

CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO: DEFINICIONES Y ESTRATEGIAS

Javier Cortés

Policlínica Miramar, Palma de Mallorca

El Diario Oficial de la Unión Europea publicó el 16.12.03 (L327/34, disponible en <http://www.cancer-network.de>) una directiva del Consejo sobre políticas para el cribado del cáncer en Europa en la que se recomendaba la citología como técnica de cribado para cáncer de cérvix. Se precisaba que para garantizar equidad, cobertura, eficacia y eficiencia, el test debería ser ofrecido en programas poblacionales. Además, se advertía que los cambios metodológicos deberían estar siempre basados en evidencia de primer nivel y no en lo que se llamaba "industrial lobbying".

Están definidos desde hace tiempo dos grandes campos de actuación en prevención secundaria de cualquier enfermedad, el cribado y la asistencia (1). Dando por supuesto que se ha estudiado y aceptado la pertinencia de cribar a la enfermedad en estudio, según las condiciones establecidas hace ya años y no modificadas (2), pueden diseñarse dos modelos de cribado, el poblacional y el oportunista. El criterio es la eficiencia: el coste / beneficio económico (rentabilidad) y sanitario (incremento de diagnósticos precoces) deben estar garantizados. La eficacia – reducción de las tasas de incidencia y mortalidad producidas en el grupo cribado por la enfermedad problema – se conseguirá con coberturas superiores al 80%. La financiación continuada debe estar garantizada: la eficacia solo podrá medirse a medio / largo plazo.

El cribado poblacional (CP) tiene estructura propia, utiliza una base censal para la captación de las personas del grupo de edad seleccionado como diana, con sistemas de rellamada a las no asistentes, sólo ofrece la técnica de cribado validada y cuenta con circuitos propios de derivación, tratamiento y seguimiento de los casos detectados. El diseño incluye dos niveles: el básico – práctica exclusiva del test de cribado – está situado por los programas más expertos en la Asistencia Primaria; el segundo escalón – diagnóstico y tratamiento de los casos detectados – recae en Unidades Especializadas vinculadas al programa.

El cribado oportunista (CO) no tiene estructura propia ya que aprovecha para su captación la consulta realizada por la persona al Sistema Sanitario, con lo que penaliza la equidad – el que no consulta "no es cribado" - crea confusión metodológica cribado / asistencia y es difícilmente eficiente y eficaz: tiende a reiterar innecesariamente la práctica del test de cribado y le resulta muy problemático alcanzar niveles suficientes de cobertura. Es claramente más eficaz aplicar con la frecuencia adecuada el test de cribado a una amplia proporción de mujeres que reiterar con frecuencia excesiva el control a un pequeño grupo (3). Además, el CO es más caro que cualquier diseño (intervalos de 3, 4 o 5 años entre citologías) de CP (4).

Si por razones de pertinencia (2), especialmente relacionadas con la baja incidencia – caso español – se cuestionara el esfuerzo inversor necesario para organizar un cribado poblacional y se optara por un oportunista, es imprescindible prever mecanismos de llamada para las mujeres que no consulten al Sistema (Cribado Mixto). De esta manera podrá corregirse la falta de equidad y la muy probable falta de eficacia y eficiencia de un oportunista.

La captación de los no asistentes debe realizarse con carta personal del Programa. Cualquier otra estrategia (llamada telefónica) es menos eficaz (5).

La OMS considera que una intervención sanitaria preventiva puede valorarse como eficiente si el coste por año de vida salvado es inferior al producto interior bruto “per cápita” de la población (6).

La asistencia debe ofrecer, con criterios exclusivos de eficacia, una revisión preventiva de salud a la persona que la solicita, usando el nivel de atención diagnóstica personal exigida por la buena práctica, no abordable, por razones de eficiencia, por un cribado (7). Su responsabilidad recae en primer escalón en el especialista, que deberá implementar, en el caso del control preventivo del cáncer de cérvix, la sensibilidad de la citología – que es una técnica de cribado, no de diagnóstico – que, en las mejores manos, no supera, para la neoplasia intraepitelial de cérvix (CIN) II – III el 75% (8) (9). La recomendación asistencial en este sentido incluiría la práctica simultánea de una colposcopia: el valor predictivo negativo para CIN III o superior de ambas técnicas conjuntas es del 100% práctico (10).

Aplicar criterios de cribado (asistencia primaria, test de cribado, eficiencia) a la asistencia (especialista, revisión de salud, eficacia) es la causa de los numerosos problemas asistenciales y legales que se plantean a menudo en este ámbito de la Medicina Preventiva.

El cribado de cáncer de cérvix basado en la citología ha funcionado muy correctamente: en el Reino Unido – con estrategia poblacional desde 1988 - ha evitado una “epidemia” que hubiera matado a 1 de cada 65 mujeres británicas nacidas a partir de 1950 y culminada con alrededor de 6000 muertes/año en este país (11). Informaciones recientes cifran en un 75% de reducción el impacto sobre la mortalidad por cáncer de cérvix obtenida en los países que han adoptado políticas adecuadas de cribado (12). Los cribados de cáncer de cérvix presentan efectos indeseados, especialmente en forma de sobre-diagnósticos y sobre-tratamientos, fundamentalmente relacionados con la neoplasia intraepitelial de cérvix (CIN) grado I, lesión 80-90% banal (13). Es aconsejable que los recursos diagnósticos y terapéuticos se centren en el CIN II – III, auténtica lesión pre-neoplásica. Esto es particularmente relevante en términos de costes: 3 de cada 5 dólares que se gastan en USA en los programas de cribado de cáncer de cérvix se destinan a evaluar, seguir y eventualmente tratar resultados citológicos inciertos y/o CIN I (14).

En España, la estructura del cribado es oportunista (15). La única salvedad es Castilla León, aunque la cobertura comunicada por el programa no parece muy satisfactoria, el 41.47% según datos del año 2000 (16). La práctica oportunista ha penalizado los resultados: la tendencia al incremento de la tasa de incidencia del cáncer de cérvix es constante, del orden del 1% anual en su variedad escamosa (17). 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 cérvix no han sido atendidas adecuadamente por los programas preventivos (18), con una proporción que permanece estable en los últimos diez años (19). Por el contrario, la actividad oportunista sobre-controla a un grupo de mujeres, sin aumentar realmente su protección y disparando los costes (20). Conocemos ahora, gracias al Estudio Afrodita (21) que la cobertura media en España es del 76%, con diferencias apreciables entre Comunidades Autónomas (de

menor a mayor, 61% en Extremadura, 86% en las Islas Canarias) y que el perfil de la mujer con problemas de acceso a la citología en España es el de una mujer de más de 55 años de clase social medio-baja y que vive en municipios de menos de 5.000 habitantes.

Desde la publicación antes referida de la recomendación europea se ha ido acumulando información con evidencia de buena calidad relacionada con el uso del test de HPV en cribado, que ya tenían precedentes muy sólidos (22, 23, 24). Las curvas de prevalencia de la presencia del HPV en el ecosistema cérvico - vaginal han demostrado que tasas muy altas en el primer tercio de la vida – la probabilidad de que una mujer con relaciones sexuales entre en contacto con el HPV a lo largo de su vida es del 80% (25) – sufren, en condiciones de competencia inmunitaria, un acelerado descenso a partir de los 30 años – 4 de cada 10 HPV (+) se negativizan al año (26) - hasta situarse en niveles entre el 10 y el 15% de la población general (27). Estas mujeres constituirían un muy definido subgrupo de alto riesgo para desarrollar cáncer de cérvix y su detección y control sería muy rentable sanitaria y socialmente. En efecto, sabemos que solo las portadoras crónicas de HPV van a desarrollar un CIN III y que las HPV (-) no lo desarrollan (26). Sabemos que si asociamos citología y test de HPV en mujeres en la cuarta década de la vida obtendremos datos predictivos muy potentes: resultados negativos en ambos casos están asociados a un muy bajo riesgo de desarrollar CIN III en los siguientes 45 meses (0.16%) (19), con un VPN del 100% (26). Hay evidencia descrita (28) de que la asociación test de HPV / citología en mujeres mayores de 30 años incrementa en un 12% la reducción del riesgo de sufrir cáncer de cérvix comparado con la citología sola y permite alargar los intervalos de cribado.

Otro aspecto importante se relaciona con la ineficacia de los programas citológicos sobre las tasas de adenocarcinoma de cérvix (29). El programa poblacional italiano ha comunicado específicamente este dato (30). Los datos del Registro Poblacional de Mallorca se orientan hacia los mismos resultados (31). Al existir evidencia de que la práctica totalidad de los adenocarcinomas in situ de cérvix son HPV +, así como un 94% de los invasores (32), es lícito suponer que la incorporación del test de HPV a las prácticas de cribado corregirá esta situación.

Mediante la aplicación de modelos informáticos basados en la historia natural del cáncer de cérvix y su incidencia se han calculado los costes de los actuales programas basados en la citología y la modificación que sobre ellos produciría la incorporación, en la franja de edad adecuada, del test de HPV: dependiendo del intervalo aplicado, el ahorro por año de vida salvado oscilaría entre 9.800 y 75.900 dólares USA (33) Es por todo ello que, en la línea de otros consensos publicados (34) y siguiendo las recomendaciones generadas en reuniones de primer nivel (35), las Sociedades Españolas de Ginecología y Obstetricia, de Citología y de Patología Cervical y Colposcopia han revisado y puesto al día – con la Sociedad Española de Anatomía Patológica sumada al Consenso - pendiente de publicación (36) sus recomendaciones de consenso del 2002 para el cribado de cáncer de cérvix (37), dejándolas en los siguientes términos:

1. Primera citología a los 3 años de inicio de las relaciones sexuales.
2. Citología anual durante los 2 primeros años, si valorables y negativas realizar citología cada 3 años.
3. Si existe disponibilidad de test de VPH: a los 35 años realizar citología y test de HPV
 - Ambos negativos: repetir citología y test de VPH cada 5 años.
 - Citología negativa y test de VPH positivo: repetir ambos test al año.
 - Citología Positiva: Protocolo de Citología Anormal.
4. Si se cumple adecuadamente el programa finalizar el cribado a los 65 años.

Corolario de esta propuesta es afirmar la idea de dejar de asociar “revisión” con “citología” y reconducirla a “control de salud”: en mujeres jóvenes la prevención de infecciones de transmisión sexual y el consejo anticonceptivo / reproductivo son prioritarios, por lo que la primera visita no debe ser retrasada 3 años post 1ª relación sexual; después, por

ejemplo, la prevención secundaria de otros tumores (mama) y la conducción de la menopausia, muy importantes, tendrán su secuencia adecuada de visitas que quizá no deberán incluir, necesariamente, una citología.

En la actualidad están en curso ensayos que plantean como hipótesis el uso en primera línea del test de HPV, en corte de edad por encima de los 25 – 30 años, usando la citología en los casos positivos, con la colposcopia en tercer escalón valorando los resultados citológicos anómalos (38). El ahorro de costes parece cierto: una fracción del 85% - 90% de mujeres pasarían a control cada 5 años. El ensayo holandés ha estimado que este esquema supondría un ahorro de no menos de un 30% sobre el gasto que genera el programa clásico con citología (39).

Por otra parte, la inminente disponibilidad de las vacunas contra el HPV (Bivalente, HPV 16 / 18, Cervarix ®, GlaxoSmithKline; Tetravalente, HPV 6 / 11 / 16 / 18, Gardasil ®, Merck Reaserch Laboratories) (40, 41) hará necesario que las estrategias de cribado sean replanteadas, en ningún caso suprimidas. El potencial preventivo de las vacunas se sitúa sobre el 70% de los cánceres de cérvix a nivel mundial (42), pero esta estimación no valora un posible efecto de reemplazo de los tipos no cubiertos por la vacuna y/o el aumento de mujeres que pueden infectarse por otros tipos de alto riesgo. Las estimaciones actuales se orientan hacia que será posible un inicio más tardío de los programas, con intervalos más largos y con tasas mucho más bajas, a corto plazo, de resultados citológicos anómalos a evaluar y tratar. Al disminuir la prevalencia de la lesión a detectar, el nuevo escenario sería ideal para un test muy sensible: la citología – con problemas de sensibilidad para CIN II o superior, pero muy específica – sería sustituida en primera línea de cribado por el test de HPV, muy sensible pero menos específico (43, 44, 45).

BIBLIOGRAFÍA

- 1: Sacket, D.: Controversy in the detection of disease. *Lancet* 1975; 2: 357 - 59.
- 2: Wilson, J.M.G.: *Public Health Papers* nº 34, WHO, Geneva, 1968.
- 3: Miller, A.B.: The (in)efficiency of cervical screening in Europe. *Eur J Cancer* 2002; 38: 321 – 26.
- 4: Kim, J.J.: Cost-effectiveness of organised versus opportunistic cervical cytology screening in Hong-Kong. *J Public Health* 2004; 26: 130 – 37.
- 5: Stein, K.: Improving uptake of cervical cancer screening in women with prolonged history of non-attendance for screening: a randomized trial of enhanced invitation methods. *J Med Screen* 2005; 12: 185 – 89.
- 6: WHO: Investing in Health for Economic Development. Report of the Comission on Macroeconomics and Health, Geneva, 2001.
- 7: Cortés, J.: Estrategias de cribado del cáncer de cuello uterino. Ponencia Oficial al XXVIII Congreso Español de Obstetricia y Ginecología. A Coruña, 2005. *Prog Obstet Ginecol* 2005; 48 Supl 1: 228 – 30.
- 8: Puig Tintoré, L.M., Estudio Cooperativo Español.: Ponencia a la IV Reunión de la Sección de Prevención del Cáncer de la SEGO. Valladolid, 1985.
- 9: Frible, W.J.: *Medicolegal Affairs*. International Academy of Cytology Task Force Summary. *Acta Cytol* 1998; 42: 76 – 119.
- 10: Carrera, J.M.; Dexeus, S.; Coupez, F.: *Tratado y Atlas de Colposcopia*. Salvat Eds., Barcelona, 1973. p. 228.
- 11: Peto, J.: The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the U.K. *Lancet* 2004; 364: 249 – 56.

- 12: U.S. Preventive Services Task Forces: Screening for Cervical Cancer, Recommendations and Rationale. Publicado en <http://www.ahrq.gov/clinic> Acceso 29.07.06.
- 13: Cox, T.J.: A randomized trial on the management of LG.SIL cytology interpretations. ALTS Group. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 1393 - 1400.
- 14: Kinney, W., Universidad de Duke, U.S.A.: Comunicación personal.
- 15: Luengo Matos, S.: Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nº 34, Madrid, Noviembre 2002. Publicado en <http://www.isciii.es> Acceso 29.07.06
- 16: Fernández, M.T.: Cervical Cancer Screening in Spain. European Journal of Cancer 2000; 36: 2250 – 54.
- 17: Bray, F.: Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: Changing risk and the effects of screening. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14, 677 – 86.
- 18: Bos, A.B.: Nonattendance is still the main limitation for the effectiveness of screening for cervical cancer in The Netherlands. Int J Cancer 2006; Ed. on line 20.06.06.
- 19: Brinkmann, J.A.: Why do women still develop cancer of the cervix despite the existence of a national screening programme? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 119: 123 – 24.
- 20: Kulasingam, S.L.: Cost-effectiveness of extending cervical cancer screening intervals among women with prior normal Pap tests. Obstet Gynecol 2006; 107: 321 – 28.
- 21: Puig Tintoré, L.M.: Cobertura del cribado del Cáncer de Cérvix en España y factores relacionados (Estudio Afrodita). Comunicación a la XVIII Reunión de la AEPCC. Bilbao, Noviembre 2006.
- 22: Schiffman, M.: Human Papillomavirus Testing as a Screening Tool for Cervical Cancer. JAMA 2000; 283: 2525 – 26.
- 23: Clavel, C.: Human papillomavirus testing in primary screening for detection of high-grade cervical lesions: an study of 7932 women. Br J Cancer 2001; 89: 1616 – 23.
- 24: Nobbenhuis, M.A.E.: Primary screening for high risk HPV by home obtained cervicovaginal lavage is an alternative screening tool for unscreened women. J Clin Pathol 2002; 55: 435 – 39.
- 25: Baseman, J.G.: The Epidemiology of Human Papillomavirus Infections. J Clin Virol, 2005, 32S.
- 26: Cuzick, J.: Management of women who test positive for high risk types of human papillomavirus: the HART study. Lancet 2003; 362: 1871 – 76.
- 27: De Sanjosé, S.: Datos en preparación, no publicados.
- 28: Goldie, S.: Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. Obstet Gynecol 2004; 103: 619 – 31.
- 29: Bray, F.: Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European Countries. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 2191 – 99.
- 30: Visioli, C.B.: Increasing trends of cervical adenocarcinoma incidence in Central Italy despite extensive screening programme 1985 – 2000. Cancer Detect Prev 2004; 28: 461 – 64.
- 31: Publicado en <http://www.iarc.fr> Acceso 28.07.06.
- 32: Zielinski, G.D.: J Pathol 2005; 201: 535 – 43.
- 33: Kim, J.J.: J Natl Cancer Inst 2005; 97: 888 – 95.

- 34: American College of Obstetrics and Gynaecologists, Guidelines 2004. Publicado en <http://www.acog.com> Acceso 21.07.06
- 35: IARC Cervix Cancer Screening Meeting. 20 – 27 de Abril 2004, Lyon, France. Publicado en http://www.iarc.fr/ENG/Press_Releases/Summary.pdf Acceso 29.07.06.
- 36: Puig Tintoré, L.M.: Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. Prog Obstet Ginecol; en prensa.
- 37: Puig Tintoré, L. M.: La infección por Papilomavirus, Documento de Consenso de la SEGO, SEC y AEPCC. Documentos de Consenso SEGO 2002. Ed. Meditex-Sanex, Madrid, 2003 p. 55.
- 38: Davies, P.: A report of the current status of European research on the use of HPV testing for primary cervical cancer screening. Int J Cancer 2006; 118: 791 – 96.
- 39: Meijer, Ch.: Comunicación a la XVII Reunión Anual de AEPCC, Alicante, Noviembre 2004.
- 40: Harper, D.M.: Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 1757 – 65.
- 41: Villa, L.L.: Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncol 2005; 6: 271 – 78,
- 42: Muñoz, N.: Against which HPV types shall we vaccinate and screen?: The international perspective. Int J Cancer 2004; 111: 278 – 85.
- 43: Schiller, J.T.: Perspectives on HPV virus-like particle vaccine efficacy. En: Monsonego, J., Ed., Emerging Issues on HPV Infections: From Science to Practice. Basel, Karger Eds., 2006, pp 217-226.
- 44: Franco, E.L.: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccines. Vaccine 2006; Suppl3, 171 – 77.
- 45: Garnett, G.P.: Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. Vaccine 2006; Suppl3, 172 – 78.