

# UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Programa de Doctorado: Investigación En Cirugía y  
Especialidades Médico-Quirúrgicas



TESIS DOCTORAL

## **PREVENCION SECUNDARIA DEL CANCER CERVICAL INVASIVO EN ASTURIAS**

### **HISTORIA CITOLOGICA DE LAS MUJERES DIAGNOSTICADAS DE CANCER CERVICAL INVASIVO EN ASTURIAS**

**Marta M<sup>a</sup> Castillo Núñez**

Oviedo, 2015

# UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Programa de Doctorado: Investigación En Cirugía y  
Especialidades Médico-Quirúrgicas



TESIS DOCTORAL

**PREVENCION SECUNDARIA DEL CANCER CERVICAL  
INVASIVO EN ASTURIAS**

**HISTORIA CITOLOGICA DE LAS MUJERES  
DIAGNOSTICADAS DE CANCER CERVICAL INVASIVO  
EN ASTURIAS**

**Marta M<sup>a</sup> Castillo Núñez**

Oviedo, 2015



## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Prevención secundaria del cáncer cervical invasivo. Historia citológica de las mujeres diagnosticadas de cáncer cervical invasivo en Asturias.	Inglés: Secondary prevention of invasive cervical cancer. Screening history of women diagnosed with invasive cervical cancer in Asturias.
2.- Autor	
Nombre: <b>Marta María Castillo Núñez</b>	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Investigación en Cirugía y Especialidades Médicos-Quirúrgicas.	
Órgano responsable: Investigación en Cirugía y Especialidades Médicos-Quirúrgicas. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo.	

### RESUMEN (en español)

#### Introducción

En muchos países desarrollados se ha reducido la mortalidad por cáncer cervical gracias a la aplicación de programas de cribado con citología cervicovaginal con base poblacional y coberturas elevadas.

Asturias es una de las comunidades españolas con mayor incidencia de cáncer de cérvix. El cribado ofrecido es de carácter oportunista.

En España, donde el cribado de cérvix no se ha centralizado, las estrategias de control de calidad, monitorización de la cobertura y de la calidad e identificación de puntos de mejora han sido también irregulares y son pocos los estudios que evalúan los cribados.

#### Objetivo

Evaluar el impacto de la ausencia de cribado en la incidencia de Cáncer de Cuello Uterino en Asturias durante el periodo 2000-10 en Asturias.

#### Material y métodos

Estudio retrospectivo mediante la revisión de las historias clínicas de las mujeres diagnosticadas de cáncer de cérvix. Previa aprobación en el Comité de Ética, se identificaron los casos incidentes. Se recogieron datos de las citologías previas realizadas si es que existían, fecha y resultado (Bethesda 2001).

Se realizó búsqueda, hospital por hospital, de las láminas de las citologías negativas en los 5,5 años anteriores al diagnóstico. Las láminas localizadas, junto con láminas de citologías negativas de mujeres sin diagnóstico previo de cáncer cervical, se enviaron al ICO. La lectura se realizó a ciegas por un Especialista en Anatomía Patológica. Las citologías obtenidas 6 meses antes del diagnóstico no fueron revisadas.

#### Resultados

374 historias clínicas fueron incluidas. El tipo histológico más frecuente fue el escamoso (79,5%) seguido del glandular (20,5%) con una distribución similar a la ofrecida por el Registro de Tumores de Asturias.

La edad media fue superior en los escamosos frente a los glandulares (57,57 vs. 52,93,  $p < 0.05$ ).

El 60,7% de las mujeres nunca se realizaron una citología. La ausencia de historia citológica se relacionó a una mayor edad, residencia en municipios mixtos urbano-rural y diagnóstico



anterior al año 2008.

El motivo más frecuente de consulta fue la presencia de síntomas en ambos tipos histológicos. En presencia de sintomatología, el 69% nunca habían realizado citología. Las mujeres que habían realizado 3 o más citologías se diagnosticaron sin síntomas en el 66,7%. Se observó relación inversa entre estadio tumoral y porcentaje de mujeres que realizaron citología previa al diagnóstico.

La edad superior a 50 años y residir en zona centro con población mixta fueron identificados como factores de riesgo de la presencia de Cribado Inadecuado. La edad elevada como el Cribado Inadecuado estuvieron relacionados con un diagnóstico en estadios más avanzados.

Aquellas mujeres con citología normal en su último cribado, el 21% se diagnosticaron en estadio IA. En mujeres con última citología patológica, se diagnosticaron en un estadio IA el 52,6%. La relación estadística en ambos grupos presentó diferencias significativas.

183 citologías negativas de las que 61 pertenecían a 41 mujeres con cáncer invasivo de cérvix y 122 citologías de mujeres con diagnóstico de negativo (citologías control) fueron sometidas a una nueva lectura. El porcentaje de falsos negativos fue del 27,1% (tumores glandulares 52,6% vs. escamosos 16,2%,  $p < 0.05$ ). Se estudio la concordancia interobservador en la lectura citológica (re-evaluación de un 20% de las citologías) añadiendo 2 lecturas externas por anatomopatólogos de nuestra comunidad ciegos al diagnóstico de las pacientes. Categorizando las citologías en negativas y positivas ( $\geq$ ASCUS/AGUS) se observó una muy buena concordancia en las citologías de los casos (Kappa 0,89; IC 0,64-1,00;  $p < 0,001$ ). La reclasificación de las citologías en base a la re-lectura no modifica la distribución de estadios al evaluar el impacto de la no identificación previa.

### **Conclusiones**

- Existe una fuerte asociación entre desarrollo de cáncer de cérvix y ausencia de cribado citológico.
- El cribado inadecuado se asocia a mayor edad y a residencia mixta.
- Los tumores en estadios más avanzados se asocian a edad avanzada y a cribado inadecuado.
- El porcentaje de falsos negativos de la citología fue del 27,1%. Existe una dificultad real en la identificación de los tumores glandulares.
- Las citologías falso negativas no estuvieron relacionadas con el estadio al diagnóstico aunque el tamaño muestral fue pequeño.
- La implantación de un buen programa de cribado de cáncer cervicouterino con una elevada cobertura, la protocolización del uso de nuevas tecnologías y una calidad óptima del sistema supervisado, todo ello a través de auditorías, contribuiría a disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en Asturias.



## RESUMEN (en Inglés)

### **Introduction**

In many developed countries cervical cancer mortality has been dramatically reduced up to 70%, in countries with population-based Pap screening programs with high coverage. Asturias is the third Spanish region with the highest incidence of cervical cancer, only after Mallorca and Tarragona. The cervical cancer screening type is opportunistic and activities for quality control, coverage and quality monitoring and areas for improvement have not been routinely implemented and no overall review of its impact has been presented.

### **Objectives**

To assess the impact of screening history on the incidence of Cervical Cancer in Asturias from 2000 to 2010 in Asturias.

### **Material and methods**

A retrospective study was carried out through reviewing medical records of women who were diagnosed with cervical cancer. After Ethics Committee of Asturias approval, we proceeded to identify archival incident cases. Data from previous cervicovaginal cytologies were collected and cytology results were reported according to The Bethesda System 2001.

The study includes all available negative cytology tests reported within 5.5 years of cervical cancer diagnosis. Cytologies were searched in the different hospitals and they were reviewed by an expert pathologist at ICO (double-blind). Cytology tests performed within 6 months were assumed either to be the tests leading to the diagnosis of cancer; therefore these were excluded from the screening histories.

It was considered that a woman had an adequate screening history if there were records of 3 or more previous cytologies; otherwise, the woman was classified as being inadequately screened.

### **Results**

374 women medical records were included in the study. The most common histological type was squamous tumor (79.5%), followed by glandular tumors (20.5%) with a similar distribution as the offered by Tumor Registry of Regional Health Ministry.

The average age was 56.5 years, being higher in squamous carcinoma than glandular carcinoma (57.57 vs. 52.93,  $p < 0.05$ ).

60.7% had no records of a previous cytology. The absence of cytology history was related in a multivariate analysis with older age, with residence in a mixed urban-rural municipalities and a earlier period of diagnosis previous.

The most frequent reason for medical visit was the presence of secondary symptoms in both tumor histological types. In presence of symptomatology, 69% had never done a Pap smear. Among women who had completed 3 or more smears 66.7% were diagnosed without showing symptoms. An inverse relationship between tumor stage and the percentage of women who had prior cytology was observed.

In multivariate analysis, age greater than 50 years and living in center area with a mixed population were identified as risk factors for the presence of Inadequate Screening and both advanced age (over 50 years) and inappropriate screening were associated with advanced tumor stages at diagnosis time.

21% of the cases were diagnosed in stage IA from women with normal cytology in their last smear. In the last group of women with pathological cytology, 52.6% were diagnosed in tumor



stage IA. The statistical relationship in both groups was significantly different.

183 negative smears were reviewed. 61 of them from 41 women with negative smears reported within 5.5 years of cancer diagnosis. 122 were negative smears from women without cervical pathology. False negative rate was 27.1%. (Adenocarcinomas 52.6% vs. squamous tumors 16.2%,  $p < 0.05$ ). The interobserver agreement was evaluated re-evaluation of 20% of smears, adding two external readings blind to the original diagnosis. Categorizing cytology as negative and positive ( $\geq$ ASCUS / AGUS), a very good concordance was observed in reading cytology cases (Kappa 0.89, CI 0.64 to 1.00;  $p < 0.001$ ). The application of the cytology reclassification did not change the tumor stage distribution.

#### **Conclusions**

- There was a strong link between the development of invasive cervical cancer in our region and the absence of cytological screening.
- Inadequate screening was associated with older age and mixed urban rural residence.
- Tumors in stage II or more were associated with older age and the presence of inadequate screening.
- The percentage of false negative cytology detected in our region was 27.1%, percentage that was higher for glandular carcinomas.
- False negative smears were not related to stage at diagnosis, although the sample size was small.
- We conclude that the implementation of a screening program for cervical cancer with high coverage, use of new technologies, optimal quality of the each procedures and adequate monitoring of cancer cases would help to reduce cervical cancer incidence and mortality in Asturias.

**SR. DIRECTOR DE DEPARTAMENTO DE \_\_\_\_\_**

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN \_\_\_\_\_**



**PREVENCION SECUNDARIA DEL CANCER CERVICAL  
INVASIVO EN ASTURIAS. HISTORIA CITOLOGICA DE LAS  
MUJERES DIAGNOSTICADAS DE CANCER CERVICAL  
INVASIVO EN ASTURIAS**

*Trabajo de Investigación presentado para la obtención de la Tesis Doctoral realizado por **Marta María Castillo Núñez**, licenciada en Medicina y Cirugía. Dirigido por:*

**DRA. D. AURORA ASTUDILLO GONZALEZ**

*Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valladolid, especialista en Anatomía Patológica. Profesor del Departamento de Cirugía y especialidades Médico-Quirúrgicas de la Universidad de Oviedo, Jefe de Sección de Anatomía Patológica del Hospital Central de Asturias y Directora del Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias.*

**DRA. D. SILVIA DE SANJOSE LLONGUERAS**

*Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Barcelona, especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Máster en Epidemiología y PhD por la Universidad de Londres. Jefe de la Unidad de Infecciones y Cáncer del Programa de Investigación de*

*Epidemiología del Cáncer del Instituto Catalán de  
Oncología.*

*Oviedo, 12 de enero de 2015*

**A mis padres  
A Ana, Álex y Javier**

## AGRADECIMIENTOS

*Para mí, es un verdadero placer utilizar este espacio para expresar mis agradecimientos a todas las personas que, sin su participación, no hubiera sido posible el desarrollo de esta Tesis doctoral. Desde hace tiempo deseaba que llegase este momento.*

*Ha sido un verdadero honor, difícil de expresar únicamente con palabras, realizar este trabajo bajo la dirección de la Dra. Silvia de Sanjosé. Quiero expresar de manera muy especial mi agradecimiento por la confianza depositada en mí, al aceptar la dirección de mi Tesis y brindarme la oportunidad de realizar este trabajo. Además, por poner a mi disposición todos sus recursos, por su tiempo dedicado y máxima disponibilidad, por sus conocimientos y enseñanzas tan valiosas para mi formación como investigadora, por sus consejos, orientaciones y paciencia infinita. Muchas gracias.*

*A la Dra. Aurora Astudillo por su valiosísima e incondicional ayuda y por haber aceptado la dirección de esta Tesis.*

*Al Dr. Julio Velasco, quien me facilitó la posibilidad de realizar este trabajo y me ofreció su desinteresada y generosa ayuda desde el principio, quiero agradecerle su apoyo día a día, su completa disposición para resolver cualquier duda o problema que se haya podido plantear y su capacidad para transmitir entusiasmo y tesón.*

*A todo el ICO, que me acogió durante el tiempo en Barcelona como una más del prestigioso equipo que forman parte, muy especialmente a Raquel Ibáñez y Omar Clavero, quienes sin ellos no hubiera sido posible. Gracias.*

*A mi jefe D. Rafael Maroto, quien siempre mostró su apoyo y me facilitó todo lo que estuviera de su mano para poder realizar esta tarea a lo largo de estos años. A mis compañeros de trabajo que me mostraron ánimo en momentos de dificultad. A Pilar Avello, Nieves Fernández y M<sup>a</sup> Jose Sagüillo, compañeras de fatigas cada día en la consulta. Especial mención a Casimiro, responsable de la biblioteca del Hospital de Jario, por su tiempo dedicado a ayudarme en la búsqueda bibliográfica. También debo agradecer su colaboración desinteresada a todo el personal de los hospitales de las ocho áreas sanitarias de la región, por su disposición para el desempeño de esta tarea, especialmente a los Servicios de Ginecología y Obstetricia, Anatomía Patológica y Archivos. También a la Consejería de Sanidad y a la Universidad de Oviedo por haber puesto sus recursos a mi disposición cuando así lo solicité.*

*Por supuesto a mis padres, por una vida dedicada a sus hijas. Por su trabajo, sacrificio, honestidad y ejemplo. Por su disposición y apoyo día a día. Por trasmitirme tranquilidad. También quiero dar un agradecimiento especial a mi hermana Ana, por sus palabras de ánimo, porque su alegría y optimismo me han dado las energías que he necesitado todo este tiempo. Y para finalizar, le doy las gracias a mi marido Alex, quien estuvo apoyándome en todo momento, tanto animándome a realizar las estancias en Barcelona como facilitándome que fuera posible conseguir tiempo día a día. Soy consciente del sacrificio que ha supuesto para él. Y el agradecimiento más especial para mi Chiquitín, por llegar a nuestras vidas, mi hijo Javier. Por todos esos momentos inolvidables que he pasado y que pasaré a vuestro lado. Mil gracias, sin vosotros no hubiera sido posible. Os quiero.*

*A todos, Muchas Gracias.*



## Contenido

<b>1. ABREVIATURAS</b>	<b>4</b>
<b>2. INTRODUCCION</b>	<b>8</b>
<b>2.1. EPIDEMIOLOGIA</b>	<b>10</b>
2.1.1. Estimaciones mundiales	10
2.1.2. Estimaciones europeas	12
2.1.3. Estimaciones nacionales	15
2.1.4. Estimaciones autonómicas	17
<b>2.2. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD</b>	<b>21</b>
2.2.1. Virus del Papiloma Humano	21
2.2.2. Mecanismo de carcinogénesis en el cáncer de cérvix	25
<b>2.3. CRIBADO. PREVENCIÓN SECUNDARIA</b>	<b>31</b>
2.3.1. Tipos de cribado	34
2.3.2. Cribado en Europa	35
2.3.3. Cribado en España	38
2.3.4. Cribado en Asturias	41
<b>2.4. CITOLOGÍA CERVICOVAGINAL</b>	<b>49</b>
2.4.1. Historia del cribado citológico del cáncer de cérvix	49
2.4.2. Tipos de citología	51
2.4.3. Sistema BETHESDA	54
<b>2.5. DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO</b>	<b>57</b>
<b>2.6. AUDITORIAS DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO</b>	<b>61</b>
<b>3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>70</b>
<b>3.1. OBJETIVO GENERAL</b>	<b>72</b>
<b>3.2. OBJETIVOS PARTICULARES</b>	<b>72</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>73</b>
<b>4.1. DISEÑO DE LA MUESTRA</b>	<b>74</b>
<b>4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN</b>	<b>76</b>
<b>4.3. VARIABLES A ESTUDIAR Y CRONOLOGÍA</b>	<b>76</b>
<b>4.4. MATERIAL INFORMÁTICO Y MÉTODOS ESTADÍSTICOS</b>	<b>77</b>

<b>5. RESULTADOS</b>	<b>79</b>
5.1. IDENTIFICACION DE LOS CASOS INCIDENTES DE CANCER INVASIVO DE CUELLO UTERINO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ASTURIAS DURANTE EL PERIODO 2000-2010: COMPARACION DE LOS DATOS DEL REGISTRO POBLACIONAL CON LA MUESTRA DEL ESTUDIO.	80
5.2. CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION A ESTUDIO	84
5.3. PRESENCIA DE CRIBADO CITOLOGICO PREVIO EN MUJERES DIAGNOSTICAS DE CANCER INVASIVO DE CUELLO UTERINO	86
5.4. CARACTERISTICAS PERSONALES DE LAS MUJERES DIAGNOSTICADAS DE CÁNCER INVASIVO DE CUELLO UTERINO	90
5.5. CARACTERISTICAS CLINICAS DE LAS MUJERES DIAGNOSTICADAS DE CÁNCER INVASIVO DE CUELLO UTERINO	94
5.6. RESULTADO CITOLOGICO PREVIO DE LAS MUJERES DIAGNOSTICAS DE CÁNCER INVASIVO DE CUELLO UTERINO	105
5.7. REVISION DE CITOLOGIAS PREVIAS A TRAVES DE PANEL DE PATOLOGOS	109
<b>6. DISCUSION</b>	<b>116</b>
6.1. DISTRIBUCION GEOGRAFICA DE LOS CASOS INCIDENTES DE CANCER INVASIVO DE CUELLO UTERINO Y SU PATRÓN HISTOLÓGICO EN LA COMUNIDAD AUTONOMA DE ASTURIAS DURANTE EL PERIODO 2000-2010	118
6.2. CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION A ESTUDIO Y DETERMINANTES DEMOGRAFICOS, PERSONALES Y CLINICOS DE LA PRESENCIA DE CRIBADO CITOLÓGICO PREVIO EN MUJERES DIAGNOSTICAS DE CÁNCER INVASIVO DE CUELLO UTERINO EN EL PERIODO DE ESTUDIO 2000-2010	120
6.3. ESTIMACION DE LA FRECUENCIA DE FALSOS NEGATIVOS EN CITOLOGIAS NEGATIVAS PREVIAS AL DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DEL POSIBLE IMPACTO EN LA HISTOLOGÍA Y ESTADIO DEL TUMOR	133
6.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	144
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>146</b>
<b>8. ANEXOS</b>	<b>149</b>
8.1. SISTEMAS PARA DETECTAR COMPONENTES DEL VPH	150
8.1.1. Métodos de biología molecular para detectar ADN de VPH	150
8.1.2. Métodos de biología molecular para detectar ARN VPH AR	152
8.1.3. Métodos de biología molecular para genotipado del VPH	152
8.1.4. Métodos de biología molecular para carga viral	153
8.1.5. Técnicas inmunohistoquímicas para detección del VPH	154
8.1.6. Técnicas de Epigenética	155

<b>8.2. PREVENCIÓN PRIMARIA. VACUNACIÓN</b>	<b>156</b>
8.2.1. Vacunación en Europa	156
8.2.2. Vacunación en España	159
8.2.3. Vacunación en Asturias	161
<b>8.3. TIPOS HISTOLÓGICOS (OMS,2003)</b>	<b>163</b>
<b>8.4. ESTADIFICACIÓN FIGO</b>	<b>164</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>165</b>

# **ABREVIATURAS**

## 1. ABREVIATURAS

<b>Adenoca</b>	Adenocarcinoma
<b>ADN</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>ACS</b>	<i>American Cancer Society</i>
<b>AETS</b>	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
<b>AEPC</b>	Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia
<b>AGC</b>	Células Glandulares de Significado Incierto
<b>AGO</b>	Antecedentes gineco-obstétricos
<b>AIS</b>	Adenocarcinoma endocervical in situ
<b>ARN</b>	Ácido Ribonucleico
<b>AR</b>	Alto Riesgo Oncogénico
<b>ARNm</b>	Ácido Ribonucleico mensajero
<b>ASC</b>	Células Escamosas atípicas
<b>ASCCP</b>	<i>American Society for colposcopy and Cervical Pathology</i>
<b>ASCP</b>	<i>American Society for Clinical Pathology</i>
<b>ASCH</b>	Células Escamosas Atípicas de significado indeterminado. No se descarta HSIL
<b>ASCUS</b>	Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado
<b>AVAD</b>	Años de Vida Ajustados por Discapacidad
<b>BR</b>	Bajo Riesgo Oncogénico
<b>Cdk</b>	Quinasa Dependiente de Ciclina
<b>CIFC</b>	<i>Cancer Incidence in Five Continents</i>
<b>CIN</b>	Neoplasia Intraepitelial Cervical
<b>CIS</b>	Carcinoma intraepitelial in situ
<b>DIU</b>	Dispositivo intrauterino
<b>DS</b>	Desviación estándar
<b>DT</b>	Desviación típica
<b>(genes)E</b>	Genes de Expresión Temprana
<b>E2F</b>	Factor de Transcripción E2F
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
<b>ESO</b>	Educación Secundaria Obligatoria

<b>EEUU</b>	Estados Unidos
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FIGO</b>	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
<b>HC 2</b>	Captura de Híbridos versión 2
<b>HSIL</b>	Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado
<b>IARC</b>	<i>Agency for Research on Cancer. Cervical cancer screening</i>
<b>ICO</b>	Instituto Catalán de Oncología
<b>INE</b>	Instituto Nacional de Estadística
<b>ITS</b>	Infección de Transmisión Sexual
<b>Ki-67</b>	Antígeno identificado por el anticuerpo monoclonar Ki-67
<b>(genes)<sup>L</sup></b>	Genes de Expresión Tardía
<b>LCR</b>	Región Larga de Control
<b>LSIL</b>	Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado
<b>N</b>	Número de casos
<b>NS</b>	No significativo
<b>NSC</b>	<i>UK National Screening Committe</i>
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>p16</b>	Inhibidor 2A de quinasa dependiente de ciclina
<b>p53</b>	Proteína supresora de tumores p53
<b>PCR</b>	<i>Polimerase Chain Reaction</i> (Reacción en Cadena de la Polimerasa)
<b>PCR Q</b>	PCR a tiempo real
<b>PCR RT</b>	<i>Reverse Transcription Polimerasa Chain Reaction</i> (Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa)
<b>pRB</b>	Proteína del Retinoblastoma
<b>SEAP</b>	Sociedad Española de Anatomía Patológica
<b>SEC</b>	Sociedad Española de Citología
<b>SEE</b>	Sociedad Española de Epidemiología
<b>SEGO</b>	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
<b>SEMergen</b>	Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria
<b>SemFYC</b>	Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria

<b>SEMG</b>	Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia
<b>SESPA</b>	Servicio de Salud del Principado de Asturias
<b>SIL</b>	Lesión Escamosa Intraepitelial
<b>SNOMED</b>	<i>Systematized Nomenclature of Medicine Clinical</i> (Sistema de Nomenclatura médica)
<b>SNS</b>	Servicio Nacional de Salud
<b>RdT</b>	<i>Registro de Tumores</i>
<b>UK</b>	<i>United Kingdom</i> (Reino Unido)
<b>VHS 2</b>	Virus Herpes Simple 2
<b>VIH</b>	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
<b>VLP</b>	Partículas Similares al Virus, <i>virus-like particles</i>
<b>VPH</b>	Virus del Papiloma Humano
<b>VPH AR</b>	Virus del papiloma humano de alto riesgo
<b>VPH BR</b>	Virus del papiloma humano de bajo riesgo
<b>Vs</b>	Versus

# **INTRODUCCION**

## 2. INTRODUCCION

El cáncer de cuello uterino es un importante problema de salud pública a pesar de ser una enfermedad ampliamente prevenible mediante intervenciones sanitarias.

Es una enfermedad frecuente y letal, siendo el segundo cáncer más frecuente en las mujeres y el responsable del 10% de defunciones femeninas por cáncer a nivel mundial (1).

El cribado mediante citología cervical, desarrollado por George Papanicolau en los años 1940, ha sido descrito como uno de los cribados de mayor utilidad en la historia de la medicina y todavía uno de los métodos más utilizados (2). En países desarrollados se ha reducido la mortalidad por carcinoma cervical de forma espectacular, superior incluso al 70%, gracias a la aplicación de programas de cribado con citología cervicovaginal con base poblacional y con coberturas elevadas (3, 4).

Asturias es una de las comunidades autónomas con mayor incidencia de cáncer de cuello uterino en nuestro país donde el cribado cervical es de carácter oportunista. Es bien conocido que el factor más importante para que una mujer desarrolle un cáncer de cuello uterino es un cribado cervical inadecuado o inexistente (5-7).

En aquellas poblaciones donde está bien implantado un programa poblacional de cribado se siguen identificando casos de cáncer cervical, incluso en mujeres que han respondido adecuadamente al programa pero en una proporción mucho menor al observado en situaciones de cribado oportunista debido principalmente a una mayor cobertura de la población a riesgo (8).

La revisión de la historia citológica de las mujeres diagnosticadas de cáncer de cuello de útero es una herramienta importante en el control de calidad del proceso de atención sanitaria que nos permite la identificación de fallos del sistema y puede facilitar la mejora de la calidad asistencial. Las auditorías rutinarias están aceptadas como parte importante para aumentar la calidad de los programas de cribado en todos sus niveles, asegurando las vías de atención necesarias para alcanzar el diagnóstico, y proporcionar el tratamiento y seguimiento adecuado a cada paciente (9-11).

Por otro lado, la implicación causal del Virus del Papiloma Humano (VPH) en el cáncer de cuello de útero está revolucionando las opciones preventivas, ofreciendo una oportunidad única para introducir nuevas estrategias de prevención primaria y secundaria basadas en el VPH.

## **2.1. EPIDEMIOLOGIA**

### **2.1.1. Estimaciones mundiales**

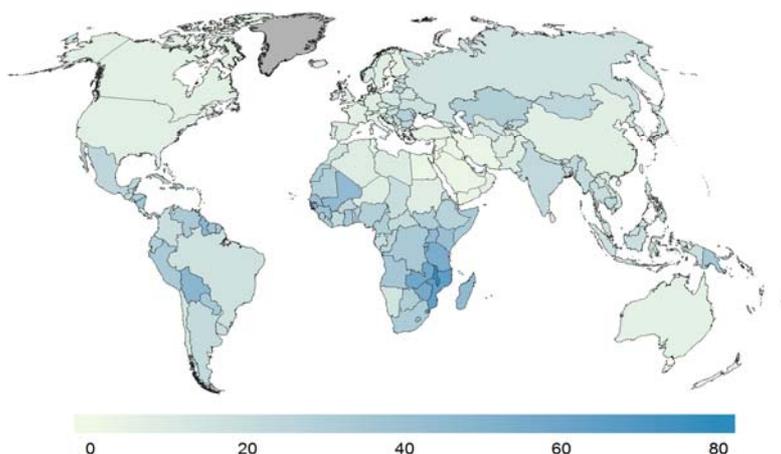
El cáncer de cuello uterino es el cuarto cáncer más frecuente entre las mujeres de todo el mundo. Alrededor del 86% de los casos se producen en países en vías de desarrollo y se calcula que en 2012 se diagnosticaron alrededor de 528.000 nuevos casos y 266.000 muertes atribuibles a cáncer de cuello uterino (12). La importancia de esta enfermedad aumenta en el grupo de mujeres jóvenes, ya que a pesar de ser una enfermedad prevenible, es la segunda causa de cáncer y segunda causa de mortalidad por cáncer en mujeres entre los 15 y los 44 años (13, 14).

La distribución de las tasa de incidencia a nivel mundial no es homogénea, las más altas se observan África Subsahariana, Melanesia, América Latina y Caribe, Asia Central-Meridional y Sudeste Asiático y las más bajas en Australia, Nueva Zelanda,

Canadá, Israel y otros países del Oriente Medio, como se puede observar en el mapa presentado a continuación. Figura 1(12).

**Figura 1. Mapa Mundial de la distribución de las tasas de incidencia ajustadas por edad por 100.000**

---



#### **Tendencias en la incidencia de cáncer cervical a nivel mundial.**

Según datos GLOBOCAN 2012, la incidencia de cáncer cervical a nivel mundial es de 14/100.000 mujeres. Además, se observa que la tendencia actual del cáncer cervical a nivel mundial es a ir en aumento, sobre todo a expensas del crecimiento demográfico debido al aumento de esperanza de vida en los países en vías de desarrollo (12). Según datos publicados en el 2010, se espera que el número de casos diagnosticados al año pase de 529.828 en el 2008 a 720.060 en el 2025 (13).

#### **Prevalencia VPH a nivel mundial**

La prevalencia de mujeres con infección VPH a nivel mundial medida como la detección de ADN del VPH en exudados cervicales se estima del 11,4% en mujeres sin patología asociada (15). La prevalencia de esta infección es altamente variable con la edad y por tanto la estimación mundial es sólo indicativa de lo común que es esta

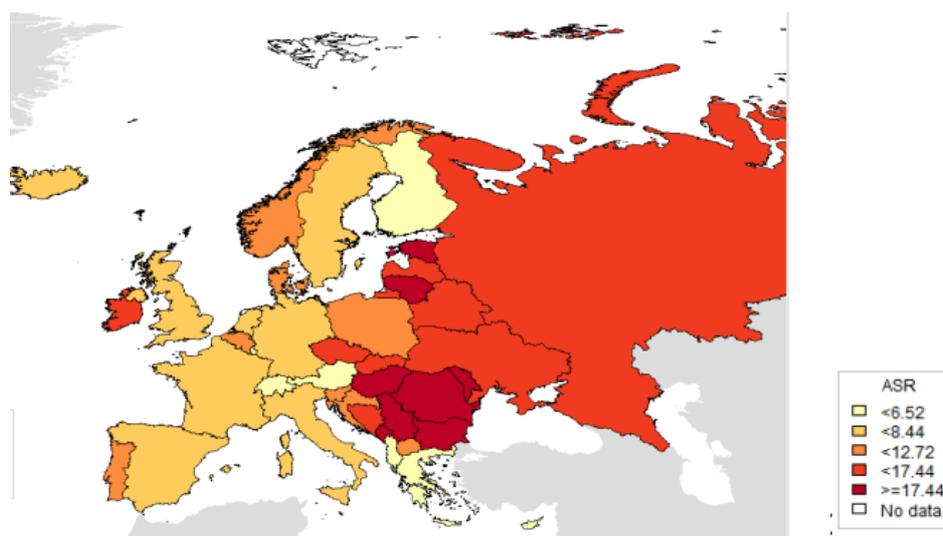
infección aunque puede oscilar entre el 90% en mujeres jóvenes a 3-4% en mujeres adultas.

### 2.1.2. Estimaciones europeas

A pesar que Europa presenta unas tasas bajas de cáncer de cérvix, el cáncer de cérvix es el sexto cáncer más común en la mujer y la séptima causa de mortalidad por cáncer. Pero además, en la mujer joven de 18 a 45 años, el cáncer de cérvix sigue localizándose en segundo lugar en frecuencia y en mortalidad por cáncer.

El continente europeo es un ejemplo de verdadera desigualdad. Existe una gran variabilidad geográfica en cuanto a las tasas de incidencia, pudiéndose trazar una línea recta que divida Europa en dos partes: occidental y oriental (13, 16, 17). Las tasas más altas se observan en Europa del Este y las tasas más bajas en algunos países nórdicos y sur de Europa. Figura 2 (17).

**Figura 2. Mapa Europeo de la distribución de las tasas de incidencia ajustadas por edad por 100.000**

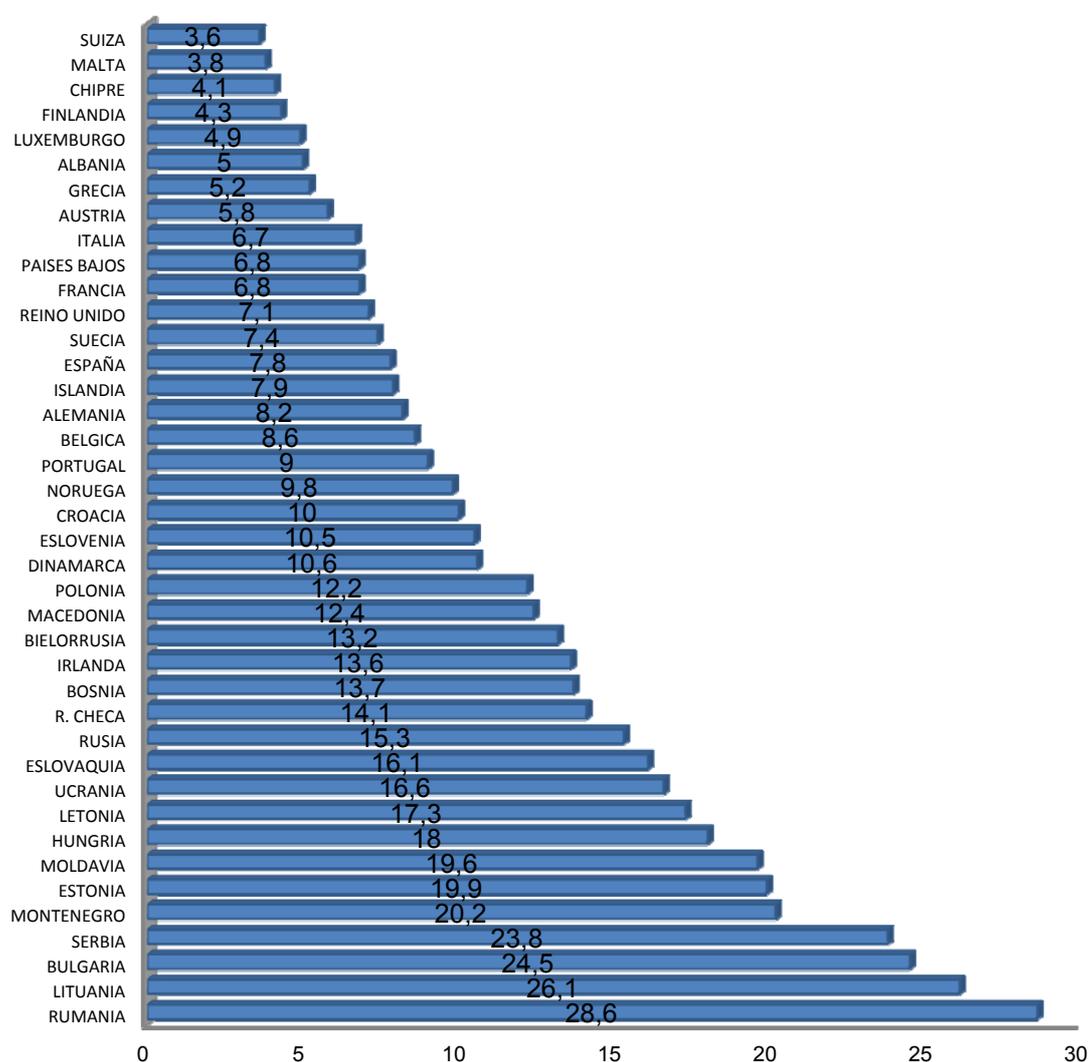


La incidencia global de cáncer de cérvix en Europa es de 11,4 por 100.000 (17). El análisis entre las diferentes partes del continente, muestra una incidencia en

Europa Central y Oriental que dobla la observada en Europa occidental. Sin embargo, la incidencia en el norte y el sur de Europa es muy similar (18). Las tasas de incidencia más altas se registran actualmente en Rumania y Lituania (28,6/100.000 y 26,1/100.000, respectivamente). Las tasas más bajas se observan en Suiza (3,6/100.000), Malta (3,8/100.000), Chipre (4,1/100.000) y Finlandia (4,3/100.000) (17).

Figura 3.

**Figura 3. Tasas de incidencia por 100.000 de cáncer de cuello uterino, Europa**



### **Tendencias en la incidencia de cáncer cervical en Europa**

Comparando el último informe GLOBOCAN (2012) con el informe GLOBOCAN 2002, la incidencia de cáncer de cuello uterino en Europa no ha cambiado en los últimos años. Europa presentaba una incidencia de 11,05 en el 2002 frente a 11,4 por 100.000 mujeres en 2012. Sin embargo, los datos en Estados Unidos son diferentes, allí la incidencia ajustada por edad de la tasa de cáncer de cuello uterino disminuyó de 7,7 en 2002 a 6,8 por cada 100.000 mujeres en 2012 (12, 19). En general, lo que resulta alarmante es el aumento en las tasas de incidencia en los países del Este y de la antigua Unión Soviética durante la última década (18) y es probable que por ello no hayan registrado modificaciones importantes en la incidencia global en Europa en estos últimos años.

El análisis de la mortalidad por cáncer cervical en Europa revela grandes contrastes entre los antiguos países miembros y los nuevos. Además, se estima que las diferencias irán en aumento debido a que las tasas de mortalidad disminuirán en la parte occidental de Europa, mientras que en Europa del Este y los países bálticos o bien disminuirán a una intensidad menor (República Checa, Polonia) o se mantendrán constantes (Estonia, Eslovaquia) o incluso aumentarán (Bulgaria, Letonia, Lituania, Rumanía) (20).

Las tendencias en la incidencia de cáncer cervical reflejan, en gran medida, la cobertura y calidad de cribado, así como la exposición de la población a factores de riesgo. En aquellos países donde se ha desarrollado un intenso programa de cribado con coberturas altas, la mortalidad por el cáncer de cuello uterino ha disminuido.

## **Prevalencia del VPH en Europa**

En Europa, la prevalencia de virus del papiloma humano (VPH) es alrededor del 11,9%, aunque es diferente de unos países a otros, estando en estrecha relación con la incidencia de cáncer de cuello uterino (17). En Europa, las mujeres con citología cervical normal, presentan una prevalencia de infección por VPH de alto riesgo (VPH 16 y VPH 18) que oscila entre el 1,5 y el 18%. En relación a los tipos de VPH son el VPH 16 y VPH 31 los más prevalentes en mujeres con citologías normales. En España la prevalencia oscila entre el 1 y el 6% según las series (21, 22). Por otro lado, la tasa de prevalencia en Europa del Este (21,4%) es tan alta que es comparable a los valores referenciados en África subsahariana (24%) e incluso es superior a la de América Latina (16%), siendo los VPH tipo 16 y 18 los más comunes (23).

Los factores asociados a la adquisición de la infección probablemente determinan las diferencias en la prevalencia de infección de VPH en los distintos países. Por ejemplo, en Rusia el 47,8% de las adolescentes de 17 años son sexualmente activas y en Bulgaria la proporción de jóvenes fumadoras alcanza el 39,2%. De todos modos, el factor más importante para desarrollar cáncer cervical sigue siendo la ausencia de cribado.

### **2.1.3. Estimaciones nacionales**

En España se observan una de las tasas de incidencias más bajas de Europa, aunque el cáncer de cérvix es el décimo tumor maligno más frecuente en la mujer a nivel global, y sigue situándose en segunda posición en mujeres entre 15 y 44 años. Se estima que se diagnostican 2511 casos al año y que 848 mujeres mueren al año en nuestro país (24).

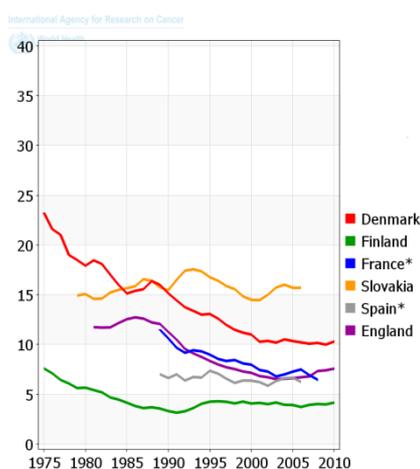
De igual modo que en Europa, en España también existe diversidad geográfica en cuanto a la incidencia de cáncer de cérvix.

La mortalidad por cáncer de cérvix en nuestro país ha ido disminuyendo en los últimos años pasando en los años 1980-1982 de una tasa de mortalidad de 9,92 por 100.000 a 8,52 en el año 2008 (25).

### Tendencias en la incidencia de cáncer cervical en España

En nuestro país no se ha observado cambios significativos en la incidencia de este cáncer en los últimos 15-20 años. Figura 4. La ausencia de programas poblacionales de cribado para este tipo de cáncer (26) podría ser una explicación debido a que las mujeres que acuden al cribado son una proporción baja para modificar cambios poblacionales. Más probablemente se puede especular que existe una tendencia al alza debido a cambios de comportamiento sexual en la población española y que el cribado, aunque no universal, actúa de amortiguador de esta tendencia.

**Figura 4. Tendencia de la incidencia ajustada por edad de cáncer cervical por 100.000 en diferentes países (12)**



## **Prevalencia VPH en España**

La prevalencia de VPH en mujeres con citología normal en España es del 9-10,7% (15, 24). En un estudio publicado recientemente por el grupo de trabajo CLEOPATRA, se objetivó que el VPH es una infección de transmisión sexual muy frecuente en las mujeres residentes en España. Entre los 18 y 65 años, la prevalencia de VPH fue del 14,3%, siendo hasta del 30% entre las menores de 30 años. Esta alta prevalencia de infección por VPH en mujeres jóvenes puede reflejar los últimos cambios en el comportamiento sexual en nuestro país. Además, se identificaron virus de alto riesgo oncogénico en el 84% de las mujeres positivas para el VPH y los tipos VPH 16 y VPH 52 fueron los más frecuentes (27, 28). En este estudio, la edad joven, el alto número de parejas sexuales y el antecedente de verrugas genitales se han identificado como factores de riesgo de infección cervical por VPH, particularmente para los tipos de alto riesgo oncogénico. Y se han identificado como factores de riesgo independientes para la infección de VPH el tabaquismo, el bajo nivel de educación, residir en un medio urbano y haber nacido en un país distinto de España (27).

### **2.1.4. Estimaciones autonómicas**

Asturias es una de las comunidades con mayor incidencia en España. Dicha incidencia es superior a la media Nacional (Tabla 1), situándose en tercer lugar según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) del año 2002, sólo por detrás de Mallorca y Tarragona (29, 30).

**Tabla 1. Incidencia y mortalidad de cáncer de cérvix a nivel mundial, Europa, España y Asturias**

<b>Indicador</b>	<b>Mundial</b>	<b>Europa</b>	<b>España</b>	<b>Asturias</b>
Incidencia cruda	15,1	15,2	10,6	9,6
Incidencia estandarizada por edad	14	11,4	7,8	5,8
Mortalidad cruda	7,6	6,4	3,6	
Mortalidad estandarizada por edad	6,8	3,8	2,1	

Estudios recientes del 2014 sitúan a Asturias en 4º lugar en cuanto a incidencia de cáncer de cérvix, detrás de Tarragona, Mallorca y las Islas Canarias (24)

#### **Tendencias en la incidencia de cáncer cervical en Asturias**

Se ha observado un descenso tanto en la incidencia como en la mortalidad desde 1997 al año 2006 según datos publicados en diferentes documentos de la Consejería de Sanidad del Principado de Asturias (29, 30).

**Tabla 2. Incidencia cruda y mortalidad del cáncer de cérvix en Asturias**

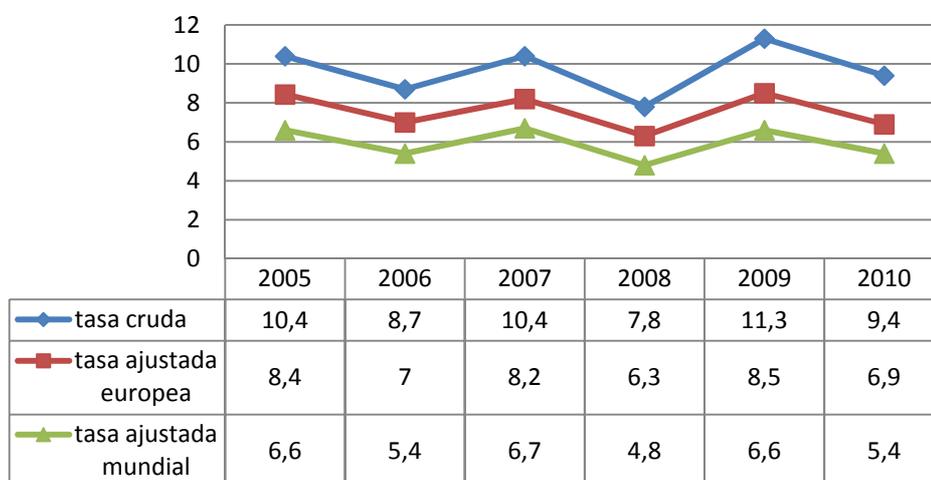
<b>Año</b>	<b>Incidencia</b>	<b>Mortalidad</b>	<b>Razón</b>
1997	9,5	3,2	0,33
1998	9,3	2,4	0,25
1999	6,7	2,7	0,40
2000	8,6	4,1	0,47
2002	8,8	1,7	0,19
2003	7,9	2,3	0,29
2004	5	1,7	0,34
2005	7,3	1,1	0,15
2006	7,6	2,6	0,34

En cambio, si analizamos cada uno de los informes anuales publicados por Registro de Tumores del Hospital Universitario Central de Asturias y del Registro Hospitalario de Tumores del Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA),

nos encontramos que la tasa bruta en mayores de 15 años no ha disminuido, sino que incluso se ha ido manteniendo a lo largo del tiempo (31, 32). Los resultados de International Agency for Research on Cancer (IARC) indican para el periodo 2003-07 una incidencia de 9,8 tasa cruda y de 5,8 ajustada por la estructura de edad de la población mundial (33, 34).

Según datos obtenidos mediante consulta al Registro de Tumores del Principado de Asturias (RdT), Sección de Información Sanitaria (Inforsan), Servicio de Evaluación de la Salud y Programas de la Dirección General de Salud Pública podemos observar en la figura 5 la tasa cruda, la tasa ajustada europea y la tasa ajustada mundial del 2005 al 2010.

**Figura 5. Tasa cruda, la tasa ajustada europea y la tasa ajustada mundial en Asturias**



De la misma forma que se observa, que este tipo de cáncer afecta a mujeres por encima de los 35-40 años.

**Tabla 3. Tasas de incidencia por grupos de edad y año en Asturias**

<b>Año diagnóstico</b>						
	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>
<b>Grupos de edad (años)</b>						
20-24	0,0	0,0	0,0	0,0	3,7	0,0
25-29	2,4	0,0	0,0	2,7	2,8	11,7
30-34	2,4	4,8	9,5	2,4	4,7	4,7
35-39	7,6	17,6	5,0	7,4	14,4	9,4
40-44	23,7	9,6	26,5	9,6	14,5	4,9
45-49	23,2	13,7	25,3	11,5	23,2	7,0
50-54	13,0	15,2	9,8	19,2	16,4	18,4
55-59	18,6	13,4	2,7	15,8	7,9	7,8
60-64	13,7	12,9	12,0	8,5	2,7	18,8
65-69	20,6	14,4	23,3	15,7	15,0	10,4
70-74	11,3	14,4	8,7	12,3	32,7	17,9

### **Prevalencia del VPH en Asturias**

En un estudio, realizado por el Servicio de Alertas y Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad del Principado, sobre la carga de enfermedad atribuible al VPH de alto riesgo en nuestra región en base a los datos del Registro de Cáncer y del Registro de Mortalidad para los años 1991 a 2001, se concluye que los tumores relacionados con el VPH (cáncer de cérvix, cáncer de ano, cáncer de vulva, vagina y pene, cáncer de cavidad oral y cáncer de orofaringe) ocasionan en nuestra comunidad 3.038 estancias hospitalarias anuales, de las cuales 1.520 pueden ser atribuidas al VPH como agente etiológico. En concreto, el cáncer de cérvix ocasiona el 71% de los años de vida perdidos y además es el tumor que mayor pérdida de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) produce. Es importante señalar que algo más de una cuarta parte de las pérdidas (30%) afectan a mujeres en edad fértil (30).

## 2.2. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Uno de los descubrimientos más importantes en la investigación etiológica del cáncer de los últimos 30 años ha sido la demostración de la relación causal entre la infección persistente por ciertos genotipos oncogénicos del VPH y el posterior desarrollo de cáncer de cuello uterino (35). Múltiples estudios virológicos, moleculares, clínicos y epidemiológicos han demostrado dicha asociación. Por lo tanto, podemos afirmar que el cáncer cervical, escamoso o glandular, es el resultado final de una infección viral no resuelta (36, 37).

Existe una fuerte asociación entre la infección por el VPH y el cáncer cervicouterino, existiendo consenso que el VPH es “causa necesaria” para el desarrollo de la enfermedad, pero dado que la mayoría de las infecciones se resuelven espontáneamente, la sola infección por VPH es “insuficiente”. Los estudios prospectivos demuestran que la infección cervical persistente por VPH de alto riesgo precede a la aparición de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) y es necesaria para el desarrollo, mantenimiento y progresión de estas lesiones. Los estudios epidemiológicos en múltiples poblaciones muestran consistentemente que la mayor parte de las neoplasias cervicales están precedidas una infección de VPH una o dos décadas antes del diagnóstico clínico (37-39).

### 2.2.1. Virus del Papiloma Humano

El VPH es un pequeño virus de transmisión sexual que presenta ADN circular de doble cadena y pertenece a la familia Papillovaviridae (40). De pequeño tamaño, mide unos 52-55 nm de diámetro (aproximadamente 8.000 pares de bases) y tiene forma icosaédrica. Los VPH se replican específicamente en el núcleo de células epiteliales escamosas (41).

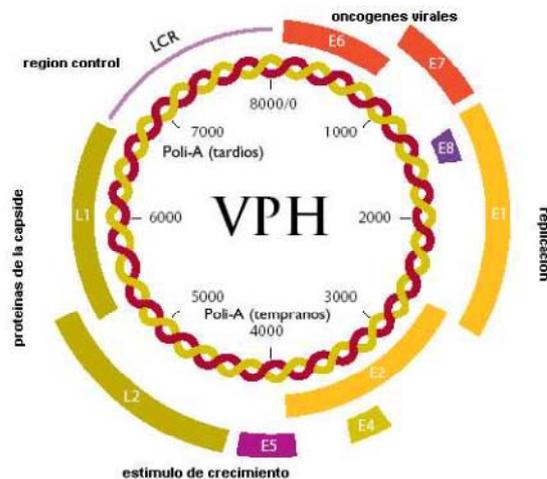
Se han identificado más de 100 tipos diferentes de VPH, existiendo 2 grupos principales en función del sitio de infección: cutáneos y mucosos; unos 30-40 tipos de VPH tienen especial tropismo por las mucosa de tracto anogenital y de éstos, al menos 15, han sido claramente asociados al cáncer cervical (virus de alto riesgo).

La clasificación de los distintos genotipos de VPH se basa en diferencias existentes en una región de 291 pares de bases en el gen de expresión tardía L1 (ante una diferencia de más del 10% en la variación de la secuencia, se describe un nuevo genotipo viral).

Las partículas virales están compuestas por una cápside proteica, conformada en un 95% por la proteína L1 y en un 5% por la proteína L2, las cuales se ensamblan para formar capsómeros icosaédricos. Dentro de la cápside se encuentra el ADN, constituido por nueve genes y una región de control. El genoma del VPH, lo conforman dos tipos de genes, aquellos que son codificados en las etapas tempranas de la infección, conocidos como genes E (Early = temprano), y aquellos que son codificados durante las etapas tardías del ciclo replicativo del mismo, conocidos como L (Late = tardío). Se conocen siete genes tempranos: E1, E2, E3, E4, E5, E6 y E7, y dos tardíos: L1 y L2. Los genes tempranos codifican las proteínas involucradas en la replicación y regulación viral, así como en su capacidad carcinogénica. Por otro lado los genes de expresión tardía se encargan de la síntesis de las proteínas estructurales que conforman la cápside viral. La región de control es la encargada de controlar la expresión de los genes E6 y E7. Las regiones E2, E4, y E5 están implicadas en la reproducción del virus y de sus características de la contagiosidad. Las regiones E6 y E7 son cruciales en el proceso del oncogénesis pues producen las proteínas que son necesarias para la "transformación" de una célula. Los VPH de bajo riesgo (VPH BR) tienen una capacidad mucho más baja de inducir la transformación celular maligna que

los VPH de alto riesgo (VPH AR) debido a las diferencias funcionales entre sus proteínas E6 E7 (42).

**Figura 6. Regiones del Virus del Papiloma Humano**



Los VPH, al ser inoculados, infectan las células del epitelio cervical y aprovechan el proceso de diferenciación del epitelio para ir produciendo las proteínas que le permitirán ensamblar nuevas partículas víricas.

Las células epiteliales al ser infectadas, activan su mecanismo de defensa celular consistente en una revisión de la secuencia de ADN antes de dividirse; este proceso está dirigido por una cascada de proteínas entre las que destacan la p53 y la proteína del gen del retinoblastoma pRb. Cuando no es posible reparar el error, p53 y pRb dirigen la célula infectada a una muerte celular programada mediante apoptosis.

Existen tipos de VPH que se protegen frente a este mecanismo de defensa celular sintetizando proteínas (E6 y E7: oncogenes virales) que bloquean dicho sistema actuando a nivel de las proteínas p53 y pRb, de tal forma que se perpetúa la

producción de partículas virales y la célula se hace inmortal. Como consecuencia, el ADN no puede ser reparado y se acumulan alteraciones genéticas convirtiéndose en una célula de fenotipo neoplásico.

La asociación entre ADN de VPH y cáncer cervical es avalada por un gran número de investigaciones en diferentes países y poblaciones y es una de las asociaciones más fuertes observadas en el cáncer humano (37).

Desde los años 80 se han empleado diferentes técnicas moleculares para la demostración de la asociación entre el VPH y el cáncer cervical. Entre los años 80 y 90 se emplearon 2 métodos: Southern blot y FISH, que consiguieron aislar ADN viral en el 30-60% de los casos para el primero y el 70-80% en el segundo. A partir de los 90 se emplearon otras técnicas como PCR (MY09/MY11, PGMY09/11, GP5+/6+, SPF10) y dot blot con sondas radioactivas (Virapap) y Captura de híbridos (HC1 y 2) las cuales aislaron ADN viral en el 85-95% de los casos. A partir del año 2000 se siguen empleando técnicas de PCR antes mencionadas y técnicas de Hibridación (HC2) alcanzando casi el 100% de aislamiento de ADN viral en cáncer de cérvix. El desarrollo de estas técnicas ha sido constante y actualmente existen 4 pruebas que identifican ADN viral aprobados por la FDA (HC2™, Cervista HR™, Cervista 16/18™ y Cobas 4800™), y una prueba que identifica ARN viral (APTIMA™). También existen otras técnicas que identifican proteínas virales u oncoproteínas.

Otros estudios han identificado los distintos tipos de VPH más relacionados con cáncer cervical, clasificando los VPH como virus de alto riesgo (VPH AR), virus de probable alto riesgo y virus de bajo riesgo para el cáncer cervical (VPH BR) (38):

**Tabla 4. Clasificación de los Virus del Papiloma Humano en función del riesgo oncogénico**

<b>VPH</b>	<b>Tipo de VPH</b>
Alto riesgo	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73,83
Probable alto riesgo	26,53,66
Bajo Riesgo	6,11,40,42,43,44,54,61,70,72,81,CP6108

Los 15 tipos de VPH AR están implicados en el 95% de los casos de cáncer cervical; y el VPH 16 y VPH 18 son los tipos más comunes siendo identificado en el 70% de los cánceres de cuello uterino en la población mundial. Los 8 tipos de VPH más comunes generan el 90% de los casos (16, 18, 33, 45, 31, 58, 52, 35) (37, 43).

En la población femenina mundial nos encontramos que entre el 2-20% ha estado infectada por VPH a nivel cervical en algún momento de su vida. En mujeres jóvenes se pueden encontrar hasta una prevalencia del 20-46% en distintos países (44). La mayor parte de estas infecciones se resuelven de forma espontánea, pero ha sido establecido que bajo determinadas condiciones estas infecciones (sobre todo VPH AR) persisten induciendo alteraciones en el epitelio cervical que preceden al cáncer de cérvix.

#### 2.2.2. Mecanismo de carcinogénesis en el cáncer de cérvix

Muchas infecciones por VPH remiten espontáneamente, pero si la infección persiste en el tiempo, la presencia de cofactores facilita el desarrollo de alteraciones en el epitelio cervical conllevando un riesgo de evolución a lesiones intraepiteliales precancerosas y cáncer invasivo.

Aunque los estudios moleculares han aportado múltiples evidencias sobre la relación existente entre la infección por VPH y el cáncer de cérvix, se admite que deben de existir otra serie de factores asociados que contribuyan de una manera determinante en la malignización de las células infectadas.

Bosch hace la distinción entre factores de riesgo establecidos y posibles factores de riesgo (45).

Los **factores de riesgo establecidos** son:

1. Presencia de VPH: persistencia del DNA viral de alguno de los 15 tipos de VPH AR (41).
2. Número de compañeros sexuales. Refleja la probabilidad de exposición al VPH. Así como los factores sexuales de los varones: más de 6 compañeras sexuales y no-circundado (46).
3. Factores hormonales como el uso de anticonceptivos orales durante largo tiempo (más de 5 años) (37, 47), multiparidad (37, 48). Estudios multicéntricos refieren que una paridad de 7 o más embarazos a término incrementan cuatro veces más el riesgo de cáncer cervical en comparación con mujeres nulíparas; y dos veces más en comparación con mujeres con 1 o 2 embarazos a término; el límite se establece en 5 embarazos.
4. Tabaco. El tabaco produce un efecto químico supresor del sistema inmunológico posiblemente actuando también a nivel de la mucosa cervical y aumento del riesgo de infección persistente (49).

Los **posibles factores de riesgo** de cáncer cervical son:

1. Otras enfermedades de transmisión sexual como virus herpes simple tipo 2 (VHS-2) y *Chlamydia trachomatis*.
2. Micronutrientes (déficit de caroteno o vitamina C, déficit de folatos).
3. Bajo nivel socioeconómico. A pesar de los estudios controlados por los otros factores de riesgo, un bajo nivel socioeconómico continúa infiriendo un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino. Se desconoce si este efecto residual puede deberse a factores nutricionales, higiénicos o de conducta.
4. Factores dependientes de huésped y la interacción viral. La respuesta inmune al VPH está disminuida en la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) u otras situaciones de inmunosupresión.
5. Otros factores que podrían tener un rol son: la edad temprana de la primera relación sexual, susceptibilidad de la zona de transición a nivel cervical, cervicitis inespecífica y la capacidad viral de integración al ADN celular.

Las lesiones escamosas intraepiteliales se originan preferentemente en la zona de transformación del cérvix uterino debido a que la entrada de la infección del VPH es a nivel de las células metaplásicas de la capa basal a nivel de la unión escamoso-cilíndrica.

Habitualmente las mujeres contraen la infección por VPH en las relaciones sexuales. El virus penetra en el epitelio escamoso y se localiza en las células basales. En las lesiones escamosas de bajo grado lo hace de forma episódica, es decir, el ADN vírico no se integra en los cromosomas de las células del huésped. Las células de la capa basal se dividen y, con ellas, el genoma viral se replica. Al iniciarse la diferenciación, con el ascenso de las células basales a capas superiores del epitelio, la división celular cesa y también la replicación del virus; el genoma puede ampliarse y

en la capa superficial del epitelio los genes tardíos producen la cápside proteica, originando numerosos viriones completos que dan a estas células un aspecto particular por el que reciben el nombre de coilocitos. El resto del epitelio es tanto estructural como morfológicamente normal; la maduración y la diferenciación se conservan con normalidad.

En las lesiones escamosas de alto riesgo y en los cánceres invasivos el ADN vírico mayoritariamente se integra en el genoma de las células epiteliales del huésped. El epitelio muestra alteraciones en la maduración y estructuración, todas sus capas recuerdan a la basal y las células que los componen son aneuploides. Los virus no completan su ciclo vital, la cápside no se forma y no aparecen viriones completos. La integración del ADN vírico en el genoma de las células del huésped produce la expresión de los genes transformante E5, E6 y E7, que estimulan la proliferación celular y, al parecer, son los responsables de la acción carcinogénica de VPH. La proteína E6 de los VPH de alto riesgo inactiva el gen supresor p53. La proteína E7 de los virus de alto riesgo inhibe otra proteína supresora de tumores la Rb o retinoblastoma (pRB) (37), y así se immortalizan las células del epitelio cervical.

La prevalencia y la incidencia de la infección por VPH parecen alcanzar sus máximos niveles en las mujeres menores de 20 años, observándose un descenso en las mujeres de 30 años o más, que es secundario a la regresión del VPH, existiendo un aumento de la prevalencia en mujeres mayores de 60 años. Los picos de prevalencia secundarios, pueden representar nuevas infecciones o recurrencia de antiguas. Tras la regresión viral, es poco frecuente que exista una infección posterior ocasionada por el mismo genotipo, cuando se produce este hecho, los autores prefieren atribuirlo a una infección latente (35, 50).

La relación temporal entre la evolución de la infección por VPH y los cambios citopáticos detectados por la citología resulta de la interacción del huésped con el tipo de virus del papiloma humano y una serie de cofactores (41).

La mayoría de las infecciones por el VPH son transitorias, el 90% se resuelven espontáneamente en 5 años. Entre las mujeres infectadas aproximadamente 1% desarrollarán verrugas genitales y el 5-10% desarrollarán una lesión neoplásica intraepitelial, que puede aparecer relativamente rápido, como así se demostró en un estudio entre mujeres de 15 y 19 años donde se encontraron lesiones de alto grado a los 12 meses de la exposición al VPH. En general, la duración media de la infección por el VPH se estima en 8-10 meses y su resolución puede ofrecer cierto grado de protección frente re-infecciones por el mismo genotipo viral (51).

Cuando la infección del VPH AR se hace persistente, la interacción con factores genéticos, medio-ambientales y la capacidad invasiva del virus, se puede desarrollar lesiones neoplásicas de bajo grado que pueden progresar a lesiones neoplásicas de alto grado y éstas a cáncer cervical; si bien no todas las lesiones progresan, un importante porcentaje regresa espontáneamente. Existe una variación considerable entre los estudios en cuanto al porcentaje de regresión: un meta-análisis divulgó índices espontáneos de la regresión de ASCUS, de LSIL, y de HSIL al normal en 68, 47, y 35 % de las pacientes, respectivamente (52). Los índices de progresión de ASCUS y de LSIL a CIN 2/3 después de dos años eran 7 y 21 por ciento, respectivamente. HSIL progresó al cáncer invasor en 1,4 % de los casos el mismo intervalo. En otro meta-análisis se describieron índices de progresión hacia carcinoma invasor en 2 años. Los tiempos fueron similares para ASCUS, LSIL, y HSIL: 0,25, 0,15, y 1,44%, respectivamente (52).

Los estudios históricos describieron un índice total de progresión de CIN 3 al carcinoma invasor de 12 a 22% (53). Más recientemente se comunicaron las

siguientes cifras de progresión en 2 años: 0,1% para displasia leve; 0,3% para displasia moderada, y 1,3% para displasia severa (54).

Un estudio de la cohorte incluyendo más de 17.000 mujeres con CIN encontró regresión espontánea de CIN 1 a citología normal, en el plazo de dos y cinco años, en 44 y 74% de las mujeres, respectivamente (54). Esta serie también comparó los índices de progresión de CIN 1 y de CIN 2 a CIN 3 siendo los índices de 2 y 6% para el CIN 1 y del 16 y 25% para el CIN 2.

También existen datos que apuntan que las infecciones por el VPH 16 persisten más que las de otros genotipos (50). Los casos de infección persistente por un VPH AR constituyen el verdadero grupo de alto riesgo para la progresión neoplásica. El VPH 16 muestra un riesgo absoluto de CIN 3 que se acerca al 40%, a los 5 años de persistencia y que es muy superior al observado en otros VPHs AR (35).

Las cargas virales bajas se asocian con normalidad microscópica y un riesgo bajo de pre-cáncer y cáncer posterior pero, en el marco clínico, la importancia pronóstica de cargas virales crecientes no está establecida (35, 55). Los cánceres cervicales no producen grandes cantidades de virus intactos, y este hecho está probablemente vinculado con la disrupción del virión del VPH que precede a la integración genómica (35).

El cáncer cervical suele ser un evento monoclonal asociado a un solo tipo del VPH, sin embargo, es posible que el epitelio cervical circundante esté infectado por otros tipos del VPH. En más del 20-30% de las mujeres afectadas por infecciones cervicales se detecta presencia de más de un tipo de virus, independientemente del grado de la patología (56). Si existe algún grado de interacción entre los distintos tipos de una infección múltiple es importante para la investigación de las vacunas, especialmente si reducir la infección por VPH 16 y VPH 18 afectaría la

carcinogenicidad de otros tipos menos importantes. Hasta el momento, los datos disponibles sugieren que se analice cada infección por separado (57).

En general, se sabe que un porcentaje importante de las lesiones intraepiteliales de alto grado, aunque aún mantienen capacidad de regresión espontánea, va a progresar a un cáncer invasivo (58) y la duración media del proceso oncogénico puede estimarse, en la mayor de los casos, entre 10 y 20 años.

### **2.3. CRIBADO. PREVENCIÓN SECUNDARIA**

El propósito de un cribado es identificar los individuos de riesgo que no presentan síntomas para realizar una intervención temprana, identificando la enfermedad en fase subclínica y de este modo tratarla para evitar su progresión. Se trata de una actividad de prevención secundaria, es decir, que su objetivo es reducir la morbilidad o mortalidad prematura asociadas a la enfermedad y así mejorar su pronóstico (59).

La Organización Mundial de Salud (OMS) lo define como la aplicación sistemática de una prueba para identificar individuos con un riesgo suficientemente alto de sufrir un determinado problema de salud como para beneficiarse de una investigación más profunda o una acción preventiva directa, entre una población que no ha buscado atención médica por síntomas relacionados con esa enfermedad (60).

Una definición más amplia es la realizada por United Kingdom National Screening Committee (NSC) que introduce el concepto clave de equilibrio entre beneficios y riesgos, así como el de beneficio entendido como reducción del riesgo y no como garantía de curación o de no aparición futura de la enfermedad. Define el

cribado como un servicio de salud pública en el que los miembros de una población definida, que no necesariamente perciben tener un mayor riesgo, o estar afectados por una enfermedad o sus complicaciones, son invitados a someterse a preguntas o pruebas para identificar a aquellos individuos con mayor probabilidad de obtener un beneficio que un perjuicio, causado por las sucesivas pruebas o el tratamiento, para reducir el riesgo de la enfermedad o sus complicaciones.

**Tabla 5. Beneficios y riesgos del cribado (61)**

<b>Beneficios</b>	<b>Riesgos y Desventajas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejora del pronóstico de los casos detectados</li> <li>• Tratamiento menos radical que cursa con los casos precoces</li> <li>• Ahorro de recursos de los Servicios de Salud por el tratamiento precoz</li> <li>• Mayor tranquilidad en casos con resultado negativo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor tiempo de morbilidad en casos que no mejoran su pronóstico por su adelanto diagnóstico</li> <li>• Sobrediagnóstico y sobretratamiento de anomalías de pronóstico incierto o lesiones precursoras</li> <li>• Riesgo de efectos adversos por el proceso de cribado</li> <li>• Costes añadidos</li> <li>• Falsa tranquilidad en los casos falsos negativos y retrasos diagnósticos</li> <li>• Ansiedad por falsos positivos</li> </ul>

Además, el cribado debe ser un proceso continuo y no una prueba puntual. El resultado de una única prueba de cribado sólo permite discriminar a los individuos con un mayor riesgo de sufrir el problema; por tanto, siempre precisará de una confirmación diagnóstica. La OMS también considera que el cribado se debe enmarcar dentro de un plan más amplio de control de la enfermedad. Debería ser un programa integral que incorpore los pasos del proceso de cribado, incluido el diagnóstico y el tratamiento (62).

El cribado de cáncer sólo está indicado en Europa en tres localizaciones: cuello uterino, mama y colo-rectal. La prevención del cáncer cervical es uno de los aspectos más importantes de la ginecología preventiva. Se trata de una enfermedad que cumple criterios para ser sometida a estrategias preventivas porque es un serio problema de salud, se conoce su historia natural, se dispone de una técnica aplicable a la población y se dispone de una red asistencial capaz de dar respuesta a los casos detectados. El objetivo es detectar las lesiones escamosas de alto grado, el cáncer microinvasivo y el adenocarcinoma in situ de cuello uterino.

Los programas de cribado basados en citología han demostrado ser una estrategia importante de prevención de cáncer de cuello uterino al disminuir hasta en el 80% la incidencia de cáncer cervical en países con programas organizados de cribado (16, 63).

La demostración del papel etiológico del VPH para los cánceres del cuello de útero ha permitido desarrollar nuevas estrategias para la prevención primaria y secundaria de estos tumores. La introducción de pruebas para la detección de VPH en el cribado del cáncer de cuello uterino ha abierto nuevas e interesantes opciones para mejorar los programas (26, 39).

Por otro lado, el desarrollo de vacunas frente al VPH en preadolescentes y mujeres jóvenes han sido factores claves para mejorar la protección frente al cáncer de cuello de útero (prevención primaria) (26, 39).

### 2.3.1. Tipos de cribado

**Cribado poblacional.** Tiene una estructura propia. Está dirigido a una población concreta que define Salud Pública aplicando de forma periódica y continuada una técnica de cribado previamente validada, con citación activa de todas las mujeres inscritas en el censo (por correo, teléfono, rellamada a las no asistentes), con el objetivo de reducir la mortalidad. Cuenta con circuitos propios de derivación a un segundo escalón asistencial para evaluación, control y eventual tratamiento de los casos detectados. Todas las actividades del proceso de cribado están planificadas, coordinadas, monitorizadas y evaluadas dentro de un marco de mejora continua de la calidad. Es el único tipo de cribado que puede garantizar los parámetros exigibles de equidad, amplia cobertura (>80%), eficacia y eficiencia, y por todo ello, el recomendado por la Unión Europea. Los programas organizados de cribado poblacional mediante la citología de Papanicolaou han demostrado su efectividad al disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en los países donde se han aplicado de forma masiva, sistemática y continuada durante años, y son muchos los estudios que lo avalan. Por ejemplo, en Holanda se estima que con un cribado poblacional realizado cada 5 años en una población entre los 30 y 60 años, si la mujer acude a las 7 llamadas realizadas, consigue disminuir la posibilidad de padecer la enfermedad entorno a un 75% (64).

**Cribado oportunista.** No tiene estructura propia. La mujer es quien solicita consulta o revisión en el ámbito sanitario que realiza la prueba (atención primaria, planificación familiar y atención especializada), por lo que penaliza la equidad. Tiende a reiterar innecesariamente la práctica de la prueba (más caro) y es complicado alcanzar una amplia cobertura ("*quien no consulta no es cribado*"), por lo que no es eficiente y es difícilmente efectivo. Los programas oportunistas o no organizados han logrado disminuir las tasas de cáncer de cérvix, aunque en menor medida que los poblacionales. En este tipo de cribados no hay una especificación de los beneficios de

salud esperados en términos de prevención de carga de enfermedad y existe poca o ninguna capacidad de monitorización o evaluación. Tanto la evaluación de los resultados como los protocolos asistenciales que se aplican a las personas que consultan, dependen de cada centro, por lo que pueden no coincidir con las recomendaciones consensuadas por las sociedades científicas. Kim y cols. demostraron que aplicando cribados oportunistas se disminuye el riesgo vital de cáncer de cuello uterino alrededor de un 40%, frente al 90% del cribado poblacional aplicado cada 3 años (65). La falta de cobertura suficiente, déficit característico de los programas oportunistas, es el principal problema: la inmensa mayoría (80%) de las mujeres que desarrollan cáncer de cuello uterino no han sido atendidas adecuadamente por los programas preventivos. Además, la actividad oportunista controla excesivamente a un grupo de mujeres (gente más joven, con más medios económicos), sin aumentar realmente su protección y disparando los costes.

**Cribado mixto.** Se trata de un cribado oportunista en el que se hace un esfuerzo especial por captar aquellos individuos no cribados que presentan criterios de riesgo y/o dificultades en la accesibilidad al sistema sanitario.

### 2.3.2. Cribado en Europa

Actualmente y desde hace unos años existen unas recomendaciones sobre cribado de cáncer de cérvix a nivel europeo (66, 67). En ellas, se señala que los cribados deben ofrecerse preferentemente en base a programas organizados y con garantías de calidad, iniciándose entre los 20 y 30 años y con intervalos de 3 a 5 años. A pesar de estas recomendaciones, son muchos los países europeos que no cumplen con ellas. Por tanto, existe una gran diversidad en cuanto a las políticas de detección de cáncer cervicouterino, cobertura de los cribados y calidad de detección en toda Europa. Desde países que no ofrecen programa para la detección de cáncer de cérvix

como son el caso de Chipre y República de Azerbaiyán, a otros que ofrecen programas de cribado bien organizados desde hace ya unas cuantas décadas (18).

En el continente europeo existen programas organizados con un alto nivel de implantación. El ejemplo es Finlandia, donde el cribado ya se estableció en los años 60 y donde se ha reducido la mortalidad en un 80% en los últimos 45 años (68). Otros países como Holanda, Noruega, Reino Unido e Islandia también poseen un buen programa de cribado poblacional.

Sin embargo, la gran mayoría de los países europeos ofrecen un cribado oportunista, viéndose sus resultados muy influidos por la información de las mujeres sobre la importancia de la detección secundaria del cáncer de cérvix. En los países donde las mujeres están bien informadas, la cobertura del cribado oportunista es próxima al 70% (Bélgica, Francia), pero en países donde la información es escasa, las coberturas son muy bajas, en torno al 20% (Rumania, Eslovaquia, Serbia). Países como Francia y Austria, a pesar de ofertar un cribado oportunista, han disminuido la incidencia y la mortalidad del cáncer de cuello uterino por las altas coberturas de los programas de cribado (69).

En conclusión, el desarrollo de un cribado poblacional bien organizado es el principal obstáculo en el control del cáncer cervicouterino en Europa. La resolución del problema del cáncer cervical en Europa no será una cuestión de investigación científica, sino más bien, la aplicación de programas de la atención a salud pública.

En la Tabla 6 se representan el tipo de cribado y las coberturas en los diferentes países europeos.

**Tabla 6. Tipo de cribado y las coberturas en los diferentes países europeos**

<b>País</b>	<b>Tipo de screening</b>	<b>Estado del screening</b>	<b>Año de inicio</b>	<b>Cobertura</b>
Islandia	Organizado	Nacional	1964	80%
Países Bajos	Organizado	Nacional	No disponible	77%
Noruega	Organizado	Nacional	1995	75%
Reino Unido	Organizado	Nacional	1988	74%
Eslovenia	Organizado	Nacional	2003	70-74%
Suecia	Organizado	Nacional	No disponible	73%
Finlandia	Organizado	Nacional	1963	73%
Dinamarca	Organizado	Nacional	No disponible	69%
Irlanda	Organizado	Regional	2008	62-66%
Italia	Organizado	Nacional	2004	>59%
Republica checa	Organizado	Nacional	2008	48%
Letonia	Organizado	Nacional	2009	42%
Hungría	Organizado	Nacional	2002	28-31%
Lituania	Organizado	Nacional	2004	9-17% (39%)
Polonia	Organizado	Nacional	2006	22,6-26,8%
Estonia	Organizado	Nacional	2006	12,7%
Portugal	Organizado en 3 regiones	Nacional	No disponible	58%
Suiza	Oportunista	Nacional	No disponible	65-80%
Francia	Oportunista	Nacional	No disponible	71%
Bélgica	Organizado en 5 regiones	Nacional	No disponible	70%
Croacia	Oportunista	Nacional	1953	35-42%
Georgia	Oportunista	Nacional	No disponible	20%
Serbia	Oportunista	Nacional	1970	20%
Eslovaquia	Oportunista	Nacional	1980	17-20%
Macedonia	Oportunista	Nacional	1967	15-25%
Rusia	Oportunista	Nacional		15-20%
Rumania	Oportunista	Nacional	1965	18,4%
Armenia	Organizado piloto en una región	Nacional	Piloto 2002-2006	10%
Austria	Oportunista	Nacional	2007	No datos
Bielorrusia	Oportunista	Nacional	No disponible	No datos
Bosnia y Herzegovina	Oportunista	Nacional	1953	No datos
Bulgaria	Oportunista	Nacional	Años 90	No datos
Alemania	Oportunista	Nacional	No disponible	No datos
Grecia	Oportunista	Nacional	No disponible	No datos
Luxemburgo	Oportunista	Nacional	No disponible	No datos
Moldavia	Oportunista	Nacional	No disponible	No datos
Montenegro	Oportunista	Nacional	No disponible	No datos
España	Oportunista	Nacional	No disponible	No datos
Turquía	Oportunista	Nacional	No disponible	No datos
Ucrania	Oportunista	Nacional	No disponible	No datos

### 2.3.3. Cribado en España

En España, la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix es una de las más bajas de Europa y del mundo. Basadas en estos datos, las autoridades sanitarias españolas consideraron en su momento no llevar a cabo programas de cribado de base poblacional, por lo que el cribado de cáncer de cuello uterino es mayoritariamente oportunista. Dicho cribado se incluye entre las prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud (SNS), aunque el papel de la práctica privada en este ámbito también es importante (70). Además, nuestro país está dividido en 17 comunidades autónomas, cada una con su política de salud. La gran mayoría ofrecen cribados oportunistas, aunque las comunidades de Castilla y León y la Rioja ofrecen un cribado poblacional y Cataluña, Baleares, Comunidad Valenciana, Extremadura, Murcia y País Vasco un cribado mixto. Todos estos factores dificultan en gran medida disponer de información adecuada sobre esta práctica preventiva en las mujeres españolas. Los datos ofrecidos por el INE indican altas coberturas, porque en torno al 81-85% en las mujeres entre 35 y 54 años y 60-69% de las mujeres menores de 20 años fueron alguna vez sometidas a una citología (71, 72). Sin embargo, estudios epidemiológicos han demostrado que España es uno de los pocos países europeos donde la incidencia del cáncer de cérvix ha experimentado un incremento anual del 1% en los últimos años (69).

En países como España donde el cribado para el cáncer de cuello no se ha centralizado, las estrategias de control de calidad, monitorización de la cobertura y de la calidad e identificación de puntos de mejora han sido también irregulares, y por tanto, son pocos los estudios que evalúan los cribados.

El informe AFRODITA es uno de los primeros esfuerzos organizados para describir los factores de riesgo y los factores de protección frente al cáncer cérvico-uterino en nuestro país y constituye un sólido punto de anclaje para la planificación de

las actividades preventivas en época de cambios intensos. Este estudio concluyó que la cobertura del cribado del cáncer cervical en España es elevada, del 75,6% en mujeres entre 18 y 65 años. El 86% de las mujeres comunicó haber sido sometida alguna vez a un cribado citológico. A pesar de la cobertura global elevada, hay diferencias muy relevantes entre comunidades autónomas (entre el 58 y el 85%) (73). La distribución de mujeres según el tiempo transcurrido desde el último cribado es el siguiente: nunca 14%, en el último año 46,7%, en los últimos 3 años 75,6%, en los últimos 5 años 80,4%. El estudio pone de manifiesto como el cribado oportunista hace que las mujeres jóvenes con más recursos económicos y menos riesgo para el cáncer realicen un sobreuso de la prueba, mientras que habría que mejorar la cobertura en grupos de mujeres de mayor edad, en las áreas rurales, en algunas comunidades autónomas y en las mujeres de nivel socioeconómico bajo y de especial riesgo elevado (70).

La mayoría de las comunidades autónomas tienen algún tipo de protocolo, aunque se observa mucha variabilidad en las recomendaciones. En general, la población diana son las mujeres de 25 a 65 años de edad, aunque algunos protocolos recomiendan empezar en edades más tempranas. En cuanto a la periodicidad de las citologías, lo más común es cada tres años después de dos o tres citologías normales. La citología de Papanicolaou es la técnica de elección en todas las comunidades, si bien en algunas se combina con la citología en fase líquida o añadiendo prueba de VPH.

En los últimos años se han publicado diferentes recomendaciones adaptándose al mayor conocimiento de la historia natural de la enfermedad y nuevas tecnologías. En el año 2010 las recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) diferenciaban entre mujeres vacunadas y no vacunadas. En principio, recomendaban el inicio del cribado en base poblacional mediante citología a

los 3 años del inicio de las relaciones sexuales, anual durante los primeros 2 años y después cada 3 años. Si se añade test de VPH a partir de los 30 años, se puede aumentar el intervalo a 5 años. El fin del cribado lo señalaban a los 65 años. Y recomendaban en ciertas poblaciones de riesgo, mujeres VIH positivas o inmunodeprimidas, cribado anual. En las mujeres vacunadas recomendaban el cribado mediante prueba de VPH comenzando a los 30 años y realizándolo cada 5 años hasta los 65 años (74). Estas recomendaciones en población vacunada no coinciden con las realizadas por otras sociedades científicas en sus guías clínicas como por ejemplo la Americana, donde se recomienda realizar el mismo tipo de cribado que en población no vacunada.

Por otro lado, en el año 2012 se publicó un estudio realizado en nuestro país donde se pretendió evaluar el conocimiento y adherencia de los ginecólogos a las recomendaciones de la SEGO para la prevención del cáncer de cuello, y este estudio concluye que, aunque los conocimientos de la epidemiología y vacunas frente al VPH son adecuados, la actitud proactiva de vacunación en el grupo etario preferente es pobre y tan solo un 38% de los ginecólogos participantes en el estudio demostró un seguimiento completo de las recomendaciones de la SEGO. Añaden que es indispensable diseñar e implementar estrategias a nivel nacional para difundir y mejorar la aplicación clínica de dichas recomendaciones (26).

Posteriormente, en abril del 2013 se publicó un manifiesto-declaración sobre la prevención del cáncer de cérvix en el que participaron la Sociedad Española de Citología (SEC) y la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) alineados con las recomendaciones europeas y americanas para el cribado del cáncer de cérvix y suscritas por la SEGO y la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC). En dicho manifiesto se especificaba que la citología cervical seguía siendo el método de cribado más idóneo y recomendaban un cribado poblacional cada 3-5

años, al que se podía añadir una prueba de VPH (no antes de los 30 años). Añadían que se debía trabajar en la sostenibilidad de un programa de cribado con un control de calidad, informatización y revisión regular de las recomendaciones (75).

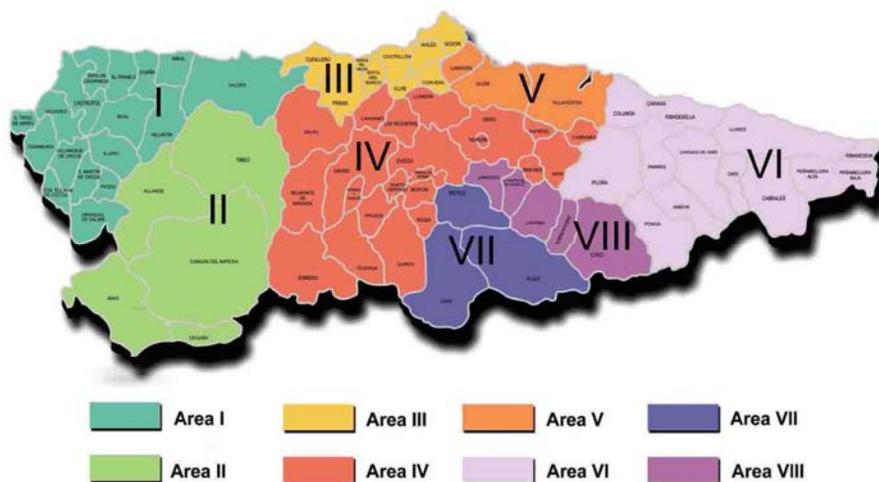
En septiembre del 2014, ante la gran heterogeneidad del cribado del cáncer de cuello de útero en España y ante la circunstancia que más del 60% de los cánceres de cuello uterino ocurren en mujeres sin cribado previo o cribado inadecuado, se elabora la Guía de Cribado de cáncer de cuello de Útero en España. En dicha guía participan la SEGO, la AEPCC, la SEAP, la SEC y además es avalador por la Sociedad Española de Epidemiología (SEE), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) y Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG). En la guía recomiendan e insisten en la importancia de una política de cribado poblacional. Además se añaden modificaciones en relación a la prueba de cribado a utilizar. Así entre 25 y 30 años se recomienda la citología y entre los 30 y 65 años la prueba de VPH (76).

#### 2.3.4. Cribado en Asturias

Nuestra comunidad está dividida en ocho áreas sanitarias y cada una de ellas ejerce el cribado de una forma independiente. Figura 7.

**Figura 7. Datos demográficos de la población a estudio en relación con la historia citológica**

---



El tipo de cribado que se realiza es de carácter oportunista, no existiendo un programa poblacional. Son pocos los datos que existen sobre este programa y podemos mencionar 3 estudios que nos pueden aportar algún dato sobre el mismo.

En el estudio AFRODITA, Asturias figura dentro de un grupo de 10 regiones donde la probabilidad de que una mujer hubiera sido examinada mediante citología en los últimos 3 años fue estadísticamente significativa respecto a otras de comunidades. Dicho grupo lo formaron las comunidades de Islas Baleares, País Vasco, Islas Canarias, Cataluña, Galicia, Madrid, Murcia, La Rioja, la Comunidad Valenciana y Asturias. En él se publica que el 77,1% de las mujeres se sometieron, en nuestra provincia, a alguna citología en los últimos 3 años y que el 12,7% de las mujeres nunca realizó ninguna citología. El porcentaje de mujeres que nunca realizó citologías en nuestra comunidad se encuentra dentro de un valor intermedio en el territorio nacional (70).

En el año 2008, se publicó un estudio realizado en el Área Sanitaria III sobre la eficacia del cribado oportunista. Se revisaron las historias de los casos de carcinomas cervicales en periodo 1996-2005. En el 40% de las pacientes nunca se había practicado una citología ni había constancia de ninguna citología en los 5 años anteriores a su diagnóstico de cáncer. En él se concluye que el cribado oportunista es inaccesible e ineficaz para muchas mujeres con carcinoma cervical, y consume recursos sanitarios en realizar citologías innecesarias a mujeres sanas (77).

Un hospital concreto del Área Sanitaria V, Fundación Hospital de Jove, ha publicado datos recientemente sobre cómo es posible aplicar protocolos de cribado de cáncer de cérvix en la práctica diaria y evitar el sobreuso de la citología. En el año 2005 diseñaron un protocolo de cribado para el cáncer cervical utilizando la citología cervical. El protocolo que elaboraron, previo consenso con anatomía patológica y médicos de familia, comienza a los 3 años de la primera relación sexual y finaliza a los 70 años si se tienen 3 citologías previas negativas. Se realiza citologías anuales a menores de 30 años y cada 3 años en mayores de 30 años con 3 citologías previas normales. Las mujeres mayores de 70 años sin citologías previas acceden al cribado hasta tener 2 citologías normales. De esto modo, las citologías han disminuido un 20% en el 2008 respecto al 2006 y aún más si lo comparan con el 2004, año en el que no seguían ningún protocolo de diagnóstico precoz del cáncer de cérvix y se asociaba en la mayoría de los casos la visita al ginecólogo por cualquier motivo con la realización de una citología anual. A partir del año 2010 han rediseñado el protocolo usando la citología en combinación con la determinación del VPH (78).

Desde el año 2009, existen unas Recomendaciones para la Prevención de Cáncer de Cuello uterino emitidas por la Consejería de Sanidad del Principado de Asturias.

**Figura 8. Portada de la publicación sobre recomendación para la detección precoz de cáncer cérvix. Consejería de Sanidad del Principado de Asturias**

---



Se recomienda que realicen pruebas de detección precoz todas las mujeres residentes en Asturias con edades comprendidas entre 25 y 65 años que son, o han sido, sexualmente activas y que tengan cuello uterino. Las mujeres menores de 25 años que mantienen relaciones sexuales desde hace más de tres años y las mujeres mayores de 65 años que nunca han realizado una citología cervical, también se incluyen en la población diana. No se recomienda la realización de pruebas de detección precoz de cáncer de cuello de útero a mujeres que no tienen relaciones sexuales ni a aquellas que se han sometido a una histerectomía total por patología benigna. La prueba de cribado utilizado es la citología cervical y se puede añadir prueba de detección de ADN del VPH AR en determinadas situaciones, entre ellas mujeres entre 35 y 65 años con cribado inadecuado (que no hayan realizado citología en los últimos 5 años). Al iniciar el cribado se recomienda hacer dos citologías cervicales con un intervalo de un año y, si estas son negativas, la periodicidad entre las pruebas sucesivas será de tres años. Se recomienda realizar cribado anual en poblaciones con riesgo elevado de desarrollar cáncer de cuello de útero debido a los siguientes factores de riesgo (Inmunodepresión como VIH o inmunosupresión iatrogénica en mujeres trasplantadas, condilomas acuminados a cualquier edad,

antecedentes de VPH en cribado cervical, prácticas de riesgo: promiscuidad sexual, prostitución, adicción a drogas, posibles contactos con grupos de alto riesgo, exclusión social, otras infecciones de transmisión sexual) (29).

En el mismo año, el Grupo de Consenso de Anatomía patológica elaboró las recomendaciones para solicitud de citología ginecológica, recogida y conservación de muestras, informe y registro de resultados (79).

En el año 2011 se elaboraron los materiales informativos para la población para difusión personalizada a través de correo postal del folleto informativo “Prevención del Cáncer de Cuello de Útero” durante los años 2011 y 2012, acompañado de una carta explicativa del Director General de Salud Pública. Se realizó a tres cohortes de la población que se consideraron “clave”: mujeres que en el año cumplían 25 años (edad de inicio del cribado), 35 años (a modo de recordatorio) y 65 años (edad de finalización del cribado) (80).

Las recomendaciones emitidas por la Consejería del Principado de Asturias se muestran en los 3 algoritmos que se representan a continuación.

Figura 9. Recomendaciones de Cribado en Asturias

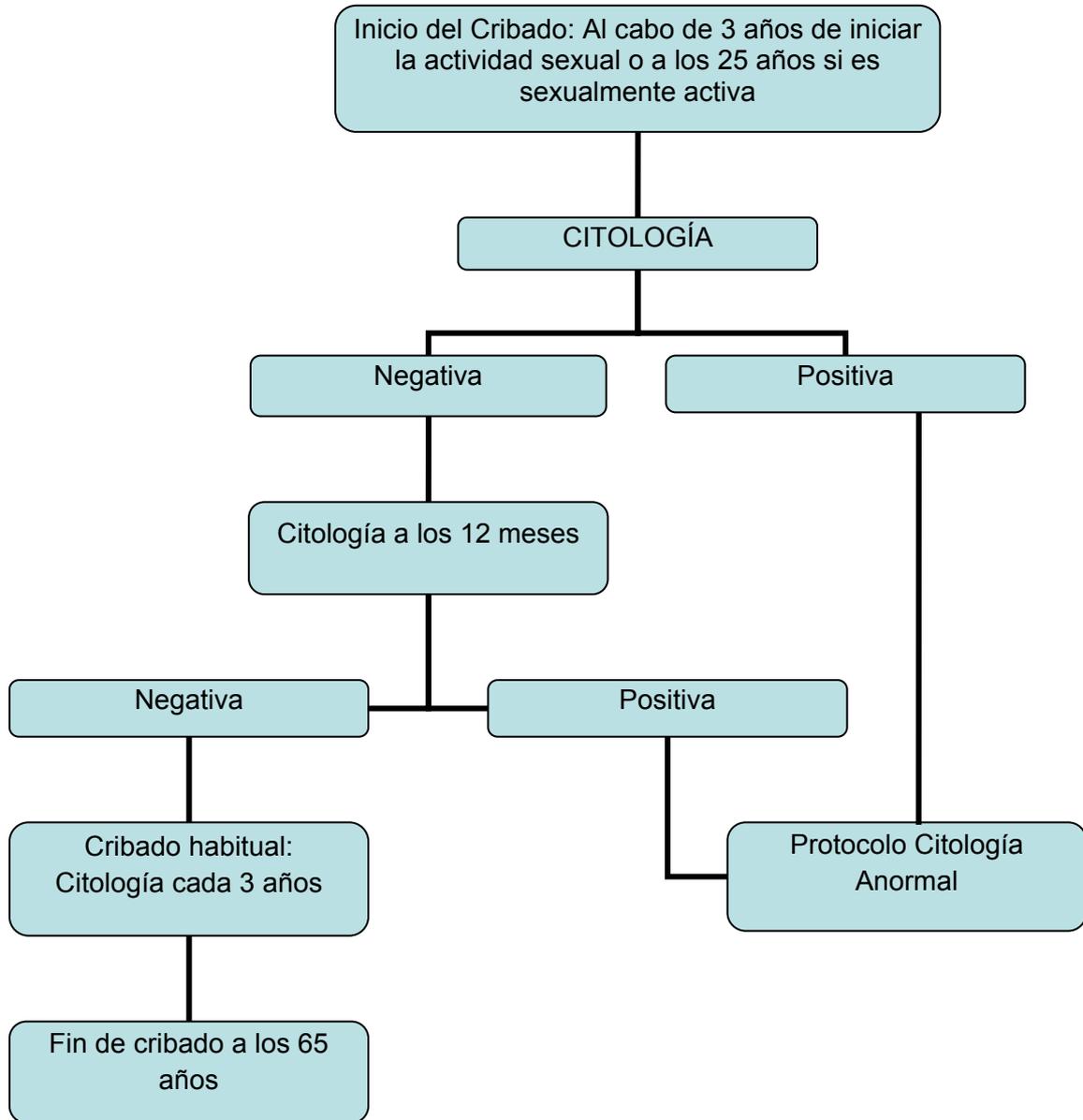


Figura 10. Recomendaciones de Cribado en Asturias

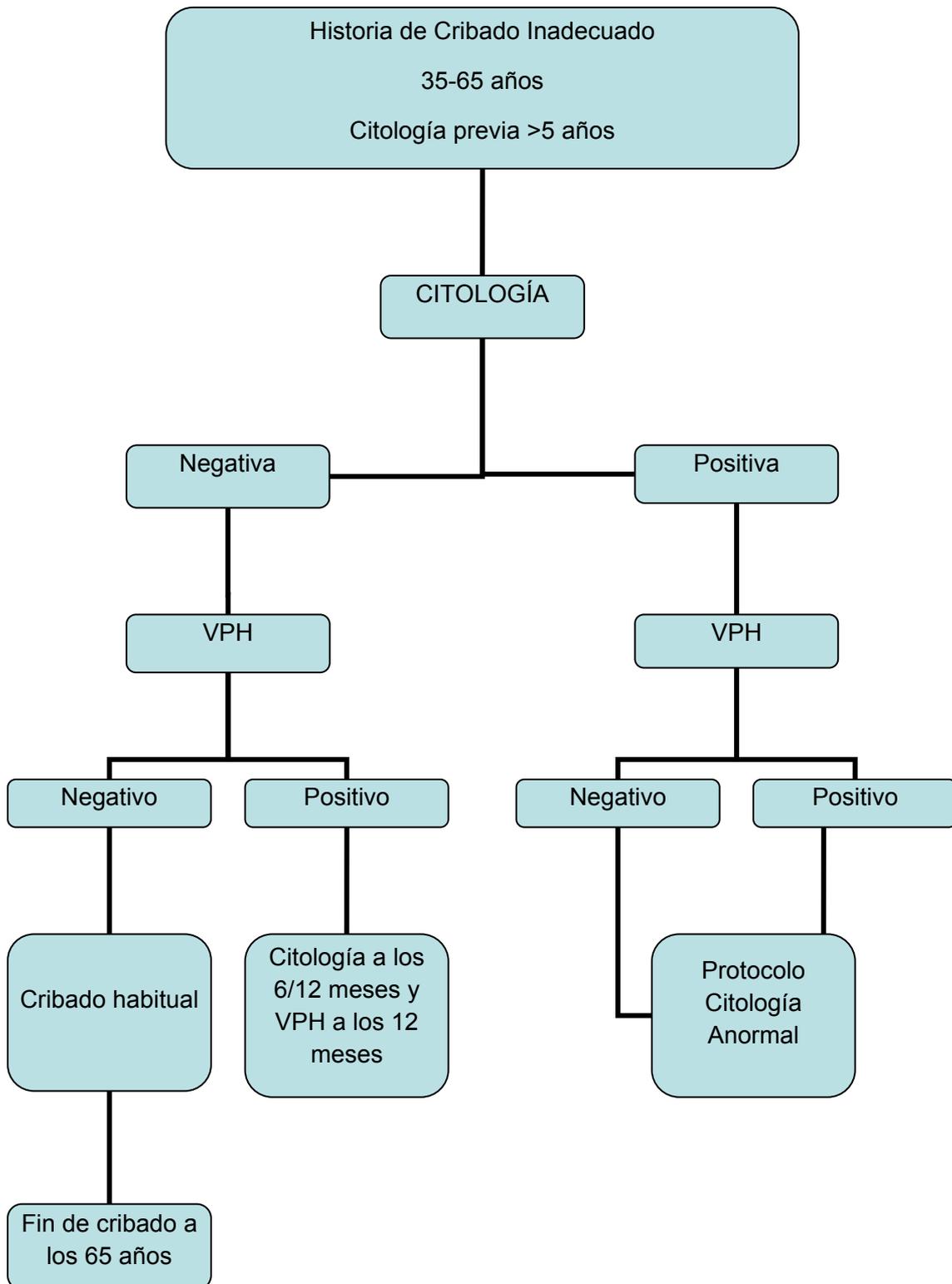
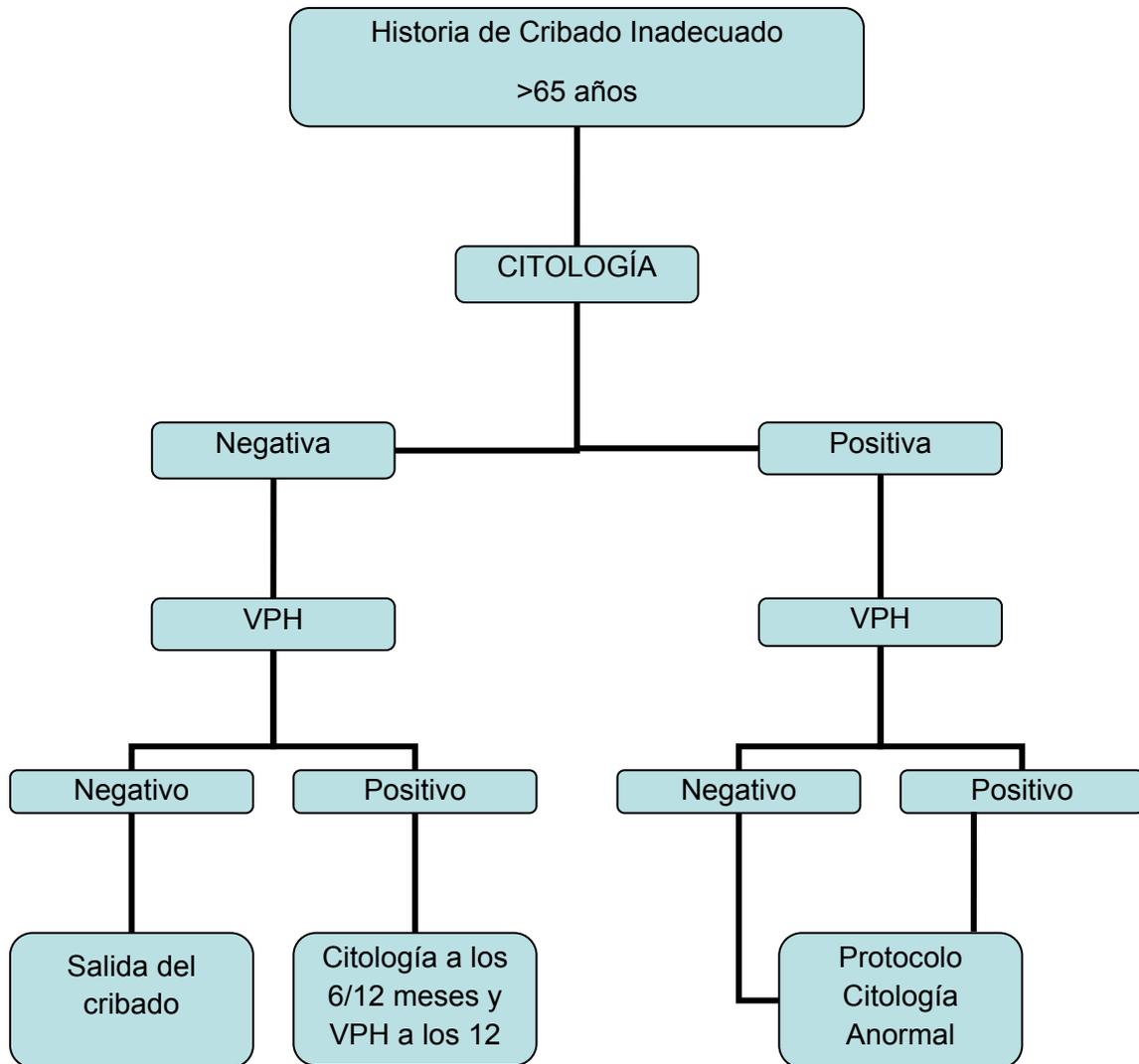


Figura 11. Recomendaciones de Cribado en Asturias

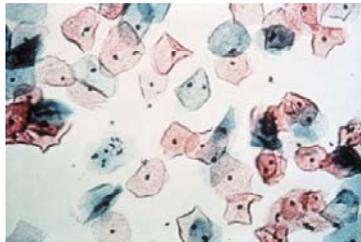


## 2.4. CITOLOGIA CERVICOVAGINAL

A principios del siglo pasado, el cáncer de cérvix era una enfermedad devastadora. Los libros de texto publicados en aquella época sobre este tema describen tumores que sustituían por completo el cérvix y la parte inferior de la vagina, y lo habitual es que se extendieran hacia las estructuras pélvicas circundantes. A lo largo del siglo pasado, 4 investigadores, los doctores George Papanicolaou, Aurel Babes, Walter Schiller y Hans Hinselman, lideraron el desarrollo de varias metodologías que terminarían por convertirse en la base del cribado y del diagnóstico de las mujeres seleccionadas con riesgo de cáncer de cérvix (81).

### Figura 12. Citología Papanicolaou

---



#### 2.4.1. Historia del cribado citológico del cáncer de cérvix

El Dr. George Nikolas Papanicolaou nació en Grecia en 1883. Se licenció en Medicina por la Universidad de Atenas en 1904 y obtuvo su doctorado en biología en 1910. En 1913 emigró a la ciudad de Nueva York y allí comenzó como investigador en un Departamento de Anatomía del Cornell Medical College. Realizando un estudio sobre cobayas, observó cambios en las células obtenidas de la vagina en relación a la ovulación. Comprobó que esas células observadas a través del microscopio también existían en el ser humano. La primera mujer a la que realizó una prueba de Papanicolaou fue a su esposa. Sus hallazgos iniciales se publicaron en el *Journal of*

*Anatomy* en 1917. Hacia 1925, Papanicolaou examinaba frotis vaginales de mujeres voluntarias de forma sistemática, se encontró con un caso de cáncer de cérvix, en el que observó la presencia de células llamativamente distintas. Confirmó sus hallazgos con otras pacientes con cáncer y presentó sus descubrimientos en el *Third Race Betterment Conference* en Battle Creek, MI, en enero de 1928 (81, 82).

El Dr. Aurel Babes nació en Bucarest en 1886. Se graduó en la Facultad de Medicina de la Romanian Academy. Babes extrajo 20 muestras de mujeres con cáncer de cérvix, realizó frotis de algunas de las muestras sobre portaobjetos y las comparó con material obtenido de mujeres sin enfermedad. De nuevo, como ocurrió con Papanicolaou, Babes halló que las poblaciones celulares de un cérvix sin cáncer y de un cérvix con cáncer eran llamativamente distintas. Estos hallazgos se presentaron a principios de 1927 en el *Romanian Society of Gynecology* y a continuación se publicaron en *el French Journal Presse Medicale* bajo el título “Detección de Cáncer de Cérvix Mediante Raspado” en abril de 1928 (81, 83). Así, aunque Babes y Papanicolaou documentaron células malignas de raspados de cérvix más o menos en la misma época, Babes fue el primero en publicar sus descubrimientos. Por desgracia, el trabajo de Babes no generó más interés que el informe de Papanicolaou, y lo abandonó para dedicarse a otros proyectos.

El Dr. Walter Schiller nació en Viena en diciembre de 1887. Como estudiante en la Universidad de Viena, recibió su título de Doctor en Medicina en 1912. Hacia 1928, Schiller se dio cuenta de una observación: “las células escamosas anómalas pierden su contenido en glucógeno”. Extrapolando esto al aplicar yodo para documentar clínicamente una falta de glucógeno, terminó escribiendo “El epitelio normal se tiñe de un intenso marrón oscuro, mientras que el epitelio, en especial el carcinoma, no capta la tinción, y permanece claro”. Este proceso, que pasó a ser conocido por muchos como la prueba de Schiller.

El Dr. Hans Peter Hinselmann nació en, Alemania, en 1884. Recibió su título de Doctor en Medicina en la Universidad de Kiel en 1908. Hinselmann diseñó un sistema de aumento con visión estereoscópica y una fuente de luz y experimentó con varias soluciones, como aceite de madera de cedro, nitrato de plata al 5% o ácido acético al 3%, para eliminar moco del cérvix y que actuaran como posibles agentes de contraste (84). Observó que la última solución haría que zonas anormales se volvieran blancas debido a las alteraciones proteicas, y él la denominó “prueba del ácido acético”. También era consciente del trabajo de Schiller, y pronto incluyó solución yodada de Lugol como elemento auxiliar para las exploraciones colposcópicas (81).

#### 2.4.2. Tipos de citología

Hoy en día, para el cribado, se utilizan dos tipos de citologías: la citología convencional y la citología líquida.

**Citología convencional.** En la citología convencional se transfiere la muestra exfoliada sobre un portaobjetos donde se fija generalmente por medio de un pulverizador con contenido alcohólico. Es de bajo costo, pero tiene varias desventajas: el proceso manual de extender las células en el portaobjetos es imposible de estandarizar, las células se distribuyen de manera desigual sobre la superficie del cristal existiendo áreas de superposición celular difíciles de interpretar, además las células pueden quedar ocultas por mucosa, sangre o células inflamatorias. La sensibilidad de un extendido único para el diagnóstico de una lesión de CIN3 o de mayor gravedad (CIN3+) es baja, entre el 20 y el 87%. La especificidad, muy satisfactoria varía entre el 90 y el 99%(85).

**Citología cervical en medio líquido (citología líquida).** En esta citología las células exfoliadas se suspenden y fijan en un medio líquido. La muestra se trasfiere al portaobjetos por medio de un filtrado con membrana (ThinPrep) o utilizando una

centrifugación por gradiente de densidad (SurePath). Es una citología en capa fina (monocapa) que facilita la lectura al existir menos artefacto en la fijación y secado de la muestra y eliminar sangre o grumos; disminuyendo el número de pruebas insatisfactorias (86). La interpretación de los extendidos procesados requiere menos tiempo.

Las revisiones sistemáticas de los estudios que comparan la citología convencional y la citología líquida no han demostrado que la citología de base líquida sea más eficaz en la detección de las lesiones precursoras de cáncer cervical (87, 88). Ambas técnicas presentan una sensibilidad y especificidad similares, por lo que la introducción de la citología líquida no debe fundamentarse en una mejora en la capacidad de detección de cáncer o lesiones de alto grado. Sin embargo, la gran ventaja de la citología líquida es la posibilidad de realizar nuevas valoraciones al poder conservar el medio líquido o añadir otras pruebas como un test de VPH o estudiar infecciones de transmisión sexual como *Chlamydia trachomatis* o por Neisseria Gonorrhoea.

Los sistemas de citología líquida más utilizados son el Sistema ThinPrep (Cytoc, Boxborough, MA) y el SurePath (TriPath Imaging, Burlington, NC). Ambos sistemas han sido aprobados por la FDA para el cribado primario de cáncer de cuello uterino.

**Figura 13. Citología Líquida**

---



**Citología automatizada.** No es una prueba de cribado diferente, sino un complemento para la lectura/interpretación de la citología tanto convencional como líquida. Es un procesado de imágenes asistido por ordenador, escanea todo el portaobjetos del microscopio e identifica los campos de visión que contienen las células con mayor probabilidad de relevancia para el diagnóstico. La automatización permite, por tanto, que cada citotécnico pueda examinar un número mayor de citologías y focalizar la atención del citotécnico y del citopatólogo en algunos datos de la extensión con mayor probabilidad de presentar células patológicas lo que permite mejorar la interpretación y por tanto, el diagnóstico. Es un instrumento de ayuda para los profesionales y puede ser una opción para mejorar la eficiencia de la citología. Como todas las nuevas técnicas, no alcanza su mejor rendimiento hasta transcurridos bastantes años y añade costes al proceso sin mejorar sustancialmente la eficacia (89, 90). Comenzaron a utilizarse en la década de 1990. Los primeros sistemas autorizados por la FDA fueron el AutoPap 300 QC y el PapNet, para la lectura automatizada de citologías convencionales, y el AutoCyte Screen, para citologías líquidas. Ninguno de los sistemas iniciales se comercializa en la actualidad. Actualmente existen dos sistemas de lectura automatizada: el ThinPrep® Imaging

System y el BD FocalPoint™ GS Imaging System. El sistema de lectura automatizada ThinPrep Imaging System obtuvo la aprobación de la FDA en junio de 2003 para el cribado de cáncer de cérvix en muestras de citología líquida Thin-Prep Pap Test. El AutoPap Primary Screening System disponía de autorización de la FDA para su uso en el cribado primario de cáncer de cérvix en citologías convencionales desde el año 1998, y desde noviembre de 2001 para el cribado inicial tanto en citologías convencionales como en citologías líquidas autoCyte Prep. En febrero de 2001, la FDA autorizó el cambio de nombre a Focalpoint™ Imaging System. En diciembre de 2008, la FDA autorizó el sistema Focalpoint™ Imaging System para el cribado de cáncer de cérvix en muestras de citología líquida BD SurePath™ Pap Test. En comparación con la citología convencional, la citología automatizada detecta más casos de lesiones precancerosas de alto grado, menos muestras insatisfactorias y presenta una mayor sensibilidad para la detección de adenocarcinomas de endometrio y de endocérvix (85, 91, 92).

#### **Figura 14. Sistema de automatización citológica**

---



#### **2.4.3. Sistema BETHESDA**

La citología cervical es un método basado en el estudio morfológico de las células exfoliadas procedentes de la mucosas exocervical y endocervical. Intenta predecir mediante el estudio de células aisladas, una lesión histológica subyacente.

Desde la introducción de la citología cervical en los años 40 hasta la aparición del sistema Bethesda la mayoría de los laboratorios utilizaba la clasificación de Papanicolaou, un sistema numérico del I al V. El sistema Bethesda ha proporcionado una terminología común a nivel mundial, ha aplicado los conocimientos sobre el VPH y valora la calidad del espécimen, especificando si la muestra es satisfactoria o insatisfactoria para su valoración. Fue introducido en 1988 y actualizado en el 2001. La intención de este sistema de clasificación es distinguir entre las anomalías que raramente progresan a cáncer y aquellas que son más frecuentemente precursoras de cáncer.

Actualmente se ha generalizado el uso de la clasificación de Bethesda 2001 para clasificar los hallazgos de las células escamosas y glandulares (93). El informe incluye tres apartados: idoneidad de la muestra (satisfactoria/insatisfactoria), diagnóstico descriptivo (interpretación/resultados) y categorización general (opcional). Dicha clasificación se muestra en la Tabla 7.

**Tabla 7. Sistema de clasificación citológica Bethesda 2001.**

**Interpretación/resultados**

---

---

**Negativo para lesiones intraepiteliales o malignidad**

(Se utiliza esta categoría cuando no hay evidencia de neoplasia, independientemente de si se observan, o no, microorganismos u otros hallazgos no neoplásicos).

---

**Anomalías celulares epiteliales**

**\* EN CÉLULAS ESCAMOSAS**

- *Células escamosas atípicas (ASC)*
  - de significado indeterminado (ASCUS)
  - no puede excluirse H-SIL (ASCH)
- *Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL)*, comprendiendo:
  - displasia leve/CIN 1
  - VPH
- *Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL)*, comprendiendo:
  - displasia moderada, severa y CIS/CIN 2 y 3
  - con características sugestivas de invasión (*si se sospecha invasión*)
- *Carcinoma epidermoide*

**\* EN CÉLULAS GLANDULARES**

- *Células glandulares atípicas (AGC)*
  - endocervicales (*NOS o especificar en comentarios*)
  - endometriales (*NOS o especificar en comentarios*)
  - glandulares (*NOS o especificar en comentarios*)
- *Células atípicas, sugestivas de neoplasia*
  - endocervicales
  - glandulares
- *Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)*
- *Adenocarcinoma*
  - endocervical
  - endometrial
  - extrauterino
  - no específico (*NOS*)

**\* OTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS (*especificar*)**

---

---

## 2.5. DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO

Es el estudio de un fragmento tisular completo y por tanto, el método de referencia para diagnosticar y clasificar adecuadamente las lesiones cervicales es la biopsia exocervical, endocervical o de la lesión tumoral (*gold estándar*). Existe una clara correlación entre los resultados citológicos anormales y los resultados histológicos posteriores, pero su correspondencia directa solo ocurre en el 50% de los pacientes. El tratamiento se indica en función de dicho estudio histológico. Nunca, salvo alguna excepción muy concreta, se indicará un determinado tratamiento en función del diagnóstico citológico.

**Tabla 8. Cuadro comparativo de clasificaciones histológicas**

Años						
<b>Displasia/CIS</b>	1949-69	VPH	Displasia leve	Displasia moderada	Displasia grave	CIS
<b>CIN- NIC (Richart)</b>	1969-89	VPH	CIN-NIC 1	CIN-NIC 2	CIN-NIC 3	
<b>SIL-LIP (Bethesda)</b>	desde 1989	SIL bajo grado (LSIL)		SIL alto grado (HSIL)		

La mayoría de los casos de cáncer de cérvix son carcinomas escamosos siendo los adenocarcinomas menos comunes. Sin embargo, por lo general, la proporción de casos de adenocarcinomas es mayor en las zonas con baja incidencia de cáncer cervical donde existen programas de cribado bien establecidos, que en las poblaciones no cribadas, presumiblemente debido a que el cribado citológico es más eficaz en la detección de los cánceres escamosos y sus lesiones precursoras que en la detección de los adenocarcinomas y sus lesiones precursoras, lo que es derivado de un deficiente muestreo de las glándulas del canal cervical o de un mal reconocimiento de dichas lesiones que, al desarrollarse en el interior del canal cervical,

no son fácilmente identificados mediante la realización del raspado del exocérvix si no se incluye al endocérvix (94) .

Las variedades más comunes del carcinoma escamoso son las de células grandes queratinizantes y no queratinizantes, siendo más frecuentes esta última variedad. Ambos tienen en común una diferenciación celular escamosa, tanto en la formación intracelular de puentes como en la queratinización. Sin embargo, las variedades no queratinizantes presentan queratinización de células individuales, mientras que el tipo queratinizante presenta la formación de perlas de queratina (95).

Anteriormente, el diagnóstico de adenocarcinomas estuvo limitado a aquellos tumores en los que había una arquitectura glandular identificable. En la clasificación actual, dentro del tipo mucinoso, existen algunos subtipos que no presentan dichas características (96). De igual forma, carcinomas con una diferenciación glandular mínima con presencia de mucina intracelular, se aceptan como adenocarcinomas pobremente diferenciados. El adenocarcinoma endometroide representa en algunas series hasta el 30% de los adenocarcinomas cervicales.

Los carcinomas adenoescamosos ocupan el tercer lugar en orden de frecuencia. Se caracterizan por la presencia simultánea de diferenciación escamosa y glandular. Los tumores neuroendocrinos son muy poco frecuentes. Aunque su diagnóstico es morfológico ayuda el disponer de marcadores neuroendocrinos (sinaptofisina, cromogranina, CD56).

Algunos estudios indican que existen diferencias en cuanto a pronóstico y supervivencia según el tipo histológico del que se trate. El carcinoma escamoso es de mejor pronóstico que el adenocarcinoma (97, 98). Se ha demostrado una supervivencia similar para los dos tipos histológicos en enfermedad localizada, pero

una menor supervivencia para el adenocarcinoma en etapas más avanzadas. El carcinoma adenoescamoso suele presentar un comportamiento agresivo y en los estudios poblacionales presenta la menor supervivencia tanto en enfermedad localizada como diseminada. Los tumores neuroendocrinos de células pequeñas y el de células grandes presentan un pronóstico muy agresivo.

En las siguientes s (Tabla 9, Tabla 10 y Tabla 11) se representan los tipos histopatológicos más frecuentes y su clasificación histológica en el sistema SNOMED (Nomenclatura Sistematizada de Medicina del Colegio de Patólogos Americanos).

**Tabla 9. Clasificación histológica de la OMS de los tumores escamosos (sistema SNOMED)**

---



---

Carcinoma escamoso	M80703
Queratinizante	M80713
No queratinizante	M80723
Baseloide	M80833
Verrucoso	M80513
Condilomatoso	M80513
Papilar	M80523
Tipo linfoepitelioma	M80823
Escamosotransicional	M80763
Carcinoma escamoso con invasión incipiente	M70763

---



---

**Tabla 10. Clasificación de los tumores glandulares (sistema SNOMED)**

---

---

Adenocarcinoma	M81403
Adenocarcinoma mucinoso	M84803
Endocervical	M84823
Intestinal	M81443
De células en anillo de sello	M84903
De desviación mínima	M84803
Villoglandular	M82623
Adenocarcinoma endometroide	M83803
Adenocarcinoma de células claras	M83103
Adenocarcinoma seroso	M84413
Adenocarcinoma mesonéfrico	M91103
Adenocarcinoma con invasión incipiente	M81403

---

---

**Tabla 11. Clasificación de otros tumores epiteliales(sistema SNOMED)**

---

---

Carcinoma adenoescamosos	M85603
Variante de células esmeriladas (Glassy)	M80153
Carcinoma adenoide quístico	M82003
Carcinoma adenoide basas	M80983
Tumores neuroendocrinos	
Carcinoide	M82403
Carcinoide atípico	M82493
Carcinoma de células pequeñas	M80413
Ca. Neuroendocrino de células grandes	M80133
Carcinoma indiferenciado	M82013

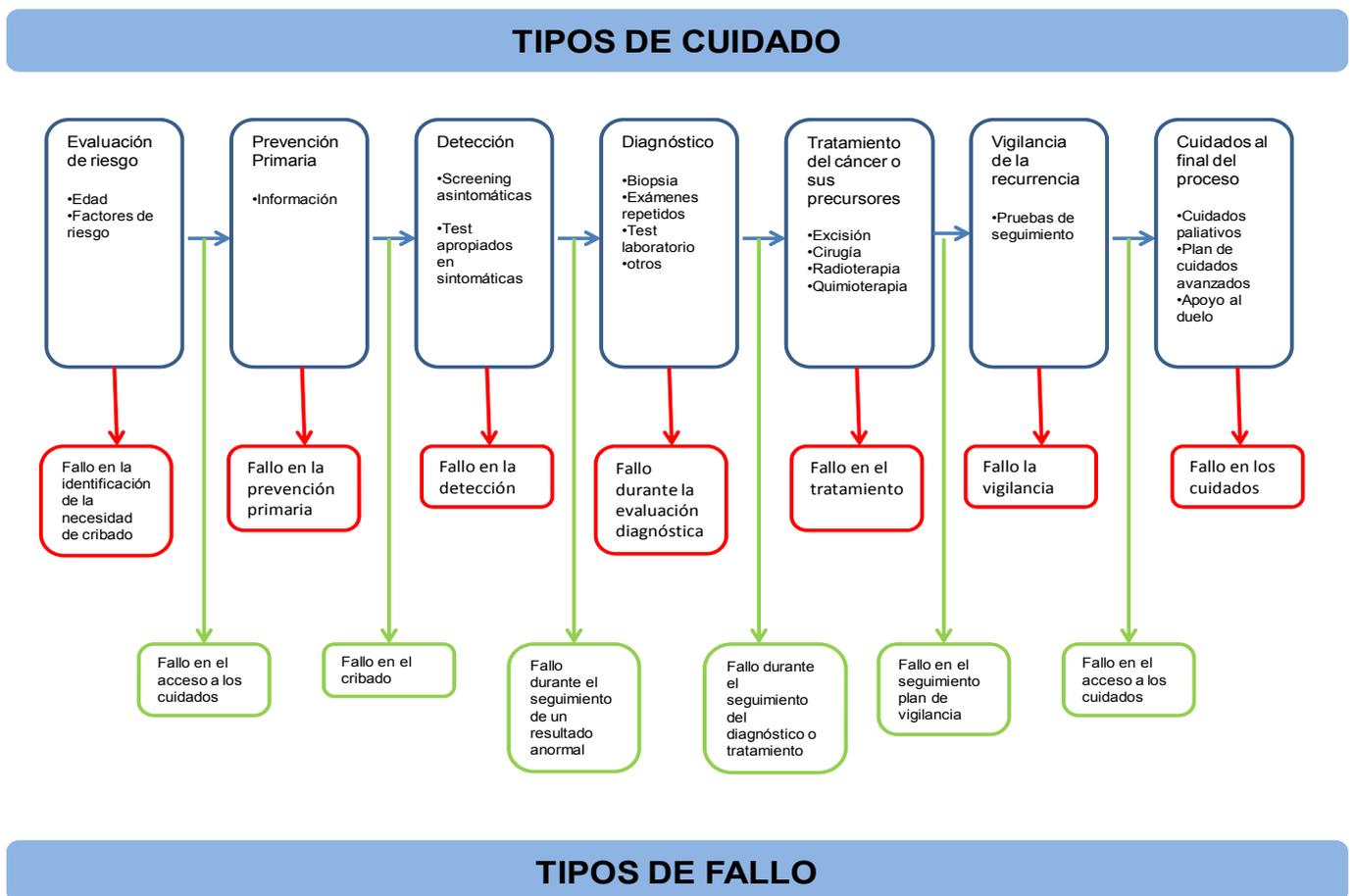
---

---

## 2.6. AUDITORIAS DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO

Durante toda la continuidad asistencial ofrecida para hacer frente a un cáncer, se debe hacer hincapié en la importancia de la calidad de la atención que se ofrece a lo largo de todo el proceso. Dicho proceso es como una cadena de eslabones, y cada fallo en la cadena puede ser debido a distintos motivos en diferentes lugares. Por tanto, para la mejoría del programa, las actuaciones deben ser las adecuadas para cada tipo de fallo (99).

Figura15. Cuidados en la atención al cáncer

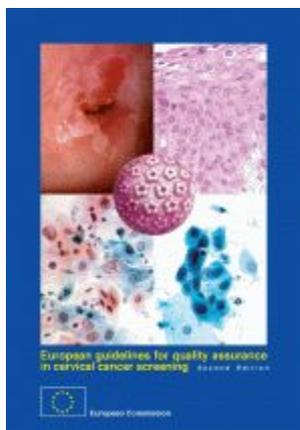


Es conocido que los programas de screening cervical no son capaces de prevenir todos los casos de cáncer cervical. A pesar que la citología cervicovaginal ha

demostrado ser una magnífica herramienta para la prevención de cáncer de cuello uterino, en países como Holanda, donde el cribado poblacional a nivel del país está bien organizado y presenta una alta cobertura, se siguen diagnosticando alrededor de 600-700 nuevos casos cada año y alrededor de 250 mujeres fallecen debido a la enfermedad (64, 100). En esto, influyen factores como el rango de edad de la población sometida a cribado, la frecuencia cada cuanto se realiza el mismo y el porcentaje de mujeres que no acuden al programa (101). Por tanto, la eficacia de los programas de cribado frente al cáncer de cuello uterino difiere de unas poblaciones a otras. Las razones de por qué ocurre no están claras. Es muy importante el diseño de una estrategia adecuada para el control del cáncer que debe hacer recomendaciones sobre la organización del programa, el control de calidad del mismo y la acreditación de todos los aspectos de la atención al cáncer, ya que requiere la participación de muchos servicios de salud y por tanto, es necesario una gran coordinación entre el personal y los diferentes procesos (102). La propuesta de auditorías del sistema para optimizar los recursos es imprescindible y son recomendadas por *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening* (67, 103).

## Figura 16. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening

---



Las auditorías ya se realizan en diferentes países, destacando el Reino Unido quien las realiza desde 1988 (10). Tienen como objetivo establecer normas para un control rutinario de las posibles causas o motivos del desarrollo de cáncer de cérvix en la población cribada y permiten centralizar los esfuerzos en mejorar la eficacia del programa de cribado tras la revisión de los fracasos. Las mujeres que desarrollan un cáncer invasivo de cuello uterino han de considerarse como un fallo del programa y por lo tanto, su historia del cribado cervical debe ser evaluada. Esto nos permite conocer que aspectos del programa se pueden mejorar: captación, seguimiento de resultados anormales, lectura de las citologías, tratamientos, etc. Para revisar los casos de la manera más objetiva es vital la participación de un equipo multidisciplinar (104).

Todos los programas de cribado de alta calidad tienen diseñado auditorías rutinarias con el fin de conocer los puntos donde pueda existir un fallo en el proceso y de este modo, poder intentar mejorarlo (105). En el caso del cribado de cáncer de cérvix uterino, se puede hablar de tres grandes grupos de mujeres que desarrollan cáncer con fallos de detección en el cribado. Cada uno de estos grupos representa un

tipo de fallo diferente del programa de cribado e indica la necesidad de distintas medidas de corrección (106):

- Mujeres que no fueron seleccionadas en el intervalo recomendado de cribado. Resultado de una mala cobertura del programa. Se debe diferenciar entre las mujeres en edad de cribado y las mujeres con mayor edad de la recomendada para el cribado.
- Mujeres que si acudieron al cribado y presentaron un resultado anómalo, pero que aún así, posteriormente desarrollaron cáncer cervical. Se considera fallo de seguimiento aquella mujer que presentó una citología anómala más allá de los 6 meses previos al diagnóstico de cáncer de cérvix. A este nivel, la información sobre el grado de anormalidad citológica también sería útil para la valoración del fallo, así como diferenciar entre las mujeres que se le ha practicado una biopsia y las que no. Dentro de las mujeres que no han sido sometidas a una biopsia se incluyen aquellas que no acudieron a la consulta para realizar el correspondiente control, aquellas que presentaron una citología repetida negativa y aquellas a las que se les practicó una colposcopia y no se visualizó lesión cervical. Cuando se realizó una biopsia cervical, los fracasos se deben dividir de acuerdo al resultado histológico. Si el resultado de la biopsia fue negativo (normal), el fallo ocurrió durante la detección clínica. Si el resultado fue positivo, indica un fallo o falta del tratamiento adecuado.
- Mujeres que acudieron al cribado en el intervalo adecuado con resultados aparentemente normales, pero que posteriormente desarrollaron cáncer de cérvix. Este grupo representa un fallo de la prueba de cribado. La revisión de las citologías negativas en mujeres que posteriormente desarrollan un cáncer es un punto clave de las auditorias. Nos permite conocer qué porcentaje de citologías eran

negativas realmente y qué porcentaje de citologías presentaban una anomalía celular y no fue detectada. Además, es un grupo ideal para conocer si las nuevas tecnologías como la lectura automatizada de citología o las técnicas de detección del VPH pueden ayudar a la identificación de estas mujeres.

Han sido muchas las auditorías que se han publicado y que han concluido como factor principal para el desarrollo de cáncer de cérvix una deficiente participación en el programa de cribado cervical. Por ejemplo, el 28% en Connecticut USA (7), el 38,7 % Southampton (Inglaterra) (105), el 54% Maori en Nueva Zelanda (107), el 55% en Holanda (64), 77% en Florencia (108) y el 81,7% en Cataluña (109) de las mujeres que presentan un cáncer de cuello uterino nunca han realizado una citología. Estos porcentajes dependen fuertemente de la cobertura del programa de cribado, a más porcentaje de participación, menor es el porcentaje de casos diagnosticados en mujeres no cribadas (64).

Sin embargo no todas las auditorías han estudiado que otros fallos han podido ocurrir durante el proceso. No hay que olvidar la posibilidad que determinadas mujeres hayan tenido un fallo en el seguimiento tras una citología anómala, aunque generalmente esta proporción suele ser baja (11%), contribuye a que la incidencia de cáncer cervical no disminuya (106). Estos fallos pueden ocurrir en diferentes etapas: durante el seguimiento de una citología anormal, durante su evaluación diagnóstica con colposcopia o en el tratamiento planteado (99). Sobre esto hay menos estudios, pero ya existen auditorías dirigidas a la evaluación de la colposcopia y como los programas específicos de formación en esta técnica pueden disminuir la variabilidad de las interpretaciones (110).

También, un factor importante a tener en cuenta en mujeres que han acudido adecuadamente al programa de screening, son los errores de la muestra o de interpretación de la misma (8).

El examen microscópico y la interpretación de las muestras citológicas es un procedimiento subjetivo dependiente de muchos factores como la calidad de la muestra citológica, su adecuado procesamiento, el tiempo dedicado a su examen microscópico y la habilidad y la experiencia del lector.

En la literatura están descritos distintos porcentajes de variación en los diagnósticos citológicos. Esta variación se describe tanto a nivel interobservador como intraobservador y disminuye conforme más severas son las lesiones (8, 111). Es bien conocido que la citología presenta una sensibilidad para detectar lesiones preinvasivas y cáncer de cérvix limitada, próxima al 53% para lesiones preinvasivas (112) y en general, en torno al 60-70% (113-115). Esta sensibilidad relativamente baja es la responsable que existan falsos negativos en la citología y por tanto casos de cáncer de cuello uterino en mujeres correctamente cribadas (8).

La citología en medio líquido tiene varias ventajas teóricas sobre la citología convencional: menos artefacto en la fijación y secado y menos muestras insatisfactorias. Sin embargo, varias revisiones sistemáticas que comparan la citología convencional con la citología líquida no demuestran una mayor efectividad de la citología líquida para la detección de lesiones precancerosas. La gran ventaja de la citología líquida es la posibilidad de realizar nuevas valoraciones al poder conservar el medio líquido o añadir otras técnicas como un test de VPH (87, 88). Lo ideal, en un programa de cribado, es mantener una calidad óptima en el diagnóstico citológico con tasas bajas de falsos positivos y de falsos negativos, y así proporcionar la mejor atención posible al paciente sin elevar demasiado los costes del programa (116).

La proporción de citologías negativas categorizadas como falsos negativos después de una revisión de las citologías o sin revisión de las mismas, varía mucho de unos estudios a otros. Los diferentes intervalos de tiempo de las citologías negativas

estudiadas en los distintos estudios, la variación en la calidad entre los servicios de diferentes regiones o hospitales, y las muestras pequeñas de las mayor parte de los estudios, puede ser la responsable de esta gran variabilidad de proporción de falsos negativos publicadas. Por otro lado, algunos estudios calculan la tasa de falsos negativos en función del número de citologías revisadas y otros estudios las calculan por individuo. La media de falsos negativos es alrededor del 29,3% (117).

En resumen, la alta tasa de falsos negativos en la citología convencional es bien conocida desde hace décadas y las revisiones sistemáticas recientes han demostrado que dicha tasa varía muchísimo y que se debería calcular con la revisión de una citología por caso. La sensibilidad para LSIL/CIN 1 está estimada entre el 30 y el 87% con una media de 47% (8) . Afortunadamente, la repetición de la citología en intervalos adecuados aumenta la sensibilidad de la prueba al permitir detectar lesiones previas no diagnosticadas. Excepto valores extremos, la proporción de falsos negativos no varía significativamente entre regiones geográficas (117).

**Tabla 12. Tasa de falsos negativos en la citología en diferentes estudios(117)**

<b>Estudios</b>		
	<b>Año</b>	<b>Tasa FN (%)</b>
<b><u>Países nórdicos</u></b>		
Rylander	1976	44,80
Stenkvist	1996	20
Andersson- Ellstrom	2000	62,32
All		38,40
<b><u>Reino Unido</u></b>		
Walker	1983	23,10
Choyce	1990	54,50
Brinkmann	2006	27,27
Sasieni	1996	26,70
All		30,79
<b><u>Otros países de Europa</u></b>		
Baldauf	1997	10,10
Bos	2006	11,28
<b><u>Estados Unidos</u></b>		
Brown	1982	36,60
Berkowitz	1979	55,50
Sung	2000	28
Leyden	2005	32
		35,49
<b><u>Total</u></b>		<b>29,27</b>

Tampoco hay que olvidar que es posible que mujeres que han participado adecuadamente en el programa de cribado y presentaron citologías normales han podido desarrollar una cáncer cervicouterino con una rápida progresión que ha impedido su detección previa (118).

Los criterios recogidos en cada auditoria pueden ser diferentes. Se encuentran diferencias de unas auditorias a otras en cuanto a la definición de distintos aspectos como por ejemplo: “caso de cáncer diagnosticado por cribado”, “presencia o ausencia

de síntomas al diagnóstico” o “caso de intervalo”. Una importante proporción de cáncer de cérvix microinvasivo (estadio IA), con un pronóstico muy favorable, se diagnostican en el proceso de cribado. Estos casos pueden ser considerados como éxito del cribado ya que presentan prácticamente un 100% de curación con una morbilidad mínima y raramente conducen a la muerte (106). En Reino unido para la valoración de la eficacia del cribado excluyen los tumores microinvasivos (estadio IA) y los estudios valoran la eficacia del cribado a partir del estadio IB. Esto puede crear confusión en cuanto a la eficacia del cribado en población joven, mujeres menores de 30 años ya que el porcentaje de diagnósticos en estadio IA descienden con la edad, de tal manera que en mujeres entre 20 y 29 años, el 50% de los diagnósticos se realizan en este estadio, frente al 10% en las mujeres mayores de 50 años (119). Otras auditorias como en Suecia, plantean criterios para diferenciar entre mujeres sintomáticas y asintomáticas en relación a la última citología (menos de un mes, de un mes a 6 meses y más de 6 meses). Otra variable, es la definición de “cáncer de intervalo”, que varía en función del programa de screening auditorado; así, si las citologías se realizan cada 5 años, se define como aquel cáncer que se desarrolla en ese periodo. Si dicho cáncer se diagnostica en el tiempo que le corresponde la citología, es decir, a los 5 años, se considera que es un diagnóstico de cáncer cervicouterino “at time” (9, 120).

## **HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

### **3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

De acuerdo con el conocimiento disponible hasta el momento presente, formulamos las siguientes hipótesis:

1. El cáncer de cuello invasivo en mujeres adultas es principalmente el resultado de la ausencia de cribado citológico.
2. La baja sensibilidad de una sola prueba citológica estaría relacionada a una proporción de casos que mayoritariamente corresponderían a carcinomas del tipo glandular donde la sensibilidad de la citología se estima inferior a la esperada en tumores de tipo escamoso.

### **3.1. OBJETIVO GENERAL**

El objetivo general de este trabajo es evaluar el impacto de la ausencia de cribado en la incidencia de Cáncer de Cuello Uterino en Asturias durante el periodo enero de 2000 a diciembre de 2010 en el Principado de Asturias.

### **3.2. OBJETIVOS PARTICULARES**

Para poder llevar a cabo el objetivo general expuesto anteriormente, hemos planteado los siguientes objetivos concretos:

1. Identificar los casos incidentes de cáncer invasivo de cuello uterino a partir de los datos del Registro Poblacional de la Comunidad autónoma de Asturias durante el periodo de estudio 2000-2010.
2. Evaluar los determinantes demográficos, personales y clínicos de la presencia de cribado citológico previo en mujeres diagnosticadas de cáncer invasivo de cuello uterino para el periodo de estudio a partir de la extracción de información de la historia clínica hospitalaria de los casos de cáncer invasivo de cuello uterino en la comunidad autónoma de Asturias durante el periodo de estudio 2000-2010. .
3. Estimar la frecuencia de falsos negativos en citologías negativas previas al diagnóstico y evaluar el posible impacto en la histología y estadio del tumor al diagnóstico a partir de la re-lectura de citologías de los casos de cáncer invasivo de cuello uterino en la comunidad autónoma de Asturias durante el periodo de estudio 2000-2010.

## **MATERIAL Y METODOS**

## **4. MATERIAL Y METODOS**

### **4.1. DISEÑO DE LA MUESTRA**

Se trata un estudio retrospectivo de todas las mujeres diagnosticadas de cáncer de cuello de útero desde enero del año 2000 a diciembre de 2010 en la Comunidad Autónoma del Principado de Asturias (norte de España). Previa aprobación por el Comité de Ética del Principado de Asturias y cartas de presentación a cada Dirección Médica de los diferentes hospitales y áreas sanitarias se procedió a la identificación de los casos incidentes de cáncer de cuello de útero en el periodo antes citado. La población del estudio fue identificada a través de las bases de datos de los Servicios de Anatomía Patológica de los Hospitales pertenecientes a la Red Pública de Salud (SESPA), realizando la búsqueda área por área basada en los SNOMED (Nomenclatura Sistematizada de Medicina del Colegio de Patólogos Americanos) más frecuentes empleados en el cáncer cervical en el sistema informático PATWIN. Los centros incluidos en el estudio fueron: Hospital de Jarrío en Coaña (Área Sanitaria I), Hospital Carmen y Severo Ochoa en Cangas de Narcea (Área II), Hospital San Agustín de Avilés (Área III), Hospital Universitario Central de Oviedo (Área IV), Hospital de Cabueñes y Hospital de Jove de Gijón (Área V), Hospital Grande Covian de Arriondas (Área VI), Hospital Álvarez Buylla de Mieres (Área VII), Hospital Valle del Nalón de Langreo (Área VIII).

El grupo de estudio estuvo constituido por 374 mujeres distribuidas en las diferentes áreas. Se revisaron las bases de datos de Anatomía Patológica de cada centro, incluyendo los informes histológicos del diagnóstico de cáncer cervical, así como los informes de las citologías cervicovaginales previas al diagnóstico de cada una de las mujeres. Se realizó revisión también de la historia clínica con el fin de recoger información sobre determinantes tanto demográficos, individuales o clínicos

que pudieran estar recogidos en anotaciones clínicas o informes médicos. Por tanto, mediante el empleo de un formulario estandarizado se recopilaron datos como año del diagnóstico, área sanitaria, edad, lugar de nacimiento, datos clínicos como el motivo de consulta, clínica al diagnóstico, tipo histológico y el estadio del tumor al diagnóstico definido por la FIGO. También se recogieron datos de las citologías cervicovaginales previas realizadas si es que existían en cada uno de los casos, su fecha y resultado según clasificación Sistema Bethesda 2001, con el fin de determinar el porcentaje de mujeres con cáncer de cuello de útero que se encuentran incluidas o excluidas del cribado en nuestra comunidad y conocer el impacto del cribado en nuestra región.

Posteriormente se realizó una búsqueda, hospital por hospital, de las láminas de las citologías con resultado negativo en los cinco años y medio anteriores al diagnóstico de cáncer invasivo. Las láminas citológicas localizadas, previo anonimato de las mismas, junto con láminas de citologías negativas de mujeres sin diagnóstico previo de cáncer cervical, fueron enviadas a la Unidad de Infecciones y Cáncer del Programa de Investigación de Epidemiología del Cáncer del Instituto Catalán de Oncología (ICO). Todas fueron revisadas por un médico Especialista en Anatomía Patológica experto en el diagnóstico de cáncer de cuello uterino quien emitió su diagnóstico citológico basado en la Clasificación Bethesda 2001. Dicha revisión fue realizada a ciegas del diagnóstico original y del patólogo local, sin conocer que algunas de esas citologías pertenecían a mujeres que habían padecido cáncer de cuello uterino posteriormente. Las citologías obtenidas 6 meses antes del diagnóstico se consideran como parte del proceso patológico no siendo sometidas a revisión. No fue posible la recuperación de todas las citologías negativas de estas pacientes porque la ley permite la destrucción de las mismas tras 3 años de su realización y siendo el resultado negativo.

## **4.2. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION**

*Criterios de inclusión.* Mujer diagnosticada de cáncer primario de cuello de útero en el periodo comprendido entre el 1 de enero del año 2000 al 31 de diciembre de 2010 en el Principado de Asturias. La fecha de diagnóstico se define como la fecha del informe de anatomía patológica.

*Criterios de exclusión:* Mujer diagnosticada de cáncer de cuello de útero no primario.

## **4.3. VARIABLES A ESTUDIAR Y CRONOLOGIA**

Las variables a estudio se recogen en una hoja de datos previamente confeccionada (ver ANEXO). La recogida de datos se realiza revisando retrospectivamente las historias clínicas y obteniendo los siguientes datos: fecha del diagnóstico del cáncer de cuello uterino, edad al diagnóstico, nacionalidad, motivo de consulta, clínica presente al diagnóstico, historia de screening cervical, fecha y diagnóstico de citologías previas, tipo histológico del tumor, estadio tumoral al diagnóstico según FIGO.

Se localizaron para cada mujer la existencia de citologías negativas realizadas en los cinco años y medio anteriores al diagnóstico. Se procedió a la revisión de las mismas y su reclasificación en el sistema Bethesda 2001. Una vez identificadas las citologías, una muestra de la misma se remitió a un centro externo para la validación

del diagnóstico inicial. La selección consistió en 61 muestras negativas correspondientes a mujeres con carcinoma invasor y una proporción de citologías con un diagnóstico negativo de mujeres sin patología cervical identificada. El proceso de re-lectura se realizó a ciegas.

Se consideró que una mujeres tenía una historia de cribado adecuado si podíamos obtener un registro de al menos 3 citologías, en caso contrario se catalogó a la mujer como de cribado inadecuado.

#### **4.4. MATERIAL INFORMATICO Y METODOS ESTADISTICOS**

Para el registro de la información generada durante el estudio, los valores de las variables para cada paciente se introdujeron en una base de datos creada con el programa Microsoft Excel específica para el proyecto y los resultados de la revisión de cada citología caso se introdujeron en una segunda base de datos específica creada con el mismo programa.

Para procesamiento estadístico de los datos se utilizó un paquete estadístico SPSS versión 17.0 de SPSS Inc. Se realizó un primer nivel de análisis descriptivo con el objetivo de describir las variables así como para depurar la base de datos y detectar valores anómalos. La estadística descriptiva de las variables cualitativas consistió en la determinación de las frecuencias y porcentajes y las variables cuantitativas mediante medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar, mínimo máximo). Algunas variables fueron categorizadas en determinados momentos del análisis (como por ejemplo: la edad, o el año diagnóstico). Posteriormente, se realizó análisis bivalente utilizando el test de Chi-cuadrado de

Pearson según condiciones de aplicación para variables cualitativas y el test no paramétrico ANNOVA según condiciones de aplicación en el caso de variables cuantitativas. También se utilizó el test de tendencia lineal para evaluar la existencia de asociación lineal entre variables.

Con el fin de evaluar el valor independiente de factores de riesgo de presencia de Cribado Inadecuado se construyó una variable donde se agruparon aquellas mujeres sin historia de citologías anteriores y aquellas con un máximo de 2 citologías previas, desechando aquellas historias donde no constaba una información fiable. A continuación se realizó un análisis multivariado teniendo en cuenta las variables asociadas en el análisis univariado, mediante el modelo de regresión logística de máxima verosimilitud (prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow). Se calculó el riesgo de cribado inadecuado en función de edad, periodo de año al diagnóstico y tipo de población. Del mismo modo, se analizó el impacto en el Estadio de enfermedad agrupando estadio I contra todos los demás estadios y considerando el impacto conjunto de edad, periodo de diagnóstico, tipo de población y historia de cribado inadecuado.

La reproducibilidad en la lectura de citologías entre médicos especialistas en anatomía patológica se valoró mediante el porcentaje de acuerdos y el índice kappa con intervalos de confianza del 95%. A la hora de interpretar el valor de kappa se utilizó la siguiente escala: <0,20 fuerza de la concordancia pobre; 0,21-0,40 fuerza de la concordancia débil; 0,41-0,60 fuerza de la concordancia moderada; 0,61-0,80 fuerza de la concordancia buena y 0,81-1 fuerza de la concordancia muy buena. Para todos los análisis estadísticos se estable la significación estadística en p valores inferiores al 0,05.

# **RESULTADOS**

## **5. RESULTADOS**

### **5.1. IDENTIFICACION DE LOS CASOS INCIDENTES DE CANCER INVASIVO DE CUELLO UTERINO EN LA COMUNIDAD AUTONOMA DE ASTURIAS DURANTE EL PERIODO 2000-2010: COMPARACION DE LOS DATOS DEL REGISTRO POBLACIONAL CON LA MUESTRA DEL ESTUDIO**

Según datos del Registro de Tumores de la Consejería de Salud del Principado de Asturias (RdT) durante el periodo 2000-2010, 606 mujeres fueron diagnosticadas de cáncer invasivo de cuello uterino. Un total de 374 (61,7%) historias clínicas fueron identificadas e incluidas en el estudio. La Tabla 1 muestra la comparación de la distribución por área sanitaria de los tumores invasivos de cáncer de cuello uterino de nuestro estudio con los datos del RdT en el mismo periodo 2000-2010. Globalmente se observaron mínimas diferencias entre los casos procedentes del RdT y nuestra muestra de estudio. Sin embargo, obtuvimos una mayor representación de casos procedentes del Área IV (38,8%) comparando con lo observado en el RdT (30,2%) ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 1. Distribución geográfica de la población a estudio y del Registro de tumores (RdT) en Áreas sanitarias**

	Estudio		RdT		p valor
	N	%	N	%	
<b>Área Sanitaria</b>					
Área I	10	2,7%	13	2,1%	NS
Área II	8	2,1%	11	1,8%	NS
Área III	38	10,2%	82	13,5%	NS
Área IV	145	38,8%	183	30,2%	0,005
Área V	103	27,5%	194	32,0%	NS
Área VI	16	4,3%	28	4,6%	NS
Área VII	26	7,0%	55	9,1%	NS
Área VIII	28	7,5%	40	6,6%	NS
<b>Total</b>	<b>374</b>	<b>100,0%</b>	<b>606</b>	<b>100,0%</b>	<b>p&lt;0,001</b>

La Tabla 2 muestra la comparación de la distribución por año de diagnóstico de los tumores invasivos de cáncer de cuello uterino de nuestro estudio con los datos del RdT en el mismo periodo 2000-2010. El número de casos de cáncer invasivo de cuello uterino fue más alta en el primer año del RdT con 63 casos. Sin embargo la captación de casos para nuestro estudio fue siempre superior al 50% a partir del 2001 y máxima en 2007 (74%).

**Tabla 2. Distribución por año diagnóstico de la población a estudio y del RdT**

	Estudio		RdT		Contribución de casos en el estudio
	N	%	N	%	
<b><u>Año diagnóstico</u></b>					
2000	19	5,1%	63	10,4%	30%
2001	30	8,0%	57	9,4%	52,6%
2002	41	11,0%	58	9,6%	70,7%
2003	29	7,8%	57	9,4%	50,9%
2004	30	8,0%	45	7,4%	66,7%
2005	40	10,7%	58	9,6%	68,9%
2006	33	8,8%	49	8,1%	67,5%
2007	43	11,5%	58	9,6%	74,1%
2008	30	8,0%	44	7,3%	68,2%
2009	42	11,2%	64	10,6%	65,6%
2010	37	9,9%	53	8,7%	69,8%
<b>Total</b>	<b>374</b>	<b>100,0%</b>	<b>606</b>	<b>100,0%</b>	

El tipo histológico más frecuente fue el escamoso (79,5%) seguido de los tumores glandulares (20,5%) (Tabla 3) con una distribución de los tipos histológicos similar a la ofrecida por el RdT.

**Tabla 3. Tipos histológicos de la población a estudio y del RdT**

	Estudio		RdT		p valor
	N	%	N	%	
<b><u>Histología</u></b>					
Escamoso	279	79,5%	403	77,9%	
Glandular	72	20,5%	114	22,1%	
<b>Total</b>	<b>374</b>	<b>100,0%</b>	<b>606</b>	<b>100,0%</b>	<b>NS</b>

En la Tabla 4 se describen las características tumorales de los casos incluidos en el estudio. El tipo más frecuente del tipo escamoso fue el cáncer escamoso no

queratinizante. Dentro de los tumores glandulares más de la mitad eran adenocarcinomas. Ocho casos fueron clasificados como adenoescamosos.

**Tabla 4. Características anatomopatológicos de los tumores**

	<b>Total</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b><u>Tipo histológico</u></b>			
<b>Escamoso</b>		279	75,8%
Queratinizante		63	29,7%
No queratinizante		146	68,9%
Papilar		1	0,5%
Linfoepitelioma		2	0,9%
<b>Glandular</b>		72	19,6%
Adenocarcinoma		37	51,4%
Adenoca. mucinoso		7	9,7%
Adenoca. Mucinoso endocervical		4	5,6%
Adenoca. Mucinoso intestinal		1	1,4%
Adenoca. Mucinoso villoglandular		5	6,9%
Adenoca. Endometroide		13	18,1%
Adenoca. Células claras		5	6,9%
<b>Otros</b>		17	4,6%
Adenoescamoso		8	61,5%
Adenoide basal		1	7,7%
Neuroendocrino carcinoide		1	7,7%
Neuroendocrino céls. Pequeñas		2	15,4%
Carcinoma indiferenciado		1	7,7%
<b>Total</b>		<b>374</b>	

## 5.2. CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION A ESTUDIO

La edad media de la población incluida fue de 56,5 años (DT= 15,8, rango= 22-94 años). La gran mayoría de tumores procedían de las áreas IV y V, zona Centro con población mixta rural-urbana y de nacionalidad española (Tabla 5). El porcentaje de población extranjera (1,9%) en el estudio fue muy bajo siendo las mujeres procedentes del Este de Europa la región más representada con el 1,1% del total.

Las mujeres con un carcinoma escamoso presentaron una mayor edad media que las mujeres que con un carcinoma glandular (57,57 vs. 52,93,  $p < 0.05$ ). Los carcinomas escamosos fueron más frecuentes en las áreas III, V y VII en relación al global (79,5%). El área II presentó mayor porcentaje de tumores glandulares frente al global (42,9% vs. 20,5%). La población rural registró un mayor porcentaje de tumores glandulares respecto a la globalidad de la muestra (32,3% vs. 20,5% NS).

**Tabla 5. Factores demográficos y tipo histológico del tumor**

	<i>Tipo histológico</i>									
	Total	%	Media	Escamoso			Glandular			p valor
				N	% fila	Media	N	% fila	Media	
<b><u>Edad</u></b>										
≤ 47 años	117	33,3%		89	76,1%		28	23,9%		0,299
48-63 años	110	31,3%		86	78,2%		24	21,8%		
≥64 años	124	35,3%		104	83,9%		20	16,1%		
Edad media (DS)			56,62 (15,9)			57,57 (15,6)			52,93 (16,61)	0,027
<b><u>Área Sanitaria</u></b>										
Área I	8	2,3%		5	62,5%		3	37,5%		0,004
Área II	7	2,0%		4	57,1%		3	42,9%		
Área III	35	10,0%		35	100,0%		0	0,0%		
Área IV	139	39,6%		102	73,4%		37	26,6%		
Área V	97	27,6%		82	84,5%		15	15,5%		
Área VI	16	4,6%		12	75,0%		4	25,0%		
Área VII	23	6,6%		21	91,3%		2	8,7%		
Área VIII	26	7,4%		18	69,2%		8	30,8%		
<b><u>Geografía asturiana</u></b>										
Occidente	15	4,3%		9	60,0%		6	40,0%		0,139
Centro	320	91,2%		258	80,6%		62	19,4%		
Oriente	16	4,6%		12	75,0%		4	25,0%		
<b><u>Tipo población</u></b>										
Rural	31	8,8%		21	67,7%		10	32,3%		0,233
Mixta (urbana y rural)	271	77,2%		219	80,8%		52	19,2%		
Cuenca Minera	49	14,0%		39	79,6%		10	20,4%		
<b><u>Nacionalidad</u></b>										
Españolas	344	98,0%		273	79,4%		71	20,6%		0,562
Extranjeras	7	2,0%		6	85,7%		1	14,3%		
<b><u>Año diagnóstico</u></b>										
2000-2003	111	31,6%		92	82,9%		19	17,1%		0,503
2004-2007	138	39,3%		109	79,0%		29	21,0%		
2008-2010	102	29,1%		78	76,5%		24	23,5%		
<b>Total</b>	<b>351</b>			<b>279</b>	<b>79,5%</b>		<b>72</b>	<b>20,5%</b>		

### 5.3. PRESENCIA DE CRIBADO CITOLOGICO PREVIO EN MUJERES DIAGNOSTICAS DE CANCER INVASIVO DE CUELLO UTERINO

De las 374 mujeres incluidas en el estudio en 227 mujeres (60,7%) no constaba ninguna citología previa al diagnóstico en las historias analizadas.

La ausencia de historia citológica aumentó con la edad. La edad media de las mujeres sin historia de citología previa fue de 60,59 lo que contrastó con la edad de 50 años en las mujeres que realizaron alguna citología previa ( $p < 0,001$ ) (Tabla 6). La ausencia de citología varió desde el 10% en el Área I hasta el 73,7% en el Área III. Las mujeres de las áreas III y IV mostraron una mayor proporción de casos sin citologías en relación al global. Este porcentaje fue del 56,2% al agrupar las regiones en la zona oriental y del 65% en zonas mixtas rural-urbana. Las diferencias son estadísticamente significativas. La ausencia de cribado fue más prominente en las mujeres nacidas fuera de España (71,4% vs. 60,5%). La ausencia de cribado disminuyó del 75,6% en el periodo 2000-3 hasta 45,9% en 2008-10. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ).

En nuestro estudio el número de mujeres que había realizado un cribado adecuado ( $\geq 3$  citologías) fue tan solo de 66, lo que representó el 17,6% de la muestra total. Ninguno de los factores evaluados en la Tabla 7 se pudo asociar al número de citologías previas. El cribado inadecuado fue del 69,6% en mujeres menores de 47 años y ascendió al 90,1% en las mujeres mayores de 64 años.

**Tabla 6. Factores demográficos en relación a la historia citológica**

<b>Presencia de cribado</b>										
	Total	%	Media	Sin citología		Con citología			P valor	
				N	% fila	Media	N	% fila		Media
<b><u>Edad</u></b>										<0,001
≤ 47 años	125	33,4%		58	46,4%		67	53,6%		
48-63 años	118	31,6%		63	53,4%		55	46,6%		
≥64 años	131	35,0%		106	80,9%		25	19,1%		
Edad media (DS)			56,47 (15,82)			60,59 (15,77)			50,1 (13,68)	<0,001
<b><u>Área Sanitaria</u></b>										0,005
Área I	10	2,7%		1	10,0%		9	90,0%		
Área II	8	2,1%		3	37,5%		5	62,5%		
Área III	38	10,2%		28	73,7%		10	26,3%		
Área IV	145	38,8%		97	66,9%		48	33,1%		
Área V	103	27,5%		61	59,2%		42	40,8%		
Área VI	16	4,3%		9	56,2%		7	43,8%		
Área VII	26	7,0%		12	46,2%		14	53,8%		
Área VIII	28	7,5%		16	57,1%		12	42,9%		
<b><u>Geografía asturiana</u></b>										0,002
Occidente	18	4,8%		4	22,2%		14	77,8%		
Centro	340	90,9%		214	62,9%		126	37,1%		
Oriente	16	4,3%		9	56,2%		7	43,8%		
<b><u>Tipo población</u></b>										0,004
Rural	34	9,1%		13	38,2%		21	61,8%		
Mixta (urbana y rural)	286	76,5%		186	65,0%		100	35,0%		
Cuenca Minera	54	14,4%		28	51,9%		26	48,1%		
<b><u>Nacionalidad</u></b>										0,434
Españolas	367	98,1%		222	60,5%		145	39,5%		
Extranjeras	7	1,9%		5	71,4%		2	28,6%		
<b><u>Año diagnóstico</u></b>										<0,001
2000-2003	119	31,8%		90	75,6%		29	24,4%		
2004-2007	146	39,0%		87	59,6%		59	40,4%		
2008-2010	109	29,1%		50	45,9%		59	54,1%		
<b>Total</b>	<b>374</b>			<b>227</b>	<b>60,7%</b>		<b>147</b>	<b>39,3%</b>		

Tabla 7. Factores demográficos en relación al nº de citologías realizadas (se excluyen las mujeres sin citología)

<b>Numero de citologías</b>			<b>1 o 2 citologías</b>			<b>≥ 3 citologías</b>			<b>p valor</b>
<b>Total</b>	<b>%</b>	<b>Media</b>	<b>N</b>	<b>% fila</b>	<b>Media</b>	<b>N</b>	<b>% fila</b>	<b>Media</b>	
<b><u>Edad</u></b>									0,944
≤ 47 años	58	44,3%	29	50,0%		29	50,0%		
48-63 años	50	38,2%	24	48,0%		26	52,0%		
≥64 años	23	17,6%	12	52,2%		11	47,8%		
Edad media (DS)		50,25 (13,82)			50,69 (13,96)			49,81 (13,64)	0,715
<b><u>Área Sanitaria</u></b>									0,71
Área I	9	6,9%	3	33,3%		6	66,7%		
Área II	5	3,8%	2	40,0%		3	60,0%		
Área III	8	6,1%	2	25,0%		6	75,0%		
Área IV	41	31,3%	23	56,1%		18	43,9%		
Área V	35	26,7%	18	51,4%		17	48,6%		
Área VI	7	5,3%	4	57,1%		3	42,9%		
Área VII	14	10,7%	6	42,9%		8	57,1%		
Área VIII	12	9,2%	7	58,3%		5	41,7%		
<b><u>Geografía asturiana</u></b>									0,518
Occidente	14	10,70%	5	35,7%		9	64,3%		
Centro	110	84,00%	56	50,9%		54	49,1%		
Oriente	7	5,30%	4	57,1%		3	42,9%		
<b><u>Tipo población</u></b>									0,791
Rural	21	16,0%	9	42,9%		12	57,1%		
Mixta (urbana y rural)	84	64,1%	43	51,2%		41	48,8%		
Cuenca Minera	26	19,8%	13	50,0%		13	50,0%		
<b><u>Nacionalidad</u></b>									0,748
Españolas	129	98,5%	64	49,6%		65	50,4%		
Extranjeras	2	1,5%	1	50,0%		1	50,0%		
<b><u>Año diagnóstico</u></b>									0,503
2000-2003	25	19,1%	15	60,0%		10	40,0%		
2004-2007	54	41,2%	26	48,1%		28	51,9%		
2008-2010	52	39,7%	24	46,2%		28	53,8%		
<b>Total</b>	<b>131</b>		<b>65</b>	<b>49,6%</b>		<b>66</b>	<b>50,4%</b>		

En resumen, en el estudio de los determinantes demográficos asociados a la historia previa de cribado cervical se ha observado lo siguiente:

1. El 60,7% de las mujeres que desarrollaron un cáncer cervical en Asturias en el periodo estudiado nunca se realizaron una citología.
2. La ausencia de cribado se relacionó con una mayor edad, con la residencia en las áreas III y IV, en la zona Centro Asturiana, en municipios mixtos urbano-rural y con un diagnóstico anterior al año 2008. Estas características no se asociaron al número de citologías previas realizadas.

#### **5.4. CARACTERISTICAS PERSONALES DE LAS MUJERES DIAGNOSTICADAS DE CANCER INVASIVO DE CUELLO UTERINO**

En este apartado se describen las características personales de las mujeres con cáncer cervical incluidas en el estudio. Se evalúa el hábito tabáquico, la historia de infecciones de transmisión sexual como herpes genital, condilomas genitales, virus inmunodeficiencia humana, sífilis, antecedentes de tratamiento de patología cervical y antecedentes gineco-obstétricos como menarquía, menopausia y paridad, así como su relación con el tipo histológico del tumor y la historia citológica.

El análisis por tipo histológico identifico que las mujeres que padecieron un tumor escamoso tenían menor edad de menopausia y una mayor paridad respecto a las mujeres que padecieron un tumor glandular (2,62 vs. 2,03), encontrándose diferencias estadísticas significativas (Tabla 8).

En la Tabla 9 se describen las características personales en función de la historia previa de cribado cervical y en la Tabla 10 según número de citologías. El 23,3% de las mujeres incluidas en el estudio eran o habían sido fumadoras. El 4% de las mujeres tenían recogida en su historia clínica la existencia de alguna infección de transmisión sexual siendo la más frecuente el VIH, en el 2,1% de las mujeres estudiadas; seguida de los condilomas en el 1,3%. La menopausia osciló entre los 23 y los 59 años, con una edad media de 48,3 años. En cuanto al número de embarazos, oscilaron entre 0 y 16 con una media de paridad de 2,5. Ninguna de las variables examinadas mostró una relación estadísticamente significativa con el cribado previo. Llama la atención, que ante el diagnóstico de VIH, tan solo el 50% habían realizado citologías previas.

**Tabla 8. Factores personales y tipo histológico del tumor**

<b>Tipo histológico</b>				<b>Escamoso</b>		<b>Glandular</b>				
	<b>Total</b>	<b>%</b>	<b>Media</b>	<b>N</b>	<b>% fila</b>	<b>Media</b>	<b>N</b>	<b>% fila</b>	<b>Media</b>	<b>p valor</b>
<b><u>Tabaco</u></b>										0,289
Fumadores	81	23,3%		67	82,7%		14	17,3%		
No fumadoras	267	76,7%		211	79%		56	21%		
<b><u>Historia ITS</u></b>										0,63
Si	15	4,3%		12	80%		3	20%		
No	336	95,7%		267	79,5%		69	20,5%		
<b><u>Patología cervical</u></b>										0,526
Si	17	4,8%		14	82,4%		3	17,6%		
No	334	95,2%		265	79,3%		69	20,7%		
<b><u>AGO</u></b>										
<b>Menarquia</b>	266	75,8%	13,13	207		13,16	59		13	0,544
<b>Menopausia</b>	160	45,6%	48,28	136		47,93	24		50,29	0,035
<b><u>Paridad</u></b>										
	326	92,9%	2,5	260		2,62	66		2,03	0,029
0	34	10,4%		25	73,5%		9	26,5%		0,063
1-2	157	48,2%		119	75,8%		38	24,2%		
≥3	135	41,4%		116	85,9%		19	14,1%		
<b>Total</b>	<b>351</b>			<b>279</b>	<b>79,5%</b>		<b>72</b>	<b>20,5%</b>		

**Tabla 9. Factores personales en relación con la historia citológica**

	Total	%	Media	Sin citología			Con citología			p valor
				N	% fila	Media	N	% fila	Media	
<b><u>Tabaco</u></b>										
Fumadores	86	23,2%		48	55,8%		38	44,2%		0,178
No fumadoras	285	76,8%		177	62,1%		108	37,9%		
<b><u>Historia ITS</u></b>										
Si	15	4%		9	60,0%		6	40,0%		0,577
No	359	96%		218	60,7%		141	39,3%		
<b><u>AGO</u></b>										
<b>Menarquia</b>	282	75,4%	13,11	161	57,1%	13,25	121	42,9%	12,93	0,158
<b>Menopausia</b>	168	44,9%	48,33	120	71,4%	48,02	48	28,6%	49,10	0,208
<b><u>Paridad</u></b>										
	343	91,7%	2,55	208	60,6%	2,8	135	39,4%	2,16	0,277
0	37	10,8%		18	48,6%		19	51,4%		0,171
1-2	160	46,6%		95	59,4%		65	40,6%		
≥3	146	42,6%		95	65,1%		51	34,9%		
<b>Total</b>	<b>374</b>			<b>227</b>	<b>60,7%</b>		<b>147</b>	<b>39,3%</b>		

**Tabla 10. Factores personales en relación con la historia citológica (nº de citologías)**

	Total	%	Media	1 o 2 citologías		≥ 3 citologías		p valor		
				N	% fila	Media	N		% fila	Media
<b><u>Tabaco</u></b>										
Fumadores	37	28,5%		22	59,5%	15	40,5%	0,101		
No fumadoras	93	71,5%		42	45,2%	51	54,8%			
<b><u>Historia ITS</u></b>										
Si	6	4,6%		3	50,0%	3	50,0%	0,653		
No	125	96,2%		62	49,6%	63	50,4%			
<b><u>AGO</u></b>										
<b>Menarquia</b>	110	29,4%	12,94	55	50,0%	13,12	55	50,0%	12,76	0,271
<b>Menopausia</b>	44	11,8%	49,09	24	54,5%	49,2	20	45,5%	48,95	0,849
<b><u>Paridad</u></b>										
	120	32,1%	2,2	61	50,8%	2,29	59	49,2%	2,11	0,551
0	16	13,3%		6	37,5%		10	62,5%		0,514
1-2	58	48,3%		31	53,4%		27	46,6%		
≥3	46	38,3%		24	52,2%		22	47,8%		
<b>Total</b>	131			65	49,6%		66	50,4%		

## **5.5. CARACTERISTICAS CLINICAS DE LAS MUJERES DIAGNOSTICADAS DE CANCER INVASIVO DE CUELLO UTERINO**

En este apartado se evalúa el motivo de consulta al diagnóstico, la presencia o ausencia de clínica secundaria al tumor, tipos de síntomas presentes, estadio de la enfermedad al diagnóstico según criterios de la FIGO, así como su relación con el tipo histológico del tumor y la historia citológica. También se estudió el tipo histológico y su relación con la historia citológica.

El motivo de consulta más frecuente fue la presencia de algún síntoma (78,7%) seguido de la revisión ginecológica. El 83,8% de las mujeres presentaban algún tipo de sintomatología secundaria al tumor cervical que padecía y sólo el 16,2% estaban asintomáticas a su diagnóstico. El síntoma más frecuente fue la presencia de sangrado vaginal, presente en el 62% de las mujeres al diagnóstico. El 47,9% de las mujeres fueron diagnosticadas en estadio tumoral I, el 36,2% en estadio tumoral II, el 11% en estadio tumoral III y el 5,1% en estadio tumoral IV, según clasificación FIGO. El estadio IB fue el más frecuente, seguido del estadio IIB. Cuando en el momento del diagnóstico existían metástasis, la localización más frecuente fue pulmonar, presentes en el 1,6% de las mujeres, seguidas de otras localizaciones en el 0,8% y de metástasis óseas en el 0,3% del total de mujeres estudiadas.

En relación al tipo histológico (Tabla 11), en ambos tipos histológicos, el motivo más frecuente de consulta fue la presencia de sintomatología siendo el sangrado vaginal y en concreto el sangrado postmenopáusico el más frecuente en las mujeres que padecían un tumor de tipo escamoso. Los estadios II y III fueron más frecuentes en los tumores escamosos respecto al global y los tumores glandulares fueron más frecuentes en estadios IV en relación a la globalidad. En cambio, tras agrupación de los estadios en 2 grupos: estadio I y el resto de estadios, se observó que el porcentaje

de tumores glandulares fue superior al esperado en estadios iniciales alcanzando el 26,4% en estadios I ( $p < 0,03$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables estudiadas.

En relación a la historia de cribado previo (Tabla 12), las mujeres que estaban asintomáticas al diagnóstico del cáncer cervicouterino presentaron mayor porcentaje de citologías previas realizadas frente a las mujeres que acudían a consulta con sintomatología. El 67,2% de las mujeres que presentaban sangrado no habían realizado citologías antes del diagnóstico, así como el 74,2% de mujeres que se diagnosticaron en estadio II o superior. En el resto de variables estudiadas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Como se puede observar en el Figura 1, existía una relación inversa entre el estadio tumoral y el porcentaje de mujeres que han realizado alguna citología previa al diagnóstico de cáncer cervicouterino. El 68,6% de mujeres diagnosticadas en estadio IA habían realizado alguna citología previamente, frente al 18,2% de mujeres que se diagnosticaron en estadio IVB. Estas diferencias observadas fueron estadísticamente significativas. Al agrupar los estadios en diagnóstico temprano y tardío se mantenía la significación estadística ( $p < 0,001$ ).

Al analizar la relación con el número de citologías (Tabla 13), aquellas mujeres con tres o más citologías se diagnosticaban sin llegar a presentar síntomas asociados al tumor en más porcentaje que la globalidad (66,7% vs. 50,4%). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de sangrado en general y en el sangrado postmenopáusico. Ambos estuvieron menos presentes en aquellas mujeres que habían realizado mayor número de citologías. En cambio, cuando estudiamos la relación con el estadio tumoral, aquellas mujeres que realizaron más

citologías se diagnosticaron en estadios más precoces, pero sin alcanzar significancia estadística.

**Tabla 11. Factores clínicos en relación con el tipo histológico**

		<b>Tipo histológico</b>		<b>Escamoso</b>		<b>Glandular</b>		<b>p valor</b>	
				<b>N</b>	<b>% fila</b>	<b>N</b>	<b>% fila</b>		
<b>Motivo de consulta</b>		<b>Total</b>	<b>%</b>					0,171	
	Cribado	49	16,0%	35	71,4%	14	28,6%		
	Sintomatología	238	77,5%	192	80,7%	46	19,3%		
	Seguimiento patología cervical	20	6,5%	18	90,0%	2	10,0%		
<b>Clínica</b>								0,548	
	Sintomáticas	288	83,0%	230	79,9%	58	20,1%		
	Asintomáticas	59	17,0%	47	79,7%	12	20,3%		
<b>Tipo de clínica</b>									
	Coitorragia	No	325	92,6%	260	80,0%	65	20,0%	0,269
		Si	26	7,4%	19	73,1%	7	26,9%	
	Sangrado	No	133	37,9%	99	74,4%	34	25,6%	0,046
	(t.menstruales/postmenopáusicos)	Si	218	62,1%	180	82,6%	38	17,4%	
	Sangrado postmenopáusico	No	37	23,1%	27	73,0%	10	27,0%	0,023
		Si	123	76,9%	109	88,6%	14	11,4%	
	Flujo maloliente	No	325	92,6%	260	80,0%	65	20,0%	0,269
		Si	26	7,4%	19	73,1%	7	26,9%	
	Dolor	No	328	93,4%	262	79,9%	66	20,1%	0,325
		Si	23	6,6%	17	73,9%	6	26,1%	
<b>Estadaje del tumor</b>								<0,001	
	IA	48	14,2%	38	79,2%	10	20,8%		
	IB	115	34,1%	82	71,3%	33	28,7%		
	IIA	46	13,6%	39	84,8%	7	15,2%		
	IIB	72	21,4%	68	94,4%	4	5,6%		
	IIIA	7	2,1%	6	85,7%	1	14,3%		
	IIIB	32	9,5%	28	87,5%	4	12,5%		
	IVA	7	2,1%	5	71,4%	2	28,6%		
	IVB	10	3,0%	4	40,0%	6	60,0%		
<b>Agrupación estadaje del tumor</b>								0,495	
	IA	48	14,2%	38	79,2%	10	20,8%		
	RESTO	289	85,8%	232	80,3%	57	19,7%		
<b>Agrupación estadaje del tumor</b>								<0,001	
	I	163	48,4%	120	73,6%	43	26,4%		
	RESTO	174	51,6%	150	86,2%	24	13,8%		
<b>Total</b>		<b>351</b>		<b>279</b>	<b>79,5%</b>	<b>72</b>	<b>20,5%</b>		

Tabla 12. Factores clínicos en relación con la historia citológica

<b>Historia citológica</b>								
	Total	%	Sin citología		Con citología		p valor	
			N	% fila	N	% fila		
<b><u>Motivo de consulta</u></b>							<0,001	
Cribado	49	14,9%	16	32,7%	33	67,3%		
Sintomatología	258	78,7%	178	69,0%	80	31,0%		
Seguimiento patología cervical	21	6,4%	2	9,5%	19	90,5%		
<b><u>Clínica</u></b>							<0,001	
Sintomáticas	310	83,8%	207	66,8%	103	33,2%		
Asintomáticas	60	16,2%	17	28,3%	43	71,7%		
<b><u>Tipo de clínica</u></b>								
Coitorragia	No	345	92,2%	213	61,7%	132	38,3%	0,11
	Si	29	7,8%	14	48,3%	15	51,7%	
Sangrado	No	142	38,0%	71	50,0%	71	50,0%	0,001
(t.menstruales/postmenopáusicos)	Si	232	62,0%	156	67,2%	76	32,8%	
Sangrado postmenopáusico	No	39	23,2%	24	61,5%	15	38,5%	0,089
	Si	129	76,8%	96	74,4%	33	25,6%	
Flujo maloliente	No	345	92,2%	207	60,0%	138	40,0%	0,228
	Si	29	7,8%	20	69,0%	9	31,0%	
Dolor	No	349	93,3%	209	59,9%	140	40,1%	0,162
	Si	25	6,7%	18	72,0%	7	28,0%	
<b><u>Estadía del tumor</u></b>							<0,001	
IA	51	14,3%	16	31,4%	35	68,6%		
IB	120	33,6%	59	49,2%	61	50,8%		
IIA	52	14,6%	40	76,9%	12	23,1%		
IIB	77	21,6%	55	71,4%	22	28,6%		
IIIA	7	2,0%	5	71,4%	2	28,6%		
IIIB	32	9,0%	23	71,9%	9	28,1%		
IVA	7	2,0%	6	85,7%	1	14,3%		
IVB	11	3,1%	9	81,8%	2	18,2%		
<b><u>Agrupación estadía del tumor</u></b>							<0,001	
IA	51	14,3%	16	31,4%	35	68,6%		
RESTO	306	85,7%	197	64,4%	109	35,6%		
<b><u>Agrupación estadía del tumor</u></b>							<0,001	
I	171	47,9%	75	43,9%	96	56,1%		
RESTO	186	52,1%	138	74,2%	48	25,8%		
<b>Total</b>	<b>374</b>		<b>227</b>	<b>60,7%</b>	<b>147</b>	<b>39,3%</b>		

Figura 1. Relación estadiaje tumoral al diagnóstico y historia citológica

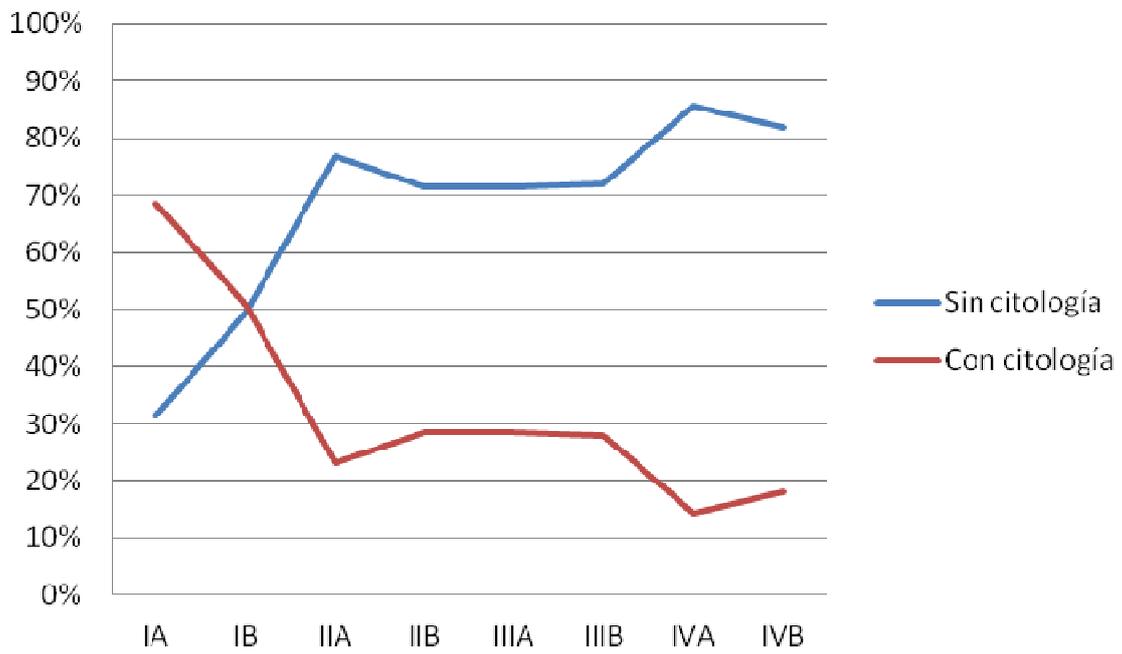
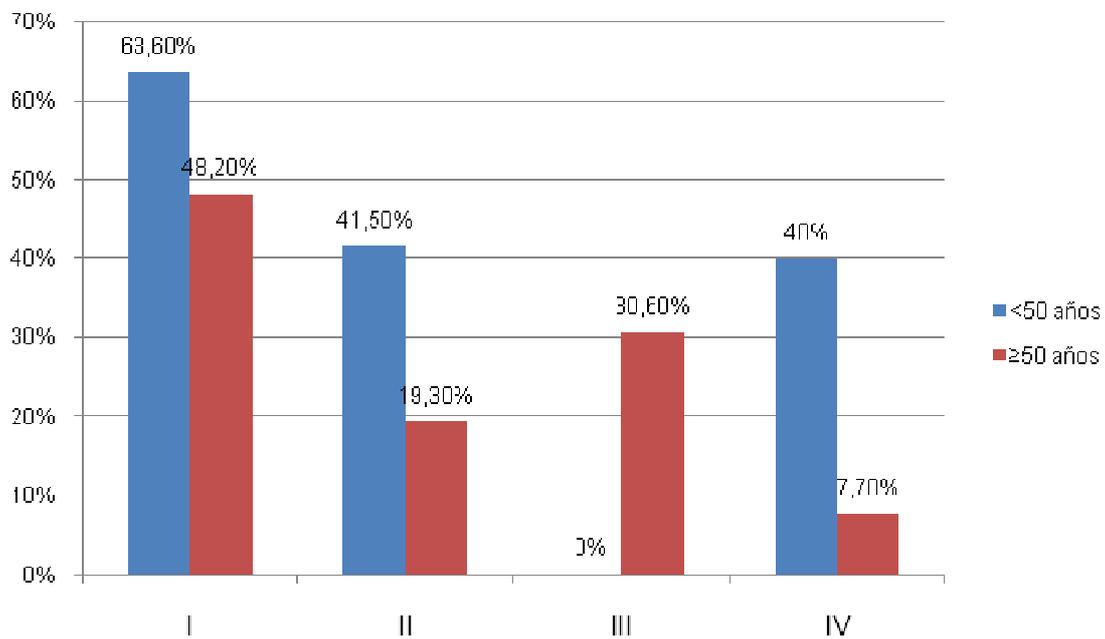


Tabla 13. Factores clínicos en relación con la historia citológica (n° citologías)

		<b>N° citologías</b>		<b>1 o 2 citologías</b>		<b>≥ 3 citologías</b>		<b>p valor</b>
	<b>Total</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>% fila</b>	<b>N</b>	<b>% fila</b>		
<b><u>Motivo de consulta</u></b>								0,002
Cribado	32	26,0%	12	37,5%	20	62,5%		
Sintomatología	73	59,3%	44	60,3%	29	39,7%		
Seguimiento patología cervical	18	14,6%	3	16,7%	15	83,3%		
<b><u>Clínica</u></b>								0,014
Sintomáticas	91	70,0%	51	56,0%	40	44,0%		
Asintomáticas	39	30,0%	13	33,3%	26	66,7%		
<b><u>Tipo de clínica</u></b>								0,127
Coitorragia	No	118	90,1%	61	51,7%	57	48,3%	
	Si	13	9,9%	4	30,8%	9	69,2%	
Sangrado (t.menstruales/postmenopáusicos)	No	62	47,3%	23	37,1%	39	62,9%	0,005
	Si	69	52,7%	42	60,9%	27	39,1%	
Sangrado postmenopáusico	No	14	31,8%	4	28,6%	10	71,4%	0,02
	Si	30	68,2%	20	66,7%	10	33,3%	
Flujo maloliente	No	123	93,9%	61	49,6%	62	50,4%	0,632
	Si	8	6,1%	4	50,0%	4	50,0%	
Dolor	No	126	96,2%	61	48,4%	65	51,6%	0,178
	Si	5	3,8%	4	80,0%	1	20,0%	
<b><u>Estadaje del tumor</u></b>								0,735
IA	33	25,8%	13	39,4%	20	60,6%		
IB	54	42,2%	27	50,0%	27	50,0%		
IIA	8	6,3%	5	62,5%	3	37,5%		
IIB	19	14,8%	12	63,2%	7	36,8%		
IIIA	2	1,6%	1	50,0%	1	50,0%		
IIIB	9	7,0%	5	55,6%	4	44,4%		
IVA	1	0,8%	1	100,0%	0			
IVB	2	1,6%	1	50,0%	1	50,0%		
<b><u>Agrupación estadaje del tumor</u></b>								0,094
IA	33	25,8%	13	39,4%	20	60,6%		
RESTO	95	74,2%	52	54,7%	43	45,3%		
<b><u>Agrupación estadaje del tumor</u></b>								0,081
I	87	68,0%	40	46,0%	47	54,0%		
RESTO	41	32,0%	25	61,0%	16	39,0%		
<b>Total</b>		<b>131</b>		<b>65</b>	<b>49,6%</b>	<b>66</b>	<b>50,4%</b>	

Como se observa en la Figura 2, la distinción entre mujeres de 50 o más años no parece modificar los estadios tumorales al diagnóstico. Los estadios más avanzados se encuentran prioritariamente en mujeres sin citologías para los dos grupos de edad. En las mujeres jóvenes, el estadio I es más frecuente en mujeres con citología.

**Figura 2. Estadiaje tumoral en mujeres con citología previa (%)**



Resumiendo el análisis de los determinantes clínicos:

1. El motivo más frecuente de consulta fue la presencia de síntomas secundarios a la patología tumoral en ambos tipos histológicos tumorales.
2. El síntoma más frecuente fue la presencia de sangrado vaginal.
3. Las mujeres que consultaron por presencia de sintomatología, el 69% nunca habían realizado una citología frente al 32,7% de las mujeres que consultaron para la realización de la misma.
4. Las mujeres que habían realizado tres o más citologías se diagnosticaron sin llegar a presentar síntomas en el 66,7% de los casos.
5. Se observó una relación inversa entre el estadio tumoral y el porcentaje de mujeres que han realizado citología previa al diagnóstico.

Los determinantes sociodemográficos que estaban asociados en el análisis univariado (edad, periodo de año de diagnóstico y tipo de población) se estudiaron de forma conjunta para observar que factores se mantenían asociados a la presencia de un Cribado Inadecuado (Tabla 14).

Las mujeres de más de 50 años tienen mayor riesgo de cribado inadecuado teniendo en cuenta donde viven y en que periodo han sido diagnosticadas. El riesgo de Cribado Inadecuado disminuye con el paso del tiempo, teniendo en cuenta la edad al diagnóstico y la zona de residencia. Finalmente las mujeres residentes en zona geográfica mixta urbana-rural tienen un riesgo de 2,36 mayor de tener un cribado inadecuado comparado con las mujeres que residen en zona rural teniendo en cuenta su edad y periodo de diagnóstico.

**Tabla 14. Riesgo de cribado Inadecuado (OR) ajustado por edad, periodo y tipo de población**

<b>Factores de riesgo</b>				
	<b>Referencia</b>	<b>Cribado Inadecuado</b>		<b>p valor</b>
		<b>OR</b>	<b>IC95%</b>	
<b>Edad</b>	<50 años			
	≥50 años	1,941	1,11-3,40	0,021
<b>Periodo diagnóstico</b>		0,857	0,78-0,95	0,002
<b>Tipo de población</b>	Rural			
	Mixta (rural-urbana)	2,356	1,05-5,29	0,038
	Minera	1,710	0,65-4,51	0,278

También se analizaron estos factores sociodemográficos junto con la presencia de cribado inadecuado y su relación con un diagnóstico tardío (Estadio II o superior). La edad superior a 50 años y la historia de cribado inadecuado fueron factores de riesgo asociados al estadiaje avanzado. Ambos factores fueron independientes entre ellos mientras que periodo de diagnóstico y zona geográfica de residencias no se asociaron estadísticamente a un estadiaje más avanzado. El riesgo de tener un estadio II+ fue casi cuatro veces superior en las mujeres con menos de 3 citologías a lo largo de su vida comparando con aquellas en las que constatamos 3 o más citologías.

**Tabla 15. Riesgo de cáncer cervico-uterino en estadio II o superior (OR) comparado con estadio I ajustado por edad, periodo tipo de población e historia de cribado inadecuado**

<i>Factores de riesgo</i>				
	Referencia	Estadío II+		
		OR	IC95%	p valor
<b><u>Revisión</u></b>				
<b>Edad</b>	<50 años			
	≥50 años	2,75	1,71-4,42	<0,001
<b>Periodo diagnóstico</b>		1,02	0,95-1,10	0,538
<b>Tipo de población</b>	Rural			
	Mixta (rural-urbana)	1,62	0,69-3,77	0,265
	Minera	1,24	0,46-3,32	0,67
<b>Cribado inadecuado</b>	≥3 citologías	3,797	1,99-7,26	<0,001

Para finalizar el segundo objetivo, en el estudio de los factores sociodemográficos cabe destacar lo siguiente:

1. La edad superior a 50 años y residir en zona centro con población mixta fueron identificados como factores de riesgo de la presencia de Cribado Inadecuado
2. Tanto la edad elevada (superior a 50 años) como el Cribado Inadecuado estuvieron relacionados con un diagnóstico de cáncer cervicouterino en estadios tumorales más avanzados (Estadio II o superior).
3. En mujeres con citología previa, el tipo histológico glandular fue dos veces más frecuente que el esperado en el global.

## **5.6. RESULTADO CITOLÓGICO PREVIO DE LAS MUJERES DIAGNOSTICAS DE CÁNCER INVASIVO DE CUELLO UTERINO**

Para realizar la evaluación del impacto del diagnóstico citológico previo en el estadio de la enfermedad, se analizó la clasificación de la última citología realizada antes del diagnóstico de tumor invasivo cervicouterino (excluyendo los últimos 6 meses) diferenciando entre citología normal y citología patológica, excluyendo aquellas citologías insatisfactorias.

Al estudiar la relación entre el resultado de la última citología y el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico, nos encontramos que el tiempo en meses fue más elevado en aquellas mujeres que habían presentado una última citología normal frente a aquellas que habían tenido una última citología con resultado patológico (45,24 vs. 17,19 meses).

En la relación de estas variables con el estadio tumoral, se observó que aquellas mujeres con citología normal en su último cribado, el 21% se diagnosticaron en estadio IA. En el grupo de mujeres con última citología patológica, se diagnosticaron en un estadio tumoral IA el 52,6%. La relación estadística en ambos grupos presentó diferencias significativas como se puede observar en la Tabla 16. Cuando se analizó en función del tipo histológico únicamente se mantuvo dicha diferencia estadísticamente significativa en el caso de los tumores escamosos.

**Tabla 16. Relación entre resultado de la última citología y tiempo transcurrido hasta el diagnóstico y estadiaje precoz (se excluye toda posible actividad en los 6 meses precedentes al diagnóstico)**

<b>Historia de Cribado</b>						
	Total	Tiempo en meses		Estadio IA		
		Media	p valor	N	% fila	p valor
<b><u>Resultado citología</u></b>						
Citología patológica	19	17,59	0,005	10	52,6%	0,006
Citología normal	105	45,49		22	21,0%	
<b><u>Tumores escamosos</u></b>						
Citología patológica	14	18,3	0,012	8	57,1%	0,006
Citología normal	72	48,52		14	19,4%	
<b><u>Tumores glandulares</u></b>						
Citología patológica	5	15,94	0,238	2	40,0%	0,367
Citología normal	27	38,49		6	22,2%	

En la Tabla 17 se detalla el motivo de consulta, la clínica, las citologías realizadas y su clasificación en el sistema Bethesda en aquellas mujeres que presentaron alguna citología patológica a lo largo de su historial previo al diagnóstico de cáncer, no incluyendo los 6 meses anteriores al diagnóstico. De las 27 mujeres analizadas, 8 mujeres habían recibido tratamiento por patología cervical con anterioridad y 21 fueron diagnosticadas en estadio I.

**Tabla 17. Casos de cáncer cervical invasivo con citologías patológicas previas**

<i>Historia citológica</i>											
Caso	Edad	Motivo consulta	Clínica								Diagnóstico del cáncer y Estadio tumoral
1*	65	Control patología cervical	Asintomática	06/07/2000	28/04/2001	09/07/2001	03/08/2004	03/11/2006	09/09/2009		27/08/2010 IA Escamoso
				Negativa	HSIL	Negativa	Negativa	Negativa	HSIL		
2	33	Síntomas	Sangrado	1986	1987	1989	11/10/2005	09/03/2006			11/04/2007 IB Escamoso
				Negativa	Negativa	Negativa	LSIL	Adenocarcinoma			
3*	41	Control patología cervical	Asintomática	27/02/1997	01/07/1999	04/04/2000	19/10/2000	03/05/2001			13/03/2002 IB Escamoso
				Negativa	LSIL	ASC-US	HSIL	HSIL			
4*	53	Control patología cervical	Asintomática	02/08/2005	07/11/2005	19/05/2006	02/01/2007	20/02/2007			11/09/2007 IIA Escamoso
				Ca escamosas	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa			
5	51	Cribado	Asintomática	28/10/2002	03/09/2003	11/11/2003	09/08/2005				23/12/2008 IA Escamoso
				Negativa	Negativa	Negativa	ASC-US				
6	62	Control patología cervical	Asintomática	2000	10/01/2002	23/04/2002	05/06/2003				18/02/2004 IA Escamoso
				Negativa	Insatisfactoria	Negativa	ASC-US				
7*	43	Control patología cervical	Asintomática	1997	1999	15/06/2004	24/01/2006	13/07/2006	13/02/2007	29/06/2007	28/02/2008 IB Escamoso
				Negativa	Negativa	Negativa	HSIL	HSIL	LSIL	Negativa	
8*	49	Control patología cervical	Asintomática	08/06/1999	13/06/2000	05/09/2000	20/10/2000	22/03/2001			19/12/2001 IA Escamoso
				LSIL	Insatisfactoria	Céls. Glandulares atípicas	LSIL	Negativa			
9	40	Cribado	Asintomática	03/09/2003							22/07/2004 IA Escamoso
				HSIL							
10*	29	Síntomas	Coitorragia	12/09/2000	22/09/2003	17/10/2003					14/07/2007 IB Escamoso
				Negativa	HSIL	HSIL					
11	48	Cribado	Asintomática	26/05/1999	29/05/2001	16/10/2002	28/04/2005				20/07/2009 IB Escamoso
				Negativa	LSIL	Negativa	Negativa				
12	41	Cribado	Asintomática	04/09/1997	13/05/1998	01/02/1999	05/10/1999				03/01/2003 IA Escamoso
				LSIL	Negativa	Negativa	Negativa				
13	73	Síntomas	Sangrado	03/10/2006							25/04/2007 IB Escamoso
				HSIL							
14	50	Control patología	Desconocido	02/11/2004	27/10/2004	25/01/2006					31/01/2007 IA



## 5.7. REVISION DE CITOLOGIAS PREVIAS A TRAVES DE PANEL DE PATOLOGOS

En total, 183 citologías negativas de las que 61 pertenecían a 41 mujeres con cáncer invasivo de cuello uterino y 122 citologías de mujeres con diagnóstico de negativo para patología cervical (citologías control) fueron sometidas a una nueva lectura.

La edad media de las pacientes con cáncer de las que disponíamos de citologías negativas previas al diagnóstico fue de 47,8 años. El tiempo medio transcurrido desde la citología negativa revisada hasta el diagnóstico del cáncer invasivo de cuello uterino fue de 35,6 meses (Rango= 9,3-113,2 meses). El 60,7% correspondían a tumores de tipo escamoso, el 34,4% a un cáncer invasivo glandular y el 4,9% otro tipo epitelial.

En la Tabla 18 se muestran los resultados globales y su re-clasificación de nuevo en el Sistema Bethesda 2001 tras revisión de las citologías por patólogo externo a la comunidad.

De los casos de cáncer invasivo de cuello uterino, 2 se clasificaron como insatisfactorias, 16 citologías como patológicas y 43 como negativas para malignidad. Todas las citologías negativas de los controles se clasificaron como negativas para malignidad. Excluyendo las citologías insatisfactorias, se observó que el 27,1% de las citologías sometidas a revisión se podían clasificar como de *falsos negativos*. Estos fueron más frecuentes en las mujeres que desarrollaron un tumor glandular comparado con las mujeres con un carcinoma escamoso (52,6 vs.16,2%,  $p < 0.05$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función del año del

diagnóstico del tumor o del área sanitaria o de los meses transcurridos desde la última citología (Tabla 19).

**Tabla 18. Revisión de citologías negativas en casos de cáncer cervical invasivo**

<i>Citologías negativas</i>					
<i>Revisión</i>					
	<b>N</b>	<b>Patológico</b>	<b>%</b>	<b>Negativo</b>	<b>%</b>
<b><u>Casos/controles</u></b>					
Cáncer cervical invasivo	61	16	26,2%	43	70,5%
Insatisfactoria		2			3,3%
ASC-US		2			3,3%
ASC-H		2			3,3%
HSIL		1			1,6%
AGC		10			16,4%
Cel. Glandulares atípicas, probable neoplasia		1			1,6%
Controles	122	0	0%	122	100%
<b>Total</b>	<b>183</b>	<b>16</b>		<b>165</b>	

**Tabla 19. Características del tumor según re-clasificación de citologías previas**

<i>Citologías originalmente diagnosticadas como negativas según resultado de la revisión</i>							
			Patológico	% fila	Negativo	% fila	P valor
<b><u>Tipo histológico del tumor</u></b>							0,006
Escamoso	37	66,1%	6	16,2%	31	83,8%	
Glandular	19	33,9%	10	52,6%	9	47,4%	
<b><u>Año diagnóstico</u></b>							0,333
2000-2003	4	6,6%	0	0,0%	4	100,0%	
2004-2007	26	42,6%	6	24,0%	19	76,0%	
2008-2010	31	50,8%	10	33,3%	20	66,7%	
<b><u>Área sanitaria</u></b>							0,05
Área I	10	16,9%	2	20,0%	8	80,0%	
Área II	1	1,7%	0	0,0%	1	100,0%	
Área III	2	3,4%	0	0,0%	2	100,0%	
Área IV	12	20,3%	3	25,0%	9	75,0%	
Área V	6	10,2%	0	0,0%	6	100,0%	
Área VI	3	5,1%	0	0,0%	3	100,0%	
Área VII	15	25,4%	4	26,7%	11	73,3%	
Área VIII	10	16,9%	7	70,0%	3	30,0%	
<b><u>Tiempo en meses de la citología</u></b>							0,288
≤ 42 meses	39	66,1%	12	30,8%	27	69,2%	
42-60 meses	20	33,9%	4	20,0%	16	80,0%	
Total	59	100%	16	27,1%	43	72,8%	

Los análisis restringidos a la revisión de una sola citología negativa por mujer (caso de cáncer invasivo de cuello uterino) no ofrecieron mayores variaciones (datos no mostrados). Sin embargo, observamos que el 70% de las citologías del área sanitaria VIII se re-clasificaron como patológicas en contraste con el 18,4% agrupando todas las demás áreas. Esto correspondía a 17,6% para tumores escamosos y a un 25% para tumores glandulares. Es importante remarcar que los efectivos son pequeños y por tanto puede haber variaciones debidas al azar. En el área sanitaria VIII

todos los falsos negativos fueron detectados en tumores glandulares y la gran mayoría de las citologías analizadas pertenecían al mismo caso (Tabla 20).

**Tabla 20 .Revisión de citologías negativas de cáncer cervical invasivo por área sanitaria y tipo histológico**

<b>Citologías negativas</b>							
<b>Revisión</b>							
		%	<b>Patológico</b>	% fila	<b>Negativo</b>	% fila	p valor
<b>Área sanitaria</b>							0,002
Área VIII	10	16,9%	7	70,0%	3	30,0%	0,008
Escamoso	3		0	0,0%	3	100%	
Glandular	7		7	100%	0	0,0%	
Resto	49	83,1%	9	18,4%	40	81,6%	0,432
Escamoso	34		6	17,6%	28	82,4%	
Glandular	12		3	25,0%	9	75,0%	
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>100%</b>	<b>16</b>	<b>27,10%</b>	<b>43</b>	<b>72,8%</b>	

Si se analizan los datos por mujer y no por citología, el porcentaje de falsos negativos en el área VIII disminuye al 60% y en el resto de áreas sanitarias a 16,7%. Por tipos histológicos, en los tumores escamosos el porcentaje de falsos negativos en el resto de áreas sanitarias fue del 16% y en los tumores glandulares de 22,2%, no existiendo diferencias estadísticamente significativas.

Para la evaluación de la concordancia interobservador en la lectura citológica se re-evaluaron un 20% de las citologías. Se realizaron 2 lecturas externas por médicos Especialistas en Anatomía Patológica de nuestra comunidad siempre ciegos al diagnóstico de las pacientes. 12 citologías pertenecían a casos de cáncer invasivo de cuello uterino y 27 a mujeres control. Ambos lectores analizaron las mismas laminillas citológicas. El 58,4% de las citologías caso pertenecían a mujeres que padecieron un tumor glandular, 33,3% un tumor escamoso y 8,3% otro tumor epitelial. Categorizando las citologías en negativas (negativas para malignidad) y positivas ( $\geq$ ASCUS), el porcentaje de acuerdos entre los 3 lectores a nivel global fue del 79,5%,

indicando que la reproducibilidad de la lectura fue buena. Al analizar por separado los casos y los controles, se observó una muy buena concordancia en la lectura de las citologías de los casos, pero no así en la lectura de las citologías control (Tablas 21 y 22). Si analizamos la identificación de los AGUS previa categorización en citologías negativas, AGUS y otros resultados, la concordancia fue moderada con un 66,7% de acuerdos ( $\kappa=0,42$ ; IC95% 0,26-0,61;  $p>0,05$ ).

**Tabla 21. Resultados de la re-lectura de citologías negativas por tres lectores**

<i>Citologías negativas</i>			
	Lector 1	Lector 2	Lector 3
<b><u>DIAGNOSTICO ORIGINAL</u></b>			
Negativa	33	30	27
Positiva (AGUS/ASCUS+)	6	9	12

**Tabla 22. Análisis de la reproductibilidad interobservador de la lectura citológica**

<i>Citologías negativas</i>						
<b>Concordancia</b>						
	Total	N	%	Kappa (IC95%)		p valor
Mujer con carcinoma invasor	12	11	91,70%	0,89	(0,64-1,00)	<0,001
Mujeres control	27	20	74,10%	0,03	(-0,24-0,30)	0,79
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>31</b>	<b>79,5%</b>	<b>0,61</b>	<b>(0,34-0,89)</b>	<b>&lt;0,001</b>

El lector 2 presentó un porcentaje de acuerdos del 92,3% y una concordancia buena ( $\kappa=0,75$ ; IC 95% 0,50-1;  $p<0,001$ ) en relación a lector 1. El lector 3 presentó un porcentaje de acuerdos a nivel global del 84,6% y una concordancia moderada ( $\kappa=0,58$ ; IC 95% 0,30-0,70;  $p<0,001$ ) con el lector 1.

Se evaluó que impacto podría haber tenido la no identificación de las lesiones citológicas en el estadio tumoral al diagnóstico incluyendo únicamente los tumores escamosos y glandulares. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas. También se analizó dicha repercusión individualmente en lector 2 y lector 3. Tabla 23.

**Tabla 23. Re-lecturas citológicas y estadiaje tumoral al diagnostico**

<b>Historia de Cribado</b>						
	total	Citología patológica		Citología negativa		p valor
		Estadio I (N)	%	Estadio I(N)	%	
<b><u>Lector 1</u></b>	52	13	81,30%	22	61,10%	0,133
<b><u>Triple Lectura</u></b>						
Lector 1	11	6	100%	4	80%	0,455
Lector 2	11	7	100%	3	75%	0,364
Lector 3	11	6	100%	4	80%	0,455

NOTA: El 100% se refiere que coinciden en identificar como patológica las citologías de las mujeres que estaban al diagnóstico en estadio I.

En resumen:

1. El porcentaje de falsos negativos tras la revisión de las citologías negativas recuperadas en los 5 años y medio anteriores al diagnóstico fue del 27,1%.
2. El porcentaje de falsos negativos en la citología fue mayor en los tumores de tipo glandular (52,6 vs.16,2%,  $p < 0.05$ ).
3. Se observó una muy buena concordancia en la lectura de las citologías de los casos entre el lector externo a la comunidad y los 2 lectores pertenecientes a nuestra comunidad autónoma.

4. La reclasificación de las citologías no modifica en gran manera la distribución de estadios. Los estadios más avanzados de enfermedad se diagnosticaron prioritariamente en mujeres sin citologías.

## **DISCUSSION**

## 6. DISCUSIÓN

Este trabajo evalúa la historia de cribado previo y la calidad de sospecha diagnóstica de la citología de los casos incidentes de cáncer invasivo de cuello uterino de la comunidad autónoma de Asturias durante el periodo 2000-2010. No hemos identificado ningún trabajo similar en la Comunidad.

Los resultados principales del estudio mostraron que un 60,7% de mujeres con un diagnóstico de cáncer invasor de cuello de útero no tenían una citología previa identificada y en la revisión a ciegas de las citologías negativas previas cuando éstas existían, se identificó que en un 27,1% (por caso: 21,9%) los resultados se podían catalogar como falsos negativos.

## **6.1. DISTRIBUCION GEOGRAFICA DE LOS CASOS INCIDENTES DE CANCER INVASIVO DE CUELLO UTERINO Y SU PATRON HISTOLOGICO EN LA COMUNIDAD AUTONOMA DE ASTURIAS DURANTE EL PERIODO 2000-2010**

Uno de los objetivos de la tesis fue la identificación de los casos incidentes de cáncer invasivo de cuello uterino del Principado de Asturias. Fueron evaluados 374 casos de cáncer de cuello uterino infiltrante en pacientes diagnosticados desde Enero de 2000 hasta Diciembre de 2010.

Se analizó la distribución de la muestra tanto por área sanitaria, como por año de diagnóstico y tipo histológico en relación a los datos obtenidos del RdT de la Consejería de Salud del Principado de Asturias. Lo más relevante de la serie a estudio fue la similitud de la distribución histológica de los casos en las que se identifican un 20,5% de tumores de tipo glandular. Esta proporción es similar a lo publicado en los diversos registros poblacionales (IARC- CIFIC) en poblaciones con cribado oportunista. En países vecinos con cribados oportunistas como Francia, el 14% de los tumores de cáncer de cérvix fueron adenocarcinomas (121) y en Italia el 19,2% (122).

Gran parte de la literatura describe, en las últimas décadas, un aumento de la proporción de adenocarcinomas de cérvix frente a una disminución general en la incidencia de cáncer de cuello de útero en los países occidentales europeos (123), alcanzado hasta una cuarta parte de los casos (124). En los cribados poblacionales se observa un aumento temporal de la proporción de tumores glandulares, probablemente por la mejora en la detección precoz de los tumores escamosos al utilizar cepillado endocervical y sin que estas mejoras repercutan en la detección precoz de las lesiones glandulares (124-126). Esta baja sensibilidad puede ser derivada de un deficiente muestreo de las glándulas del canal endocervical o de un

mal reconocimiento de las lesiones precursoras (94). En nuestra serie se observa como existe una tendencia al aumento de los adenocarcinomas cervicales.

Como conclusión general respecto a los tipos histológicos, existe una muestra representativa de cáncer de cuello uterino en la Comunidad de Asturias en las que el 20,5% de los tumores invasivos de cuello uterino son adenocarcinomas.

## **6.2. CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION A ESTUDIO Y DETERMINANTES DEMOGRAFICOS, PERSONALES Y CLINICOS DE LA PRESENCIA DE CRIBADO CITOLOGICO PREVIO EN MUJERES DIAGNOSTICAS DE CANCER INVASIVO DE CUELLO UTERINO EN EL PERIODO DE ESTUDIO 2000-2010**

En el segundo objetivo pretendíamos categorizar la historia de cribado previo de las mujeres con cáncer invasivo de cuello uterino en función de determinantes demográficos, personales y clínicos.

La edad de las mujeres del estudio con cáncer invasivo de cuello uterino fue elevada (56,47 años), lo que sorprende cuando lo comparamos con otras series publicadas. Estudios realizados en otros países europeos muestran una edad media al diagnóstico de cáncer cervical menor: en Dinamarca 49,3 años y en Irlanda 48,6 años (127, 128). Sin embargo, es similar a otros estudios españoles donde la edad al diagnóstico oscila entre los 55,2 y los 57,7 años (129). Esto puede ser debido a que estamos frente a una población con bajo riesgo para cáncer de cérvix y tradicionalmente en un país con un bajo número de compañeros sexuales. En el estudio AFRODITA, donde se estudió el cribado en España y sus factores relacionados, se publica que el 71,6% de las mujeres son monógamas. Este porcentaje se eleva en las mujeres mayores de 56 años (90,1%) y disminuye claramente en los grupos de menor edad (130). Sin embargo, hace falta señalar que en Asturias el 10% de los varones y el 4,7% de las mujeres menores de 15 años han iniciado las relaciones sexuales con penetración alcanzado en 80% entre los 15 y los 19 años (131) y que, aunque el 60,6% de la población solo ha mantenido relaciones sexuales con una persona en el último año, son los más jóvenes los que mayor frecuencia manifiestan haber tenido relaciones sexuales con más de una persona (132). Todo esto contribuye a que nuestra comunidad ocupe uno de los primeros

puestos en cuanto a incidencia de cáncer cervical en España y que con el paso de los años la edad media de las mujeres que padezcan cáncer cervical en nuestra región sea menor. De hecho en este estudio, la edad media en el periodo 2000-2003 fue superior a la identificada en el periodo 2007-2010, 57,57 y 56,47 años respectivamente.

No hay que olvidar que unos de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de cáncer cervical es la no realización de citologías cervicales (5-7). En Asturias el cribado de cáncer cervical es de carácter oportunista y este tipo de cribado se ha relacionado con una baja cobertura y una mayor realización de la pruebas en mujeres jóvenes y sin factores de riesgo, cuando son las mujeres mayores y de menor nivel socioeconómico las que más se beneficiarían de la realización de la citología. Según datos de la Consejería de Salud del Principado de Asturias publicados en la Encuesta de Salud del año 2008, un 21,5% de la población femenina no se ha hecho nunca una citología vaginal y un 62% de las asturianas si ha realizado en alguna ocasión citologías vaginales. Las mujeres que más mencionan que nunca se han hecho esta prueba son las más jóvenes (36,3% en 16 a 29 años) y las de mayor edad (38,1% en 65 años en adelante) y las que más frecuentemente realizan citologías son las mujeres encuadradas en las clases sociales más elevadas (entre el 53 y el 58,3%) (133). Datos similares son publicados de nuevo en la Encuesta de Salud del año 2012 donde se señala que un 17% de la población femenina no se ha hecho nunca una citología vaginal, un 69% de las asturianas si ha realizado en alguna ocasión citologías vaginales y que son las personas mayores las que menos las realizan (134). En nuestro estudio el porcentaje de mujeres sin citología previa identificada fue mayor en el grupo de mujeres mayores de 64 años lo que es acorde con lo publicado. Se destaca que las cohortes de mayor edad participan menos en el cribado exponiendo a estas mujeres de 50 años o más a un mayor riesgo de cáncer.

Ya en la introducción hemos comentado que el VPH es la causa necesaria del cáncer cervicouterino y que algunos elementos de esta infección viral tendrán una mayor responsabilidad en la carcinogénesis, entre ellos se han identificado el tipo y carga viral o la presencia de infección múltiple. Otros factores ya comentados son el tabaquismo, la anticoncepción hormonal (135), las infecciones asociadas del tracto genital inferior, la multiparidad y la inmunosupresión (136-138) Nuestro estudio al ser retrospectivo y no ir acompañado de una entrevista personalizada no ha podido evaluar estos factores.

En relación al tipo histológico del cáncer cervicouterino, en este estudio se confirma la menor edad en las mujeres que padecieron un adenocarcinoma, observación constante en otros trabajos (124, 139). Por ejemplo, el realizado en población danesa donde la edad media de los tumores glandulares fue de 44 años frente a los tumores escamosos de 46 años (140). La edad es un factor que en algunos casos condiciona el tratamiento. Las mujeres retrasan cada vez más la edad de la maternidad, por lo que demandan tratamientos más conservadores, sobre todo si todavía no han finalizado su deseo genésico o se encuentran gestantes al diagnóstico de la enfermedad limitando las posibilidades terapéuticas. La menor sensibilidad de la citología para el adenocarcinoma (141) y la dificultad de interpretación de sus síntomas (alteraciones menstruales) hace de esta patología un reto diagnóstico, que obviamente puede afectar a su pronóstico si este se retrasa. Además este tipo histológico presenta estadios tumorales más avanzados en el momento del diagnóstico y mayor frecuencia de extensión linfática y metástasis a distancia presentado un peor pronóstico frente a los carcinomas escamosos. La mayoría de los estudios describen una diferencia del 10-20% en la supervivencia a los 5 años(142).

La variabilidad identificada entre áreas sanitarias puede ser debida a fluctuaciones por el pequeño número de casos. Sin embargo, las áreas I y II (occidente asturiano), con mayor número de citologías, corresponden a las que presentaron una mayor proporción de adenocarcinomas lo que iría a favor de que entre la población más cribada es más frecuente este tipo histológico. De hecho, el 77,8% de las mujeres diagnosticadas de cáncer cervical en las áreas I y II habían realizado alguna citología, frente al 37,4% del resto de áreas. Además se observó que la edad media de las mujeres en estas dos áreas fue menor a la edad media del resto de áreas sanitarias (46,83 vs. 56,96 años;  $p < 0,005$ ). En los datos publicados por la Consejería de Sanidad del Principado de Asturias en la Encuesta de Salud del 2008 figura que atendiendo al hábitat de residencia, las mujeres residentes en la zona rural son las que presentan una mayor respuesta afirmativa respecto a acudir regularmente a las revisiones ginecológicas (64%) y además que las mujeres que residen en el Área Central muestran un intervalo entre citologías más amplio que las que residen en el área rural (5,4 años vs. 3 años) (133). La única diferencia que podríamos destacar en estas dos áreas sanitarias respecto al resto de nuestra comunidad, es que históricamente siempre han sido organizadas bajo una única gerencia que integra Atención Primaria y Especializada, por lo que podríamos concluir que podría existir una mejor comunicación entre médicos de primaria y especialistas para llevar a cabo una captación adecuada de la población a cribar.

Es cierto que en el estudio se identificó, con el paso de los años, un aumento de tumores de tipo glandular y también un aumento del porcentaje de mujeres con citologías previas; pero no puede descartarse un aumento de factores de riesgo para el desarrollo de este tipo histológico como podría ser una mayor exposición a ciertos genotipos virales como el VPH 18 y el VPH 45 (143) o el uso de anticonceptivos (135, 144). En un trabajo realizado en Asturias sobre la distribución de los genotipos de VPH en carcinomas infiltrantes de cérvix, que posiblemente incluían muchos de los casos

aquí evaluados, se observó que los tipos de VPH identificados más frecuentemente en los adenocarcinomas fueron el VPH 16, el VPH 18 (prevalencia considerablemente mayor que la observada en los carcinomas escamosos) y el VPH 45 y que además las mujeres más jóvenes eran las infectadas por el VPH 18 y VPH 45, siendo la media de edad de las pacientes con VPH 16 algo superior (145). No tenemos constancia de que España ha habido una modificación de los genotipos de VPH en los 50 años precedentes al inicio de la vacunación (146).

El aumento de los tumores glandulares podría ser debido a un mayor uso de anticonceptivos. Su utilización podría a su vez estar ligada a un mayor uso de las actividades de cribado lo que favorecería la detección de tumores en estadios iniciales o con mayor potencial regresivo. En Asturias, conocemos a partir de la Encuesta de Salud del 2008, que el 21,3% de las mujeres utilizaban la píldora anticonceptiva y que este porcentaje disminuía con la edad. Las mujeres entre 16 y 29 años utilizan la píldora anticonceptiva en un 21,7%, las mujeres entre 30 y 44 años en un 19,2% y entre 45 y 64 años un 15,7% (132). No existen datos sobre el consumo de anticonceptivos en otros años que permita analizar la anticoncepción hormonal como factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinomas. En relación al hábito tabáquico, en nuestro estudio sorprende que el 23,2% de las mujeres con cáncer cervical invasivo fueran fumadoras. Tras consultar datos en las Encuestas de Salud para Asturias de 2002 y 2008 elaboradas por la Dirección General de Salud Pública y Participación nos encontramos con datos incluso superiores de consumo en la población femenina en general, 28% y 26,4% respectivamente (147, 148). Los estudios epidemiológicos identifican el tabaquismo como un factor de riesgo para el cáncer de cuello de útero, aunque no se conoce su papel en las múltiples etapas de la carcinogénesis cervical (149, 150). Pese a que en nuestra serie no se encontró asociación estadística en relación con el tipo histológico del tumor, las mujeres fumadoras están expuestas a un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino de tipo

escamoso, y no a un mayor riesgo de adenocarcinomas cervicales (151). El riesgo de cáncer escamoso aumenta proporcionalmente a la intensidad y duración del hábito tabáquico (152). El tabaco podría influir en la persistencia de la infección viral por el VPH actuando a través de los benzopirenos (153) e inhibe un enzima importante en la respuesta celular frente a carcinógenos (glutación S-transferasa). También se ha relacionado polimorfismos en el gen p1 glutación S-transferasa con un alto riesgo de desarrollo de cáncer de cuello uterino de tipo escamoso entre las mujeres fumadoras (154).

En relación a la historia de infecciones de transmisión sexual en tan sólo el 4% de las mujeres estaba recogido dicho antecedente en su historia clínica. Este dato es inferior al publicado por el Instituto Nacional de Estadística en el año 2003 donde el 6,18% de las mujeres asturianas habían padecido una infección de este tipo (155). Probablemente está en relación a la falta de recogida de estos datos en la historia clínica al tratarse de un estudio retrospectivo. El 2,1% padecían infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, presentando un mayor riesgo de desarrollo de cáncer cervicouterino. Múltiples estudios sugieren que las alteraciones de la inmunidad de estas pacientes favorecen la persistencia de la infección por el VPH y el desarrollo y progresión de las lesiones cervicales intraepiteliales, especialmente en sujetos con un nivel bajo de CD4 o con niveles de RNA VIH en plasma elevados (152, 156). En ellas está justificada la realización una citología anual a partir de los 21 años y la realización de co-test (citología + prueba de VPH) a partir de los 30 años, anual o trienal en función de características individuales.

En general, la manifestación más común y precoz del carcinoma invasivo es la hemorragia genital que aparece en el 80% de las pacientes. Este sangrado suele ser acíclico, irregular e intermitente y puede desencadenarse en relación con el coito o presentarse como un sangrado intermenstrual o postmenopáusico (157). La leucorrea

es el segundo síntoma en frecuencia y podría ocurrir en casos de sobreinfección y enfermedad avanzada. En estadios finales pueden aparecer otro tipo de síntomas como dolor pélvico, hematuria, tenesmo rectal, etc. En este trabajo, el 78,7% de las mujeres acudieron a consulta de ginecología por la presencia de sintomatología. Este dato es de esperar dado que la mayoría de las mujeres de nuestra población no habían realizado citologías con anterioridad al diagnóstico y por tanto, el diagnóstico es probable que sea más tardío que si las hubieran realizado. Del global de la muestra, independientemente del motivo de consulta, presentaban algún tipo de síntoma clínico hasta el 83,8%.

El objetivo del cribado citológico es el diagnóstico y tratamiento en mujeres asintomáticas para disminuir la incidencia y la mortalidad por este cáncer. Hemos observado que las mujeres que no habían acudido a realizar citologías presentaron con más frecuencia sintomatología y en el caso del sangrado, esta diferencia fue estadísticamente significativa tanto en la relación con la presencia de citología como con el número de citologías realizado. Así se observó que el 87,9% de las mujeres asintomáticas se diagnostican en estadio I ( $p < 0,005$ ) en contraste con sólo el 2,7% de las mujeres acuden por sangrado vaginal anómalo. En relación al periodo de diagnóstico, si se observó una tendencia lineal significativa a disminuir el porcentaje de mujeres sintomáticas al diagnóstico. El 89,1% de las mujeres en el periodo 2000-2003 frente al 77,8% en el periodo 2008-2010 presentaban clínica en el momento de detección de su enfermedad. Esto está en probable relación con el aumento del porcentaje de mujeres diagnosticadas que habían realizado citologías previas y además coincide con datos publicados en otros estudios (158). De todos modos, la presencia de sintomatología siempre ha de ser un dato buscado por el clínico y tiene un peso importante en el examen del paciente durante el proceso de cribado incluso con la presencia de una citología negativa (157).

A pesar de que en nuestra comunidad el cribado ofrecido a la población es un cribado oportunista, el 47,9% de las mujeres se diagnosticaron en estadio I. Zucchetto y cols. ya reportaron en un estudio realizado en Italia, un 44% de diagnósticos en estadio I con el empleo de un cribado oportunista (122). Este dato es mejorable aumentando la cobertura del cribado, ya que en programas bien organizados dicho porcentaje se eleva incluso al 80% de los casos (140). Además, estudiando el porcentaje de mujeres que se diagnostican en estadio I, en nuestra población no se observó aumento del diagnóstico en estadios precoces a largo del tiempo, permaneciendo constante a lo largo del periodo estudiado, lo que implica que se debería realizar una política sanitaria enfocada a mejorar la información y la captación de las mujeres realmente a riesgo de padecer esta enfermedad para realizar un cribado cervical de calidad.

En relación al estadio tumoral, existe una relación inversa entre el estadio tumoral al diagnóstico y la presencia de citologías previas. Por tanto, las mujeres con citologías se diagnostican en un estadio más temprano permitiendo opciones terapéuticas más sencillas y una mayor supervivencia. Esta relación se encuentra en diferentes publicaciones, donde se observa que en la población que acude al cribado de forma regular, los tumores se diagnostican con más frecuencia en estadios tempranos (127, 140, 159-162). Además, en este estudio los estadios más precoces se diagnosticaron en las mujeres jóvenes, aumentando el estadiaje a medida que aumenta la edad ( $p < 0,005$ ), dato que coincide con la literatura (158). Podemos pensar que está relacionado con el mayor porcentaje de citologías realizadas en la población de menor edad o con una mejor identificación de la celularidad patológica en mujeres pre-menopáusicas. Son las mujeres de mayor edad ( $\geq 50$  años) y sin citologías previas las que se encuentran en estadios tumorales más avanzados al diagnóstico de la enfermedad (119, 163). Esto limita sus opciones de tratamiento, aumenta las posibilidades de recibir tratamientos subóptimos y disminuye la supervivencia (164-

167). Este estudio identificó que el 31,8% de las mujeres diagnosticadas de cáncer cervicouterino en el periodo 2000-2010 eran mayores de 65 años, el 81,5% de ellas no habían realizado citologías previas y el 72,5% presentaron un estadio tumoral avanzado al diagnóstico (estadio II o superior). Por tanto, este grupo de edad podría beneficiarse de un cribado si este ha sido inadecuado, inexistente o presentan otros factores de riesgo como el antecedente de patología cervical. Se sabe que una mujer >65 años con tres citologías consecutivas negativas tiene un bajo riesgo de presentar un cáncer cervical, y aun este riesgo es menor si presenta un test VHP y una citología negativa (168). Así, para fijar una edad límite de cribado se necesitan estudios teniendo en cuenta el historial de cribado y tratamiento, la esperanza de vida saludable y la incidencia específica por edad del cáncer de cuello uterino y la supervivencia (169). Castanon y cols. han publicado un estudio recientemente sobre la relación entre el cribado realizado entre los 50 y 65 años y el riesgo de cáncer cervical entre los 65 y 83 años. En él señala que mujeres con un cribado adecuado entre los 50 y 64 años ( las tres últimas citologías negativas con al menos una entre los 60 y 64 años e intervalo menor de 5,5 años entre citologías) presentan un riesgo muy bajo de desarrollar un cáncer cervical por encima de los 65 años. Aunque añaden que la protección que ofrece frente al cáncer cervical disminuye con el tiempo desde la última citología negativa (sobre todo a partir de los 15 años) y aunque el fin del cribado parece razonable entre los 60 y los 69 años, la edad debe ajustarse en función del incremento de la esperanza de vida (170).

Otro grupo de interés son las mujeres jóvenes, entre 21 y 25 años y menores de 30 años, edades a las que se marcan en la mayoría de los cribados el inicio del mismo y límite en continuo debate en relación al sobrediagnóstico y sobretratamiento de neoplasias cervicales intraepiteliales y aún más con nuevos protocolos de cribado donde se emplean como herramientas de cribado la prueba de VPH. El cribado de cáncer cervicouterino en mujeres menores de 30 años ha sido considerado como un

cribado con pocos beneficios por la rápida progresión de los precursores de cáncer y la alta proporción de cáncer no escamosos comparado con población de mayor edad. En un estudio realizado en Reino Unido se analizaron los casos diagnosticados en mujeres entre los 20 y 29 años de cánceres cervicouterino invasivo. En él se observó que el 63,2% ocurrieron en mujeres entre 26 y 29 años y que alrededor del 60% se diagnosticaron en estadio tumoral IA recibiendo tratamiento conservador el 69% de las mujeres. Los cánceres diagnosticados entre los 20 y 24 años presentaron mayor proporción de cánceres de tipo adenoescamoso y una mayor proporción de estadios más avanzados al diagnóstico que las mujeres de mayor edad precisando tratamientos más agresivos (171). En nuestro estudio el número de diagnósticos en estas edades es muy escaso como para reportar conclusiones. Tan solo 7 mujeres fueron menores de 30 años, lo que representa un 1,87% del total. De estas, el 71,4% habían realizado alguna citología previa y el mismo porcentaje presentaba sintomatología al diagnóstico. El 42,9% de los tumores fueron escamosos y otro 42,9% glandulares. El 100% fueron diagnosticadas en estadio tumoral I. Sólo hubo un caso de cáncer diagnosticado en menores de 25 años.

En nuestra población, hemos encontrado mayor porcentaje de adenocarcinomas en mujeres con citología previa, dato ya descrito por diferentes estudios que han demostrado como disminuye el porcentaje de tumores escamosos en población cribada con aumento de los tumores glandulares. Aunque nosotros no hemos encontrado relación con aumento de carcinomas en función del número de citologías previas realizadas, otros estudios si han encontrado mayor porcentaje de adenocarcinomas en aquellas poblaciones con un cribado regular, así Kirschner y cols. encuentran en un estudio realizado en Dinamarca que el 66,7% de las mujeres diagnosticadas de cáncer cervical invasivo con una historia de cribado deficiente presentan un carcinoma escamoso y el 13,7% un adenocarcinoma, frente al 44,4% de

escamosos y 28,9% de adenocarcinomas en población con una historia regular de cribado (140).

Para evaluar el impacto del diagnóstico citológico previo en el estadio de la enfermedad en el momento de su conocimiento se ha estudiado la relación existente entre el tiempo en meses de la última citología, el resultado de la última citología, así como su relación con el diagnóstico en estadio tumoral IA. Se observó que los diagnósticos precoces fueron más frecuentes en las mujeres asintomáticas que realizaron más citologías o que acudieron a controles por patología cervical previamente detectada.

Ante una citología patológica se debe desencadenar una serie de acciones encaminadas a un diagnóstico y tratamiento en un plazo de tiempo razonable. El tiempo en meses detectado desde la última citología patológica hasta el diagnóstico tumoral en nuestra población fue elevado (17,59 meses) independientemente de haber desechado la citología realizada en los 6 meses anteriores al diagnóstico de cáncer invasivo de cuello uterino por entenderse como parte del proceso. Tras diferenciar la citología patológica en dos grupos, aquellas con diagnóstico de LSIL y aquellas con peor resultado (HSIL, carcinoma escamoso y adenocarcinoma) nos encontramos que el tiempo en meses fue menor en LSIL (10,79 meses) frente a HSIL+ (23,95 meses). Algunos grupos definen un retraso diagnóstico desde la alteración citológica leve a la confirmación diagnóstica del carcinoma invasivo mediante citología cuando se superan los 18 meses y en el caso de citologías con mayor alteración cuando se superan los 6 meses (172). Por tanto, en este estudio hemos detectado un retraso diagnóstico en aquellas mujeres que presentaban alteraciones citológicas importantes, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, probablemente por el escaso número de casos ( $p > 0,05$ ). Esto puede atribuirse a varias razones:

- el resultado de la citología puede haber sido ignorado o pasado por alto por los profesionales sanitarios
- las mujeres puede no haber acudido al seguimiento recomendado
- el seguimiento puede haberse realizado únicamente mediante repetición de la citología (procedimiento válido y utilizado en las lesiones de bajo grado y ASCUS)
- la evaluación mediante colposcopia puede no haber encontrado una lesión sugerente de realizar una biopsia dirigida

Algunas publicaciones han descrito que la no realización de una biopsia ante una citología patológica es un factor de riesgo para cáncer invasivo de cuello uterino (119). En este estudio no se puede distinguir entre estas posibilidades para poder identificar las causas de este retraso en el diagnóstico desde la última citología patológica.

En relación con el tiempo desde la última citología, el porcentaje de mujeres diagnosticadas en estadio tumoral precoz (IA o estadio I) fue superior en aquellas mujeres que realizaron la última citología en los tres años y medio anteriores al diagnóstico frente a aquellas que tardaron más tiempo, aunque no se demostraron diferencias estadísticamente significativas. De las mujeres que han realizado citologías, el 69,7% de mujeres diagnosticadas en estadio tumoral IA las realizaron en este periodo de tiempo que es el actualmente recomendado por la Consejería de Sanidad del Principado de Asturias. Esta cifra puede considerarse elevada teniendo en cuenta el marco de un cribado oportunista. Otros estudios describen un diagnóstico en estadio IA con cribado oportunista del 19,2% (122).

Destaca que el tiempo en meses entre la citología y el diagnóstico cuando la citología es normal o cuando se han realizado más de 3 citologías es inferior en los

tumores glandulares. Este hallazgo también ha sido descrito en otros estudios, destacando que las mujeres con adenocarcinomas tenían una prueba citológica más reciente que mujeres con carcinoma escamoso (173).

### **6.3. ESTIMACION DE LA FRECUENCIA DE FALSOS NEGATIVOS EN CITOLOGIAS NEGATIVAS PREVIAS AL DIAGNOSTICO Y EVALUACION DEL POSIBLE IMPACTO EN LA HISTOLOGIA Y ESTADIO DEL TUMOR**

En el tercer objetivo se evaluó la calidad del diagnóstico citológico en nuestra región estimando el porcentaje de falsos negativos. Esta parte del estudio estuvo limitada por la imposibilidad de recuperar todas las muestras de citologías negativas de las mujeres que padecieron un cáncer invasivo de cérvix identificadas en los informes de anatomía patológica. Determinados centros se ajustan a la posibilidad legal de retirar las muestras tras 5 años de su evaluación. En total fueron reevaluadas 61 citologías negativas de mujeres que desarrollaron en los 5 años y medio posteriores un cáncer invasivo de cuello uterino junto con 122 citologías negativas de control. Esta revisión se realizó por un médico especialista en Anatomía patológica externo. Impone fuerza al estudio el conocer que ninguna de las citologías negativas control presentó alteraciones en la reevaluación a ciegas de las mismas. Un porcentaje de las mismas también fue evaluado por dos médicos especialistas en Anatomía patológica locales con el fin de corroborar los posibles falsos negativos.

Existen varias razones fundamentales para realizar una revisión de las citologías negativas en mujeres que han padecido cáncer cervical invasivo. Una de ellas es conocer el porcentaje de falsos negativos en la citología ya que representan la posibilidad de haber diagnosticado y tratado una enfermedad probablemente preinvasiva e identificar errores y áreas de mejora. Otra, evaluar la posibilidad de que realmente ha existido una progresión rápida del cáncer cervicouterino en los casos en los que se ha demostrado un verdadero negativo de la citología previa.

En la bibliografía existe un gran número de estudios que no diferencian entre citología verdadera negativa y falsa negativa para hablar de falsos negativos en

citologías de mujeres que han padecido un cáncer cervical, entendiéndose como falsos negativos todas aquellas citologías negativas que precedieron al cáncer, de ahí la gran diferencia de porcentajes entre estudios y la dificultad para compararlos.

En el análisis del total de las 61 citologías revisadas, 2 citologías se reclasificaron como insatisfactorias (3,3%), es decir, son muestras en las que no se identificaron alteraciones celulares pero presentaron deficiencias que limitan su interpretación. Comparando con otros trabajos (Tabla 2), el porcentaje de citologías reclasificadas como insatisfactorias es menor (100, 105, 120, 174). En 43 citologías (72,9%), a pesar de tratarse de una muestra correcta, no se observaron anomalías celulares, son por tanto verdaderos negativos y estos pueden interpretarse como fallos en la recogida de la toma (no se ha recogido celularidad de la lesión que se supone presente), formas de cáncer de rápida progresión o cáncer de intervalo. Esto último es menos probable porque aunque existe alguna variante del carcinoma cervical con una evolución rápida y fatal, el carcinoma escamoso de cérvix tiene una evolución lenta con una fase previa de lesión intraepitelial de años de evolución. Esta cifra es elevada en relación a otras publicaciones (100, 105, 120, 174).

**Tabla 1. Reclasificación tras revisión de citologías negativas**

<b>Citologías</b>		
<b><u>Reclasificación</u></b>		
	<b>Insatisfactorias</b>	<b>Verdaderas negativas</b>
<b><u>Estudios</u></b>		
Herbert	6-11%	41,1% - 60.6%
Castanon	11%	45%
Bie	24%	39%

En 16 citologías (27,1%) se identificaron anomalías celulares de diferente grado y son, por tanto, fallos en la lectura de la citología: *falsos negativos verdaderos*. En un estudio realizado en nuestro país en la provincia de Girona basado en 277

historias clínicas de carcinomas cervicales in situ y carcinomas cervicales invasivos se sometieron a revisión 109 citologías negativas en los 5 años anteriores al diagnóstico y se identificaron un 48,6% de citologías verdaderas negativas y un 9,1% de citologías positivas (175). En otro estudio realizado en la misma provincia que incluía la revisión de 23 citologías negativas de mujeres con cáncer de cérvix (carcinoma cervical in situ y carcinoma invasivo) en el 39,1% se identificaron anomalías celulares de diferente grado (176). Como señala la literatura, el porcentaje de falsos negativos es muy variable (15-65%) (140, 177-179) y además los estudios españoles existentes son aún relativamente escasos.

Castanon y cols. encontraron que el 22,5% de las citologías negativas revisadas de los adenocarcinomas y el 23,5% en los escamosos presentaron un resultado anómalo moderado o peor tras revisión de citologías en los 10 años anteriores al diagnóstico de cáncer cervical en Reino Unido. En el caso de los adenoescamosos este porcentaje disminuyó al 14,9%. En el estudio señalan que estos porcentajes no deben ser interpretados como un indicador de la capacidad de la citología para la detección de adenocarcinomas en comparación con los carcinomas escamosos, sino más con la escasa representatividad de anomalías celulares en la citología al tratarse de un origen endocervical ya que la proporción de cáncer glandular de intervalo es mayor que en los escamosos (174). En Asturias, se detectó un mayor porcentaje de falsos negativos en los adenocarcinomas respecto a los carcinomas escamosos, lo que contrasta con la literatura ya que se espera un mayor porcentaje de verdaderos negativos. El porcentaje de falsos negativos en los adenocarcinomas cervicales se eleva hasta el 52,6% frente al 16,2% de los carcinomas escamosos. Desafortunadamente, el porcentaje de falsos negativas en los tumores glandulares puede hasta triplicar a los carcinomas escamosos por un fallo de interpretación de la citología (180) . Por tanto, probablemente este dato refleja una dificultad real en la lectura e interpretación de las citologías en este tipo de tumores en

nuestra región en el periodo 2000-2010. El error en la clasificación citológica puede ser debido a laminillas citológicas más sanguinolentas, a una escasa representación de las células alteradas en la citología quedando ocultas en el fondo de células escamosas normales (<100-200 células anormales), a una mínima alteración celular (181) dificultando la lectura del frotis, o incluso a que la cantidad de células anormales en la laminilla es tan elevada que el observador no identifica las células como “diferentes” fallando en el reconocimiento de la lesión (182). La detección del adenocarcinoma presenta dificultad por su baja representatividad en la citología, presentando mayores tasas de verdaderos negativos lo que podría estar relacionado con una inadecuada muestra del adenocarcinoma secundaria a su origen en las glándulas del estroma cervical o a su localización en la parte alta del canal cervical (183-186).

En nuestro estudio y coincidiendo con lo publicado, el porcentaje de falsos negativos fue menor en las citologías realizadas más tardías (20%) frente a las citologías realizadas en los tres años y medio cercanas al diagnóstico (30,8%). Castanon y cols. detallan como en la revisión de citologías negativas de las mujeres que posteriormente presentaron un cáncer invasivo de cuello uterino en Reino Unido el porcentaje de reclasificación a resultado anómalo moderado o peor disminuye con el paso del tiempo desde la fecha de la citología hasta el diagnóstico de cáncer en los 10 años anteriores. Así, entre los 6 meses y 3,5 años el 36% de las citologías en la revisión se reclasificaron como patológicas, entre los 3,5 y los 5,5 años el porcentaje disminuyó al 26,4% (174). Lo esperado en el contexto de cribado, de lo contrario sería cuestionable que los casos hubiesen sido evaluados adecuadamente (el mayor porcentaje de verdaderos negativos se eleva con el tiempo transcurrido desde la citología al diagnóstico de cáncer).

Zucchetto y cols. publica que el porcentaje de falsos negativos disminuye con el cribado organizado (17% vs. 11%) (122). Por tanto, los porcentajes de falsos negativos identificados en nuestra Comunidad Autónoma entran dentro de los márgenes publicados, aunque sí podemos afirmar que serían mejorables al aumentar la cobertura del cribado y añadir una prueba de VPH, aumentando la sensibilidad para detectar las lesiones CIN 2 o superiores y los adenocarcinomas.

En la evaluación de la concordancia interobservador en la lectura citológica se analizaron un 20% de las citologías negativas clasificadas como falsos negativos junto con citologías controles. El nivel de concordancia en las citologías caso entre los 3 lectores fue bueno con un índice kappa de 0,89 y una proporción de acuerdos del 91,7%. En cambio, cuando se evaluó la identificación de AGUS el nivel de concordancia fue débil con un índice kappa de 0,40. A pesar de que la sensibilidad y la especificidad de la citología para las lesiones glandulares es menor que para las lesiones escamosas y la concordancia entre laboratorios para identificar las lesiones glandulares es baja no se pueden descartar diferencias en la práctica del diagnóstico (187-191). En nuestro estudio no se identificó impacto en relación a los estadios tumorales y los falsos negativos identificados, probablemente debido al tamaño muestral.

Por tanto, en todo centro diagnóstico de citopatología se recomienda la implantación de un programa de garantía de calidad que incluya una serie de actuaciones en diferentes niveles: elaboración de protocolos de actuación, fase prediagnóstica (la calidad de la técnica y de los procedimientos con la monitorización del manejo y preparación de muestras), fase diagnóstica (número de muestras insatisfactorias, número de muestras repetidas por indicación del patólogo o enviadas a colposcopia, número de muestras estudiadas por el citotécnico, precisión e idoneidad de los diagnóstico emitidos basándose en la correlación histopatológica y

doble cribado citológico, uniformidad de la terminología Sistema Bethesda 2001 y control de los tiempo de emisión de los resultados), fase postdiagnóstica (transcripción y distribución de los informes, mantenimiento de los archivos e informes). Para ello, es necesario un programa de control interno de calidad que incluya un doble cribado de un porcentaje de citologías negativas. La revisión de todas las muestras citológicas previas en casos de  $\geq$ HSIL, la revisión de todas las muestras previas anormales en casos con citología negativa en seguimiento y de todas las citologías negativas en casos de VPH de alto riesgo positivo, así como el estudio de la correlación citohistológica que proporciona un mecanismo de monitorización excelente de la calidad interpretativa de la citología (76).

Las ventajas del cribado cervical han sido evaluadas en base a estudios realizados con citología convencional, si bien la OMS ha evaluado como herramientas de cribado útiles (IARC, 2005), además de la citología de Papanicolaou, la citología líquida, la citología automatizada y la prueba de VPH (63). Los programas de cribado poblacional mediante citología cada 3-5 años pueden reducir la incidencia de cáncer de cuello de útero más de un 80% (192). Como señalan las guías europeas para calidad del screening del cáncer cervical, estos beneficios únicamente pueden ser alcanzados si existen una calidad óptima en el sistema de cribado en cada uno de los procedimientos que lo integran: proceso de selección, información e invitación de la población objetivo a cribar, empleo de la prueba de detección y estrategias de seguimiento y/o tratamiento en las mujeres que presenten anomalías citológicas. La garantía de calidad del proceso de selección requiere un sólido sistema de gestión y coordinación del programa, asegurando que todos los aspectos del servicio están funcionando adecuadamente. Se debe prestar atención no sólo a la comunicación y aspectos técnicos, sino también a la cualificación del personal, el seguimiento y la auditoría de gestión, así como a la evaluación de la impacto de la investigación sobre la carga de la enfermedad. Es básico establecer un

registro de cribado y vincular los datos del cribado con los datos del registro de cáncer, teniendo en cuenta las normas de protección de datos y utilizando los métodos apropiados. Esto proporciona herramientas esenciales de supervisión y evaluación del programa. Estas guías señalan que los programas oportunistas deberían ser abandonados, ya que se caracterizan por una gran cobertura en determinados grupos de población que se someten a demasiadas citologías, frente a otros grupos que tienen una pobre cobertura coincidiendo con niveles socioeconómicos más bajos. Además, añaden que los programas oportunistas presentan una calidad heterogénea y una eficacia limitada con bajo rendimiento (67).

Un programa poblacional mejoraría sustancialmente la accesibilidad, la efectividad y el coste-efectividad del cribado de cáncer de cuello uterino, así como también permitiría disminuir el número de citologías realizadas de forma innecesaria al establecer unos determinados intervalos de cribado. Sometido a las auditorias oportunas, permitiría utilizar indicadores para monitorizar la actividad posibilitando la identificación de los fallos del sistema y el planteamiento de mejoras en los mismos. Permitiría conocer datos epidemiológicos reales, como incidencia de enfermedad en mujeres correctamente cribadas, cribadas inadecuadamente y no cribadas (por falta de asistencia al cribado o por edades fuera del rango a cribar), tendencias de la incidencia con el paso del tiempo, casos diagnosticados con el programa, casos de “cáncer de intervalo” (definido como aquel diagnosticado durante el intervalo de cribado), mujeres sintomáticas o asintomáticas, casos tras seguimiento y/o tratamiento por neoplasia intraepitelial cervical o cáncer invasivo. Con la revisión de las citologías previas realizadas en la población cribada que ha desarrollado cáncer se podría conocer la sensibilidad de la citología en nuestra población y los falsos negativos (67, 105, 120). Permitiría conocer la situación del cribado y realizar modificaciones adaptadas a la población: rango de edades a cribar, tiempo de intervalo de cribado,

empleo de otras tecnologías disponibles para el aumento de la sensibilidad, entre otros.

El uso clásico de la citología como técnica inicial de cribado ha obligado a que los intervalos de control fueran cortos para intentar corregir su relativamente baja sensibilidad (50-70%) para la neoplasia intraepitelial de cérvix de alto grado (193), lo que ha penalizado seriamente los costes. A esto se añade una baja reproductividad y un aumento de falsos positivos con el tiempo. Además se ha mostrado inefectiva en reducir las tasas de incidencia y mortalidad por adenocarcinoma de cuello de útero (141). El impacto reductor se ha producido estrictamente en los cánceres de tipo escamoso. Las mujeres que padecen un adenocarcinoma de cuello de útero tienen un mayor número de citologías realizadas previas normales que las que presentan un carcinoma escamoso (173). El desconocimiento preciso de la historia natural del adenocarcinoma y la falta de criterios citológicos y colposcópicos bien establecidos y reproducibles para su detección o la de sus lesiones precursoras pueden ser la causa de esta situación (74). Es en este escenario donde se están proponiendo nuevas estrategias de cribado, reclamando la base poblacional y usando nuevas tecnologías, fundamentalmente relacionadas con el papel oncogénico necesario del VPH en el desarrollo del cáncer cervicouterino.

En nuestra región ya tenemos ejemplos de su aplicación en la práctica diaria, como se recoge en un documento elaborado por la Consejería de Salud del Principado de Asturias. En él se detalla que actualmente en Asturias se realiza detección precoz con determinación de VPH junto con la citología con gran variabilidad tanto en la aplicación clínica como la técnica de VPH empleada. En el Área Sanitaria V distrito I se realiza citología convencional y la prueba VPH mediante captura de híbridos con genotipado 16,18 y 45 como cribado primario (194); el Área Sanitaria II se solicitaron 1236 determinaciones VPH en el año 2012 lo que sugiere que se realiza a población

general como prueba de cribado primario (test de VPH procesados en el área IV con propia PCR o test Cobas), en el Área Sanitaria III se realiza citología líquida y determinación de VPH con captura de híbridos en los casos indicados, en las áreas I y VIII se solicitan en ocasiones también pruebas de VPH en determinados casos y en el área IV se está diseñando un programa piloto que incluye determinación de VPH junto con citología como prueba de cribado primario en mujeres mayores de 30 años utilizando la determinación de VPH test Cobas (Roche) (195). Las últimas recomendaciones de prevención de cáncer de cuello de útero publicadas en la Guía del cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014 consensuadas por la SEGO, la AEPCC, la SEAP y la SEC avalan el uso prioritario de la prueba VPH frente a la citología. En esta guía se explica detalladamente las recomendaciones de cribado de cáncer de cérvix y la justificación de cada una de sus recomendaciones (76). El protocolo es el siguiente:

#### Población diana y estrategia de cribado

- Mujeres que han iniciado su actividad sexual y con edad comprendida entre los 25 y 65 años de edad.
- No se debe iniciar antes de los 25 años independientemente de la edad de inicio de las relaciones sexuales y otros factores de riesgo.
- El cribado debe finalizar a los 65 años siempre que se cumplan los siguientes criterios: cribado adecuado y negativo durante los 10 años previos y no antecedentes de CIN o cáncer de cérvix tratado durante los 20 años previos.
- El cribado, independientemente de la prueba utilizada, debería garantizar una propuesta de base poblacional con mecanismos de evaluación de cobertura.

#### Edad y prueba de cribado

- Antes de los 25 años: ninguna prueba de cribado.

- Entre 25 y 30 años: citología cervical cada 3 años.
- Entre los 30 y 65 años: prueba VPH cada 5 años, co-test (citología y prueba VPH) cada 5 años o citología cervical cada 3 años.
- A partir de los 65 años: Finalizar cribado. Si cribado previo adecuado y negativo en los 10 años anteriores y no displasia cervical o cáncer cervical en los 20 años anteriores.

#### Cribado adecuado

Se considera cribado adecuado previo negativo si existen tres resultados citológicos consecutivos negativos, o dos co-test (citología y prueba VPH) negativos realizados en los 10 años previos, con el último realizado dentro de los cinco últimos años. En las mujeres de 65 años o mayores que no han cumplido con el cribado previo deben realizarse una citología y una prueba VPH (co-test) con el objetivo de excluir una posible lesión. Si co-test negativo no es necesario que realicen más pruebas

#### Cribado en subgrupos especiales

- Mujeres con histerectomía previa. En las mujeres con antecedente de histerectomía por patología benigna (no motivada por una displasia cervical o cáncer cervical previo) no es necesario ninguna prueba de cribado. Las mujeres con antecedente de histerectomía por displasia, una vez se derivan al cribado rutinario, deben realizar seguimiento durante un periodo mínimo de 20 años.
- Mujeres con antecedente de CIN2+. Las mujeres con antecedente de una displasia cervical moderada o grave que han sido tratadas, una vez que se derivan al cribado, deben realizar seguimiento durante un periodo mínimo de 20 años, independientemente que alcancen los 65 años.
- Mujeres inmunodeprimidas (inmunodepresión congénita o adquirida). Las mujeres inmunodeprimidas deber realizar citología anual a partir de

los 21 años. A partir de los 30 años co-test cada 3 años si  $CD4 > 200$   $cl/\mu L$  o con tratamiento anti-retroviral o co-test anual si  $CD4 < 200$   $cl/\mu L$  o no hay tratamiento anti-retroviral.

Además en este documento se matiza que el cribado entre los 30 y 65 años debe realizarse con una prueba de VPH clínicamente validada cada 5 años como opción preferente, realizando citología (preferentemente réflex) en las mujeres con prueba VPH positiva. El cribado con citología cada 3 años se considera aceptable y solo debería justificarse por la falta de recursos e infraestructura que impida la implementación de la prueba de VPH. El cribado mediante citología y prueba de VPH cada 5 años (co-test) es también considerada como una opción aceptable aunque no aporta mayor beneficio en la detección de las lesiones ni aumenta el intervalo de cribado respecto a la prueba de VPH sola, generando un mayor gasto. Únicamente se justificaría su empleo por la previsible baja adherencia de los profesionales a la hora de incorporar un cambio tan profundo en un sistema de cribado oportunista con las consecuentes implicaciones sanitarias y económicas. Se añade que, aunque la citología cervical exclusiva en el cribado primario continúa vigente, siempre que se cumplan los controles de calidad preceptivos, la transición a cribado con prueba de VPH debería ser un objetivo alcanzable en el plazo de 3-5 años para todos los ámbitos del cribado primario de cáncer de cuello uterino.

Por tanto teniendo en cuenta los conocimientos actuales, el diseño e implantación de un programa de cribado de cáncer de cuello uterino, consensuado, homogéneo y un bien organizado es necesario en nuestra comunidad, acompañado de auditorías frecuentes para controles de calidad en los diferentes eslabones que nos permitan conocer su evolución y áreas de mejora.

#### 6.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El diseño del estudio tiene diversas limitaciones que deberían tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados. Aunque se trata de una muestra representativa de cáncer cervical en el periodo 2000-10 en Asturias, tan solo se pudo acceder a un 61,7% de los casos pudiendo generar sesgos si la población no incluida fuese diferente de la incluida. Por un lado, la búsqueda no se realizó a nivel de sanidad privada lo que conlleva la pérdida de casos y de información de un sector de la población, quizás gente con mayores recursos y con un uso diferencial de pruebas de cribado. Sin embargo creemos que nuestros datos reflejan un patrón generalizable de que la ausencia de cribado es el factor de riesgo más relevante y prevenible de cáncer de cuello uterino. Por otro lado, para la identificación de los casos en las bases de datos de Anatomía patológica se emplearon los códigos SNOMED para cáncer cervical más frecuentemente utilizados. Podría ser que en una cierta proporción algunos casos no fuesen registrados. Probablemente y dada la estabilidad de las tasas de incidencia este subregistro potencial debe ser mínimo. Además algunos casos identificados en estas bases de datos tenían desaparecida su historia clínica hospitalaria impidiendo la revisión de la misma. El estudio es retrospectivo mediante la lectura de las historias clínicas, y por tanto en base a la información registrada en ellas. Es sin embargo gratificante verificar que en muchos casos la información estaba disponible por lo que nos permitió un estudio exhaustivo de los determinantes del cribado. Un estudio prospectivo sería el diseño más adecuado para complementar la información aquí obtenida. Finalmente, un pequeño número de citologías negativas en los 5 años y medio anteriores al diagnóstico fueron localizadas, bien por destrucción o pérdida de las mismas, lo que puede haber introducido sesgos en el cálculo del porcentaje de falsos negativos de la citología. Sería recomendable que estas evaluaciones se realizasen de forma rutinaria para evitar pérdidas de información que pueden ser de gran importancia en la evaluación de servicios.

A pesar de las limitaciones creemos que los datos presentados son robustos e indicativos de líneas futuras de trabajo y de mejora para la prevención del cancer de cuello uterino en Asturias.

# **CONCLUSIONES**

## 7. CONCLUSIONES

- I. La muestra objeto de estudio identifica el 61% de todos los casos registrados. La representatividad es adecuada ya que no se evidencia sesgo en ninguno de los parámetros investigados (tipo histológico, geografía y temporalidad).
- II. En nuestra población el tipo histológico más prevalente ha sido el carcinoma escamoso presente en el 70,5% de los casos, comprendiendo los adenocarcinomas el 20,5% de todos los carcinomas cervicouterinos infiltrantes.
- III. Se confirma que existe una fuerte asociación entre el desarrollo de cáncer invasivo de cuello uterino en nuestra región y la ausencia de cribado citológico. No se identificaron citologías previas en el 60,7% de las mujeres que padecieron un cáncer invasivo de cuello uterino en el periodo estudiado.
- IV. Durante el periodo estudiado se identifica un aumento relativo de tumores de tipo glandular y un aumento del porcentaje de mujeres con citologías previas.
- V. El 83,8% de las mujeres presentaron síntomas al diagnóstico, siendo el sangrado vaginal el más frecuente.
- VI. Entre las mujeres sin citología previa el carcinoma escamoso ha sido el tumor más frecuente, mientras el carcinoma glandular se identifica mayoritariamente en mujeres con un cribado previo.
- VII. En ausencia de citologías previas, las mujeres diagnosticadas de cáncer de cuello uterino presentaron estadios tumorales más avanzados en el momento del diagnóstico.
- VIII. El cribado inadecuado se asocia a una mayor edad y a una residencia mixta urbano rural.

- IX. Los tumores en estadios más avanzados se asocian a una edad avanzada y a la presencia de cribado inadecuado.
- X. El porcentaje de falsos negativos de la citología detectado en nuestra Comunidad Autónoma fue del 27,1% (por caso: 21,9%), disminuyendo dicho porcentaje al 16,2% en los tumores escamosos y elevándose al 52,6% en los tumores glandulares. Por tanto, existe una dificultad real en la identificación de los tumores glandulares.
- XI. La concordancia en la lectura de las citologías caso entre el lector externo y los dos lectores pertenecientes a nuestra comunidad fue muy buena.
- XII. Las citologías falso negativas no estuvieron relacionadas con el estadio al diagnóstico aunque el tamaño muestral fue pequeño.
- XIII. Finalmente se concluye que la implantación de un buen programa de cribado de cáncer cervicouterino con una elevada cobertura, la protocolización del uso de nuevas tecnologías, la diferenciación entre población vacunada y no vacunada y una calidad óptima del sistema en cada uno de los procedimientos que lo integran, todo ello supervisado a través de auditorías, contribuiría a disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en Asturias.

# **ANEXOS**

## **8. ANEXOS**

### **8.1. SISTEMAS PARA DETECTAR COMPONENTES DEL VPH**

#### **8.1.1. Métodos de biología molecular para detectar ADN de VPH**

Hasta la aparición de las nuevas técnicas de detección de ácidos nucleicos, el diagnóstico de la infección por VPH se había basado fundamentalmente en la evaluación morfológica de los efectos citopáticos causados por el virus en biopsias y citologías y en la observación de las partículas virales a través de la microscopía electrónica. Los procedimientos de detección del ADN viral han revolucionado el diagnóstico, mejorando la sensibilidad del cribado y posibilitando una diferenciación entre los diferentes genotipos que ocasionan las infecciones cervicales (196, 197).

Existe una amplia variedad de métodos moleculares para la detección, tipificación y cuantificación del ADN (198).

La incorporación de estas técnicas a los estudios epidemiológicos ha ofrecido la oportunidad de mejorar la comprensión de los factores asociados al origen del cáncer de cuello uterino y de la historia natural de las diferentes neoplasias asociadas a VPH. Las técnicas de biología molecular pueden emplearse en combinación con la citología como sistema de cribado primario, es lo que se denomina citología réflex.

Actualmente, las dos metodologías más utilizadas para la detección del VPH en estudios epidemiológicos son la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), y la Captura de Híbridos<sup>TM</sup>-II (HC2) (Quiagen, Gaithersburg, MD, Estados Unidos) (199). Ambas técnicas han sido optimizadas para detectar los tipos de VPH de mayor relevancia clínica identificados hasta la fecha, concretamente, los tipos de VPH de alto riesgo.

La HC2 es un método de amplificación de la señal basado en la hibridación del ADN del VPH con sondas de ARN marcadas. Los híbridos ADN-ARN se detectan con un anticuerpo monoclonal específico y un sustrato quimioluminiscente, lo que proporciona una medición semicuantitativa del ADN del VPH. Se usan dos cocktails diferentes de sondas, uno para VPH BR: 6,11,42,43 y 44 y otro que contiene sondas para 13 tipos de VPH-AR: 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 y 68. Ha sido aprobado por la FDA para el triaje de mujeres con citología ASCUS en 1999 y para utilizarse en el cribado de cáncer de cuello uterino de rutina junto a la citología en 2003. Esta prueba distingue entre la infección por un tipo de VPH AR Y BR, pero no permite la identificación de VPH específicos. En la actualidad ya se está probando una nueva generación de Captura de Híbridos 3 automatizada (198).

Third Wave Technologies ha desarrollado Cervista HPV HR ® (Hologic) basado en la tecnología Invader, una prueba de amplificación isotérmica que tras una serie de reacciones se produce una fluorescencia detectable en el caso de que en la muestra existiesen algunos de los 13 genotipos detectables (85). Es una técnica comercial aprobada por la FDA desde 2009 para el triaje de mujeres mayores de 21 años con citología ASCUS y para determinar la presencia de tipos oncogénicos de VPH junto con la citología en mujeres mayores de 30 años (200) y ha mostrado una sensibilidad del 98% para CIN 2+ y un valor predictivo negativo del 96,9% (201).

El método de amplificación de la secuencia diana más utilizado es la PCR, mediante la cual se logra la amplificación selectiva de secuencias específicas de los ácidos nucleicos bajo síntesis enzimática. En la detección y el genotipado del VPH se han utilizado diferentes diseños de sistemas de PCR que incluyen las específicas de tipo, las cuales utilizan cebadores diseñados para detectar un tipo determinado del VPH; y las de amplio espectro, las cuales utilizan cebadores de consenso o generales

que permiten detectar una amplia variedad de genotipos virales realizando una sola PCR (198).

Los protocolos de PCR más utilizados, son los de amplio espectro, que emplean cebadores de consenso dirigidos a una región altamente conservada dentro del genoma de los VPH, el gen L1 viral (198). Existen tres diseños diferentes de cebadores consenso: General Primer (cebadores GP5+/6+) (202), cebadores MY09/11 y el tercer grupo de cebadores PGMY y SPF10 (203).

#### 8.1.2. Métodos de biología molecular para detectar ARN VPH AR

Son métodos que se basan en la detección de ARNm virales para las oncoproteínas virales E6 y E7. Teóricamente la presencia de transcritos de ARNm para estas oncoproteínas de VPH AR debería predecir mejor el riesgo de infección persistente que la simple presencia de ADN de VPH. Uno de estos métodos comercializado es la técnica APTIMA® (GenProbe) que detecta 14 tipos de VPH AR. Ha sido aprobado por la FDA en el 2011 para el triaje de mujeres con citología ASCUS y mayores de 21 años y para su empleo en el cribado junto con la citología en mujeres mayores de 30 años (200) y un meta-análisis reciente ha objetivado que es tan sensible pero más específico que la HC2 en HSIL (204).

#### 8.1.3. Métodos de biología molecular para genotipado del VPH

El genotipo del VPH se relaciona con la duración de la persistencia de la infección. El genotipado es una herramienta muy valiosa para predecir la duración de una infección por VPH y evaluar su riesgo (205). Para conocer el genotipo viral, responsable de la infección de las muestras VPH positivas, se han desarrollado varias tácticas como: la secuenciación directa de los productos de PCR, donde la asignación del tipo de VPH se puede realizar mediante el análisis de homología de secuencia con

base de datos internacionales utilizando para ello diferentes programas informáticos; la hibridación de los productos de PCR con sondas específicas, es un método ampliamente utilizado para la detección y el tipado de VPH. Se han desarrollado diferentes formatos de hibridación que facilitan su utilización en la práctica clínica; la mayoría basados en el marcaje de los productos de PCR con biotina durante el proceso de amplificación y posterior hibridación con sondas específicas.

Finalmente, con la intención de encontrar pruebas cada día más sensibles y específicas pero que impliquen menos costo efectivo, más sencillez y prontitud en la obtención de los resultados, se han validando los HPV DNA chips o HPV-DNA microarrays para identificar los papilomavirus que afectan al humano (206-208). Tienen la característica hasta ahora de que constituyen un método sensible, rápido sencillo y económico (208).

#### 8.1.4. Métodos de biología molecular para carga viral

##### **PCR a tiempo real (PCR Q, PCR RT)**

Permite una estimación precisa de la cantidad de ADN diana que está presente en una muestra (carga viral). Existe un método basado en Q PCR, el sistema COBAS 4800® (Roche) que detecta 14 tipos de VPH AR y es capaz de diferenciar los genotipos 16 y 18. Está aprobado por la FDA en el 2011 para el triaje de mujeres mayores de 21 años con citología ASCUS y para determinar la presencia de tipos oncogénicos de VPH junto con la citología en mujeres mayores de 30 años (200).

#### 8.1.5. Técnicas inmunohistoquímicas para detección del VPH

##### **Determinación de oncoproteínas E6/E7**

La expresión de los oncogenes virales E6/E7, son requeridos para la inhibición de la función de las proteínas celulares p53 y pRB en la transformación maligna del epitelio cervical. La detección de estas oncoproteínas se realiza mediante técnicas inmunohistoquímicas con anticuerpos monoclonales de ratón para la detección de las proteínas E6/E7 de los VPH 16 y VPH 18 (209). Se encuentra disponible comercialmente como OncoE6 (Arbor Vita Corporation). Su utilidad clínica está en estudio.

##### **Determinación de p16<sup>INK4a</sup>**

La p16<sup>INK4a</sup> es una fosfoproteína, posee una función crucial en la regulación del ciclo celular eucariótico al actuar como inhibidor de las Cdks (quinasas dependientes de ciclina). Estas últimas tienen como función principal regular la actividad supresora de la pRB sobre el factor de transcripción E2F que estimula la expresión de genes requeridos en la fase S del ciclo celular (210).

Existe una relación inversa entre la expresión de p16<sup>INK4a</sup> y la presencia de pRB activa (normal). La p16<sup>INK4a</sup> se detecta cuando la pRB está mutada, delecionada o inactivada y, se reduce o está ausente en células que contienen pRB con actividad normal. Además, la acumulación intracelular significativamente elevada de la p16<sup>INK4a</sup> ocurre como respuesta a los también niveles elevados de E2F libre, en ausencia de una pRB funcional (211).

En los cánceres cervicales escamosos, la sobreexpresión de p16<sup>INK4a</sup> es inducida por VPH y está asociada con la carcinogénesis del epitelio cervical (212). La sobreexpresión detectada es un marcador excelente de HSIL y se considera un marcador de la progresión de la infección por VPH a cáncer cervical (213). La p16<sup>INK4a</sup>

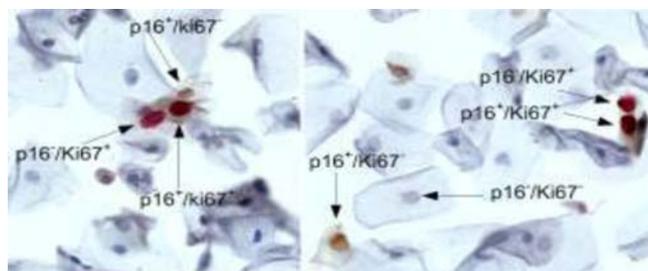
se puede detectar por métodos ELISA o con técnicas inmunohistoquímicas en histología o en extendidos citológicos (junto con la Ki-67) (214, 215).

### **Doble tinción de p16<sup>INK4a</sup> y ki-67**

La doble tinción p16<sup>INK4a</sup> y Ki-67 (marcador clásico de proliferación celular) mejora la localización de los casos positivos aumentando la precisión para detectar las lesiones de alto grado en comparación con la citología, reduce el porcentaje de falsos positivos en el manejo de mujeres con citología ASCUS, es una opción eficaz en el manejo inmediato de mujeres con citología negativa y VPH positivo, es un claro indicador de que esa mujer debe ser remitida a colposcopia y es una herramienta prometedora en el manejo eficiente de mujeres con citología LSIL (85).

**Figura 1. Imagen citológica tras aplicación inmunocitoquímica con tinción dual para p16<sup>INK4a</sup> y Ki67(215)**

---



#### 8.1.6. Técnicas de Epigenética

Recientes estudios han demostrado que el análisis del perfil de metilación cuantitativa del ADN viral y celular es un biomarcador potencial que puede predecir el riesgo de transformación neoplásica (información sobre la posibilidad de progresión de las lesiones). El desarrollo de estas nuevas tecnologías es un terreno prometedor para el manejo de los resultados del cribado cervical como el triaje de las citologías anormales o mujeres con VPH AR positivo mediante el establecimiento de un

pronóstico. Se necesitan ensayos clínicos adicionales para determinar el verdadero valor de los mismos y en la actualidad su uso está restringido a la investigación (200, 216).

## **8.2. PREVENCIÓN PRIMARIA. VACUNACIÓN**

La puesta en práctica de programas organizados de vacunación de adolescentes frente al VPH es una importante estrategia para la prevención del cáncer cervical. Esta intervención ha demostrado ser eficaz, segura y posee potencial de evitar un gran número de casos de cáncer de cérvix y lesiones precursoras causadas por la infección del VPH. Desde la aprobación de dos vacunas contra la infección por dos de los principales tipos de virus del papiloma humano oncogénicos asociados al cáncer de cérvix uterino, numerosos países de nuestro entorno han adoptado decisiones sobre la implementación de estrategias de vacunación. Además, tras decenas de millones de dosis de vacunas administradas en todo el mundo y según los sistemas de vigilancia postcomercialización, se confirma su seguridad y la ausencia de efectos adversos graves causalmente asociados.

La mayor parte de los estudios analizados concluyen que la introducción de la vacunación contra el VPH en niñas adolescentes es una estrategia coste-efectiva, en comparación con la práctica habitual de cribado desarrollada en cada uno de los países analizados.

### **8.2.1. Vacunación en Europa**

Casi todos los países europeos han aprobado dos vacunas contra el VPH y tienen recomendaciones nacionales (salvo Chipre, Malta y Turquía). La mayor parte de los países de la Unión Europea han decidido aplicar la vacunación contra el VPH

dentro de los calendarios vacunales o al menos, han iniciado el proceso de toma de decisiones para introducir la misma dentro de dichos programas. Sin embargo, solo unos pocos han implantado ya dicho programa de vacunación. La principal razón de la no aplicación de la vacuna a nivel nacional es el alto coste de la misma, lo que ha generado que son los países con baja incidencia y buenos programas de cribado los que mayoritariamente han incluido la vacuna dentro del calendario, mientras que los países con alta incidencia de enfermedad por restricciones financieras no lo han realizado (18).

**Tabla 1. Programa de vacunación en los diferentes países europeos**

<b>País</b>	<b>Tipo de screening</b>	<b>Tipo de programa</b>	<b>Año de inicio</b>	<b>Financiación</b>
Islandia	No programa	A demanda		Privada
Países Bajos	Nacional	Invitación	2010	Libre de cargos
Noruega	Nacional	Escolar	2009	Libre de cargos
Reino Unido	Nacional	Escolar	2008	Libre de cargos
Eslovenia	Nacional	Escolar	2009	Libre de cargos
Suecia	Nacional	Escolar	2010	Libre de cargos
Finlandia	No programa	A demanda		Privada
Dinamarca	Nacional	Invitación	2009	Libre de cargos
Irlanda	Nacional		2010	Libre de cargos
Italia	Regional	Invitación	2007	Libre de cargos
Republica checa	No programa	A demanda		Privada
Letonia	Nacional	Escolar	2010	Libre de cargos
Hungría	No programa	A demanda		Privada
Lituania	No programa	A demanda	2012	Privada
Polonia	No programa	A demanda		Privada
Estonia	No programa	A demanda		Privada
Portugal	Nacional	A demanda	2009	Libre de cargos
Suiza	Regional	Invitación	2008	Libre de cargos
Francia	Nacional	A demanda	2007	Seguros salud
Bélgica	Regional	Escolar	2007	Libre de cargos
Croacia	No programa	A demanda		Privada
Georgia	Regional	Escolar	No datos	Libre de cargos
Serbia	No programa	A demanda		Privada
Eslovaquia	No programa	A demanda		Privada
Macedonia	Nacional	Escolar	2009	Libre de cargos
Rusia	Regional	Escolar	No datos	Libre de cargos
Rumania	Nacional	Escolar	2008-2010	Libre de cargos
Armenia	No programa	A demanda		Privada
Austria	No programa	A demanda	2006	Privada
Bielorrusia	No programa	A demanda	2010	Privada
Bosnia y Herzegovina	No programa	A demanda		Privada
Bulgaria	No programa	A demanda		Privada
Alemania	Nacional	A demanda	2007	Seguros salud
Grecia	Nacional	A demanda	2008	Libre de cargos
Luxemburgo	Nacional	A demanda	2008	Libre de cargos
Moldavia	Regional	Invitación		Privada
Ucrania	No programa	A demanda		Privada
España	Regional	Escolar	2008	Libre de cargos
Ucrania	No programa			Privada
Azerbaiyán	No programa	A demanda		Privada

### 8.2.2. Vacunación en España

En octubre de 2007 el Consejo Interterritorial del SNS aprobó la inclusión de la vacunación sistemática frente VPH en el Calendario Nacional de Vacunación. Siguiendo las recomendaciones de la Comisión de Salud Pública se acordó la inmunización anual, por parte de las comunidades autónomas, de al menos una cohorte de niñas de entre 11 y 14 años de edad. En España, en el momento de la inclusión de la vacunación en el calendario solo estaba autorizada Gardasil ® (Sanofi-Pasteur) y posteriormente se autorizó Cervarix ® (GlaxoSmithLine) (217).

En nuestro país, las estrategias elegidas han sido la vacunación en centros escolares a través del servicio de salud escolar, en otros casos desplazando equipos de atención primaria a los colegios y en última instancia vacunando en los centros de salud.

El Ministerio de Sanidad realiza seguimiento sobre las coberturas de las distintas vacunas en las comunidades autónomas proporcionando datos reales. Se puede observar una gran variabilidad en cuanto a la cobertura en las distintas comunidades autónomas debido a que no existe una estrategia común en el territorio nacional (218). Las coberturas más elevadas se obtienen en aquellas Comunidades Autónomas que han establecido un programa de vacunación escolar.

**Tabla 2. Cobertura vacunación de las diferentes comunidades autónomas**

<b>Comunidad autónoma</b>	<b>Cobertura (%)</b>
Andalucía	38,1
Aragón	77,2
Asturias	73
Baleares	53
Canarias	71,8
Cantabria	81,3
Castilla y León	86,9
Castilla La Mancha	54,7
Cataluña	80,7
Comunidad Valenciana	58,3
Extremadura	75,2
Galicia	67,1
Madrid	59,8
Murcia	79,2
Navarra	92
País Vasco	91,8
La Rioja	95
Ceuta	-
Melilla	86,3
TOTAL	65,5

Recientemente, en diciembre de 2012, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III ha publicado un documento sobre la Evaluación económica de la introducción de la vacuna contra el VPH en España para la prevención del cáncer de cuello uterino donde concluye que el coste por años de vida ajustado por calidad ganada es asumible y que la estrategia de vacunación más cribado puede ser una opción coste-útil (219).

Los análisis económicos son claramente favorables al mantenimiento de las vacunas frente a VPH en los calendarios de vacunación de las Comunidades Autónomas españolas, y más aún al precio ofertado en los Acuerdos Marco del Ministerio de Sanidad donde el precio de las vacunas son inferiores a los ofertados hace años (220).

Para mejorar las coberturas de vacunación sería necesario(220):

1. Mejorar la comunicación tanto con los padres como con las propias adolescentes enfatizando en los riesgos de la enfermedad y los beneficios de la vacunación.
2. Mejorar la información respecto de los beneficios de la vacuna con los profesionales de la salud. Incrementar los esfuerzos para conseguir completar las pautas de vacunación.
3. Disminuir la edad de administración de la vacuna frente al VPH, no solamente para mejorar coberturas sino también para facilitar la labor de los sanitarios y disminuir efectos psicógenos masivos.
4. Desarrollar sistemas de repesca (recordatorios) y aprovechar las oportunidades perdidas de vacunación.
5. Valorar en un futuro no muy lejano la posibilidad de simplificar la pauta de vacunación con un régimen de dos dosis (0 y 6 meses) tal y como hacen algunos países de nuestro entorno.

### 8.2.3. Vacunación en Asturias

La Consejería de Salud y Servicios Sanitarios, a propuesta de la Dirección General de Salud Pública, emite la Resolución de 18 de agosto de 2008, por la que se implanta la vacunación frente al VPH en Asturias y se modifica en consecuencia el Calendario oficial de Vacunaciones Infantiles.

La vacunación se inicia en el año 2008, a las niñas de 13 años de edad, de manera que la primera cohorte corresponde a las nacidas en 1995. Desde el 1 de enero de 2009, se incluye dentro del Calendario de Vacunaciones y se administra en los centros escolares, a todas las niñas y adolescentes que cursan primer curso de Educación Secundaria Obligatoria (1º ESO – 13 años de edad), previo consentimiento

expreso de los padres, madres o tutores y aplicándose una pauta de tres dosis (0, 1 y 6 meses) (221).

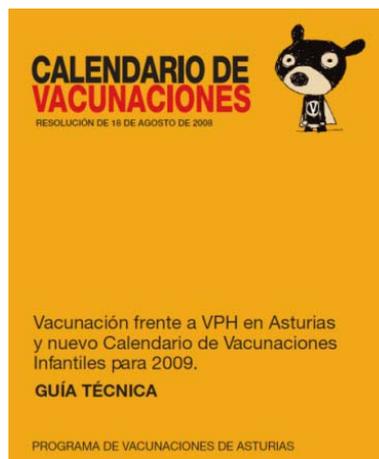
Cuando se inició la vacunación, la vacuna empleada fue la vacuna tetravalente (Gardasil®) y desde enero del 2013 la vacuna administrada es la bivalente (Cervarix®) (222).

Desde su inclusión las coberturas de la vacunación han sido diferentes: durante el primer año se alcanzaron coberturas del 86%, en cambio, en el segundo año la cobertura fue de 69,9%

En el curso escolar 2010-2011 se administraron 2.597 dosis, a una población de 3.559 niñas, lo que supone una cobertura de vacunación frente al VPH del 73% (165).

## Figura 2. Portada del Programa de Vacunaciones en Asturias

---



### 8.3. TIPOS HISTOLOGICOS (OMS,2003)

#### Anexo I. Tipos histológicos (OMS, 2003)

Tumores escamosos	Carcinoma escamoso		M80703
		Queratinizante	M80713
		No queratinizante	M80723
		Basaloide	M80833
		Verrucoso	M80513
		Condilomatoso (warty)	M80513
		Papilar	M80523
		Tipo linfoepitelioma	M80823
	Escamotransicional	M80763	
Tumores glandulares	Carcinoma escamoso con invasión incipiente		M70763
		Adenocarcinoma	M81403
	Adenocarcinoma mucinoso		M84803
		Endocervical	M84823
		Intestinal	M81443
		De células en anillo de sello	M84903
		De desviación mínima	M84803
		Villoglandular	M82623
		Adenocarcinoma endometroide	M83803
		Adenocarcinoma de cels.claras	M83103
Adenocarcinoma seroso	M84413		
Adenocarcinoma mesonéfrico	M91103		
Adenocarcinoma con invasión incipiente		M81403	
Otros tumores epiteliales	Carcinoma adenoescamoso		M85603
		Variante céls. Esmeriladas (glassy)	M80153
	Carcinoma adenoide quístico		M82003
	Carcinoma adenoide basal		M80983
	Tumores neuroendocrinos	Carcinoide	M82403
		Carcinoide atípico	M82493
		Carcinoma de cél. Pequeñas	M80413
		Ca. Neuroendocrino de cels. Grandes	M80133
	Carcinoma indiferenciado		M80203

## 8.4. ESTADIFICACION FIGO

### Anexo II. Estadificación FIGO (2000)

ESTADIO	
I	Carcinoma de cérvix confinado a útero (la extensión a cuerpo no cambia el estadio).
• IA	Carcinoma invasivo preclínico, diagnosticado sólo con microscopio.
• IA1	Invasión microscópica estromal $\leq 3$ mm y $\leq 7$ mm en extensión horizontal
• IA2	Invasión estromal $> 3$ mm y $\leq 5$ mm en profundidad y $\leq 7$ mm en extensión horizontal. El compromiso del espacio vascular, venoso o linfático, no altera el estadio.
• IB	Lesión clínicamente visible confinada al cérvix o lesión microscópica mayor de 5 mm de profundidad o mayor de 7 mm en extensión horizontal.
II	El tumor invade más allá del útero, pero no invade la pared pélvica o el tercio inferior de vagina.
• IIA	Sin invasión parametrial.
• IIB	Con invasión del parametrio.
III	El tumor se extiende a la pared pélvica y/o invade el tercio inferior de vagina y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes.
• IIIA	El tumor invade el tercio inferior de vagina pero no la pared pélvica
• IIIB	El tumor se extiende a pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes
• IVA	El tumor invade mucosa de vejiga o recto y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera (la presencia de edema bulloso no es evidencia suficiente para clasificar el tumor como T4)
• IVB	Metástasis a distancia

## **BIBLIOGRAFIA**

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Gispert R, Bares MA, Puig de Fabregas A. La mortalidad evitable: lista de consenso para la actualización del indicador en España. *Gac Sanit.* 2006;20:184-93.
2. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. 1941. *Arch Pathol Lab Med.* 1997;121(3):211-24.
3. Montz FJ, Farber FL, Bristow RE, Cornelison T. Impact of increasing Papanicolaou test sensitivity and compliance: a modeled cost and outcomes analysis. *Obstet Gynecol.* 2001;97(5 Pt 1):781-8.
4. Anttila A, Ronco G. Description of the national situation of cervical cancer screening in the member states of the European Union. *Eur J Cancer.* 2009;45(15):2685-708.
5. Sung HY, Kearney KA, Miller M, Kinney W, Sawaya GF, Hiatt RA. Papanicolaou smear history and diagnosis of invasive cervical carcinoma among members of a large prepaid health plan. *Cancer.* 2000;88(10):2283-9.
6. Leyden WA, Manos MM, Geiger AM, Weinmann S, Mouchawar J, Bischoff K, et al. Cervical cancer in women with comprehensive health care access: attributable factors in the screening process. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(9):675-83.
7. Stuart GC, McGregor SE, Duggan MA, Nation JG. Review of the screening history of Alberta women with invasive cervical cancer. *CMAJ.* 1997;157(5):513-9.
8. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000;132(10):810-9.
9. Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer.* 2003;89(1):88-93.
10. Sasieni PD, Cuzick J, Lynch-Farmery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National Coordinating Network for Cervical Screening Working Group. *Br J Cancer.* 1996;73(8):1001-5.

11. Priest P, Sadler L, Peters J, Crengle S, Bethwaite P, Medley G, et al. Pathways to diagnosis of cervical cancer: screening history, delay in follow up, and smear reading. *BJOG*. 2007;114(4):398-407.
12. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 [citado 15 Sep 2014]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
13. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in World. Summary Report 2010 [Internet]; 22 Jun 2010 [citado 5 Sep 2010]. Disponible en: <http://www.who.int/hpvcentre>.
14. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Serrano B, Brotons M, Albero G, Cosano R, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report [Internet]. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre); 22 Aug 2014 [citado 27 Sep 2014]. Disponible en: <http://www.hpvcenter.com>.
15. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in the Europe. Summary Report [Internet]. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre); 13 Mar 2014 [citado 27 Sep 2014]. Disponible en: <http://www.hpvcenter.com>.
16. Kaufmann AM, Gissmann L, Schneider A. The worldwide perspective on human papillomavirus and cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(9):1400-1.
17. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in Europe. Summary Report 2010 [Internet]; 22 Jun 2010 [citado 5 Sep 2010]. Disponible en: <http://www.who.int/hpvcentre>.
18. Kesic V, Poljak M, Rogovskaya S. Cervical cancer burden and prevention activities in Europe. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(9):1423-33.
19. Ferlay J, Bray F., Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 v2.0. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide IARC Cancer Base No. 5 [Internet]. Lyon, France:IARC Press;2004 [citado 7 Sep 2010]. Disponible en: <http://www.dep.iarc.fr>.
20. Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, Bray F, Anttila A. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2640-8.

21. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2632-9.
22. De Sanjose S, Ibañez R, Roura E, Rodriguez-Sales V, Peris M, Diaz M, et al. Avaluació del protocol de les activitats de cribratge de càncer de coll uterí a l'Atenció Primària a Catalunya. Informe Tècnic. Barcelona: Direcció General de Planificació i Avaluació Generalitat de Departament de Salut de Catalunya; 2013.
23. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjose S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1789-99.
24. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, et al. I Human Papillomavirus and Related Diseases in Spain. Summary Report [Internet]. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre); 3 Mar 2014 [citado 27 Sep 2014]. Disponible en: [http:// www.hpvcenter.com](http://www.hpvcenter.com).
25. Olry de Labri A, Epstein D, Garcia L. Análisis de coste-efectividad de la prueba de citología cervicovaginal. *Prog Obstet Ginecol*. 2012;55(7):304-11.
26. Cortes J, Xercavins J, Garrido R, Miranda P, Ramón y Cajal JM, Velasco J. Conocimientos y adherencia a las nuevas recomendaciones de la SEGO para la prevención del cáncer de cuello de útero, por parte de los ginecólogos españoles en la práctica diaria. *Prog Obstet Ginecol*. 2012;55:153-64.
27. Roura E, Ifner T, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, Munoz N, et al. Predictors of human papillomavirus infection in women undergoing routine cervical cancer screening in Spain: the CLEOPATRE study. *BMC Infect Dis*. 2012;12:145.
28. Castellsague X, Ifner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol*. 2012;84(6):947-56.
29. Cofiño R, Hernandez R, Natal C. Prevención del cáncer de cuello de útero.Recomendaciones para la detección precoz. Información para profesionales [Internet]. Asturias: Consejería de Salud y Servicios Sanitarios y SESPA. Direccion General de Salud Pública y Participación; 2009. [Citado 12 Sep 2010]. Disponible en: [www.asturias.es](http://www.asturias.es).

- 30.** Alonso P. Carga de enfermedad atribuible al VPH de alto riesgo en el Principado de Asturias. Asturias: Servicio de Alertas y Vigilancia Epidemiológica [Internet]. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del Principado de Asturias; 2008. [Citado 12 May 2011]. Disponible en: [www.asturias.es](http://www.asturias.es).
- 31.** Sociedad Asturiana de Estudios Económicos e Industriales (SADEI). Asturias: Consejería de Economía y Empleo del Principado de Asturias [Citado 31 May 2013]. Disponible en: [www.sadei.es](http://www.sadei.es).
- 32.** Hospital Universitario Central de Asturias del SESPA. Registro de Tumores del Principado de Asturias. Oviedo: Hospital Universitario Central de Asturias [Citado 20 May 2013]. Disponible en: <http://www.hca.es>.
- 33.** Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X. Lyon: IARC; 2013.
- 34.** Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX. Lyon: IARC; 2007.
- 35.** Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/42-51.
- 36.** Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Munoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(5):303-15.
- 37.** 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):244-65.
- 38.** Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518-27.
- 39.** Castellsague X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;110(3 Suppl 2):S4-7.
- 40.** Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/52-61.

41. Puig-Tinture LM, Alba A, Bosch FX, Castellsague X, Cortes J, Torne A, et al. La infección por papilomavirus [Internet]. En: Documentos de Consenso 2002: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; 2003 [Citado 02 Sep 2010]. Disponible en: [www.sego.es](http://www.sego.es).
42. Franco EL. Tabla cronológica de los estudios y las directrices sobre la epidemiología y la prevención de la infección por el VPH y el cáncer cervicouterino. *HPV Today*; 2004:5.
43. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003;88(1):63-73.
44. Calvo A, Agüera J, Matanzas I. Cáncer de cérvix en mujeres menopaúsicas. ¿Es válida la actual estrategia de cribado?. *Prog Obstet Ginecol*. 2004;47(12):554-60.
45. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer--burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;(31):3-13.
46. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*. 2002;346(15):1105-12.
47. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359(9312):1085-92.
48. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359(9312):1093-101.
49. Comino R. Actualizaciones en Ginecología: Prevención del cáncer Ginecológico. Barcelona: Drug Farm; 2002.
50. Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology*. 2005;337(1):76-84.
51. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998;338(7):423-8.

52. Melnikow J, Nuovo J, Willan Ar, Chan Bk, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1998;92(4 Pt 2):727-35.
53. Arends MJ, Buckley CH, Wells M. Aetiology, pathogenesis, and pathology of cervical neoplasia. *J Clin Pathol.* 1998;51(2):96-103.
54. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(3):252-8.
55. Gravitt PE, Kovacic MB, Herrero R, Schiffman M, Bratti C, Hildesheim A, et al. High load for most high risk human papillomavirus genotypes is associated with prevalent cervical cancer precursors but only HPV16 load predicts the development of incident disease. *Int J Cancer.* 2007;121(12):2787-93.
56. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J, et al. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis.* 2004;190(1):37-45.
57. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine.* 2008;26 Suppl 10:K1-16.
58. Shah KV, Kessis TD, Shah F, Gupta JW, Shibata D, Jones RW. Human papillomavirus investigation of patients with cervical intraepithelial neoplasia 3, some of whom progressed to invasive cancer. *Int J Gynecol Pathol.* 1996;15(2):127-30.
59. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9552):2053-60.
60. Wald NJ. The definition of screening. *J Med Screen.* 2001;8(1):1.
61. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre cribado poblacional [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo del Gobierno de España; 2010 [Citado 05 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es>.
62. Strong K, Wald N, Miller A, Alwan A. Current concepts in screening for noncommunicable disease: World Health Organization Consultation Group Report on methodology of noncommunicable disease screening. *J Med Screen.* 2005;12(1):12-9.

- 63.** International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Cervix Cancer Screening. Lyon: IARC Press; 2005.
- 64.** Bos AB, Rebolj M, Habbema JD, van Ballegooijen M. Nonattendance is still the main limitation for the effectiveness of screening for cervical cancer in the Netherlands. *Int J Cancer*. 2006;119(10):2372-5.
- 65.** Kim JJ, Leung GM, Woo PP, Goldie SJ. Cost-effectiveness of organized versus opportunistic cervical cytology screening in Hong Kong. *J Public Health (Oxf)*. 2004;26(2):130-7.
- 66.** Coleman D, Day N, Douglas G, Farmery E, Lynge E, Philip J, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. *Eur J Cancer*. 1993;29A Suppl 4:S1-38.
- 67.** Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document. *Ann Oncol*. 2010;21(3):448-58.
- 68.** Anttila A, Pukkala E, Soderman B, Kallio M, Nieminen P, Hakama M. Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1995: recent increase in cervical cancer incidence. *Int J Cancer*. 1999;83(1):59-65.
- 69.** Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Moller H, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(3):677-86.
- 70.** Puig-Tintore LM, Castellsague X, Torne A, de Sanjose S, Cortes J, Roura E, et al. Coverage and factors associated with cervical cancer screening: results from the AFRODITA study: a population-based survey in Spain. *J Low Genit Tract Dis*. 2008;12(2):82-9.
- 71.** Instituto Nacional de Estadística. Madrid; 2003 [Citado 21 Ene 2013]. Disponible en: [www.ine.es](http://www.ine.es).
- 72.** Instituto Nacional de Estadística. Madrid;. 2006 [Citado 21 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.ine.es>.

- 73.** Castells X, Sala M, Salas D, Ascunce N, Zubizarreta R , Casamitjana M. Reflexiones sobre las prácticas de diagnóstico precoz del cáncer en España. Gac Sanit. 2009;23(3):244-9.
- 74.** Cortes J, Martinon-Torres F, Ramon y Cajal JM, Gil A, Velasco J, Abizanda M, et al. Prevención primaria y secundaria de los cánceres de cuello de útero y vulva: recomendaciones para la práctica clínica. Prog Obstet Ginecol. 2010;53(Supl. 1):1-19.
- 75.** Manifiesto - Declaracion sobre la prevención del cáncer de cervix en España [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Citología y Sociedad Española de Anatomía Patológica; 2013 [Citado 05 May 2013]. Disponible en: <http://www.secitologia.org>.
- 76.** Torne A, del Pino M, Cusido G, Alameda F, Andía D, Castellsague X, et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. Prog Obstet Ginecol. 2014;57(Supl. 1):1-53.
- 77.** Solares CM, Garcia-Echevarria A, Mendez R, Perez C, Velasco J. Cáncer cervical uterino en el Area Sanitaria III de Asturias: eficacia del cribado oportunista. Prog Obstet Ginecol. 2008;51(2):63-7.
- 78.** Tejuca S, Morales C, Lamelas ML, Alvarez I, Campomanes R, Ribas A. Es posible aplicar protocolos de cribado de cáncer de cérvix en la práctica diaria. Prog Obstet Ginecol. 2012;55(10):492-4.
- 79.** Cofiño R, Hernandez R, Natal C. Detección precoz del cáncer de cuello de útero: Recomendaciones para solicitud de citología ginecológica, recogida y conservación de muestras, informe y registro de resultados. Documento de Consenso de Anatomía Patológica [Internet]. Asturias: Dirección general de Salud Pública. Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del Principado de Asturias; 2009 [Citado 16 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.asturias.es>.
- 80.** Hernandez R, Natal C. El cáncer de cuello de útero y su prevención. Información para la población Consejería de Salud del Principado de Asturias [Internet]. Asturias: Dirección general de Salud Pública y Participación. Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del Principado de Asturias; 2011 [Citado 16 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.astursalud.es>
- 81.** O'Connor DM. A brief history of lower genital tract screening. J Low Genit Tract Dis. 2007;11(3):182-8.

- 82.** Vilos GA. The history of the Papanicolaou smear and the odyssey of George and Andromache Papanicolaou. *Obstet Gynecol.* 1998;91(3):479-83.
- 83.** Tasca L, Ostor AG, Babes V. XII. Aurel Babes. *Int J Gynecol Pathol.* 2002;21(2):198-202.
- 84.** Maddox P, Szarewski A, Dyson J, Cuzick J. Cytokeratin expression and acetowhite change in cervical epithelium. *J Clin Pathol.* 1994;47(1):15-7.
- 85.** Velasco J, Castillo M, Encinas A, Escobar J, Fernández A, Fuentes N, et al. *La Citología y otras Técnicas aplicadas al Cribado del Cáncer de Cérvix.* Asturias: Moorea; 2013.
- 86.** Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Dalla Palma P, Naldoni C, et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ.* 2007;335(7609):28.
- 87.** Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2008;111(1):167-77.
- 88.** Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011;155(10):687-97, W214-5. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2012;156(1 Pt 1):71-2.
- 89.** Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Hakama M, Tarkkanen J, Martikainen J, Toivonen T, et al. Randomized evaluation trial on automation-assisted screening for cervical cancer: results after 777,000 invitations. *J Med Screen.* 2007;14(1):23-8.
- 90.** Kitchener HC, Blanks R, Cubie H, Desai M, Dunn G, Legood R, et al. MAVARIC - a comparison of automation-assisted and manual cervical screening: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess.* 2011;15(3):iii-iv, ix-xi, 1-170.
- 91.** Davey E, d'Assuncao J, Inwig L, Macaskill P, Chan SF, Richards A, et al. Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study. *BMJ.* 2007;335(7609):31.

- 92.** Friedlander MA, Rudomina D, Lin O. Effectiveness of the Thin Prep Imaging System in the detection of adenocarcinoma of the gynecologic system. *Cancer*. 2008;114(1):7-12.
- 93.** Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002;287(16):2114-9.
- 94.** Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/11-25.
- 95.** Benda JA. Pathology of cervical carcinoma and its prognostic implications. *Semin Oncol*. 1994;21(1):3-11.
- 96.** Kurman RJ, Norris H, Wilkinson E. Tumors of the cervix, vagina and vulva. Atlas of tumor pathology. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1992.
- 97.** Platz CE, Benda JA. Female genital tract cancer. *Cancer*. 1995;75(1 Suppl):270-94.
- 98.** Hopkins MP, Morley GW. A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol*. 1991;77(6):912-7.
- 99.** Zapka JG, Taplin SH, Solberg LI, Manos MM. A framework for improving the quality of cancer care: the case of breast and cervical cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(1):4-13.
- 100.** de Bie RP, Vergers-Sooren HC, Massuger LF, Siebers AG, Salet-van der Pol MR, Vedder JE, et al. Patients with cervical cancer: why did screening not prevent these cases?. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(1):64 e1-7.
- 101.** Sawaya GF, Brown AD, Washington AE, Garber AM. Clinical practice. Current approaches to cervical-cancer screening. *N Engl J Med*. 2001;344(21):1603-7.
- 102.** Duggan MA, Nation J. An audit of the cervical cancer screening histories of 246 women with carcinoma. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16(3):263-70.
- 103.** Wiener HG, Klinkhamer P, Schenck U, Arbyn M, Bulten J, Bergeron C, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cytology laboratories. *Cytopathology*. 2007;18(2):67-78.

- 104.** Prabakar I, Moss EI, Douce G, Parkes J, Redman CW. Review of invasive cervical cancers and uptake of disclosure of results: an audit of procedures and response. *Cytopathology*. 2012;23(3):167-71.
- 105.** Herbert A, Anshu, Gregory M, Gupta SS, Singh N. Invasive cervical cancer audit: a relative increase in interval cancers while coverage increased and incidence declined. *BJOG*. 2009;116(6):845-53.
- 106.** Cuzick J. Routine audit of large-scale cervical cancer screening programs. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(9):605-6.
- 107.** Ratima K, Paul C, Skegg DC. Cervical smear histories of Maori women developing invasive cervical cancer. *N Z Med J*. 1993;106(969):519-21.
- 108.** Ciatto S, Grazzini G, Cecchini S, Iossa A. Screening history of incident cases of invasive carcinoma of the cervix. Florence district 1988-1989. *Tumori*. 1993;79(5):311-3.
- 109.** de Sanjose S, Alejo M, Combalia N, Culubret M, Tarroch X, Badal JM. Historia de cribado en mujeres con cancer infiltrante de cuello uterino. *Gac Sanit*. 2006;20(2):166-70.
- 110.** Bucchi L, Cristiani P, Costa S, Schincaglia P, Garutti P, Sassoli de Bianchi P, et al. Rationale and development of an on-line quality assurance programme for colposcopy in a population-based cervical screening setting in Italy. *BMC Health Serv Res*. 2013;13:237.
- 111.** Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA*. 2001;285(11):1500-5.
- 112.** Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*. 2005;366(9490):991-8.
- 113.** Bulkman NW, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Meijer CJ. Long-term protective effect of high-risk human papillomavirus testing in population-based cervical screening. *Br J Cancer*. 2005;92(9):1800-2.
- 114.** Clavel C, Masure M, Bory JP, Pataud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer*. 2001;84(12):1616-23.

- 115.** Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol.* 1995;141(7):680-9.
- 116.** Guidelines for Quality Assurance in Cervical Screening. [Internet]. Ireland: CervicalCheck The Nacional cervical screening programme; 2009 [citado 20 Sep 2010]. Disponible en: <http://www.cervicalcheck.ie>.
- 117.** Spence AR, Goggin P, Franco EL. Process of care failures in invasive cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Prev Med.* 2007;45(2-3):93-106.
- 118.** Miller AB. Failures of cervical cancer screening. *Am J Public Health.* 1995;85(6):761-2.
- 119.** Andrae B, Kemetli L, Sparen P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(9):622-9.
- 120.** Herbert A, Anshu, Culora G, Dunsmore H, Gupta SS, Holdsworth G, et al. Invasive cervical cancer audit: why cancers developed in a high-risk population with an organised screening programme. *BJOG.* 2010;117(6):736-45.
- 121.** Pretet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Charlot JF, Bouhour D, Kantelip B, et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer.* 2008;122(2):428-32.
- 122.** Zucchetto A, Franceschi S, Clagnan E, Serraino D, Zanier L, Franzo A. Screening history of women with invasive cervical cancer in north-east Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(2):200-4.
- 123.** Sasieni P, Adams J. Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England. *Lancet.* 2001;357(9267):1490-3.
- 124.** Bray F, Carstensen B, Moller H, Zappa M, Zakelj MP, Lawrence G, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(9):2191-9.
- 125.** Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Barros-Dios XM, Parkin DM. International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. *Int J Cancer.* 1998;75(4):536-45.

- 126.** Wang SS, Sherman ME, Silverberg SG, Carreon Jd, Lacey JV Jr, Zaino R, et al. Pathological characteristics of cervical adenocarcinoma in a multi-center US-based study. *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):541-6
- 127.** Ingemann-Hansen O, Lidang M, Niemann I, Dinesen J, Baandrup U, Svanholm H, et al. Screening history of women with cervical cancer: a 6-year study in Aarhus, Denmark. *Br J Cancer.* 2008;98(7):1292-4.
- 128.** O'Brien KM, Sharp L. Trends in incidence of, and mortality from, cervical lesions in Ireland: Baseline data for future evaluation of the national cervical screening programme. *Cancer Epidemiol.* 2013;37(6):830-5.
- 129.** Perez-Gomez B, Martinez C, Navarro C, Franch P, Galceran J, Marcos-Gragera R. The moderate decrease in invasive cervical cancer incidence rates in Spain (1980-2004): limited success of opportunistic screening?. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 3:iii61-68.
- 130.** de Sanjose S, Cortes J, Mendez C, Puig-Tinture L, Torne A, Roura E, et al. Age at sexual initiation and number of sexual partners in the female Spanish population Results from the AFRODITA survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;140(2):234-40.
- 131.** Hernandez R, Royo MC, Cofiño R. Evaluación del Programa de Prevención y Atención a las Personas Afectadas por el VIH-SIDA en Asturias 2003-2011 [Internet]. Asturias: Consejería de Sanidad. Servicio de Evaluación de la Salud y Programas. Dirección General de Salud Pública; 2012 [Citado 29 Ene 2014]. Disponible en: [www.asturias.es](http://www.asturias.es).
- 132.** Margolles M, Donate I. Encuesta de Salud para Asturias 2008. Sexualidad y salud sexual. Asturias: Dirección General de Salud Pública y Participación. Consejería de Salud y Servicios Sanitario; 2009 [Citado 23 Dic 2013]. Disponible en: [www.asturias.es](http://www.asturias.es).
- 133.** Margolles M, Donate I. Encuesta de Salud para Asturias 2008. Prácticas preventivas en mujeres. 2009 [Internet]. Asturias: Dirección General de Salud Pública y Participación. Consejería de Salud y Servicios Sanitarios; 2009. [Citado 23 Dic 2013]; Disponible en: [www.asturias.es](http://www.asturias.es).
- 134.** Margolles M, Donate I. III Encuesta de Salud para Asturias, año 2012 [Internet]. Asturias: Consejería de Sanidad. Dirección General de Salud Pública; 2013 [Citado 23 Dic 2013]. Disponible en: [www.asturias.es](http://www.asturias.es).

- 135.** Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*. 2007;370(9599):1609-21.
- 136.** Meeuwis KA, van Rossum MM, van de Kerkhof PC, Hoitsma AJ, Massuger LF, de Hullu JA. Skin cancer and (pre)malignancies of the female genital tract in renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2010;23(2):191-9.
- 137.** Klumb EM, Araujo ML, Jesus GR, Santos DB, Oliveira AV, Albuquerque EM, et al. Is higher prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in women with lupus due to immunosuppression? *J Clin Rheumatol*. 2010;16(4):153-7.
- 138.** Singh H, Demers AA, Nugent Z, Mahmud SM, Kliewer EV, Bernstein CN. Risk of cervical abnormalities in women with inflammatory bowel disease: a population-based nested case-control study. *Gastroenterology*. 2009;136(2):451-8.
- 139.** Bulk S, Visser O, Rozendaal L, Verheijen RH, Meijer CJ. Cervical cancer in the Netherlands 1989-1998: Decrease of squamous cell carcinoma in older women, increase of adenocarcinoma in younger women. *Int J Cancer*. 2005;113(6):1005-9.
- 140.** Kirschner B, Poll S, Rygaard C, Wahlin A, Junge J. Screening history in women with cervical cancer in a Danish population-based screening program. *Gynecol Oncol*. 2011;120(1):68-72.
- 141.** Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Screening and adenocarcinoma of the cervix. *Int J Cancer*. 2009;125(3):525-9.
- 142.** Gien LT, Beauchemin MC, Thomas G. Adenocarcinoma: a unique cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2010;116(1):140-6.
- 143.** de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1048-56.
- 144.** Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet*. 2003;361(9364):1159-67.

- 145.** Perez C, Klaustermeier JE, Alemany L, Tous S, de Sanjose S, Velasco J. Comparison of 2 different PCR-based technologies for the detection of human papilloma virus from paraffin-embedded tissue: genomica clinical arrays versus SPF(10)-LiPA(25). *Diagn Mol Pathol*. 2012;21(1):45-52.
- 146.** Alemany L, de Sanjose S, Tous S, Quint W, Vallejos C, Shin HR, et al. Time trends of human papillomavirus types in invasive cervical cancer, from 1940 to 2007. *Int J Cancer*. 2014;135(1):88-95.
- 147.** Margolles M. Encuesta de salud para Asturias. Analisis global. Año 2002 [Internet]. Asturias: Servicio de Información Sanitaria y Vigilancia en Salud Pública. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad del Gobierno de España; 2003 [Citado 16 Dic 2013]. Disponible en: [www.asturias.es](http://www.asturias.es).
- 148.** Margolles M, Donate I. Encuesta de Salud para Asturias 2008. Consumo de tabaco [Internet]. Asturias: Dirección General de Salud Pública y Participación. Consejería de Salud y Servicios Sanitarios; 2009 [Citado 16 Dic 2013]. Disponible en: [www.asturias.es](http://www.asturias.es).
- 149.** Winkelstein W Jr. Smoking and cervical cancer--current status: a review. *Am J Epidemiol*. 1990;131(6):945-57; discussion 958-60.
- 150.** McCann MF, Irwin DE, Walton LA, Hulka BS, Morton JL, Axelrad CM. Nicotine and cotinine in the cervical mucus of smokers, passive smokers, and nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1992;1(2):125-9.
- 151.** Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, Colin D, Franceschi S, Goodlill A, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2006;118(6):1481-95.
- 152.** Gadducci A, Barsotti C, Cosio S, Domenici L, Riccardo Genazzani A. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(8):597-604.
- 153.** Alam S, Conway MJ, Chen HS, Meyers C. The cigarette smoke carcinogen benzo[a]pyrene enhances human papillomavirus synthesis. *J Virol*. 2008;82(2):1053-8.

- 154.** Jee SH, Lee JE, Kim S, Kim JHUm SJ, Lee SJ, et al. GSTP1 polymorphism, cigarette smoking and cervical cancer risk in Korean women. *Yonsei Med J.* 2002;43(6):712-6.
- 155.** Encuesta de salud y hábitos sexuales. Año 2003 [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística [Citado 21 Ene 2013]. Disponible en: [www.ine.es](http://www.ine.es).
- 156.** Heard I, Tassie JM, Schmitz V, Mandelbrot L, Kazatchkine MD, Orth G. Increased risk of cervical disease among human immunodeficiency virus-infected women with severe immunosuppression and high human papillomavirus load(1). *Obstet Gynecol.* 2000;96(3):403-9.
- 157.** Igidbashian S, Maggioni A, Casadio C, Boveri S, Cristoforoni P, Sideri M. Sentinel Pap smears in 261 invasive cervical cancer patients in Italy. *Vaccine.* 2009;27 Suppl 1:A34-8.
- 158.** Herbert A, Anshu, Gregory M, Gupta SS, Singh N. Screen-detected invasive cervical carcinoma and its clinical significance during the introduction of organized screening. *BJOG.* 2009;116(6):854-9.
- 159.** Gustafsson L, Ponten J, Zack M, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control.* 1997;8(5):755-63.
- 160.** Bielska-Lasota M, Inghelmann R, van de Poll-Franse L, Capocaccia R. Trends in cervical cancer survival in Europe, 1983-1994: a population-based study. *Gynecol Oncol.* 2007;105(3):609-19.
- 161.** van der Aa MA, Schutter EM, Looijen-Salamon M, Martens JE, Siesling S. Differences in screening history, tumour characteristics and survival between women with screen-detected versus not screen-detected cervical cancer in the east of The Netherlands, 1992-2001. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;139(2):204-9.
- 162.** Zucchetto A, Ronco G, Giorgi Rossi P, Zappa M, Ferretti S, Franzo A. Screening patterns within organized programs and survival of Italian women with invasive cervical cancer. *Prev Med.* 2013;57(3):220-6.
- 163.** Spayne J, Ackerman I, Milosevic M, Seidenfeld A, Covens A, Paszat L. Invasive cervical cancer: a failure of screening. *Eur J Public Health.* 2008;18(2):162-5.

- 164.** Kamineni A, Weinmann S, Shy KK, Glass AG, Weiss NS. Efficacy of screening in preventing cervical cancer among older women. *Cancer Causes Control*. 2013;24(9):1653-60.
- 165.** Wright JD, Gibb RK, Geevarghese S, Powell MA, Herzog TJ, Mutch DG, et al., Cervical carcinoma in the elderly: an analysis of patterns of care and outcome. *Cancer*. 2005;103(1):85-91.
- 166.** Skaznik-Wikiel ME, Sukumvanich P, Austin RM, Zorn KK, Krivak TC, Edwards RP, et al. Heavy cervical cancer burden in elderly women: how can we improve the situation?. *Acta Cytol*. 2012;56(4):388-93.
- 167.** Priest P, Sadler L, Sykes P, Marshall R, Peters J, Crengle S. Determinants of inequalities in cervical cancer stage at diagnosis and survival in New Zealand. *Cancer Causes Control*. 2010;21(2):209-14.
- 168.** Dinkelspiel H, Fetterman B, Poitras N, Kinney W, Cox JT, Lorey T, et al. Screening history preceding a diagnosis of cervical cancer in women age 65 and older. *Gynecol Oncol*. 2012;126(2):203-6.
- 169.** Arbyn M, Rebolj M, De Kok IM, Fender M, Becker N, O'Reilly M, et al. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2671-8.
- 170.** Castanon A, Landy R, Cuzick J, Sasieni P. Cervical screening at age 50-64 years and the risk of cervical cancer at age 65 years and older: population-based case control study. *PLoS medicine*. 2014;11(1):e1001585.
- 171.** Castanon A, Leung VM, Landy R, Lim AW, Sasieni P. Characteristics and screening history of women diagnosed with cervical cancer aged 20-29 years. *Br J Cancer*. 2013;109(1):35-41.
- 172.** Gok M, Rozendaal L, Berkhof J, Visser O, Meijer CJ, van Kemenade FJ. Cytology history preceding cervical cancer diagnosis: a regional analysis of 286 cases. *Br J Cancer*. 2011;104(4):685-92.
- 173.** Pak SC, Martens M, Bekkers R, Crandon AJ, Land R, Nicklin JL, et al. Pap smear screening history of women with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007;47(6):504-7.

- 174.** Castanon A, Ferryman S, Patnick J, Sasieni P. Review of cytology and histopathology as part of the NHS Cervical Screening Programme audit of invasive cervical cancers. *Cytopathology*, 2012;23(1):13-22.
- 175.** Castro P, Marcos-Gragera R, Lopez E, Sabria J, Izquierdo A, Barcelo C. Historial de cribado oportunista mediante citología cervical en 277 casos de carcinoma escamoso "in situ"/invasor de cérvix. *Prog Obstet Ginecol*. 2004;47:214-221.
- 176.** Castro P, Moreno-Crespi J, Buxo-Pujolras M, Cervantes-Amat M, Perez-Gomez B, Marcos-Gragera R. In situ and invasive cervical cancer epidemiology in the province of Girona, Spain 1990-2004: incidence, mortality, survival and screening history. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(5):192-8.
- 177.** Bofin AM, Nygard JF, Skare GB, Dybdahl BM, Westerhagen U, Sauer T. Papanicolaou smear history in women with low-grade cytology before cervical cancer diagnosis. *Cancer*. 2007;111(4):210-6.
- 178.** Mubiayi N, Bogaert E, Boman F, Leblanc E, Vinatier D, Leroy JL et al. Cytological history of 148 women presenting with invasive cervical cancer. *Gynecol Obstet Fertil*. 2002;30(3):210-7.
- 179.** Boulanger JC, Fauvet R, Urrutiaguer S, Drean Y, Sevestre H, Ganry O, et al. Cytological history of cases of invasive cervical cancer diagnosed in France in 2006. *Gynecol Obstet Fertil*. 2007;35(9):764-71.
- 180.** Mulvany NJ, Mitchell G, Allen DG. Adenocarcinoma cells in Pap smears. *Pathology*. 2009;41(5):411-8.
- 181.** DeMay RM. Cytopathology of false negatives preceding cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(4 Pt 2):1110-3.
- 182.** Gupta N, John D, Dudding N, Crossley J, Smith JH. Factors contributing to false-negative and potential false-negative cytology reports in SurePath liquid-based cervical cytology. *Cytopathology*. 2013;24(1):39-43.
- 183.** Kalir T, Simsir A, Demopoulos HB, Demopoulos RI. Obstacles to the early detection of endocervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2005;24(4):399-403.
- 184.** Renshaw AA, Mody DR, Lozano RL, Volk EE, Walsh MK, Davey DD, et al. Detection of adenocarcinoma in situ of the cervix in Papanicolaou tests: comparison of

diagnostic accuracy with other high-grade lesions. Arch Pathol Lab Med. 2004;128(2):153-7.

**185.** Mitchell H, Medley G, Gordon I, Giles G. Cervical cytology reported as negative and risk of adenocarcinoma of the cervix: no strong evidence of benefit. Br J Cancer. 1995;71(4):894-7.

**186.** Repse-Fokter A, Pogacnik A, Snoj V, Primic-Zakelj M, Flezar MS. Review of negative and low-grade cervical smears in women with invasive cervical cancer after the first 3 years of the national cervical screening programme in Slovenia. Cytopathology. 2012;23(1):23-9

**187.** Cangiarella JF, Chhieng DC. Atypical glandular cells--an update. Diagnostic cytopathology. 2003;29(5):271-9.

**188.** Boone JD, Erickson BK, Huh WK. New insights into cervical cancer screening. Journal of gynecologic oncology. 2012;23(4):282-7.

**189.** Stoler MH, Schiffman M. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study G. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. JAMA. 2001;285(11):1500-5.

**190.** Guevara E BA, Almonte M, Salazar JE, Gaviria A, Sanchez GI. Reproducibilidad en la lectura de un set de placas de citología cérvico-uterinas en cuatro centros especializados de Medellín, Antioquia. Rev. Fac. Nac. Salud Pública. 2014;32(2):54-60.

**191.** Cendales RWC, Murillo RH, et al. La calidad de las citologías para tamización de cáncer de cuello uterino en cuatro departamentos de Colombia: un estudio de concordancia. Biomédica 2010;30:107-15.

**192.** Arbyn M, Raifu AO, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. Ann Oncol. 2007;18(10):1708-15.

**193.** Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. N Engl J Med. 2007;357(16):1579-88.

- 194.** Morales C, Tejuca S, Lamelas ML, Alvarez I, Campomanes R. Cribado de cáncer cervical con citología y test del virus del papiloma humano cada 5 años: una realidad. *Prog Obstet Ginecol.* 2014;57(4):164-8.
- 195.** Natal C, Hernandez R. Evaluación de las actividades de detección precoz de cáncer de cuello de útero 2012. Asturias: Dirección general de Salud Pública y Participación. Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del Principado de Asturias; 2013.
- 196.** Stoler MH. Advances in cervical screening technology. *Mod Pathol.* 2000;13(3):275-84.
- 197.** Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn LJ. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol.* 2005;32 Suppl 1:S43-51.
- 198.** Iftner T, Villa LL. Chapter 12: Human papillomavirus technologies. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):80-8.
- 199.** Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S3/26-34.
- 200.** Tornesello ML, Buonaguro L, Giorgi-Rossi P, Buonaguro FM. Viral and cellular biomarkers in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and cancer. *Biomed Res Int.* 2013;2013:519619.
- 201.** Johnson LR, Starkey CR, Palmer J, Taylor J, Stout S, Holt S, et al. A comparison of two methods to determine the presence of high-risk HPV cervical infections. *Am J Clin Pathol.* 2008;130(3):401-8.
- 202.** de Roda Husman AM, Walboomers JM, van den Brule AJ, Meijer CJ, Snijders PJ. The use of general primers GP5 and GP6 elongated at their 3' ends with adjacent highly conserved sequences improves human papillomavirus detection by PCR. *J Gen Virol.* 1995;76(Pt 4):1057-62.
- 203.** Kleter B, van Doorn LJ, Schrauwen L, Molijn A, Sastrowijoto S, ter Schegget J, et al. Development and clinical evaluation of a highly sensitive PCR-reverse hybridization line probe assay for detection and identification of anogenital human papillomavirus. *J Clin Microbiol.* 1999;37(8):2508-17.

- 204.** Arbyn M, Roelens J, Cuschieri K, Cuzick J, Szarewski A, Ratnam S, et al. The APTIMA HPV assay versus the Hybrid Capture 2 test in triage of women with ASC-US or LSIL cervical cytology: a meta-analysis of the diagnostic accuracy. *Int J Cancer*. 2013;132(1):101-8.
- 205.** Kim CJ, Jeong JK, Park M, Park TS, Park TC Namkoong SE, et al. HPV oligonucleotide microarray-based detection of HPV genotypes in cervical neoplastic lesions. *Gynecol Oncol*. 2003;89(2):210-7.
- 206.** An HJ, Cho NH, Lee SY, Kim IH, Lee C, Kim SJ, et al. Correlation of cervical carcinoma and precancerous lesions with human papillomavirus (HPV) genotypes detected with the HPV DNA chip microarray method. *Cancer*. 2003;97(7):1672-80.
- 207.** Choi YD, Jung WW, Nam JH, Choi HS, Park CS. Detection of HPV genotypes in cervical lesions by the HPV DNA Chip and sequencing. *Gynecol Oncol*. 2005;98(3):369-75.
- 208.** Lin H, Moh JS, Ou YC, Shen SY, Tsai YM, ChangChien CC, et al. A simple method for the detection and genotyping of high-risk human papillomavirus using seminested polymerase chain reaction and reverse hybridization. *Gynecol Oncol*. 2005;96(1):84-91.
- 209.** Fiedler M, Muller-Holzner E, Viertler HP, Widschwendter A, Laich A, Pfister G, et al. High level HPV-16 E7 oncoprotein expression correlates with reduced pRb-levels in cervical biopsies. *FASEB J*. 2004;18(10):1120-2.
- 210.** Serrano M. The tumor suppressor protein p16<sup>INK4a</sup>. *Exp Cell Res*. 1997;237(1):7-13.
- 211.** Khleif SN, DeGregori J, Yee CL, Otterson GA, Kaye FJ, Nevins JR, et al. Inhibition of cyclin D-CDK4/CDK6 activity is associated with an E2F-mediated induction of cyclin kinase inhibitor activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(9):4350-4.
- 212.** Negri G, Egarter-Vigl E, Kasal A, Romano F, Haitel A, Mian C. p16<sup>INK4a</sup> is a useful marker for the diagnosis of adenocarcinoma of the cervix uteri and its precursors: an immunohistochemical study with immunocytochemical correlations. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(2):187-93.
- 213.** von Knebel Doeberitz M. New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. *Eur J Cancer*. 2002;38(17):2229-42.

- 214.** Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U, et al. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer*. 2001;92(2):276-84.
- 215.** Gertych A, Joseph AO, Walts AE, Bose S. Automated detection of dual p16/Ki67 nuclear immunoreactivity in liquid-based Pap tests for improved cervical cancer risk stratification. *Ann Biomed Eng*. 2012;40(5):1192-204.
- 216.** Teschendorff AE, Jones A, Fiegl H, Sargent A, Zhuang JJ, Kitchener HC, et al. Epigenetic variability in cells of normal cytology is associated with the risk of future morphological transformation. *Genome Med*. 2012;4(3):24.
- 217.** Virus del papiloma humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización [Internet]. Madrid: Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Ministerio de Sanidad y Consumo del Gobierno de España; 200 [Citado 20 May 2013]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es>.
- 218.** Morano R, Torne A, Castellsague X. Impacto sanitario y económico de la vacunación frente al cáncer de cérvix y lesiones precursoras en España. *Prog Obstet Ginecol*. 2012;55(7):299-303.
- 219.** Casado MI, Garcia L, González J, Imaz I, Rubio B, Zegarra P. Evaluación económica de la introducción de la vacuna contra el VPH en España para la prevención del cáncer de cuello uterino [Internet]. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad del Gobierno de España; 2012 [Citado 11 Dic 2013]. Disponible en: <http://aunets.isciii.es>.
- 220.** Boix R, Navarro JA, Garcia MF, Portela A, Perez A, Salmeron F, et al. Revisión del Programa de Vacunación frente a Virus del Papiloma Humano en España [Internet]. Madrid: Grupo de trabajo VPH 2012. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad del Gobierno de España; 2013 [Citado 15 Dic 2013]. Disponible en: <http://www.msc.es>.
- 221.** Huerta I. Vacunación frente al VPH en Asturias y Nuevo calendario de vacunaciones infantiles para 2009 [Internet]. Asturias: Dirección General de Salud Pública. Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del Principado de Asturias; 2008 [Citado 24 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.astursalud.es>.
- 222.** Instrucciones para el cambio del preparado comercial usado para la vacunación frente a VPH oncogénicos en niñas a los 13 años de edad [Internet]. Asturias: Dirección

General de Salud Pública. Consejería de Sanidad del Principado de Asturias; 2013 [Citado 17 Ene 2013]. Disponible en: <http://www.asturias.es>.

