

Trabajos Originales

Comparación entre las técnicas de cribado de patología cervical y las conizaciones de tres hospitales en España.

Olivia Lafalla Bernad^a, Raquel García Simón^b, Elena Gascón Mas^c, Mariano Laguna Olmos^d, Cristina Abad Rubio^a, Belén Carazo Hernández^c, Manuel Domínguez Cajal^e, Jose Manuel Ramón y Cajal^a.

^a Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital San Jorge. Huesca.

^b Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Ernest Lluch. Calatayud.

^c Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

^d Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital San Pedro. Logroño.

^e Unidad de Gastroenterología y Hepatología. Hospital San Jorge. Huesca.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características poblacionales y los métodos diagnósticos de patología cervical para la prevención del cáncer de cérvix de tres hospitales españoles para mejorar y unificar los programas de cribado y prevención.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de las características demográficas y clínicas de 408 mujeres con patología cervical uterina diagnosticadas en 3 hospitales españoles. Se comparan los factores de riesgo, el proceso diagnóstico y la indicación de tratamiento de dos grupos: las que requirieron conización cervical (n=222) y las que no precisaron tratamiento quirúrgico (n=186). También se analizan las recomendaciones vacunales y su grado de cumplimiento.

Resultados: Las mujeres conizadas usaron más anticoncepción hormonal y tienen un mayor hábito tabáquico mientras que el número de compañeros sexuales es mayor en pacientes no conizadas. Más del 50% de pacientes con biopsia cervical positiva presentaron un resultado igual o más grave en la anatomía patológica de la pieza quirúrgica. Existen diferencias significativas en sensibilidad y valor predictivo positivo de la citología y de la determinación de HPV entre hospitales. La recomendación de vacunación en ambos grupos fue similar, el porcentaje de mujeres que no la cumplieron fue elevado y significativamente mayor entre pacientes conizadas.

Conclusión: En nuestro medio las mujeres conizadas tienen características clínicas y epidemiológicas diferentes a las no conizadas, existen diferencias entre las técnicas diagnósticas de distintos hospitales y sin embargo la concordancia entre biopsia y resultado del cono es elevada. Sigue siendo necesaria una correcta educación sanitaria en relación con la vacunación en mujeres con patología cervical.

PALABRAS CLAVE: citología, conización, determinación VPH, lesiones cervicales.

ABSTRACT

Background: To analyse the characteristics of the population and diagnostic methods related to the cervical cancer prevention program in three different-level hospitals of a Spanish region in order to improve and unify the screening program.

Methods: We retrospectively studied demographic and clinical characteristics of 408 women with cervical lesions diagnosed in three hospitals in Aragon (Spain). Correlation between risk factors, diagnosis process and

conisation indication was analysed divided in two groups: conisation required (n=222) or non-conisation (n=186). We also assessed the number of vaccine recommendations made to the patients and the degree of compliance. Results: Conisated women more frequently used a combined hormonal contraceptive method and are more smokers, while the sexual partners are more in women without conisation. More than 50% of women with positive biopsy was confirmed after surgical treatment. There are significant differences between sensitivity and positive predictive value of pap-smear and HPV determination in different hospitals. The recombinant vaccine was recommended to both groups at a similar rate. The percentage of women who were recommended to receive the vaccine but chose not to do it, was high in both groups but significantly higher in the Conisation group. Conclusion: In our environment conisated women have different clinical and epidemiological profiles, there are differences between diagnosis techniques in different hospitals, however, the concordance between biopsy and definitive result is high. A good sanitary education is necessary in relation with the vaccination of women with cervical pathology.

KEYWORDS: Pap smear, conization, VPH determination, cervical injuries.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix uterino (CCU) es la tercera neoplasia más frecuente en el mundo en las mujeres. El cribado de mujeres sanas mediante citología cervical ha demostrado su eficacia, debido a la detección de lesiones premalignas asintomáticas cuyo tratamiento evita su progresión a carcinoma invasor. En España cada año 2511 mujeres son diagnosticadas de CCU y 848 fallecen por éste, siendo el décimo cáncer más frecuente y el segundo en mujeres de entre 15 y 44 años .

Actualmente se ha observado un aumento de la incidencia de formas preinvasoras (SIL), debido a las mejoras en el diagnóstico precoz, lo que se acompaña de un descenso de la edad media de aparición y de la mortalidad asociada al CCU.

En las dos últimas décadas se ha confirmado al virus del papiloma humano (VPH) como agente causal de la práctica totalidad de CCU y de sus lesiones precursoras.

En España, desde el año 2006, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC) la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y la Sociedad Española de Citología (SEC) incluyeron de forma opcional en sus recomendaciones la utilización de la prueba VPH en mujeres mayores de 35 años, proponiendo dos posibles estrategias de cribado: combinación de citología y prueba VPH (prueba conjunta o co-test) cada 5 años o citología exclusiva cada 3 años . En Aragón, Comunidad Autónoma española en la que se desarrolla este estudio, se seguía en el momento de

la recolección de datos estas recomendaciones. Sin embargo, dado que las competencias en Sanidad en España están asumidas por las Comunidades Autónomas, existen estrategias diferentes para cada una de las regiones, en su mayoría de carácter oportunista. Esto dificulta la obtención de una cobertura óptima, penaliza la equidad y podría explicar que más del 60% de los CCU en nuestro país afecte a mujeres sin cribado previo o inadecuado. Además, el cribado oportunista es menos efectivo y eficiente que el poblacional, por lo que la "European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening" en su segunda edición (2010) también recomiendan una política de cribado poblacional.

En Noviembre de 2014 durante la celebración en Madrid del XXVI Congreso de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia se presentó el último Documento Español de Consenso del Cáncer de Cérvix y la Guía de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino. Sus puntos fundamentales y novedosos son:

- El cribado del CCU se debe iniciar a los 25 años, independientemente de la edad de inicio de las relaciones sexuales u otros factores de riesgo. A las menores de 25 años se les debe aconsejar la vacunación.
- El cribado del cáncer cervical debe finalizar a los 65 años siempre que se cumplan los siguientes criterios: un cribado adecuado y negativo los 10 años previos y no antecedente de CIN o CCU en los 20 previos.
- El cribado entre 25 y 30 años debe realizarse únicamente con citología y en caso de resultado

negativo repetir la citología cada 3 años hasta los 30 años.

- El cribado entre 30 y 65 años debe realizarse con una prueba de VPH-AR clínicamente validada cada 5 años (opción preferente). Las dos opciones aceptables son la citología cada 3 años o el co-test cada 5 años.

OBJETIVOS:

En este estudio se han planteado diferentes objetivos en relación con el cribado de patología cervical en tres hospitales de la misma Comunidad Autónoma, la correlación que existe entre éste y el resultado anatomopatológico definitivo tras el tratamiento quirúrgico. Finalmente se ha hecho una pequeña encuesta de vacunación entre las mujeres tratadas por presentar patología cervical.

Los objetivos son:

- Describir las características epidemiológicas en nuestro medio de las pacientes con lesiones de alto grado sometidas a conización y compararlas con las de las pacientes con lesiones que no han requerido intervención.
- Estudiar la correlación entre el resultado anatomopatológico de la biopsia cervical guiada por colposcopia y el resultado definitivo tras la conización, para valorar el posible sobretratamiento de algunas lesiones.
- Describir la correlación entre grado de lesión cervical y genotipo de HPV, así como comparar dicha relación entre distintos hospitales, con diferentes técnicas de detección, y entre pacientes mayores y menores de 30 años.
- Determinar la sensibilidad y el valor predictivo positivo de la citología y de la determinación de HPV en diferentes hospitales de nuestro medio.
- Análisis del grado de recomendación y cumplimiento de la vacunación tras el tratamiento quirúrgico de patología cervical en pacientes no incluidas en el calendario vacunal.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio retrospectivo que incluye pacientes procedentes de tres hospitales aragoneses (comarcal, general y terciario). Se recogen todas las pacientes sometidas a conización cervical en los hospitales comarcal y general entre los años 2011 y 2013, las 25 primeras intervenidas de cada año en ese mismo periodo de tiempo en el hospital terciario y una

muestra balanceada con pacientes de la consulta de patología cervical que no han requerido cirugía. Se valoran la edad del primer coito, el número de compañeros sexuales, el tipo de anticoncepción, el hábito tabáquico y la edad del primer hijo. Se comparan los resultados de la biopsia y la anatomía patológica del cono en aquellas que se ha realizado. Se registra el grado de lesión en la biopsia, el genotipo de HPV, la técnica de determinación y la edad de la paciente. Se calcula la sensibilidad y el valor predictivo positivo de la citología y de las distintas técnicas de determinación de HPV empleando como "gold standard" la biopsia. Se han comparado todos los resultados obtenidos entre los diferentes hospitales y entre pacientes mayores y menores de 30 años

En segundo lugar se estudia la recomendación vacunal realizada a las pacientes intervenidas de conización cervical y a las no intervenidas pero con patología cervical, el tipo de lesión que presentaban las pacientes conizadas y el grado de cumplimiento de la prescripción.

RESULTADOS:

Se han recogido un total de 408 mujeres, 222 conizadas y 186 no conizadas. La edad media de inicio de las relaciones sexuales es de 18,2 años en los dos grupos. La edad media en la que tuvieron su primer hijo es de 27,1 años en el grupo de las conizadas, y de 25,7 en las no conizadas ($p < 0,0001$). La media de compañeros sexuales en el grupo de los conos es de 3,9 y en el de los no conos de 5,8 ($p < 0,0001$). Son fumadoras un 41,89% de las pacientes conizadas y un 39,24% de las no ($p = 0,6$).

Los métodos anticonceptivos utilizados en los dos grupos se presentan en la tabla I. A continuación se presenta el tipo de anticonceptivo en relación con la presencia de lesión cervical. Tabla II.

El 50 % de los estudios de Anatomía Patológica de las piezas de conización coinciden con los resultados de la biopsia guiada por colposcopia. En un 21,6% de los casos informa de la presencia de una lesión de mayor grado, por lo que el cono estaría correctamente indicado. En un 28,4% de pacientes constata una lesión de menor grado. En el total de la muestra se ha observado diferencias significativas en caso de biopsia sugestiva de CIN III, y desglosando por hospitales también se ha observado diferencias

significativas en caso de CIN II en el hospital terciario, y en CIN II y III en el general.

En el hospital terciario la técnica de determinación de HPV es la citología convencional con PCR, en el hospital general la citología líquida y determinación de PCR a tiempo real y en el comarcal se han utilizado en el periodo del estudio ambas. Entre las 408 mujeres con patología cervical a las que se les ha tipado el HPV, un 69,8% presentan un genotipo de alto riesgo y un 2,69% de bajo riesgo, siendo en el resto negativo. Entre las lesiones de alto grado un 83,9% de HPV es de alto riesgo y un 1,4% de bajo riesgo, siendo en las lesiones de bajo riesgo de un 69,2% y un 7,7% respectivamente. No existen diferencias significativas entre la presencia de HPV de alto riesgo entre los tres hospitales. No se encuentran diferencias significativas en la prevalencia de HPV entre mayores y menores de 30 años.

En el total de pacientes de nuestra muestra tanto la citología como la determinación del HPV presentan una sensibilidad similar comparadas con la biopsia, entorno al 82%, y un valor predictivo positivo del 84,91% y 84,78% respectivamente, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambas ($p > 0,05$). En el hospital terciario la sensibilidad del HPV es de un 61%, mientras que en el comarcal es de 90,32 y en el general alcanza el 100%. El VPP del HPV en el hospital terciario es de 98,63%, en el general 76,25% y en el comarcal 87,5%. La sensibilidad de la citología es del 74% en el hospital terciario, del 83% en el general y del 98,5% en el comarcal. El VPP de la citología en el terciario es de un 94%, en el general del 79,13% y en el comarcal del 81%. A excepción de la sensibilidad de la citología entre el hospital terciario y el general, y el VPP de la citología entre el comarcal y el general, todas estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

En la Tabla III se presenta la sensibilidad del HPV en mayores y menores de 30 años y los valores predictivos positivos, así como la sensibilidad y el valor predictivo de la citología en estos grupos de edad.

De las 408 pacientes estudiadas, en las conizadas no se recomendó vacunación al 22%, mientras que en las no conizadas se les recomendó a todas. De las tratadas quirúrgicamente un 6% han escogido la vacuna bivalente, un 10% la tetravalente y un 62% no

habían cumplido con la recomendación en las siguientes visitas. De las pacientes que no han precisado tratamiento excisional, un 8% se ha vacunado con la bivalente, un 14,5 con la tetravalente y un 77% tampoco había cumplido la recomendación. La más empleada entre las pacientes del estudio es la tetravalente; 68% en las pacientes vacunadas con lesiones de bajo grado y 67,4% en las de alto grado. En el análisis se han constatado como principales motivos de rechazo a la vacunación el miedo a los efectos secundarios y la no financiación en su totalidad por la sanidad pública.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

El CCU es uno de los tumores con mayor relevancia por incidencia y mortalidad en mujeres jóvenes. La posibilidad de una profilaxis primaria y un cribado poblacional coste-efectivo plantea el reto de encontrar la estrategia más adecuada para disminuir en todo lo posible el riesgo. El estudio del estado actual del cribado sirve para evaluar las estrategias realizadas e intentar optimizar las futuras.

En las pacientes de nuestra muestra el número de compañeros sexuales es significativamente mayor en pacientes no conizadas, lo que puede ser contradictorio con los datos acerca de factores de riesgo recogidos previamente. Hay que tener en cuenta que se trata de un estudio retrospectivo por lo que puede existir un sesgo por ser un dato inconsistentemente recogido en las historias así como por la falta de fiabilidad de unas entrevistas clínicas realizadas fuera de unas condiciones ideales. El no uso de anticoncepción es mayor en las pacientes no conizadas de nuestra muestra, pudiendo explicarse por ser mujeres mayores, con más posibilidades de tener pareja estable o deseo genésico.

Con los resultados obtenidos, la indicación quirúrgica de la conización es satisfactoria dado el elevado grado de concordancia entre la biopsia y el resultado anatomopatológico definitivo. A pesar de que en algunos casos el observarse una lesión de menor grado en la anatomía patológica definitiva puede ser debido a una sobreestimación de la biopsia, en otros casos puede atribuirse a una acción terapéutica sobre el área patológica durante la toma.

En este estudio destaca la aparición de diferencias significativas en la sensibilidad y el VPP de la citología y la determinación de HPV entre los hospitales. La heterogeneidad entre técnicas de cribado puede explicar estas diferencias entre hospitales de una

misma región, infraestimando la presencia del HPV con algunos de los métodos. Tal y como está descrito en otros estudios, el método de la citología convencional dificulta la visualización de todas las células, lo que la convierte en un método de mayor complejidad y menor sensibilidad que otros como la citología en medio líquido. En relación con la determinación de HPV actualmente existen comercializados 140 métodos, cada uno con distintas sensibilidades y especificidades así como distintos niveles de estandarización, lo que puede explicar las diferencias obtenidas, si bien serían necesarios estudios más amplios para confirmarlo.

En contra de lo descrito en el Documento Español de Consenso del Cáncer de Cérvix y la Guía de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino de 2014, en nuestra muestra no se ve respaldado el uso de la determinación de HPV únicamente en mayores de 30 años puesto que no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos de edad.

La recomendación de vacunación en pacientes con patología cervical por parte de los médicos está bastante extendida. Por el contrario, el cumplimiento es minoritario en estas pacientes por diversos motivos por lo que es de gran importancia hacer hincapié en las campañas de concienciación.

Las conclusiones más destacables de este estudio son que la concordancia entre la biopsia y el resultado del cono es elevada, que las diferentes técnicas empleadas para la determinación del HPV conllevan una diferente eficacia de los métodos de cribado, que en nuestra muestra no se justifica el uso de la determinación del HPV como complemento a la citología sólo en mayores de 30 años y que sigue siendo necesaria una correcta educación sanitaria en relación con la vacunación en mujeres con patología cervical.

BIBLIOGRAFÍA

1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E and Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* (2011) 61: 69-90

2 Guía de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino en España 2014.

3 National Institute of Statistics (INE). Deaths by Cause of Death 2010.

4 Bosch FX, Broker TR, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013; 31 Suppl 6: G1-G31.

5 Puig-Tintoré LM, Cortés X, Castellsague X, Torne A, Ordi J, de Sanjose S, et al. Prevención del cáncer de cuello uterino, ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol*. 2006;49 Supl 2:5-62.

6 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- iii68.

7 Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2012;30(Suppl 5):F123-F138.

8 Olson B, et al, Cervical cancer screening programs and guidelines in low- and middle-income countries, *Int J Gynecol Obstet* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2016.03.011>

9 Liu ZC, Liu WD, Liu YH, Ye XH, Chen SD. Multiple Sexual Partners as a Potential Independent Risk Factor for Cervical Cancer: a Meta-analysis of Epidemiological Studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(9):3893-900.

10 Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 2013;31; 6: 1-31.

Tabla I

MÉT. ANTICONCEPTIVO	CONOS	NO CONOS	P-valor
ACHO	16,66%	17,74%	0,88
Preservativo	22,52%	27,41%	0,3
Doble método	3,1%	8,6%	0,03
DIU hormonal	6,3%	4,3%	0,5
Implante	0,45%	2,1%	0,29
Vasectomía	3,1%	2,6%	0,99
DIU cobre	2,25%	2,1%	0,82
Ligadura tubárica	3,6%	0,53%	0,08
Anillo vaginal	3,6%	4,8%	0,72
No anticoncepción	9,4%	21,5%	0,001
Desconocido	28,8%	8,06%	<0,005

Tabla II

	LESIÓN CERVICAL	NO LESIÓN CERVICAL	P-valor
MÉTODO HORMONAL	23,7%	7,5%	<0,005
MÉTODO NO HORMONAL	52,2%	16,5%	<0,0001

Tabla III

	≥ 30 años	< 30 años	P-valor
Sensibilidad HPV	82,1	81,01	0,91
VPP HPV	85,85	82,05	0,42
Sensibilidad Citología	82,09	84,7	0,63
VPP Citología	87,85	78,26	0,02