

Cáncer de cérvix

Epidemiología, Patogénesis, Histología

Epidemiología

- * A nivel mundial, se presentan cada año unos 530,000 casos nuevos y 275,000 muertes. (Cervical Cancer Incidence, Mortality and prevalence worldwide in 2008, Globocan)
- * 86% de los casos de cáncer de cérvix se presentarán en países en vías de desarrollo (Human Papillomavirus and Related Cancers in the World. Summary Report 2010. WHO)

Epidemiología

- * En Centro América y Africa, el cáncer de cérvix es la primera cuasa de muerte por cáncer en mujeres. Tiene una incidencia aproximada de 17.8 por 100,000 y una mortalidad de 9.8 por 100,000. (Human Papillomavirus and Related Cancers in the World. Summary Report 2010. WHO)

Epidemiología

- * Edades:
 - * La edad promedio de presentación es a los 48 años.
 - * 0.1 por 100,000 se estima se presenta antes de los 20 años y 1.5 por 100,000 entre 20 y 24.
 - * Entre 30 y 80 años: de 11 a 15 casos por cada 100,000.

Cancer Statistics Review, 1975-2004. National Cancer Institute; Bethesda, MD 2007.

Epidemiología

- * Factores de riesgo
- * El cáncer de células escamosas, el adenocarcinoma y las lesiones escamosas intraepiteliales comparten los mismos factores de riesgo.
- * El HPV se encuentra presente en el 99.7% de los casos de cáncer.
- * Por lo tanto, los factores de riesgo se asocian a mayor riesgo de adquirirlo o respuesta inmune comprometida.

Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer

Epidemiología

- * Factores de riesgo
- * Inicio temprano de relaciones sexuales: riesgo de 1.5 si se inician entre los 18 y 21 y doble riesgo si se inician antes de los 18.
- * Múltiples compañeros sexuales: riesgo se duplica con dos a cinco compañeros y se triplica con seis o más.
- * Compañero sexual con múltiples compañeras o infección por HPV comprobada.
- * Historia previa de ITS (Chlamydia, Herpes)
- * Historia de neoplasia escamosa intraepitelial de vulva o vagina
- * Inmunosupresión (HIV, transplante de órgano, etc.)

Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. Berrington de González A, Green J, International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer

Patogénesis

- * HPV presente en 99.7% de los casos. (Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999;189(1):12.)

Patogénesis

- * El cáncer de cérvix se desarrolla en cuatro pasos:
- * Infección por HPV oncogénico del epitelio metaplásico de la zona de transformación.
- * Persistencia de la infección por HPV.
- * Progresión de un grupo de células epiteliales de infección persistente a precáncer.
- * Desarrollo a carcinoma e invasión de la membrana basal.

Human papillomavirus and cervical cancer. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Lancet. 2007;370(9590):890.

Patogénesis

- * Se estima que entre el 70 y 80% de la población habrá adquirido una infección por HPV antes de los 50 años. (Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM)
- * De más de 40 tipos de HPV identificados, unos 15 son oncogénicos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82. (Centers for Disease Control and Prevention. National Cancer Institute Factsheet. Human papillomavirus and cancer, June 2012)

Patogénesis

- * Tipos de HPV según histología del cáncer
- * Carcinoma de células escamosas– HPV 16 (59% de los casos); 18 (13%); 58 (5%); 33 (5%); 45 (4%)
- * Adenocarcinoma – HPV 16 (36%); 18 (37%); 45 (5%); 31(2%); 33 (2%)

Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Int J Cancer. 2011;128(4):927

Patogénesis

- * Mayoría de infecciones por HPV son transitorias. Cuando persisten, toma en promedio 15 años entre la infección inicial y el desarrollo de LEI de alto grado y cáncer invasivo.

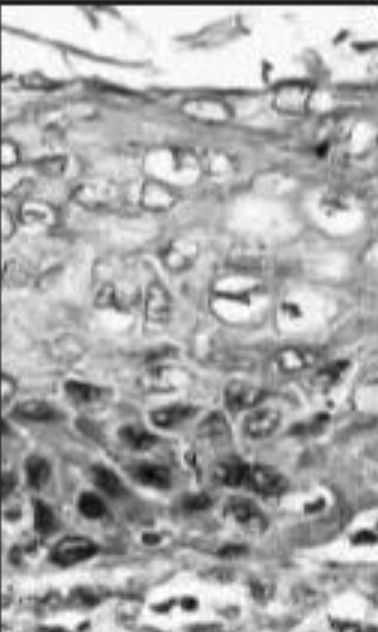
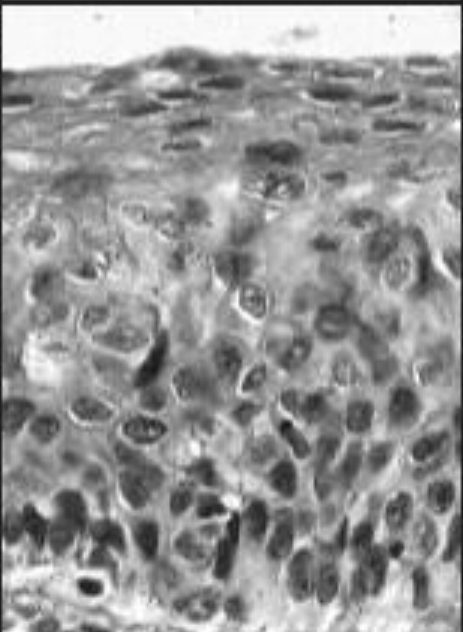
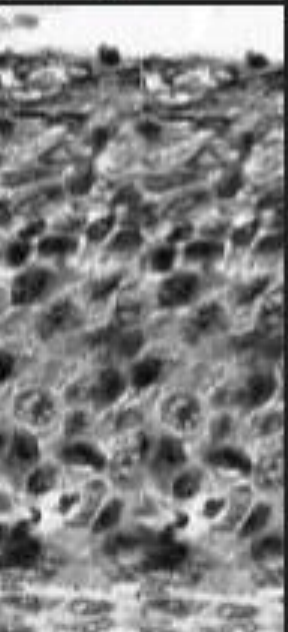

Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: a preview for gynecologic oncologists. Society of Gynecologic Oncologists Education Resource Panel Writing group, Collins Y, Einstein MH, Gostout BS, Herzog TJ, Massad LS, Rader JS, Wright. J. Gynecol Oncol. 2006;102(3):552.

Histología

- * Carcinoma de células escamosas – 69%
- * Adenocarcinoma (incluyendo el adenoescamoso) – 25%
- * Otras histologías – 6%

SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. National Cancer Institute; Bethesda, MD 2007.

Terminología e histología de la neoplasia escamosa intraepitelial

Bethesda Classification System ⁽¹⁾	Cytology	LSIL		HSIL	
	Histology	CIN 1	CIN 2	CIN 3	
Previous terminology		Mild dysplasia	Moderate dysplasia	Severe dysplasia	Carcinoma in-situ
Histologic images					

Solomon D, et al. JAMA 2002; 287:2114.

Tamizaje para cáncer de cérvix

Fundamentos y recomendaciones

Evidencia

- * Se debe entender que:
- * La eficacia de la citología nunca ha sido demostrada en un estudio randomizado.
- * El tamizaje para cáncer de cérvix es un campo que evoluciona continuamente, re evaluando el tamizaje con citología, pruebas para HPV, vacunas y nuevas tecnologías.

Screening for cervical cancer: Rationale and recommendations, UpToDate, Feb 15, 2013.

Evidencia

- * La mayoría de mujeres eliminarán la infección por HPV en los primeros 8 a 24 meses, especialmente adolescentes y mujeres jóvenes.

Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. N Engl J Med. 1998;338(7):423.

Evidencia

- * La progresión hasta cáncer cervical requiere infección persistente durante muchos años. Esta persistencia y el tipo de HPV son las dos determinantes más importantes en la aparición de LEI.

ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. Committee on Practice Bulletins—Gynecology Obstet Gynecol. 2012;120(5):1222.

Evidencia

- * El NIC 1 no se considera un precursor del cáncer cervical, usualmente se asocia a HPV de bajo riesgo. Solamente los casos persistentes por dos o más años en mujeres de 21 años o más, ameritan manejo.

Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, Miller S, Canjura-Clayton KL, Farhat S, Broering JM, Darragh TM. Lancet. 2004;364(9446):1678

Evidencia

- * Las LEI de alto grado (NIC 2 y 3) sí son consideradas pre cáncer. Aún así, hasta el 40% pueden resolver espontáneamente, especialmente en mujeres jóvenes.

Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review.
Ostör AG. Int J Gynecol Pathol. 1993;12(2):186.

Evidencia

- * Casos de cáncer invasivo representan fallas en el proceso de tamizaje más que fallas en la prueba. Más de la mitad de las mujeres que progresan a cáncer o nunca se habían realizado una citología, o lo habían hecho esporádicamente o no se la habían tomado en los últimos cinco años.

Risk factors for rapid-onset cervical cancer. Hildesheim A, Hadjimichael O, Schwartz PE, Wheeler CM, Barnes W, Lowell DM, Willett J, Schiffman M. Am J Obstet Gynecol. 1999;180(3 Pt 1):571.

Evidencia

- * Riesgos de “sobretamizar”:
- * Discomfort, no fácilmente medible, principalmente en adolescentes y mujeres mayores.
- * Altos niveles de ansiedad, especialmente en adolescentes y mujeres HPV positivas.

Psychological effects of a low-grade abnormal cervical smear test result: anxiety and associated factors. Gray NM, Sharp L, Cotton SC, Masson LF, Little J, Walker LG, Avis M, Philips Z, Russell I, Whyne D, Cruickshank M, Woolley CM, TOMBOLA group. Br J Cancer. 2006;94(9):1253.

Evidencia

- * Riesgos de “sobretamizar”: (cont...)
- * Mayor riesgo obstétrico: riesgo incrementado de parto prematuro (RR 2.59, 95% CI 1.80-3.72) y bajo peso al nacer (RR 2.53, 1.19-5.46) en mujeres conizadas.
- * Costos incrementados.

Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaïdis E. Lancet. 2006;367(9509):489.

Recomendaciones

- * No iniciar tamizaje antes de los 21 años, exceptuando en HIV, LES o tranplante de órgano.
- * Incidencia en adolescentes es muy baja, resolución espontánea a los tres años es muy alta, riesgo de consecuencias obstétricas posteriores es alto.

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. CA Cancer J Clin. 2012;62(3):147.

Screening for Cervical Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2012

ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. Obstet Gynecol. 2012;120(5):1222.

Recomendaciones

- * Descontinuar tamizaje a los 65 a 70 años, en mujeres que se han tamizado regularmente y no han tenido LEI de alto grado o HPV.
- * En mujeres que no se han tamizado o no lo han hecho regularmente, continuar tamizando, son uno de los grupos de riesgo a cáncer invasor.

Frequency of cervical smear abnormalities within 3 years of normal cytology. Sawaya GF, Kerlikowske K, Lee NC, Gildengorin G, Washington AE. *Obstet Gynecol.* 2000;96(2):219.

Recomendaciones

- * En mujeres que presentaron LEI de alto grado y regresó espontáneamente o se manejó adecuadamente, el tamizaje debe continuar por 20 años más, aunque en ese tiempo rebase los 65 – 70 años.

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. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, Garcia FA, Moriarty AT, Waxman AG, Wilbur DC, Wentzensen N, Downs LS Jr, Spitzer M, Moscicki AB, Franco EL, Stoler MH, Schiffman M, Castle PE, Myers ER, ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. CA Cancer J Clin. 2012;62(3):147.

Recomendaciones

- * Frecuencia de tamizaje:
- * La frecuencia de una prueba de tamizaje debe basarse en dos puntos:
 - * El tiempo que dura la fase preclínica de la enfermedad: 15 años para el cáncer de cérvix.
 - * La sensibilidad de la prueba: la sensibilidad de la citología es modesta

Determinants of cancer screening frequency: the example of screening for cervical cancer. Frame PS, Frame JS. J Am Board Fam Pract. 1998;11(2):87.

Recomendaciones

- * Frecuencia de tamizaje:
- * Así, se recomienda el tamizaje cada dos o tres años, no anualmente.
- * El tamizaje anual incrementa las intervenciones innecesarias.
- * El riesgo de presentar cáncer cervical con tamizajes cada año, dos años o tres años es de 0.04, 0.05 y 0.05 respectivamente.

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. CA Cancer J Clin. 2012;62(3):147.

Screening for Cervical Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2012

ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. Obstet Gynecol. 2012;120(5):1222.

Recomendaciones

- * Frecuencia de tamizaje:
- * Si la citología se combinara con prueba para HPV, el tamizaje puede espaciarse hasta cada cinco años.

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. CA Cancer J Clin. 2012;62(3):147.

Screening for Cervical Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2012

ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. Obstet Gynecol. 2012;120(5):1222.

Recomendaciones

- * Frecuencia de tamizaje:
- * En mujeres inmunocomprometidas o LEI de alto grado o cáncer in situ previo, continuar tamizaje anual.

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. CA Cancer J Clin. 2012;62(3):147.

Screening for Cervical Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2012

ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. Obstet Gynecol. 2012;120(5):1222.

Recomendaciones

- * Post histerectomía:
- * Estudio con más de 10,000 muestras de cúpula vaginal obtenidas de 6,250 mujeres:
 - * Uno por ciento de las muestras fueron reportadas anormales, con un valor predictivo positivo de CERO.

Cytopathological findings on vaginal Papanicolaou smears after hysterectomy for benign gynecologic disease. Pearce KF, Haefner HK, Sarwar SF, Nolan TE. N Engl J Med. 1996;335(21):1559.

Recomendaciones

- * Post histerectomía:
- * Por lo tanto, no se debe continuar tamizaje en mujeres post histerectomía por causas no relacionadas con cáncer de cérvix.

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. CA Cancer J Clin. 2012;62(3):147.

Screening for Cervical Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2012

ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. Obstet Gynecol. 2012;120(5):1222.

Recomendaciones

- * Post histerectomía:
- * Si se debe continuar el tamizaje en mujeres con histerectomía subtotal, antecedente de cáncer de cérvix o LEI de alto grado y en ¿HIV?.

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. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(3):147.

Screening for Cervical Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2012


ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 2012;120(5):1222.


Políticas de tamizaje en diferentes países

País	Edad de inicio	Edad final	Frecuencia
Australia	18-20	69	2
Bélgica	25	64	3
Canadá	25	70	3
Dinamarca	23	65	3
Finlandia	30	60	5
Francia	20	65	3
Alemania	20	NS	1
Islandia	20	69	2

Políticas de tamizaje en diferentes países

País	Edad de inicio	Edad final	Frecuencia
Irlanda	25	60	3
Italia	25	64	3
Holanda	30	60	5
N. Zelandia	20	69	3
Suecia	23	60	3
Reino Unido	25	64	3
EE. UU.	21	65	3
OMS	25	64	3

- 
- * Exceptuando Alemania, todos los demás países recomiendan frecuencia de toma entre 2 y 3 años.
 - * Exceptuando Australia, ninguno recomienda el inicio del tamizaje antes de los 20 años.
 - * La OMS recomienda el inicio a los 25, dejar de tamizar a los 64 y realizar la citología cada tres años.

- 
- * No hay prueba de tamizaje con sensibilidad perfecta...
 - * Prevenir todos los casos de cáncer de cérvix no es realista...
 - * Toda mujer debe tener un chequeo ginecológico anual, que incluya examen clínico de mamas, espéculo y examen bimanual, aunque no se tamize para cáncer de cérvix anualmente...

Screening for cervical cancer: Rationale and recommendations, UpToDate, Feb 15, 2013.

MUCHAS GRACIAS

