

ARTICLE ESPECIAL

Diagnóstico precoz del cáncer de cérvix

*Cervical cancer early diagnosis***Javier Cortés¹, Mariana Oliveras², Gabriel Ferret³, Ana Forteza⁴***1. Presidente de EUROGIN 2015. Ex Presidente de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Palma de Mallorca**2. Laboratorio de Citología Dr. Cortés. Palma de Mallorca**3. Servicio de Ginecología. Policlínica Miramar. Palma de Mallorca.**4. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.***Correspondencia**

Javier Cortés Bordoy

Alfonso el Magnánimo 29,

07004 · Palma de Mallorca, Islas Baleares.

Tel: + 034 971 498 781

E-mail: cortes@oceas.es**Recibido:** 20 – II – 2015**Aceptado:** 29 – IV – 2015**doi:** 10.3306/MEDICINABALEAR.30.02.43

Resumen

La prevención secundaria del cáncer de cérvix está consolidada como actividad de Salud Pública y de Práctica Asistencial. Las estrategias a aplicar en su implementación han sido recientemente actualizadas en un Consenso Español que agrupa a todas las Sociedades Científicas Españolas concernidas (Ginecología, Patología Cervical y Colposcopia, Anatomía Patológica y Citología) y que ha sido auspiciado por las Sociedades de Epidemiología y por las tres que agrupan a los Médicos Generales y de Familia Españoles y por la Asociación Española contra el Cáncer. En este trabajo se exponen sus principales conclusiones, que pueden resumirse en estos puntos: estructura poblacional no oportunista del cribado, edad de inicio a los 25 años y uso preferente como prueba de cribado de la determinación de virus de papiloma humano.

Palabras clave: Cáncer de Cérvix, prevención secundaria, diagnóstico precoz, Salud Pública

Abstract

The secondary prevention of cervical cancer is consolidated as an activity of Health and Welfare Practice. The strategies to be applied in its implementation have been recently updated on a Spanish Consensus by the Spanish Scientific Societies of Gynecology, Colposcopy and Cervical Pathology, Pathology and Cytology, and it has the total support of the Society of Epidemiology, the three Spanish Societies concerned with General Medicine and Family Issues, and the Spanish Cancer Association. The main conclusions of this publication can be summarized in the following points: population based screening program, not opportunistic, starting age at 25 years and the use of the determination of human papilloma virus as a preferential screening test.

Keywords: Cervical Cancer, Secondary Prevention, Early Diagnosis, Public Health

Estrategias para el diagnóstico precoz del cáncer

Dos estrategias pueden ser aplicadas con el objetivo de diagnosticar precozmente un cáncer, el diseño de programas de Cribado o incluir este objetivo en la Actividad Asistencial ¹

Cribado: iniciativa de Salud Pública por la que se aplica a personas asintomáticas un test (una prueba) previamente validado/a (eficaz, efectivo y eficiente) para clasificarlas como caso “probable” o “improbable” para sufrir la enfermedad problema. Una prueba de cribado debe ser sencilla en su uso, cómoda para quien la recibe y reproducible en sus resultados. De ella no

debe esperarse un diagnóstico: el objetivo es que su aplicación sistemática reduzca la mortalidad causada por la enfermedad problema en la población estudiada.

No ofrece garantías individuales: su teoría y su práctica están relacionadas con el problema comunitario.

El criterio básico es la eficiencia: el coste/beneficio económico (rentabilidad) y sanitario (incremento de diagnósticos precoces) deben estar garantizados.

Coberturas superiores al 70% son exigibles para obtener eficacia y eficiencia. Debe tener financiación continuada

garantizada: su efectividad (reducción de la mortalidad) y su eficiencia podrán solo medirse a medio-largo plazo.

Dos modelos de cribado pueden ser aplicados, **poblacional** u **oportunist**

El **cribado poblacional** tiene estructura propia basada en la Asistencia Primaria, utiliza una base censal para la captación activa de la población diana, con sistemas de rellamada a los no asistentes, sólo ofrece la técnica de cribado validada y cuenta con circuitos propios de derivación a un segundo escalón de Asistencia Especializada para evaluación, control y eventual tratamiento de los casos detectados. Este nivel de Asistencia Especializada forma parte de la estructura organizativa del programa de cribado, al margen de la estructura asistencial, y debe garantizar el cierre de los casos detectados en un plazo de tiempo no superior a 60 días.

En el caso del cribado de cáncer de cuello de útero, la muestra para la prueba de cribado a aplicar (test de virus de papiloma humano (VPH), citología) debe ser tomada por personal sanitario debidamente entrenado. La calidad de la toma influye decisivamente en el rendimiento clínico de la prueba, especialmente de la citología.

El **cribado oportunista** no tiene estructura propia porque utiliza la consulta realizada por la persona al Sistema Sanitario para su captación, con lo que se penaliza la equidad y se crea confusión metodológica al mezclar asistencia con cribado.

No es eficiente (reitera exploraciones, tiende a sobre controlar) y es difícilmente eficaz (70% de cobertura muy problemática) y no es equitativo (excluye a quien no consulta).

Está establecido que los programas poblacionales son definitivamente más eficaces y más eficientes que los oportunistas, que deben ser abandonados: corrigen su inequidad y evitan el control continuado de poblaciones muy cribadas por las estrategias oportunistas y el sobre diagnóstico / tratamiento de resultados de las pruebas de cribado aplicados de forma no reglada, con ausencia de controles de calidad internos y externos, controles si aplicados en los programas poblacionales.

La Actividad Asistencial debe estar orientada a ofrecer a la persona que solicita una revisión preventiva de salud, una garantía de diagnóstico en el que el Especialista usa un nivel de asistencia personal exigida por la buena práctica, no abordable, por razones de eficiencia, por el cribado. **El criterio básico es la eficacia.**

La asistencia prestada en un Servicio es inherente a él, cuenta con sus propios protocolos y no debe mezclarse con la estructura del programa de cribado.

Aplicar criterios de cribado (Asistencia Primaria, solo técnica de cribado, eficiencia) a la asistencia (Especialista, revisión de salud, eficacia) es la causa de los falsos debates y de los numerosos problemas asistenciales y legales que se plantean diariamente en este ámbito de la Medicina Preventiva.

Recomendaciones actuales para el diagnóstico precoz del cáncer de cérvix

La Guía de Cribado del Cáncer de Cuello Útero en España², un consenso de las Sociedades Españolas de Ginecología y Obstetricia, Patología Cervical y Colposcopia, Anatomía Patológica y Citología, avalado por la Sociedad Española de Epidemiología y las tres Sociedades Españolas que agrupan a los Médicos Generales y de Familia de España, y auspiciado por la Asociación Española contra el Cáncer, ha actualizado las recomendaciones para el **Cribado del Cáncer de Cérvix**.

Son las siguientes:

- Estructura poblacional del Cribado
- Menos de 25 años:
 - No se realizará ninguna prueba de cribado
- Entre los 25 y 30 años:
 - Citología cervical cada 3 años
- Entre los 30 y 65 años:
 - Prueba de VPH cada 5 años (opción preferente)
 - Co-test (citología y prueba de VPH) cada 5 años (opción aceptable)
 - Citología cervical cada 3 años (opción aceptable)
- A los 65 años se finalizará el cribado siempre que se cumpla una historia de cribado previo adecuado y negativo (10 años) y no haya antecedentes de neoplasia cervical intraepitelial (CIN).

Estas recomendaciones se sustentan en las siguientes evidencias:

- Inicio del cribado: 25 años:
 - La incidencia en mujeres menores de 25 años del Cáncer de Cérvix (CC) es muy baja. Partiendo del objetivo de actuar de modo eficiente (coste/beneficio), cribar a mujeres por debajo de esta edad comporta muy poco beneficio (muy pocos casos a detectar) y sin embargo se accede al diagnóstico de patologías de cérvix irrelevantes desde el punto de vista oncológico (presencias transitorias del VPH, atipias menores citológicas de escasa o nula capacidad de progresión a cáncer) cuya evaluación representará una alta carga asistencial y económica con muy poco beneficio sanitario poblacional^{3, 4, 5}.

- Cribado entre 25 y 30 años:
Citología cervical cada 3 años: El intervalo ideal entre pruebas de cribado es el que impide en lo posible la aparición de un cáncer de intervalo. En el caso del CC habrá que buscar el equilibrio entre el número de cánceres evitados y el coste de los procedimientos aplicados en su detección y prevención. En comparación con el control anual o bienal, con control trienal se aumenta muy ligeramente el número de casos no evitados pero se reducen a un tercio los procedimientos diagnóstico – terapéuticos utilizados⁶; lo que supone un refuerzo notable de la eficiencia.

Por otro lado, no hay indicación para el uso de la determinación de VPH: La tasa de positividad al VPH en España en mujeres menores de 30 años se sitúa alrededor del 30%, una de cada tres, y el 90% de estas positividads se limitan a presencias pasajeras del virus, no a infecciones reales, por lo que su determinación es irrelevante y puede colocar a la mujer en un escenario de tensión que puede desembocar en conductas clínicas inadecuadas⁴.

- Cribado entre 30 y 65 años:
Prueba de VPH cada 5 años (opción preferente). Disponemos de una gran carga de evidencia de alta calidad respecto al uso de la determinación de VPH como prueba de cribado preferente en este grupo de edad. El valor predictivo positivo para CIN3 es más alto que el de la citología y – muy importante en términos de eficiencia, criterio básico de los cribados – su valor predictivo negativo para CIN3 es muy alto, permitiendo intervalos amplios entre controles, con el consiguiente ahorro muy estimable de costes^{7, 8, 9}. Debe usarse una prueba de VPH validada. Disponemos ahora de cuatro técnicas validadas por la *Food and Drug Administration (FDA)* en Estados Unidos (**Tabla I**)¹⁰

En abril 2014, la FDA ha aprobado específicamente para su uso en la detección del cáncer de cérvix el test Cobas® 4800 HPV test¹¹

Co-test (citología y prueba de VPH) cada 5 años (opción aceptable)

Tabla I

Hybrid Capture® 2 (HC2) HPV DNA Test (QIAGEN Inc., Gaithersburg, MD; USA) US FDA (2003)
Cervista® HPV HR Test (Hologic, Madison, WI, USA) US FDA (2009)
Cobas® 4800 HPV Test (Roche Molecular Systems Inc., Alameda, CA, USA) US FDA (2011)
APTIMA® HPV Test (Gen-Probe Inc., San Diego, CA, USA) US FDA (2011)

Citología cervical cada 3 años (opción aceptable)
Puede ser aceptado el uso de una de estas estrategias en el período de transición a veces imprescindible hasta disponer de la infraestructura precisa para usar la prueba de VPH como test único de cribado, así como para conseguir la aceptación de las mujeres, muy acostumbradas a la toma citológica. Este período de evolución al uso de la prueba de VPH como test único de cribado no debería superar los 5 años.

Hay evidencia de primer nivel que confirma que el uso simultáneo de citología y prueba de VPH no mejora los resultados preventivos obtenidos por la prueba de VPH aislada^{12, 13}, doblando por lo menos los costes.

Ya se ha remarcado anteriormente que la citología presenta una sensibilidad y un valor predictivo negativo para CIN3 notablemente inferiores a la prueba de VPH. Históricamente la corrección de estos déficits se ha llevado a cabo reiterándola con intervalo anual: los resultados preventivos en países con programas poblacionales que alcanzaron buena cobertura han sido estimables, pero gravados por un alto coste¹⁴

- A los **65 años** la mujer puede abandonar el programa de cribado si:

Hay una historia de cribado adecuado y negativo en los últimos 10 años: La posibilidad de desarrollar un CC en estas condiciones tiende a ser cero, aun en el caso de cambio de pareja sexual de la mujer¹⁵

No hay antecedente de CIN: El riesgo de desarrollar CC en una mujer con antecedente de CIN tratado es significativamente más alto, con una incidencia multiplicada por seis¹⁶. Los controles deben seguir durante al menos 20 años.

La **Actividad Asistencial** complementará e implementará la eficacia del programa de cribado, siguiendo los siguientes parámetros:

- En la **mujer menor de 25 años**, la prioridad preventiva

se centrará en la vacunación frente al VPH. Disponemos de dos vacunas altamente eficaces y seguras y no solamente frente al CC sino también frente a los cánceres de vulva, vagina y ano^{17, 18}. Alcanzar altas coberturas en la actividad asistencial prescriptiva es un objetivo a cubrir: En España en mujeres mayores de 25 años no supera el 15%¹⁹

Practicar una citología con frecuencia trienal desde el inicio de las relaciones sexuales puede constituir una buena práctica con el objetivo de fidelizar a la mujer de cara a su participación en el cribado posterior, siempre que se tenga en cuenta que la actitud clínica de diagnóstico y tratamiento de las lesiones detectadas a estas edades está presidida por su seguimiento y control, dado su muy alta capacidad regresiva⁴, debiéndose reservar el tratamiento para casos muy seleccionados.

En este segmento de edad, además, la actividad preventiva se diseñará para cubrir aspectos muy relevantes de la salud ginecológica:

Educación reproductiva con acceso a la anticoncepción: La edad de inicio de relaciones sexuales ha bajado dramáticamente en España en los últimos 30 años, situándose ahora sobre los 16 - 17 años⁴. La falta de educación sexual y de planificación familiar conlleva un riesgo muy alto de embarazos no deseados.

Educación en prevención de otras infecciones de transmisión sexual.

- En la **mujer mayor de 65 años** que cumple los criterios previamente detallados (buena historia de cribado, ausencia de antecedente de CIN tratado) no parece pertinente continuar con los controles preventivos. En este grupo de edad con historia satisfactoria de cribado, la prevención y el control, diagnóstico y tratamiento de patologías asociadas a la edad (atrofia, osteoporosis, incontinencias de orina...) debería ocupar la primera línea asistencial.

Si la historia de cribado es insatisfactoria o hay antecedente de CIN tratado, habría que continuar con los controles basados en la prueba de VPH. Debe tenerse en cuenta que a estas edades, por razones anatómicas (atrofia, unión escamo-columnar en localización endocervical) la toma citológica es, frecuentemente, de valor limitado.

A tener en cuenta que la cultura preventiva de la mujer –probablemente superior a la del hombre– que durante años los ginecólogos hemos impulsado (la revisión anual) debe ser aprovechada para resituirla y redefinirla, adaptándola a las nuevas evidencias, más eficaces y eficientes. Sin precipitaciones que pueden ser mal recibidas, pero manteniendo el objetivo a alcanzar a través de un proceso educativo y de comunicación fluida con la mujer.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no incurrir en ningún conflicto de interés en relación al contenido de este artículo

Bibliografía

1. Cortés J. Estrategias de cribado del cáncer de cuello uterino. *Prog Obstet Ginecol* 2005; 48 Supl.1: 228-30.
2. Torné A, del Pino M, Cusidó M, Alameda F, Andía D, Castellsagué X et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Prog Obstet Ginecol* 2014; 57, Supl.1: 1-13.
3. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ* 2009; 339: b2968.
4. Castellsague X, Iftner 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: 947-56.
5. Moscicki AB, Cox JT. Practice improvement in cervical screening and management (PICSM): symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. *J Low Genit Tract Dis* 2010; 14: 73-80.
6. Stout NK, Goldhaber-Fiebert JD, Ortendahl JD, Goldie SJ. Trade-offs in cervical cancer prevention: balancing benefits and risks. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 1881-9.
7. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012; 30 Suppl 5: F88-99.
8. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 383: 524-32
9. Elfström KM, Smelov V, Johansson ALV, Eklund C, Naucclér P, Amheim-Dahlström L et al. Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomized controlled trial. *BMJ* 2014; 348: g130
10. Disponible en: http://fda.gov/search?q=hpv+dna+test&client=FDAgov&site=FDAgov&lr=&proxystylesheet=FDAgov&requiredfields=-archive%3AYes&output=xml_no_dtd&getfields=* Acceso 21.03.15.
11. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/ComunicadosdePrensa/ucm394809.htm>. Acceso 21.03.15.
12. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008; 337: a1754.
13. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women who test Pap-negative but are HPV-positive. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17 (5 Suppl 1): S56-63
14. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999; 318: 904-8.
15. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 516-42.
16. Rebolj M, Helmerhorst T, Habbema D, Looman C, Boer R, van Rosmalen J, et al. Risk of cervical cancer after completed posttreatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: population based cohort study. *BMJ* 2012; 345: e685⁵.
17. Ficha Técnica Agencia Europea del Medicamento de Gardasil®. Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19016>. Acceso 22.03.15
18. Ficha Técnica Agencia Europea del Medicamento de Cervarix®. Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20204>. Acceso 22.03.15
19. Cortés J. Ponencia al XXXII Curso de Patología Cervical y Colposcopia. *SomDex Ginecología*. 3 – 4 de Octubre 2014. Barcelona.