

Epidemiología del cáncer de Cérvix en Las Palmas

Lubrano A.¹; Medina N.¹; Arencibia A.¹; Andujar M.²; Lloret M.³; García J.A.¹; Falcón O.¹

¹ SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO MATERNO-INFANTIL DE GRAN CANARIA.

² SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO MATERNO-INFANTIL DE GRAN CANARIA.

³ SERVICIO DE ONCOLOGÍA RADIOTERAPICA. HOSPITAL GENERAL DE GRAN CANARIA.

Resumen:

Antecedentes: El Cáncer de Cérvix constituye un importante problema de salud a nivel mundial, siendo la quinta neoplasia más frecuente en la mujer. España es uno de los países donde se registran las tasas de incidencias más bajas por este tumor sin embargo en nuestra provincia encontramos una incidencia superior con tendencia al aumento progresivo del número de casos por año.

Métodos: Hemos realizado un estudio retrospectivo de los casos de cáncer de cérvix diagnosticados y tratados en la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias en el periodo comprendido entre Enero 1992 - Diciembre 2000 para analizar la prevalencia / incidencia, factores de riesgo, tratamientos aplicados y supervivencia.

Resultados: El Cáncer de Cérvix ocupó el segundo lugar de los tumores del tracto genital femenino con un total de 333 casos (29,65 %). La media anual de casos nuevos es de 37,55 casos/año con una incidencia de 9,08/100000 mujeres. La mayoría de nuestras pacientes son de alto riesgo (bajo nivel socioeconómico, grandes múltiparas y fumadoras).

Conclusiones: Desde el punto de vista epidemiológico el cáncer de cuello uterino es el resultado final de un proceso que se inicia con un comportamiento sexual de alto riesgo por parte de la mujer o de su compañero sexual.

Sería necesario, en nuestra provincia, modificar los programas de screening existentes, para controlar los grupos poblacionales con un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad.

Palabras clave:

Cáncer de Cérvix, incidencia, Papilomavirus humano 16-18, promiscuidad sexual.

1 Introducción

El cáncer de cérvix constituye un importante problema de salud a nivel mundial, siendo la quinta neoplasia más frecuente en la mujer.

Se estima que cada año aparecen unos 500.000 nuevos casos, de los que el 79% corresponden a países subdesarrollados (1). En el

mundo las áreas de mayor incidencia son Sudamérica, Centroamérica y el Sudeste asiático, mientras que las que tienen un menor riesgo son Israel, el norte y el sur de Europa y Norteamérica (1).

Según los diferentes registros de la unión europea para el periodo 1988-92, España es uno de los países donde se registran las tasas

de incidencia más bajas por este tumor maligno (2).

Los agentes causales del cáncer de cérvix no son totalmente conocidos, sin embargo durante la última década han sido numerosos los estudios que apuntan directamente al Virus del Papiloma Humano sobre todo los serotipos 16 y 18 como principal responsable de la transformación maligna del cuello uterino (3-4).

Desde hace tiempo, se sabe que el cáncer de cérvix, así como las lesiones que lo preceden, está asociado a las relaciones sexuales, y es excepcional su aparición en mujeres vírgenes. Se consideran como los principales factores de riesgo de este tumor maligno el inicio precoz de las relaciones sexuales y la presencia de múltiples compañeros sexuales. Además, la actividad sexual del varón es importante como factor de riesgo, habiéndose encontrado relación entre la incidencia del cáncer de pene y de cuello de útero, y un riesgo doble de cáncer de cérvix en mujeres casadas en segundas nupcias con varones cuya primera esposa había fallecido por esta enfermedad (5).

El bajo nivel socioeconómico, estado que se interrelaciona con los puntos anteriores, es otro aspecto importante a tener en cuenta.

El tabaco también ha sido descrito como factor de riesgo, fundamentalmente, asociado al cáncer escamoso de cérvix (6).

Con la introducción de la tinción de Papanicolau se ha conseguido un aumento del diagnóstico precoz de la enfermedad, obser-

Correspondencia:

Amina Lubrano

Servicio de Ginecología. Hospital universitario Materno-Infantil de Gran Canaria. Avenida Marítima del Sur s/n. - 35016 Las Palmas de Gran Canaria

vándose en los países que se llevan a cabo programas de screening adecuados, una disminución de la incidencia de la mortalidad (7). A pesar de esto, el cáncer de cérvix es la segunda causa de mortalidad por cáncer en mujeres en todo el mundo. (8).

Material y método

Hemos realizado un estudio retrospectivo de los casos de cáncer de cérvix diagnosticados y tratados en la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias en el periodo comprendido entre Enero 1992 – Diciembre 2000 para analizar la prevalencia/incidencia, factores de riesgo, tratamientos aplicados y supervivencia.

La unidad de Ginecología Oncológica trata todos los casos de neoplasias malignas ginecológicas de nuestra provincia.

Dentro de los factores de riesgo del cáncer de cérvix se analizaron la promiscuidad sexual, la edad de la primera relación sexual, el hábito tabáquico, la paridad, el nivel socioeconómico y la infección por papilomavirus humano.

La evaluación pretratamiento de todas las pacientes consistió en la historia clínica, exploración física general y ginecológica. Se determinaron una serie de marcadores séricos (Sc_c_Ag, Ca 125, CEA, B-Hcg, Ca 19.9 y Ca 15.3). Se realizó TAC abdominopélvico con contraste para evaluar la extensión local y a órganos vecinos, utilizando desde 1977 cortes de 10 mm, y desde mayo de 1995 cortes de 5 mm, lo que permite una mejor evaluación de los ganglios.

A partir de 1998, con idea de tipificar el virus, se realizó estudio de hibridación HPV a todas las pacientes.

La citoscopia y rectoscopia se realizan en caso de sospecha de afectación vesical o rectal. En todos los casos se obtuvo confirmación histológica por biopsia. Las pacientes se estadiaron clínicamente según la clasificación de la FIGO vigente desde 1994.

El tratamiento realizado fue cirugía, radioterapia o una combinación de ambas dependiendo del estadio, la edad y el estado de la paciente.

Los estadios Ia1 y Ia2 sin invasión linfovascular fueron tratados con conización o histerectomía según la edad de la paciente, los estadios Ib1-IIa con histerectomía radical más linfadenectomía tipo Wertheim-Meigs en pacientes con interés por preservar la función ovárica y una mejor funcionalidad vaginal sin contraindicaciones quirúrgicas. En el resto de los casos se realizó Radioterapia radical. En estadios superiores se indicó radioterapia radical o paliativa dependiendo del caso.

A partir de Abril 1999 a todas las pacientes que recibían radioterapia radical o adyuvante se le añadió quimioterapia concomitante con Cisplatino 40 mgr. IV/semanalmente.

Las curvas de supervivencia se calcularon mediante el método de Kaplan Meier.

Resultados

Durante el periodo comprendido entre 1992 y 2000 hemos tratados en la Unidad de Ginecología Oncológica del HUMIC un total de 1131 cánceres ginecológicos

exceptuando los cánceres de mama (tabla 1). El cáncer de cérvix ocupó el segundo lugar de los tumores del tracto genital femenino con un total de 333 casos (29,65%) detrás del cáncer de endometrio.

Al analizar la tendencia del cáncer de cérvix a lo largo de estos años, comprobamos que a partir de 1996 existe un aumento progresivo en el número de casos por año. La media anual de casos nuevos es de 37,55 casos/año, con una incidencia en nuestra provincia de 9,08/100.000 mujeres. (Gráfico 1)

La edad media de nuestra serie fue de 54,45 años con un rango entre los 25 años y los 88 años, siendo un 60% de las pacientes menores de 55 años y un 30% menores de 40 años.

La edad media de la primera relación sexual de las pacientes con cáncer de cérvix infiltrante fue de 19,75 años con un rango entre los 14 y 33 años, con un 30,30% de las pacientes que referían la primera relación sexual antes de los 18 años. No tenemos datos sobre el nº de parejas sexuales ni sobre la promiscuidad del varón.

Tumores	Nº	%
Vulva	58	5.12
Vagina	10	0.88
Cervix	341	30.21
Endometrio	434	38.33
Sarcoma	40	3.53
Ovario	248	21.90
Total	1131	100

TABLA 1
Clasificación de 1131 casos de cánceres ginecológicos.

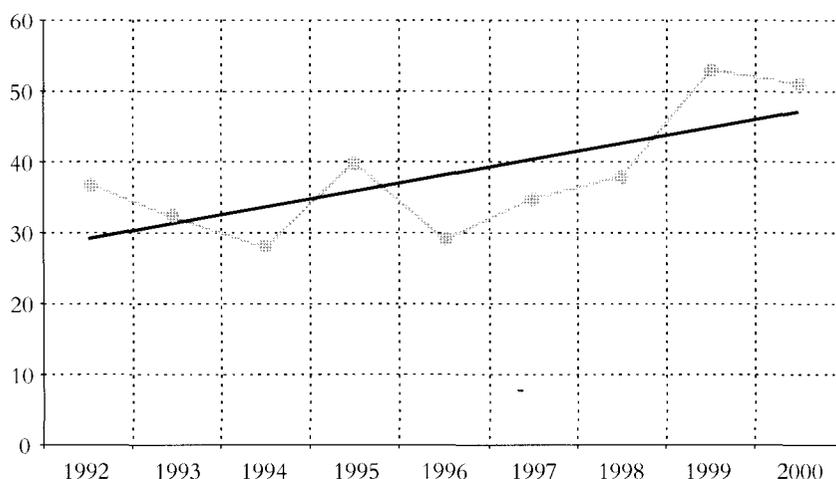


GRÁFICO 1
Tendencia del Cáncer de Cérvix (1992-2000)

Analizando el nivel socioeconómico según el tipo de vivienda, el lugar de residencia, el estatus laboral y el nº de personas que conviven en la misma vivienda, comprobamos que el 84,77% de nuestras pacientes pertenecían a un nivel socioeconómico bajo.

En cuanto a la paridad, sólo un 3% fueron nulíparas y un 55,55% grandes múltiparas.

El 33,33% de las pacientes de nuestra serie eran fumadoras.

En el 69,73% de los casos se halló una hibridación para HPV 16 positiva.

La distribución por estadio está reflejada en la gráfica 3. El 77,58% se diagnosticaron en estadio I, el 29,12% en estadio II, el 12,91% en estadio III y el 4,2% en estadio IV.

Desde el punto de vista histológico 278 casos (83,48%) fueron carcinoma de células escamosas, 42 casos (12,61%) adenocarcinomas y 8 casos (3,91%) indiferenciados.

Los síntomas que presentaron las pacientes fueron por orden de frecuencia: metrorragia en un 52,99%; coitorragia en un 14,95%, leucorrea en un 6,41% y dolor 2,56% de los casos: hay que destacar que un 21,36% de las pacientes estaban asintomática y fue un hallazgo casual en una revisión ginecológica de rutina.

El marcador tumoral que más se elevó fue el SCC-Ag (antígeno de cels escamosas), consideramos como patológico un nivel superior o igual a 1,5 ng/ml. En pacientes con cáncer de cérvix en estadio 1 encontramos valores patológicos del marcador en el 32,27%, en el estadio 2 en el 60,27%, en el estadio 3 en el 94,59% y en el estadio 4 en el 75% de los casos.

Los valores de SCC y Ca 125 para cada estadios fueron evaluados mediante análisis de varianza (one-way), test de Sheffé y Tukey para un nivel de significancia de $p < 0,05$, encontrando una asociación estadísticamente significativa entre estadio y niveles de SCC. No se encontró asociación significativa entre el nivel de Ca125 y el estadio de la enfermedad sin embargo el 35% de las pacientes que presentaron una elevación pretratamiento del Ca 125 fallecieron antes de los 3 años de seguimiento.

Los tratamientos más utilizados fueron la cirugía (25,25%), cirugía + radioterapia (14,33 %)

y radioterapia exclusivamente en el 44,73%. En 31 casos (9,30%) se añadió a la radioterapia radical cisplatino 40 mgr IV/semanalmente.

Se analizó la supervivencia de las pacientes en estadio Ib1 tratadas exclusivamente con cirugía versus las pacientes tratadas con radioterapia radical encontrando en el grupo de cirugía una supervivencia de 89,4 meses a los 5 años y en el grupo de radioterapia de 84,4 meses. El estudio comparativo entre ambos grupos de tratamiento no encontró diferencias significativas ($p=0,74$).

Se presentaron 32 casos de recidivas (9,47%), 13 casos en pacientes con cáncer de cérvix en estadio I, 15 casos en estadio II y 4 casos en estadio III.

La supervivencia a los 5 años fue del 100% para los estadios Ia1 y Ia2, del 89,3 % para el estadio I global.

En el estadio II obtuvimos una supervivencia del 61,2 % , en el es-

tadio III del 24.7% y del 9.5% para el estadio IV.(Tabla 2).

Discusión

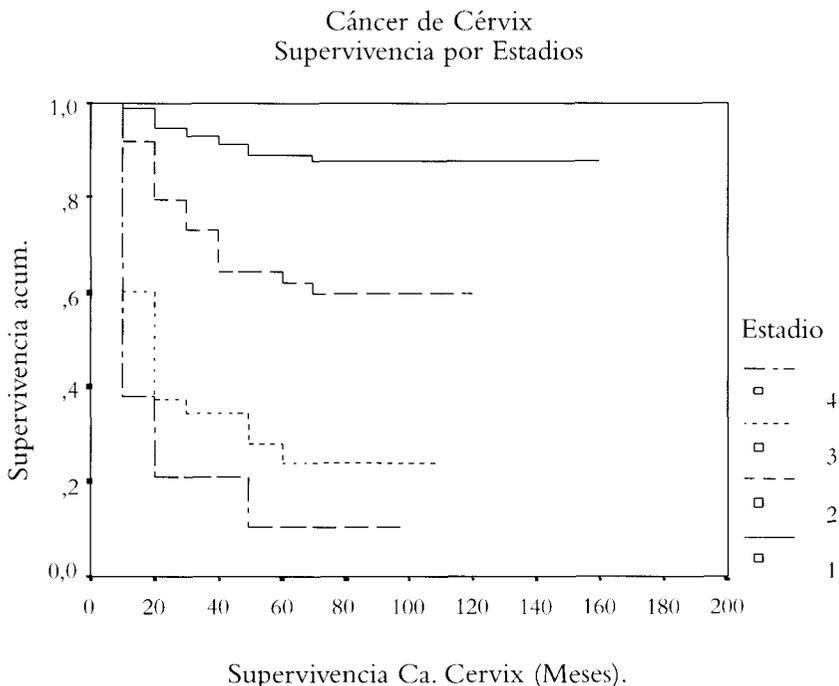
La incidencia del cáncer de cérvix en España está entorno al 5,7/100000 mujeres/año.(9).

Por comunidades autonómicas, un estudio realizado en el área sanitaria de Girona en los años 1985-1989 encontró una incidencia de este tumor de 6.9/100.000 mujeres/año.(10).

En la Comunidad de Madrid, en un estudio sobre screening masivo, la incidencia del carcinoma invasor fue entre 1991 y 1992 del 7,04/100.000 mujeres/año (Rodríguez Costa, 1993). Valor éste equiparable con estudios parciales realizados en otros países que estiman que, instaurado una asistencia de screening que cubra un 85% de la población, la incidencia y mortalidad debido al carcinoma invasor del cérvix sería del 7,5 y 2/100.000 mujeres/año respectivamente.

Estadio	n	1992-2000	%
I	186		54.7
II	103		30.29
III	37		10.88
IV	14		4.11
Total	340		100

TABLA 2
Distribución por estadios del Cáncer de Cérvix.



Sin embargo en nuestra provincia encontramos una incidencia superior (9.08/100.000 mujeres/año). Con motivo de la celebración del congreso de Ginecología Oncológica en Madrid en Octubre 2001, se realizó una encuesta sobre cáncer invasor de cérvix en el año 1995, pidiendo la colaboración a todos los hospitales españoles; nuestro hospital fue el que mayor número de casos diagnosticó ese año (40 casos) (11).

Existe una necesidad real de desarrollar proyectos de investigación epidemiológica que puntualicen la importancia que guardan, en nuestra provincia, los factores causales y que su identificación y medición debieran guiar la planificación de las acciones de detección y tratamiento de un programa de control integral, así como las medidas de intervención a nivel poblacional para modificar aquellas conductas de alto riesgo para el desarrollo de esta enfermedad.

En contraste con otros tumores ginecológicos, el carcinoma de cérvix tiene una incidencia relativamente alta en mujeres de edad media, en nuestro estudio la edad de las pacientes coincide con el pico de incidencia máximo en España que está entre los cuarenta a cincuenta años (12).

La mayoría de nuestras pacientes son de alto riesgo (bajo nivel socioeconómico, grandes múltiples, fumadoras y el 45% refiere haber tenido la primera relación sexual antes de los 18 años). Desde el punto de vista epidemiológico el cáncer de cuello de útero es el resultado final de un proceso que se inicia con un comportamiento se-

xual de alto riesgo por parte de la mujer o de su compañero sexual (13,14) Este comportamiento aumenta la probabilidad de infección por HPV. En nuestras pacientes encontramos hibridación positiva para el HPV 16 en el 69% de los casos. Bosch et al en una serie con más de 1000 casos de cáncer de cérvix hallaron el HPV 16 en el 50% de los casos, seguido del HPV 18 (14%), HPV 45 (8%) y HPV 31 (5%) (3). De todas Las infecciones por HPV, la mayor parte pasan desapercibidas y regresan espontáneamente. Una parte menor, entre el 5 y 10% de las mujeres, adquieren el estado de portadora crónica, algunas de las cuales evolucionará a lesiones neoplásicas. En esta progresión podrían intervenir cofactores ambientales (edad, tabaco, factores hormonales) y el estado inmunitario de la mujer (15,16).

El valor de los marcadores tumorales, especialmente del Ag carcinoma de células escamosas en el cáncer de cérvix, ha sido estudiado por numerosos autores (Brioschi, Iozza). En nuestra serie, al igual que otros autores, encontramos una relación estadísticamente significativa entre los valores de este marcador y el estadio. Usando como referencia 1,5 ng/ml, se encontraron valores altos de SCC-Ag en 30-44% de estadio I, 60-78% estadio II, 75-88% en estadio III y 67-100% en estadio IV (Meier et al, Bolli).

Tradicionalmente, el tratamiento del cáncer de cérvix se podría simplificar de la siguiente manera: Para estadios I-IIa, la cirugía y la radioterapia son equivalentes con distintos efectos secundarios. Para estadios II B en ade-

lante, la radioterapia es el tratamiento de elección. El estadio Ib de gran tamaño "bulky" ha planteado siempre discrepancias. Habitualmente, el tratamiento de elección consistía en radioterapia o radioterapia +cirugía.

En nuestra serie no encontramos diferencias significativas en la supervivencia en pacientes en estadios precoces, tratados con cirugía versus radioterapia.

Landoni y cols (1997) en un estudio aleatorio a 343 pacientes en estadios I-IIa concluyeron que ambos tratamientos son equivalentes en cuanto a supervivencia y supervivencia libre de enfermedad, aunque la morbilidad de la cirugía es mayor. (17).

En el tratamiento de la enfermedad avanzada, se han publicado varios ensayos que comparan el tratamiento con radioterapia estándar y el tratamiento de quimio y radioterapia concurrente (18, 19, 20, 21). Estos estudios demuestran la superioridad de la combinación de cisplatino con radioterapia frente a la radioterapia sola en el cáncer de cérvix avanzado y el cáncer de cérvix precoz de alto riesgo, es decir en todas las circunstancias en que estaba indicada la radioterapia.

Si se desea disminuir la mortalidad por esta neoplasia, en nuestra provincia, es necesario modificar en forma sustancial los programas de control existentes, dado que las coberturas actuales no están hechas en función de las mujeres de riesgo, por lo que sería deseable que los programas de screening se dirigieran a los grupos poblacionales con un riesgo mayor a desarrollar la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Shanta V., Krishnamurthi S., gajalakshmi CK.: Epidemiology of cancer of cervix: global and national perspective. J. Indian med Assoc. Feb.2000, 98 (29;49-52).
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J (eds). Cancer incidence in five continents, vol.Vii (IARC Scientific Publications n° 143). Lyon: IARC, 1997.
- Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, and the International Biologic Study of Cervical Cancer Group: Prevalence of Human Papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. J natl cancer inst 1995; 87:796-802.
- Ho GY, Burk RD, Klein S. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. J Natl Cancer Inst.1995; 87:1365-1371.
- Skegg DCG, Corwin PA, Paul C. Importance of the male factor in cancer of the cervix. Lancet 1982; II: 581.
- Slattery ML: Cigarette smoking and exposure to passive smoke are risk factors for cervical cancer. JAMA 1989. 261;1593.
- Evaluation of Cervical Cytology. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 5, January 1999. Agency for Health Care Policy and Research, Rockville, MD.
- National Cancer Institute. Office of cancer Communications. 22 feb. 1999
- Whelan SL, Parkin DM, Masuyer E. Patterns of Cancer in five continents. Lyon: International Agency for research on cancer, 1990.
- p. Viladiu, A. Izquierdo, M. Beltrán, F. Bosch, V. Moreno. Epidemiología del Cáncer ginecológico en el área sanitaria de girona.1996
- M. Carmona. Cáncer invasor de cérvix. Encuesta nacional 1995. Sección de Ginecología Oncológica y patología mama-

- ria de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Pag.321.
12. Documentos de consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, 1997; 117-159.
 13. Karlsson R, Jonsson M, Edlund K, et al. Lifetime number for partners as the only independent risk factor of human papillomavirus infection: a population-based study. *Sex Trans Dis.* 1995;22:119-127.
 14. Svare EJ, Kjaer SK, Worm A, et al. Risk factors for HPV infection in women from sexually transmitted disease clinics: Comparison between two areas with different cervical cancer incidence. *Int J cancer* 1998;75:1-
 15. Dillner J, Lethinen M, Bjorge T, et al. Prospective seroepidemiologic study of Human papillomavirus infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:1293-1299.
 16. Vonka V, Hamsikova E, Kanka J, Ludikova V. Prospective study on cervical neoplasia. IV Presence of HPV antibodies. *Int J Cancer.* 1999; 80: 365-368.
 17. Landoni y cols. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage I-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535-540;23 Ag.
 18. Peter Rose (GOG): Concurrent Cisplatin-Based Radiotherapy and Chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-53.
 19. Mitchell Morris: Pelvic Radiotherapy with Concurrent Chemotherapy Compared with Pelvic and Paraortic Radiation for High Risk Cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1137-43.
 20. Henry M, Keys y cols. Cisplatin, Radiation and Adjuvant Hysterectomy Compared with Radiation and adjuvant hysterectomy for Bulky Stage Ib Cervical Carcinoma: *N Engl J Med* 1999; 340:1154-61.
 21. Thomas G. A randomized trial of standard versus partially hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent 5-fluorouracil in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998;69:137-45.