado (4).

Los programas de cribado de cérvix organizados comenzaron a implantarse en Europa en los años 60 en Finlandia, Luxemburgo y Suecia. Seis países de la Unión Europea tienen programas nacionales de cribado (Finlandia, Reino Unido, Alemania, Luxemburgo, Holanda y Suecia). La prueba de cribado utilizada en todos los países es la citología de Papanicolaou (7). En España, la mayor parte del cribado es oportunista (8).

La Estrategia frente al Cáncer del Sistema Nacional de Salud (2006) tiene, como objetivo, entre otros, el garantizar que el 80% de las mujeres entre 40 y 50 años se hayan realizado una citología en los 5 años previos, optimizar los recursos empleados en la realización de citologías de tipo oportunista y establecer programas organizados de cribado para mujeres de riesgo elevado (9).

Los puntos críticos de la aplicación del cribado a la población española según esta estrategia estarían en: la falta de información, tanto de las mujeres como de los profesionales sanitarios sobre la necesidad y el beneficio del cribado; el elevado número de citologías que se realizan, con un consumo





innecesario de recursos; la accesibilidad desigual a la citología, con lo que no se garantiza la equidad en el acceso; y el elevado porcentaje de tomas de muestra incorrectas, con la consiguiente pérdida de eficiencia (9).

El cáncer de cérvix es el segundo cáncer más frecuente entre las mujeres en el mundo, aunque es mucho más frecuente en los países en vías de desarrollo (10). España es uno de los países de la Unión Europea con menores tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix (11).

La aparición del cáncer de cuello uterino viene precedida por lesiones precancerosas de larga duración, que pueden ser identificadas mediante la citología, y pueden ser tratadas, evitando su evolución a cáncer invasivo.

Está ampliamente demostrado que existe una relación causal entre la persistencia de una infección por el virus del papiloma humano (HPV) y la aparición de cáncer de cérvix y sus lesiones precursoras (12, 13), aunque son necesarios otros factores exógenos y endógenos para que se desarrolle.

Métodos de detección precoz

Hoy en día, gracias a los avances en las investigaciones sobre el cáncer de cérvix y mas concretamente en los métodos utilizados en su detección, nos encontramos con varias técnicas que podrían ser usadas como prueba de cribado.

Citología de Papanicolaou

La prueba de cribado tradicional es la citología exfoliativa cervicovaginal, que consiste en la toma de una muestra de células de la unión de los epitelios escamoso y columnar del cérvix, del fondo de saco vaginal posterior y de material endocervical (triple toma), la observación al microscopio de dichas células y su interpretación. Detecta cambios inflamatorios, infecciosos o la presencia de células anormales y neoplásicas. Las citologías deben ser interpretadas por los patólogos (o citólogos) y por lo tanto están sujetas a error. Para hacer más homogénea la lectura, se han propuesto varios sistemas de clasificación, de los que en la actualidad el más usado es la clasificación de Bethesda, en la que no sólo se clasifican los hallazgos sino que se requiere la valoración sobre si la muestra es adecuada o no (14).

Como se recoge en el informe previo (1), la sensibilidad de la citología exfoliativa es de un 50% y su especificidad del 98% para poblaciones de baja prevalencia. El volumen de falsos negativos es elevado. La mayor parte de los falsos negativos se produce por una toma de muestra inadecuada, y sólo un tercio por errores en la lectura. Los errores se reducen al mejorar la garantía de calidad del programa de cribado (15).

Sistemas de clasificación histológica/citológica de lesiones precancerosas

Existen varios sistemas de clasificación histológica de las lesiones precancerosas.





cerosas del cuello uterino (16), que han surgido y evolucionado a medida que se conocía mejor la biología e historia natural del cáncer de cérvix. Inicialmente se introdujo el término de carcinoma in situ (CIS), para definir la lesión maligna que sólo afectaba al epitelio. Posteriormente se introdujo el término displasia (leve, moderada y severa). En los años 70 Richart introdujo el concepto de neoplasia intraepitelial cervical (CIN), que clasificó en:

- CIN I (displasia leve)
- CIN II (displasia moderada)
- CIN III (displasia severa y CIS)

Esta clasificación es la utilizada en la actualidad para el diagnóstico histológico de las lesiones precancerosas. Sin embargo, esta clasificación es difícilmente reproducible utilizando el material citológico. Por lo que el NCI propuso una clasificación citológica, denominada “Clasificación de Bethesda”, que ha sido revisada y modificada en el 2001 (14), que clasifica los hallazgos citológicos en:

Células escamosas:

- Células escamosas atípicas (ASC): ASC-US y ASC-H.
- Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL), que se correspondería histológicamente con la CIN I.
- Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL), que se correspondería histológicamente con CIN II, III y carcinoma in situ (CIS).
- Carcinoma invasor.

Células glandulares:

- Células glandulares atípicas (AGC): AGC-US.
- Adenocarcinoma endocervical in situ.
- Adenocarcinoma invasor.

Esta clasificación es la más usada en la actualidad para la interpretación de las muestras citológicas.

Nuevos métodos de detección precoz

Para mejorar la efectividad del cribado se han desarrollado nuevas técnicas de cribado, basadas en la citología tradicional o en la detección del HPV, como antecedente necesario para el desarrollo de cáncer de cérvix.

Citología en fase líquida. También se denomina en monocapa. Es una técnica para transferir el material celular al portaobjetos para su lectura al microscopio. Con esta técnica, la obtención de la muestra se hace de forma similar





a la citología convencional, pero una vez obtenidas las células se sumergen en un recipiente con un medio de transporte líquido especial. Posteriormente esta suspensión se utiliza para obtener una muestra en una capa muy fina (monocapa) de células para su examen microscópico. Esta preparación, pese a tener menor número de células, conserva mejor las características celulares y tiene menos material contaminante (sangre, moco, etc.) que dificulte la visión al microscopio (17). Existen varios dispositivos comercializados para el transporte en medio líquido.

Sistemas automatizados de lectura. Son un intento de reducir los errores de lectura/interpretación de la citología. Puede utilizarse en la prueba de cribado inicial o como control de calidad de la lectura manual.

Se han introducido varios sistemas. El único que se ha mantenido es el Auto-Pap® (que ha pasado a denominarse Focalpoint™). Se basa en la reinterpretación de todos los frotis clasificados como negativos en la lectura manual, para identificar falsos negativos a través de un árbol de decisión, que los clasifica según su probabilidad de ser falsos negativos. Las muestras seleccionadas deben volver a leerse de forma manual (18).

Pruebas de detección de HPV (19). Analizan la presencia de secuencias de ADN viral en las células del cérvix uterino. Pueden utilizarse las células obtenidas en la toma de muestra convencional, pero deben ser introducidas en medios de transporte que conserven la integridad de las células (como los que se usan para la citología líquida). En el cribado pueden utilizarse dos tipos de técnicas de detección de HPV:

Hybrid capture II (captura de híbridos). Es un método de amplificación de señal. Incluye dos tipos de sondas, para detección de tipos de alto y bajo riesgo. El ADN celular se hibrida con ARN complementario. Estas moléculas híbridas son captadas por anticuerpos y marcados con fosfatasa alcalina, produciendo una luminosidad determinada que expresa la presencia y carga de ciertos tipos de HPV. Los resultados se expresan en unidades relativas de luz (RLU). Un RLU equivale a 1 pg/ml. No permite determinar el tipo de HPV en la muestra.

PCR (reacción en cadena de la polimerasa). Es un método de amplificación de secuencias diana. Consiste en la replicación múltiple de la cadena de ADN viral. Se han consensuado dos protocolos básicos para la detección del HPV: el MY09/11 y el o GP5+/6+. Permite determinar el tipo viral.

Existen otros posibles métodos de cribado, recogidos en la monografía del IARC (16) que por diversas razones no se pueden incluir dentro de técnicas de cribado aplicables en España: la colposcopia (que se usa como





prueba diagnóstica), la inspección visual (normal, con acético o con yodo yodurada de lugol), la cervicografía y la sonda polar.

1.2. Prevención primaria del cáncer de cérvix

El hecho de que se haya demostrado la relación causal entre la persistencia de una infección por HPV y la aparición de cáncer de cérvix ha conseguido que, en la actualidad, se esté barajando la aplicación de estrategias de prevención primaria, basadas en evitar la exposición. Para ello se recomienda el uso de estrategias de educación para la salud sobre prevención de las infecciones de transmisión sexual y la introducción de vacunas profilácticas. El desarrollo de vacunas profilácticas está muy avanzado. Con la introducción de un programa de vacunación será necesario reevaluar las estrategias de cribado en cuanto a la edad de inicio, la prueba de cribado y su periodicidad (20).

Probablemente será necesaria la realización de un informe de evaluación sobre el impacto de un programa de vacunación en nuestro medio, en el que se tuvieran en cuenta diversos aspectos, como la población diana de la vacuna, cobertura vacunal necesaria, efectividad de la vacunación, necesidad de dosis de recuerdo, impacto sobre los programas de cribado, etc. Además es imprescindible la realización de estudios de coste-efectividad.

2. Objetivos

Actualización de una revisión sistemática previa sobre la efectividad de los nuevos métodos de cribado de cáncer de cérvix:

- Citología en fase líquida
- Sistemas automatizados de lectura
- Pruebas de detección de HPV

3. Métodos

3.1. Búsqueda bibliográfica

Para este informe se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica que pretende ser una actualización de los contenidos de un informe de evaluación previo (1), de septiembre de 2002, desde noviembre de 2000 hasta diciembre de 2006. Las estrategias de búsqueda se muestran en el anexo 1 de este documento.

Inicialmente se realizó la misma estrategia de búsqueda que en el informe previo, buscando revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica (GPC) y metaanálisis que abordaran el tema de cribado de cáncer de cérvix, centrándonos en los documentos relacionados con las nuevas técnicas de cribado (citológicas y de detección de HPV).





Además de la anterior, se hicieron búsquedas complementarias de estudios primarios sobre las nuevas técnicas de cribado posteriores a las últimas revisiones analizadas.

La información se buscó en:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas
- Bases de datos específicas de GPC
- Bases de datos generales
- Bases de datos y repositorios de proyectos de investigación en curso
- Buscadores generales

Los nombres de las bases de datos incluidas en cada uno de los grupos anteriores se recogen en el anexo 1.

3.2. Criterios de selección de los estudios

La selección de los artículos se realizó de acuerdo con unos criterios establecidos previamente para conseguir una mayor homogenización en la elección de los documentos. Los criterios se establecieron en función del diseño del estudio, el tipo de intervención, la población, y el idioma en el que estaban escritos.

Según el diseño del estudio

Criterios de inclusión: revisiones sistemáticas, metaanálisis, guías de práctica clínica. Para completar el informe con el análisis de estudios primarios posteriores a los recogidos en las revisiones, se incluyeron ensayos aleatorios, controlados longitudinales.

Criterios de exclusión: estudios con menor grado de evidencia.

Según el tipo de intervención

Criterios de inclusión: documentos sobre las técnicas de detección precoz seleccionadas (citología en fase líquida, sistemas automatizados de lectura y test de HPV).

Criterios de exclusión: cualquier otro tipo de intervención (colposcopia, inspección visual...).

Según la población

Criterios de inclusión: mujeres de la población general sometidas a pruebas de cribado de cáncer de cérvix, en grupo de edad diana.

Criterios de exclusión: mujeres en seguimiento, en grupos especiales (adolescentes, ancianas, inmunodeprimidas...).





Según el idioma

Criterios de inclusión: estudios en castellano, inglés, francés, italiano y portugués.

Criterios de exclusión: estudios en otros idiomas.

Según la prueba de referencia

Para completar el informe con el análisis de estudios primarios posteriores a los recogidos en las revisiones, se incluyó como criterio de inclusión el uso de colposcopia/biopsia como prueba de referencia en, al menos, los frotis positivos.

Criterios de exclusión: no usar la colposcopia/biopsia como prueba de referencia en, al menos, las muestras positivas.

3.3. Evaluación de la calidad

La documentación se seleccionó según los criterios de inclusión citados en el apartado anterior. Se hizo una lectura crítica e independiente de las revisiones obtenidas por parte de dos técnicos de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia.

Para evaluar la calidad de las revisiones utilizadas se utilizó la tabla elaborada para el informe previo de avalia-t (1).

4. Resultados

Previamente a este informe, en septiembre de 2002, avalia-t había realizado un informe de evaluación (1) que ha servido como punto de partida para esta nueva revisión de la literatura. Los principales puntos de la revisión se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 1. Características del informe de avalia-t	
Informe de avalia-t (2002) (1)	
Objetivo	Revisar la evidencia disponible sobre la efectividad y coste-efectividad de los métodos convencionales, los nuevos métodos de cribado de cáncer de cérvix y la organización de los programas para facilitar la toma de decisiones sobre su posible implantación en Galicia
Criterios inclusión/exclusión	Revisiones sistemáticas Con medidas de resultado de: mortalidad, incidencia de cáncer, morbilidad, efectos secundarios, costes... Según la intervención se incluyeron programas de cribado y pruebas de detección
Fuentes de evidencia	Principales bases de datos tanto generales como específicas y las páginas web de la gran mayoría de las agencias de evaluación de tecnologías

Continúa





Tipos de estudios incluidos	Revisiones sistemáticas (la más reciente para cada tema del informe, cuando su nivel de calidad sea igual o superior a las que le preceden y, además, hayan tenido en consideración los resultados de las revisiones anteriores).
Resultados	<p>Citología convencional (CP): Sensibilidad del 50-60% y una especificidad del 98%. Importante porcentaje de falsos negativos. Falsos negativos inevitables aun con programas de buena calidad.</p> <p>Citología en fase líquida (LBC): Mejora la sensibilidad de la prueba, pero existen dudas sobre sus efectos sobre la mortalidad y sobre su coste-efectividad.</p> <p>Sistemas automáticos de lectura: no existe evidencia que demuestre la efectividad y el coste-efectividad de estos métodos.</p> <p>Test de HPV: Mayor sensibilidad que la citología de Papnicolaou pero dudas sobre su especificidad. Indicios de su utilidad en situaciones específicas (seguimiento de positivos, combinación con técnicas citológicas..)</p> <p>Coste-efectividad: las variables de mayor impacto sobre el coste-efectividad en un programa son la cobertura, la calidad, el rango de edades y el intervalo de cribado. No parece efectivo un intervalo de menos de 3 años y un comienzo por debajo de los 25 años.</p>
Conclusiones y recomendaciones	<p>La CP es el único método de cribado que ha demostrado reducir la incidencia y la mortalidad. La evidencia apunta en una dirección positiva para la LBC y el test de HPV, aunque existen dudas sobre su efectividad y coste-efectividad.</p> <p>Se desaconseja el uso de espátulas tipo Ayre.</p> <p>Se recomienda hacer un estudio de costes que permita tener estimaciones adecuadas a la realidad de nuestro entorno.</p> <p>En caso de introducir un programa organizado se debería restringir al máximo la realización de pruebas de tipo oportunista.</p>

4.1. Resultados de la búsqueda

En la búsqueda inicial se recuperaron 231 artículos, de los que se seleccionaron 27 tras la revisión por título y resumen. Finalmente, tras la lectura completa se seleccionaron dos revisiones sobre citología líquida, dos sobre lectura automatizada y tres sobre pruebas de detección de HPV.

En la actualización se obtuvieron 171 referencias bibliográficas de citología líquida, 144 de lectura automatizada y 69 de HPV, de los que se seleccionaron para su lectura a texto completo 9 estudios de citología líquida, 7 de lectura automatizada y 4 de test de HPV. Ninguno de ellos cumplía los criterios de selección.

4.2. Nuevos métodos de detección precoz

Detección de displasias y cambios epiteliales mediante citología cervical

Dentro de este grupo de pruebas están la citología en fase líquida y los sistemas automatizados de lectura.

I. Citología en fase líquida

Se identificaron varias revisiones sistemáticas y finalmente se incluyeron dos revisiones de elevada calidad, aunque no muy recientes (17, 21). Los parámetros de revisión de la calidad se resumen en la tabla 2.





Tabla 2. Calidad de las revisiones sistemáticas de citología líquida

	Karnon 2004 (17)	Noorani 2003 (21)
La revisión se basa en una pregunta claramente definida y enfocada	Sí	Sí
La metodología de la búsqueda garantiza la obtención de la gran mayoría de los estudios importantes	Sí	Sí
Se utilizaron criterios de inclusión/exclusión apropiados para seleccionar los estudios	Sí	Sí
Se evalúa la validez y calidad de los estudios incluidos	Sí	Sí
Se describen claramente los artículos incluidos	Sí	Sí
Se han considerado tanto los beneficios como los perjuicios y costes	Sí	No
Son los resultados de la revisión útiles en su conjunto	Sí	Sí
Existe un resumen estructurado	Sí	Sí
Se pueden aplicar los resultados de la revisión a la población y contexto que nos interesa	Sí	Sí

Los indicadores que se tienen en cuenta para evaluar una nueva técnica de cribado de cáncer de cérvix son: si la técnica es capaz de reducir la incidencia y mortalidad. Si no se pudieran obtener estos datos, se consideran de utilidad otros indicadores como la reducción de falsos negativos, disminución de la necesidad de repetir pruebas u otros relacionados con la reducción de los costes o de la ansiedad.

Karnon et al. (17). Publicaron esta revisión como una actualización de un informe anterior realizado por Payne N et al. en el 2000 para la NCCHTA del Reino Unido. Al igual que el informe previo, el objetivo era la comparación de la efectividad y coste-efectividad de la citología en fase líquida frente a la citología convencional. En esta revisión se incluyeron cuatro estudios secundarios (revisiones previas) y 16 estudios primarios.

La efectividad fue evaluada a través del análisis de estudios secundarios previos y con la realización de un metaanálisis sobre sensibilidad y especificidad.

El informe resumía cuatro revisiones previas:

- **Canadian Co-ordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), mayo 1997.** No recomendaba la implantación de la citología líquida por su elevado coste, si se podían utilizar los recursos en mejorar otros aspectos importantes del programa (cobertura, sistemas de información y control de calidad).





- **Australian Health Technology Advisory Committee (AHTAC) Report, abril 1998.** Recomendaba la ejecución de nuevos estudios comparando la técnica con la citología convencional, ya que el aumento de la sensibilidad de la prueba no era suficiente para recomendar su utilización y concluían que una nueva tecnología no debería usarse hasta que demostrara ser coste-efectiva.
- **Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR), 1999.** Esta revisión sistemática incluía un metaanálisis. Consideraban que la información existente hasta el momento no permitía una buena estimación de la sensibilidad ni de la especificidad de la técnica. Mediante técnicas de modelización, la AHCPR, concluía que el aumento de la sensibilidad aportado por la nueva técnica provocaría un incremento de la expectativa de vida, aunque esto implicaría un elevado aumento del coste del cribado.
- **New Zealand Health Technology (NZHT) Report, octubre 2000.** Es una revisión sistemática sobre la evidencia de la efectividad clínica y coste-efectividad de introducir sistemas de lectura automáticos y semiautomáticos en el programa de cribado de cáncer de cérvix de Nueva Zelanda. Concluía que no existía evidencia suficiente para determinar la efectividad clínica de la citología líquida para la detección de lesiones de alto grado. El modelo de coste-efectividad poseía una calidad muy limitada.

Karnon et al., en la revisión de los estudios primarios, realizaron un metaanálisis de los 14 estudios con datos de sensibilidad y los seis con datos de especificidad. Los estudios eran heterogéneos a la hora de definir los frotis positivos (desde ASCUS a HSIL) y la población (población general y mujeres de alto riesgo).

Para determinar **la sensibilidad y especificidad** de una prueba se necesita una medida de diagnóstico de referencia (*gold standard*). Se dividieron los estudios en dos tipos: los que utilizaban una revisión cuidadosa de las citologías como *gold standard* o los que utilizaban pruebas adicionales (colposcopia o biopsia) pero solo en mujeres de alto riesgo.

En el metaanálisis de los 14 artículos sobre proporción de falsos negativos para el hallazgo de LSIL, el RR agregado fue de 0,75 (0,59-0,96) y la sensibilidad de citología líquida y citología convencional de 0,801 y 0,715 respectivamente, con lo que la citología líquida mejoraba un 12% la sensibilidad de la convencional. En el subgrupo de población general (4 estudios) el RR para falsos negativos fue de 0,55 (0,46-0,66).





En el metaanálisis de seis estudios con resultados de especificidad no existieron diferencias significativas entre las dos citologías. Tampoco aparecieron diferencias significativas a la hora de comparar las dos técnicas de citología líquida, ThinPrep y SurePath.

En cuanto a otros resultados analizados en el informe están:

- Muestras inadecuadas (preparaciones que no se pueden visualizar o con un contenido de células insuficiente). El porcentaje de muestras inadecuadas aparecía en un elevado número de artículos. Se observó un menor porcentaje de muestras inadecuadas con la citología líquida, aunque la gran variabilidad entre estudios dificulta la comparación. El porcentaje de muestras inadecuadas en ambas técnicas era menor al observado en programas de cribado en funcionamiento, lo que podría traducir un especial cuidado derivado de la situación experimental.
- Tiempo de interpretación de las muestras. Se recogía en pocos estudios aunque la citología líquida presentaba tiempos de preparación de la muestra más cortos pero los citólogos se fatigaban antes y necesitaban más descansos.
- Formación del personal. Varios autores comentaron la necesidad de un entrenamiento específico del personal para una lectura correcta de las preparaciones.
- Homogeneidad de las muestras. Según algunos trabajos, las muestras para la citología líquida eran más homogéneas que las de la citología convencional, lo que sugiere que debería existir una mayor precisión diagnóstica.
- Valoración de la efectividad de la citología líquida. La valoración hecha por Karnon et al. se resume en la tabla III.

Tabla 3. Valoración de la efectividad de la citología líquida

Ventajas	Inconvenientes
a. Disminución del número de muestras inadecuadas	a. No existen trabajos que midan resultados de mortalidad o incidencia de cáncer invasivo
b. Mejora en la sensibilidad (difícil de cuantificar con los datos disponibles en la literatura).	b. Aumento de costes (sobre todo costes de laboratorio). Es difícil valorar el ahorro derivado de reducir los frotis inadecuados
c. Probable disminución en el tiempo de lectura y mayor comodidad en la lectura de la muestra	c. Se requiere formación específica del personal
d. Potencial para usar otras pruebas (HPV) sobre la muestra recogida en medio líquido	d. No se conoce la sensibilidad y especificidad real, que podrían estar sobre e infravaloradas.
e. Posibilidad de utilizar la técnica con sistemas de lectura automática	





El estudio de coste-efectividad de la citología líquida se realizó mediante dos métodos, una revisión sistemática de la literatura existente y un modelo matemático adaptado a las circunstancias del Reino Unido.

Encontraron que la citología líquida es más coste-efectiva que la convencional.

Karnon et al. concluían que el beneficio potencial para las mujeres cribadas, además de la potencial reducción de cánceres invasivos y mortalidad, incluía la reducción de la ansiedad y de los gastos al repetir menos pruebas por muestras inadecuadas. También podría reducir los costes por demandas legales, aunque la sensibilidad de la LBC no es perfecta. Además habría que implantar medidas que faciliten el acceso al programa de cribado de grupos desfavorecidos. Los resultados del análisis de modelización concluían que la citología líquida era una alternativa coste-efectiva a la citología convencional en el cribado. Debería hacerse un estudio de coste-efectividad basado en un ensayo en una población de bajo riesgo.

Noorani et al., 2003 (21). Esta es una revisión de la CCOHTA con dos objetivos: comparar la precisión de la citología convencional frente a la LBC y a los test de HPV y comparar su coste y coste-efectividad. Se encontraron 13 estudios primarios que comparaban citología líquida y citología convencional, con resultados de sensibilidad y sólo seis de especificidad (muchos coincidían con la revisión de Karnon et al.). Como prueba de referencia se utilizó la histología en diez estudios, en dos era un grupo de citólogos y en uno usaban las dos cosas. Se consideraban positivas la citología con LSIL+ en doce estudios, en uno se utilizó el cáncer invasivo. En el estudio se analizaron otras características de los estudios como la financiación o si se corregía el sesgo de verificación (prueba de referencia sólo a frotis positivos, a todos o a positivos y un grupo de negativos).

Las técnicas se compararon basándose en los resultados de sensibilidad, especificidad y calidad de la muestra:

Sensibilidad: Se realizó un metaanálisis de 11 estudios con datos de sensibilidad en el metaanálisis y se usó LSIL+ como resultado positivo del frotis. Se observó una mejoría del 11% en la sensibilidad de la citología líquida frente a la convencional.

Especificidad: Se incluyeron 4 estudios en el metaanálisis que examinaban 2.878 muestras. No se observaron diferencias significativas entre las dos técnicas.

Calidad de las muestras: Se realizó un metaanálisis que incluyó ocho estudios (131.407 muestras), en el que se observó un porcentaje estadísticamente inferior de muestras insatisfactorias con la citología líquida que con la convencional, con un RR de 0,34 (0,20-0,59).





Este estudio realizado por la CCOHTA canadiense concluía que la citología líquida tenía mayor sensibilidad que la convencional en mujeres de la población general, pero no en mujeres con alto riesgo de cáncer cervical. La citología líquida también tenía la ventaja de generar un menor número de muestras insatisfactorias.

Los autores apuntaban que realizando el cribado con un intervalo de tres años o más la citología líquida podría ser más coste-efectiva que la convencional. Recomendaban realizar modelos económicos basados en el uso de la citología líquida en las mujeres canadienses.

La tabla IV resume los resultados sobre sensibilidad y especificidad de los estudios de Karnon (17) y Noorani (21). Los datos son similares porque muchos de los estudios recogidos en ambas revisiones son los mismos.

Tabla 4. Resultados de sensibilidad y especificidad de la citología líquida				
	Sensibilidad (%)		Especificidad (%)	
	LBC	CP	LBC	CP
Karnon, 2004 (varia: HSIL+, LSIL+, ASCUS+)	53-96	35-93	53-99.5	36-99.7
Noorani, 2003 (para LSIL+)	53-96	57-94	45-99.5	17-99.7

En la tabla 5 se resumen las principales características de ambos informes.

Tabla 5. Características de las revisiones sistemáticas de citología líquida	
Karnon et al. (2004) (17)	
Objetivo	Comparación de efectividad y coste-efectividad de la citología en fase líquida (LBC) comparada con el test de Papanicolaou
Criterios inclusión/exclusión	Estudios secundarios Estudios primarios con resultado de: sensibilidad, especificidad, clasificación de muestras, proporción de muestras inadecuadas y tiempos de interpretación
Fuentes de evidencia	Principales bases de datos en inglés
Tipos de estudios incluidos	Revisiones sistemáticas Estudios de dos cohortes. Estudios de "split sample" (muestra dividida) Metaanálisis de sensibilidad (14 estudios) y especificidad (6 estudios)
Resultados	Aumento de un 12% en la sensibilidad agregada. RR agregado para falsos negativos de 0.75 en LBC. Sin diferencias en especificidad

Continúa





Conclusiones y recomendaciones	El beneficio potencial para las mujeres cribadas, además de la potencial reducción de cánceres invasivos y mortalidad, incluye la reducción de la ansiedad y de gastos por menor repetición de pruebas por muestras inadecuadas. También podría reducir los costes por demandas legales, aunque la sensibilidad de la LBC no es perfecta. Además hay que implantar medidas que favorezcan el acceso al cribado de grupos desfavorecidos. Los resultados del análisis de modelización concluyen que la LBC es una alternativa coste-efectiva a la citología convencional en el cribado. Debería hacerse un estudio de coste-efectividad basado en un ensayo en una población de bajo riesgo
Noorani et al. (2003) (21)	
Objetivos	Comparar la precisión de la citología convencional frente a la LBC y a los test de HPV. Comparar el coste y el coste-efectividad del LBC y de los test de HPV
Criterios inclusión/exclusión	Sin restricción por el idioma. Se incluyeron estudios de comparación de CP con LBC y/o test de HPV. Resultados de sensibilidad, especificidad y nº de muestras insatisfactorias
Fuentes de evidencia	Principales bases de datos
Tipos de estudios incluidos	Según el diseño: 10 split-sample y 3 de dos cohortes. Según la técnica: 9 ThinPrep y 4 AutoCyte Según los pacientes: 4 población general, 7 población en riesgo, 1 mixto Según el límite de detección: 12 LSIL+, 1 cáncer invasivo.
Resultados	Se incluyeron 13 estudios. Sensibilidad. Metaanálisis de 11 estudios, usando LSIL+ como frois positivo. Mejoría del 11% en la sensibilidad de LBC frente a CP. Especificidad. Metaanálisis de 4 estudios. Sin diferencias significativas entre las dos técnicas. Muestras insatisfactorias. Con LBC se obtiene un porcentaje estadísticamente menor de muestras insatisfactorias (RR=0,34).
Conclusiones y recomendaciones	El uso de LBC disminuye el número de falsos negativos y de muestras inadecuadas, y aumenta la sensibilidad de la prueba. Existen muy pocos datos sobre la especificidad pero parece que los resultados son similares.

En cuanto a la búsqueda de estudios primarios (ensayos aleatorios controlados longitudinales) posteriores a las revisiones no se encontró ningún ensayo que cumpliera los criterios de selección.

II. Citología Automatizada. Métodos automáticos de lectura

Se seleccionaron dos revisiones sobre citología automatizada. Una de ellas fue publicada por The Medical Services Advisory Committee (MSAC) (18) en mayo de 2003, con una búsqueda hasta septiembre del 2002, y la otra por la HTA en 2005, aunque su búsqueda se limitaba a diciembre de 2000 (22). En la tabla 6 se resume la valoración de la calidad y en la tabla 7 las principales características de ambas revisiones.





Tabla 6. Calidad de las revisiones sistemáticas de citología automatizada

	MSAC, 2003 (18)	Willis, 2005 (22)
La revisión se basa en una pregunta claramente definida y enfocada	Sí	Sí
La metodología de la búsqueda garantiza la obtención de la gran mayoría de los estudios importantes	Sí	Sí
Se utilizaron criterios de inclusión/exclusión apropiados para seleccionar los estudios	Sí	Sí
Se evalúa la validez y calidad de los estudios incluidos	Sí	Sí
Se describen claramente los artículos incluidos	Sí	Sí
Se han considerado tanto los beneficios como los perjuicios y costes	Sí	Sí
Son los resultados de la revisión útiles en su conjunto	Sí	Sí
Existe un resumen estructurado	Sí	Sí
Se pueden aplicar los resultados de la revisión a la población y contexto que nos interesa	Sí	Sí

Medical Services Advisory Committee (MSAC), 2003 (18). Esta revisión es una actualización de dos informes previos, realizados por Australian Health Technology Advisory Committee (AHTAC 1998) y la New Zealand Health Technology Assessment (Broadstock 2000).

Se analizaron tres métodos de lectura automatizada (AutoPap[®], PAPANET[®] y AutoCyte SCREEN), aunque sólo se mantenía en el mercado AutoPap, que había cambiado de nombre.

Se analizaron los resultados de efectividad (estos divididos en evidencia basada en investigación primaria e investigación secundaria), de seguridad y de coste-efectividad.

Efectividad. La revisión se realizó como actualización de dos revisiones previas. Ambas revisiones concluyeron que no existía suficiente evidencia para extraer conclusiones consistentes sobre la utilización de la lectura automatizada. Además, los resultados de especificidad y sensibilidad podrían no ser suficientemente fiables. En la búsqueda se identificaron dos revisiones más pero no fueron incluidas. Los estudios primarios se agruparon en tres grupos, que se corresponden con las tres utilidades de estas pruebas: cribado primario, *re-screening* y clasificación (*triage*), pero ningún estudio cumplía los criterios de inclusión propuestos.

Coste-efectividad. Debido a la poca evidencia existente y a la ausencia de información sobre resultados de sensibilidad o especificidad, no se pudo realizar una evaluación económica de los métodos automatizados de análisis de imágenes para el cribado de cáncer de cérvix.





En conclusión, dada la ausencia de evidencia no se podía estimar si la citología automatizada es tan efectiva o más que la citología convencional. Debido a la ausencia de información sobre la efectividad y de otros parámetros, como la sensibilidad o la especificidad de estas técnicas, tampoco se podía realizar el análisis del coste-efectividad de la técnica en el cribado.

Willis BH et al. (2005) (22). En esta revisión sistemática de la HTA se pretendía evaluar la efectividad y coste-efectividad de la inclusión de los métodos automatizados de análisis de imágenes en los programas de cribado de cáncer de cérvix. En la revisión sistemática de la efectividad y eficiencia de la técnica se incluyeron 7 estudios primarios. De ellos se extraía que en el cribado primario se conseguía una pequeña mejoría de la especificidad, aunque a costa de ciertas pérdidas de sensibilidad, utilizando PAPNET® (que ya no se comercializa) como sistema de lectura automática. En cuanto al tiempo empleado en la lectura de las muestras se observó que la citología automatizada reducía el tiempo de diez a cuatro minutos, resultados recogidos en un ensayo (PRISMATIC). Los datos de los siete estudios incluidos en el análisis de sensibilidad y especificidad presentaban tanta variedad en sus resultados que hacen prácticamente imposible su interpretación. Los autores concluyeron que no existía evidencia suficiente para indicar que la lectura automatizada era al menos tan efectiva como la manual.

Tabla 7. Características de las revisiones sistemáticas de citología automatizada

MSAC (2003) (18)	
Objetivo	Revisión sistemática sobre sistemas automatizados de lectura (seguridad, efectividad y coste-efectividad) (actualización de dos revisiones previas)
Criterios inclusión/exclusión	Mujeres con cribado cervical. Lectura automatizada en cribado cervical, junto con o en lugar de lectura manual. Medidas de precisión del diagnóstico (biopsia/colposcopia). Resultados clínicamente relevantes, de seguridad y coste-efectividad. Estudios secundarios (informes de evaluación, revisiones sistemáticas, metaanálisis). Estudios transversales prospectivos. Si no hubiera, otros estudios (cohortes, series de casos).
Fuentes de evidencia	Principales bases de datos en inglés
Tipos de estudios incluidos	3 revisiones sistemáticas Ningún estudio primario cumplía los criterios de inclusión
Resultados	Los resultados de sensibilidad y especificidad no se pueden calcular consistentemente. No se ha encontrado evidencia suficiente para realizar algún tipo de conclusión sobre estas técnicas
Conclusiones y recomendaciones	Misma seguridad que en la citología convencional. No hay evidencia disponible para demostrar que la lectura automatizada es tan efectiva como la manual. Sin análisis económico por falta de resultados de efectividad Recomienda NO cambiar a lectura automatizada por falta de evidencia

Continúa





Willis BH et al. (2005) (22)	
Objetivo	Revisión sistemática que pretende evaluar la efectividad y el coste-efectividad de la inclusión de los métodos automatizados de análisis de imágenes en los programas de cribado de cáncer de cérvix
Criterios inclusión/exclusión	Estudios primarios de lectura manual y automatizada como métodos de cribado. Diseño del estudio con un grupo de control. Prueba de referencia: colposcopia. Resultados de sensibilidad y especificidad
Fuentes de evidencia	Principales bases de datos (MedLine, EMBASE, Cochrane, CINAHL y HealthStar y CancerLit sin MedLine)
Tipos de estudios incluidos	7 estudios primarios transversales (1 ensayo clínico y 1 estudio de cohortes)
Resultados	Su uso en cribado primario conlleva una pequeña mejoría de la especificidad a expensas de pérdidas de sensibilidad. En los resultados de un ensayo (PRISMATIC) observan que reduce el tiempo de lectura de 10 a 4 minutos
Conclusiones y recomendaciones	No hay evidencia disponible para demostrar que la lectura automatizada es tan efectiva como la manual. Datos de sensibilidad y especificidad tan variables que hacen muy difícil su interpretación

En cuanto a la búsqueda de estudios primarios (ensayos aleatorizados controlados longitudinales) posteriores a las revisiones no se encontró ningún ensayo que cumpliera los criterios de selección.

Pruebas de detección del virus del papiloma humano

El descubrimiento de la relación causal entre las infecciones del tracto genital, los tipos de HPV de alto riesgo y la incidencia de cáncer de cérvix ha desembocado en el desarrollo de varios sistemas de detección del DNA o RNA de HPV. Los métodos más utilizados son la captura de híbridos y las técnicas de PCR.

En el proceso de búsqueda se identificaron varias revisiones sobre este método de cribado, se incluyeron las tres que cumplían los criterios de calidad (tabla 8), una del 2004 (23) y dos más recientes, del 2006 (24, 25). La revisión de la ANAES (23) incluye una revisión de la CCOHTA canadiense de 2003.

El estudio de Koliopoulos es el único que no incluye análisis de coste-efectividad, pero se incluyó porque no era un objetivo de esta revisión sistemática.

ANAES, 2004 (23). Es un informe de evaluación exhaustivo sobre la introducción de la prueba de detección de HPV como prueba de cribado. Para ello analizaba de forma sistemática los criterios de la OMS para evaluar el interés de un cribado. El método también era riguroso: lectura crítica





Tabla 8. Calidad de las revisiones sistemáticas sobre pruebas de detección de HPV

	ANAES 2004 (23)	Koliopoulos 2006 (24)	Cuzick 2006 (25)
La revisión se basa en una pregunta claramente definida y enfocada	Sí	Sí	Sí
La metodología de la búsqueda garantiza la obtención de la gran mayoría de los estudios importantes	Sí	Sí	No
Se utilizaron criterios de inclusión/exclusión apropiados para seleccionar los estudios	Sí	Sí	No
Se evalúa la validez y calidad de los estudios incluidos	Sí	Sí	Sí
Se describen claramente los artículos incluidos	Sí	Sí	Sí
Se han considerado tanto los beneficios como los perjuicios y costes	Sí	No	Sí
Son los resultados de la revisión útiles en su conjunto	Sí	Sí	Sí
Existe un resumen estructurado	Sí	Sí	Sí
Se pueden aplicar los resultados de la revisión a la población y contexto que nos interesa	Sí	Sí	Sí

de la literatura médica en inglés y francés y un grupo de trabajo de 16 expertos evaluaba los resultados.

Posteriormente las conclusiones y perspectivas propuestas se revisaron por un grupo de lectura de 26 expertos. Los dos grupos respondían a un cuestionario estandarizado.

En el apartado sobre la prueba de detección de HPV en el cribado primario la revisión incluía estudios del 2000-2003 con unos criterios de inclusión bien definidos (tabla 10). Además hace un estudio de coste-efectividad.

Evaluaron estudios que comparaban el uso de citología (convencional o líquida) con las pruebas de detección de HPV (HC2 o PCR).

Efectividad: encontraron una revisión de la CCOHTA de Canadá del 2003 y 9 estudios primarios.





Evaluación de la CCOHTA, (2003). Los criterios de evaluación eran la sensibilidad y especificidad. La calidad de los estudios se evaluó en función de la forma de reclutamiento, la corrección del sesgo de verificación, de que hubiera prueba diagnóstica de referencia, evaluación ciega de las dos pruebas, y financiación por parte de la industria. Seleccionaron 12 estudios y concluían que:

- La prueba de detección de HPV parecía más sensible pero menos específica que la citología para el cribado primario.
- La interpretación de los resultados era difícil, ya que no se conocía la verdadera sensibilidad y especificidad (al no hacer la biopsia en mujeres con resultados negativos) y solo 5 estudios corregían el sesgo de verificación.
- El aumento de la sensibilidad obtenida por añadir la prueba de HPV a la citología podría permitir el aumentar el intervalo entre las pruebas de cribado.
- El interés de su uso depende de la edad; la elección de la estrategia de cribado debería utilizar las infraestructuras existentes, y los datos obtenidos en los ensayos internacionales deberían interpretarse en el contexto canadiense.

Evidencia basada en estudios primarios.

En el análisis de los estudios primarios se seleccionaron 9 estudios, de los cuales uno era un estudio aleatorizado (estudio HART) y otro un estudio de una cohorte seguida durante 10 años.

Los clasificaron según hubiera corrección del sesgo de verificación o no y la población (mayores de 30 años). La realización de las pruebas se evaluó por la sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Los resultados globales de los trabajos con corrección del sesgo de verificación se resumen en la tabla 10.

En el grupo de mujeres mayores de 30 años, la sensibilidad del test de detección de HPV oscilaba entre 73,8 y 100% y de la citología 57,7-84,4% para HSIL. La especificidad del test de detección de HPV oscilaba entre 88,4% y 90,3%, y de la citología, entre 94,8% y 95,6% para HSIL.

Además hacen una evaluación económica, en la que concluyeron que no parecía que se pudiera promover un cribado usando solo la prueba de detección de HPV. Sin embargo, la asociación con la citología podría presentar una relación de costes frente a resultados favorables en determinadas condiciones de realización del test y de aumento del intervalo entre pruebas de cribado.

Como conclusión, no parecía justificado que la prueba de cribado única fuera el test de HPV. Para utilizar la combinación de la citología y el test de





HPV habría que definir ciertos aspectos: población diana, intervalo entre pruebas de cribado, algoritmos de derivación a pruebas diagnósticas. Los beneficios médicos y económicos deberían reevaluarse tras los resultados de ensayos aleatorizados y de cohortes en marcha, y de la realización de un modelo de coste-efectividad. Si se utilizara habría que definir condiciones técnicas, control de calidad, formación de los profesionales y la información a las pacientes. La oportunidad de usar esta prueba debería compararse a una estrategia de optimización del cribado actual desde la óptica de una mejor cobertura.

Koliopoulos et al. 2006, (24). El artículo es una revisión sistemática y un metaanálisis para determinar el valor del test de HPV en el cribado de cáncer de cérvix. Sólo se utilizaron estudios primarios.

Efectividad: se identificaron 25 estudios que cumplieran los criterios de inclusión. En 23 de estos estudios el diseño era transversal con citología y test de HPV como pruebas de cribado simultáneas. En uno, el diseño era longitudinal, tomando la citología como base. El otro estudio resumía los resultados de tres estudios realizados en tres lugares diferentes.

Se utilizaron métodos diferentes de detección de HPV. La PCR se usó como único método de cribado en 5 estudios, en dos más se usó junto con otros tipos de test de HPV. El número de tipos de HPV de alto riesgo detectados con la PCR varió según el estudio, desde un máximo de 18 a un mínimo de 4. También varió el iniciador de la reacción utilizado en el test de HPV (MY09/MY11, GP5+/GP6+ y pU-1M/pU-2R).

La captura de híbridos (HC) se usó en el resto de los estudios. La HC1 en tres estudios, recogidos principalmente por razones históricas. La HC2 se usó en 15 estudios. En algunos se incluyeron más de una técnica de detección de HPV.

La citología convencional se incluyó en la mayoría de estudios, y la citología líquida se usó únicamente en 6 estudios.

La determinación del HPV como prueba de cribado tenía una mayor sensibilidad que la citología para determinar lesiones CIN2+ y CIN3+, tanto con la captura de híbridos como con la PCR. Por el contrario, la especificidad era menor para las pruebas de determinación de HPV que para la citología. En la tabla 9 se resumen los resultados de sensibilidad y especificidad de del metaanálisis.

Los autores concluyeron que el metaanálisis muestra claramente que la prueba de detección de HPV con HC2 tiene una sensibilidad superior a la citología (convencional y líquida) y puede aumentar la sensibilidad de la citología. Sin embargo, la precisión de los estudios transversales no garantizaría que esa mejora se traduzca en una reducción de la incidencia de cáncer





de cérvix si se usara el test de HPV como prueba de cribado. Será necesario esperar a resultados longitudinales de los ensayos aleatorizados en marcha para clarificarlo. Además sería necesario hacer una evaluación económica sobre su uso como prueba única de cribado o combinada con la citología.

Cuzick et al. (2006), (25). Realizaron una revisión de estudios europeos y norteamericanos en los que se realizó la citología como método rutinario de cribado y a los que se incluyó el test de HPV como test adicional. Todos los estudios incluidos en el metaanálisis de este artículo fueron incluidos en el de Koliopoulos (24). Los resultados de ambos metaanálisis fueron muy similares (tabla 9); a pesar de que se habían incluido dos estudios alemanes con una sensibilidad excesivamente baja. Los test de HPV presentaron una mayor sensibilidad que la citología para todas las franjas de edad. En cuanto a la especificidad, fue sustancialmente menor en mujeres menores de 35 años, mientras que en el grupo de mayores de 35 años las diferencias en la especificidad eran muy pequeñas.

Cuzick proponía como prueba de cribado el uso de un test de HPV (más sensible) seguido de citología (más específica) en el caso de un resultado positivo de HPV. Concluía que, a pesar de la mayor sensibilidad de la prueba de HPV, no existían suficientes argumentos para recomendar el uso de HPV como prueba única en el cribado cervical primario.

Tabla 9. Resultados de sensibilidad y especificidad de las pruebas de detección de HPV

		Koliopoulos (24)		Cuzick (25)		ANAES (23)	
		Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Detección de CIN2+	HC2	90,0 (86,4-93,7)	86,5 (83,1-89,8)	96,1 (94,2-97,4)	90,7 (90,4-91,1)	78,9-100	69-96
	PCR	80,9 (70,0-91,7)	94,7 (92,5-96,9)				
	CP (ASCUS)	72,7 (63,9-81,5)	91,9 (90,2-93,6)	53,0 (48,6-57,4)	96,3 (96,1-96,5)	50-85	82-99
	CP (LSIL)	61,6 (48,0-75,2)	96 (94,8-97,2)				
CIN3+	Test HPV	-	-	96,1 (93,6-97,6)	-	-	-
	CP	-	-	55,0	-	-	-

En la tabla 10 se recoge un resumen con las principales características de las revisiones de test de detección de HPV incluidas en el informe.





Tabla 10. Características de las revisiones sistemáticas de las pruebas de detección de HPV

ANAES (2004)	
Objetivo	Evaluar la prueba de detección de HPV en el cribado primario de lesiones precancerosas y cancerosas de cuello de útero (actualización de una revisión previa)
Criterios inclusión/exclusión	Estudios transversales y de cohortes en poblaciones de cribado, nº de mujeres > 1.000. Detección de HPV por PCR y HC2. Lectura ciega de citologías y test de HPV. Doble lectura o por panel de expertos para resultados discordantes. Lesiones CIN 2 y 3. Descripción de realización de pruebas. Descripción de métodos estadísticos usados para calcular sensibilidad, especificidad, VPP, VPN
Fuentes de evidencia	Principales bases de datos. Inglés y francés
Tipos de estudios incluidos	1 revisión sistemática. 9 estudios primarios (2000-2003): 8 estudios transversales (uno aleatorizado) y 1 estudio de cohortes. Clasificados por corrección del sesgo de verificación y por la edad (> 30 años)
Resultados	Sensibilidad: test HPV, 78,9-100% y citología: 50-85% para CIN2+ Especificidad: test HPV, 69-96%, y citología: 82-99% para CIN2+
Conclusiones y recomendaciones	No se justifica el test de HPV como prueba única de cribado. Su uso combinado con la citología necesita definir muchos de sus aspectos. Los beneficios deberán reevaluarse tras los resultados de ensayos aleatorizados y de cohortes en marcha
Koliopoulos et al. (2006) (24)	
Objetivo	Determinar el valor del test de HPV en un cribado de cáncer de cérvix en cuanto a su realización, validez, precisión para detectar lesiones precursoras de cáncer de cérvix o estadios precoces de enfermedad invasiva
Criterios inclusión/exclusión	Mujeres de 18-70 años que participan en programa de cribado sin citologías positivas previas ECA y EC no aleatorizados que usan test de HPV y citología de cribado Medidas de precisión del diagnóstico: biopsia/colposcopia en al menos todos los resultados positivos
Fuentes de evidencia	8 bases de datos electrónicas
Tipos de estudios incluidos	25 estudios: un estudio longitudinal, 23 estudios transversales y un ensayo clínico aleatorizado (ECA)
Resultados	CIN2+: sensibilidad: HC2 (90%), PCR (80,9%), citología ASCUS+ (72,7%), citología LSIL+ (61,6%) Especificidad: citología LSIL+ (96%), PCR (94,5%), citología ASCUS+ (92%) y HC2 (86,5%) Metaanálisis: la HC2 y la PCR tienen más sensibilidad que la citología para CIN2+ pero significativamente menos especificidad No existen diferencias en sensibilidad y especificidad del test de HPV entre mujeres mayores y menores de 30 años La combinación de HC2 y citología (ASCUS) tiene la mayor sensibilidad y la menor especificidad (con respecto a HC2 sola)

Continúa





Conclusiones y recomendaciones	Es pronto para recomendar el uso del test de HPV para cribado mientras no se demuestre que aumenta el intervalo entre pruebas de cribado para que sea coste-efectivo No se ha demostrado la reducción de la incidencia/mortalidad por cáncer cervical invasivo en mujeres cribadas con test de HPV frente a mujeres cribadas con citología (pero hay 7 ECA en marcha)
Cuzick et al. (2006) (25)	
Objetivo	Revisión de estudios europeos y norteamericanos en los que se realiza la citología como método rutinario de cribado y a los que se incluyó el test de HPV como test adicional
Criterios inclusión/exclusión	Estudios realizados en países de América del Norte y Europa, con cribado instaurado desde hace tiempo. Resultados de comparación del test de HPV con la citología durante el cribado rutinario
Fuentes de evidencia	No se citan en el artículo
Tipos de estudios incluidos	Se incluyeron ocho estudios realizados en países de América del Norte (2) y Europa (6). El diseño de los estudios era <i>split-sample</i> (muestra dividida)
Resultados	Los test de HPV presentan mayor sensibilidad que la citología para todas las franjas de edad. La especificidad es sustancialmente menor en mujeres menores de 35 años, en mayores de 35 años las diferencias en la especificidad son muy pequeñas
Conclusiones y recomendaciones	A pesar de la mayor sensibilidad de los test de HPV se recomienda el uso de las dos técnicas en combinación. Lo más apropiado es usar el test de HPV como primer test y realizar la citología a los resultados positivos. Esta combinación permitiría aumentar los intervalos entre las pruebas de cribado

En cuanto a la búsqueda de estudios primarios (ensayos aleatorizados controlados longitudinales) posteriores a las revisiones no se encontró ningún ensayo que cumpliera los criterios de selección, aunque hay varios ensayos en marcha, que están en la fase de reclutamiento.

5. Discusión

5.1. Sobre la búsqueda bibliográfica y criterios de inclusión de estudios

Esta revisión sistemática parte de un informe de evaluación del 2002 de avalia-t (1), en el que se recomendaba la actualización de la evaluación de las nuevas técnicas de cribado. Por ello nos hemos basado en su estrategia inicial de búsqueda, y la hemos limitado desde el año 2000 (fecha hasta la que se había realizado la búsqueda previa) a noviembre de 2006 (fecha de la actualización de la revisión). La gran cantidad de literatura publicada sobre cáncer de cérvix es la razón por la que se decidió escoger los trabajos de mayor calidad según las distintas clasificaciones (metaanálisis, revisiones sistemáticas y GPC) (26), relacionadas con el objetivo del informe (evalua-





ción de la efectividad de las nuevas técnicas de cribado). Para completar la evaluación, se actualizó la búsqueda con estudios primarios posteriores a los recogidos en la última revisión sistemática revisada. Como encontramos varias revisiones sobre las tres técnicas de cribado y en ellas se apuntaba que para extraer conclusiones definitivas sobre la efectividad de las pruebas para reducir la incidencia y mortalidad del cáncer de cérvix, era necesario evaluar ensayos aleatorizados controlados longitudinales, en la búsqueda complementaria este fue nuestro criterio de inclusión (17, 22-24). Además este también es el tipo de estudios que se recomienda realizar para la implantación de una nueva prueba de cribado (4, 5).

También acotamos los criterios de inclusión en cuanto al tipo de intervención: nuevas técnicas de citología (excluida la de Papanicolaou) y técnicas de detección de HPV utilizadas como pruebas de cribado, ya que este era el objetivo de nuestro trabajo. No hemos analizado otras pruebas como la inspección visual o la colposcopia, ya que su uso se ha propuesto para países sin infraestructura de laboratorios para la interpretación de los frotis (16), y no se corresponde con la realidad de nuestro país.

En cuanto a la población, nos centramos en mujeres de la población general sometidas a pruebas de cribado de cáncer de cérvix, dentro de los grupos de edad más habituales (no se recogieron datos de cribado en grupos especiales como adolescentes o ancianas, en grupos de riesgo más elevado como portadoras de VIH, inmunodeprimidas...). Tampoco se incluyeron estudios sobre el uso de las pruebas en el seguimiento de mujeres con una prueba de cribado inicial positiva.

En cuanto al idioma se incluyeron artículos publicados en castellano, inglés, francés, italiano y portugués, aunque finalmente sólo se encontraron estudios en inglés y francés.

5.2. Sobre la selección y la lectura crítica

Como ya se ha comentado en el apartado de metodología, la selección de los artículos se ha realizado de forma independiente por dos revisores, así como la lectura crítica y la valoración de la calidad de los estudios. Como regla general, los documentos metodológicos de revisiones sistemáticas recomiendan que al menos dos revisores realicen la extracción de datos y evalúen la información que puede afectar a la interpretación de resultados (27, 28). Para evaluar la calidad de las revisiones se utilizó la tabla de criterios de calidad elaborada para el informe previo de avalia-t (1). En el proceso de revisión de la documentación científica en ningún momento se han ocultado los datos de identificación de los autores de los trabajos, instituciones, revista en que se ha publicado, etc.





5.3. Sobre los resultados

Cuando se planteó realizar este informe se propuso como objetivo evaluar la efectividad de las técnicas emergentes de detección precoz del cáncer de cérvix, ya que en el informe previo se apuntaba que la investigación avanzaba a ritmo considerable y podrían producirse cambios significativos en breve plazo de tiempo (1).

El objetivo de este informe no es evaluar la posible implantación o no de un programa organizado de cribado en nuestro país, aunque la mayor efectividad del cribado se consigue a través de programas poblacionales organizados (4, 5). Para ello habría que evaluar aspectos del cribado relacionados con la enfermedad, como si es un problema de salud importante en nuestro entorno, con una de las tasas de incidencia y mortalidad más bajas de Europa (11) y con el propio programa, ya que se recomienda la implantación del cribado dentro de programas bien organizados, que garanticen la equidad en el acceso a todas las mujeres, y que aseguren la calidad de todo el proceso de cribado, desde su inicio con la prueba de cribado hasta el tratamiento de los casos detectados (5). En España el cribado es mayoritariamente oportunista (8). Según los responsables sanitarios, se realiza un elevado número de citologías, la mayor parte en mujeres jóvenes, mientras que en mujeres mayores y de nivel socioeconómico más bajo la frecuencia es menor. Por ello sería conveniente realizarlas en programas organizados, que permitan mejorar la cobertura y garantizar la calidad de las actividades de cribado (29).

En el estudio no nos planteamos hacer análisis de coste-efectividad de las pruebas de cribado, aunque es un factor importante a la hora de decidir la utilización de una u otra prueba de cribado. Como muchas revisiones aportaban análisis de coste-efectividad, hemos hecho un resumen de la misma, pero no hemos realizado una búsqueda sistemática ni exhaustiva de los estudios de coste-efectividad.

La prueba de Papanicolaou convencional todavía es el único método que ha demostrado su efectividad para reducir la incidencia y la mortalidad debida al cáncer de cérvix (4), pero en diversos estudios se comprobó que tiene una sensibilidad muy baja, lo que implica una importante tasa de falsos negativos (30). Los resultados falsos negativos suponen un efecto negativo de un cribado, e incluso puede tener implicaciones legales, por el retraso diagnóstico al tener un resultado negativo en la prueba (31). La mayor parte de los resultados falsos negativos se producen por errores en la toma de muestra y un tercio por errores en las interpretaciones del frotis (16). Ello ha hecho que se estudie el uso de otras técnicas para mejorar su efectividad para encontrar lesiones precancerosas: la citología líquida, la lectura automatizada y las pruebas de detección precoz del HPV.





Hemos evaluado dos revisiones que comparaban la citología líquida con la convencional como prueba de cribado. Atendiendo a resultados indirectos de sensibilidad y especificidad, la citología en fase líquida ha demostrado una especificidad similar a la citología convencional y una mayor sensibilidad, con reducción del número de falsos negativos, frotis inadecuados y tiempo de lectura de las muestras (17, 21). Sin embargo, aun no hay evidencia suficiente de que contribuya a reducir la incidencia y la mortalidad por este cáncer, debido al diseño de los estudios analizados en ambas revisiones (*split-sample* y cohortes) y a la falta de ensayos clínicos aleatorizados longitudinales, aunque en la revisión de Karnon se recoge que es muy probable que su comportamiento sea el mismo que el de la citología de Papanicolaou (17). Una de las limitaciones de los estudios que encontraron en ambas revisiones es que el cálculo de la sensibilidad y especificidad no es real, ante la imposibilidad de hacer la prueba diagnóstica de referencia (colposcopia/biopsia) a todas las mujeres con pruebas de cribado negativo. De esta forma se produce un sesgo, denominado de verificación, que consiste en asumir que todas las mujeres con pruebas negativas no tienen lesiones, con lo que se sobrestima la sensibilidad real. Para corregir el sesgo de verificación se recomienda la realización de la prueba de referencia (*gold standard*) a un porcentaje de mujeres con pruebas negativas (un 10%) o una estimación matemática de los falsos negativos (23).

En los estudios de coste-efectividad los dos concluían que la citología líquida era más coste-efectiva que la convencional con un intervalo entre pruebas de cribado de tres años (17). Sin embargo, estos resultados se deben tomar con precaución porque la situación no es totalmente reproducible en España, con una incidencia muy baja de la enfermedad.

Los mismos autores de las revisiones concluían que, ya que la efectividad de un programa de cribado no depende sólo de la prueba de clasificación, habría que comparar la efectividad (y coste-efectividad) de la citología líquida frente a la implantación de medidas que fomentaran la participación de grupos de mujeres con tasas de participación más bajas, manteniendo la citología convencional (17).

En cualquier caso esta técnica ha comenzado a implantarse en muchos programas como técnica de cribado. Así la NICE la recomienda como prueba de cribado en los programas de Inglaterra y Gales (32).

En la actualización no se encontraron resultados de ensayos clínicos longitudinales para evaluar la efectividad real de la citología líquida y su efecto sobre la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix.

En cuanto a la utilización de la citología automatizada en lugar de la convencional no se ha encontrado evidencia suficiente de su efectividad. Esta técnica se planteó como una alternativa para reducir los errores de





lectura de los frotis. Evaluamos dos revisiones sistemáticas. La revisión de la MSAC (18) era una actualización de dos revisiones previas y tenía unos criterios de inclusión tan rigurosos que no encontró ningún estudio primario y concluía que no se podían calcular la sensibilidad y especificidad de la lectura automatizada frente a la manual. Esta técnica podría resultar útil en el *re-screening* de muestras, como método de control de falsos negativos. Aunque tampoco existe evidencia suficiente en este sentido. Además, de los tres sistemas de lectura automatizada implantados, dos ya están retirados del mercado.

El test de detección de HPV también plantea mucha incertidumbre en cuanto a su efectividad como prueba de cribado. El diseño de los estudios primarios encontrados eran mayoritariamente transversal, además no todos utilizaban la misma prueba de detección de HPV, aunque la mayor parte de los estudios utilizaban CH2. La prueba de confirmación no se realizaba en las mujeres con resultados negativos de las pruebas de cribado. En la revisión de ANAES (23) clasificaron los estudios primarios en función de que corrigieran el sesgo de verificación de alguna forma.

El hecho de que las pruebas de HPV sean menos específicas que la citología llevaría a un aumento de resultados falsos positivos, con todos los efectos negativos que conlleva: ansiedad en la mujer, aumento del número de pruebas de confirmación, con el consiguiente aumento del gasto.

Su uso como prueba única no se recomienda en ninguno de los trabajos evaluados y en cuanto a su uso combinado con la citología plantea muchas dudas en cuanto a la población diana (mujeres mayores de 30 años) y el intervalo entre pruebas de cribado. Cuzick et al. (25) proponen como prueba de cribado el uso de un test de HPV (por ser más sensible) seguido de una citología (más específica) en los casos de resultado positivo de HPV. Según este trabajo, esta combinación permitiría aumentar los intervalos entre cada cribado. Koliopoulos et al. (24) también comentan que debido a su elevado VPN (cercano al 100%) y, teniendo en cuenta que un período de dos años sin enfermedad tras una citología negativa equivalen a cinco años sin enfermedad tras una prueba de detección de HPV negativa, el intervalo entre cribados podría alargarse, con la consiguiente reducción de gastos (24). Sin embargo en el informe de ANAES resalta que no hay ningún estudio sobre la combinación de pruebas de HPV y citología con distintos intervalos entre las pruebas (23).

En cualquier caso, en estos momentos hay por lo menos 7 ECA en marcha (Suecia, Holanda, Reino Unido, Italia, Finlandia, Canadá e India) (24) y sería prudente esperar a tener resultados de estos estudios, ya que pueden clarificar el papel de esta tecnología en un plazo razonablemente corto, y permitirán hacer recomendaciones del uso de la prueba de detec-





ción de HPV como prueba de cribado. Algunos de estos ensayos previenen tener resultados de seguimiento a partir del 2007 (33).

La introducción de una nueva técnica de cribado puede producir un impacto en cuanto a la mejoría de calidad de vida, satisfacción de las usuarias e impacto psicosocial. Así la detección del HPV tendría como beneficio la disminución del riesgo de desarrollar un cáncer de cérvix, pero tendría efectos negativos, como la ansiedad por recibir un resultado falso positivo (al tener menor especificidad que la citología). El hecho de que la infección por HPV sea una infección de transmisión sexual puede tener un impacto en la aceptabilidad de la prueba por parte de las mujeres. Las consecuencias psicológicas de la introducción dentro de un programa de cribado de la detección de un virus oncogénico, que se transmite por vía sexual, y para el que no hay tratamiento no han sido estudiadas (23).

Tampoco podemos olvidar el impacto de la posible introducción de una vacuna frente al HPV en el calendario vacunal, que podría hacer cambiar las estrategias de cribado (20). Sin embargo existen muchos aspectos que deben analizarse en profundidad, como la baja incidencia de cáncer de cérvix en nuestro medio, el escaso conocimiento sobre la prevalencia de los distintos tipos de HPV en España, la eficacia de la vacuna circunscrita a los tipos de HPV incluidos en la misma, los costes elevados de la vacuna, la necesidad de mantener. En cualquier caso, esta es una cuestión tan compleja que sería necesaria la realización de un informe de evaluación y un estudio de coste-efectividad sobre la repercusión de la introducción de un programa de vacunación frente al HPV en nuestro medio.

6. Conclusiones y recomendaciones

La citología convencional sigue siendo el único método de cribado que ha demostrado una reducción de la incidencia y de la mortalidad por cáncer de cérvix.

Existe evidencia suficiente de la efectividad de la citología líquida para sustituir a la citología convencional en el cribado, aunque todavía no existe evidencia de que reduzca la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix.

La combinación de pruebas de detección de HPV y citología también podría ser efectiva, aunque persisten dudas sobre su coste-efectividad y su efecto en la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix, que podrán analizarse con los resultados de los ensayos que se están realizando en la actualidad.

Los programas poblacionales organizados de cribado de cáncer de cérvix son más efectivos que los programas oportunistas. Se recomienda hacer un estudio que permita hacer estimaciones reales de los costes de cada una





de las técnicas de cribado posibles, de la prevalencia de la enfermedad en España y del coste del cribado oportunista para poder realizar análisis de modelización matemática de coste-efectividad para evaluar la introducción de un programa poblacional organizado de cribado de cáncer de cérvix.

Se recomienda la realización de un informe de evaluación y un estudio de coste-efectividad sobre la repercusión de la introducción de un programa de vacunación frente al HPV en nuestro medio.

Se recomienda la actualización de este documento en el plazo de tres años, cuando ya se podrán evaluar resultados de varios ensayos longitudinales en marcha en la actualidad.

7. Bibliografía

1. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia. Cribado de cáncer de cérvix. Métodos convencionales y nuevos métodos. Revisión de la evidencia para su posible implantación en Galicia. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías sanitarias, avalia-t; septiembre 2002. Informes de evaluación: INF2002/01.
2. Cerdà T. Programas de cribado: Características y condiciones para su puesta en marcha. *Medicine*. 2003; 8(118): 6312-17.
3. UK National Screening Committe. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of screening programme [monografía en Internet]; 2003 [citado 30 Marzo 2007]. Disponible en: <http://www.nsc.nhs.uk/>.
4. IARC. Recommendations for public health implementation and further research. In: IARC. Cervical cancer screening. IARC Handbook of Cancer Prevention, Volume10. Lyon: IARC Press; 2005. p.239-241.
5. Comisión de las Comunidades europeas. Propuesta de Recomendación del Consejo sobre el Cribado del Cáncer. Bruselas, 5.5.2003. COM (2003) 230 final 2003/0093 (CNS). [citado 15 Mar 2007] Disponible en: http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/com_2003_0230_es.pdf.
6. Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European Union. *Eur J Cancer*. 2000; 36: 1473-1478.
7. Linos A, Riza E. Comparisons of cervical cancer screening programmes in the European Union. *Eur J Cancer*. 2000; 36:2260-65.
8. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Uso de la Mamografía y de la Citología de Papanicolaou para la Detección Precoz





- del Cancer de Mama y de Cervix Uterino en España. Madrid: AETS-Instituto de Salud Carlos III, Noviembre 2002.
9. Ministerio de Sanidad y Consumo. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
 10. IARC. Cervical cancer and screening. In: IARC. Cervical cancer screening. IARC Handbook of Cancer Prevention, Volume10. Lyon: IARC Press; 2005. p.1-57.
 11. Ferlay J, Bray F, Pisan P and Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase nº 5. version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004. [citado 9 Abril 2007]. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/>.
 12. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002; 55:244-265.
 13. Bosch FX, Sanjosé S. Human Papillomavirus and Cervical Cancer-Burden and Assessment of Causality. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;31:3-13.
 14. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O`Conor D, Prey M et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002; 287:2120-9.
 15. Elizalde B, Ugalde F, Beguiristain JM, Gutiérrez A, Rezola R, Arbulu A. Análisis y revisión de los protocolos y estándares de calidad en el proceso de diagnóstico de la prevención del cáncer cervical. Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco, septiembre 2001. Informe nº: Osteba D-01-05.
 16. IARC. Screening tests. In: IARC. Cervical cancer screening. IARC Handbook of Cancer Prevention, Volume10. Lyon: IARC Press; 2005. p.59-115.
 17. Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, N B. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2004;8(20). [citado 16 Diciembre 2006]. Disponible en: <http://www.htaweb.nhs.uk/fullmono/mon820.pdf>.
 18. Medical Services Advisory Committee. Computed-assisted image analysis for cervical screening [Internet]. Canberra: Medical Services Advisory Committee (MSAC); Mayo 2003. [citado 16 Diciembre 2006] Disponible en: [http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/ref12c-1/\\$FILE/msacref12c.pdf](http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/ref12c-1/$FILE/msacref12c.pdf).
 19. Ortiz M, Torres M, García A. Determinación del virus del papiloma humano (VHP): Aspectos técnicos. En: De Sanjosé S, García AM Eds. Vi-





- rus del Papiloma Humano y Cáncer: Epidemiología y prevención. Madrid: Sociedad Española de Epidemiología; 2006. p. 89-105.
20. Wright TC, Bosch FX, Franco EL, Cuzick J, Schiller JT, Garnett GP et al. HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine*. 2006; 24 Suppl 3:S251-S261.
 21. Noorani H Z, Brown A, Skidmore B, E. SGC. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. [Internet] Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. 2003. [Citado 16 Diciembre 2006] Disponible en: http://www.cadth.ca/media/pdf/197_cervical_cancer_tr_e.pdf.
 22. Willis BH, Barton P, Pearmain P, Bryan S, Hyde C. Cervical screening programmes: can automation help? Evidence from systematic reviews, an economic analysis and a simulation modelling exercise applied to the UK. [Internet]. *Health Technol Assess* 2005;9(13). [citado 16 Diciembre 2006]. Disponible en: <http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/fullmono/mon913.pdf>.
 23. Agence Nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. [Internet]. Saint-Denis La Plaine: ANAES; mai 2004. [citado 6 Marzo 2007]. Disponible en: <http://www.anaes.fr>.
 24. Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: A systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol* 2007; 104:232-246. Publicación electrónica 3 nov 2006.
 25. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119(5):1095-1101.
 26. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A guideline developers' handbook [Monografía en Internet]. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; February 2001, updated May 2004 [citado 2 Abr 2007] Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>.
 27. Clarke M, Oxman AD, editores. Manual de revisores Cochrane 4.1.6 [Monografía en Internet] [actualización enero 2003]. [citado 15 Febrero 2006]. Disponible en: http://www.cochrane.es/Castellano/CC_Handbook.
 28. Khan KS, Riet GT, Glanville J, Sowden AJ, Kleijnen J. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness. CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews. [Monografía en Internet]. 2nd





- ed. York (UK): University of York.; 2001. CRD Report No: 4. [Citado 2 abril 2007]. Disponible en: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/report4.htm>.
29. Cerdà T, Salas D. Programas de detección precoz de cáncer. En: Instituto de Salud Carlos III. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005. p 117-130.
 30. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou Test in Screening for and Follow-up of Cervical Cytologic Abnormalities: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 810-819.
 31. Petticrew MP, Sowden AJ, Lister S, Wright. False-negative results in screening programmes: systematic review of impact and implications [Internet]. York: Health Technology Assessment 2000;4(5). [citado 2 Febrero 2007]. Disponible en: <http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/fullmono/mon405.pdf>.
 32. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of liquid-based cytology for cervical screening [Internet]. London: NICE; 2003. [citado 29 Marzo 2007]. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/>.
 33. Anttila A, Hakama M, Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P. Alternative Technologies in cervical cancer screening: a randomised evaluation trial. *BMC Public Health.* 2006; 6: 252-259.

8. Glosario

Sensibilidad es la capacidad de una prueba para detectar la enfermedad, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en una prueba diagnóstica un resultado positivo. La fórmula para calcularla es:

$$\frac{\text{Resultado Verdadero Positivo (VP)}}{\text{Resultado Verdadero Positivo (VP)} + \text{Resultado Falso Negativo (FN)}}$$

Especificidad probabilidad de que una prueba clasifique correctamente a una persona sana, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga en una prueba diagnóstica un resultado negativo. La fórmula de la especificidad:

$$\frac{\text{Resultado Verdadero Negativo (VN)}}{\text{Resultado Verdadero Negativo (VN)} + \text{Resultado Falso Positivo (FP)}}$$

Estudios de muestra dividida (o *split-sample*) a partir de una sola toma de muestra se realiza la lectura con dos técnicas diferentes y se comparan sus resultados. Este tipo de resultados tienen el inconveniente de que no permiten calcular sensibilidad, especificidad o valores predictivos, ya que no cuenta con una prueba de referencia para comparar los resultados.





9. Anexos

9.1. Anexo1: Estrategia de búsqueda

A.1. Estrategia inicial de búsqueda

Este documento ha tomado como punto de partida un informe previo de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia: Cribado de cáncer de cérvix. Métodos convencionales y nuevos métodos. Revisión de la evidencia para su posible implantación en Galicia. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias, avalia-t; 2002. Informes de evaluación: INF2002/01.

La estrategia de búsqueda aquí planteada pretende ser una actualización de los anteriores contenidos, de 2000, fecha de finalización de la búsqueda del anterior informe hasta la actualidad, noviembre de 2006, con el fin de conocer nuevos documentos publicados.

La revisión bibliográfica se ha realizado con una estrategia de búsqueda específica, en las siguientes bases de datos:

- **Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas**

- Cochrane Library Plus

(“Mass Screening”[MeSH] OR “detection”[Title] OR “screening/diagnostic”[Title] OR “screening/prevention”[Title]) AND (“Uterine cervical neoplasms” [mEsh] OR Cervi*[Title])

- Base de datos del NHS Centre for Reviews and Dissemination. En ella se incluyen las bases de datos HTA (Health Technology Assessment) que contiene informes de evaluación, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness) que contienen revisiones de efectividad y la NHSEED (Economic Evaluation Database) con documentos de evaluación económica.

(“Mass Screening”[MeSH] OR “detection”[Title] OR “screen*”[Title]) AND (“Uterine Cervical Neoplasms” [mEsh] OR Cervi*[Title])

- **Bases de datos específicas de GPC:**

- Tripdatabase: en ellas se recogen guías de medicina basada en la evidencia. National Guideline Clearinghouse, NeLH Guidelines Finder, etc. organizadas en tres áreas geográficas: norteamericanas, europeas y otras.

(“Screening” OR “detection”[Title]) AND (Cervical [Title] OR Cervi*[Title])

- Organizaciones que desarrollan GPC y centros que las recopilan (no incluidas en el apartado anterior).





("Screening" OR "detection"[Title]) AND (Cervical [Title] OR Cervi*[Title])

– Buscadores especializados en este tipo de documentos: Pubgle.

- **Bases de datos generales:**

La estrategia empleada en estas bases de datos: Medline, Embase, isi Wok, internacional Pharmaceutical Abstracts (IPA), ha sido la misma, y que presentamos a continuación

– MEDLINE

("Mass Screening"[MeSH] OR "detect*[Title] OR "screen*"[Title]) AND ("Cervix Uteri"[MeSH] OR "cervi*"[Title])

Limit to: review, metanalysis, guidelines, consensus development conference

And "systematic reviews" (a través de la opción del clinical queries)

2002-2006

– EMBASE

[(screen*:ti) OR (detect*:ti) OR ('screening'/exp OR 'screening')] AND ('uterine cervix cancer'/exp OR 'uterine cervix cancer') OR cervi*:ti

Limit to: review, "systematic reviews", metanalysis, guidelines, consensus development conference, short survey

2002-2006

– ISI WOK

[(screen*:ti) OR (detect*:ti) AND cervi*:ti

Limit to: review,

2002-2006

Publication Date from 2000/01/01 to 2006/11/01

- **Bases de datos y repositorios de proyectos de investigación en curso:** clinicaltrials.gov, centerwatch y HSPROJ.

- **Buscadores generales:**

De modo adicional se ha recogido información general localizada a través de buscadores generales como el GOOGLE académico.

El resultado de todas estas búsquedas fue volcado en el gestor de referencias bibliográficas Endnote, con el fin de eliminar los duplicados de cada una de estas búsquedas.





A.2. Estrategia de la búsqueda adicional

La estrategia de búsqueda aquí planteada pretende buscar estudios primarios (ensayos clínicos aleatorizados) sobre las nuevas técnicas de cribado posteriores a las últimas revisiones analizadas.

A.2.1. Citología líquida

- **Bases de datos generales:**

- MEDLINE

#1 “Cervix Uteri”[MeSH] OR “Cervical Intraepithelial Neoplasia”[MeSH] OR “Uterine Cervical Dysplasia”[MeSH] OR “cervi*”[Title]

#2 “Mass Screening”[MeSH] OR SCREEN* OR Cytodiagnosis OR “Cervical screening”

#3 (fluid based) OR Thinlayer OR (Thin Layer*) OR Thinprep* OR (Thin Prep) OR Monolayer OR (Mono layer*) OR Liquid* OR Liquid* OR Cytoc OR Cytorich OR (Cyto rich) OR (Autocyte Prep)

#4 (#1 AND #2 AND #3)

Limit to:

English, French, Italian, Spanish, Portuguese, Publication Date from 2002 to 2007, Humans

Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years

Female

Cohort Studies”[MeSH], Clinical Trial, Clinical Conference, “Clinical Trial, Phase I”, “Clinical Trial, Phase II”, “Clinical Trial, Phase III”, “Clinical Trial, Phase IV”, Controlled Clinical Trial

- EMBASE

#1 “Uterine cervix cytology”/exp OR “ Uterine cervix cancer”/exp OR

#2 ‘mass screening’/exp OR Screen OR cytodiagnosis OR (cervical screening)

#3 (fluid based) OR Thinlayer OR Thinprep* OR (Thin Prep) OR (Thin Layer*) OR Monolayer OR (Mono layer*) OR Liquid* OR Liquid* OR Cytoc OR Cytorich OR (Cyto rich) OR (Autocyte Prep)





#4 'cohort analysis'/exp OR 'clinical trial'/exp

#5 (#1 AND #2 AND #3 AND #4)

Limit to:

English, French, Italian, Spanish, Portuguese, Publication Date from 2002 to 2007, Humans

Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years

Female

Exclusión de artículos de opinión

– ISI WOK

#1 (Cervix OR Cervic*)

#2 SCREEN*

#3 (fluid based) OR Thinlayer OR (Thin Layer*) OR Thinprep* OR (Thin Prep) OR Monolayer OR (Mono layer*) OR Liquid* OR Liquid* OR Cytyc OR Cytorich OR (Cyto rich) OR (Auto-cyte Prep)

#4 trial* OR BLIND* OR RANDOM* OR COHORT*

Limit to: English, French, Italian, Spanish, Portuguese, Publication Date from 2002 to 2006, Humans

- **Bases de datos y repositorios de proyectos de investigación en curso: Clinicaltrials.gov, centerwatch, HSPROJ, etc.**
- **Buscadores generales. De modo adicional se recogió información general localizada a través de buscadores generales como Google académico.**

A.2.2. Citología automatizada

La revisión bibliográfica se ha realizado con una estrategia de búsqueda específica, en las siguientes bases de datos:

- **Bases de datos generales:**

– MEDLINE

#1 "Cervix Uteri"[MeSH] OR "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[MeSH] OR "Uterine Cervical Dysplasia"[MeSH] OR "cervi*"[TitlE] OR "vaginal smears [MeSH] OR "Cytodiagnosis"[MeSH] OR "Cytological Techniques"[MeSH] OR (Cytol*screen*) OR cytopath*[Tw]





#2 autocpap OR papnet [Tw] OR focalpoint [Tw] OR leytas [Tw] OR autocyte screen [tw] OR automated cytol*[Tw] OR automated screen*[Tw] OR "Autoanalysis"[MeSH] OR "Automation"[MeSH] OR "Cytophotometry"[MeSH] OR "Image Cytometry"[MeSH] OR "Diagnostic Imaging"[MeSH] OR "Diagnosis, Computer-Assisted"[MeSH] OR "Image Processing, Computer-Assisted"[MeSH] OR "Neural Networks (Computer)"[MeSH]

#3 (#1 AND #2)

Limit to:

English, French, Italian, Spanish, Portuguese, Publication Date from 2002 to 2006, Humans

Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years

Female

- EMBASE

#1 "Uterine cervix cytology"/exp OR "Uterine cervix cancer"/exp or "CERVI*:TI

#2 'autoanalysis'/ex OR Automation"/Exp OR "Cytophotometry"/exp OR 'diagnostic imaging'/exp

#3 autocpap OR papnet OR focalpoint OR leytas OR (autocyte screen) OR (automated cytol*) OR (automated screen*)

#4 'clinical trial'/exp'cohort analysis'/exp

Limit to:

English, French, Italian, Spanish, Portuguese, Publication Date from 2002 to 2006, Humans

Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Female

- ISI WOK

#1 (Cervix OR Cervic*)

#2 autocpap OR papnet OR focalpoint OR leytas OR (autocyte screen) OR (automated cytol*) OR Autoanalys* OR Automat* OR COMPUTER*

#3 (trial* OR BLIND* OR RANDOM* OR COHORT*)

Limit to: English, French, Italian, Spanish, Portuguese, Publica-





tion Date from 2002 to 2006, Humans

Exclusión de artículos de opinión

A.2.3. Test de detección de HPV

- **Bases de datos generales:**

- MEDLINE

- #1 “Cervix Uteri”[MeSH] OR “Cervical Intraepithelial Neoplasia”[MeSH] OR “Uterine Cervical Dysplasia”[MeSH] OR “cervi*”[Title]

- #2 “Mass Screening”[MeSH] OR SCREEN* OR Cytodiagnosis OR “Cervical screening”

- #3 (“HPV test” OR “hibrid capture” OR “PCR” OR “HPV Testing”)

- #4 (#1 AND #2 AND #3)

- Limit to: English, French, Italian, Spanish, Portuguese, Publication Date from 2006 to 2007, Humans

- Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, All Adult: 19+ years

- Female

- Cohort Studies”[MeSH], Clinical Trial, Clinical Conference, “Clinical Trial, Phase I”, “Clinical Trial, Phase II”, “Clinical Trial, Phase III”, “Clinical Trial, Phase IV”, Controlled Clinical Trial,

- EMBASE

- #1 “Uterine cervix cytology”/exp OR “Uterine cervix cancer”/exp OR CERVI*:TI

- #2 ‘mass screening’/exp OR SCREEN OR cytodiagnosis OR (cervical screening)

- #3 (“HPV test” OR “hibrid capture” OR “PCR” OR “HPV Testing”)

- Limit to:

- English, French, Italian, Spanish, Portuguese, Publication Date 2006, Humans

- Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years

- Female

- ‘cohort analysis’/exp OR ‘clinical trial’/exp





– ISI

#1 (Cervix OR Cervic*) AND Screen* AND (HPV OR (hibrid capture) OR PCR)

#2 trial* OR Blind* OR Random* OR Cohort*

Limit to:

English, French, Italian, Spanish, Portuguese, Publication Date from 2006 to 2006, Humans

- **Bases de datos de ámbito nacional**, como el IME y el IBECS
(Cervix OR Cervic*) AND Screen* AND (vph)

9.2. Anexo 2: Artículos incluidos

Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, N B. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. [Internet]. Health Technol Assess 2004;8(20). [Citado 16 Diciembre 2006]. Disponible en: <http://www.htaweb.nhs.uk/fullmono/mon820.pdf>.

Noorani H Z, Brown A, Skidmore B, E. SGC. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. [Internet] Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). 2003. [Citado 16 Diciembre 2006] Disponible en:

http://www.cadth.ca/media/pdf/197_cervical_cancer_tr_e.pdf

Medical Services Advisory Committee. Computed-assisted image analysis for cervical screening. Canberra: Medical Services Advisory Committee; [Internet] 2003. [Citado 16 Diciembre 2006] Disponible en: [http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/ref12c-1/\\$FILE/msacref12c.pdf](http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/ref12c-1/$FILE/msacref12c.pdf)

MSAC. Computed-assisted image analysis for cervical screening. Canberra: Medical Services Advisory Committee (MSAC); Mayo 2003.

Willis BH, Barton P, Pearmain P, Bryan S, Hyde C. Cervical screening programmes: can automation help? Evidence from systematic reviews, an economic analysis and a simulation modelling exercise applied to the UK. [Internet]. Health Technol Assess 2005;9(13). [citado 16 Diciembre 2006]. Disponible en: <http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/fullmono/mon913.pdf>.



Agence Nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. [Internet]. Saint-Denis La Plaine: ANAES; mai 2004. [citado 6 Marzo 2007]. Disponible en: [http:// www.anaes.fr](http://www.anaes.fr).

Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: A systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol* 2007; 104:232-246. Publicación electrónica 3 nov 2006.

Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2006;119(5):1095-101.

9.3. Anexo 3: Artículos excluidos de la revisión

Búsqueda inicial

Artículos excluidos	Causas de exclusión
Wiwanitkit V. Screening for cervical cancer, results from Thailand. <i>Asian Pac J Cancer Prev</i> . 2006;7(2):329-30	Sólo incluye citología convencional
Castellsagué X, Diaz M, de Sanjose S, Munoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2006;98(5):303-15	Revisión narrativa
Stein K, Lewendon G, Jenkins R, Davis C. Improving uptake of cervical cancer screening in women with prolonged history of non-attendance for screening: a randomized trial of enhanced invitation methods. <i>J Med Screen</i> . 2005;12(4):185-9	Ensayo sobre cómo mejorar la participación
Pinto AP, Guedes GB, Tuon FF, Maia HF, Collaco LM. Cervical cancer screening program of Parana: cytohistological correlation results after five years. <i>Diagn Cytopathol</i> . 2005;33(4):279	Sólo incluye citología convencional
Holmes J, Hemmett L, Garfield S. The cost-effectiveness of human papillomavirus screening for cervical cancer. A review of recent modelling studies. <i>Eur J Health Econ</i> . 2005;6(1):30-7	Análisis de coste-efectividad
Bentz JS. Liquid-based cytology for cervical cancer screening. <i>Expert Rev Mol Diagn</i> . 2005;5(6):857-871	Descripción de las técnicas. Conflicto de interés
Novoa Vazquez RM. Análisis de coste-efectividad del programa de detección sistemática del cáncer cervical en la región del Algarbe, Portugal. <i>Rev Esp Salud Publica</i> . 2004;78(3):341-53	Análisis de coste-efectividad





Guido R. Guidelines for screening and treatment of cervical disease in the adolescent. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2004;17(5):303-11	Revisión narrativa
Goldie SJ, Kim JJ, Wright TC. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. Obstet Gynecol. 2004;103(4):619-31.	Análisis de coste-efectividad
Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. J Natl Cancer Inst. 2004;96(4):280-93.	En el cribado primario, clasifican mujeres con lesiones previas (<i>triage</i>)
Lorincz AT, Richart RM. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. Arch Pathol Lab Med. 2003;127(8):959-68	Revisión no sistemática. No se describe la búsqueda, no enuncian los criterios de inclusión y exclusión...
Lorincz AT. Screening for cervical cancer: new alternatives and research. Salud Publica Mex. 2003;45 Suppl 3:S376-87	Revisión narrativa
Gafirikin L, Lauterbach M, Blumenthal PD. Performance of visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening: A qualitative summary of evidence to date. Obstetrical and Gynecology. 2003;58(8):543-50	Método de cribado no incluido en el informe (inspección visual)
Felix JC. The science behind the effectiveness of in vivo screening. Am J Obstet and Gynecol 2003;188(3 SUPPL. 3):S8-S12	Revisión narrativa
ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 45, August 2003. Cervical cytology screening (replaces committee opinion 152, March 1995). Obstet Gynecol. 2003;102(2):417-27.	Guía clínica, no evalúa las nuevas técnicas de cribado, evalúa el cribado en su conjunto
Wright TC, Jr., Denny L, Kuhn L, Goldie S. Use of visual screening methods for cervical cancer screening. Obstet Gynecol Clin North Am. 2002;29(4):701-34	Método de cribado no incluido en el informe (inspección visual)
van den Akker-van Marle ME, van Ballegooijen M, van Oortmarssen GJ, Boer R, Habbema JD. Cost-effectiveness of cervical cancer screening: comparison of screening policies. J Natl Cancer Inst. 2002;94(3):193-204.	Análisis de coste-efectividad
Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer J Clin. 2002;52(6):342-62	Es una GPC en la que no se describe la búsqueda, no enuncian los criterios de inclusión y exclusión...
Committee HTA. Screening for cervical cancer: recent advances.[Internet] Minnesota: Health Technology Advisory Committee (HTAC); 2002. [Citado 6 Febrero 2007]. Disponible en: http://www.health.state.mn.us/htac/papupdate.htm	Revisión narrativa
Bosch FX, de Sanjose S. Human papillomavirus in cervical cancer. Curr Oncol Rep. 2002;4(2):175-83	Revisión narrativa





Búsqueda complementaria (ensayos clínicos)

Test de detección de HPV	
Anttila A, Hakama M, Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P. Alternative technologies in cervical cancer screening: a randomised evaluation trial. <i>BMC Public Health</i> . 2006;6	Descripción del diseño del ECA
Cotton SC, Sharp L, Little J, Duncan I, Alexander L, Cruickshank ME, et al. Trial of management of borderline and other low-grade abnormal smears (TOMBOLA): Trial design. <i>Contemp Clin Trials</i> . 2006;27(5):449-471	Descripción del diseño del ECA
Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomised controlled trial. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2006;98(11):765-74.	Resultados iniciales (transversales) de un ECA longitudinal
Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2006;7(7):547-555	Resultados iniciales (transversales) de un ECA longitudinal. Sólo mujeres menores de 35 años
Citología en fase líquida	
Taylor S, Kuhn L, Dupree W, Denny L, De Souza M, Wright Jr TC. Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial. <i>Int J Cancer</i> . 2006;118(4):957-962.	En el cribado primario, clasifican mujeres con lesiones previas (<i>triage</i>)
Sharma A, Menon U. Screening for gynaecological cancers. <i>European Journal of Surg. Oncol</i> . 2006;32(8):818-824	Revisión narrativa
Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2006;7(7):547-55	Resultados iniciales (transversales) de un ECA longitudinal. Sólo incluyen mujeres menores de 35 años
Duggan MA, Khalil M, Brasher PMA, Nation JG. Comparative study of the ThinPrep Pap test and conventional cytology results in a Canadian cohort. <i>Cytopathology</i> . 2006;17(2):73-81	Estudio de cohortes
Berkhof J, de Bruijne MC, Zielinski GD, Bulkman NW, Rozendaal L, Snijders PJ, et al. Evaluation of cervical screening strategies with adjunct high-risk human papillomavirus testing for women with borderline or mild dyskaryosis. <i>Int J Cancer</i> . 2006;118(7):1759-68	En el cribado primario, clasifican a mujeres con lesiones previas
Syrjanen K, Naud P, Derchain S, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S, et al. Comparing PAP smear cytology, aided visual inspection, screening colposcopy, cervicography and HPV testing as optional screening tools in Latin America. Study design and baseline data of the LAMS study. <i>Anticancer Res</i> . 2005;25(5):3469-80	Estudio de cohortes





Longatto-Filho A, Maeda MY, Erzen M, Branca M, Roteli-Martins C, Naud P, et al. Conventional Pap smear and liquid-based cytology as screening tools in low-resource settings in Latin America: experience of the Latin American screening study. <i>Acta Cytol.</i> 2005;49(5):500-6	Estudio de cohortes
Sherlaw-Johnson C, Philips Z. An evaluation of liquid-based cytology and human papillomavirus testing within the UK cervical cancer screening programme. <i>Br J Cancer.</i> 2004;91(1):84-91	Estudio de coste-efectividad
Schorge JO, Saboorian MH, Hynan L, Ashfaq R. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma - A retrospective cohort study. <i>Cancer.</i> 2002;96(6):338-343	Estudio de cohortes
Citología automatizada	
Nieminen P, Vuorma S, Viikki M, Hakama M, Anttila A. Comparison of HPV test versus conventional and automation-assisted Pap screening as potential screening tools for preventing cervical cancer. <i>Bjog-an Int J Obstet and Gynaecol.</i> 2004;111(8):842-848.	El método utilizado para el cribado ya no está comercializado. No hacían cribado de rutina, se le hacía a población de alto riesgo
Biscotti CV, Dawson AE, Dziura B, Galup L, Darragh T, Rahemtulla A, et al. Assisted primary screening using the automated ThinPrep Imaging System. <i>Am J Clin Pathol.</i> 2005;123(2):281-287	Datos de laboratorios de anatomía patológica (cribado y seguimiento). Y la técnica utilizada ya no está comercializada
Nijhuis ER, Reesink-Peters N, Wisman GBA, Nijman HW, van Zanden J, Volders H, et al. An overview of innovative techniques to improve cervical cancer screening. <i>Cell Oncol.</i> 2006;28(5-6):233-246.	Revisión narrativa
Nieminen P, Kotaniemi L, Hakama M, Tarkkanen J, Martikainen J, Toivonen T, et al. A randomised public-health trial on automation-assisted screening for cervical cancer in Finland: Performance with 470,000 invitations. <i>Int J Cancer.</i> 2005;115(2):307-311.	El método utilizado para el cribado ya no está comercializado
Irwig L, Macaskill P, Farnsworth A, Wright RG, McCool J, Barratt A, et al. A randomized crossover trial of PAPNET for primary cervical screening. <i>J Clin Epidemiol.</i> 2004;57(1):75-81.	No ECA Estudio transversal
Kardos TF. The FocalPoint system: FocalPoint slide profiler and FocalPoint GS. <i>Cancer.</i> 2004;102(6):334-339.	Revisión narrativa de la técnica





Lista de abreviaturas

- AGUS: Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance
(Células Glandulares Atípicas de Significado Incierto)
- AHCPR: Agency for Health Care Policy and Research
- AHTAC: Australian Health Technology Advisory Comité
- ANAES: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Sante
- ASCUS: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
(Células Escamosas Atípicas de Significado Incierto)
- BSCC: British Society for Clinical Citology
- CCOHTA: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment
- CIN: Cervical Intraepithelial Neoplasm
- CP: Citología Convencional o Papanicolaou
- DARE: Databases of Abstracts of Reviews of Effectiveness
- ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado
- EE.UU.: Estados Unidos
- EU: European Union (Unión Europea)
- FDA: Food and Drugs Administration
- GPC: Guías de Práctica Clínica
- HC: Hybrid Capture (Captura de Híbridos)
- HC2: Hybrid Capture o Captura de Híbridos de 2ª generación
- HPV: Human Papillomavirus (Papilomavirus Humano)
- HSIL: Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado
- HTA: Health Technology Assesment
- IBECS: Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud
- IME: Índice Médico Español
- IV: Inspección Visual Directa
- IVA: Inspección Visual con Acético
- IVL: Inspección Visual con Lugol
- LBC: Citología de Base Líquida
- LSIL: Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado
- MSAC: Medical Service Advisory Committee
- NCI: National Cáncer Institute
- NHS: National Health Service
- NHSEDD: National Health Service Economic Evaluation Database





NSC: National Screening Committee o Comité Nacional de Cribado
NZHTR: New Zealand Health Technology Report
NCCHTA: National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
OMS: Organización Mundial de la Salud
PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa
RR: Riesgo Relativo
SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results
UK: Reino Unido
USA: United States of America (Estados Unidos de América)
VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana





Descripción del cribado del cáncer en España

Proyecto DESCRIC

CÁNCER DE PRÓSTATA



Índice

CAPITULO I. Situación del cribado de cáncer de próstata en España

1. Introducción	279
1.1. Incidencia y mortalidad por cáncer de próstata	280
1.2. Diagnóstico precoz del cáncer de próstata	282
1.3. Recomendaciones de organizaciones profesionales	283
2. Situación del cribado de cáncer de próstata en España	284
2.1. Objetivo y metodología	284
2.2. Recomendaciones sobre cribado de cáncer de próstata en España	284
2.3. Determinación de PSA en España	284
3. Conclusiones	286
4. Bibliografía	286

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Tendencias en la incidencia y mortalidad del cáncer de próstata en España	281
Tabla 1. Recomendaciones sobre cribado de cáncer de próstata y evaluación del uso del PSA en España (2007)	285

CAPITULO II. Revisión de la evidencia científica: cribado poblacional del cáncer de próstata

1. Revisión de la literatura	289
1.1. Objetivos de la revisión	289
1.2. Estrategia de búsqueda	289
1.3. Criterios de inclusión y exclusión de los trabajos	290
1.4. Proceso de selección	291
1.5. Resultados de la búsqueda bibliográfica	291
2. Cribado poblacional de cáncer de próstata	291
2.1. Descripción de las técnicas de cribado de cáncer de próstata	291
PSA	291
Tacto rectal (DRE)	293
Ecografía transrectal (TRUS)	293
Biopsia de próstata	294
2.2. Efectividad diagnóstica de PSA	295
Informes de evaluación	295
Artículos originales	298





3. Discusión	304
3.1. Efectividad global del cribado poblacional de cáncer de próstata	304
3.2. Efectos adversos globales. Calidad de vida	306
4. Conclusiones	307
5. Bibliografía	308
6. Anexos	311
6.1. Anexo 1: Escala SIGN	311
6.2. Anexo 2: Resumen de los informes de evaluación	312
6.3. Anexo 3: Resumen de los artículos originales	317

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	290
Tabla 2.	301
Tabla 3.	302



Capítulo I. Situación del cribado de cáncer de próstata en España

María Sala, Xavier Castells y Francesc Macià

1. Introducción

El cáncer de próstata es un problema de salud importante. Es una de las neoplasias malignas con mayor incidencia en hombres pero su historia natural no está del todo establecida. En muchos casos tiene un crecimiento lento y puede estar largas fases sin presentar síntomas. La edad media en el momento del diagnóstico es la más elevada de todos los cánceres, siendo su incidencia máxima a partir de los 75 años. De acuerdo con los datos más recientes, la tasa relativa de supervivencia a 10 años es del 93%, mientras que a 15 años es del 77%. La elevada tasa de enfermedad subclínica y el bajo riesgo de mortalidad que conlleva hacen atribuir a esta neoplasia un riesgo biológico bajo. Anatomopatológicamente, más del 95% de los cánceres de próstata son adenocarcinomas.

Se han sugerido muchos factores de riesgo que pueden tomar parte en el desarrollo del cáncer de próstata, pero los más significativos son la edad, la raza, la historia familiar, los factores ambientales y los hábitos alimenticios.

La edad es seguramente uno de los principales factores de riesgo. Entre un 50% y un 70% de los pacientes de 80 años tienen focos de carcinoma de próstata, aunque solamente una parte presentará síntomas clínicos.

En cuanto a la raza, se han descrito determinantes étnicos de riesgo. Las personas de raza negra son el grupo de mayor riesgo. Además, los hombres de raza negra tienden a presentar la enfermedad en una etapa más avanzada y tienen un pronóstico general peor que el de los caucásicos o los asiáticos.

Los hombres con antecedentes familiares de la enfermedad tienen un riesgo de desarrollar cáncer de próstata de 2 a 11 veces mayor que los hombres sin antecedentes de cáncer de próstata en su familia. El riesgo se correlaciona con la cantidad de parientes directos (padre, hermano o tío) afectados por el cáncer, y la edad en la que se manifestó. También hay evidencia considerable que indica que el cáncer de próstata es más común en hombres con una alta ingesta de grasas en su dieta. Por el contrario, la ingesta de dieta rica en proteínas de soja podría ser un factor protector.





La relación de la vasectomía con el riesgo de presentar un cáncer de próstata sigue siendo controvertida. Aunque algunos estudios han sugerido que los hombres que se han sometido a una vasectomía tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata, muchos otros estudios no han podido demostrar tal asociación.

1.1. Incidencia y mortalidad por cáncer de próstata

En el ámbito mundial, el cáncer de próstata es una de las localizaciones tumorales más frecuente en varones, representando casi el 10% de todos los cánceres en hombres¹. Su incidencia está aumentando en todo el mundo y se observa en todos los grupos de edad aunque de manera más pronunciada en edades más jóvenes. En el 2006, el cáncer de próstata era ya el más frecuente en hombres en Estados Unidos y Europa. En Europa, se calcula que el cáncer de próstata representa un 20,3% del total de cánceres, seguido por el de pulmón (17,2%) y colorrectal (12,8%)². Existe sin embargo una elevada variabilidad internacional entre las tasas de incidencia. Estas diferencias se atribuyen en parte, junto con factores genéticos y ambientales, a diferencias en la esperanza de vida, a las mejoras en la calidad de la información de los registros, y a variaciones en la atención médica y en las políticas de cribado.

La incidencia ha aumentado también en España, observándose este incremento en todos los registros de cáncer, aunque comparativamente se encuentra todavía entre las más bajas de la Unión Europea². La tasa estimada ajustada (población estándar europea) para el año 2006 fue de 77 por 100.000 personas-año, siendo la tasa estimada para el conjunto de la Unión Europea de 106,2 por 100.000. Dentro de España, las diferencias en la incidencia por provincias no son muy pronunciadas. En los años 90, los registros de Gerona (1994-97) y Navarra (1993-97) eran los que presentaban mayores tasas de incidencias aunque inferiores a la estimada para el año 2006 (62,3 y 64,9 por 100.000 habitantes respectivamente)³.

En cuanto a la mortalidad, las tasas son considerablemente inferiores a las de la incidencia. En España el cáncer de próstata se ha colocado en tercer lugar como causa de muerte por cáncer en hombres, por detrás de los tumores de pulmón y de los colorrectales. En el año 2004 hubo 5.677 muertes por cáncer de próstata⁴, siendo la tasa ajustada de 19,32 defunciones por 100.000 habitantes. También en la Unión Europea el cáncer de próstata es el tercero como causa de muerte, con una tasa de 23,2¹.

La tendencia de la tasa de mortalidad fue ascendente hasta los años 90. En el año 2001 Oliver et al. publicaron los primeros datos de disminución de la mortalidad por cáncer de próstata observados en 7 de 24 países industrializados⁵. Se postularon varias causas para explicar esta disminución, como cambios en el registro de la causa de mortalidad, pero también las mejoras

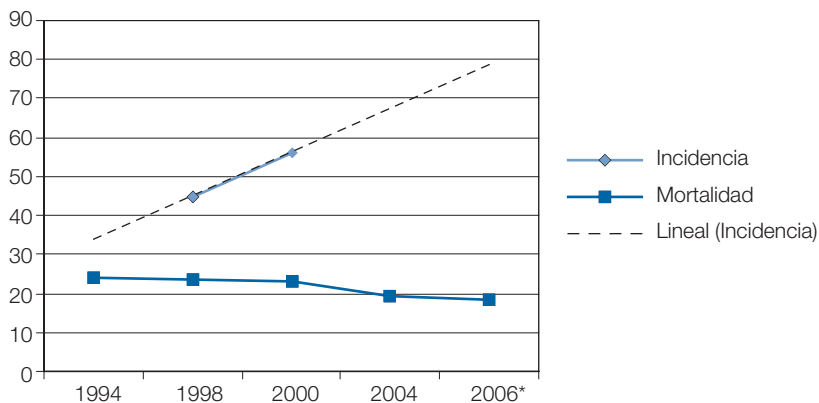




en el tratamiento y el incremento del cribado con PSA. Sin embargo, en aquel momento había inconsistencias entre las tendencias de mortalidad y el uso del cribado con PSA. Así, por ejemplo, en países como Australia, donde el cribado con PSA estaba muy extendido, no se había observado disminución en la mortalidad. Posteriormente, los nuevos datos sobre mortalidad fueron confirmando una disminución en Australia y en otros países.

En España fue a partir del 1998 cuando la mortalidad empezó a disminuir en algunas Comunidades Autónomas, mientras que en otras la tendencia seguía en aumento. En 2004, Baade et al.⁶, en una actualización de las tendencias de las tasas de mortalidad por cáncer de próstata, confirmó que hubo una reducción en bastantes países del mundo, incluido España. Las razones de esta disminución no están del todo claras. En este estudio se descartaron o se consideraron muy poco probables como causas explicativas los cambios en el registro de causa de mortalidad o la reducción de factores de riesgo. La relación entre disminución de mortalidad e incremento de la detección precoz gracias al cribado no se ha probado, pero la disminución de las tasas de cáncer prostático avanzado en el diagnóstico sugiere esta relación. También ayudarían a explicar la disminución de la mortalidad: las mejoras en el tratamiento de cánceres avanzados, y las mejoras en la radioterapia y la técnica de la prostatectomía radical. Consecuentemente, en el estudio de Baade y colaboradores, los países escandinavos, tradicionalmente más conservadores en el tratamiento, no presentan de momento disminución de la mortalidad.

Figura 1. Tendencias en la incidencia y mortalidad del cáncer de próstata en España.



* Los datos del año 2006 son estimaciones. Elaboración propia.





1.2. Diagnóstico precoz del cáncer de próstata

Existen básicamente dos pruebas para el cribado poblacional del cáncer de próstata, el antígeno prostático específico (PSA) y el tacto rectal. El tacto rectal se considera menos apropiado que el PSA.

El antígeno prostático específico se conoce como un marcador tumoral de cáncer de próstata. El PSA fue descrito por primera vez entre 1966 y 1971 por Hara y colaboradores, pero hasta el 1991 no se describió como una prueba para el cribado de cáncer de próstata⁷.

El PSA es una glicoproteína producida por la próstata y que participa en la disolución del coágulo seminal. Su producción depende de la presencia de andrógenos y del tamaño de la glándula prostática. Prácticamente es una proteína de síntesis exclusiva en la próstata. Una pequeñísima parte de este PSA pasa a la circulación sanguínea y es precisamente este PSA que pasa a la sangre el que se mide para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer de próstata. La primera aplicación clínica del PSA fue para monitorizar la progresión del cáncer después del tratamiento, siendo aprobada para este uso en 1987. Posteriormente empezó a utilizarse para el cribado de cáncer en hombres asintomáticos. Sin embargo existe mucha controversia relacionada con el uso adecuado de cribado mediante PSA. Es una prueba simple, barata y segura. No obstante, la biopsia prostática que se requiere para investigar los resultados positivos de la prueba es menos aceptable y conlleva un riesgo significativo. Además, la sensibilidad y especificidad de la prueba son difíciles de determinar⁸. Puesto que no se hacen biopsias en los pacientes con resultados negativos, no se puede conocer el número de falsos negativos, y la biopsia en sí misma tampoco es un perfecto estándar. Por otro lado, como los niveles séricos de PSA aumentan con el volumen prostático y la edad, la especificidad del cribado es menor en hombres mayores y la sensibilidad menor en los más jóvenes. Por esta razón algunos autores sugieren diversos niveles de corte de PSA sérico, ajustados por edad, para recomendar biopsia prostática.

No obstante, la aplicación sistemática de la determinación de antígeno prostático específico en varones asintomáticos conlleva un gran número de resultados falsos positivos y falsos negativos, con los consiguientes efectos secundarios que los mismos producen. Además, la prueba no distingue entre tumores relativamente poco dañinos de los que puedan ser fatales. Tampoco existen evidencias concluyentes sobre si el cribado poblacional mejora el pronóstico comparado con las neoplasias que se presentan espontáneamente. Existen dudas en algunos aspectos relacionadas con la naturaleza poco maligna de algunos tumores y el daño que podría ocasionar en estos casos el tratamiento, o sobre cuál es el mejor tratamiento para los tumores detectados mediante el cribado.





1.3. Recomendaciones de organizaciones profesionales

Diversas organizaciones profesionales han realizado distintas recomendaciones sobre el uso del PSA como cribado. Por ejemplo, el American College of Physicians recomienda individualizar la decisión de cribar teniendo en cuenta las características de cada paciente⁹. Por otro lado, la American Cancer Society recomienda ofrecer cribado anual mediante tacto rectal y PSA a los hombres mayores de 50 años asintomáticos con una esperanza de vida superior a 10 años o a partir de los 40 años si existen antecedentes familiares⁷. Sin embargo, los servicios preventivos de la U.S. Task Force (<http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspsprca.htm>) concluyen que la evidencia es insuficiente para recomendar cribado rutinario de cáncer de próstata mediante determinación de PSA. Tampoco lo recomienda el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (<http://www.cancerscreening.nhs.uk/prostate/index.html>), aunque han elaborado un programa que proporciona información a los hombres que piden la prueba.

La Organización Mundial de la Salud advertía en 1999 que era necesario establecer la efectividad de los programas de cribado de cáncer de próstata realizando ensayos randomizados bien diseñados antes de hacer recomendaciones sobre políticas de salud pública.

En España, el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria recomienda proporcionar información rigurosa sobre el proceso que podría iniciarse a partir de la primera prueba a todo paciente que solicite cualquiera de las pruebas de cribado, pero reconoce que no hay evidencia científica para recomendar el cribado sistemático del cáncer de próstata en las personas asintomáticas. La Asociación Española contra el cáncer (www.todocancer.com/ESP/Informacion+Cancer), si bien reconoce que no está indicado el cribado de forma generalizada, recomienda realizar revisiones periódicas siguiendo las indicaciones del urólogo si se tiene 50 años o más. Y si existen antecedentes familiares (padre, hermanos) de cáncer de próstata, recomienda acudir al urólogo para valorar la necesidad de iniciar las revisiones periódicas precozmente.

En presencia o a pesar de estas recomendaciones confusas, el cribado oportunista con PSA se ha ido extendiendo y es ampliamente practicado en muchos países como EE.UU., pero también europeos, como Italia, Alemania y Grecia. En Italia un estudio demostraba que una tercera parte de los hombres asintomáticos mayores de 50 años se habían realizado la prueba en los últimos dos años¹⁰.





2. Situación del cribado de cáncer de próstata en España

2.1. Objetivo y metodología

Con el objetivo de conocer cuáles eran las recomendaciones relativas al cribado de cáncer de próstata en las Comunidades Autónomas de España, se elaboró un cuestionario que se envió a los responsables de los planes de oncológicos o de planificación sanitaria de cada Comunidad. El cuestionario preguntaba si existían o no recomendaciones y, en caso de haberlas, cuáles eran, desde cuando existían, cual era la población diana, si se evaluaba, etc.

2.2. Recomendaciones sobre cribado de cáncer de próstata en España

De las 17 Comunidades Autónomas de las que se dispone información, 13 (76,5%) no tienen ninguna recomendación oficial relativa a realizar o no, cribado de cáncer de próstata (tabla 1).

En Andalucía, Extremadura y Canarias existe la recomendación de no realizar cribado poblacional de cáncer de próstata, y únicamente Andalucía dispone de información sobre el uso de la prueba del antígeno prostático específico.

En Andalucía, el diagnóstico temprano del cáncer de próstata se define y protocoliza en el Proceso Asistencial Integrado de Hipertrofia Benigna de Próstata, Cáncer de Próstata, el cual recoge la recomendación y método de estudio para pacientes con síntomas urinarios y escala funcional IPPS.

En Aragón se está elaborando actualmente la guía de práctica clínica para el proceso de cáncer de próstata.

En Asturias, la Consejería de Salud ha promovido un programa clave de atención interdisciplinaria en cáncer de próstata en el que se establece que no existe evidencia suficiente para determinar si hacer o no el cribado. Se ha elaborado asimismo una hoja informativa para los pacientes que solicitan hacer la PSA en atención primaria.

2.3. Determinación de PSA en España

Existe muy poca información sobre el uso de la prueba de PSA con fines de cribado poblacional en España.

Paez y colaboradores¹¹, en un estudio realizado en población general de Getafe (Madrid) con información referente al período 1997-99, estimó que la tasa de realización del PSA en población general era de 21,6 por 1.000 personas-año, mientras que en varones de más de 70 años se elevaba a 152,6 por 1.000 personas-año.





Tabla 1. Recomendaciones sobre cribado de cáncer de próstata y evaluación del uso del PSA en España (2007)

Comunidad Autónoma	¿Existe alguna recomendación de la Administración sanitaria con relación al cribado de cáncer de próstata?	¿Existe alguna recomendación por parte de las sociedades científicas de esta Comunidad?	¿Se ha realizado alguna evaluación del uso del PSA?
Andalucía	Recomendación de NO realizar cribado poblacional	-	Sí
Aragón	No existe ninguna recomendación	-	No sabe/ No contesta
Asturias (Principado de)	No existe ninguna recomendación	No	No
Baleares (Islas)	No existe ninguna recomendación	-	No sabe/ No contesta
Canarias	Recomendación de NO realizar cribado poblacional	-	No sabe/ No contesta
Cantabria	No existe ninguna recomendación	-	No sabe/ No contesta
Castilla-La Mancha	Recomendación de realizar cribado en grupos específicos	No	No
Castilla y León	No existe ninguna recomendación	No	No sabe/ No contesta
Cataluña	No existe ninguna recomendación	-	No sabe/ No contesta
Extremadura	Recomendación de NO realizar cribado poblacional	-	No sabe/ No contesta
Galicia	No existe ninguna recomendación	No	No
Madrid (Comunidad de)	No existe ninguna recomendación	-	No sabe/ No contesta
Murcia (Región de)	No existe ninguna recomendación	No	No
Navarra (Comunidad Foral de)	No existe ninguna recomendación	-	No sabe/ No contesta
País Vasco	No existe ninguna recomendación	Sí	No sabe/ No contesta
Rioja (La)	No existe ninguna recomendación	-	No
Comunidad Valenciana	No existe ninguna recomendación	No	No





Cepeda y colaboradores¹² (Arch Esp Urol 2005;50:403-411), en otro estudio realizado en un área básica de salud de Gijón (Asturias), observaron un uso de la prueba del PSA que oscilaba entre 8,1 y 45,8 determinaciones por 100 varones de más de 50 años, el 39% de las cuales se realizaban en varones de más de 70 años. El trabajo se realizó en los años 2000 y 2001 y concluía que el uso de esta prueba en varones de edades avanzadas era inadecuado.

3. Conclusiones

1. La mayoría de Comunidades Autónomas no han realizado ninguna recomendación relativa a favorecer o no el cribado de cáncer de próstata.
2. En las tres únicas Comunidades con alguna recomendación, esta es en el sentido de no realizar cribado poblacional.
3. Existe muy poca información disponible sobre el número de determinaciones de PSA que se están realizando, pero esta indica que las determinaciones de PSA entre varones de edades avanzadas son frecuentes a pesar de no estar específicamente recomendadas ni de existir evidencia de que el cribado de cáncer de próstata reduzca la mortalidad por esta enfermedad.
4. Es importante conocer los perfiles de utilización del PSA como prueba de cribado de cáncer de próstata, así como las implicaciones en pruebas confirmatorias como las biopsias o la evolución de las tasas de prostatectomía u otras alternativas terapéuticas. En este sentido, se recomienda impulsar evaluaciones sistemáticas.
5. A la espera de que se publiquen los resultados finales de 2 grandes estudios que se están llevando a cabo como es el ERSPC en Europa y el PLCO en Estados Unidos, no se debería recomendar la determinación de PSA en pacientes asintomáticos y sin antecedentes familiares de cáncer de próstata, ya que existe el riesgo de provocar un sobrediagnóstico que puede conllevar en estos pacientes a un tratamiento a veces innecesario y con importantes efectos secundarios.

4. Bibliografía

1. Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. Cancer Control. 2006;13:158-68.
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology*. 2007;18:581-92.





3. López-Abente G, Pollán Santamaría M, Aragonés Sanz N, Pérez Gómez B, Hernández Barrera V, Berta Suárez Rodríguez, et al. La situación del cáncer en España: Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005
4. Centro Nacional de Epidemiología. Area de Epidemiología ambiental y cáncer. Mortalidad por cáncer y otras causas. Madrid; 2004.
5. Oliver SE, May MT, Gunnell D. International trends in prostate-cancer mortality in the PSA era. *Int J Cancer*. 2001;92:893-8.
6. Baade PD, Coory MD, Aitken JF. International trends in prostate-cancer mortality: the decrease is continuing and spreading. *Cancer Causes Control*. 2004;15(3):237-41.
7. Loeb S, Catalona WJ. Prostate-specific antigen in clinical practice. *Cancer Letters*. 2007;249:30-9.
8. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*. 2002;11:917-29.
9. American College of Physicians. Clinical Guideline. Part III. Screening for prostate cancer. *Ann Intern Med*. 1997;126:480-4.
10. Law M. The vagaries of prostate cancer screening [editorial]. *J Med Screen*. 2004;11:163-4.





Capítulo II. Revisión de la evidencia científica: cribado poblacional del cáncer de próstata

Eduardo Millán Ortuondo y Jorge Taboada Gómez

1. Revisión de la literatura

1.1. Objetivos de la revisión

El objetivo de esta revisión es evaluar la efectividad del cribado poblacional de cáncer de próstata y valorar en qué medida contribuye a reducir la mortalidad por este tipo de cáncer. La prueba de referencia que se va a evaluar es la determinación del antígeno específico prostático (*prostatic specific antigen*, en adelante PSA) en sangre como prueba de cribado poblacional.

1.2. Estrategia de búsqueda

En una primera aproximación se realizó una búsqueda de informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones y recomendaciones de sociedades científicas sobre programas de cribado poblacional de cáncer de próstata. Esta búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos de INAHTA y Cochrane Library con la estrategia que se especifica en la tabla 1. Además, se revisó la “literatura gris” en las direcciones web que se indican más abajo.

En esta búsqueda se encontró un informe de revisión de la Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) - Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé de Bélgica (1) en el que se realiza una revisión de los programas de cribado poblacional de cáncer de próstata hasta enero de 2006. Este informe se adecuaba al objetivo de esta revisión por lo que fue utilizado como documento de referencia, de manera que con anterioridad a enero de 2006 se evaluaron tan solo informes de evaluación de agencias o sociedades científicas y desde enero de 2006 en adelante se actualizó la búsqueda en todo tipo de trabajos. La estrategia de búsqueda y el período de evaluación fue el que se describe en la tabla 1.



**Tabla 1**

Base de Datos	Período de revisión	Estrategia de búsqueda	Nº de documentos identificados	Nº de documentos incluidos
Medline (PubMed)	Enero 2006 a 7 de abril de 2007	"Prostatic neoplasm" OR ("Prostate-Specific Antigen" [MeSH] OR PSA) AND ("Mass Screening"[MeSH])	100	15
Cochrane Library	Abril 2007	Prostate cancer screening	233	1
INAHTA Centre for Reviews and Dissemination (CRD). York University	Abril de 2007	Prostate cancer screening	75	2
Literatura gris www.ahrq.gov www.nyam.org/library/grey.shtml www.mcu.es/TESEO/teseo.html www.nice.org.uk/	Abril de 2007	Prostate cancer screening	1	1

1.3. Criterios de inclusión y exclusión de los trabajos

Tal y como se ha expuesto anteriormente se estableció un límite en enero de 2006 de manera que las criterios de inclusión fueron diferentes para cada período.

Criterios de inclusión antes de enero de 2006:

- Informes de evaluación elaborados por agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, sociedades científicas o grupos de trabajo multicéntricos en los que se evalúe la efectividad de los programas de cribado poblacional de cáncer de próstata.

Criterios de inclusión después de enero de 2006:

- Artículos originales, revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica, comunicaciones y ponencias de congresos, tesis doctorales e informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias en los que se evalúe la efectividad de los programas de cribado poblacional de cáncer de próstata.
- Tipo de estudio: metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios observacionales de seguimiento (cohortes, casos y





controles, serie de casos, etc.), evaluación de la práctica clínica u otro tipo de estudio bien diseñado.

- No hubo ninguna restricción en cuanto lengua de publicación.
- Estudios realizados en hombres sanos y sin antecedentes familiares de este tipo de cáncer.
- No existe ninguna limitación por edad o grupo racial.

1.4. Proceso de selección

La selección y revisión de los trabajos fue llevada a cabo por dos revisores independientes. La primera criba consistió en descartar aquellos trabajos que claramente no evaluaran el empleo de alguna prueba para el cribado de cáncer de próstata. Los dos revisores evaluaron de manera independiente los resúmenes de los trabajos identificados en la búsqueda y cuando estos no estaban disponibles valoraron si el título del trabajo respondía al objetivo de la revisión. A través del correo electrónico se seleccionaron los artículos de los que se pediría el texto completo para valorarlo en su totalidad. Posteriormente, en una reunión de consenso se seleccionaron los trabajos que se consideraron adecuados.

Respecto a los informes de evaluación anteriores a enero de 2006 se seleccionaron aquellos que se consideraron de mayor calidad y que aportaban recomendaciones más claras.

1.5. Resultados de la búsqueda bibliográfica

En la tabla 1 aparecen resumidos el número de trabajos que fueron seleccionados. Se valoró la calidad de cada uno de los trabajos según la escala de “Niveles de Evidencia” de la SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: A guideline developers’ handbook. Section 6: Forming guideline recommendations, SIGN publication n° 50, 2001) (anexo 1).

2. Cribado poblacional de cáncer de próstata

2.1. Descripción de las técnicas de cribado de cáncer de próstata

PSA

El PSA es una glicoproteína con actividad proteolítica producida por las células epiteliales de la glándula prostática y cuya misión es la de impedir la coagulación del líquido seminal para no dificultar la motilidad de los espermatozoides. Una proporción de PSA puede pasar a la sangre, donde puede unirse a una proteína inhibidora, de esta manera, el PSA total es en realidad la unión de dos fracciones, una libre y otra unida a una proteína.





El empleo del PSA como indicador de cáncer de próstata para cribado poblacional ha sido un tema polémico desde el inicio y que sigue sin resolverse. Se comenzó a utilizar como marcador biológico en los años 80, basándose en la hipótesis de que una próstata normal lanzaría cantidades pequeñas de PSA a la sangre mientras que en el caso de que hubiera una neoplasia se produciría PSA en mayor cantidad y por tanto su presencia en sangre estaría aumentada. Se consideró que unos niveles de PSA iguales o superiores a 4 ng/ml indicarían anormalidad, aunque se ha demostrado que dos tercios de todos los pacientes detectados con los niveles elevados de PSA no tienen cáncer. En 1997 en el ensayo clínico multicéntrico que se está desarrollando en Europa (European Randomized Screening Study for Prostate Cancer [ERSPC]) se estableció el límite en 3 ng/ml (2).

Sin embargo, el PSA también se produce en las glándulas periuretrales y perianales, así como en el tejido mamario en el hombre, lo que puede provocar que no sea un test lo suficientemente específico para el cáncer de próstata. Por otra parte, el PSA puede elevarse ante determinadas patologías como retenciones urinarias y prostatitis.

Con el fin de poder aumentar la especificidad de este test se han propuesto otra serie de determinaciones utilizando el PSA como indicador:

- Velocidad de PSA (vPSA): se refiere al coeficiente de incremento en niveles de PSA en la sangre en un cierto plazo. Se ha sugerido que un aumento de la velocidad de PSA de un 20% por año aumenta la probabilidad de que el paciente padezca cáncer de próstata. Sin embargo, todavía el empleo de esta medida es limitado.
- Densidad de PSA (dPSA): se calcula dividiendo los niveles de PSA en sangre por el volumen de la próstata, el cual se mide por ecografía transrectal (en inglés, TRUS). La densidad de PSA está pensada para distinguir entre cáncer e hipertrofia benigna de la próstata (HBP). La densidad es generalmente diez veces mayor para los pacientes con cáncer que en los pacientes de HBP. Esta medida se ha criticado por ser muy variable y porque no permite la determinación exacta del tipo de cáncer.
- Porcentaje de PSA libre (f/tPSA): el porcentaje de PSA que circula en sangre libre sobre el total de PSA sérico. El PSA libre se ha demostrado que es más bajo en pacientes con cáncer de la próstata que en los que tienen HBP.
- PSA referido a la edad: la concentración de PSA en suero aumenta normalmente con la edad debido, en gran parte, a un aumento del volumen de la próstata y se ha propuesto como indicador del cáncer de próstata. Sin embargo, se ha visto que esta determinación tiende





a dar una especificidad baja con una alta sensibilidad en jóvenes y una especificidad alta en mayores pero con una baja sensibilidad.

Tal y como señala el MSAC en su informe (3), el PSA parece tener cierta utilidad diagnóstica cuando el punto de corte se fija en 4 ng/ml, teniendo una sensibilidad y especificidad en torno al 86%. La sensibilidad de la prueba aumenta con la edad del paciente, sin embargo, este aumento de la sensibilidad se ve acompañado de una disminución de la especificidad.

Tacto rectal (DRE)

El tacto rectal (en inglés, *digital rectal examination*, DRE) permite examinar la superficie de la glándula de la próstata a través de la pared rectal insertando un dedo en el recto. Una glándula normal tiene generalmente una superficie suave mientras que en el cáncer la glándula tendrá una consistencia leñosa y asimétrica. La efectividad de esta prueba está condicionada por la percepción subjetiva del médico que realiza la exploración y por su formación y experiencia en este tipo de exploraciones. Hoogendam et al. (4), en un metaanálisis que realizaron para comprobar la efectividad diagnóstica del tacto rectal, determinaron que la sensibilidad del test era del 59% (IC 95%: 51% a 67%) y la especificidad se encontraba en un 94% (IC 95%: 91% a 96%). Si solo se tenían en cuenta los cinco estudios de “alta calidad” aumentaban ambas determinaciones situándose en un 64% (IC 95%: 47% a 80%) para la sensibilidad y en un 97% (IC 95%: 94% a 99%) para la especificidad. Sin embargo, Mistry et al. (5), en un metaanálisis donde se compara el PSA con el tacto rectal, encontraron que la sensibilidad y especificidad del tacto rectal es inferior, siendo 53,2% y 83,6% respectivamente. En este mismo estudio se señala que la efectividad sería menor que la que aporta el PSA. Con estos resultados, el informe belga (1) concluye que ni un tacto rectal positivo o negativo son concluyentes sobre la existencia o no de cáncer de próstata y que es necesario realizar otras pruebas para confirmar o descartarlo totalmente.

Ecografía transrectal (TRUS)

La ecografía transrectal se realiza insertando un transductor de ultrasonido en el recto. Da una imagen detallada del contorno de la glándula de la próstata, de su arquitectura interna y de las estructuras adyacentes. Además de analizar los patrones del eco en la próstata, también indica el volumen de la próstata, que se utiliza en la determinación de densidad de PSA. El cáncer de próstata puede aparecer en áreas hipoecogénicas (negro) o isoecogénicas (indistinguibles de tejido circundante). La hiperplasia benigna de próstata, cicatrices quirúrgicas y la inflamación también aparecen como cambios hipoecogénicos, por lo que no parece que sea una señal específica de cáncer. Además, la ecografía no suele detectar las neoplasias que se producen en la





zona transicional. Todo esto hace que la TRUS tenga una baja especificidad, lo que la convierte en una prueba de cribado poco recomendable.

Biopsia de próstata

La biopsia es la prueba que se realiza para confirmar el diagnóstico de cáncer en aquellas situaciones en las que el PSA o el tacto rectal hagan sospechar la presencia de una neoplasia. La biopsia se puede realizar bien a través de cistoscopia o por vía transrectal con control ecográfico. Cuando se hace por esta vía, es necesaria la aplicación de anestesia local (gel de lidocaína al 1%) además de administrar profilaxis antibiótica para minimizar el riesgo de infección.

El número de biopsias se ha incrementado debido al aumento de determinaciones de PSA y de tactos rectales, lo que ha provocado que se encuentren más hombres con valores sospechosos que requieren una prueba confirmatoria (1).

La biopsia no está exenta de presentar complicaciones asociadas a la técnica. Tal y como señala el informe de ANAES (6) existe un porcentaje de complicaciones que oscila entre el 3% y el 23%, siendo lo más frecuente la hematuria (16%), seguido de rectorragias (1-2%), retención aguda de orina (0,4-1%), prostatitis aguda (1%), fiebre (1%) e incluso en algún caso puede presentar septicemia (0,5-2%).

Pese a ser el *gold standard*, la biopsia no presenta una sensibilidad del 100%. Como recoge el informe de KCE (1), entre un 10% y un 30% de los hombres con una biopsia negativa tienen un cáncer en biopsias repetidas, lo que ofrece una sensibilidad para las biopsias por sextantes de un 60% con una especificidad del 100%. Esta especificidad se refiere naturalmente a los tumores que histológicamente son malignos pero no necesariamente clínicamente relevantes. El cáncer de próstata se considera un tumor de crecimiento lento que aparece en edades tardías de la vida, por lo que en muchos casos la mortalidad no será debida a este tumor, lo que lleva a recomendar que, si la esperanza de vida es igual o menor a 10 años, no estaría indicado intervenir para erradicar el tumor y sería suficiente con realizar una vigilancia activa (1,7). En este sentido, es importante establecer el pronóstico que esta neoplasia puede tener y determinar su grado de agresividad. Se considera de mal pronóstico unos niveles de PSA > 15 ng/ml o un grado Gleason de 8 o una lesión con un estadio T2b. Como de indicadores de buen pronóstico tendríamos tumores T1, con una PSA < 10 ng/ml y un grado Gleason < 7. Tumores con un estadio T2a, T2b con PSA entre 10 y 15 ng/ml y un Gleason de 7 tienen un pronóstico intermedio y en estas situaciones es impredecible la relevancia clínica que va a tener ese tumor (1).





2.2. Efectividad diagnóstica de PSA

Informes de evaluación

Las conclusiones de los informes de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, así como las revisiones que se han evaluado en este trabajo son claras y coincidentes: no existe evidencia suficiente para afirmar que el cribado poblacional con PSA, DRE u otra prueba reduzca la mortalidad por cáncer de próstata. Se pone de manifiesto que con estas pruebas se detecta un mayor número de neoplasias, pero que la mayoría de estas no serían la causa de muerte. Sin embargo, la detección de estos tumores conduce en muchos casos a una actuación terapéutica agresiva que no está exenta de efectos secundarios de diversa consideración, llegando a ser en algunos casos, como en el de la incontinencia urinaria, muy incómodos, o incluso invalidantes, para desarrollar una vida normal o, como en el caso de la disfunción eréctil, un problema que puede acarrear trastornos psicológicos.

En el anexo 2 se encuentran resumidos los resultados de estos informes.

En el informe de Schersten et al. (8) se evaluaron 9 revisiones en las que se examinaba la efectividad diagnóstica de los programas de cribado poblacional. Las pruebas que se incluyeron eran el PSA, DRE y TRUS. La conclusión más importante sobre estas pruebas es que ninguna permite diferenciar un cáncer agresivo de uno de crecimiento lento. Respecto al DRE señala que de un 20% a un 35% de los tumores se localizan en lugares a los que el dedo no puede acceder. El valor predictivo positivo oscila entre un 5 y un 69% y se sospecha que la DRE por sí sola detecta del 30% al 50% menos de tumores de los que se descubrirían con PSA o TRUS. No se recomienda como prueba diagnóstica única. El TRUS ofrece una sensibilidad del 89%, sin embargo su especificidad es baja ya que existen lesiones hipoecogénicas que no son tumores y que se diagnostican como tales. Respecto al PSA el valor predictivo positivo se sitúa en el 32%. Si se utiliza el indicador f/tPSA parece que se obtiene una mejoría en la especificidad que pasaría de un 55% a un 75% manteniendo una sensibilidad del 90%.

En lo que se refiere al tratamiento, la prostatectomía radical ofrece tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años que oscilan entre el 62% y el 100% para tumores pequeños (8). En cuanto a las complicaciones asociadas, la mortalidad es un hecho raro pero que puede llegar a ocurrir en el 1% de las intervenciones. La incontinencia urinaria se produce en todos los casos inmediatamente después de la intervención pero se suele solucionar antes de los tres meses. Aún así, habría un 24% de pacientes que la padecerían de forma permanente. Respecto a la impotencia eréctil, hasta un 61% presentaron este efecto adverso tras la intervención.





El tratamiento con radioterapia ofrece tasas de supervivencia a los 5 años que oscilan entre el 74% y el 100%. En cuanto a las complicaciones son menores aunque se pueden producir hasta en el 95% de las intervenciones.

Las conclusiones del New Zealand Guidelines Group (9) son similares. La sensibilidad del DRE oscilaría entre un 55% y un 69% con una especificidad entre 89% y 97%, mientras que el PSA tendría una sensibilidad entre 74% y 84% con una especificidad de 90% y 94%. Sin embargo, a pesar de tener unos parámetros diagnósticos muy aceptables, los autores señalan que estos buenos indicadores no se ven reflejados en una disminución de la mortalidad del cáncer de próstata.

La AHRQ publicó un informe en 2004 (10) en el que evalúa la evidencia existente que permita recomendar un programa de cribado poblacional. En el anexo 2 aparecen resumidas las claves a las que pretendía dar respuesta el informe. Los autores no encuentran que la efectividad del cribado pueda medirse si es que esta existe. En cuanto al tratamiento señala que ningún tratamiento ha demostrado ser mejor que los demás, siempre que el tumor esté localizado y en general los resultados son mejores para tumores poco diferenciados. Señala que la terapia con antiandrógenos puede ser eficaz cuando el tumor ha rebasado la cápsula. Respecto a los efectos secundarios del tratamiento se encontró que la prostatectomía radical provocaba una disfunción eréctil entre un 60% y un 93%, incontinencia urinaria entre un 12% y un 65% y una disfunción vesical entre un 3% y un 13%. La radioterapia presenta menos efectos secundarios: disfunción eréctil del 67% al 87%, incontinencia urinaria entre el 5% y el 33% y disfunción vesical entre un 10% y un 35%.

La ANAES actualizó en el 2004 un informe de revisión que ya había realizado en 1999. Este informe (6) evalúa la efectividad de las distintas pruebas para su empleo como pruebas diagnósticas de cáncer de próstata en las condiciones habituales de consulta y quiere ver la relación que estas pruebas guardan con la disminución de la mortalidad por este tipo de cáncer. Está enfocado, por lo tanto, a pacientes sanos que pedirían este tipo de pruebas. Su conclusión es similar a la de las revisiones anteriores: no existe evidencia suficiente para afirmar que el cribado con PSA reduce la mortalidad.

En el 2006 ha aparecido la revisión que Mambourg et al. (1) han realizado sobre el tema en Bélgica. Un dato destacable de esta revisión es la afirmación de que cuando se compara la PSA total con la biopsia, la sensibilidad es del 20% mientras que la especificidad sería del 90% (resultado de estudios en los que se han obtenido datos de autopsias de pacientes con cáncer de próstata sin clínica y que fallecieron por otra causa). La sensibilidad aumentaría hasta un 50% en los tumores clínicamente detectables. También señala que tanto f/tPSA como la velocidad PSA no mejoran el rendimiento





diagnóstico. Concluyen que no existe suficiente evidencia para afirmar que el cribado con PSA reduce la mortalidad. Además señala dos efectos negativos de todo el proceso de cribado, el sobrediagnóstico y el sobretratamiento. Este último sería consecuencia del primero, y es que, dadas las características de este tipo de neoplasia, puede ocurrir que se estén diagnosticando tumores que dejados a su evolución natural no tendrían ninguna repercusión sobre el paciente. Se estima que el sobrediagnóstico estaría entre un 27% y un 56%, aunque hay autores que hablan de un 84%. En cualquier caso, diagnosticar en exceso no representaría mayor problema si no fuera porque los tratamientos tienen efectos secundarios. Se señala que, en el caso de la prostatectomía radical, la incontinencia oscilaría entre el 10% y el 20% y la impotencia entre el 76% y el 80%. La radioterapia presentaría un porcentaje mayor de disfunciones vesicales (30-35%) pero los problemas de impotencia serían menores (45-63%). Como se ve en estudios de calidad de vida, el 64% de los pacientes menores de 65 años que se han sometido a una prostatectomía radical refieren estar muy a disgusto por los cambios que ha supuesto en su vida sexual.

Por último, en mayo de 2006 apareció una revisión de la Colaboración Cochrane sobre este tema (7). El objetivo era determinar si el cribado del cáncer de próstata reduce la mortalidad por este cáncer y su repercusión en la calidad de vida. El tipo de estudios que se incluían eran ensayos clínicos aleatorizados (ECA), aunque también se revisaron informes técnicos y revisiones que incluyeran una evaluación económica. Sólo encontraron dos ECA que reunían los criterios de calidad exigidos. A pesar de ser los únicos incluidos, ambos estudios presentaban importantes defectos metodológicos. En el estudio de Québec, encontraron que hubo cruzamiento entre las dos ramas del ensayo, de manera que en el grupo de cribado de todos los sujetos que fueron aleatorizados, tan solo el 23,6% se sometió realmente a las pruebas. Asimismo el 7,3% del grupo control se realizó las pruebas cuando no tenía que haber sido así. Los datos tampoco se analizaron por intención de cribado. El estudio se evaluó como de elevado riesgo de sesgo debido a la asignación poco clara. El estudio Norrköping, a priori mejor diseñado, ofrecía también un riesgo elevado de sesgos por la asignación cuasialeatoria que se había practicado. Los autores del estudio de Québec informaban que el riesgo relativo (RR) de muerte en el grupo que se sometió al cribado era 0,39 (IC 95%: 0,19 a 0,65), lo cual supone un efecto protector del cribado. Sin embargo, cuando los autores de la revisión analizaron estos datos por intención de cribado vieron que este efecto desaparecía (RR = 1,01 [IC 95%: 0,76 a 1,33]). En el artículo de Norrköping tampoco se observó ningún efecto protector (RR = 1,04 [IC 95%: 0,64 a 1,68]). El análisis agrupado de ambos estudios tampoco demostró ningún efecto: RR 1,01 (IC 95%: 0,80 a 1,29).





El estudio Norrköping reveló que la tasa de diagnóstico de cáncer de próstata fue un 47% mayor en comparación con el grupo control, RR 1,47 (IC 95%: 1,16 a 1,86).

Los autores concluyen que las pruebas son insuficientes para apoyar o rechazar el cribado poblacional, selectivo, oportunista o de ningún tipo para reducir la mortalidad por cáncer de próstata y que habrá que esperar a los resultados finales de los dos grandes ensayos clínicos que se están llevando a cabo, el European Randomized Screening Study for Prostate Cancer (ERSPC) en Europa y el Prostate, Lung Colorectal and Ovarian Screening Trial (PLCO) en Estados Unidos, que tienen prevista su finalización en 2008 y 2010 respectivamente.

Artículos originales

Efectividad

- Número de casos de cáncer de próstata detectados

El artículo publicado por Van der Kwast et al. (11), mostró resultados procedentes del análisis de los datos del ensayo clínico multicéntrico aún en curso The European Randomized Screening Study for Prostate Cancer (ERSPC), llevado a cabo por 8 centros, cada uno de ellos perteneciente a un país europeo distinto. El ERSPC cuenta con unos 200.000 participantes con edades al inicio del estudio de entre 50 y 75 años, y pretende aportar datos definitivos en relación a la efectividad del cribado del cáncer de próstata.

Dicho artículo recogió el grado de detección de cáncer de próstata en el grupo de cribado de 6 de los países participantes en las dos primeras tandas de cribado realizadas.

De manera global se detectaron 331 cánceres de próstata por cada 10.000 personas en el primer cribado, siendo Holanda con 507/10.000 e Italia con 163/10.000 los países con un mayor y menor grado de detección respectivamente.

Si sólo se consideran los cánceres de alto grado (Gleason mayor de 7), globalmente se detectaron tras el primer cribado 26 cánceres de alto grado por cada 10.000, siendo Holanda con 41,1/10.000 y Suecia con 5,1/10.000 los países con una mayor y menor proporción de cánceres de próstata de alto grado respectivamente.

El grado de detección global de cáncer de próstata en el segundo cribado fue de 335 por cada 10.000. Bélgica con 587/10.000 e Italia con 128/10.000 fueron los países con un mayor y menor grado de detección respectivamente.





Si sólo se consideran los cánceres de alto grado (Gleason score mayor de 7), se detectaron tras el segundo cribado 12,6 cánceres de alto grado por cada 10.000, siendo España con 29,3/10.000 y Suecia con 6,4/10.000 los países con una mayor y menor proporción de cánceres de próstata de alto grado respectivamente.

Las importantes diferencias entre países en cuanto al grado de detección de cáncer pueden deberse en parte a diferencias en cuanto a los rangos de edad, así como el empleo de protocolos de cribado e indicación de biopsia distintos (anexo 3).

Según los autores, la escasa reducción e incluso incremento en algunos países en el número de casos detectados en el segundo *screening* con respecto al primero, es debido en parte al factor edad, ya que esta se acompaña de un aumento de los niveles de PSA. La toma de biopsia en el segundo *screening* a personas con un resultado positivo previo en el *screening* anterior pero a las que no se les tomó una biopsia también puede haber contribuido a obtener estos resultados.

A pesar de la participación de 6 países, Finlandia y Holanda tienen un enorme peso sobre los resultados globales, debido a la importante proporción de participantes que aportan (20.793 + 19.970/58.710 en el primer cribado y 16.243 + 12.529/40.425 en el segundo cribado).

El artículo publicado por Postma et al. (12) se basó en los datos recogidos de los 42.375 participantes (21.210, grupo de cribado, y 21.210, grupo control) del nodo de Rotterdam del estudio ERSPC entre 1993 y 2003. La incidencia de cáncer de próstata dentro del grupo sometido a cribado fue de 15,9/1.000 hombres* año (incidencia acumulada de 7,5%), y de 4,2/1.000 hombres* año (incidencia acumulada de 2,2%) dentro del grupo de control. En este estudio, el número de cánceres de próstata detectados fue menor en el grupo de control (1.596 frente a 464). A pesar de tener una proporción de cánceres de próstata de bajo grado dentro del grupo de *screening*, no se apreciaron diferencias en cuanto al número total de cánceres de próstata avanzados detectados entre los 2 grupos (anexo 3).

El estudio de Rowe et al. (13) consistió en un cribado de cáncer de próstata en el Reino Unido a 773 hombres de entre 50 y 65 años. La biopsia estaba indicada si la PSA era ≥ 4 o si a PSA estaba entre 1,1 y 3,99 pero la f/tPSA era $\leq 20\%$. El grado de detección de cáncer de próstata fue de 4,3% (33/773).

Safarinejad (14) recogió en su estudio una población iraní compuesta por 3.670 voluntarios entre 40 y 82 años a los que se les realizó una detección de PSA y un tacto rectal, siendo indicación de biopsia





una PSA $\geq 2,1$, una f/tPSA $\leq 15\%$ o un tacto rectal anormal. De esta manera, el grado de detección de cáncer de próstata se situó en el 3,8%.

- **Valores predictivos**

Los datos publicados por Van der Kwast et al. (11) en torno al valor predictivo positivo (VPP) de las pruebas de cribado de cáncer de próstata realizadas en 6 de los 8 países participantes en el estudio ERSPC mostraron valores predictivos positivos que oscilaron entre el 17% en Italia y el 27% en Finlandia, moviéndose los países restantes entre un 24% y un 26%.

El estudio de Rowe et al. (13) con un corte de PSA ≥ 4 obtuvo un valor predictivo positivo del 33%. Por otro lado, el f/tPSA $\leq 20\%$ cuando el PSA comprendía entre 1,1 y 3,99 obtuvo un VPP del 11%.

El estudio sobre población iraní de Safarinejad (14) otorgó un valor predictivo positivo del 29,5% al punto de corte PSA $\geq 2,1$.

Schroder et al. (15) recogieron una población de 588 participantes del grupo de cribado en el nodo holandés del ERSPC, con un primer resultado de PSA < 4 y que 4 años más tarde había pasado a ser el PSA ≥ 4 . El valor predictivo positivo máximo de la vPSA (diferencia entre las 2 PSA dividido por 4) fue hasta de un 30,9% cuando la vPSA ≥ 1 , pero sin embargo similar al VPP si se establecía el corte habitual de PSA ≥ 4 (28,4%).

En el artículo de Kang et al. (16), el VPP de la PSA ≥ 4 fue del 20,6%. Este estudio, llevado a cabo en Corea entre 1997 y 2003, contó con 248 varones (65,5 años de media) con PSA entre 4 y 10 ng/ml y un tacto rectal normal a los que se les midió tanto el volumen prostático como la zona de transición mediante TRUS para posteriormente ser biopsiados. Este estudio obtuvo las distintas curvas ROC de los métodos de cribado y obtuvo los siguientes resultados: PSA: 0,648; densidad de PSA: 0,768; f/tPSA: 0,735; PSA ajustado por el volumen de la zona de transición: 0,812.

Dini et al. (17) publicaron un estudio llevado a cabo en Brasil, que contó con 3.056 voluntarios mayores de 40 años sometidos a biopsia en caso de mostrar un PSA ≥ 4 o un tacto rectal alterado. El VPP en este estudio para la PSA ≥ 4 fue del 12,6%.

- **Sensibilidad y especificidad del test PSA**

Es difícil evaluar la sensibilidad y especificidad del PSA, ya que todos los estudios seleccionados que aportan datos al respecto sufren el denominado sesgo de verificación, es decir, aquellos pacientes





con resultados anormales en el test son confirmados mediante biopsia, mientras que los participantes con un resultado de test normal no son sometidos a biopsia, de manera que no se identifican aquellos cánceres no manifestados clínicamente pero que sí serían detectables mediante biopsia.

En los estudios que de alguna manera han medido estos índices, la sensibilidad es bastante elevada hasta puntos de corte de 8 ng/ml, sin embargo, esto se ve acompañado de una baja especificidad. McLernon (18) observa que para diferentes puntos de corte de PSA, la especificidad es buena para jóvenes, (PSA 4 ng/ml, 90,7%) pero que en mayores baja de manera notable: 74,9% para PSA 4 ng/ml en el grupo de edad de 60 a 69 años y 57,2% en los mayores de 70 años. Määttänen (19) también detecta esta disminución de la especificidad asociada a la edad pero en su serie los valores son más altos, que pasaría de un 96,6% en el grupo de edad de 55 años a 88,1% en el grupo de edad de 67 años (tablas 2 y 3 en la siguiente página).

- Distribución de estadios clínicos

La publicación de Van der Kwast (11) con datos del estudio ERSPC, informó de un incremento significativo del porcentaje de cánceres de próstata con un Gleason *score* de 6 del primer cribado al segundo, así se pasó globalmente de un 62,5% de G6 a un 75% ($p < 0,001$).

Paralelamente al incremento en la proporción de G6, se apreció un descenso significativo durante la segunda visita en la proporción de cánceres de próstata con un Gleason *score* 7 en los nodos de Suecia, Holanda y Finlandia. La proporción de $G > 7$ mostró un descenso en las 2 visitas en Holanda y Finlandia, estable en Suecia, España y Bélgica, y se produjo un aumento en Italia.

Tabla 2

McLernon et al. PSA(ng/ml)	Global		30-59		60-69		>70	
	Sens	Esp	Sens	Esp	Sens	Esp	Sens	Esp
1	99,2	25,8	98,5	44,2	99,6	24,2	99,2	15,1
2	98,1	52,5	98,5	78	97,5	53,6	98,3	35,4
3	96,6	64,5	92,4	87,1	94,6	66,9	97,8	48,4
4	96,1	71,7	92,4	90,7	94,2	74,9	97,3	57,2
5	94,2	76,6	89,4	93,1	90,9	79,9	96	63,7
6	92,6	80,2	87,9	94,5	88,4	83,8	94,8	68,4
7	91,2	82,8	86,4	95,5	86,4	86,6	93,7	72,1
8	90	85	84,8	96,4	84,3	88,6	92,8	75,2
9	86,8	86,8	81,8	96,8	82,6	90,2	91,5	77,9
10	88,1	88,1	77,3	97,2	81	91,4	89,2	80,1
20	30,6	95	53	99	62,8	97,1	73,8	90,9





Tabla 3

Määttanen et al.	Especificidad*					
	Global	Edad (años)				
Screening		55	59	63	67	71
1°	93,3	96,6	94,8	91	88,1	
2°**	91,2		94,7	91,1	89,7	86,6

* Punto de corte: PSA \geq 4 o PSA 3-3,9 con DRE anormal o f/tPSA < 0,16

** 4 años más tarde que el primero

El estudio con resultados en el nodo de Rotterdam del estudio ERSPC publicados por Postma (12) encontró un 69,6% de G < 7 (1.111), 23,7% de G=7 (378) y un 6,4% de G > 7 (102) en el grupo de cribado, mientras que en el grupo de control hubo un 41% de G < 7 (153), 33,8% de G = 7 (126) y un 5,2% de G > 7 (93). En este mismo estudio en el grupo de cribado se diagnosticaron (pretratamiento) 36 T1N1M1 frente a 47 en el grupo de control. El número total de pacientes con enfermedad avanzada fue de 60 en el grupo de cribado (6/100.000 hombre*año) frente a 51 en el grupo de control (4,6/100.000 hombre*año). La proporción de enfermedad avanzada (T4/N1) detectada durante la prostatectomía radical fue de 4,9% en el grupo de control frente a 4,2% en el grupo de cribado. Finalmente se pudo indicar terapia curativa en el 81,9% de los cánceres de próstata del grupo de cribado frente al 54,7% del grupo de control.

En el estudio publicado por Roemeling et al. (2) también con datos del nodo holandés del estudio ERSPC, en el grupo sometido a cribado se detectaron un total de 1.339 cánceres de próstata, de los cuales 1.072 fueron clasificados como estadios T1-T2 (80%), 20 como N+ (1,5%) y 14 como M+ (1%), mientras que en el grupo de control se diagnosticaron un total de 298 cánceres de próstata, de los que 190 se etiquetaron como T1-T2 (63,7%), 12 como N+ (4%) y 26 como M+ (8,7%).

Calidad de vida

Ninguno de los estudios seleccionados evaluó la repercusión del cribado en la calidad de vida.

Efectos nocivos del cribado

En el estudio de Safarinejad (14) se describieron las complicaciones tras la realización de biopsias. La hematuria se presentó en el 73%, el sangrado





rectal en el 21% y hematoespermia en el 22%. Retención urinaria en el 1,8% de los casos, fiebre en el 7,6%, y el 1,3% requirió hospitalización. No se registraron epidídimo-orquitis.

Mortalidad

Concato et al. (20), en su estudio de casos y controles anidados realizado en Estados Unidos, no encontraron diferencias en cuanto a la mortalidad por cáncer de próstata entre los pacientes que tenían un PSA previo y los que no. Para este estudio se eligieron 501 casos y 501 controles, todos ellos pacientes que habían recibido atención ambulatoria en cualquiera de los 10 *veterans affairs medical centers* de Nueva Inglaterra entre 1989 y 1990 y no tenían diagnosticado cáncer de próstata en 1991. A partir de esta población elegible, se seleccionaron como casos los fallecidos por cáncer de próstata y como posibles controles los participantes restantes de la cohorte. Se revisó mediante historia clínica quiénes tenían un PSA o tacto rectal realizado previo al diagnóstico de cáncer de próstata. Tras ajustar por comorbilidad y raza, el OR de mortalidad por cáncer de próstata fue 1,13 (IC 95% 0,63-2,06).

Sin embargo, en un trabajo realizado en el Tirol (Austria) (21) se aprecia una disminución en la mortalidad debida al cáncer de próstata en los últimos años y los autores señalan que es debido a la introducción del cribado poblacional con PSA a finales de los años 80. Se trata de un estudio edad-período-cohorte con un modelo de regresión de Poisson en el que se analiza la mortalidad por cáncer de próstata durante tres décadas (1970- 2003). Los datos de mortalidad se obtienen de los certificados de mortalidad de Statistics Austria y se nos informa de que el PSA se introdujo de manera sistemática, universal y gratuita en el Tirol entre los años 1988 y 1989. En el resto de Austria esta prueba no se oferta en las mismas condiciones. El tiempo de estudio se divide en períodos de cinco años y se observa que en los últimos 5 años el cribado tiene un efecto protector con un RR de 0,81 (IC 95%: 0,68 a 0,98). En el resto de Austria no se observa este efecto (RR = 1,00). Los propios autores señalan en las conclusiones que puede existir un sesgo porque la introducción del PSA ha podido influir en la información que se registraba en los certificados de defunción. En cualquier caso, aseguran, este sesgo sería pequeño y no podría explicar la reducción de un 19% de la mortalidad que atribuyen al cribado. Sin embargo, esta reducción en la mortalidad es discutible que pueda deberse al PSA. En primer lugar, otros informes ya han puesto de manifiesto que la mortalidad por cáncer de próstata se mantiene constante o incluso tiene una ligera tendencia descendente (1, 9, 10), incluso en países que no tienen implantado el PSA de manera sistemática para toda la población de riesgo (9), pese a que la incidencia de cáncer de próstata ha aumentado notablemente, llegando a ser 5 veces superior que la mortalidad





como ocurre en Estados Unidos (10). Por otra parte, el estudio de Oberaigner (21) es un estudio ecológico, en el que se han aprovechado datos que no se recopilaban para el destino que aquí se le ha dado, con lo que los riesgos de sesgos de información, son elevados, y donde, además, parece que la disminución del riesgo se interpreta desde un punto de vista individual, lo cual no sería correcto.

3. Discusión

3.1. Efectividad global del cribado poblacional de cáncer de próstata

Las pruebas de cribado para cáncer de próstata sirven para detectar esta neoplasia en sus estadios más precoces y, sin embargo, esto no se traduce en una reducción de la mortalidad por este tipo de cáncer. En los ensayos clínicos que se han llevado a cabo, se observa que el grado de detección en las poblaciones sometidas a pruebas de cribado oscila entre el 3,8% (14) y el 7,5% (12), mientras que en los pacientes pertenecientes al grupo control se situaría en el 2,2% (12). En el estudio Norrköping, que está incluido en el metaanálisis realizado por Ilic (7), también se comprobó que la tasa de diagnóstico de cáncer de próstata fue un 47% mayor en el grupo sometido a cribado en comparación con el grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

No existe, sin embargo, una posición unívoca a la hora de determinar si esta mayor detección sirve para detectar tumores más agresivos. El grupo de Rotterdam (12) encontró que, en el grupo de cribado, el porcentaje de tumores con un grado Gleason mayores de 7 era de un 6,4%, mientras que en el grupo control se detectaba un 5,2%. En esta misma serie se vio que, en el grupo de cribado, se detectaba una mayor proporción de tumores menos agresivos ($G < 7$), un 69,6% frente a un 41% en el grupo control. En los datos que aporta Roemeling (2) se observa que en el grupo control, la proporción de tumores invasivos era mayor.

La sensibilidad y especificidad del cribado depende de las pruebas que se hayan seleccionado y dentro de estas dependerá del punto de corte escogido. En lo que se refiere al PSA, tradicionalmente se ha establecido en 4 ng/ml como el límite de la normalidad, sin embargo, en las últimas series del ERSPC se ha bajado a 3 ng/ml. De esta forma, según el punto de corte elegido, la sensibilidad y especificidad variarán inversamente, es decir, para niveles más bajos de PSA obtendremos valores altos de sensibilidad y bajos de especificidad y para niveles altos la sensibilidad será baja con una alta especificidad. En la tabla de McLernon que reproducimos como tabla 2 en





la página 301 se observa este hecho. En general, la sensibilidad del PSA se situaría entre un 57% (9) y un 96,1% (18) con una especificidad que oscila entre el 71,7% (18) y el 93,3% (19).

En las pruebas de cribado existe el peligro de cometer varios tipos de sesgos. Por una parte estaría el sesgo de verificación, que consiste en verificar solo aquellos resultados que han sido positivos en el test y se dejarían de contrastar con el *gold standard* los resultados negativos. Esto puede acarrear una infraestimación de los falsos negativos, y producir que la sensibilidad y especificidad de la prueba sean mayores que su valor real. Este sesgo se suele corregir introduciendo períodos de seguimiento largos, de manera que pasa el tiempo suficiente para que la enfermedad se manifieste clínicamente en aquellos casos que han sido negativos. Otro sesgo que se puede producir en estudios de cribado que no tengan un tiempo de seguimiento adecuado es lo que se conoce como adelanto diagnóstico (*lead time bias*), que se refiere a la detección de casos, tumores de próstata en esta revisión, que nunca llegarían a ser clínicamente relevantes dejados a su historia natural. Por último tenemos el sesgo de duración de la enfermedad (*length time bias*), que está íntimamente relacionado con el anterior y que es una especie de falacia de Neyman. El cribado de una enfermedad es un estudio transversal, de manera que existe una mayor probabilidad de detectar los casos de mayor duración de una enfermedad y, generalmente, estos casos de duración más larga suelen tener mejor pronóstico, por lo que la aplicación de cualquier intervención terapéutica puede ofrecer unos resultados mejores que los que en realidad tiene. Las características del cáncer de próstata hacen que estos dos tipos de sesgos deban estar presentes en la evaluación de cualquier tipo de estudio de cribado. Estos sesgos podrían explicar la mejora de la supervivencia obtenida por el grupo holandés del ERSPC en el brazo de *screening* (22). En este estudio se detectaron más casos de cáncer en el grupo de cribado que en el grupo control (1339 vs. 298, $p < 0,001$), pero las características clínico-patológicas eran más favorables en los primeros. A pesar de que las características de los grupos eran distintas y de que los análisis de supervivencia libre de enfermedad eran mejores para el grupo de cribado, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las medianas de tiempo desde el diagnóstico hasta la progresión de la enfermedad entre los dos brazos del estudio, independientemente del tratamiento al que fueran sometidos (prostatectomía radical, radioterapia, terapia hormonal). Los propios autores señalan que los sesgos de adelanto diagnóstico y de duración de la enfermedad podrían explicar los mejores resultados del brazo de *screening*.

Estos sesgos podrían explicar que hasta la actualidad no haya suficiente evidencia para afirmar que el cribado del cáncer de próstata reduce la mortalidad por esta causa. La mortalidad por cáncer de próstata ha disminuido en los últimos años y es algo que se observa en diferentes países occidentales





como Estados Unidos (10), Nueva Zelanda (9), Bélgica (1), Francia (6) o Austria (21), y parece posible que la introducción de programas de cribado poblacional hayan contribuido a este descenso. Así se refleja en el artículo del Tirol (21), que atribuye al cribado poblacional con PSA una reducción de la mortalidad de un 20% en el último quinquenio, aunque como se ha comentado en la sección anterior, este estudio presenta algunas limitaciones. Por otra parte, ninguno de los dos ensayos clínicos incluidos por Ilic en el metaanálisis (7), presenta una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad. Si bien en el estudio de Québec se afirmaba que existía una reducción de la mortalidad de un 60%, cuando los autores del metaanálisis repitieron el análisis corrigiendo algunos defectos metodológicos y haciendo un análisis por intención de cribado, se vio que no se podía afirmar que existiera reducción de la mortalidad (RR = 1,01 [IC 95%: 0,76 a 1,33]). Esta ausencia de efecto también la encontramos en el estudio de casos y controles anidada en las cohortes de los centros médicos de veteranos (*veterans affairs medical centers*) que realizó Concato (20) en donde, tras ajustar por comorbilidad y raza, el OR de mortalidad por cáncer de próstata fue 1,13 (IC 95% 0,63-2,06). Se trata de un estudio de buena calidad, donde se emparejó cada caso con un control que tuviese las mismas características y donde la información sobre las pruebas de cribado se extrajo de las bases de datos de los centros médicos.

Se espera que la publicación de los resultados de los grandes ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos que se están desarrollando en Europa (ERSPC) y Estados Unidos (PLCO) conseguirá aportar la evidencia necesaria sobre el papel del cribado en el cáncer de próstata.

3.2. Efectos adversos globales. Calidad de vida

El PSA no presenta ningún efecto adverso. En el caso de la biopsia prostática, las complicaciones que se han descrito son en general leves y suele tratarse de hematuria, hemorragia rectal, hematoespermia, retención urinaria y fiebre (1,14), aunque en algún caso se ha podido producir hospitalización.

Dos efectos importantes que se describen en este tipo de cribado son el sobrediagnóstico y el sobretratamiento. El sobrediagnóstico se define como la detección de cáncer de próstata a través del cribado con PSA en un hombre que de otra manera no habría padecido ninguna manifestación clínica del cáncer en toda su vida. Como refleja Mambourg en su informe (1), el *screening* convierte a una persona sana en enfermo y provoca que se sobrestime la sensibilidad, especificidad, valores predictivos del test y por extensión produce un aumento aparente de la incidencia del cáncer. Se estima que el sobrediagnóstico estaría entre un 27% y un 56%, aunque hay autores que hablan de un 84%. El sobretratamiento sería una consecuencia





del sobrediagnóstico y consistiría en aplicar una intervención terapéutica en una situación en la que no sería necesaria.

El problema reside en que los tratamientos disponibles para el cáncer de próstata no están exentos de complicaciones. En el caso de la prostatectomía radical, la muerte es un hecho raro pero que puede llegar a ocurrir en el 1% de las intervenciones. La incontinencia urinaria se produce en todos los casos inmediatamente después de la intervención pero se suele solucionar antes de los tres meses, aunque puede haber entre un 10% y un 24% de pacientes que la padecerían de forma permanente. Respecto a la impotencia eréctil, desde un 60% y hasta 93% presentaron este efecto adverso tras la intervención. La radioterapia presentaría un porcentaje mayor de disfunciones vesicales (30-35%), pero los problemas de impotencia serían menores (45-63%).

En lo que se refiere a calidad de vida, el 64% de los pacientes menores de 65 años que se han sometido a una prostatectomía radical refieren estar muy a disgusto por los cambios que ha supuesto en su vida sexual (1).

4. Conclusiones

No hay evidencia de que el cribado poblacional con PSA, DRE u otra prueba reduzca la mortalidad por cáncer de próstata.

El cribado origina un mayor número de cánceres de próstata detectados. Sin embargo, de no haber sido detectados, una parte importante de los mismos nunca se habría manifestado clínicamente.

Existe un gran desconocimiento sobre la evolución clínica del cáncer de próstata, es decir, el cribado no permite discernir en todos los casos entre los tumores de crecimiento rápido o agresivos y los de desarrollo lento, de manera que la indicación de una actuación terapéutica no está del todo clara. Por lo tanto, este sobrediagnóstico de cáncer de próstata conlleva un mayor número de personas tratadas innecesariamente.

Los tratamientos existentes para el cáncer de próstata se acompañan de importantes efectos secundarios, desde impotencia e incontinencia urinaria hasta la propia muerte del paciente.

Los bajos valores predictivos positivos, o la baja especificidad del cribado con PSA se traduce en un porcentaje importante de hombres sometidos a biopsia cuyo resultado será negativo, si bien es cierto que no se han descrito efectos secundarios importantes derivadas del cribado.

La prevalencia de cáncer de próstata con niveles de PSA normales es mayor de lo que originalmente se creía, detectándose también cánceres de alto grado con cualquier valor de PSA, de manera que los puntos de corte





normalmente empleados, como $PSA \geq 4$ o $PSA \geq 3ng/ml$, muestran una sensibilidad limitada, más si cabe en los grupos de menor edad, lo que supone no poder detectar mediante cribado un porcentaje de cánceres, entre ellos de alto grado o con evolución agresiva.

Una prueba de cribado ideal debe ser mínimamente invasiva, coste-efectiva y altamente sensible y específica, de manera que los beneficios esperables superen con creces los riesgos derivados de su implantación. En el caso del cáncer de próstata, a falta de publicarse los resultados finales de dos grandes estudios que se están llevando a cabo como son el ERSPC en Europa y el PLCO en Estados Unidos, no hay evidencia de que el cribado de cáncer de próstata reduzca la mortalidad por esta enfermedad y sí de provocar un sobrediagnóstico que puede conllevar en estos pacientes un tratamiento, a veces innecesario y con importantes efectos secundarios.

5. Bibliografía

1. Mambourg F, Van den Bruel A, Devriese S, Leys M, Vinck I, Lona M, et al. HTA of prostate cancer screening. Brussels (Belgium): Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2006.
2. Roemeling S, Roobol MJ, Postma R, Gosselaar C, van der Kwast TH, Bangma CH, et al. Management and survival of screen-detected prostate cancer patients who might have been suitable for active surveillance. *Eur Urol.* 2006; 50(3):475-82.
3. Medical Services Advisory Committee-MSAC. Prostate specific antigen (PSA) near patient testing for diagnosis and management of prostate cancer. Canberra (Australia): MSAC; 2005.
4. Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract.* 1999;16(6):621-6.
5. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract.* 2003;16(2):95-101.
6. ANAES. Éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate. Paris (France): ANAES; 2004.
7. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD004720.
8. Schersten T, Baile MA, Asua J, Jonsson E. Prostate cancer screening. Evidence synthesis and update. Statement of Finding. Vitoria-Gasteiz: Dpt.





- of Health Basque Government. Basque Office for Health Technology Assessment; 1999.
9. Durham J. Population Screening for Prostate Cancer. A systematic review. Wellington (New Zealand): New Zealand Guidelines Group; 2002.
 10. U.S.Preventive Services Task Force. Screening for Prostate Cancer. Rockville (MD): AHRQ; 2002.
 11. van der Kwast TH, Ciatto S, Martikainen PM, Hoedemaeker R, Laurila M, Pihl CG, et al. Detection rates of high-grade prostate cancer during subsequent screening visits. Results of the European Randomized Screening Study for Prostate Cancer. *Int J Cancer*. 2006;118(10):2538-42.
 12. Postma R, van Leenders AG, Roobol MJ, Schroder FH, van der Kwast TH. Tumour features in the control and screening arm of a randomized trial of prostate cancer. *Eur Urol*. 2006; 50(1):70-5.
 13. Rowe EW, Laniado ME, Walker MM, Anup P. Incidental acute prostatic inflammation is associated with a lower percentage of free prostate-specific antigen than other benign conditions of the prostate: a prospective screening study. *BJU Int*. 2006;97(5):1039-42.
 14. Safarinejad MR. Population-based screening for prostate cancer by measuring free and total serum prostate-specific antigen in Iran. *Ann Oncol*. 2006;17(7):1166-71.
 15. Schroder FH, Roobol MJ, van der Kwast TH, Kranse R, Bangma CH. Does PSA velocity predict prostate cancer in pre-screened populations? *Eur Urol*. 2006;49(3):460-5.
 16. Kang SH, Bae JH, Park HS, Yoon DK, Moon DG, Kim JJ, et al. Prostate-specific antigen adjusted for the transition zone volume as a second screening test: a prospective study of 248 cases. *Int J Urol*. 2006;13(7):910-4.
 17. Dini LI, Koff WJ. [Profile of prostate cancer at the general hospital of Porto Alegre]. *Rev Assoc Med Bras*. 2006; 52(1):28-31.
 18. McLernon DJ, Donnan PT, Gray M, Weller D, Sullivan F. Receiver operating characteristics of the prostate specific antigen test in an unselected population. *J Med Screen*. 2006;13(2):102-7.
 19. Maattanen L, Hakama M, Tammela TL, Ruutu M, Ala-Opas M, Juusela H, et al. Specificity of serum prostate-specific antigen determination in the Finnish prostate cancer screening trial. *Br J Cancer*. 2007;96(1):56-60.
 20. Concato J, Wells CK, Horwitz RI, Penson D, Fincke G, Berlowitz DR, et al. The effectiveness of screening for prostate cancer: a nested case-control study. *Arch Intern Med*. 2006;166(1):38-43.
 21. Oberaigner W, Horninger W, Klocker H, Schonitzer D, Stuhlinger W, Bartsch G. Reduction of prostate cancer mortality in Tyrol, Austria, af-





- ter introduction of prostate-specific antigen testing. *Am J Epidemiol.* 2006;164(4):376-84.
22. Roemeling S, Roobol MJ, Gosselaar C, Schroder FH. Biochemical progression rates in the screen arm compared to the control arm of the Rotterdam Section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Prostate.* 2006;6(10):1076-81.





6. Anexos

6.1. Anexo 1: Escala SIGN

Escala SIGN	
Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: A guideline developers' handbook (Section 6: Forming guideline recommendations), SIGN publication nº 50, 2001.	
Niveles de evidencia	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados y aleatorizados (ECA) o ECA con riesgo de sesgos muy bajo
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos bajo
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos alto
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o casos-controles. Estudios de cohortes o casos-controles con riesgo de sesgos muy bajo y alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohortes y casos-controles bien realizados y con riesgo de sesgos bajo y probabilidad moderada de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohortes y casos-controles con riesgo de sesgos alto y riesgo significativo de que la relación sea causal
3	Estudios no analíticos (Ej. serie de casos)
4	Opinión de expertos
Fuerza de las recomendaciones	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática de ECA, o ECA de nivel 1++, directamente aplicables a la población diana, o evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 1+, directamente aplicables a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados
B	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2++, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 1++ o 1+
C	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2+, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2++
D	Evidencia de nivel 3 ó 4. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2+

Elaborada por Guerra JA, Muñoz PM y Santos Lozano JM en "Las revisiones sistemáticas, niveles de evidencia y grados de recomendación".



6.2. Anexo 2: Resumen de los informes de evaluación

Resumen de los informes de evaluación									
Informe (Entidad) Año	Objetivo	Período	Tipo estudios	Nº trabajos	Intervenciones evaluadas	Aspectos evaluados	Conclusiones aspectos	Conclusión final	
Prostate cancer screening (INAHTA) 1999	Evaluación de la efectividad y coste-efectividad del cribado poblacional de cáncer de próstata	Desde 1996 a noviembre de 1998	Informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y otras revisiones de interés	9	Prueba - PSA - DRE - TRUS Tratamiento - Prostatactomía radical - Radioterapia - Espera vigilante	- Efectividad - Coste-efectividad	- Sin evidencia de efectividad. - Sin diferencia cánceres agresivos de los que no lo son Importantes efectos secundarios en la prostatactomía y radioterapia	No recomienda el cribado poblacional por falta de evidencia de efectividad y por los efectos adversos que tiene el tratamiento	
Population Screening for Prostate Cancer, A systematic review (New Zealand Guidelines Group) 2002	- Evaluar la incidencia y prevalencia del cáncer de próstata. - Determinar la eficiencia del PSA y el DRE como pruebas diagnósticas. - Evaluar la efectividad del cribado de cáncer de próstata	De 1995 a 2002	Revisiones sistemáticas y ensayos clínicos	19 revisiones	- PSA - DRE	Efectividad	No es posible calcular los valores exactos para la sensibilidad y la especificidad para el DRE y el PSA. Las mejores estimaciones ofrecen una sensibilidad del 64% y especificidad del 97% para DRE, y una sensibilidad de 74-84% y especificidad de 90-94% para PSA > 4.0 ng/ml	No hay suficiente evidencia para recomendar el cribado poblacional	

Continúa



Informe (Entidad) Año	Objetivo	Período	Tipo estudios	Nº trabajos	Intervenciones evaluadas	Aspectos evaluados	Conclusiones aspectos	Conclusión final
Screening for prostate cancer (AHRQ) 2002	Evaluar los beneficios y los efectos adversos del cribado de y tratamiento temprano del cáncer de próstata para reducir la mortalidad	De enero de 1994 a septiembre de 2005	Ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos	60	Prueba - PSA - DRE	Clave 1: Eficacia de cribado para reducir mortalidad Clave 2: Frendimiento de cribado Clave 3: Efectos adversos de cribado	Concluyen que no se puede cuantificar cómo es ese beneficio si es que existe No está claro si el cáncer que se detecta tiene relevancia clínica Pocos efectos adversos de las pruebas de cribado.	No se puede identificar que haya un beneficio en realizar cribado de cáncer de próstata y si este existe no se puede cuantificar adecuadamente

Continúa





Informe (Entidad) Año	Objetivo	Período	Tipo estudios	Nº trabajos	Intervenciones evaluadas	Aspectos evaluados	Conclusiones aspectos	Conclusión final
Screening for prostate cancer (AHRQ) 2002	Evaluar los beneficios y los efectos adversos del cribado de y tratamiento temprano del cáncer de próstata para reducir la mortalidad	De enero de 1994 a septiembre de 2005	Ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos	60	Tratamiento - Prostatectomía radical - Radioterapia - Espera vigilante	Clave 4: Eficacia de la prostatectomía radical	La eficacia de la prostatectomía radical para tumores localizados es desconocida	No se puede concluir que haya daños producidos por el tratamiento
						Clave 5: Eficacia de radioterapia	La eficacia de la radioterapia para tumores localizados es desconocida	
						Clave 6: Eficacia de tiantrógenos	Escasa evidencia de que la terapia con antiantrógenos mejora los resultados de los tumores localizados	
						Clave 7: Eficacia de la espera vigilante	Está condicionado por el pronóstico del tumor. Poca evidencia de su resultado	
						Clave 8: Efectos adversos del tratamiento	Todas las opciones terapéuticas tienen efectos adversos de diferente consideración	
						Clave 9: Costes y coste-efectividad de cribado	Los modelos encuentran que un hombre de 70 a 75 años o con una esperanza de vida inferior a 10 años no se beneficia de un cribado de cáncer de próstata	

Continúa





Informe (Entidad) Año	Objetivo	Período	Tipo estudios	Nº trabajos	Intervenciones evaluadas	Aspectos evaluados	Conclusiones aspectos	Conclusión final
Éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate (ANAES) 2004	Elaborar recomendaciones para aquellos que solicitan pruebas diagnósticas para el despistaje del cáncer de próstata	De 1997 a 2003	Metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios observacionales, series de casos, guías y estudios de valoración de pacientes	239	Prueba - PSA - DRE - TRUS Tratamiento - Prostatectomía radical - Radioterapia - Braquiterapia - Espera vigilante	- Efectividad - Seguridad	- No está demostrado que el cribado disminuya la mortalidad - Ningún tratamiento ha demostrado ser el mejor - Los efectos secundarios del tratamiento son frecuentes y se dan en todos	El beneficio de la reducción de la mortalidad de cáncer de próstata por el cribado con PSA no está demostrado
Prostate specific antigen (PSA) near patient testing for diagnosis and management of prostate cancer (MSAC) 2005	Comparar la efectividad, seguridad y coste-efectividad del PSA ambulatorio con el realizado por laboratorios	De 1966 a septiembre de 2004	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios observacionales	1	PSA	- Efectividad - Seguridad - Coste-efectividad	- No hay suficiente evidencia para afirmar que es efectivo - No hay suficiente evidencia para afirmar que es seguro - No se puede asegurar que sea coste-efectivo	No hay evidencia que permita su recomendación

Continúa





Informe (Entidad) Año	Objetivo	Período	Tipo estudios	Nº trabajos	Intervenciones evaluadas	Aspectos evaluados	Conclusiones aspectos	Conclusión final
Health Technology Assessment: l'antigène prostatique spécifique (PSA) dans le dépistage du cancer de la prostate (KCE) 2006	Evaluar la efectividad, coste-efectividad, aspectos organizacionales y aspectos éticos del cribado con PSA del cáncer de próstata	De 2000 a 2005	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios observacionales	157	PSA	- Efectividad - Seguridad - Coste-efectividad - Aspectos organizacionales - Aspectos éticos	- No hay evidencias de que el cribado disminuya la mortalidad - Tras la prostatectomía se produce incontinencia urinaria e impotencia en mayor proporción que la radioterapia - No hay evidencias sobre el coste-efectividad - Implicar al paciente en la toma de decisiones	No se recomienda instaurar un programa de cribado poblacional con PSA
Screening for prostate cancer (The Cochrane Collaboration) 2006	Determinar si el cribado del cáncer de próstata reduce la mortalidad de este cáncer y su repercusión en la calidad de vida	De 1996 a 2005	Ensayos clínicos, revisiones e informes técnicos	2	- PSA - TRUS	- Efectividad - Calidad de vida	- No hay efecto en reducción de mortalidad, RR 1,01 (IC 95%: 0,80 a 1,29) - Se diagnostican más cánceres en el grupo de cribado. RR 1,47 (IC 95%: 1,16 a 1,86)	Las pruebas son insuficientes para apoyar o rechazar el cribado poblacional, selectivo, oportunista o de ningún tipo para reducir la mortalidad por cáncer de próstata

6.3. Anexo 3: Resumen de los artículos originales

Resumen de los artículos originales							
Ref.	Estudio	SIGN	Lugar	Edad	Población	Intervención	Resultados
Van der Kwast	Ensayo clínico aleatorio(ERSPC)	1-	Europa: Suecia, Finlandia, Holanda, Italia, España, Bélgica	51-74 años	99.135 hombres sometidos a cribado sin diagnóstico previo de CP	Biopsia si: Suecia: PSA \geq 3; Finlandia: PSA \geq 4 o PSA \geq 3 si DRE+ o f/PSA \leq 0,16; Holanda: PSA \geq 4 o PSA \geq 3 si DRE+ o f/PSA \leq 0,16. A partir de 1997 PSA \geq 3; Italia: PSA \geq 4 o PSA \geq 2,5 si DRE o TRUS+; España: PSA \geq 4. A partir de 1998 PSA \geq 2,9; Bélgica: PSA \geq 4 o DRE o TRUS+ Cribado efectuado cada 4 años, salvo Suecia cada 2 y Bélgica cada 7 años	Grado de detección de CP: - Primer cribado: 331/10000. - Segundo cribado: 335/10000.
Postma	Ensayo clínico aleatorio(ERSPC)	1-	Holanda	55-75	21.210 grupo de intervención. 21.166 grupo de control	Grupo de intervención: Cada 4 años PSA y DRE/TRUS. Si PSA \geq 4 o DRE/TRUS anormal biopsia. A partir de 1997 se modificó el protocolo: biopsia si PSA \geq 3 Grupo de control: NO cribado	Incidencia de CP: - Grupo Screening: 15, 9/1.000 hombres/año - Grupo Control: 4,2/1.000 hombres/año. Incidencia acumulada de CP: - Grupo Screening: 7,5% - Grupo Control: 2,2%
Rowe	Estudio transversal	3	Reino Unido	50-65	773 hombres	PSA total y libre. Biopsia si: PSA \geq 4 o PSA entre 1,1-3,99 pero con f/PSA \leq 20%	Grado de detección de CP global: 4,3% (33/773) VPP: - PSA \geq 4 = 33%(20/60) - PSA 1,1-3,9 y f/t \leq 20 = 11%(13/115)
Safarinejad	Estudio transversal	3	Iran	40-82	3670 voluntarios	PSA y DRE. Biopsia si DRE anormal o PSA \geq 2,1 o f/PSA \leq 15%	Grado de detección de CP con el cribado: 3,5% VPP: - PSA \geq 2,1 = 29,6% - DRE anormal = 77,6%

Continúa



Ref.	Estudio	SIGN	Lugar	Edad	Población	Intervención	Resultados
Schroder	Ensayo clínico aleatorio(ERSPC)	1-	Holanda	55-75	588 seleccionados	Biopsia si PSA \geq 4 en el 2º cribado o tras el primero con PSA < 4 Tiempo entre cribado: 4 años	VPP: - PSA \geq 4 = 28,4% - vPSA > 0,25 = 28,7% - vPSA > 0,5 = 28,2% - vPSA > 0,75 = 24,1% - vPSA > 1 = 30,9%
Kang	Estudio transversal	3	Corea	Edad media 65,5 años	248 pacientes.	Medición de volumen prostático y la zona de transición mediante TRUS en varones con PSA entre 4 y 10 ng/ml. Posteriormente se les biopsió	VPP: PSA > 4 = 20,6% ROC (Área bajo la curva) - PSA+zona transición:0,812 - f/PSA: 0,735 - d/PSA: 0,768 - SA: 0,648
Dini	Estudio Transversal	3	Brasil	Mayores de 40 años	3.056 voluntarios	PSA y DRE. Biopsia si DRE anormal o PSA \geq 4	VPP: 12,6% VPN: 99,8%
Mclernon	Estudio de cohortes retrospectivas	2-	Escocia	Mayores de 30 años	20.623 hombres	Consulta en la base de datos de un laboratorio de bioquímica regional de todos los PSA entre 1992-2001. Consulta en otros registros de los CP diagnosticados en el año posterior a la realización del test de PSA	Sensibilidad PSA > 4 = 96,1% PSA > 3 = 96,6% Especificidad PSA > 4 = 71,7% PSA > 3 = 64,5%
Oberaigner	Estudio ecológico	3	Tirol (Austria)	45-75	Población del Tirol	Estudio edad-período-cohorte con un modelo de regresión de Poisson	Mortalidad: Efecto protector del cribado RR = 0,81(IC95%0,68-0,98)

Continúa





Ref.	Estudio	SIGN	Lugar	Edad	Población	Intervención	Resultados
Määttänen	Ensayo clínico aleatorio (ERSPC)	1-	Finlandia	55-67 años	20.691 hombres un primer cribado y 18.465 en el 2º	Biopsia si PSA>o=4 o PSA 3-3,9 con DRE anormal o f/ tPSA<0,16 Cribado cada 4 años	Grado de detección de CP: - Primer cribado: 24% - Segundo cribado: 31% Especificidad: - Primer cribado: 0,93 (IC 95%: 0,93-0,94) - Segundo cribado: 0,93 (IC 95%: 0,93-0,94)
Concato	Casos-control anidado	2+	Estados Unidos	Mayores de 49 años con una media de 60,4	501 casos de cáncer de próstata; 501 controles.	Revisión de las historias clínicas para ver si habían recibido o no cribado con PSA o DRE previo al diagnóstico de CP	Cribado con PSA en 14% de los casos y en el 13% de los controles OR de mortalidad global OR = 1,1(IC95: 0,75-1,62)







Descripción del cribado del cáncer en España

Proyecto DESCRIC

CONCLUSIONES FINALES



Comentarios finales sobre la situación del cribado del cáncer en España

Este informe ha querido analizar la situación del cribado del cáncer de mama, cérvix, colorrectal y próstata que se ofrece en España, en cada Comunidad Autónoma, financiado con fondos públicos a partir de la información disponible. Los tres primeros, porque son los que tienen pruebas de cribado que reúnen las condiciones para poderse ofrecer como cribado organizado. No es el caso del cáncer de próstata, cuya prueba de cribado todavía no está recomendada para un cribado de cáncer de base poblacional por la Unión Europea, ya que no existe evidencia científica concluyente de sus beneficios, pero que sin embargo se está utilizando y algunas organizaciones de profesionales sí la recomiendan.

Esta información se ha querido contrastar con la evidencia científica existente relativa a la eficacia y efectividad de estas pruebas de cribado y de pruebas o técnicas nuevas que se están introduciendo.

La decisión de iniciar un programa de cribado del cáncer a nivel poblacional, cuya eficacia y efectividad se haya demostrado, debe realizarse en función de la relevancia del problema sanitario, de la participación y del impacto esperado, asegurando la calidad a todos los niveles y garantizando la información a la población sobre los beneficios y los riesgos del mismo.

De los contenidos del informe destacaríamos lo siguiente:

Cáncer de mama

- El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres. En España, según las últimas estimaciones, se diagnostican anualmente alrededor de 16.000 casos nuevos. Además supone la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres.
- Existe evidencia de que el cribado mamográfico reduce la mortalidad por cáncer de mama de forma global entre un 9% y 15%. La reducción es mayor en el grupo de mujeres de 50 o más años (entre un 24% y un 29%).
- El efecto del cribado del cáncer de mama en el grupo de mujeres de 40-49 años sigue siendo controvertido.





- Actualmente todas las CC.AA. tienen programas poblacionales de detección precoz de cáncer de mama con mamografía, habiéndose alcanzado casi el 100% de cobertura. Todos los programas reconocen y utilizan las “Guías europeas de garantía de calidad en cribado” como documento de referencia y tratan de seguir sus recomendaciones.
- Todos los programas incluyen como población diana el grupo de edad de 50 a 64 años. El intervalo de la prueba es de dos años.
- Siguiendo las últimas recomendaciones, varias CC.AA. han ampliado (o lo están ampliando) el límite superior de edad de las mujeres incluidas de 65 a 69 años. En los próximos años se debería completar la cobertura a todas las mujeres de este grupo de edad.
- En algunas Comunidades incluyen el grupo de 45 a 49 años, si bien el impacto del cribado en este grupo de edad no está demostrado a través de ensayos clínicos.
- La participación media está muy próxima al 70%, la adherencia es muy alta y el tipo de tumores detectados en la mayor parte de los casos alcanza o se acerca a lo esperado en un programa de cribado.
- Existen dificultades para poder realizar evaluaciones conjuntas de proceso y de resultados. Sin embargo, desde la puesta en marcha de los programas se está trabajando para alcanzar este objetivo de evaluación utilizando los indicadores de la guía europea.

Cáncer de cérvix

- A nivel mundial el cáncer de cérvix es una de las neoplasias más frecuentes y letales en mujeres. En España, sin embargo, la incidencia es de las más bajas de los países europeos y la tasa de mortalidad es semejante al promedio europeo.
- La identificación de la etiología viral del cáncer de cuello uterino y el mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad han abierto nuevas opciones para la prevención secundaria (determinación del virus del papiloma humano, VPH) y ofrece opciones de prevención primaria a través de la vacuna.
- Todas las CC.AA. ofrecen cribado de cáncer de cérvix, predominantemente de tipo oportunista y con citología de Papanicolaou. Algunas CC.AA. están introduciendo como técnica de cribado la citología líquida, la evidencia científica sobre la cual indica que presenta mejor sensibilidad que la citología convencional aunque no se ha demostrado que disminuya la mortalidad o incidencia del cáncer de cérvix.





- Igualmente, en algunas CC.AA. se está introduciendo la determinación del VPH conjuntamente con la citología en caso de cribado inadecuado (mujeres sin ninguna citología en el período indicado). También se viene realizando en caso de células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS) o postratamiento quirúrgico y en grupos de riesgo específico.
- Existen algunas iniciativas para probar e implantar un cribado poblacional (con citación/invitación directa) u organizado (sin citación directa, pero reforzando la información e implicación de los profesionales sanitarios para captar a la población diana), cuyos beneficios son mayores que con el cribado oportunista.
- Predominan los protocolos que incluyen a mujeres de entre 25 y 65 años con una periodicidad de la prueba de entre 3 y 5 años.
- No existe una evaluación conjunta de proceso y resultados de los programas. Algunas Comunidades ni siquiera evalúan su programa. Los datos disponibles permiten concluir que la cobertura es desigual entre CC.AA. oscilando entre el 30% y el 70% (sin incluir las citologías realizadas en la medicina privada).
- La información disponible sugiere que la cobertura del cribado debería ser mejorada entre las mujeres de más edad, de zonas rurales y de niveles socioeconómicos bajos.
- La introducción de la vacuna está supeditada a las recomendaciones de la Comisión Interterritorial de Salud Pública.

Cáncer colorrectal

- El cáncer colorrectal (CCR), si se consideran ambos sexos en conjunto, representa en España el primer lugar en incidencia y la segunda causa de mortalidad por cáncer.
- Hay evidencia científica del beneficio de realizar estrategias de detección precoz de cáncer colorrectal.
- Hasta la fecha, solo tres Comunidades están desarrollando programas de cribado poblacional de cáncer de colon y recto en fase piloto. Otras Comunidades tienen previsto iniciar programas de este tipo a corto plazo.
- Se propone que la población diana sea inicialmente hombres y mujeres entre 50 y 69 años. Posteriormente, ampliar al grupo de 70-74 años.
- La prueba de cribado sería la detección de sangre oculta en heces (SOH) con una periodicidad de dos años.
- No existe consenso sobre cual debería ser el test de SOH cribado





a utilizar. Existe evidencia que demuestra la efectividad del TSOH con guayaco en reducir la mortalidad del CCR en población de riesgo medio. La evidencia para el TSOH inmunológico es menos robusta, aunque parece que la sensibilidad es mayor y que presentaría mayor aceptabilidad por parte de la población.

- Las estrategias organizadas para grupos de riesgo alto están poco desarrolladas en las Comunidades Autónomas, aunque las personas en las que se detecta un riesgo incrementado por factores individuales o familiares, generalmente están incluidas en protocolos de seguimiento.

Cáncer de próstata

- El cáncer de próstata es una de las localizaciones tumorales más frecuente en varones, siendo ya el más frecuente en hombres en Estados Unidos y Europa. Su incidencia está aumentando en todos los grupos de edad y de manera más pronunciada en edades más jóvenes.
- Existe un gran desconocimiento sobre la evolución clínica del cáncer de próstata.
- Hasta la fecha, y a la espera de los resultados de dos grandes ensayos, no existe evidencia científica que demuestre que la detección precoz con determinación de antígeno prostático específico (PSA) o con tacto rectal disminuya la mortalidad por cáncer de próstata y la Unión Europea no la recomienda.
- Las recomendaciones de organizaciones profesionales internacionales son contradictorias o ambiguas.
- En España, la mayoría de Comunidades Autónomas no han realizado ninguna recomendación relativa a favorecer o no el cribado de cáncer de próstata.
- La información disponible en España, muy escasa, relativa a la utilización de PSA en varones asintomáticos, sugiere que es frecuente principalmente en varones de edades avanzadas.
- No existe información sobre las implicaciones que conlleva en pruebas confirmatorias como las biopsias, ni sobre el sobrediagnóstico y sobretratamiento que puede suponer el cribado.

Consideraciones generales

- Se constata que es necesario garantizar y mejorar la información a la población sobre los beneficios y riesgos que conlleva participar en un programa de detección precoz de cáncer.





- Es necesario disponer de un sistema de información que posibilite la gestión de la población diana, permita la monitorización del proceso y la evaluación de los resultados. En la medida de lo posible hay que favorecer los programas organizados.
- Es conveniente consensuar y desarrollar un conjunto mínimo de datos y de indicadores que permita evaluar la actividad y los resultados de los programas de cribado que se ofrecen a la población en el conjunto del Estado.
- La coordinación y colaboración entre todos los programas de cribado de las CC.AA. es imprescindible para disponer de información cualitativa homogénea y actualizada sobre la situación actual de los programas españoles.
- Deberían impulsarse intervenciones para reducir aquellas prácticas de cribado no sustentadas por la evidencia científica y asociadas a efectos negativos para una parte relevante de la población.

