

PAPEL DEL ONCÓLOGO MÉDICO EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER

Constantino Herranz Fernández
Asesor de los Programas de Prevención de Cáncer de la
Consellería de Sanitat de la Generalidad Valenciana.

INTRODUCCIÓN

El Instituto Nacional del Cáncer (NCI) americano define la prevención como *“la reducción de la mortalidad por cáncer a través de la reducción de su incidencia, lo que puede conseguirse evitando un agente carcinógeno o alterando su metabolismo, desarrollando estilos de vida o prácticas dietéticas que modifican los factores causales o la predisposición genética y tratando con éxito las lesiones preneoplásicas”*¹. La especialidad de Oncología Médica ha ido ampliando su dedicación a temas de prevención, lo que en estos momentos se dibuja como una de sus opciones de futuro. De ahí la necesidad de estar al día en cuando a los conocimientos, posibilidades y recomendaciones en prevención, así como de incluirla como objetivo importante del Plan Integral Nacional de Cáncer y de los diferentes planes comunitarios².

LAS CAUSAS DEL CÁNCER

La importancia creciente de los factores genéticos no anula la de los factores exógenos, cuya primera cuantificación se efectuó por Doll y Peto en 1981, con algunos intentos posteriores de actualización y adaptación a cada realidad nacional. Globalmente, se sigue admitiendo que en el 75-80 % de los tumores están implicados factores exógenos, que serían susceptibles de prevención primaria (tabla 1)^{3,4}.



Tabla 1. Importancia de los factores carcinógenos en la mortalidad por cáncer

(R.Doll y R.Hill, modificado)

<i>Factores</i>	<i>Importancia (%)</i>	<i>Principales tumores implicados</i>
TABACO	30 % (25-40)	Pulmón, boca, faringe, laringe, esófago, estómago, páncreas, riñón, vejiga...
ALIMENTACIÓN	Dieta.....35 % (10-70) Aditivos.....1 % (1-2) Alcohol.....3 % (2-4) (+obesidad y sedentarismo)	T. digestivos, mama, endometrio, riñón, próstata, área ORL, esófago, pulmón...
F. LABORALES	Profesión.....5 % (2-10) Actos médicos....1 % (0,5-3)	Pulmón, vejiga, mesotelioma, piel, linfomas, leucemias, hígado, ORL, hueso...
F. AMBIENTALES	Contaminación....2 % (1-5) F. geofísicos.....3 % (2-4)	Piel, melanoma, pulmón, estómago...
INFECCIONES	10 % (1-¿?) (Virus, bacterias, parásitos)	Cérvix, hígado, linfomas, leucemias, nasofaringe, Kaposi, genitales, ano...
F. HORMONALES	7 % (1-13)	Próstata, mama, endometrio...
OTROS	Fármacos, otros	

El peso relativo de cada factor puede variar en función del sexo, raza, edad, profesión, lugar de vivienda, hábitos, nivel socioeconómico y otros factores.

PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER

La prevención primaria incluye una serie de actuaciones comunes frente a los carcinógenos, como son su investigación, descripción y eliminación, unidas a medidas legislativas, de educación sanitaria (formación e información pública, especialmente en grupos de riesgo) y medidas de intervención. En nuestro medio, la iniciativa de estas actuaciones la lleva la Unión Europea, cuyas Directrices y Recomendaciones deben ser adaptadas a la Legislación de los diferentes países miembros. Comentaremos algunos de estos factores:



TABACO

La *Organización Mundial de la Salud* (OMS) calcula que cada año mueren por causa del tabaco 4 millones de personas en el mundo (el 20 % de todas las muertes), e indica que la incidencia e importancia del tabaquismo aumenta especialmente en países en vías de desarrollo⁴. En la Unión Europea, segundo productor de tabaco (tras China y delante de EE.UU.) y primer exportador del mundo, se calculó en 1995 que fumaba el 34 % de los hombres y el 24 % de las mujeres y que morían por esa causa más de 500.000 personas al año. Gracias a las medidas legislativas, la tendencia reciente es a la mejoría en los antiguos países miembros, mientras que se encuentra un empeoramiento en los países del Este europeo. En España para 1998 se calculaban unas 56.000 muertes anuales por tabaco (de ellas 22.000 por cánceres) y según las Encuestas de Salud, las tasas de tabaquismo vuelven a aumentar, especialmente entre jóvenes (las mujeres españolas entre 16 y 24 años son las más fumadoras de Europa)^{5,6}.

Tras los estudios de Doll y Hill (1950) en médicos británicos, que demostraron por vez primera la alta frecuencia de muertes por cáncer de pulmón y su estrecha relación con el grado de tabaquismo, numerosos estudios posteriores confirmaron la asociación y su relación con el número de cigarrillos, el tiempo de consumo de tabaco, la intensidad y frecuencia de las chupadas, la proporción del cigarrillo consumido, el tipo de tabaco (cigarrillo, cigarro, pipa.), el uso de filtro y otros factores⁷. Ya en 1959 se demostró una reducción de la esperanza de vida de los fumadores y en 1964 se publicó un primer informe oficial del Servicio de Salud de los EE.UU. sobre los riesgos del tabaco. Actualmente no existe ninguna duda sobre el efecto pernicioso del tabaco y su relación con el cáncer. En el humo primario del tabaco se han detectado un sinnúmero de sustancias nocivas: el alquitrán contiene agentes cancerígenos (especialmente hidrocarburos policíclicos, naftilaminas, nitrosaminas, benzantracenos, benzopirenos, etc.), junto a agentes que facilitan dicho efecto o producen irritación, que son responsables de las patologías respiratorias (enfermedad pulmonar crónica y enfisema) y tumorales, mientras que la nicotina y el monóxido de carbono son responsables del riesgo cardíaco y circulatorio (insuficiencia vascular cerebral, periférica y cardíaca). Actualmente se asocia el tabaco con un porcentaje importante de muertes por estas causas (tabla 2).

Tabla 2. El tabaco como causa de muerte

20 %	De todas las muertes.
80-90 %	De enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
30-45 %	De muertes por cardiopatía isquémica (infarto).
25-35 %	De muertes por cáncer.



Además del cáncer de pulmón (implicado en 80-90 % de hombres y 55-80 % de mujeres), el tabaco se ha relacionado con otros muchos tumores, fundamentalmente de las vías aéreas y digestivas altas (75-90 % de boca, faringe, laringe, esófago), pero también, en menor porcentaje, de órganos donde se transforman o eliminan los componentes peligrosos (páncreas, hígado, riñón, vejiga y pelvis renal), habiendo también sospecha de su papel en los cánceres de estómago, intestino, hígado, cuello uterino, mama, leucemias y otros. En la mayoría de los casos y en cada órgano el efecto del tabaco se asocia, en mayor o menor grado, al de otros agentes carcinógenos.

El tabaquismo femenino, de introducción más tardía, ha ido aumentando hasta igualar e incluso superar al masculino en grupos de edad joven, lo que conllevará un aumento de la incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón en la mujer en las primeras décadas del siglo XXI. En cuanto al tabaquismo pasivo, (afectando a personas no fumadoras que respiran el humo ambiental del tabaco), ha sido comprobado en numerosos estudios que es responsable del 20 % de los cánceres de pulmón en personas no fumadoras¹⁶. La OMS ya dictaminó en 1986 que *"la inhalación pasiva del humo, forzosa e involuntaria, viola los derechos a la salud de los no fumadores, que deben ser protegidos de esa forma nociva de contaminación del medio"*.

La lucha antitabaco fue iniciada principalmente en los EE.UU., con una serie de informes y una legislación restrictiva, que ya está dando sus resultados. La Unión Europea, a través de su Programa *"Europa contra el Cáncer"*, aconsejó una serie de medidas (tabla 3), que están tropezando con numerosas dificultades e intereses, tanto económicos como políticos. Es un contrasentido que se dedique más dinero a subvencionar los cultivos de tabaco que a la lucha contra el cáncer, que el tabaco sea un producto bajo control estatal (monopolio) y que algunos países y comunidades autónomas (donde supone un alto porcentaje de la renta agraria) se encuentren con el serio problema de su eliminación o sustitución.

Recordemos aquí que el dejar de fumar supone una disminución progresiva del riesgo de cáncer, hasta casi igualarse a los no fumadores en 10-15 años. Desgraciadamente el dejar de fumar no es fácil con los múltiples métodos existentes y el 15-20 % de los fumadores se resisten a todo intento de hacerlo.

Tabla 3. Medidas antitabaco de la Unión Europea

- 1 Educación sanitaria de la población (especialmente en escuelas, embarazadas, profesores...).
- 2 Reducción de la producción (cambios de cultivos).
- 3 Reducción del riesgo de los cigarrillos (límites en contenido de alquitrán, avisos sobre su riesgo...).
- 4 Regulación de la propaganda (sobre todo en espectáculos deportivos y juveniles).
- 5 Limitaciones en distribución y venta (a jóvenes, en locales oficiales). Legislación.
- 6 Limitaciones del tabaquismo pasivo (espacios reservados para fumadores, prohibición en aviones...).
- 7 Facilidades de deshabitación.

En España sigue vigente el Real Decreto 198/88, y están pendientes de traslado y ratificación algunas directivas europeas (Directiva 2003/33/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 26 de mayo de 2003 sobre publicidad) y convenios internacionales (Convenio Marco de Lucha contra el Tabaco ó WHO Framework Convention on Tobacco Control, de la OMS (2003) ya firmado por España y por más de 100 países y entra en vigor, con efectos jurídicos, cuando lo hayan ratificado 40 de ellos)⁸. En ese sentido el Consejo Interterritorial de Salud aprobó en enero de 2003 un Plan Nacional de Tabaco, que obliga a que todas las Comunidades Autónomas dispongan de un plan propio.

ALIMENTACIÓN

Existe una relación clara de diversos tipos de cáncer (20-50 % según países, raza, sexo, nivel socioeconómico, etc.) con los hábitos alimentarios de las diferentes poblaciones, que se modifican cuando emigran a otro país y cambian de alimentación. Sin embargo, existen pocos datos objetivos y persisten muchas controversias sobre la relación dieta-cáncer, aunque se está de acuerdo en que en la dieta existen múltiples factores cancerígenos y factores protectores, que interactúan a lo largo de toda la cadena alimentaria desde el cultivo o crianza de los alimentos (carcinógenos naturales, contaminantes y polución), pasando por su conservación (aditivos, ahumados, salazones, etc.) y preparación, hasta la ingesta y digestión (formación de nitrosaminas, papel de la flora microbiana, etc.)⁹. Por su parte, los diversos nutrientes o sus derivados pueden tener un efecto cancerígeno directo, especialmente las grasas animales, las proteínas quemadas (socarrados) y los hidratos de carbono refinados y calentados. En cuanto al alcohol se considera implicado en el 4-6 % de la mortalidad por cánceres, sólo o asociado a otros factores, especialmente



los de vías aero-digestivas altas (boca, faringe, laringe, esófago) en acción sinérgica con el tabaco, y los de hígado (especialmente cuando coexiste con hepatitis) y otros.

La obesidad, por sí sola, es culpable de una pequeña proporción de tumores (endometrio, mama, vesícula y probablemente riñón, intestino y próstata), aunque suele asociarse a una alimentación inadecuada y escasa actividad física. La obesidad es cada vez más frecuente en España (se considera obesa al 13-15 % de toda la población española, a lo que se debe añadir otro 35 % con sobrepeso) y es especialmente preocupante el aumento de la obesidad infantil. En cuanto a la actividad física, el sedentarismo afecta al 50 % de la población española, aumentando con la edad.

Pero también en los alimentos existen sustancias que se pueden comportar como protectoras, especialmente el contenido en fibra, vitaminas (sobre todo A, C, D y E), minerales (selenio, zinc, calcio y otros) y diversos nutrientes. La llamada "dieta mediterránea", rica en estas sustancias protectoras, justificó en su día las tasas relativamente bajas de determinados cánceres en España, pero las costumbres dietéticas de los españoles se alejan cada vez más de esa dieta para adoptar la comida rápida ("basura") americana y de otros países industrializados.

Existen recomendaciones de diversos organismos internacionales, como las de la UICC (tabla 4).

Tabla 4. Recomendaciones alimentarias de la U.I.C.C.

-
- 1 Consumir dieta variada rica en vegetales (legumbres, hortalizas), cereales ricos en fibra (salvado, pan integral, frutos secos) y fruta (especialmente cítricos).
 - 2 Reducir la toma de alimentos grasos. Es preferible el pescado y las carnes rojas y animales de corral (evitar las carnes grasas) y son preferibles los aceites vegetales a los animales.
 - 3 Reducir la toma de alcohol y bebidas alcohólicas.
 - 4 Son preferibles los alimentos frescos o poco hechos, reduciendo fritos, conservas, ahumados y salazones.
 - 5 Reducir la sal de las comidas (sustituirla por hierbas y especias) y el azúcar refinado.
 - 6 Prestar atención a la presencia en los alimentos de aditivos y contaminantes no controlados.
 - 7 Evitar el sobrepeso de más de 5 k, reduciendo las calorías. Si la actividad laboral es sedentaria, hacer ejercicio físico (paseo de una hora diaria o ejercicio similar).
 - 8 Evitar el tabaquismo.
 - 9 Los suplementos de vitaminas y minerales no sustituyen una dieta inadecuada y solo son útiles en casos especiales (embarazo, enfermedades crónicas).
-

En el tema de aditivos y contaminantes la legislación europea es obligatoria en nuestro país.

CARCINÓGENOS LABORALES

La relación del cáncer con el trabajo se conoce desde hace mucho tiempo y se ha ido describiendo diversas asociaciones a lo largo de los tres últimos siglos (tabla 5):

Tabla 5. Carcinógenos

1759	Cáncer de boca por esnifar tabaco.
1775	Cáncer de escroto de los deshollinadores.
1879	Cáncer de pulmón en mineros alemanes.
1895	Cáncer de vejiga en tintoreros (anilina).
1918	Cáncer de piel en trabajadores, alquitrán.
1928	Leucemia en trabajadores con benceno.
1935	Cáncer de pulmón por uso de asbesto.
1950	Cáncer de pulmón y tabaco.
1974	Cáncer de hígado y cloruro de vinilo...etc.

En la actualidad se considera que la ocupación está implicada en una buena proporción (10-30 %) de todas las muertes tumorales, variando según países, género, estado socioeconómico y muchos factores., pero existe el convencimiento de que la mayoría de los cánceres laborales no se declaran, por descubrirse mucho después de dejar el trabajo y no diferir de los provocados por otros agentes. Se calcula que casi el 25 % de los trabajadores de la industria están expuestos en la Unión Europea a algunos de los agentes peligrosos, y que uno de cada tres cánceres en trabajadores de la industria tiene algo que ver con su trabajo (generalmente asociado a otros factores), por lo que se teme que el cáncer laboral seguirá aumentando. En España carecemos de datos fidedignos de incidencia o mortalidad por cáncer laboral pero, como índice de riesgo latente, se manejan cifras de más de 500.000 personas expuestas a carcinógenos industriales¹¹.

Los agentes cancerígenos, que entran por vías respiratorias, la piel o el aparato digestivo, sufren en el organismo (principalmente en el hígado) una transformación metabólica, que puede convertirlos en derivados menos o más perjudiciales, depositarlos en diversos órganos y tejidos o/y, finalmente, eliminarlos (preferentemente por la orina y la bilis). En ese largo camino, pueden producir diversos trastornos, entre otros, tumores. Los cánceres de origen laboral presen-



tan como características: largo periodo de latencia (entre pocos y 40 años, diagnosticándose con el trabajador ya jubilado, motivo de infravaloración), frecuente especificidad por uno o pocos órganos-diana (los más relacionados con el trabajo son los de pulmón, pleura, vejiga, leucemias, linfomas, piel, hueso e hígado y vías biliares, aunque en realidad se han descrito casos en la mayoría de órganos y no se puede decir que ninguno esté del todo excluido) aunque la especificidad histológica es rara, salvo los mesoteliomas (por asbesto), los angiosarcomas hepáticos (por cloruro de vinilo), las leucemias (por benceno) y poco más, aunque todos estos cánceres pueden ser también debidos a otras causas.

Para evitar los riesgos, son necesarias medidas laborales y legislativas. Se calcula que anualmente se introducen más de mil sustancias nuevas, de las cuales solo unas pocas han sido estudiadas adecuadamente en sus efectos secundarios. Los estudios son largos y costosos, retrasan la salida de los productos obligando a suprimir muchos de ellos, con posible riesgo para la continuidad de algunas empresas y de sus puestos de trabajo, por lo que es frecuente que no se efectúen y salgan al mercado sustancias potencialmente peligrosas para la salud.

El organismo internacional más reconocido en el tema de carcinógenos es la *Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer* (IARC) de Lyon¹², que clasifica los diferentes productos en:

Grupo 1. *Carcinógenos reconocidos para el hombre.*

Grupo 2. *Carcinógenos probables para el hombre.*

2A. *Con alta probabilidad (probablemente carcinógenos).*

2B. *Con baja probabilidad (posiblemente carcinógenos).*

Grupo 3. *No pueden considerarse carcinógenos para el hombre.*

Grupo 4. *No son carcinógenos para el hombre.*

En el Grupo 1 (cancerígenos con seguridad) se incluyen, entre otros, asbesto (también conocido como amianto; usado en construcción, metalurgia y cerámica), arsénico (agricultura y químicas), benceno (piel, calzado y químicas), bencidina (laboratorio), naftilaminas, compuestos de níquel y cromo (metalurgia, químicas...), cloruro de vinilo (químicas y plásticos) y diversos medicamentos de uso habitual (como antitumorales, inmunosupresores y hormonas con estrógenos). Recientemente se añadieron diversos factores biológicos (virus de hepatitis B, virus del papiloma, humano, etc.). En el Grupo 2 (probablemente cancerígenos) se incluyen entre otros benzantracenos, benzopirenos, compuestos de berilio y cadmio, formaldehído, fenacetina y



otros medicamentos antitumorales, productos hormonales (anabolizantes y anovulatorios). Muchas de las sustancias de ambos grupos se encuentran también en el humo del tabaco (tanto activo como pasivo).

La Unión Europea recomendó una serie de medidas para su prevención (tabla 6) y ha puesto en marcha el *Programa REACH* (registro, evaluación y autorización de sustancias químicas), para el estudio de las nuevas sustancias que van entrando continuamente en el mercado.

Tabla 6. Recomendaciones de la Unión Europea en prevención laboral

1	Estudio de las condiciones de trabajo e identificación de los riesgos (agentes, concentraciones, exposición, etc.).
2	Evaluación de los riesgos concretos en cada puesto de trabajo.
3	Medidas correctoras, incluyendo prohibición de sustancias cancerígenas y sustitución por otras sin riesgo, uso en circuito cerrado, ventilación, protección, etc.
4	Control periódico de la contaminación ambiental.
5	Normativa legal, señalización, información, advertencias, etc.
6	Educación sanitaria de patronos y trabajadores.
7	Exámenes periódicos específicos.

CARCINÓGENOS AMBIENTALES

En el Medio Ambiente es donde se refleja la continua lucha entre el llamado “progreso” y la ecología (salud ambiental). Aquí solo destacaremos los dos factores más importantes relacionados con el cáncer: las radiaciones electromagnéticas y los contaminantes ambientales. Se atribuyó hace dos décadas a la contaminación ambiental menos del 5 % de la mortalidad por tumores, pero actualmente es probable que su importancia sea mayor¹³.

Radiaciones electromagnéticas

Dentro de ellas consideraremos:

Radiaciones ionizantes (rayos gamma y rayos X)

desgraciadamente sus efectos cancerígenos son de sobra conocidos, por las consecuencias de los bombardeos atómicos y desastres nucleares. La irradiación artificial del organismo (por exposición externa accidental y/o por incorporación de materiales radiactivos por la vía digestiva,



por la piel o por inhalación) puede proceder de todo tipo de instalaciones que manejan o producen sustancias nucleares o radiactivas (incluyendo las aplicaciones médicas en forma de Radioterapia o de Radiodiagnóstico: RX, TAC, Medicina nuclear, etc. por lo que es obligación del Oncólogo Médico conocer los posibles riesgos de las exploraciones y tratamientos que solicita.). Los efectos indeseables pueden ser agudos (en personas expuestas a altas dosis y que pueden ocasionar la muerte) y tardíos (que se presentan al cabo de meses o años, en forma de aplasia medular, cataratas, infertilidad y diversos tipos de cánceres, especialmente leucemias, mielomas y diversos tumores sólidos). La presentación de éstos se ha estudiado muy bien en los supervivientes de las bombas atómicas. El riesgo crónico de los trabajadores en instalaciones radiactivas y nucleares es muy bajo si se guardan las medidas legales de protección radiológica. Los niveles máximos de dosis permitidos por la Legislación de la Unión Europea se han ido reduciendo en los últimos años y la normativa se vigila estrictamente por el Consejo de Energía Nuclear.

Rayos ultravioleta (UV)

La capa de ozono absorbe los UV de longitud de onda más corta (todos los UV-C y los UV-B más cortos), dejando pasar el resto de UV-B (que aunque sólo son el 20 % del total son los más energéticos, causantes de la insolación, las quemaduras y las alteraciones del ADN) y los UV-A (de los que algunos estudios, hacen sospechar que puedan tener sus riesgos). Los rayos UV-B están claramente relacionados con el cáncer de piel (90 % de ellos, generalmente por exposición repetida) y los melanomas. La disminución de la capa de ozono ("*agujero de ozono*") permite el paso de más radiación UV-B, con sus consecuencias (aumento de la temperatura terrestre, quemaduras, ceguera, cataratas y envejecimiento cutáneo y aumento de las alteraciones celulares con mayor riesgo de cánceres de la piel). Alteran la capa de ozono: experiencias nucleares, aviones supersónicos, evaporación de abonos nitrogenados y acumulo de freones (los clorofluorcarbonados (CFC), usados como propelentes en diversos tipos de aerosoles, sprays y extintores, como refrigerantes en frigoríficos y aires acondicionados y en algunos materiales de embalaje y aislamiento).

Los expertos del programa "Europa contra el Cáncer" aconsejan (tabla 7)

Tabla 7. Recomendaciones de la Unión Europea sobre radiación UV

- 1 Evitar el sol en las horas de mediodía, de mayor intensidad de radiación.
- 2 Usar cremas protectoras adecuadas (factor 10-15 al menos para personas de alto riesgo por su piel clara, presencia de manchas o nevus o riesgo laboral sobreañadido). Deben proteger tanto para UV-B como UV-A.
- 3 Tener cuidado con los bronceadores, que no protegen la piel.
- 4 Tener también precaución con el uso de rayo UVA (sobre todo personas jóvenes o con factores de riesgo).

Otras radiaciones no ionizantes

Este es un tema muy actual, pues incluye las radiaciones con mayor longitud de onda (rayos infrarrojos, microondas, ondas de la radio, radar y televisión, etc.), campos electromagnéticos (sobre todo cerca de conducciones eléctricas), uso de teléfonos móviles y ordenadores, etc. Estas radiaciones tienen claros efectos biológicos (fundamentalmente calor) y algunos estudios en investigación animal muestran su posible efecto carcinógeno, aunque en el hombre los resultados han sido contradictorios (alguno de ellos han mostrado una tendencia al aumento de tumores del sistema nervioso, linfomas y tumores digestivos) y se necesita más estudios y mayor tiempo de seguimiento para sacar conclusiones. En espera de éstas, algunos organismos internacionales y nacionales ya están legislando, estableciendo límites autorizados de radiaciones y distancias a los puntos emisores y recomendando cautela con el uso de nuevas tecnologías (uso limitado, protección, etc.) cuya inocuidad no esté del todo bien aclarada.

Contaminación ambiental

De los múltiples contaminantes ambientales, por el aire (industrial, urbano, doméstico y por vertidos), las aguas residuales (urbanas, agrícolas y ganaderas), los residuos sólidos y los contaminantes de la flora, los principales son de tipo químico (asociados a la sociedad industrializada, calefacción, tráfico, etc.). Sus efectos sobre la salud pueden ser agudos (principalmente respiratorios, cutáneos, alérgicos, cardiovasculares y toxicidades diversas) o crónicos (enfermedades bronquiales crónicas, asma, enfisema, cáncer, etc.). Se ha demostrado la posibilidad de tumores por la presencia de diversos contaminantes (óxidos de azufre, hidrocarburos aromáticos, monóxido de carbono, diversas partículas) y algunos estudios han encontrado relación de la presencia de cánceres de pulmón y estómago con el nivel de polución ambiental y número de partículas. Recordaremos aquí los numerosos intentos para reducir la contaminación ambiental y emisión de gases tóxicos y los diversos acuerdos y protocolos (Río, Montreal, Kyoto, etc.) que los países más industrializados están incumpliendo.



INFECCIONES

Doll y Peto atribuían a factores infecciosos un 10 % de la mortalidad tumoral en EE.UU. y la aumentaron al 10-20 % en la revisión de 1990¹⁴. Se incluye aquí bacterias (*Helicobacter pylori* en el adenocarcinoma y el linfoma gástrico) y parásitos (*Schistosoma haematobium* en cáncer de vejiga y *Clonorchis sinensis*, *Eschistosoma mansoni* y *Fasciola hepática* en cáncer de vías biliares) especialmente en algunos países de África y Asia, pero son los virus el factor infeccioso más importante. Estos incluyen tanto retrovirus como virus ADN y ARN: Entre los retrovirus, destacaremos el virus de la leucemia de células T del adulto y, sobre todo, el virus de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) causante de la presentación de diversos linfomas (por ejemplo, inmunoblásticos relacionados con el VEB), sarcoma de Kaposi y tumores epiteliales (carcinomas anogenitales, de cuello uterino, de ano en el hombre, etc.) debido a la inmunosupresión crónica de la enfermedad y a otros factores asociados. Entre los virus ADN destacan en especial el virus del papiloma humano (HPV), (implicado en casi la totalidad de lesiones premalignas y cánceres de cuello uterino, así como en tumores de ano y vulva) y los herpes virus (especialmente el de Epstein-Barr, el citomegalovirus y el virus asociado al sarcoma de Kaposi). Finalmente, Entre los virus ARN se incluye los virus de las hepatitis B y C, implicados en la aparición de carcinomas hepatocelulares en más del 30 % de los portadores crónicos del virus, tanto con cirrosis previa como sin ella. El *Código Europeo contra el Cáncer* incluye una recomendación de vacunación contra la hepatitis B.

OTROS FACTORES

Sólo recordar, el papel de los factores hormonales y reproductivos en los cánceres de próstata en el hombre (estímulo crónico repetitivo de los andrógenos) y los de mama (efecto estrogénico) y endometrio (hiperestrogenismo, tamoxifeno...) en la mujer.

QUIMIOPREVENCIÓN

Tiene como finalidad la activación o potenciación de los mecanismos fisiológicos de protección del organismo, suprimiendo o revirtiendo el posible proceso carcinógeno y previniendo el desarrollo del cáncer invasor. El grupo diana incluiría a personas con alto riesgo, pacientes portadores de lesiones premalignas y sujetos curados de una neoplasia con riesgo de desarrollar segundos tumores primarios (especialmente de pulmón o del área ORL)¹⁶. Los estudios de quimiopreención necesitan una muestra poblacional amplia y un seguimiento prolongado. De los más de 2.000 agentes que se han usado destacamos los retinoides, el tamoxifeno (en mujeres con riesgo de cáncer de mama), algunos antiinflamatorios no esteroideos (en prevención de cáncer colorrectal) y una serie de vitaminas (A, C, D, E) y oligoelementos (selenio, zinc, calcio...).



Entre los retinoides, derivados de vitamina A, los más empleados son el retinol, los isómeros del ácido retinóico (13-cis-retinóico y todo-trans-retinóico), los retinoides aromáticos (etretinato, tretinoína e isotretinoína) y el fenretinide. Son de destacar sus logros en la leucemia promielocítica aguda (más del 80 % de respuestas completas) y en diversas lesiones (preneoplásicas y neoplásicas) dermatológicas, urogenitales y de las vías aerodigestivas superiores, con un perfil de toxicidad aceptable. Los hallazgos en quimioprevención avanzan de día en día y constituyen un capítulo importante de la prevención tumoral.

DIAGNÓSTICO PRECOZ

Dadas las dificultades de la prevención primaria surge la necesidad de diagnosticar el cáncer ya iniciado en un momento precoz de su desarrollo (fase subclínica), cuando es más posible su curación por medios sencillos. El diagnóstico o detección precoz puede hacerse de dos formas muy diferentes: El cribado (en inglés "Screening") de la población general, asintomática, citada a partir del censo o tarjeta sanitaria, y sometida a unas pruebas sistemáticas concretas repetidas periódicamente, que la clasifican en posibles o no posibles enfermos. Las personas con pruebas anormales son objeto de estudios complementarios, para confirmar o excluir el tumor y, si procede, efectuar un tratamiento. Se trata generalmente de Programas de Salud institucionales, cuyo objetivo principal es el descenso de la mortalidad por el tumor. En el diagnóstico a demanda o búsqueda de casos (el llamado "chequeo"), la población acude voluntaria, en la búsqueda de un beneficio particular mediante un adelanto diagnóstico de su tumor. La iniciativa es muy variada (privada, Asociaciones contra el Cáncer, Mutuas, etc.) y la metodología de estudio puede diferir de la de los Programas poblacionales y a veces incluir "chequeos múltiples" (como mama y genital para mujer o próstata e intestino para hombres...) sin que tampoco esté siempre garantizada la repetición sistemática de los estudios ni la derivación de los casos sospechosos.

Desgraciadamente pocos son los tumores que actualmente se consideran candidatos de programas de cribado poblacional, ya que no basta que el tumor sea frecuente e importante, sino que se necesita disponer de pruebas adecuadas (sensibles, baratas, sencillas, inocuas) que lo detecten con la suficiente precocidad para que repercuta en disminuir la mortalidad. Además, los programas de cribado de cáncer tienen sus beneficios, que deben superar claramente a los riesgos (físicos, psíquicos y económicos). El primer programa de diagnóstico precoz que se demostró válido fue el de cáncer de cuello uterino, mediante la citología por el método de Papanicolaou. Posteriormente (entre 1960-1990) lo hizo el cribado de cáncer de mama, mediante la mamografía de alta calidad, y recientemente se es-



tá confirmando el de cáncer intestinal, mediante el estudio de sangre oculta en las heces. En ese sentido, las primeras recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) proponían solo los estudios en cánceres de mama y cuello uterino, que en 1991 fueron adoptadas por el programa “*Europa contra el Cáncer*” de la Unión Europea, se actualizaron en el año 2000 (tabla 8) y se confirmaron en el 2003^{18,19}: La pertenencia de España a la Unión Europea nos aconseja adoptarlas, con preferencia sobre otras muchas de diversos países, organismos y sociedades.

Tabla 8. Recomendaciones de cribado de la Unión Europea (2000)

Tumor	Edad	Intervalo	Método
Mama	50-69	2-3 años	Mamografía
Cuello útero	30-60	3-5 años	Citología
Intestino	50-74	1-2 años	Sangre oculta heces
Queda por confirmar la rentabilidad del estudio de cáncer de próstata y otros tumores			

CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama reúne las condiciones para el cribado, por su importancia (primera causa absoluta de muerte en mujeres españolas entre 35 y 54 años) su larga fase preclínica (años) y la disponibilidad de una prueba adecuada (la mamografía). El cribado poblacional mediante mamografía, asociada o no a examen físico, se inició en la década de los años 1970 en EE.UU. y Canadá pasando luego a diversos países europeos (Suecia, Reino Unido y otros muchos). Los diversos estudios han demostrado que se puede adelantar 2-4 años el momento del diagnóstico, detectando tumores en estadios precoces (menores de 1 cm en mas de la mitad de los casos y sin afectación axilar en mas del 75 %) reduciendo la mortalidad por cáncer de mama en 20-40 % al cabo de unos años, dependiendo de diversos factores (principalmente metodología y aceptación).

Tabla 9. Programa de cribado de cáncer de mama en España (diciembre 2002)

Programa	Año inicio	Grupo edad	Población-Diana	Nº unidades
Andalucía	1995	50-65	548.216	37
Aragón	1997	50-64	101.908	6
Asturias	1991	50-64	95.640	8
Baleares	1997	50-64	69.141	7
Canarias	1999	50-65	136.253	7
Cantabria	1997	50-64	45.079	2
Castilla - La Mancha	1992	45-64	190.850	8
Castilla - León	1992	45-65	292.630	11
Cataluña	1992	50-64	554.465	54
Ceuta	2001	50-64	3.622	1
C.Valenciana	1992	45-69	504.596	23
Extremadura	1998	50-64	79.819	3
Galicia	1992	50-64	244.956	10
Madrid	1999	50-64	417.762	6
Murcia	1994	50-69	113.106	5
Navarra	1990	45-69	78.791	2
País Vasco	1995	50-64	199.828	9
Rioja	1993	45-65	30.984	1
Total			3.590.444	200

Tras las primeras conclusiones de la OMS, la Unión Europea dio sus recomendaciones en 1991, publicó una serie de guías de calidad y estableció una red de Programas (incluyendo los de la Comunidad Navarra, Galicia y Comunidad Valenciana)²⁰. Posteriormente se pusieron en marcha programas similares en todas las Comunidades Autónomas españolas (tabla 9)²¹. En estos hay pequeñas diferencias en cuanto al grupo de edad (las más antiguas comienzan a los 45 y algunas ya continúan hasta los 69 años) y en todas se efectúa a las mujeres citadas (por padrón o tarjeta sanitaria) una mamografía bilateral, repetida cada 24 meses. A finales del 2002 había un total de 200 Unidades, de ellas 34 móviles, y 26 en colaboración con la AECC. Su número ha seguido amentando hasta la actualidad y en estos momentos, el cribado mamográfico es una práctica generalizada en toda España, con una calidad metodológica y hallazgos muy aceptables, por lo que debemos aconsejar a las mujeres su aceptación.



En la última década, el desarrollo de los programas ha sufrido grandes controversias, primeramente con la discusión sobre los límites de edad (utilidad antes de los 50 años), posteriormente (publicaciones del Grupo Cochrane) se cuestionó globalmente su validez por problemas metodológicos en los estudios y solamente la presentación de los resultados a largo plazo en algunos países europeos (Suecia, Holanda, etc.) parece demostrar los logros de los programas, reduciendo casi a la mitad la mortalidad por cáncer de mama^{22,23,24,25}. El aumento de la incidencia y la evolución de la mortalidad en países con y sin cribado hace pensar en la existencia de un efecto combinado de este con una mejora de los tratamientos, difícil de diferenciar. También en España sigue aumentando la incidencia y, desde hace unos años, se observa un descenso de la mortalidad que hace pensar en la asociación de los factores citados. El papel del oncólogo médico es de consejo, colaboración y apoyo a los programas de cribado, pues generalmente tras un diagnóstico de cáncer de mama las enfermas dejan los programas para seguir tratamiento y controles en los hospitales respectivos.

Las recientes líneas de trabajo buscan mejorar los aspectos técnicos (doble lectura, nueva tecnología digital, periodicidad ajustada al riesgo, sistemas de información, etc.), minimizando los riesgos (menor radiación, mejor relación beneficio-coste, problemas psicológicos, etc.).

CÁNCER DE CUELLO UTERINO

El diagnóstico precoz de cáncer de cérvix, mediante citología del frotis cervical (*Papanicolaou*, 1943), fue el primero en introducirse en la práctica médica en la década de los años 1960, demostrándose 15-20 años después un descenso de mortalidad del 7 % anual. Su desarrollo en nuestro medio ha tenido hasta ahora serias limitaciones, derivadas de la baja incidencia y mortalidad en España (que aconsejaron su aplicación a demanda) y de la escasez de expertos en la citología²⁷. Hasta hace poco se hacían estudios anuales desde el comienzo de la actividad sexual o la adolescencia, pero recientemente se concluyó que basta hacer los estudios cada 3-5 años entre los 25 y 65 años, reduciéndose así mucho las necesidades de citólogos y de costes, siendo más importante estudiar más mujeres que hacerlo con más frecuencia. En ese sentido la Unión Europea aconsejó en 1991 hacer citología cada 3-5 años entre los 25 y 65 años y en 2002 (Viena) estableció la edad entre 30 y 70 años³⁷. Un problema de los programas es el abordaje de las mujeres con mayor riesgo, menos concienciadas y que no suelen demandar estos estudios. Actualmente los hallazgos sobre el *Virus del Papiloma Humano* (al que ya se considera necesario aunque no suficiente para desarrollar el cáncer) intentan definir mejor las mujeres con riesgo e incluso elaborar una vacuna (preventiva o terapéutica). Está pendiente de definirse el papel del HPV en el cribado y posterior uso de vacunas preventivas y terapéuticas.



En España se están efectuando estudios oportunistas en diversas comunidades, en el marco de programas de Atención Primaria (PAPPS), Planificación Familiar o Atención a la Mujer, con unas características algo diferentes. Por lo demás es habitual la práctica de citologías en el marco de la ginecología (tanto pública como privada). Los datos de que disponemos se incluyen en la tabla 10²⁸.

Tabla 10. Prácticas de prevención de cáncer de cérvix en España

Comunidad	Año inicio	Edad mujeres	% población cubierto	Frecuencia controles seguimiento tras 2 estudios anuales negativos
Andalucía	1986	15-49 años		
Canarias	1995	18-65 años	7,3	cada 3 años (< 35 a), 5 años (35-65 a)
Castilla y León	1986	25-65 años	40,14	cada 3 años
Cataluña		25-64 años	41,9	cada 3 años
C.Valenciana	1995	35-65 años		cada 3 años
Extremadura	1983	< 65 años	7	cada 3 años
Galicia		35-65 años		cada 5 años
Navarra	2000	25-65 años		cada 3-5 años
País Vasco	1999	25-59 años		cada 3-5 años
Resto (INSALUD)	varios	35-64 años	24	cada 5 años

* En todos los casos son programas no poblacionales (a demanda) generalmente en el marco de Atención Primaria, Planificación Familiar o Atención a la Mujer, con importante participación de medicina privada.

Generalmente, tras dos estudios citológicos iniciales (anuales) negativos se efectúa un estudio cada 3-5 años (según comunidades). Se suele exceptuar grupo de alto riesgo, con estudios más frecuentes.

CÁNCER INTESTINAL

Su importancia es grande (segundo en mortalidad después del cáncer de pulmón), se conoce su lento desarrollo (mucosa normal-adenoma-carcinoma) de modo que el cribado permite detectar pólipos adenomatosos y cánceres precoces, curables por cirugía. Dejamos para el capítulo de cáncer hereditario el grupo de alto riesgo formado por los síndromes de poliposis adenomatosa familiar, cáncer familiar sin poliposis (Lynch I/II) y otros, que deben estudiarse con programas intensivos y excluirse del cribado poblacional habitual.



No se dispone de una prueba ideal, disponiéndose en orden creciente de complejidad, coste y especificidad, de la prueba de sangre oculta en heces (PSOH), la sigmoidoscopia, el enema opado de doble contraste y la colonoscopia. La más sencilla y utilizada es la PSOH en sus diversas variantes (clásica, hidratada, inmunológica..) pero la positividad de esta prueba (que tiene muchos falsos positivos y negativos con un valor predictivo de solo 5-15 %), obliga a poner en marcha los restantes estudios citados más complicados (que requieren de un gran número de especialistas dedicados a esa función) o molestos, que retraen a los candidatos a las pruebas²⁹. De todas formas se ha demostrado que el estudio es capaz de prevenir un 15-33 % de las muertes por cáncer intestinal, mientras que con colonoscopia, la prueba diagnóstica por excelencia, lo harían en un 75-90 %. De ahí que, tras muchos años de indefinición, diversos organismos y sociedades hayan recomendado su práctica, incluyendo la Comisión de Expertos de la Unión Europea (Viena 2002) (estudio cada 1-2 años con Hemocult, seguida de colonoscopia en los casos positivos) entre los 50 y 74 años. En España solo se han puesto en marcha algunos estudios-piloto en pequeños grupos de población y actualmente se empieza a desarrollar estudios comunitarios más amplios.

OTROS CÁNCERES

A pesar de la importancia relativa de otros tumores, no existen recomendaciones consensuadas para su cribado, porque no se ha conseguido la rentabilidad adecuada (medida en un descenso de la mortalidad) o por dificultades técnicas difíciles de subsanar. Lo primero ocurre fundamentalmente en los cánceres de pulmón (con radiografías periódicas se suelen diagnosticar tarde) y de próstata (con PSA se diagnostican cánceres pero no repercute en la mortalidad). En el cáncer de pulmón (primera causa de muerte por neoplasia) los estudios iniciados en la década de los años 70, mediante radiografía de tórax y/o citología de esputo, llegaron a la conclusión de que, aunque se pueden detectar casos precoces (40-50 % en estadios I-II), aumentar las tasas de reseccabilidad (50-70 %) y mejorar la supervivencia de los casos así diagnosticados (35-55 % a los 5 años), no se producía un descenso en la mortalidad global. Aunque no se recomienda su práctica actual la situación podría cambiar con la selección del grupo de mayor riesgo y la introducción de marcadores biológicos y nuevas tecnologías, ya en marcha. El cáncer de próstata es de frecuencia creciente, aunque de importancia biológica discutida (sobrediagnóstico de muchas lesiones subclínicas) tiene buena respuesta a los tratamientos hormonales, con una larga evolución clínica (alargada por el diagnóstico precoz, con largos tratamientos y seguimientos, morbilidad añadida, etc.). Las pruebas de detección han sido clásicamente el tacto rectal, el antígeno prostático específico (PSA) y la ecografía transrectal. El valor predictivo de las pruebas es bastante bajo y no se ha demostrado aún una repercusión sobre la mortalidad por lo que la Unión Europea no lo incluye todavía entre sus recomendaciones, aunque sí lo hagan la American Cancer Society y diversas sociedades y organismos³¹.



No hablaremos aquí de los estudios de detección precoz de otras neoplasias como los cánceres de boca y nasofaringe (mediante inspección en personas con alto riesgo), estómago (endoscopia o contraste baritado, que en Japón han demostrado cierta efectividad) testículo (palpación), vejiga (estudio de la hematuria o citología urinaria, de utilidad limitada al seguimiento de trabajadores con riesgo laboral), ovario (ecografía y determinación de CA 125), hígado (seguimiento con alfa-fetoproteína y/o ecografía en hepatópatas crónicos), piel (inspección en poblaciones de alto riesgo) y neuroblastoma (en la infancia), de las que no existen recomendaciones actuales válidas.

CONCLUSIONES

La prevención del cáncer, tanto primaria como secundaria, constituye uno de los medios más importantes para la lucha contra la enfermedad. Dado que, en gran parte, el desarrollo de estas actividades está ligado en España a las recomendaciones y legislación de la Unión Europea (UE), adoptamos nosotros como recomendaciones finales la tercera versión del CÓDIGO EUROPEO CONTRA EL CÁNCER (tabla 11)³². A ello hay que añadir las recomendaciones concretas a cada factor de riesgo en sus correspondientes apartados.



Tabla 11. Código Europeo contra el cáncer (versión 2003)

Se puede evitar muchos cánceres y mejorar otros aspectos de la salud, adoptando los siguientes estilos de vida

- 1 No fume. Si fuma, déjelo. Si no puede, no fume en presencia de no fumadores.
- 2 Evite la obesidad.
- 3 Efectúe algún ejercicio físico diariamente.
- 4 Aumente su toma diaria de verduras y frutas y limite la toma de alimentos ricos en grasa animal.
- 5 Modere la toma de alcohol.
- 6 Evite la exposición excesiva al sol (especialmente niños y adolescentes).
- 7 Evite la exposición a cualquier sustancia carcinógena conocida. Siga las instrucciones de seguridad laboral.

Se puede prevenir o mejorar el pronóstico de algunos cánceres con diversos programas

- 8 Las mujeres mayores de 25 años deben participar en los programas de cribado de cáncer de cérvix*.
- 9 Las mujeres mayores de 50 años deben participar en los programas de cribado mamográfico de cáncer de mama*.
- 10 Mayores de 50 años, tanto hombres como mujeres, deberían participar en las campañas de cribado de cáncer de colon y recto*.
- 11 Participen en las campañas de vacunación contra el virus de la hepatitis B.

* Estos programas deben seguir las recomendaciones de calidad de la Unión Europea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tercer Libro Blanco de la Oncología en España. Madrid: Comisión FESEO, 2002.
2. Doll R, Peto R. The causes of cancer. Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst 1981; 66: 1291-308.
3. Doll R. Nature and nurture in the control of cancer (Pierre Denoix Memorial Lecture). Cancer 1999; 35: 16-23.
4. Boyle P. European Cancer Experts recommendations for tobacco control. Ann Oncol 1997; 8: 9-13.



5. Fernández E, Schiaffino A, García M, Saltó E, Villalbí JL, Borrás JM. Prevalencia del consumo de tabaco en España entre 1945 y 1995. Reconstrucción a partir de las Encuestas Nacionales de Salud. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 14-6.
6. Banegas JR, Díez-Gañán L, Rodríguez-Artalejo F, González-Enriquez J, Graciani A, Vilar F. et al. Mortalidad atribuible al tabaquismo en España en 1998 *Med Clin (Barc)* 2001;117: 692-4.
7. Doll R, Hill R. Smoking and carcinoma of the lung. *Br Med J* 1950; 2: 739.
8. WHO Framework Convention on Tobacco Control. (URL en Internet: <http://www.who.int/tobacco>).
9. Greenwald P, Clifford CK, Milner JA. Dieta y prevención del cáncer. *Eur J Cancer (ed.esp)* 2001; 1: 365-82.
10. AUCR/WCRF's Dietary Recommendations: Advice to Individuals. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1570-1.
11. García Gómez M, Kogevinas M. Estimación de la mortalidad por cáncer laboral y de la exposición a cancerígenos en el lugar de trabajo en España en los años 90. *Gac Sanit* 1996; 10: 143-51.
12. IARC Monographs Database Carcinogenic Risks to Humans (List of IARC Evaluations: agents, mixtures and exposures). (URL en Internet: <http://monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.htm>)
13. Boffetta P, Nyberg F. Contribution of enviromental factors to cancer risk. *Br Med Bull* 2003; 68: 71-94.
14. Pisani P, Parkin DM, Muñoz N, Ferlay J. Cancer and Infection: Estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidem Biomarch* 1997; 6: 387-400.
15. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: The epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000; 19: 1-5.
16. Kelloff GJ, Hawk ET, Karp JE, Crowell JA, Boone CW, Steele VE, Lubet RA, Sigman CC. Progress in clinical chemoprevention. *Semin Oncol* 1997; 24: 241-52.
17. Ascunze N, González-Enriquez J, González-Navarro A, Herranz C, Marqués A. Martín J. Criterios generales y recomendaciones para la elaboración de programas de detección precoz de cáncer de mama y cáncer de cérvix uterino en España. *Rev San Hig Publ* 1993; 67: 23-37.
18. Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European Union. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1473-8.
19. Recomendaciones del Consejo, de 2 de diciembre de 2003, sobre el cribado del cáncer (DOCE L 327, 16-12-2003 (2003/878/CE) (URL en Internet: <http://europa.eu.int/eur-lex/prie/es>).
20. Cribado Poblacional de Cáncer de Mama en España (Serie Informes Técnicos nº 13). Madrid: DGSP. Ministerio de Sanidad.1998. (URL en Internet: <http://www.msc.es/insalud>).



21. Cerdá T, Queiro T. Situación actual de los programas de cáncer de mama en España. Evolución 1998-2002. (URL en Internet: <http://www.programascancerdemama.org>).
22. Gotzsche PC Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000; 355: 129-34.
23. Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet* 2003; 361: 1405-10.
24. Otto SJ, Fracheboud J, Leoman CW, Broeders MJ, Boer R, Hendriks JH. Et al. Initiation of population-based screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 1411-7.
25. Mayor S. Mammography screening nearly halves breast cancer mortality. *BMJ* 2003; 326: 949.
26. Botha JL, Bray F, Sankila R, Parkin DM. Breast incidence and mortality in 16 European countries. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1718-29.
27. Miller AB. La (in)eficacia del screening de cérvix en Europa. *Eur J Cancer (ed esp)* 2002; 2: 221-6.
28. Uso de la mamografía y de la citología de Papanicolaou para la detección precoz del cáncer de mama y de cérvix uterino en España. (Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nº 34). Madrid. Instituto de Salud Carlos III. 2002.
29. Winaber SJ, Fletcher RH, Muller L, y cols. Colorectal cancer screening: Clinical Guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544-60.
30. Schmid HP, Prikler L, Semjonow A. Problems with prostate-specific antigen screening: a critical review. *Rec Results Cancer Res* 2003; 163: 226-31.
31. Smith RA, Cokkinides V, von Eschenbach AC, Levin B, Cohen C. Rowicz Cd, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 8-22.
32. Programa "Europa contra el Cáncer. Código Europeo contra el Cáncer (3ª Edición). (URL en Internet: <http://www.cancercode.org>).

*Agradecemos la colaboración de las Dras. Dolores Salas Trejo y Josefa Pont Martínez. Dirección General de Salud Pública. Consellería de Sanitat. Generalidad Valenciana.

