

# Prevención cuaternaria en ginecología oncológica

**ROBERTO CASTAÑO**

**FEDERICO BIANCHI**

**MARÍA JOSÉ CODONI**

SERVICIO DE GINECOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA, MASTOLOGÍA Y OBSTETRICIA

HOSPITAL ALEMÁN DE BUENOS AIRES (ARGENTINA)

## Resumen

Aunque el término *prevención cuaternaria* no es conocido o dominado por una gran mayoría de los profesionales sanitarios, en los últimos años, ha existido un creciente e importante auge de este concepto y se ha expandido en todo el mundo. Cada médico debe tener la suficiente determinación para ofrecer o desaconsejar la realización de un determinado test o estudio en base a la evidencia disponible, aunque en la práctica habitual, muchas veces esto resulta complejo. Se le debe explicar a cada paciente los riesgos y beneficios de realizar un estudio y ante un determinado resultado, actuar en consecuencia. Lamentablemente, en Ginecología Oncológica sólo unas pocas patologías cuentan con la posibilidad de realizar screening poblacional de detección temprana, por lo que se espera con ansias avances en diagnóstico y tecnología que permitan ofrecer una luz ante estas enfermedades. La prevención cuaternaria tiene la finalidad de evitar los posibles daños ocasionados en la práctica habitual de la medicina, basándose en la evidencia científica disponible.

## Palabras clave

Prevención cuaternaria; estudios; riesgos.

## Introducción. Conceptos generales

A través del tiempo, el concepto de prevención, definida como la *acción para evitar la ocurrencia o el desarrollo de un problema de salud o sus complicaciones*, ha evolucionado desde la prevención primordial hasta la cuaternaria, aunque dichas subdivisiones se traslapan una sobre la otra, conforme una enfermedad evoluciona.

Se entiende como «prevención primordial» las actividades que prevean la incursión de factores de riesgo en la población, mediante intervenciones para evitar la aparición de dichos factores. En lo que respecta a los niveles de prevención, se definen de la siguiente manera:

- **Prevención primaria:** medidas que procuran impedir la aparición de un padecimiento o problema de salud, al evitar o eliminar su causa, en un individuo o población, antes de que se manifieste. Implica promoción de la salud y protección específica. Es decir, al controlar los agentes causales o factores de riesgo, se enfoca en reducir la incidencia de la enfermedad.
- **Prevención secundaria:** acciones encaminadas a detectar un padecimiento en una etapa temprana, en un individuo o población, es decir, cuando la persona transcurre asintomática, para así facilitar la cura o reducir o prevenir el avance o efectos a largo plazo. Las acciones se aplican a personas en apariencia sanas, mediante el control médico periódico o pruebas de

tamizaje (cribado o *screening*), por lo que se pretende lograr un diagnóstico prematuro mediante la captación oportuna, que permitan aplicar un tratamiento apropiado y controlar el padecimiento. En este caso, se busca disminuir la mortalidad de la enfermedad.

- **Prevención terciaria:** actividades tendientes a reducir los efectos crónicos de un problema de salud, en un individuo o población, mediante la disminución de la discapacidad funcional provocada por el padecimiento, ya sea agudo o crónico. Mediante el trabajo a este nivel se intenta la recuperación del paciente una vez que se diagnostica la enfermedad, lo que se logra con el correcto diagnóstico y el tratamiento oportuno; además, deben aplicarse la rehabilitación física, psicológica y social, cuando existan invalidez o secuelas. Abarca el control, cuidados y seguimiento del paciente.
- **Prevención cuaternaria:** conjunto de actividades que se realizan para evitar, disminuir y/o paliar el daño producido por las actividades sanitarias. Considerar los daños se torna especialmente importante cuando se trata de prevención, ya que se está interviniendo sobre un paciente sano. Los daños de la prevención incluyen el sobrediagnóstico, los falsos positivos y las cascadas diagnósticas. Dado que todas las intervenciones médicas pueden acarrear daños, cada acto médico, cada estudio diagnóstico debe realizarse si los beneficios superan los daños. Es necesario proveer los cuidados que han mostrado mejorar la salud, discontinuar aquellos que son peligrosos o inútiles y proveer la intervención pertinente y apropiada si la condición lo amerita. Muchas veces, la mejor prescripción es discontinuar medicamentos innecesarios, educar, ver y esperar.

En 2007, el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) encontró que algunas intervenciones en la práctica médica diaria resultaban contraproducentes, porque carecían de estudios científicos que respaldasen su aplicación, existía incertidumbre respecto a los beneficios en contraposición a los riesgos o no favorecían la evolución clínica del paciente, por lo que publicó un folleto denominado «NICE “Do not do” Recommendations», cuya traducción al español podría denominarse como las Recomendaciones NICE «no hacer».

Aunque el término «prevención cuaternaria» no es conocido o dominado por una gran mayoría de los profesionales sanitarios, en los últimos años, ha existido un creciente e importante auge de este concepto y se ha expandido en todo el mundo.

Veamos entonces qué sucede en la práctica de la ginecología oncológica respecto a estos conceptos.

## Cáncer de cuello uterino

Según los datos de GLOBOCAN, en el año 2020 se estimaron 570.000 casos y 311.000 muertes en todo el mundo. El cáncer cérvico-uterino es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres, entre los 35 y 64 años, a nivel mundial. En Argentina se diagnostican alrededor de 5.000 casos nuevos por año y mueren 2.230 mujeres por esta enfermedad.

En los países desarrollados, la experiencia ha mostrado que la implementación de programas organizados basados en la citología ha logrado reducir significativamente la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix. Sin embargo, los países latinoamericanos que han implementado esos programas de prevención se han encontrado con limitaciones para alcanzar el impacto deseado en la reducción de la incidencia y mortalidad.

Las principales limitaciones se asocian con baja cobertura de mujeres tamizadas; bajo porcentaje de mujeres con Papanicolaou (PAP) anormal que son efectivamente seguidas y tratadas; sensibilidad entre moderada y baja (lo que obliga a repeticiones frecuentes del tamizaje para reducir el porcentaje de falsos negativos) y factores que en su conjunto han contribuido a la baja efectividad de la prevención basada en la citología.

## **Papanicolaou**

La población objetivo para realizar dicho test son las mujeres entre 35 y 64 años. La incidencia de cáncer de cérvix es muy baja en las mujeres menores de 25 años. Generalmente, ésta comienza a aumentar a partir de esa edad, y alcanza un máximo entre los 50 y 60 años.

Existe suficiente evidencia científica de que el tamizaje de las lesiones precursoras del cáncer cervical entre los 35 y 64 años mediante la citología convencional en un programa de alta calidad reduce la incidencia en un 80 % o más. En las mujeres menores de 35 años el tamizaje tiene menor impacto. La recomendación de la Agencia Internacional de Investigaciones Contra el Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (IARC-OMS) es no tamizar a las mujeres de menos de 25 años, ya que la frecuencia de cáncer es baja, mientras que los costos pueden ser elevados tanto para la salud de las mujeres (debido a la alta prevalencia de lesiones preclínicas en este grupo de edad, muchas de las cuáles van a involucionar espontáneamente), como para el sistema de salud pública. Los posibles efectos adversos del tratamiento (infertilidad, parto prematuro, bajo peso al nacer, mortalidad perinatal) así como las consecuencias psicológicas del *screening* (ansiedad, angustia), pueden evitarse en las mujeres más jóvenes. Aquellas lesiones que persistan en el tiempo podrán detectarse posteriormente, debido a la historia natural de la enfermedad que

evidencia una lenta progresión hasta el cáncer (aproximadamente 10 años).

La frecuencia recomendada por el Programa Nacional es la realización de un PAP es cada 3 años luego de dos tests anuales consecutivos negativos.

Según los antecedentes de la paciente podría discontinuarse la realización a partir de los 65 años y con un adecuado *screening*: tres citologías negativas consecutivas en los últimos 10 años, dos pruebas de HPV con citologías negativas consecutivas y sin antecedentes de lesiones de alto grado.

### **Test de HPV**

Se ha comprobado que la causa necesaria para el desarrollo del cáncer de cérvix es la infección por el virus papiloma humano (HPV), cuya principal vía de transmisión es la sexual. Existe una asociación de más del 99 % entre el HPV de alto riesgo oncogénico y el cáncer de cuello. En base a este descubrimiento, a partir de la década del 90 se han desarrollado tecnologías de biología molecular como el test de HPV, que permiten detectar la presencia de ADN de HPV de alto riesgo oncogénico.

Diferentes estudios dieron cuenta de que el test de HPV posee una efectividad mayor, en comparación con la citología, para la detección de lesiones precancerosas y cáncer. Un metaanálisis analizó 49 estudios que evaluaron la efectividad del test de HPV para la detección de lesiones precancerosas. En promedio, la sensibilidad del test de HPV fue de 90 % para la detección de CIN2 y de 95 % para la detección de CIN3.

En nuestro país, el Ministerio de Salud de la Nación ha aprobado la incorporación de este método de tamizaje para la prevención del cáncer

de cérvix. En el año 2011, el Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cérvicouterino (PNPCC), dependiente del Instituto Nacional del Cáncer (INC), comenzó la introducción del test de HPV mediante un proyecto en la provincia de Jujuy. Luego de tres años de implementación, quedó demostrado que esta nueva tecnología duplicó la capacidad de detección de lesiones precancerosas y cáncer. En los años 2014 y 2015 se incorporaron cinco nuevas provincias al tamizaje (Catamarca, Neuquén, Misiones, Tucumán, y tres partidos de la provincia de Buenos Aires). Y en los años subsiguientes se irá incorporando a los programas de tamizaje el resto de las provincias. Esta prueba permite la modalidad autotoma, lo que implica un gran potencial para el aumento de la cobertura, especialmente entre aquellas mujeres que usualmente no concurren a los servicios de salud.

Con respecto a la efectividad de la autotoma para la detección de lesiones, la evidencia da cuenta de que el desempeño de la autotoma es superior al de la citología pero inferior a la toma dirigida.

Durante los años 2012 y 2013, se llevó adelante el Proyecto EMA, un estudio randomizado cuyo objetivo principal fue evaluar la efectividad de la autotoma para el aumento de la cobertura y su efectividad para la detección de lesiones CIN2. Los resultados mostraron que la tasa de detección de la autotoma fue del 1,15 %, valor que duplicó la detección obtenida por la citología en el contexto del tamizaje durante el año 2011 (0,61 %). Sin embargo, comparada a la toma dirigida, la tasa de detección fue menor (1,15 vs 1,28).

A su vez, un metaanálisis que incluyó 34 estudios de diferentes países del mundo mostró que en promedio la sensibilidad relativa de la autotoma vs la toma dirigida para la detección de lesiones CIN2 fue de 0,88. Es decir que, en promedio, la autotoma detectó aproximadamente un 10 % menos

de lesiones que la toma dirigida. El mismo trabajo mostró que la autotoma fue en promedio más sensible que la citología para la detección de lesiones CIN2.

Una de las desventajas de la autotoma es que no puede realizarse con toma conjunta de la citología, por lo cual las mujeres HPV+ necesitan una visita adicional para la realización de la citología de triage. Esto puede limitar el cumplimiento del diagnóstico, seguimiento y tratamiento.

### **Triage con citología**

Dado que la mayoría de las infecciones por HPV son transitorias y no se asocian con lesiones, aún en mujeres mayores de 30 años, el test de VPH presenta una relativa baja especificidad, de alrededor del 89 %. Esto hace necesaria la aplicación de una segunda prueba de tamizaje (*trriage*) para identificar, entre el grupo de mujeres que resulten HPV positivas, aquellas con lesiones precancerosas o cáncer que deberán ser luego confirmadas histológicamente. La citología como prueba de triage ha sido implementada por países que ya han introducido el test de HPV como tamizaje primario. La introducción del esquema combinado del test de VPH seguido de citología en aquellas mujeres con HPV positivo reducirá la proporción de citologías negativas y, por ende, incrementará el valor predictivo positivo de una citología anormal.

El principio básico es el de aplicar, en primer lugar, el test más sensible (test de HPV) y, en segundo lugar, el test más específico (citología) en las mujeres HPV positivas para determinar el posterior manejo y seguimiento de cada caso.

En el contexto de salud pública en el que se introduce el test de HPV como tamizaje primario es importante reducir el número de veces que se contacta a la mujer, con el objetivo de minimizar las pérdidas en el

seguimiento y tratamiento. Es por eso que la estrategia establece la doble toma del test de HPV y citología en el mismo momento. La citología sólo deberá leerse en los casos de mujeres positivas para el test de HPV.

### **Rango de edad**

La edad seleccionada para el tamizaje con test de HPV es a partir de los 30 años. La prevalencia de infección para la población general es del 5 al 20 %, detectable a través del test de HPV y el pico de la prevalencia se ubica en el grupo de mujeres menores de 30 años. En la mayoría de los casos (90 %) son infecciones transitorias y de regresión espontánea y están relacionadas con la respuesta inmunitaria del huésped. Debido a la alta prevalencia de HPV transitorio en mujeres menores de 30 años, la especificidad del test en este grupo de edad es sustancialmente menor. Por lo tanto, su indicación llevaría a un sobrediagnóstico y al consiguiente sobretratamiento de lesiones transitorias. Esto puede repercutir negativamente en la mujer generando miedo, enojo, culpa, ansiedad, entre otros sentimientos. Además, el volumen de escisión realizado durante el tratamiento conlleva potenciales complicaciones perinatales.

La recomendación de la IARC-OMS es no tamizar con test de HPV a las mujeres menores de 30 años. Esta recomendación es consistente con las guías de otros países como España y Holanda, que realizan el tamizaje poblacional con test de HPV para las mujeres a partir de los 30 años.

### **Seguimiento**

El test de HPV es significativamente más sensible que la citología para detectar CIN2 y tiene un alto valor predictivo negativo (VPN), cercano al 100 %. Los estudios muestran que este VPN permanece elevado a través del tiempo, como mínimo durante seis años. RONCO y cols. analizaron cuatro estudios randomizados (Suecia, Holanda, Inglaterra e Italia) en los

que se comparó el tamizaje con test de HPV y con citología mostrando que la incidencia acumulada de cáncer cervical fue menor 5,5 años después de un test negativo que 3,5 años después de una citología negativa. Esto indica que un intervalo de 5 años para el tamizaje con test de HPV es más seguro que un intervalo de 3 años con citología. Este estudio concluye con la recomendación del tamizaje con test de HPV en un intervalo mínimo de 5 años. **DILLNER** y cols. analizaron una cohorte europea (Dinamarca, Alemania, Reino Unido, Francia, Suecia, España) y hallaron un bajo riesgo de CIN3 a 3 años con HPV negativo (0,12 %) en comparación con la citología negativa (0,51 %). Los valores de la incidencia acumulada de CIN3 siguen siendo bajos a los 6 años del tamizaje con test de HPV (0,27 %) comparado con la citología (0,97 %). Los autores sostienen que el intervalo de tamizaje podría extenderse a 6 años en mujeres con un resultado negativo para el test con seguridad y eficacia garantizadas. Por último, un estudio en el Reino Unido comparó la protección brindada por un test de HPV negativo contra la de la citología líquida a lo largo de tres rondas de tamizaje (6 años) y mostró que un test negativo es significativamente más protector que una citología normal al finalizar las tres rondas de tamizaje. Proponen, por lo tanto, un intervalo de tamizaje de 6 años en contextos de tamizaje con test de HPV.

Esta evidencia sustenta la recomendación de ampliar el intervalo de tamizaje con seguridad a 5 años. La OPS-OMS recomienda que las mujeres que obtienen un resultado negativo en una prueba de detección de HPV repitan el nuevo tamizaje después de un intervalo mínimo de 5 años.

### ***Frecuencia del screening***

En la reunión de expertos llevada a cabo por la IARC en el año 2004, se concluyó que el tamizaje cada 3-5 años permite reducir la incidencia de cáncer de cérvix en por lo menos un 80 %, y que no hay evidencia de que

el tamizaje anual en cualquier grupo de edad resulte en una mayor efectividad en la reducción de la incidencia o mortalidad por esta causa.

Un estudio publicado en 1987 demostró que la protección brindada por una citología negativa es del 58 %, y del 80 % si dos citologías consecutivas son negativas. Esta evidencia ha sido la base para establecer la citología cada tres años luego de dos resultados negativos consecutivos con intervalos de un año.

### **Screening en menores de 30 años (hasta 21 años)**

En los últimos años ha crecido la evidencia científica acerca de la baja efectividad del tamizaje en población adolescente y adultas jóvenes. En la Argentina, la tasa de mortalidad por cáncer de cérvix en menores de 25 años es menor a  $0,1 \times 10.000$  y el porcentaje de defunciones por este cáncer sobre el total de muertes por cáncer en ese rango etario, es menor al 1%. Además existe evidencia de que el tamizaje en ese grupo poblacional tiene un impacto limitado en la reducción de la incidencia y mortalidad. Tomando en cuenta dicha evidencia, la reunión de expertos de IARC-OMS en 2005, estableció como una de sus principales conclusiones que no se recomienda el tamizaje en mujeres de menos de 25 años. En el año 2009, se realizó una revisión y consenso acerca de la edad de inicio del tamizaje en el Reino Unido y, a través del análisis de la totalidad de los casos de cáncer de mujeres de menos de 25 años, se concluyó que el tamizaje en este grupo de edad no tiene impacto en la disminución del riesgo de cáncer. Basado en esta evidencia, el Programa de Prevención de Cáncer Cérvicouterino de Inglaterra acordó que no se debería bajar la edad de inicio a menos de 25 años.

Al mismo tiempo, hay un llamado de atención por parte de la comunidad científica acerca de los daños potenciales que puede generar el tamizaje en esos grupos de mujeres. En menores de 25 años es

frecuente hallar cambios que tienen que ver con las modificaciones biológicas a nivel del cuello uterino (metaplasia escamosa) y con la historia natural del HPV que muestra una resolución espontánea en el 90 % de los casos al cabo de tres años. Asumir estos cambios como patológicos llevaría a realizar numerosos tratamientos innecesarios en mujeres jóvenes, en quienes podría repercutir negativamente en su gestación futura. Asimismo, no es menor el potencial impacto psicológico de un diagnóstico de lesión precancerosa en adolescentes y mujeres jóvenes, incluyendo efectos negativos en su actividad sexual. En estos grupos, la consulta ginecológica debería estar orientada a la consejería en salud sexual, sin necesidad de su inclusión en el tamizaje.

Debido a los posibles efectos adversos del tamizaje cervical en adolescentes y adultas jóvenes y a la baja efectividad para reducir la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix, las sociedades científicas americanas establecen que la citología convencional no debe realizarse en mujeres menores de 21 años.

El Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cérvicouterino recomienda la edad de inicio a partir de los 25 años, siguiendo los lineamientos de la IARC-OMS.

### **Screening en adolescentes (hasta 21 años)**

Las anomalías citológicas de bajo grado son muy comunes en las adolescentes. Estudios prospectivos en adolescentes con ASC-US/LSIL muestran regresión espontánea en un 91 % de los casos al cabo de 36 meses.

La prevalencia de HPV en mujeres menores de 21 años con citología ASC-US oscila, según los distintos trabajos, entre el 70 y el 77 %. Sin embargo, en la mayoría de las adolescentes con ASC-US o LSIL se puede

presentar un porcentaje alto de HPV de alto riesgo, pero pocos casos de cáncer cervical, considerando además que la mayoría de estas lesiones serán detectadas al repetir la citología. Por este motivo el test de HPV no está indicado en adolescentes con ASC-US/LSIL, ya que de lo contrario se debería derivar un elevado número de mujeres con bajo riesgo de tener cáncer a realizarse una colposcopia.

## Cáncer de endometrio

El cáncer de endometrio es el tumor ginecológico más frecuente en los países desarrollados. Dependiendo del estadio al diagnóstico, la supervivencia de estas pacientes se modifica, siendo casi del 95 % en estadios iniciales, 69 % en tumores localmente avanzados y del 16,8 % en la enfermedad metastásica.

La edad media de presentación es de 63 años y sólo el 9 % de los tumores ocurre en menores de 45 años, con un pico de incidencia entre los 55 a 74 años.

El principal factor de riesgo para desarrollar un cáncer de endometrio es la exposición prolongada y sin oposición a los estrógenos. La terapia de reemplazo hormonal sin oposición aumenta el riesgo 10-30 veces con más de 5 años de uso. La administración de tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama en la postmenopausia posee un RR 4 (CI 1,7-10,9). No habría aumento del riesgo en premenopausia. Entre los factores hereditarios, el más conocido es el síndrome de Lynch, enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones de genes reparadores del ADN. Las mujeres con mutaciones en el MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2 tienen un 40 a 60 % de posibilidades de desarrollar cáncer de endometrio o de colon a lo largo de su vida y un 9-12 % de desarrollar un cáncer de ovario.

Con respecto a la forma de presentación, la mayoría de los casos se asocia con metrorragia de la postmenopausia. A los 50 años, la metrorragia es producida por un carcinoma de endometrio en el 10 al 15 % de los casos, a los 60 años la frecuencia llega al 40 % y es mayor del 70 % a los 80. En la paciente pre o perimenopaúsica el cuadro es más confuso, generando ciclos irregulares e incluso polimenorrea.

### Utilidad de la ecografía transvaginal

La ecografía transvaginal es un estudio por imágenes muy utilizado en la práctica clínica habitual y el primer método complementario ante una presunción clínica de carcinoma de endometrio, sin embargo su uso se limita sólo a pacientes sintomáticas.

En la población general no está indicado el uso de la ecografía transvaginal en pacientes asintomáticas como método de *screening*, ya que se demostró que no disminuye la mortalidad por cáncer y genera un aumento en los falsos positivos con mayor toma de biopsias innecesarias, aumento de los costos en salud y malestar en las pacientes.

Con respecto a las pacientes que realizan terapia hormonal de reemplazo (THR) o medicadas con tamoxifeno por diagnóstico de cáncer de mama, sin bien podrían considerarse como un grupo con riesgo aumentado para carcinoma de endometrio, se ha demostrado que la ecografía transvaginal tampoco debe utilizarse de rutina, excepto que estas pacientes presenten metrorragia.

Se considera una valor normal de espesor endometrial a 5 mm, con sus variaciones según el momento del ciclo que se encuentre la paciente, la edad, etc. En pacientes asintomáticas que utilizan THR y medicadas con tamoxifeno, el valor sugerido de espesor endometrial es de 8 mm.

Cualquier valor superior a 8 mm asociado a metrorragia amerita un estudio biopsico de la cavidad uterina. En pacientes premenopaúsicas con clínica de sospecha de cáncer endometrial y un valor de espesor endometrial  $\geq 12$  mm también es mandatorio la realización de biopsia.

Las pacientes con diagnóstico de síndrome de Lynch se consideran dentro del grupo de muy alto riesgo. Se sugiere colonoscopia cada 1-3 años a partir de los 25 años y ecografía ginecológica y biopsias de endometrio a partir de los 25-35 años, sin embargo, no está demostrado que aumenten la supervivencia.

## Cáncer de ovario

El cáncer de ovario constituye la primera causa de muerte de origen ginecológico en los países desarrollados. Ocupa el cuarto lugar dentro de los tumores femeninos, luego del cáncer de mama, cuello y útero. La incidencia en países desarrollados es de 13 cada 100.000 mujeres/año. En Argentina, según los datos de GLOBOCAN 2020 se diagnosticaron 2.330 casos nuevos y 1.321 pacientes fallecieron por la enfermedad. La incidencia aumenta con la edad y es más prevalente en la sexta y séptima década. La media de edad al diagnóstico es de 63 años y la mayoría de estas pacientes (> 70 %) presentan enfermedad en estadios avanzados. La sobrevida global a 5 años es de 80-95 % en estadios tempranos, versus 30-40 % en estadios avanzados.

Si bien el *screening* puede llevar a un diagnóstico más temprano, no todas las pruebas de detección han demostrado beneficio en las pacientes, ya que pueden llevar a errores de diagnóstico o sobrediagnósticos. Debido a esto, una prueba de *screening* en una enfermedad de baja incidencia como lo es el cáncer de ovario debe contar

con buena especificidad y sensibilidad. La literatura no respalda el *screening* de rutina para el cáncer de ovario en la población general asintomática y actualmente ninguna sociedad profesional lo recomienda. Sin embargo se han evaluado distintas herramientas diagnósticas tales como el examen físico ginecológico, la ecografía transvaginal, los marcadores tumorales y combinaciones entre ellos a fin de poder determinar cual o cuales de ellos podrían mejorar la detección temprana.

Con respecto al examen ginecológico, este debe formar parte del examen anual en contexto de control de salud. Estudios han demostrado que el examen ginecológico en pacientes asintomáticas presenta baja sensibilidad para la detección de masas anexiales sospechosas, generando por el contrario incomodidad, discomfort, dolor y ansiedad en las pacientes.

La ecografía transvaginal es un método de fácil acceso y bajo costo, considerándose el primer estudio a solicitar ante la presencia de patología anexial. Si bien ha demostrado utilidad en pacientes asintomáticas, su valor para la detección del cáncer de ovario en etapas temprana es bajo.

El marcador tumoral CA125 es una glucoproteína que puede ser producida por diferentes estructuras del organismo. No es un marcador específico. Se encuentra elevado en el 6 % de condiciones benignas como embarazo, menstruación, enfermedad inflamatoria pélvica, cirrosis, diverticulitis, endometriosis, etc. En el cáncer de ovario avanzado, en especial el seroso papilar, el CA125 está elevado en el 80 % de los casos, pero en los estadios iniciales solo aumenta en menos del 45 %. Sólo sería útil en la evaluación de masas pélvicas cuando está francamente elevado (VN 35 U/ml), pero su negatividad no descarta malignidad.

Otros marcadores, como el CEA, CA19-9, He4, mesotelina, V-CAM1 se utilizan asociados al CA125. Ninguno de ellos, tanto en conjunto como

individualmente, han demostrado la suficiente sensibilidad y especificidad como para ser utilizado como método de *screening*. Los datos para la mayoría de estos biomarcadores se limitan a análisis retrospectivos que comparan los niveles en pacientes con cáncer de ovario conocido versus controles sanos. Se han probado muy pocos biomarcadores de forma prospectiva para determinar si pueden detectar el cáncer de ovario o predecir el desarrollo en mujeres que no tienen signos o síntomas de cáncer. Los datos muestran que varios marcadores no aumentan lo suficientemente temprano como para ser útiles en la detección del cáncer de ovario inicial.

Ensayos prospectivos aleatorizados han evaluado la detección del cáncer de ovario con CA125 sérico y/o ecografía en comparación con la «atención habitual» o sin detección en la población general de mujeres posmenopáusicas. Los resultados del análisis primario y los metaanálisis de los datos de estos estudios aleatorizados sugieren que el cribado puede aumentar la probabilidad de diagnóstico en una etapa temprana de la enfermedad y puede prolongar ligeramente la supervivencia en las personas diagnosticadas con cáncer de ovario. Sin embargo, el cribado no mejoró la tasa de mortalidad general. La evaluación de estos ensayos concluyó que en mujeres de riesgo promedio de 45 años o más, la mortalidad relacionada con el cáncer de ovario no mejoró con la detección anual con ecografía transvaginal sola, CA125 solo o ambos. Los resultados sugieren que el valor predictivo positivo fue bajo (< 50 %) para los métodos de detección probados (CA125 sérico y/o ecografía). Los daños del cribado incluyeron falsos positivos en hasta el 44 % de los pacientes, lo que pudo haber causado estrés innecesario y resultó en cirugías innecesarias (hasta en un 3,2 %) y complicaciones en hasta un 15 % de estas cirugías.

Otros estudios sugirieron que, en comparación con un solo valor de concentración sérica de CA125, el uso del algoritmo de riesgo de malignidad ROMA (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*) que combina CA125 y He4 puede permitir una detección más temprana del cáncer de ovario y mejorar la sensibilidad de la detección con mayor precisión diagnóstica que estos marcadores ofrecen por separado.

En el ensayo UKCTOCS, el algoritmo ROMA se utilizó de forma prospectiva en el brazo de cribado multimodal como criterio para realizar más exámenes (CA125 a los tres meses y/o ecografía), pero no obstante, la mortalidad relacionada con el cáncer de ovario no fue significativamente diferente de la población no cribada. Los datos de estudios poblacionales grandes han demostrado que una variedad de otras afecciones no relacionadas con el cáncer pueden afectar los niveles de CA125, lo que puede explicar el escaso valor predictivo positivo de la detección de CA125 observado en ensayos prospectivos.

Para las mujeres con factores de alto riesgo (por ejemplo, mutaciones BRCA, antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario), generalmente se prefiere la salpingooforectomía bilateral de reducción de riesgo (RRSO) a la detección, ya que reduce la probabilidad de cáncer de mama, ovario, trompas de Falopio y peritoneal primario. Para aquellos que eligen aplazar o rechazar la RRSO, puede utilizarse la monitorización con CA125 y la ecografía transvaginal. Sin embargo, faltan pruebas sólidas que respalden este enfoque, ya que varios estudios prospectivos grandes en pacientes de alto riesgo han demostrado que estos métodos tienen un valor predictivo positivo bajo y no mejoran la mortalidad relacionada con el cáncer de ovario. Sin embargo, los estudios prospectivos en pacientes de alto riesgo también han demostrado que la detección con CA125 y la ecografía pueden mejorar la probabilidad de diagnóstico en un estadio

más temprano y la supervivencia de las pacientes que desarrollan cáncer de ovario. Al igual que en los pacientes de riesgo promedio, los análisis de datos de pacientes de alto riesgo sugieren que la interpretación de CA125 usando ROMA en lugar de un valor único mejora la sensibilidad y la probabilidad de detección.

En conclusión, hasta el momento y a pesar de los avances en diagnóstico y tecnología, no existe un método de *screening* para la detección del cáncer de ovario en estadios iniciales.

## Cáncer de mama

El cáncer de mama es el carcinoma más frecuente a nivel mundial y la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo. En Argentina, según los datos de GLOBOCAN y el Instituto Nacional del Cáncer, se diagnosticaron 21.558 casos nuevos y 6.380 muertes.

El objetivo del *screening* es reducir la mortalidad por cáncer de mama. Un concepto a tener en cuenta es la diferencia entre el *screening* o tamizaje poblacional en contexto de salud pública y el oportunista individual (la decisión individualizada de cada médico frente a una paciente en el consultorio).

El único método de *screening* que ha probado ser efectivo en el cumplimiento de este objetivo ha sido la mamografía.

Desde la década del 70 hasta la actualidad se han realizado estudios sobre *screening* mamográfico que involucraron a más de 650.000 mujeres, tanto en Europa como en Estados Unidos. Los ensayos clínicos más relevantes han reportado que el *screening* de mujeres entre 50 y 70 años ha reducido la mortalidad por cáncer de mama entre 20 y 30 %. Grandes estudios han apoyado esta evidencia demostrando similares beneficios,

por lo que en muchos países se han implementado programas de tamizaje poblacionales. Sin embargo, desde el momento en que se establecieron estos programas ha existido un intenso debate en relación con sus posibles beneficios y perjuicios. Los informes son muy variados en cuanto al contexto de cada programa, observando entre los posibles daños producidos por la mamografía, un aumento del sobrediagnóstico y sobretratamiento. Además, en comunidades donde se alcanzó alta participación y se realizaron programas de *screening* por más de 10 años, sólo se observó una modesta o ninguna declinación en la incidencia de carcinomas de mama avanzados. También existe incertidumbre acerca de cuáles son los grupos de edad adecuados a tamizar y del intervalo en que se debiera realizar la mamografía. Existe gran controversia en la interpretación de la evidencia disponible. En relación a esto, revisiones sistemáticas de algunos de los ensayos clínicos mas destacados y antiguos sobre programas de *screening*, han puesto en duda la efectividad de la mamografía para reducir la mortalidad por cáncer de mama, a partir de defectos metodológicos en su realización.

En la práctica habitual el examen mamario se realiza en mujeres sin ningún signo o síntoma de cáncer de mama para que la enfermedad se pueda detectar lo antes posible, lo que permite un tratamiento temprano para reducir la mortalidad y la morbilidad asociada a la enfermedad.

En una revisión de ensayos controlados y estudios de casos y controles que incluyeron examen clínico mamario como parte de la modalidad de detección, se encontró que la sensibilidad fue del 54 % y la especificidad del 94 %. No se han realizado ensayos aleatorios que comparen el examen mamario clínico vs ningún examen. La razón fundamental para realizar el examen clínico mamario es maximizar la detección más temprana de los cánceres de mama, sin embargo puede conducir a sobrediagnóstico y

generar en las pacientes angustia y ansiedad hasta obtener un resultado definitivo. La sociedad Argentina de Mastología recomienda el examen clínico anual realizado por especialista a partir de los 30 años.

Con respecto a la sugerencia de realización de autoexamen mamario, los datos de un gran ensayo aleatorizado han demostrado que no tiene ningún efecto en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama. En este estudio, 266.064 mujeres que no se sometían a exámenes mamográficos de rutina fueron aleatorizadas para recibir instrucción en autoexamen o ninguna. Después de 11 años de seguimiento, se observaron 135 muertes por cáncer de mama en el grupo que recibió instrucción y 131 en el grupo de control. Las tasas acumuladas de mortalidad por cáncer de mama no fueron significativamente diferentes entre los dos brazos. El número de lesiones mamarias benignas detectadas en el grupo de instrucción fue mayor que el en el grupo de control. Si bien debe aconsejarse a las pacientes sobre como realizar el autoexamen mamario, éste no ha demostrado ser útil como método de detección.

De las diversas modalidades de imágenes, la mamografía sigue siendo la más importante, ya que es la única que demuestra una reducción de la mortalidad. Una mamografía de *screening* debe involucrar dos imágenes de rayos X de cada mama, con incidencias craneocaudal y oblicuo-mediolateral. Los aspectos técnicos de la mamografía pueden afectar la calidad de los resultados de las pruebas de detección. Actualmente, la mamografía digital ha reemplazado a la mamografía convencional. En un estudio de 49.528 mujeres que se sometieron tanto a una mamografía digital como a una convencional, no se observó ninguna diferencia en la precisión general de los dos procedimientos. Sin embargo, la mamografía digital fue significativamente más precisa en mujeres más jóvenes con mamas densas, y hubo una tendencia no significativa hacia una mayor

precisión de la mamografía convencional en mujeres de 65 años o más. En otro ensayo de mujeres de 45 a 69 años asignadas al azar a una mamografía de detección convencional o digital, se demostró que este último procedimiento da como resultado una tasa más alta de detección de cáncer. Más recientemente, se vio que el uso combinado de mamografía digital junto con la tomosíntesis mejora la detección del cáncer y reduce las tasas de falsos positivos.

La presencia de tejido mamario denso disminuye la sensibilidad de la mamografía para detectar pequeñas lesiones y puede ocultar la visualización de un cáncer subyacente. Además, el tejido mamario denso medido por mamografía se reconoce cada vez más como un factor de riesgo importante para el cáncer de mama. Aproximadamente la mitad de todas las mujeres en edad de detección tienen tejido mamario denso. Debido a las limitaciones del *screening* mamográfico, especialmente en mujeres con mamas densas, se están explorando otras modalidades de imágenes para complementar la mamografía, más comúnmente la ecografía y la resonancia magnética. A diferencia del *screening* mamográfico, ambas tecnologías carecen de pruebas de ensayos controlados aleatorizados (ECA) de eficacia, aunque la ecografía se utiliza ampliamente en el ámbito del diagnóstico. La mayoría de los estudios clínicos de *screening* por ultrasonido han encontrado que el aumento de la detección del cáncer es más importante que con las mamografías en mujeres con mamas densas; sin embargo, pueden aumentar las recitaciones y las biopsias de lesiones benignas. Un gran estudio prospectivo en mujeres con mamas densas y riesgo elevado de cáncer de mama encontró que agregar la ecografía de detección a la mamografía identificó 4,3 cánceres adicionales por cada 1.000 mujeres examinadas, pero aumentó el número de resultados falsos positivos. Los estudios de

seguimiento posteriores mostraron resultados similares. Sin embargo, en mujeres con mamas densas, se encontró que la sensibilidad mamográfica era del 50 % y la sensibilidad de la mamografía más ecografía fue del 77,5 %.

Aunque existe una evidencia cada vez mayor de que la ecografía puede ser útil en la detección de cáncer de mama, como un complemento de la mamografía en la evaluación de mujeres con mamas densas, el uso rutinario de la ecografía como prueba de detección complementaria universal en mujeres con riesgo promedio no se recomienda.

Con respecto al momento de inicio del *screening*, se ha demostrado que la detección mamográfica y el tratamiento posterior disminuyen la mortalidad por cáncer de mama a partir de los 40 años, sin embargo las pautas de *screening* varían según las distintas guías y sociedades internacionales en lo que refiere a edad de inicio, frecuencia y discontinuación. La última actualización de las guías de NCCN respalda la recomendación de realización de mamografía de detección anual a partir de los 40 años, ya que da como resultado la mayor reducción de la mortalidad y mayor años de vida ganados. La Sociedad Argentina de Mastología (SAM) sugiere que se debería efectuar una mamografía de base a partir de los 35 años, y luego una por año a partir de los 40 años, en mujeres asintomáticas y sin antecedentes familiares de cáncer de mama. En caso de poseer antecedentes familiares, especialmente si presentaron esta enfermedad antes de los 50 años, los estudios mamográficos deberían comenzar diez años antes de la edad de presentación del caso.

Es importante señalar que los ECA que estudiaron los beneficios de la mamografía de detección utilizaron la mamografía convencional, a veces con una sola incidencia. Por lo tanto, es posible que no reflejen los resultados obtenidos con los avances modernos en imágenes. La

mamografía digital se ha mostrado para detectar más cánceres de mama en mujeres con mamas densas, lo cual es común en mujeres más jóvenes. Los estudios observacionales más recientes califican mejor la efectividad del cribado en el contexto de técnicas de imagen mejoradas.

Estudios de casos y controles han demostrado que los beneficios de la reducción de la mortalidad por cáncer de mama oscilan entre el 40 y el 45 %. Un metaanálisis de estudios observacionales de casos y controles encontró una reducción significativa en la mortalidad por cáncer de mama con el cribado mamográfico para mujeres de 40 a 79 años con una reducción de la mortalidad del 48 % (OR 0,52; IC del 95 %, 0,42-0,65), después ajuste para la autoselección. Los datos de un estudio canadiense mostraron una reducción de la mortalidad del 44 % (IC 33 %-55 %) entre las mujeres examinadas de 40 a 49 años, que fue similar a la reducción general de la mortalidad del 40 % (IC, 33 %-48 %) que se encuentran en mujeres de 40 a 79 años.

Los modelos de la Red de Modelos de Vigilancia e Intervención del Cáncer (CISNET) de 2009 demuestran una reducción de la mortalidad del 29 al 54 % (media del 39 %) para la detección anual en mujeres de 40 a 84 años. Los modelos CISNET de 2015, basados en mamografías de cribado digital, muestran un mayor beneficio en la reducción de la mortalidad. Los beneficios de realizar pruebas de detección en mujeres más jóvenes (40 años) son más favorables cuando se consideran desde la perspectiva de los años de vida salvados en comparación exclusivamente con la reducción de la mortalidad. Las mujeres de 40 años tienen el mayor número de años de vida en riesgo de perderse debido a la longevidad, aunque su riesgo de cáncer de mama es menor.

Los daños o el perfil de riesgo de las pruebas de detección del cáncer de mama se ponderan de manera diferente según las diferentes

organizaciones. Esta es una calificación muy subjetiva ya que hay datos limitados con respecto a la perspectiva de una mujer sobre los daños del cribado. Las recomendaciones de la práctica clínica que recomiendan retrasar la detección hasta los 50 años o más ponen un mayor énfasis en el riesgo de la mamografía de detección, específicamente los resultados falsos positivos y el sobrediagnóstico. La mayoría de las mujeres valora en gran medida la reducción de la mortalidad por cáncer de mama, mientras que muchas mujeres no consideran que los falsos positivos y el posible sobrediagnóstico sean un daño.

Un resultado de mamografía a menudo se considera falso positivo cuando provoca una prueba de imagen adicional y/o una biopsia en una anomalía que no es neoplásica. Los resultados falsos positivos pueden ocurrir a cualquier edad. Las recitaciones para estudios adicionales se resuelven mediante la obtención de nuevas imágenes mamográficas y/o ecografías. La gran mayoría resultan negativos y no requieren biopsia. Se ha visto que la frecuencia de recitaciones para nuevas imágenes es la misma por década, ya sea que los exámenes de detección comiencen a los 40 años o a los 50 años. A menos del 1 % de las mujeres examinadas por año se les recomendará una biopsia que resulte benigna, ya sea que la detección anual comience a las 40 o 50 años de edad. Una encuesta transversal de las actitudes de las mujeres hacia los falsos positivos encontró que las mujeres consideran los falsos positivos como una consecuencia aceptable.

El sobrediagnóstico es la detección de una afección mediante el cribado que no se habría manifestado con la atención habitual en ausencia de éste. Puede conducir a un sobretratamiento, que es el problema más grave. Es importante comprender que el sobrediagnóstico no influiría en la edad para iniciar el cribado o el intervalo de cribado. La anomalía

mamográfica que conduce a un posible sobrediagnóstico no desaparece sin tratamiento. Si la edad para iniciar el cribado se eleva de 40 a 45 o 50 años, o si el intervalo de cribado se alarga a bienal, el posible sobrediagnóstico se produciría en la siguiente mamografía que mostrara la anomalía en la imagen.

El sobrediagnóstico es difícil de medir, porque ni el médico, el patólogo ni el paciente pueden estar seguros de si la anomalía detectada mediante el cribado sería inofensiva o potencialmente mortal. Además, el sobrediagnóstico sugiere que el nivel o la calidad de diagnóstico por la atención habitual asintomática es óptimo. Las estimaciones varían ampliamente entre varios estudios (desde casi nada hasta un 54 %) debido a los métodos y parámetros de estimación, si se incluye o excluye el carcinoma ductal *in situ* (DCIS), la edad de la paciente y la duración del seguimiento.

Las estimaciones más fiables de sobrediagnóstico serían las de ECA en los que no se ofreció un cribado formal al grupo de control durante un período prolongado al final del período estudio. El ensayo aleatorizado de Malmo, en el que el grupo de cohorte de mayor edad no se examinó de forma rutinaria al final del ensayo, mostró una tasa de sobrediagnóstico del 10 % después de un seguimiento promedio de 15 años, que incluyó cáncer invasivo y DCIS. La tasa fue del 7 % para el cáncer invasivo. El National Breast Screening Studies en Canadá realizó dos ensayos aleatorizados que incluyeron un grupo de control que no recibió exámenes de rutina al final del ensayo. El período de seguimiento fue de 13 años. En el primer ensayo, en el que las mujeres tenían entre 40 y 49 años en el momento del reclutamiento, el sobrediagnóstico estimado fue del 14 %. En el segundo ensayo, en el que las mujeres tenían entre 50 y 59 años en el momento del reclutamiento, la tasa de sobrediagnóstico estimada fue del

11 %. Utilizando estos tres estudios, la revisión del Reino Unido estimó que el sobrediagnóstico (incluido el DCIS) era del 10,7 %. Sin embargo, estos estudios están limitados por su edad y el uso diferente de la mamografía de diagnóstico entre las mujeres que no se someten a exámenes de detección. El análisis del ensayo AGE del Reino Unido, que incluyó a mujeres de 40 a 49 años, mostró una tasa muy baja de sobrediagnóstico del 1 %, un valor similar a las estimaciones de Suecia para mujeres de 40 años. Un estudio de cribado basado en la población informado recientemente mostró una tasa de solo 0,3 % de sobrediagnóstico después de 12 años de seguimiento en las mujeres (n = 988090) y una reducción del 46 % en la mortalidad por cáncer de mama entre los asistentes. Las estimaciones directas del sobrediagnóstico para las mujeres estadounidenses sometidas a exámenes de detección muestran diferencias marcadas según la edad del diagnóstico, con menos del 1 % entre las mujeres premenopáusicas y el 22 % entre las mujeres de 80 años.

Otra consideración es el intervalo de tiempo entre los exámenes de detección. La realización de mamografías de detección anualmente frente a cada dos años sigue siendo controvertida. La mayoría de los estudios y modelos sugieren un beneficio incremental con la detección anual, especialmente entre mujeres más jóvenes y mujeres premenopáusicas. La evaluación de los beneficios frente al riesgo respalda firmemente el valor de las pruebas de detección y la importancia de seguir un programa de mamografías periódicas.

Se estima que la mortalidad por cáncer de mama es menor con las mamografías de detección anuales en comparación con las bienales. Además, las mamografías a menudo pueden detectar la lesión dos años antes de que el examen clínico mamario la descubra. Las tasas de cáncer de intervalo son más bajas entre las mujeres examinadas anualmente.

Para reducir la mortalidad por cáncer de mama, se cree que la detección anual es más beneficiosa.

Una evaluación del modelo CISNET de los beneficios de la detección de mujeres entre 40 y 49 años encontró que el uso de la mamografía digital anual salva un 30 % más de vidas y un 34 % más de años de vida que la mamografía digital bienal. Además, con la mamografía de detección digital anual, las muertes evitadas (0,6/1.000) son similares para las edades de 40 a 44 y de 45 a 49 años (0,7/1.000).

Se observó una disminución en la mortalidad específica por cáncer de mama en una cohorte de mujeres por cada mamografía anual adicional realizada 5 años antes del diagnóstico de cáncer de mama; esto enfatiza aún más la importancia de la mamografía anual. Los resultados de un análisis primario para estimar la asociación entre la incidencia de CDIS detectado por cribado y la subsecuente incidencia de cáncer de intervalo invasivo mostraron una tasa de detección de CDIS de 1,5 por 1.000 cribados y una reducción de un cáncer de intervalo invasivo por 1,5 a 3 casos de CDIS detectados.

Si bien el riesgo de falsos positivos es mayor con las mamografías anuales en comparación con las bienales, se cree que la menor mortalidad y morbilidad de la detección anual supera este daño.

Hay datos limitados de ECA con respecto al cribado de mujeres ancianas, porque la mayoría de los ensayos de cribado mamario tienen una edad de corte de 65 o 70 años. Sin embargo, los estudios observacionales y los modelos informáticos muestran un beneficio en la mortalidad entre los 80 y los 84 años de edad. Teniendo en cuenta la alta incidencia de cáncer de mama en la población anciana, las pautas de detección utilizadas para las mujeres de 40 años o más se recomiendan también para los ancianos.

Los médicos siempre deben usar el juicio al aplicar las pautas de detección. El beneficio de mortalidad de la mamografía de detección a menudo se retrasa de 5 a 7 años en los ECA que enfatizan la importancia de la esperanza de vida y la salud en general al considerar la edad para detener la detección. El cribado por mamografía debe individualizarse, sopesando sus posibles beneficios/riesgos en el contexto de la salud real del paciente y la longevidad estimada. Si un paciente tiene enfermedades comórbidas graves que limitan su esperanza de vida y no se produciría ninguna intervención en función de los resultados del cribado, entonces el paciente no debe someterse a un cribado, a pesar de su edad.

## Conclusiones

El objetivo de cualquier método de *screening* es disminuir la mortalidad de una determinada patología. Esto significa generar herramientas que sean aplicables a una población determinada y que sean factibles de realizar con los medios que se cuentan. Es importante poder diferenciar los conceptos de *screening* poblacional y *screening* individual oportunista o prevención en salud. En este último caso, cada médico debe tener la suficiente determinación para ofrecer o desaconsejar la realización de un determinado test o estudio en base a la evidencia disponible, aunque en la práctica habitual, muchas veces esto resulta complejo. Se le debe explicar a cada paciente los riesgos y beneficios de realizar un estudio y ante un determinado resultado, actuar en consecuencia.

Lamentablemente, en ginecología oncológica sólo unas pocas patologías cuentan con la posibilidad de realizar *screening* poblacional de detección temprana, por lo que se espera con ansias avances en diagnóstico y tecnología que permitan ofrecer una luz ante estas enfermedades.

La prevención cuaternaria tiene la finalidad de evitar los posibles daños ocasionados en la práctica habitual de la medicina, basándose en la evidencia científica disponible. Este nuevo concepto debe ser adoptado por el equipo médico y comprendido por el paciente. El término «primero no dañar» no sólo debe aplicarse al acto médico en si, sino también debe ser tenido en cuenta a la hora de la prevención, no olvidando que se está tratando con individuos sanos.

## Bibliografía recomendada

### PREVENCIÓN CUATERNARIA

ADAMS P, NOTTINGHAMSHIRE HNT. *NICE «do not do» recommendations*. London; 2013.

BENTZEN N. *An international glossary for general/family practice*. Vol. 12, Family Practice. WONCA; 2003; pp. 341-369.

BONACCORSO SN, STURCHIO JL. For and against: Direct to consumer advertising is medicalising normal human experience: Against. *BMJ*. 2002;324(7342):908-909. <<https://doi.org/10.1136/bmj.324.7342.908>>

BROTOS MUNTÓ F, CERECEDO PÉREZ MF, GONZÁLEZ GONZÁLEZ A, LÁZARO GÓMEZ MJ, LEÓN VÁZQUEZ F, LOBOS BEJARANO JM, et al. *Recomendaciones No Hacer. Grupo de trabajo de la semFYC para el proyecto Recomendaciones «No Hacer»*. Barcelona: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; 2014; pp. 1-24.

BROWN JB, WESTON WW, MCWILLIAM CL, FREEMAN TR, STEWART M. The Third Component: Finding Common Ground. In: Steward M, Brown JB, Weston WW, McWhinney IR, McWilliam CL, Freeman TR, editors. *Patient-Centered Medicine*, Third Edition: Transforming the Clinical Method. 3rd ed. London: Radcliffe Publishing Ltd; 2014; pp. 107-141.

CONRAD P. Medicalization and Social Control. *Annu Rev Sociol*. 1992;18(1):209-232. <<https://www.jstor.org/stable/2083452>>

- GÉRVAS CAMACHO J, GAVILÁN MORAL E, JIMÉNEZ DE GRACIA L. Prevención cuaternaria : es posible (y deseable) una asistencia sanitaria menos dañina. *AMF*. 2012;8(6):312-317. <[https://fmed.uba.ar/sites/default/files/2018-02/11\\_0.pdf](https://fmed.uba.ar/sites/default/files/2018-02/11_0.pdf)>
- HERNÁNDEZ R, FERNÁNDEZ C, BAPTISTA P. *Metodología de la investigación*. 6th ed. México: McGraw-Hill/Interamericana Editores; 2014.
- JAMOULLE M, ROLAND M. *Quaternary prevention*. Hong-Kong. Wonca Classif Com; 1995.
- JAMOULLE M. About Quaternary Prevention. *World B Fam Med*. 2015;4-6.
- JAMOULLE M. Quaternary prevention, an answer of family doctors to overmedicalization. *Int J Heal Policy Manag*. 2015;4(2):61-64. <<https://doi.org/10.15171/ijhpm.2015.24>>
- KAWACHI I, CONRAD P. Medicalization and the Farmacological Treatment of Blood Pressure. In: *Contested Ground: Public Purpose and Private Interest in the Regulation of Prescription Drugs*. New York: Oxford University Press; 1996; pp. 26-41.
- NORDIC FEDERATION OF GENERAL PRACTICE. Position Paper. Overmedicalization and related medical excess. Islandia; 2017; pp. 1-4.
- NYE RA. The evolution of the concept of medicalization in the late twentieth century. *J Hist Behav Sci*. 2003;39(2):115-129. <<https://doi.org/10.1002/jhbs.10108>>
- PANDVE H. Changing concept of disease prevention: From primordial to quaternary. *Arch Med Heal Sci*. 2014;2(2):254-256. <[DOI:10.4103/2321-4848.144366](https://doi.org/10.4103/2321-4848.144366)>
- PINEDA CAÑAR CA. Prevención Cuaternaria: una oportunidad para recuperar los fundamentos de la medicina.
- VIGNOLO J, VACAREZZA M, ALVAREZ C, SOSA A. Niveles de atención, de prevención y atención primaria de la salud. *Arch Med Int*. 2011;33(1):11-14. <[http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-423X2011000100003](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2011000100003)>

## CÁNCER DE CERVIX

- ARBYN M, KYRGIU M, SIMOENS C, RAIFU AO, KOLIOPOULOS G, MARTIN HIRSCH P, PRENDIVILLE W, PARASKEVAIDIS E. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1284. <<https://doi.org/10.1136/bmj.a1284>>
- ARBYN M, RONCO G, ANTTILA A, MEIJER CJ, POLJAK M, OGILVIE G, KOLIOPOULOS G, NAUCLER P, SANKARANARAYANAN R, PETO J. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012;30(suppl 5):F88-F99. <<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.095>>
- ARBYN M, SASIENI P, MEIJER CJ, CLAVEL C, KOLIOPOULOS G, DILLNER J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine*. 2006;24(suppl 3):S3/78-89. <<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.117>>
- ARBYN M, VERDOODT F, SNIJDERS PJF, VERHOEF VMJ, SUONIO E, DILLNER L, MINOZZI S, BELLISARIO C, BANZI R, ZHAO FH, HILLEMANN S, ANTTILA A. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):172-183. <[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70570-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70570-9)>
- ARROSSI S, THOUYARET L, HERRERO R, CAMPANERA A, MAGDALENO A, CUBERLI M, BARLETTA P, LAUDI R, ORELLANA L, EMA STUDY TEAM. Effectiveness of HPV self-collection offered by community health workers at home visits to increase screening uptake (EMA study): A cluster randomized trial. *Lancet Glob Health*. 2015;3(2):e85-94. <[https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(14\)70354-7](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(14)70354-7)>
- ARROSSI S, THOUYARET L, LAUDI R, MARÍN O, RAMÍREZ J, PAOLINO M, HERRERO R, CAMPANERA A. Implementation of HPV-testing for cervical cancer screening in programmatic contexts: The Jujuy demonstration project in Argentina. *Int J Cancer*. 2015;137(7):1709-1718. <<https://doi.org/10.1002/ijc.29530>>
- ASCUS-LSIL TRIAGE STUDY (ALTS) GROUP. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(6):1393-1400. <<https://doi.org/10.1067/mob.2003.462>>
- BOSCH FX, LORINCZ A, MUNOZ N, MEIJER CJ, SHAH KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244-265. <<https://doi.org/10.1136/jcp.55.4.244>>
- CADMAN L, ASHDOWN-BARR L, WALLER J, SZAREWSKI A. Attitudes towards cytology and human papillomavirus self-sample collection for cervical screening among Hindu women in London, UK: a mixed methods study. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2015;41(1):38-47. <<https://doi.org/10.1136/jfprhc-2013-100705>>

- CASTELLSAGUÉ X, DÍAZ M, DE SANJOSÉ S, MUÑOZ N, HERRERO R, FRANCESCHI S, PEELING RW, ASHLEY R, SMITH JS, SNIJDERS PJ, MEIJER CJ, BOSCH FX; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER MULTICENTER CERVICAL CANCER STUDY GROUP. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(5):303-315. <<https://doi.org/10.1093/jnci/djj067>>
- THE NHS CANCER SCREENING PROGRAMMES. Cervical Screening Programme, England: 2008-2009.
- CHAN B, MELNIKOW J, SLEE C, ARELLANES R, SAWAYA G. Posttreatment human papillomavirus testing for recurrent cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(4):422.e1-9. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.11.031>>
- CLAVEL C, MASURE M, BORY JP, PUTAUD I, MANGEONJEAN C, LORENZATO M, GABRIEL R, QUEREUX C, BIREMBAUT P. Hybrid Capture II-based human papillomavirus detection, a sensitive test to detect in routine high-grade cervical lesions: a preliminary study on 1518 women. *Br J Cancer.* 1999;80(9):1306-1311. <<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690523>>
- CUZICK J, ARBYN M, SANKARANARAYANAN R, TSU V, RONCO G, MAYRAND MH, DILLNER J, MEIJER CJ. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine.* 2008;26(suppl 10):K29-41. <<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.06.019>>
- CUZICK J, CLAVEL C, PETRY KU, MEIJER CJ, HOYER H, RATNAM S, SZAREWSKI A, BIREMBAUT P, KULASINGAM S, SASIENI P, IFTNER T. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer.* 2006;119(5):1095-1101. <<https://doi.org/10.1002/ijc.21955>>
- CUZICK J, SZAREWSKI A, MESHER D, CADMAN L, AUSTIN J, PERRYMAN K, HO L, TERRY G, SASIENI P, DINA R, SOUTTER WP. Long-term follow-up of cervical abnormalities among women screened by HPV testing and cytology- Results from the Hammersmith study. *Int J Cancer.* 2008;122(10):2294-2300. <<https://doi.org/10.1002/ijc.23339>>
- DARLIN L, BORGFELDT C, FORSLUND O, HÉNIC E, HORTLUND M, DILLNER J, KANNISTO P. Comparison of use of vaginal HPV self-sampling and offering flexible appointments as strategies to reach long-term non-attending women in organized cervical screening. *J Clin Virol.* 2013;58(1):155-160. <<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.06.029>>
- DATTA S, KOUTSKY L, RATELLE S. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cytology in Women Screened for Cervical Cancer in the United States, 2003-2005. *Ann*

- Intern Med.* 2008;148(7):493-500. <<https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-7-200804010-00004>>
- DILLNER J, REBOLJ M, BIREMBAUT P, PETRY KU, SZAREWSKI A, MUNK C, DE SANJOSE S, NAUCLER P, LLOVERAS B, KJAER S, CUZICK J, VAN BALLEGOOIJEN M, CLAVEL C, IFTNER T. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ.* 2008;337:a1754. <<https://doi.org/10.1136/bmj.a1754>>
- FLORES Y, BISHAI D, LAZCANO E, SHAH K, LÖRINCZ A, HERNÁNDEZ M, SALMERÓN J. Improving cervical cancer screening in Mexico: results from the Morelos HPV Study. *Salud Publica Mex.* 2003;45(suppl 3):S388-398. <<https://doi.org/10.1590/s0036-36342003000900013>>
- GÖK M, HEIDEMAN DA, VAN KEMENADE FJ, BERKHOF J, ROZENDAAL L, SPRUYT JW, VOORHORST F, BELIËN JA, BABOVIC M, SNIJDERS PJ, MEIJER CJ. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ.* 2010;340:c1040. <<https://doi.org/10.1136/bmj.c1040>>
- GUIDO R. Guidelines for Screening and Treatment of Cervical Disease in the Adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2004;17(5):303-331. <<https://doi.org/10.1016/j.jpag.2004.07.008>>
- HEALTH COUNCIL OF THE NETHERLANDS. Population screening for cervical cancer. The Hague: Health Council of the Netherlands; 2011.
- HERRERO R, FERRECCIO C, SALMERÓN J, ALMONTE M, SÁNCHEZ GI, LAZCANO PONCE E, JERÓNIMO J. New approaches to cervical cancer screening in Latin America and the Caribbean. *Vaccine.* 2008;26(suppl 11):L49-58. <<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.05.025>>
- IARC WHO. Handbooks of Cancer Prevention Vol10 Cervix Cancer Screening. Lyon: IARC Press; 2005.
- KITCHENER HC, GILHAM C, SARGENT A, BAILEY A, ALBROW R, ROBERTS C, DESAI M, MATHER J, TURNER A, MOSS S, PETO J. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur J Cancer.* 2011;47(6):864-871. <<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.01.008>>
- KYRGIU M, KOLIOPOULOS G, MARTIN-HIRSCH P, ARBYN M, PRENDIVILLE W, PARASKEVAIDIS E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006;367:489-498. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68181-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68181-6)>

- LAZCANO PONCE E, LORINCZ AT, CRUZ VALDEZ A, SALMERÓN J, URIBE P, VELASCO MONDRAGÓN E, NEVAREZ PH, ACOSTA RD, HERNÁNDEZ AVILA M. Self-collections for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention (MARCH): a community-based randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9806):1868-1873. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61522-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61522-5)>
- LAZCANO PONCE E, LÖRINCZ AT, SALMERÓN J, FERNÁNDEZ I, CRUZ A, HERNÁNDEZ P, MEJIA I, HERNÁNDEZ AVILA M. A pilot study of HPV DNA and cytology testing in 50,159 women in the routine Mexican Social Security Program. *Cancer Causes Control*. 2010;21(10):1693-1700. <<https://doi.org/10.1007/s10552-010-9598-2>>
- LEINONEN M, NIEMINEN P, KOTANIEMI TALONEN L, MALILA N, TARKKANEN J, LAURILA P, ANTTILA A. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(23):1612-1623. <<https://doi.org/10.1093/jnci/djp367>>
- MOLANO M, VAN DEN BRULE A, PLUMMER M, WEIDERPASS E, POSSO H, ARSLAN A, MEIJER CJ, MUÑOZ N, FRANCESCHI S. HPV Study Group. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol*. 2003;158(5):486-94. <<https://doi.org/10.1093/aje/kwg171>>
- MOSCICKY A, COX J. Practice improvement in cervical screening and management Symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. *J Low Genit Tract Dis*. 2010;14(1):73-80. <<https://doi.org/10.1097%2FJgt.0b013e3181cec411>>
- NATIONAL CERVICAL SCREENING PROGRAM. Medical Services Advisory Committee recommendations. Australia: Australian Government-Department of Health; 2015.
- OPS-OMS. Directrices de la OMS sobre detección y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino. Washington DC: OPS; 2013.
- PERRIN KK, DALEY EM, NAOOM SF, PACKING-EBUEN JL, RAYKO HL, MCFARLANE M, MCDERMOTT RJ. Women's reactions to HPV diagnosis: insights from in depth interviews. *Women Health*. 2006;43(2):93-110. <[https://doi.org/10.1300/j013v43n02\\_06](https://doi.org/10.1300/j013v43n02_06)>
- PROGRAMA NACIONAL DE PREVENCIÓN DE CÁNCER CERVICOUTERINO. Datos epidemiológicos. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación.
- RACEY CS, WITHROW DR, GESINK D. Self-collected HPV testing improves participation in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Can J Public Health*. 2013;104(2):e159-166. <<https://doi.org/10.1007/bf03405681>>

- RIJKAART DC, BERKHOF J, VAN KEMENADE FJ, COUPE VM, ROZENDAAL L, HEIDEMAN DA, VERHEIJEN RH, BULK S, VERWEIJ W, SNIJDERS PJ, MEIJER CJ. HPV DNA testing in population-based cervical screening (VUSA-Screen study): results and implications. *Br J Cancer*. 2012;106(5):975-981. <<https://doi.org/10.1038/bjc.2011.581>>
- RIVERA R, AGUILERA J, LARRAÍN, A. Epidemiología del Virus Papiloma Humano (HPV). *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2002;67(6):501-506. <<http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262002000600013>>
- RONCO G, DILLNER J, ELFSTRÖM KM, TUNESI S, SNIJDERS PJF, ARBYN M, KITCHENER H, SEGNAN N, GILHAM C, ROSSI PG, BERKHOF, PETO J, MEIJER CJLM, THE INTERNATIONAL HPV SCREENING WORKING GROUP. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2013;383(9916):524-532. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62218-7)>
- RONCO G, GIORGI-ROSSI P, CAROZZI F, CONFORTINI M, DALLA PALMA P, DEL MISTRO A, GHIRINGHELLO B, GIRLANDO S, GILLIO-TOS A, DE MARCO L, NALDONI C, PIEROTTI P, RIZZOLO R, SCHINCAGLIA P, ZORZI M, ZAPPA M, SEGNAN N, CUZICK J. New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(3):249-257. <[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70360-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70360-2)>
- SANKARANARAYANAN R, BUDUKH AM, RAJKUMAR R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bull World Health Organ*. 2001; 79:954-962.
- SASIENI P, ADAMS J, CUZICK J. Benefits of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer*. 2003;89(1):88-93. <<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600974>>
- SASIENI P, CUZICK J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ*. 2009;339:b2968. <<https://doi.org/10.1136/bmj.b2968>>
- SHARPE P, BRANDT H, MCCREE D. Knowledge and beliefs about abnormal pap test results and HPV among women with high-risk HPV: results from in-depth interviews. *Women Health*. 2005;42(2):107-133. <[https://doi.org/10.1300/j013v42n02\\_07](https://doi.org/10.1300/j013v42n02_07)>
- SHERMAN ME, LORINCZ AT, SCOTT DR, WACHOLDER S, CASTLE PE, GLASS AG, MIELZYNSKA-LOHNAS I, RUSH BB, SCHIFFMAN M. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(1):46-52. <<https://doi.org/10.1093/jnci/95.1.46>>

- THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. First Cervical Cancer Screening Delayed Until Age 21. 2009. <<https://www.thebodypro.com/article/first-cervical-cancer-screening-delayed-age-21>>
- VIRTANEN A, NIEMINEN P, LUOSTARINEN T, ANTTILA A. Self-sample HPV tests as an intervention for nonattendeas of cervical cancer screening in Finland: a randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(9):1960-1969. <<https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-11-0307>>
- WRIGHT TC JR, SCHIFFMAN M, SOLOMON D, COX JT, GARCIA F, GOLDIE S, HATCH K, NOLLER KL, ROACH N, RUNOWICZ C, SASLOW D. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol.* 2004;103(2):304-309. <<https://doi.org/10.1097/01.aog.0000109426.82624.f8>>
- ZHAO FH, LIN MJ, CHEN F, HU SY, ZHANG R, BELINSON JL, SELLORS JW, FRANCESCHI S, QIAO YL, CASTLE PE. Cervical Cancer Screening Group in China. Performance of high-risk human papillomavirus DNA testing as a primary screen for cervical cancer: a pooled analysis of individual patient data from 17 population-based studies from China. *LANCET ONCOL.* 2010;11(12):1160-1171. <[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\)70256-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70256-4)>

#### CÁNCER DE ENDOMETRIO

- ALCÁZAR JL, GASTÓN B, NAVARRO B, SALAS R, ARANDA J, GUERRIERO S. Transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for preoperative assessment of myometrial infiltration in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(6):e86. <<https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e86>>
- ALCÁZAR JL, OROZCO R, MARTINEZ ASTORQUIZA CORRAL T, JUEZ L, UTRILLA LAYNA J, MÍNGUEZ JA, JURADO M. Transvaginal ultrasound for preoperative assessment of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(4):405-413. <<https://doi.org/10.1002/uog.14905>>
- BARRY JA, AZIZIA MM, HARDIMAN PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):748-758. <<https://doi.org/10.1093/humupd/dmu012>>
- COLOMBO N, CREUTZBERG C, AMANT F, BOSSE T, GONZÁLEZ MARTÍN A, LEDERMANN J, MARTH C, NOUT R, QUERLEU D, MIRZA MR, SESSA C, ESMO-ESGO-ESTRO ENDOMETRIAL CONSENSUS

- CONFERENCE WORKING GROUP. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(1):16-41. <<https://doi.org/10.1093/annonc/mdv484>>
- ESPOSITO K, CHIODINI P, CAPUANO A, BELLASTELLA G, MAIORINO MI, GIUGLIANO D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine*. 2014;45:28-36. <<https://doi.org/10.1007/s12020-013-9973-3>>
- FISHER B, COSTANTINO JP, WICKERHAM DL, REDMOND CK, KAVANAH M, CRONIN WM, VOGEL V, ROBIDOUX A, DIMITROV N, ATKINS J, DALY M, WIEAND S, TAN-CHIU E, FORD L, WOLMARK N. Tamoxifen for Prevention of Breast Cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Ins*. 1998;90(18):1371-1388. <<https://doi.org/10.1093/jnci/90.18.1371>>
- KOLHE S. Management of abnormal uterine bleeding – focus on ambulatory hysteroscopy. *Int J Womens Health*. 2018;10:127-136. <<https://doi.org/10.2147/ijwh.s98579>>
- LANCASTER JM, POWELL CB, CHEN LM, RICHARDSON DL, SGO CLINICAL PRACTICE COMMITTEE. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol*. 2015;136(1):3-7. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.09.009>>
- RYAN NAJ, GLAIRE MA, BLAKE D, CABRERA DANDY D, EVANS DG, CROSBIE EJ. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genet Med*. 2019;21(10):2167-2180. <<https://doi.org/10.1038/s41436-019-0536-8>>
- SGO CLINICAL PRACTICE ENDOMETRIAL CANCER WORKING GROUP, BURKE WM, ORR J, LEITAO M, SALOM E, GEHRIG P, OLAWAIYE AB, BREWER M, BORUTA D, VILLELLA J, HERZOG T, ABU SHAHIN F, SOCIETY OF GYNECOLOGIC ONCOLOGY CLINICAL PRACTICE COMMITTEE. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol*. 2014;134(2):385-392. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.05.018>>
- SJÖGREN LL, MØRCH LS, LØKKEGAARD E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas*. 2016;91:25-35. <<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.013>>
- TORRE LA, ISLAMI F, SIEGEL RL, WARD EM, JEMAL A. Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(4):444-457. <<https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-16-0858>>

## CÁNCER DE OVARIO

- BETTIO M, CARVALHO RN, DIMITROVA N, DYBA T, FLEGO M, GIUSTI F, MARTOS C, NEAMTIU L, NICHOLSON N, RANDI G, NICHOLL C. 1642PD Measuring the cancer burden in Europe: The European Cancer Information System (ECIS). *Ann Oncol*. 2019;30(5):v675. <<https://doi.org/10.1093/annonc/mdz263.014>>
- BHARWANI N, REZNEK RH, ROCKALL AG. Ovarian cancer management: the role of imaging and diagnostic challenges. *Eur J Radiol*. 2011;78(1):41-51. <<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.11.039>>
- CHO JE, NEZHAT F. Chapter 78: Adnexal mass: evaluation and treatment. In: *Textbook of Gynaecological Oncology*. ESGO; 2016.
- COCCIA ME, RIZZELLO F, ROMANELLI C, CAPEZZUOLI T. Adnexal masses: what is the role of ultrasonographic imaging? *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(5):843-854. <<https://doi.org/10.1007/s00404-014-3327-0>>
- COHEN JG, WHITE M, CRUZ A, FARIAS-EISNER R. In 2014, can we do better than CA125 in the early detection of ovarian cancer? *World J Biol Chem*. 2014;5(3):286-300. <<https://doi.org/10.4331/wjbc.v5.i3.286>>
- COLOMBO N, CREUTZBERG C, AMANT F, BOSSE T, GONZÁLEZ MARTÍN A, LEDERMANN J, MARTH C, NOUT R, QUERLEU D, MIRZA MR, SESSA C, ESMO-ESGO-ESTRO ENDOMETRIAL CONSENSUS CONFERENCE WORKING GROUP. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(1):16-41. <<https://doi.org/10.1093/annonc/mdv484>>
- FERRARO S, BRAGA F, LANZONI M, BORACCHI P, MARIO BIGANZOLI E, PANTEGHINI M. Serum human epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Pathol*. 2013;66(4):273-281. <<https://doi.org/10.1136/jclinpath-2012-201031>>
- FOTOPOULOU C, SEHOULI J, EWALD-RIEGLER N, GREGORIO N, REUSS A, RICHTER R, MAHNER S, KOMMOSS F, SCHMALFELDT B, FEHM T, HANKER L, WIMBERGER P, CANZLER U, PFISTERER J, KOMMOSS S, HAUPTMANN S, BOIS A, ROBOT INVESTIGATORS. The value of serum ca125 in the diagnosis of borderline tumors of the ovary: a subanalysis of the Prospective Multicenter ROBOT Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(7):1248-1252. <<https://doi.org/10.1097/igc.0000000000000476>>
- GUPTA KK, GUPTA VK, WENDEL NAUMANN R. Ovarian cancer: screening and future directions. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(1):195-200. <<https://doi.org/10.1136/ijgc-2018-000016>>
- HAGGERTY AF, HAGEMANN AR, CHU C, SIEGELMAN ES, RUBIN SC. Correlation of pelvic magnetic resonance imaging diagnosis with pathology for indeterminate

- adnexal masses. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(7):1215-1221. <https://doi.org/10.1097/igc.000000000000203>
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Globocan 2020. <https://gco.iarc.fr/today/home>
- JAVDEKAR R, MAITRA N. Risk of malignancy index (RMI) in evaluation of adnexal mass. *J Obstet Gynecol India*. 2015;65(2):117-121. <https://doi.org/10.1007/s13224-014-0609-1>
- MACUKS R, BAIDEKALNA I, DONINA S. An ovarian cancer malignancy risk index composed of HE4, CA125, ultrasonographic score, and menopausal status: use in differentiation of ovarian cancers and benign lesions. *Tumour Biol*. 2012;33(5):1811-1817. <https://doi.org/10.1007/s13277-012-0440-1>
- MENON U, GRIFFIN M, GENTRY-MAHARAJ A. Ovarian cancer screening—current status, future directions. *Gynecol Oncol*. 2014;132(2):490-495. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.11.030>
- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Ovarian Cancer. Version 6.2021.
- ROSSI A, BRAGHIN C, SOLDANO F, ISOLA M, CAPODICASA V, LONDERO AP, FORZANO L, MARCHESONI D. A proposal for a new scoring system to evaluate pelvic masses: Pelvic Masses Score (PMS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;157(1):84-88. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.02.009>
- VAN CALSTER B, VAN HOORDE K, FROYMAN W, KAIJSER J, WYNANTS L, LANDOLFO C, ANTHOULAKIS C, VERGOTE I, BOURNE T, TIMMERMAN D. Practical guidance for applying the ADNEX model from the IOTA group to discriminate between different subtypes of adnexal tumors. *Facts Views Vis Obgyn*. 2015;7(1):32-41.

#### CÁNCER DE MAMA

- AUTIER P, BONIOL M, MIDDLETON R, et al. Advanced breast cancer incidence following population-based mammographic screening. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1726-1735. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq633>
- AUTIER P, BONIOL M, SMANS M, et al. Statistical analyses in Swedish randomised trials on mammography screening and in other randomized trials on cancer screening: a systematic review. *J R Soc Med*. 2015;108(11):440-450. <https://doi.org/10.1177/0141076815593403>
- BJURSTAM N, BJÖRNELD L, WARWICK J, SALA E, DUFFY SW, NYSTRÖM L, et al. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer*. 2003;97(10):2387-2396. <https://doi.org/10.1002/cncr.11361>

- BJURSTARM N, BJÖRNELD L, DUFFY W, et al. Updated Results of the Gothenburg Trial of Mamographic Screening. *Cancer*. 2016;122(12):1832-1835. <<https://doi.org/10.1002/cncr.29975>>
- BLEYER A, WELCH HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med*. 2012;367(21):1998-2005. <<https://doi.org/10.1056/nejmoa1206809>>
- BRAITHWAITE D, WALTER L, IZANO M, et al. Benefits and Harms of Screening Mammography by Comorbidity and Age: A Qualitative Synthesis of Observational Studies and Decision Analyses. *J Gen Intern Med*. 2016;31(5):561-572. <<https://doi.org/10.1007/s11606-015-3580-3>>
- BROEDERS M, MOSS S, NYSTRÖM L, NJOR S, JONSSON H, PAAP E, MASSAT N, DUFFY S, LYNGE E, PACI E, EUROSREEN WORKING GROUP. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen*. 2012;19(Suppl 1):14-25. <<https://doi.org/10.1258/jms.2012.012078>>
- COLDMAN AJ, PHILLIPS N, OLIVOTTO IA, GORDON P, WARREN L, KAN L. Impact of changing from annual to biennial mammographic screening on breast cancer outcomes in women aged 50-79 in British Columbia. *J Med Screen*. 2008;15(4):182-187. <<https://doi.org/10.1258/jms.2008.008064>>
- DE GLAS N, DE CRAEN A, BASTIAANNET E, et al. Effect of implementation of the mass breast cancer screening programme in older women in the Netherlands: population based study. *BMJ*. 2014;349:g5410. <<https://doi.org/10.1136/bmj.g5410>>
- DESANTIS CE, BRAY F, FERLAY J, LORTET-TIEULENT J, ANDERSON BO, JEMAL A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(10):1495-1506. <<https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-15-0535>>
- DUFFY S, YEN MING-FANG A, CHEN T, et al. Long-term benefits of breast screening. *Breast Cancer Manage*. 2102;1:31-38. <<https://doi.org/10.2217/bmt.12.8>>
- FERLAY J, SOERJOMATARAM I, ERVIK M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. International Agency for Research on Cancer; 2014.
- GINSBURG O, YIP CH, BROOKS A, CABANES A, CALEFFI M, DUNSTAN YATACO JA, et al. Breast cancer early detection: A phased approach to implementation. *Cancer*. 2020;126(Suppl 10):2379-2393. <<https://doi.org/10.1002/cncr.32887>>
- GIORDANO L, VON KARSA L, TOMATIS M, et al. Mammographic screening programmes in Europe: organization, coverage and participation. *J Med Screen*. 2012;19(Suppl 1):72-82. <<https://doi.org/10.1258/jms.2012.012085>>

- GØTZSCHE P, NIELSEN M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD001877. <<https://doi.org/10.1002%2F14651858.CD001877.pub5>>
- HABBEMA JD, VAN OORTMARSSSEN GJ, VAN PUTTEN DJ, LUBBE JT, VAN DER MAAS PJ. Age-specific reduction in breast cancer mortality by screening: an analysis of the results of the Health Insurance Plan of Greater New York study. *J Natl Cancer Inst.* 1986;77(2):317-320.
- HARRIS R, YEATTS J, KINSINGER L. Breast cancer screening for women ages 50 to 69 years a systematic review of observational evidence. *Prev Med.* 2011;53:108-114. <<https://doi.org/10.1016/j.yjmed.2011.07.004>>
- HUMPHREY L, HELFAND M, CHAN B, WOOLF SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002;137(5):347-360. <[https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-5\\_part\\_1-200209030-00012](https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-5_part_1-200209030-00012)>
- ILBAWI AM, VELAZQUEZ BERUMEN A. World Health Organization List of Priority Medical Devices for Cancer Management to Promote Universal Coverage. *Clin Lab Med.* 2018;38(1):151-160. <<https://doi.org/10.1016/j.cll.2017.10.012>>
- JØRGENSEN K, GØTZSCHE P. Overdiagnosis in publicly organized mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ.* 2009;339:b2587. <<https://doi.org/10.1136/bmj.b2587>>
- LAUBY SECRETAN B, SCOCCIANTI C, LOOMIS D, et al. Breast-Cancer Screening – Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2353-2358. <[DOI:10.1056/NEJMs1504363](https://doi.org/10.1056/NEJMs1504363)>
- LEE S, BOSCARDIN W, STIJACIC-CENZER I, et al. Time Lag to Benefit After Screening for Breast and Colorectal Cancer: Meta-analysis of Survival data from the United States, Sweden, United Kingdom and Denmark. *BMJ.* 2013;346:e8441. <<https://doi.org/10.1136/bmj.e8441>>
- MARMOT M, ALTMAN D, CAMERON D, et al. The benefits and harms of breast cancers creening: an independent review. *Br J Cancer.* 2013;108(11):2205-2240. <<https://doi.org/10.1038/bjc.2013.177>>
- MILLER A, WALL C, BAINES J et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomized screening trial. *BMJ.* 2014;348:g366. <<https://doi.org/10.1136/bmj.g366>>
- MOSS S, WALE C, SMITH R, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years follow-up: a

- randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1123–1132. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00128-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00128-x)
- MOSS SM, NYSTRÖM L, JONSSON H, PACI E, LYNGE E, NJOR S, BROEDERS M, EUROSREEN WORKING GROUP. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of trend studies. *J Med Screen.* 2012;19(Suppl 1):26-32. <https://doi.org/10.1258/jms.2012.012079>
- MYERS E, MOORMAN P, GIERISCH J, et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening. A Systematic Review. *JAMA.* 2015;314(15):1615-1634. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.13183>
- NELSON H, TYNE K, NAIK A, BOUGATSOS C, CHAN BK, HUMPHREY L. Screening for breast cancer: Systematic evidence review update for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151(10):727–W242. <https://doi.org/10.1059%2F0003-4819-151-10-200911170-00009>
- NJOR S, NYSTRÖM L, MOSS S, PACI E, BROEDERS M, SEGNA N, LYNGE E, EUROSREEN WORKING GROUP. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *J Med Screen.* 2012;19(Suppl 1):33-41. <https://doi.org/10.1258/jms.2012.012080>
- NYSTROM L, ANDERSSON I, BJURSTAM N, FRISSELL J, NORDENSKJÖLD B, RUTQVIST LE. Long-term effects of mammography screening. *Lancet.* 2002;359(9310):909–919. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)08020-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08020-0)
- OEFFINGER K, FONTHAM E, ETZIONI R, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA.* 2015;314(15):1599-1614. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12783>
- PACE L, KEATING N. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA.* 2014;311(13):1327-1335. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.1398>
- PARVINEN I, CHIU S, PYLKKANEN L, KLEMI P, IMMONEN-RÄIHÄ P, KAUHAVA L, MALILA N, HAKAMA M. Effects of annual vs triennial mammography interval on breast cancer incidence and mortality in ages 40-49 in Finland. *Br J Cancer.* 2011;105(9):1388-1391. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.372>
- PERRY N, BROEDERS M, DE WOLF C, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition-summary document. *Ann Oncol.* 2008;19(4):614-622. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm481>
- ROSITCH AF, UNGER-SALDANA K, DEBOER RJ, NG'ANG'A A, WEINER BJ. The role of dissemination and implementation science in global breast cancer control

- programs: Frameworks, methods, and examples. *Cancer*. 2020;126(Suppl 10): 2394-2404. <<https://doi.org/10.1002/cncr.32877>>
- SARDANELLI F, AASE H, ALVAREZ M, et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol*. 2017;27(7):2737-2743. <<https://doi.org/10.1007/s00330-016-4612-z>>
- SENKUS E, KYRIAKIDES S, OHNO S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl 5):v8-v30. <<https://doi.org/10.1093/annonc/mdv298>>
- SHAPIRO S, COLEMAN E, BROEDERS M, et al. Breast cancer screening programmes in 22 countries: current policies, administration and guidelines. *Int J Epidemiol*. 1998;27(5):735-742. <<https://doi.org/10.1093/ije/27.5.735>>
- SIU AL, US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2016;164(4):279-296. <<https://doi.org/10.7326/m15-2886>>
- TABAR L, FAGERBERG G, CHEN HH, DUFFY SW, SMART CR, GAD A, SMITH RA. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer*. 1995;75(10):2507-2517. <[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19950515\)75:10%3C2507::aid-cncr2820751017%3E3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950515)75:10%3C2507::aid-cncr2820751017%3E3.0.co;2-h)>
- TONELLI M, CONNOR GORBER S, JOFFRES M, DICKINSON J, SINGH H, LEWIN G, BIRTHWHISTLE R, FITZPATRICK-LEWIS D, HODGSON N, CILISKA D, GAULD M, LIU YY, CANADIAN TASK FORCE ON PREVENTIVE HEALTH CARE. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ*. 2011;183(17):1991-2001. <<https://doi.org/10.1503/cmaj.110334>>
- VELAZQUEZ BERUMEN A, JIMENEZ MOYAO G, RODRIGUEZ NM, ILBAWI AM, MIGLIORE A, SHULMAN LN. Defining priority medical devices for cancer management: a WHO initiative. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):e709-e719. <[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30658-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30658-2)>
- WILD CP, WEIDERPASS E, STEWART BW (eds.). *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020.

ZAHL P, MÆHLEN J. Overdiagnosis of breast cancer after 14 years of mammography screening. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2012;132(4):414–417.  
<<https://doi.org/10.4045/tidsskr.11.0195>>

