

Original

Epidemiología del cáncer de cérvix *in situ* e invasor en la provincia de Girona 1990-2004: incidencia, mortalidad, supervivencia e historial de cribado

Pilar Castro Marqueta^{a,*}, Judit Moreno-Crespi^{a,b}, Maria Buxó-Pujolràs^{c,d}, Marta Cervantes-Amat^{c,e}, Beatriz Pérez-Gómez^e y Rafael Marcos-Gragera^c

^a Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Girona, España

^b Institut Català d'Oncologia Girona, Girona, España

^c Unitat d'Epidemiologia i Registre de Càncer de Girona, Pla Director d'Oncologia, Departament de Salut, Institut Català d'Oncologia Girona, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Doctor Josep Trueta (IdIBGi), Girona, España

^d Departament de Ciències Experimentals i de la Salut, Universitat Pompeu Fabra, Grup de Recerca en Desigualtats en Salut (GREDS), Employment Conditions Knowledge Network (EMCONET), Barcelona, España

^e Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, CIBER en Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de marzo de 2010

Aceptado el 13 de julio de 2010

On-line el 3 de noviembre de 2010

Palabras clave:

Cáncer de cérvix
Cribado poblacional
Citología de cribado
Incidencia
Mortalidad
Supervivencia

RESUMEN

Fundamento y objetivo: La vigilancia epidemiológica del cáncer de cérvix (CC) debería extenderse desde el cribado hasta la mortalidad. El objetivo de este trabajo es proporcionar una visión global del CC en la provincia de Girona entre 1990-2004. Se trata de un estudio longitudinal que incluye la incidencia de carcinoma *in situ* (CISC) e invasor (CIC), mortalidad, supervivencia e historial de cribado (HdC) en 1/3 de las afectadas.

Pacientes y método: Se han calculado las tasas anuales y quinquenales de incidencia cruda y ajustada por edad de CISC, de CIC y de mortalidad, así como la supervivencia relativa a los 5 años. Se han utilizado modelos de regresión *Joinpoint* para estimar el porcentaje de cambio anual (PCA) y cambios de tendencia. Se han revisado las citologías de cribado.

Resultados: Se diagnosticaron 373 casos incidentes de CIC y 1.093 de CISC. Tras un ascenso inicial en la incidencia de ambos tipos, la tasa ajustada de CISC se estabilizó alrededor de los 28 casos por 100.000 y la de CIC descendió hasta 5,8 casos por 100.000 en el período 2000-2004. La mortalidad se ha mantenido estable y la supervivencia ha aumentado, aunque de forma no significativa. En los casos con HdC un 50% de las mujeres con CIC no tenía citología previa, en contraste con el alto porcentaje de mujeres con CISC que disponían de ésta (92% en 2000-2004).

Conclusiones: La incidencia de cáncer de cérvix está descendiendo en Girona, aunque los datos sobre HdC sugieren que ésta podría reducirse aún más.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

***In situ* and invasive cervical cancer epidemiology in the province of Girona, Spain 1990-2004: incidence, mortality, survival and screening history**

ABSTRACT

Background and objective: The epidemiological vigilance of cervical cancer (CC) should comprise from screening to mortality. The objective of the work is to show a global vision of CC in the Province of Girona (Spain) between the years 1990-2004. It is a longitudinal study that includes incidence for *in situ* (ISCC) and invasive (ICC) carcinoma of the cervix, mortality, relative survival rates and the screening history of 1/3 of the affected women.

Patients and method: The crude and the age-adjusted annual and five years incidence rates for ISCC and ICC and the mortality for ICC were calculated. Regression *Joinpoint* models were used to estimate the annual percentage change (APC) and the changes in the trend. The five-year relative survival rate was estimated. Cytology screening smears were reviewed.

Keywords:

Cervical cancer
Mass screening
Pap-Test
Incidence
Mortality
Survival

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pilarcastro.girona.ics@gencat.cat (P. Castro Marqueta).

Results: Three hundred seventy-three incident cases of ICC and 1,093 cases of ISCC were diagnosed. After an initial rise of the incidence in both types, the adjusted rate of ISCC stabilized around 28 cases per 100,000 and that of ICC declined to 5.8 cases per 100,000 women in the period 2000–2004. The mortality remained steady and the survival rate had a non-significant increase. In the cases with screening history almost 50% of the women diagnosed of ICC had no previous cytology in contrast with the high percentage of the women with ISCC that had it done (92% in 200–2004).

Conclusions: Cervical cancer incidence is decreasing in Girona, although the dates of the screening histories suggest that it can be further reduced.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Aunque, a nivel mundial, el cáncer de cérvix (CC) es una de las neoplasias más frecuentes y letales en las mujeres, en los países desarrollados su incidencia es baja. En Europa se estima que en 2006 este tumor fue el sexto cáncer más frecuente en mujeres en términos de incidencia y el octavo en mortalidad¹. Esto es debido, en gran medida, a la aplicación de medidas preventivas eficaces². El cribado periódico mediante citología ginecológica de cribado permite la detección de lesiones preneoplásicas de alto grado: carcinoma *in situ* (CISC), con una gran probabilidad de evolucionar hacia carcinoma invasor (CIC), así como la detección de tumores en estadios iniciales. En términos poblacionales, sin embargo, la efectividad de la citología en la disminución de la incidencia y mortalidad del cáncer de cérvix es mayor si se establecen programas poblacionales organizados³. La mayoría de los países desarrollados, incluyendo los países de la Unión Europea, ha establecido programas de cribado para esta neoplasia, aunque la mayoría se basa en el cribado oportunista menos eficiente y que presenta problemas de equidad⁴.

El carácter de tumor prevenible del CC hace que sea un objeto de interés preferente en salud pública. Consecuentemente, la vigilancia epidemiológica en el caso de este tumor debería proporcionar datos sobre el funcionamiento de los programas de cribado, información sobre la incidencia de lesiones preneoplásicas y neoplásicas en las mujeres de la población, así como cifras de mortalidad y supervivencia por esta causa. España presenta una de las tasas de incidencia ajustada a la población mundial de CC más bajas en Europa⁵.

En nuestro país el cribado de CC se incluye entre las prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud (SNS). Tiene, en general, carácter oportunista y el papel de la práctica privada en este ámbito es importante⁶; ambas cosas dificultan en gran medida disponer de información adecuada sobre esta práctica preventiva en las mujeres españolas. Tampoco son muchos los datos sobre lesiones preneoplásicas, ya que son pocos los registros de cáncer poblacionales españoles que proporcionan información sobre las mismas.

Desde sus comienzos, el Registro poblacional de Cáncer de Girona, que inició su andadura como registro específico de cáncer de mama y tumores del aparato reproductor femenino, ha prestado una especial atención al CC, aportando datos sobre incidencia de este tumor. Además incorpora, dentro de su rutina, la recogida de los datos sobre las mujeres con lesiones preneoplásicas, con cobertura completa para la región desde 1990. Su información se complementa con los datos disponibles en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta (SAP-HUGJT) (anteriormente Residencia Sanitaria General Álvarez de Castro). Desde 1990 este Servicio ha jugado un papel relevante en la asistencia ginecológica en Girona, diagnosticando más de un tercio de los casos de CISC y CIC incluidos en el Registro de Cáncer. Gracias a estas circunstancias, el objetivo de este trabajo es proporcionar una visión global de la epidemiología del CC en la

provincia de Girona para el período 1990–2004, presentando datos sobre la evolución de la incidencia de CISC y de CIC, las tasas de mortalidad y la supervivencia. Se aportan además datos sobre el historial de cribado de una parte importante de las mujeres con este tumor.

Material y método

Para este estudio longitudinal los datos de incidencia fueron proporcionados por el Registro de Cáncer de Girona, que cubre la provincia de Girona con un total de 687.331 habitantes según el padrón continuo de 2006. Una descripción más detallada del registro puede consultarse en el VIII volumen de *Cancer in Five Continents*¹. Se han incluido los casos incidentes de CIC –códigos 180 en CIE 9 y C53 en CIE 10– y los casos de CISC –códigos 233.1 en CIE 9 y D06 en CIE 10– diagnosticados durante el período 1990–2004. El número de personas a riesgo de la población residente en la provincia de Girona se ha obtenido a partir de las estimaciones post-censales y pre-censales proporcionadas por el *Institut d'Estadística de Catalunya*.

En el análisis de la mortalidad se utilizaron los registros individuales de defunciones certificadas como cáncer de cérvix, endometrio y útero inespecífico (UI) –códigos 180, 182 y 179 en CIE 8 y 9, y C53, C54 y C55 en CIE 10–, así como las estimaciones anuales de población femenina por edad para la provincia de Girona del Instituto Nacional de Estadística para el mismo período. El estudio de la mortalidad por CIC presenta un problema importante debido a la infracertificación de la mortalidad por esta causa. Para corregir los sesgos debidos a la mejora de la certificación, y siguiendo la estrategia propuesta por el Grupo de Cáncer de Cérvix de la International Agency of Research on Cancer (IARC), se han reasignado los casos de UI a cérvix o a endometrio utilizando las proporciones por grupos de edad de casos correspondientes a tumores de cérvix en las defunciones registradas en una población externa en la que la calidad de los datos está contrastada. Al igual que en otro de nuestros trabajos previos⁷, entre 1990 y 1999 se utilizaron las proporciones procedentes de Holanda, y desde el 2000, año a partir del cual la proporción de UI en España es inferior al 25%, los datos correspondientes al conjunto de las mujeres españolas utilizando el criterio propuesto por Loos et al⁸.

Se identificaron los casos diagnosticados de CIC/CISC por el SAP-HUGJT incluidos en el Registro de Cáncer durante el período 1990–2004. El historial de cribado de estas mujeres se obtuvo gracias al programa de control de calidad de la citología ginecológica que se aplica en este Servicio desde 1990, que incluye seguimiento prospectivo y retrospectivo de todos los casos con diagnóstico citológico (H-SIL+), según terminología del *The Bethesda System 2001* (TBS2001)⁹. Se han clasificado como citologías pertenecientes al proceso diagnóstico las que se han hecho durante los 3 meses previos al mismo, mientras que se han considerado como citologías de cribado aquellas realizadas con anterioridad a este plazo.

Análisis

Análisis de la incidencia y la mortalidad

Se calcularon medianas y rango intercuartílico de edad, así como tasas brutas y tasas ajustadas por edad con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%, usando la población estándar mundial para cada quinquenio¹⁰ y para el período total 1990-2004. Se utilizaron modelos de regresión *Joinpoint* para estimar los cambios de tendencia observada en las tasas estandarizadas a lo largo del tiempo mediante el software *Joinpoint* del *Surveillance Research Program of the US National Cancer Institute*¹¹.

En concreto, se han identificado los años donde se produce un cambio significativo en la tendencia temporal y se ha estimado la magnitud (aumento o descenso) en cada intervalo a través del porcentaje de cambio anual. Se ha establecido hasta un máximo de 3 puntos de cambio y una significación estadística del 5%.

Análisis de la supervivencia relativa

El seguimiento del estado vital de las pacientes necesario para el cálculo de la supervivencia se realizó mediante el seguimiento pasivo sistemático utilizando la información del Registro de Mortalidad de Cataluña (basado en los Boletines Estadísticos de Defunción) y el Índice Nacional de Defunciones. Todos los pacientes diagnosticados en 1990-2004 tienen un seguimiento de su estado vital hasta el 31 de diciembre de 2006. Para estimar la probabilidad de sobrevivir al tumor en ausencia de otras causas de muerte se ha calculado la supervivencia relativa (SR) mediante la aplicación *Web-Assisted Estimation of Relative Survival* disponible en la web del *Institut Català d'Oncologia* y que se basa en el método Hakulinen¹².

Análisis del historial de cribado

Se realizó un análisis descriptivo por quinquenios, calculando la proporción de casos de CIC y CISC de registro aportados por el SAP-HUGJT y, dentro de éstos, la proporción de mujeres en las que

existía evidencia de tener alguna citología de cribado, y la de las mujeres que exclusivamente tenían la citología diagnóstica. Se realizó un estudio descriptivo por diagnóstico histológico (*invasor/in situ*) y grupos de edad (< 25 años, 25-65, > 65 años [edades de corte para el inicio y finalización del cribado, si se ha cumplido adecuadamente el programa de cribado]) según la adecuación al Protocolo de las Actividades para el Cribado de Cáncer de Cuello Uterino en la Atención Primaria en Cataluña y citología de cribado. Para valorar la existencia de diferencias en la proporción de mujeres con citologías por estos grupos de edad se utilizó el test exacto de Fisher.

Resultados

La **tabla 1** resume los principales resultados en relación con la incidencia, mortalidad y supervivencia de los tumores estudiados.

Carcinoma *in situ* de cérvix

Durante el período 1990-2004, en Girona fueron diagnosticadas de CISC 1.093 mujeres. La mediana de edad al diagnóstico fue de 36 años (rango intercuartílico 31-43 años). En el último quinquenio (2000-2004) el número de casos nuevos fue de 482, con una tasa bruta de 33,54 y una tasa ajustada por edad de 28,06 por 100.000 mujeres-año. La incidencia del CISC se ha incrementado de forma clara y significativa durante el período 1990-1997, creciendo alrededor de un 24% anual (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 12,1-36,2). Sin embargo, a partir del año 1998 la tendencia se ha invertido, observándose un descenso en las tasas, no significativo, de un 3,2% anual (IC 95% -9,5-3,6) (fig. 1).

Carcinoma invasor de cérvix

Incidencia

Durante el período 1990-2004 se diagnosticaron 373 casos nuevos, con una mediana de edad al diagnóstico de 54 años (rango

Tabla 1
Incidencia del cáncer de cérvix *in situ* e incidencia, mortalidad y supervivencia del cáncer de cérvix invasor en la provincia de Girona (1990-2004)

		Cáncer de cérvix <i>in situ</i> (CISC)			Total
		1990-1994	1995-1999	2000-2004	1990-2004
Incidencia	N	165	446	482	1,093
	Edad, años: mediana (rango intercuartílico)	35 (30-42)	37 (31-44)	37 (31-43)	36 (31-43)
	TB (IC 95%)	12,92 (10,95-14,89)	33,70 (30,57-36,82)	33,54 (30,54-36,53)	26,82 (25,46-28,67)
	Tasa ajustada (IC 95%)	10,99 (9,27-12,71)	28,53 (25,83-31,23)	28,06 (25,51-30,61)	23,03 (21,64-24,42)
	PCA ₁₉₉₀₋₁₉₉₇		+ 23,6* (IC 95%: 12,1; 36,2)		
				PCA ₁₉₉₈₋₂₀₀₄	- 3,2 (IC 95%: -9,5; 3,6)
		Cáncer invasor de cérvix (CIC)			Total
		1990-1994	1995-1999	2000-2004	1990-2004
Incidencia	N	107	145	121	373
	Edad, años: mediana (rango intercuartílico)	55 (43-67)	54 (39-69)	52 (40-68)	54 (41-68)
	TB (IC 95%)	8,46 (6,87-10,05)	10,88 (9,10-12,66)	8,42 (6,92-9,92)	9,23 (8,29-10,17)
	Tasa ajustada (IC 95%)	6,26 (4,95-7,44)	7,58 (6,32-8,97)	5,77 (4,68-6,86)	6,50 (5,81-7,21)
	PCA ₁₉₉₀₋₂₀₀₄		-0,7% (IC 95%: -4,1; 2,8)		
		20% (IC 95%: -3,2; 48,8)	-4,6%** (IC 95%: -8,8; -0,2)		
Mortalidad	N [†]	48	49	53	150
	Edad: mediana (rango intercuartílico)	68 (56-79)	67 (52-81)	68 (53-81)	68 (54-80)
	TB (IC 95%)	3,71 (2,66-4,76)	3,64 (2,63-4,68)	3,63 (2,65-4,60)	3,66 (3,08-4,25)
	Tasa ajustada (IC 95%)	1,99 (1,36-2,62)	1,92 (1,29-2,54)	2,05 (1,43-2,68)	1,99 (1,63-2,36)
	PCA ₁₉₉₀₋₂₀₀₄		0,6% (IC 95%: -2,2; 3,5)		
SR	SR5%	66,20	59,70	72,30	65,02
	IC 95%	(57,2-76,7)	(51,8-68,7)	(64,3-81,4)	(60,1-70,6)

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: casos incidentes; N[†]: defunciones estimadas; PCA: porcentaje de cambio anual en el período especificado y su intervalo de confianza del 95%; SR5%: supervivencia relativa a los 5 años; Tasa ajustada: tasa ajustada por edad a la población estándar mundial por 100.000 mujeres-año; TB: tasa bruta por 100.000 mujeres-año.

*p=0,001; **p=0,04.

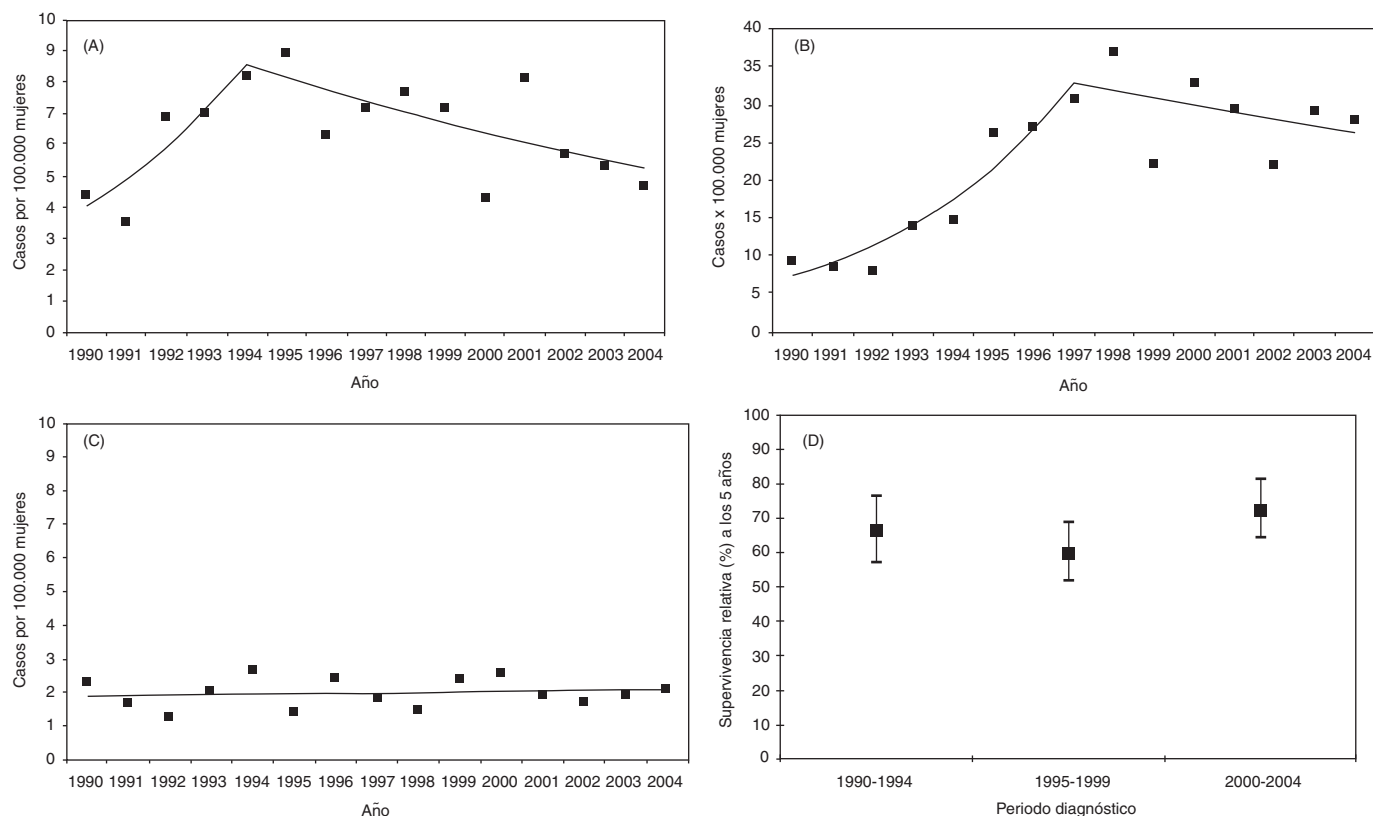


Figura 1. Tendencia de la incidencia del cáncer de cérvix invasor (A), *in situ* (B), mortalidad (C), tendencias de supervivencia relativa a los 5 años y su intervalo de confianza al 95% de las pacientes diagnosticadas de cáncer de cérvix, según el periodo diagnóstico (D). Girona 1990-2004.

intercuartílico 41-68 años). En el último quinquenio (2000-2004) el número de casos nuevos fue de 121, con una tasa bruta de 8,42 y una tasa ajustada de 5,77 casos por 100.000 mujeres-año. Durante el período 1990-1994 se observa un incremento no significativo en las tasas de un 20% en el primer quinquenio, posiblemente debido a la inestabilidad de las mismas en esos años por cambios organizativos en el registro más que a variaciones de la propia enfermedad; a partir de 1995, sin embargo, la incidencia desciende de forma significativa, con un porcentaje de cambio anual de 4,6% (IC 95% -8,8- -0,2) (fig. 1).

Mortalidad

En el período 1990-2004 se certificaron 103 fallecimientos en mujeres debidos a CC. Tras la reasignación de las defunciones por tumores de útero no especificadas, se estima que en Girona murieron unas 150 mujeres por esta causa en estos 15 años, con una mediana de edad de 68 años (rango intercuartílico 54-80 años). En este tiempo las tasas de mortalidad brutas y ajustadas han permanecido estables, con un aumento no significativo de un 0,6% anual (IC 95% -2,2-3,5) (fig. 1).

Supervivencia

A lo largo del período de estudio la supervivencia relativa a los 5 años de las mujeres con CIC ha pasado del 66,2% en el quinquenio inicial al 72,3% en el período 2000-2004, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas, ya que existe un solapamiento de los intervalos de confianza (fig. 1).

Historial de cribado

En la tabla 2 se muestra la distribución por quinquenios de los casos de CIC y CISC del Registro, los casos diagnosticados en el SAP-HUGJT y su historial de cribado. Desde 1990 el SAP ha diagnosticado más de una tercera parte de los casos del registro.

Este alto porcentaje es consecuencia de un cambio estratégico que se adoptó en la atención sanitaria en la región; este cambio se observa también en el marcado incremento en el número de citologías que se muestra en la figura 2. Este gráfico presenta la distribución por años del número de citologías ginecológicas (citologías de cribado + citologías diagnósticas) y del número de casos de CIC y de CISC diagnosticados en el SAP-HUGJT.

Se ha localizado al menos una citología considerada como de cribado, además de la citología diagnóstica, en algo más de la mitad de las mujeres con CIC diagnosticadas en este centro en los 15 años del estudio, encontrando además un ligero aumento de este porcentaje en el tiempo. Un segundo grupo de mujeres, que entre 1990 y 2000 suponen un 12% de los casos, sólo tienen en el hospital la citología que posiblemente fue el origen de su diagnóstico, pero no tienen historial previo de cribado. Finalmente, entre un 38 y un 44% de las mujeres diagnosticadas de CIC en este hospital durante este período no tienen ninguna citología registrada en el mismo.

El progresivo aumento en las citologías de cribado que se ha producido en Girona tiene su reflejo en la gran proporción de mujeres con CISC del SAP-HUGJT que tienen antecedentes de cribado en este centro sanitario; en el primer quinquenio suponían el 79,6% de todos los casos, y en el último se ha conseguido llegar hasta el 92,4% de todas las mujeres con este tipo de lesiones. En la tabla 3 se muestra la distribución de los casos de CIC y CISC diagnosticados en el SAP-HUGJT en función del historial de cribado por grupos de edad. No hay diferencias significativas en la proporción de mujeres con CISC (test exacto de Fisher: $p = 0,55$) o CIC (test exacto de Fisher: $p = 0,64$).

En la tabla 4 se muestra la distribución de todos los casos diagnosticados en el SAP del HUGJT, que tienen citología de cribado, en función del diagnóstico (CIC/CISC) y de las categorías de diagnóstico citológico adaptado a la terminología TBS2001⁹: H-SIL+, LSIL, Negativo. En 55 (85,9%) de los casos para el CIC y 242

Tabla 2
Casos de cáncer de cérvix invasor e *in situ* del Registro de Cáncer de Girona diagnosticados en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitari de Girona Josep Trueta, y su historial de cribado en dicho centro sanitario (1990-2004)

	1990-1994				1995-1999				2000-2004				1990-2004			
	CIC		CISC		CIC		CISC		CIC		CISC		CIC		CISC	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Total de casos registrados en el RCG	107		165		145		446		121		482		373		1093	
Casos diagnosticados en el SAP-HUGJT	35	100	59	100	50	100	140	100	43	100	171	100	128	100	370	100
Sin citologías	19	54	12	20	25	50	25	18	20	47	13	8	64	50	50	14
Alguna citología (cribado y/o citología diagnóstica)	16	46	47	80	25	50	115	82	23	53	158	92	64	50	320	86
Sólo citología diagnóstica	4	11	0	0	6	12	1	1	1	2	0	0	11	9	1	0

CIC: carcinoma invasor de cérvix; CISC: carcinoma *in situ* de cérvix; RCG: Registro de Cáncer de Girona; SAP-HUGJT: Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta.

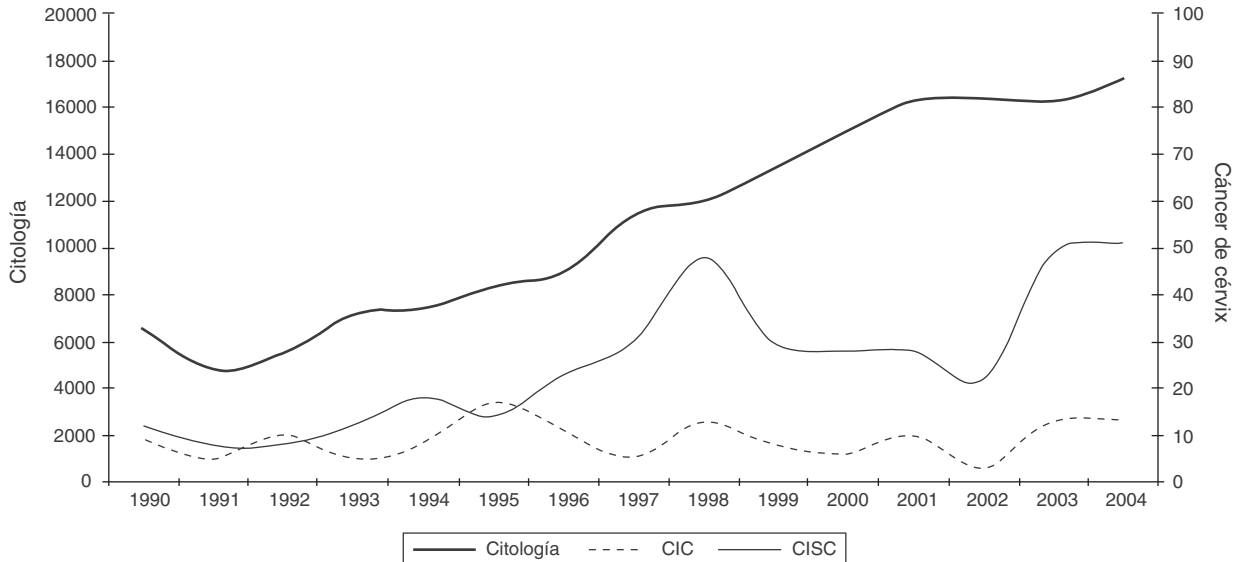


Figura 2. Número de citologías ginecológicas (citologías de cribado + citología diagnóstica) y número de casos de carcinoma invasivo de cérvix (CIC) y carcinoma de cérvix *in situ* (CISC). Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta (1990-2004).

Tabla 3
Distribución de los casos de carcinoma *in situ* de cérvix y de cáncer de cérvix diagnosticados en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta en función de la existencia de citología en el Servicio por grupos de edad, 1990-2004

Diagnóstico	Citología previa	< 25 años		25-65 años		> 65 años		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%
CISC	No	1	8	49	14	0	0	50	14
	Sí	12	92	298	86	10	100	320	86
	Total	13	100	347	94	10	100	370	100
CIC	No	0	0	45	48	19	56	64	50
	Sí	0	0	49	52	15	44	64	50
	Total	0	0	94	100	34	100	128	100

CIC: carcinoma invasor de cérvix; CISC: carcinoma *in situ* de cérvix; CIN2-CIN3.

Tabla 4
Distribución de 384 casos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta con citología de cribado en función del diagnóstico histológico y diagnóstico citológico adaptado a la terminología *The Bethesda System 2001* (TBS2001), 1990-2004

Diagnóstico citológico (TBS2001)	Diagnóstico histológico		Total
	CIC	CISC	
	N (%)	N (%)	N (%)
H-SIL+	55 (85,9)	242 (75,6)	297 (77,4)
L-SIL	4 (6,3)	60 (18,8)	64 (16,7)
Negativo	5 (7,8)	18 (5,6)	23 (5,9)
Total	64 (100,0)	320 (100,0)	384 (100,0)

CIC: carcinoma invasor de cérvix; CISC: carcinoma *in situ* de cérvix.

(75,6%) para el CISC de los casos que tenían citología de cribado el informe de la citología fue H-SIL+ y en 4 (6,3%) de los casos de CIC y 60 (18,8%) de los casos de CISC fue L-SIL. En 5 (7,8%) de casos para el CIC y 18 (5,6%) de los casos para el CISC el informe de la citología fue negativo para lesión escamosa intraepitelial o malignidad.

Discusión

Este trabajo muestra la evolución de la enfermedad neoplásica del cuello uterino en la provincia de Girona. En relación con la incidencia podemos diferenciar dos períodos: en los primeros años del estudio la mejora en la recogida de los datos en el Registro, coincidente con un llamativo incremento en el número de

citologías realizadas por el SAP-HUGJT, se traduce en un marcado aumento de las tasas de lesiones preneoplásicas y de tumores invasores, aunque siempre manteniendo cifras de incidencia bajas. En los últimos años, sin embargo, se produce un cambio de tendencia, encontrándose una estabilización de las tasas de CISC y un descenso significativo de las de CIC. Durante todo el período de estudio la mortalidad se ha mantenido en tasas muy moderadas, con valores similares a la media española⁷.

España ha sido tradicionalmente uno de los países con tasas de incidencia y de mortalidad por CC más bajas en Europa. Un análisis reciente de los datos de incidencia de CC del conjunto de los registros de cáncer poblacionales españoles muestra que, desde 1980, se ha producido un moderado descenso en la incidencia de este tumor^{1,13}, mientras la mortalidad también se ha reducido⁷. Dentro del país existe una marcada variabilidad geográfica, con tasas en Mallorca y en Canarias de entre 8 y 10 casos nuevos anuales por cada 100.000 mujeres, que duplican las encontradas en zonas como Navarra o Zaragoza¹. Girona se situaría en un nivel intermedio (6,5), siendo el CC el decimotercer tumor más frecuente en la mujer y representando el 2,06% de todos los cánceres incluidos en el Registro.

Sin embargo, a la hora de interpretar estos resultados deberíamos de tener en cuenta las siguientes limitaciones: en cuanto a la incidencia, tendríamos que ser cautelosos a la hora de interpretar las tendencias sobre todo del primer período debido a que éste se corresponde con el inicio del Registro y el aumento en la incidencia detectado podría corresponder, en parte, a un aumento en la exhaustividad en la recogida de la información. Por lo que se refiere a la mortalidad, ya se han comentado los problemas de la calidad de la certificación que nos han llevado a tener que reasignar los datos correspondientes a cánceres de útero de localización anatómica no especificada para evitar artefactos en la tendencia debido a la mejora de la información en el tiempo.

La supervivencia de las mujeres con CC ha aumentado en Girona, aunque de forma no estadísticamente significativa. A nivel europeo, los datos más recientes de supervivencia de base poblacional publicados corresponden a los datos del estudio EURO-CARE-4¹⁴, que abarcan el quinquenio 1995-1999 y muestran cifras similares a las encontradas en nuestra región para este mismo período. Existen diferencias en la supervivencia del CC en función del nivel socioeconómico¹⁵.

En relación con los antecedentes de cribado, disponemos de información sobre algo más de un tercio de los casos incidentes registrados entre 1990 y 2004. Nuestros datos sugieren que una parte importante de las mujeres con CIC no ha tenido citologías de cribado; no podemos descartar que hayan acudido a controles preventivos en otros centros sanitarios, pero llama la atención que más del 40% de las mujeres diagnosticadas en el SAP-HUGJT no tienen ni siquiera citología diagnóstica en este hospital. Este Servicio ha sido durante estos 15 años (1990-2004) el receptor de una gran parte de las citologías y biopsias ginecológicas realizadas en centros públicos. El número de citologías ginecológicas realizadas en el mismo ha ido aumentando a lo largo de estos años, ya que la extensión geográfica del cribado, con la apertura de nuevos centros de "atención a la mujer", ha ido acercando este servicio a poblaciones rurales y a niveles socio-económicos bajos. Por otra parte, ha aumentado la cultura sanitaria de la población. Sin embargo, el alto número de mujeres que no tienen ninguna prueba citológica en el centro que las ha diagnosticado sugiere que todavía los programas de cribado oportunista no están focalizándose en las personas que finalmente están desarrollando la enfermedad. La diferencia en la edad de diagnóstico entre CISC y CIC observada, aunque esperable de acuerdo con la lenta historia natural de la enfermedad, sugiere también que en los CIC muchas mujeres son diagnosticadas sin haber pasado por programas de cribado. Sería muy interesante disponer de los mismos datos que

recoge el SAP-HUGJT en los demás centros de la provincia para poder calibrar hasta qué punto este aspecto es o no cierto.

El fin último del cribado es disminuir la incidencia y mortalidad por CC. La historia natural de la enfermedad hace que estos beneficios no sean aparentes hasta al cabo de 20 o 30 años. Por ello es necesario considerar medios alternativos para calcular el impacto del cribado en una población usando términos sustitutos como la incidencia de carcinoma *in situ*¹⁶. La mayoría de los estudios epidemiológicos de cáncer^{17,18} analiza la incidencia del CC refiriéndose únicamente al carcinoma invasor. Sin embargo, las lesiones precursoras (como el CISC) se consideran lesiones preinvasoras y, por lo tanto, deben ser tenidas en cuenta en cualquier análisis de incidencia del CC en una población determinada¹⁹. El aumento en el número de citologías se relaciona con el aumento de casos de CISC detectados; tiene una máxima en el primer y segundo años de la apertura de un nuevo centro y en los años subsiguientes disminuye y se estabiliza; sin embargo, el número de casos de CIC diagnosticados se ha mantenido.

Otro de los factores a tener en cuenta es la proporción de población femenina inmigrante, procedente de países con altos índices de incidencia de CC y sin acceso al cribado, atendida en los últimos diez años del período (1995-2004). En la encuesta de Salud Pública de Cataluña de 2006²⁰ el 57,9% de las mujeres declara realizar citologías periódicas a partir de los 20 años. Un estudio realizado en España en 2005⁶ indica que el 75,6% de las mujeres encuestadas (entre 18 y 65 años) reconoce que se le ha practicado al menos una citología en los últimos 3 años, constatando diferencias de cobertura en mujeres mayores de 55 años (66%), en las que habitan en áreas rurales (66%), en las mujeres con un nivel socio-económico bajo (65%) y en ciertas Comunidades Autónomas.

El diagnóstico citológico referenciado (TBS2001) corresponde al diagnóstico más severo en las citologías de cribado realizadas en los últimos 5 años. Las anomalías celulares identificadas son de alto grado (H-SIL+) en 55 (93,2%) de los casos de CIC y en 242 (80,1%) de los casos de CISC y de bajo grado (L-SIL+) en 4 (6,8%) de los casos de CIC y en 60 (19,9%) de los casos de CISC. El diagnóstico citológico L-SIL en los casos de CIC y CISC puede deberse al espectro de lesiones que acompañan este tipo de tumor, aunque no se puede descartar un error de clasificación de las anomalías celulares. Cabe señalar que en 172 (34,5%) de los casos (47 casos de CIC y 125 casos de CISC) la primera citología es indicativa de lesión de alto grado (H-SIL+).

En esta serie los falsos negativos de la citología están en la parte baja de los estándares aceptados. Se ha realizado una revisión de las citologías de cribado con diagnóstico "Negativo" (n = 23). En 14 (60,9%) de los casos (5 casos de CIC y 9 de CISC) no se han observado anomalías celulares: se trata por lo tanto de fallos en la recogida de la muestra. En 9 (39,1%) de los casos (2 casos de CIC y 7 casos de CISC) se identificaron anomalías celulares de diferente grado: se trata por lo tanto de fallos en la lectura de la citología. La capacidad de la citología para identificar una lesión intraepitelial de alto grado: CISC y sus posibles falsos negativos, ha sido analizada por otros autores^{21,22} y también ha sido objeto de acerbos críticas²³.

El cribado poblacional para CC ha modificado sensiblemente la incidencia y la mortalidad de esta neoplasia cuando se ha aplicado de forma organizada²⁴, aunque su eficacia se reduce sensiblemente cuando el cribado es oportunista⁴ o falto del adecuado control²⁵. El historial de cribado de los casos de CC en una determinada comunidad permite identificar los fallos del programa de cribado, organizado u oportunista, y señalar las áreas de intervención para mejorar su eficiencia. En nuestro país, el modelo organizativo del cribado de CC ha comportado una falta de evaluación sistemática. Sólo hemos podido recoger dos estudios relacionados con el tema^{26,27}. Uno de ellos²⁶ analiza el historial de cribado de 104 casos de CIC en una zona geográfica predefinida. El 81,7% de los casos no

tenía ninguna citología previa, si bien las citologías realizadas en los 12 meses previos al diagnóstico se consideraron parte del proceso diagnóstico. El otro²⁷ evalúa la capacidad de diagnóstico de la citología en los 5 años previos al diagnóstico de 56 casos de CIC y 221 de CISC. A diferencia del anterior, todos ellos tenían al menos una citología previa.

Por otra parte, las diferencias de incidencia entre los diversos Registros de Cáncer de España no creemos que puedan atribuirse únicamente a diferencias en la intensidad de los factores de riesgo o a la proporción de población inmigrante, y cabe en parte atribuirlos a diferencias en la accesibilidad a los servicios de prevención. En un país que tiene descentralizados los Servicios de Salud en las diferentes Comunidades Autónomas, estas diferencias deben poder ser valoradas y corregidas. Por ello, la monitorización de la incidencia tanto del CIC como del CISC a través de un Registro Nacional de Cáncer de Cérnix permitiría la detección de inequidades en el acceso a los servicios preventivos de salud del CC y la evaluación de su corrección. Sin embargo, la extensión del acceso al cribado a toda la población de riesgo y el control de calidad de la metodología utilizada (citología, detección de virus del papiloma humano de alto riesgo o cualquier otro método) deben ser controlados a nivel regional a fin de asegurar que todos los casos detectados mediante el cribado reciben la atención sanitaria adecuada.

En España únicamente existe un programa organizado de cribado en la Comunidad Autónoma de Castilla y León²⁸. En Cataluña la prevención del CC se ofrece en los centros de asistencia primaria especializada para mujeres; el protocolo incluye la citología cervical y, desde el año 2007, la determinación de virus del papiloma humano de alto riesgo para mujeres sin cribado en los últimos 5 años. Las características organizativas varían por región y cada comunidad autónoma tiene recomendaciones propias, haciendo que sea difícil extrapolar los datos de cribado de este trabajo a otros contextos. En general, la población diana son las mujeres entre 25-65 años, aunque algunos protocolos recomiendan empezar a edades más tempranas. En cuanto a la periodicidad de las citologías, lo más común es cada 2 o 3 años después de 2 o 3 citologías negativas²⁹. La edad de finalización del cribado, a los 65 años cuando se ha cumplido adecuadamente el programa, no incluye a las mujeres de más de 65 años que no han sido adecuadamente cribadas. Estas recomendaciones están en consonancia con las de otros países europeos que tienen programas poblacionales organizados³⁰. Recientemente se han incorporado estrategias de prevención primaria mediante la vacunación contra el virus del papiloma humano; sin embargo, pasará tiempo hasta que estas medidas se transformen en cambio en la incidencia o la mortalidad por esta patología. En conclusión, este trabajo muestra la evolución temporal del CC en Girona. Las mejoras asistenciales y la detección precoz muy probablemente han contribuido a reducir la incidencia del CIC, aunque los datos sugieren que existen aún muchas oportunidades de mejora. Sin embargo, es difícil valorar en su justa medida la posible eficacia de las intervenciones preventivas del CC sin monitorizar de forma centralizada los datos relativos a cribado de cáncer de todos los centros sanitarios de la región.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. CANCERmondial. IARC Cancer Information Section. International Agency for Research on Cancer [consultado 4/11/2009]. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/>
2. Miller AB, Lindsay J, Hill GB. Mortality from cancer of the uterus in Canada and its relationship to screening for cancer of the cervix. *Int J Cancer*. 1976;17:602-12.
3. IARC Working Group on evaluation of cervical cancer screening programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293:659-64.
4. Miller AB. The (in)efficiency of cervical screening in Europe. *Eur J Cancer*. 2002;38:321-6.
5. Arbyn M, Raifu AO, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann Oncol*. 2007;18:1708-15.
6. Puig-Tintore LM, Castellsague X, Torné A, de Sanjosé S, Cortés 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;12:82-9.
7. Rodríguez-Rieiro C, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G, Pérez-Gómez B. Evolución de la mortalidad por cáncer de cérvix por regiones en España entre 1975 y 2004. *Med Clin*. 2009;133:41-6.
8. Loos AH, Bray F, McCarron P, Weiderpass E, Hakama M, Parkin DM. Sheep and goats: separating cervix and corpus uteri from imprecisely coded uterine cancer deaths, for studies of geographical and temporal variations in mortality. *Eur J Cancer*. 2004;40:2794-803.
9. 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;287:2114-9.
10. Doll R, Payne P, Waterhouse J. *Cancer incidence in five continents: A technical report*. Berlin: Springer-Verlag (for UICC); 1966.
11. Statistical Research and Applications Branch National Cancer Institute [consultado 4/12/2009]. Disponible en: <http://srab.cancer.gov/joinpoint>
12. Clèries R, Gálvez J, Ribes J, Melià A, Moreno V, Bosch F. Cálculo automatizado de la supervivencia relativa vía Web. El proyecto WAERS del Instituto Catalán de Oncología. *Gac Sanit*. 2005;19:71-5.
13. Pérez-Gómez B, Martínez C, Navarro C, Franch P, Galcerán 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.
14. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R, EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer*. 2009;45:931-91.
15. Brookfield KF, Cheung MC, Lucci J, Fleming LE, Koniaris LG. Disparities in survival among women with invasive cervical cancer: a problem of access to care. *Cancer*. 2009;115:166-78.
16. Baldwin P, Laskey R, Coleman N. Translational approaches to improving cervical screening. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:217-26.
17. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Barros-Dios XM, Borrás J, et al. International trends in incidence of cervical cancer: II. Squamous-cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2000;86:429-35.
18. 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;75:536-45.
19. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet*. 2004;364:249-56.
20. Enquesta de Salut de Catalunya 2006: Els catalans parlen de la seva salut i dels serveis sanitaris. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Salut; 2009.
21. Stuart GC, McGregor SE, Duggan MA, Nation JG. Review of the screening history of Alberta women with invasive cervical cancer. *Can Med Assoc J*. 1997;157:513-9.
22. 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;98:1292-4.
23. Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. *JAMA*. 1989;261:737-43.
24. Quinn MJ, Cooper N, Rachev B, Mitry E, Woods LM, Coleman MP. Survival from cancer of the uterine cervix in England and Wales up to 2001. *Br J Cancer*. 2008;99 Suppl 1:S59-62.
25. Murphy M, Campbell M, Goldblatt P. Twenty years' screening for cancer of the uterine cervix in Great Britain, 1964-84: further evidence for its ineffectiveness. *J Epidemiol Community Health*. 1987;42:49-53.
26. De Sanjosé S, Alejo M, Combalia N, Culubret M, Tarroch X, Badal J, et al. Historia de cribado en mujeres con cáncer infiltrante de cuello uterino [carta]. *Gac Sanit*. 2006;20:166-70.
27. Castro P, Marcos-Gragera R, López E, Sabrià J, Izquierdo A, Barceló C. Historial de cribado oportunista mediante citología cervical en 277 casos de carcinoma escamoso "in situ"/invasor de cérvix. *Prog Obstet Ginecol*. 2004;47:214-21.
28. Fernandez Calvo MT, Hernandez RA, Rosell AI. Cervical cancer screening in Spain. *Eur J Cancer*. 2000;36:2250-4.
29. Castells X, Sala M, Salas D, Ascunze N, Zubizarreta R, Casamitjana M. Reflexiones sobre las prácticas de diagnóstico precoz de cáncer en España. *Gac Sanit*. 2009;23:244-9.
30. Anttila A, Ronco G, Clifford G, Bray F, Hakama M, Arbyn M, et al. Cervical Cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer*. 2004;91:935-41.