



La citología e histología cervical anormal y el Cáncer de Cervix

Alumno: Sanguineti, Jonas Martín

Tutor: Dr. Darío García

Fecha de presentación:

## **Resumen**

El siguiente estudio tiene dos propósitos: a) demostrar la eficacia de los métodos del PAP como screening en la detección de lesiones precursoras del cáncer de cérvix y b) establecer si el inicio temprano de las relaciones sexuales y el bajo nivel socio-económico son factores de riesgo.

Se utilizaron datos obtenidos de los archivos computarizados del Área de Prevención del Cáncer de Cérvix perteneciente al Ministerio de Salud Pública de la provincia de Entre Ríos, en la ciudad de Paraná, en el período comprendido entre el uno de enero y el treinta y uno de diciembre del 2004, tales datos incluyeron un estudio analítico-descriptivo en 7762 mujeres de 15 a 65 años o más de edad con diagnóstico histopatológico y/o citológico de alteración cervical.

Se dividió la población de nuestra muestra según el método de screening y/o diagnóstico implementado, según el grado de evolución de las alteraciones y según los grupos etáreos. También se la dividió a la población en dos grupos: pacientes de hasta los 49 años y los mayores de 50. Luego se seleccionaron las historias clínicas de dos hospitales y dos centros de salud. En un grupo se estudió y comparó el nivel socio económico y en el otro las relaciones sexuales a edades tempranas. Se utilizó el programa EPIINFO 6.4 para evaluar si los resultados eran significativos o no.

De las 7762 mujeres estudiadas, 7350 fueron por PAP, de las cuales 329 (4,5%) mostraron alteraciones citológicas y 412 fueron por Biopsias, de las cuales 83 (17,6%) mostraron cambios histopatológicos. La incidencia total de alteraciones fue del 5,3% en la muestra estudiada. A los alterados se los clasificó entre pacientes de alto y bajo riesgo de malignizar. Se obtuvo un total de 276 (83,9%) de bajo riesgo de malignizar de PAP y sólo el 15,1% (por PAP) había sido de alto riesgo de malignizar.

La franja etárea con más cantidad de alteraciones citológicas según PAP y Biopsias fue en primer lugar la de 25 a 29 años. Se observó que el 84,1 % de las alteraciones se encontraba en mujeres jóvenes (entre 15 y 49 años) y un 15,9% de alteraciones en las mayores de 50 años.

Los datos obtenidos en el estudio indican claramente que el métodos del PAP como screening en la detección de lesiones precursoras del cáncer de cérvix es eficaz y, además, que el inicio temprano de las relaciones sexuales y el bajo nivel socio-económico son factores de riesgo que influyen considerablemente en la génesis de esta enfermedad en un gran número de mujeres.

Los resultados de este estudio deberían ser de utilidad para establecer el rango de edades que se debería tener en cuenta para realizar una campaña de prevención y detección precoz en nuestro medio.

## **Introducción**

Se calcula que el Cáncer de Cervix es el segundo en incidencia a nivel mundial después del Cáncer de mama. Los métodos de screening (citología cervical) usados en todo el mundo y su confirmación mediante la histopatología (biopsia). Nos ayudan a confirmar ésta aseveración. Si no fuese por estos dos y otros métodos que también se utilizan (colposcopia, "cytobrush", etc.) hoy la incidencia del cáncer sería mucho más alta<sup>(1)</sup> Según un estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1985 “La mortalidad por carcinoma del cuello uterino en una población que nunca fue sometida a screening citológico es de 30/100.000, mientras que en la población en la que se efectuaron estudios de detección citológicos es de 4/100.000.” Esto nos demuestra los beneficios de la citología como screening en una población y de ahí surge la importancia de este trabajo.

Aquí también se tuvieron en cuenta algunos factores de riesgo como el bajo nivel socioeconómico de los pacientes y las relaciones sexuales a edades tempranas; como se cita en el texto “En la población de condición social baja el coito se practica a corta edad por varias razones: vida en común entre hombres y mujeres, breve período de dependencia de la familia, falta de guía familiar, madurez precoz forzada, falta de visión del futuro, la sexualidad vista como sustitución de otras actividades y de otros valores”. Intentamos demostrar que la frecuencia del cervicocarcinoma es mayor en las mujeres con vida sexual a edad temprana.

## Marco teórico

### La Citología Cervical Anormal y el Cáncer cervix

Los Cáncer cervicouterino ocupa el segundo lugar por orden de frecuencia en todo el mundo (6,41), su pico de incidencia es a los 51 años, con más de medio millón de casos nuevos al año y aproximadamente la mitad mueren por la enfermedad.

La mayor incidencia y mortalidad de esta patología se presenta en los países en vías de desarrollo donde los programas de detección precoz no han sido exitosos, por ejemplo la incidencia del cáncer de cer Israel es de 3 x 100 000, mientras que en Brasil es de 83,2 x 100 000. (7,41)

En la República Argentina las provincias más afectadas son: Salta, Jujuy, Formosa, Chaco, y Corrientes (8)

***Durante los últimos 50 años la tasa de incidencia en mortalidad del cáncer cervicouterino ha venido descendiendo en la mayor parte de los países desarrollados, gracias fundamentalmente a la aplicación de programas de prevención citológica (mediante el frotis cervical), en combinación con un seguimiento terapéutico adecuado permite reducir considerablemente las tasas de prevalencia y mortalidad.*** (9)

***La mortalidad por carcinoma del cuello uterino en una población que nunca fue sometida a screening citológico es de 30/100.000, mientras que en la población en la que se efectuaron estudios de detección citológicos es de 4/100.000.***

Por lo tanto, la disminución de la mortalidad se debe al éxito del diagnóstico temprano y del diagnóstico preclínico. El diagnóstico temprano del carcinoma invasor ha reducido el número de casos con enfermedad en fase avanzada y, en consecuencia, disminuido la mortalidad.(4). El diagnóstico preclínico mediante la prueba de Papanicolaou y colposcopia y el tratamiento del CIN han reducido el riesgo de

carcinoma invasor.<sup>(10)</sup> La efectividad y eficiencia de estos programas de detección precoz están relacionadas con la incidencia del tumor, la historia natural de la enfermedad la validez de la citología y las dificultades en la captación de los grupos de más riesgo y por tanto de mayor incidencia. <sup>(4,5)</sup> Con un seguimiento terapéutico adecuado permite reducir las tasas de prevalencia y mortalidad. <sup>(3,11)</sup>.

El Frotis Citológico puede revelar una lesión precancerosa, la displasia cervical, así como un cáncer in situ o un cáncer invasivo en sus primeras fases. El tratamiento de estas lesiones tempranas es sumamente eficaz, mientras que la enfermedad en sus fases más avanzadas puede ser mortal a despecho de cualquier tratamiento que se aplique. <sup>(11,12)</sup>

Hasta fines de la década del 60 el grupo etáreo de mayor prevalencia se encontraba entre los 50 y 65 años, donde los factores de riesgo estaban solamente vinculados al orden socioeconómico y a la multiparidad propia observadas en las zonas rurales.

Posteriormente, otros factores de tipo infeccioso y epidemiológicos, modificó el rango a edades mas bajas, puesto que, el virus HPV , surgió como un probable agente causal, **vinculado al inicio temprano de las relaciones sexuales** y las parejas inestables.<sup>(1,13)</sup>

Desde hace décadas se estudian los factores relacionados con el carcinoma del cuello uterino. En todas las mujeres con este tipo de carcinoma se encuentra uno o más de uno de una serie de factores de riesgo. Estos factores de riesgo son: **el inicio de relaciones sexuales a edad temprana (menor a los 18 años)** <sup>(14)</sup>; parejas sexuales múltiples <sup>(15)</sup>; embarazos múltiples; edad joven en el momento de tener el primer hijo; **estado socioeconómico bajo**; escasa higiene sexual.<sup>(2)</sup>

Todos estos factores están relacionados de manera directa o indirecta con la actividad sexual, lo mismo que el estado socioeconómico bajo.<sup>(44)</sup> Los sociólogos han

demostrado repetidamente la correlación lineal entre el inicio precoz de la actividad sexual y la condición social baja. En la población de condición social baja el coito se practica a corta edad, por varias razones: vida en común entre hombres y mujeres, breve período de dependencia de la familia, falta de guía familiar, madurez precoz forzada, falta de visión del futuro, la sexualidad vista como sustitución de otras actividades y de otros valores, la sexualidad considerada como un medio para la aceptación del medio, para obtener protección o como fuente de ingresos.

La relación de la neoplasia cervical con la actividad sexual queda demostrada por los siguientes puntos:

#### Factores etiológicos significativos en el carcinoma cervical

##### Actividad sexual temprana

*La frecuencia del cervicocarcinoma es mayor en las mujeres con vida sexual temprana, mientras que está prácticamente ausente en las mujeres sin actividad sexual. En las mujeres cuya actividad sexual comienza antes de los 17 años el riesgo es 5 veces superior con respecto a los controles (edad de la primera relación sexual mayor de 23 años).*

##### Parejas sexuales múltiples

La frecuencia del cervicocarcinoma como del CIN es mayor en las mujeres con parejas sexuales múltiples. El cervicocarcinoma es 4 veces más frecuente en las prostitutas. En las mujeres con parejas sexuales múltiples, (> 3), el riesgo es 3 veces y media superior con respecto a las que tienen una sola pareja.

##### Multiparidad

La frecuencia del cervicocarcinoma se incrementa con el aumento del número de partos.

##### Estado socioeconómico bajo

*La frecuencia del cervicocarcinoma es mayor en las comunidades de bajo nivel socioeconómico(26)*

#### Escasa higiene sexual

La anticoncepción de barrera disminuye el riesgo de cervicocarcinoma. La frecuencia del cervicocarcinoma es mayor en las mujeres cuyo compañero sexual no ha sido circuncidado.(12)

#### Pareja sexual en riesgo

Las mujeres de portadores de carcinoma del pene tienen un riesgo relativo 3 veces superior de cervicocarcinoma con respecto a los controles. Existe una elevada incidencia de cervicocarcinoma en la segunda mujer de hombres cuya primera esposa murió por causa de un carcinoma de cuello uterino.(15)

Todas las observaciones epidemiológicas, por lo tanto, indican a la neoplasia cervical como una enfermedad inducida por carcinógenos transmitidos por vía venérea. Esto condujo a la búsqueda de un posible factor de transmisión sexual.

El primero de los agentes carcinógenos considerados, históricamente hablando, sería el *esmegma*, que se considera capaz de determinar una cancerogénesis química sobre la base de la observación epidemiológica de la baja incidencia del carcinoma de cérvix la pareja sexual de hombres circuncisos. De modo tradicional dos grupos de población practicaban y practican aun hoy la circuncisión: los hebreos y los musulmanes. .

Pero mientras que en los hebreos la circuncisión se realiza al nacer el niño, en los musulmanes se practica en la época de la pubertad y a menudo en forma parcial. Ahora bien, la incidencia del carcinoma del cérvix, como del pene, resultaba baja con respecto a la población en general, en la población musulmana y todavía más baja en los hebreos. Algunos agentes infecciosos como, el *virus del herpes simple tipo 2 (HSV-2)* y

el *virus del papiloma humano (HPV)* mostraron una correlación con el carcinoma de cuello mientras que otros, como *Trichomonas* y *Treponema pallidum*, si bien asociados con frecuencia al carcinoma de cuello, sólo lo estaban en virtud de la promiscuidad sexual. (17)

En los Estudios epidemiológicos de “Muñoz y Cols”. se vio que el HPV se relacionaba en el 99,7 % de los casos de cáncer de cérvix (18).

### **Dado que el HPV es el principal factor de riesgo vamos a hacer una pequeña reseña sobre el mismo**

#### Epidemiología del HPV

La infección por el papilomavirus humano (HPV), es la enfermedad de transmisión sexual más común en el mundo; al menos el 60% de las mujeres con vida sexual activa menores de 35 años han tenido infección genital por HPV.

La prevalencia mundial de esta infección de transmisión sexual (ITS) oscila entre el 5% y el 40%, dependiendo del tipo de población estudiada y los métodos de detección.(19)

**La prevalencia de HPV también varía con la edad, siendo esta mayor en las pacientes menores de 25 años, donde alcanza hasta un 60% en comparación con la prevalencia en mayores de 34 años donde es aproximadamente del 25%.(20,21)**

#### Transmisión del HPV

Se considera al HPV una enfermedad transmisible desde el trabajo publicado por Barret y col en el año 1954, se estudiaron a las mujeres de hombres infectados con condilomas genitales que volvían de la guerra de Corea y se encontró que el 85% de mujeres libres de lesión desarrollaban condilomas acuminados luego de un periodo de 6 semanas a 8 meses de contacto sexual con dichos hombres.

#### Causalidad del HPV y Cáncer de Cervix

Se ha demostrado que el HPV es una causa necesaria para el desarrollo del cáncer de cérvix, pero no es suficiente, ya que solo una pequeña proporción de las mujeres infectadas por aquel desarrollan el cáncer, indicando que otros factores están involucrados en la progresión de la infección al cáncer. Otros estudios epidemiológicos avalan esta relación (“Muñoz y Cols..., encontraron HPV en el 99,7 % de los casos de cáncer de cervix).(18)

#### Patogénesis del HPV

El papilomavirus humano (HPV), pertenece a la familia Papovaviridae, sin cápsula, se reconocen 86 tipos los cuáles se establecen por diferencias en su DNA.(22,23).

#### Mecanismo de oncogénesis del HPV (Replicación):

El virus ingresa al epitelio a través de micro-lesiones e infecta las células del epitelio basal y allí se mantienen 50 a 100 copias de virus por célula; cuando se presenta la división celular una célula empieza a migrar hacia la superficie e inicia su proceso de diferenciación, lo cual es un problema para el virus que requiere de toda la maquinaria replicativa de la célula para la síntesis de su DNA, por lo cual el virus debe alterar la progresión de la fase G1 a la S para realizar su replicación en la capa granular y la síntesis de la cápside y amplificación de su DNA.

#### Se pueden clasificar según su capacidad de malignizar en:

Bajo riesgo ( 6, 11, 40, 42-45, 53-55, 57, 59, 61,67, 69, 71, 74, 82).

Alto riesgo ( 16, 18, 31-35, 51-52, 56, 58, 61, 66,68, 70, 73).(24)

#### Vacunación

El desarrollo de vacunas contra el PVH es muy importante, debido al bajo impacto de los programas de detección temprana en los países en desarrollo, donde la mortalidad por cáncer de cervix es un problema de salud pública y al alto costo de estos programas en países desarrollados.

Están en estudio dos tipos de vacunas: la terapéutica y la profiláctica.

Vacuna terapéutica: busca inducir una respuesta citotóxica en la célula T; Se busca tratar la célula<sup>(25)</sup>

Vacuna profiláctica: busca generar anticuerpos en las personas que no han tenido exposición al PVH, se basan en las proteínas L1 y L2, usando como vector proteínas similares al virus.<sup>(5,25)</sup>

Actualmente se están desarrollando estudios de fase III, con resultados preliminares muy alentadores.<sup>(25)</sup>

## **EL ESTUDIO CITOLÓGICO**

El estudio al microscopio de las células exfoliadas del aparato genital femenino es un complemento diagnóstico de primordial importancia en ginecología y obstetricia.

La principal utilidad de la citología exfoliativa ginecológica es la detección precoz de lesiones precursoras del carcinoma de cuello uterino. Mediante la organización de programas de detección masiva en mujeres asintomáticas, con el procedimiento de Papanicolaou y el tratamiento y control adecuado de los casos diagnosticados, se ha logrado, en algunos países del mundo, reducir la incidencia y, la mortalidad por cáncer invasor del cuello uterino.<sup>(16,17)</sup>

Aunque la proporción de falsos negativos de 20% para la detección de cáncer aparenta ser inaceptablemente alta, la prueba ha sido efectiva a pesar de sus limitaciones y el uso del PAP ha reducido la incidencia y la mortalidad en la mayoría de países que disponen de programas de detección de cáncer de cuello uterino con organización adecuada.<sup>(41)</sup>

La efectividad del PAP se atribuye al hecho que el cáncer cervical invasor requiere un promedio de 17 años para desarrollar a partir de una lesión de bajo grado. Si los PAPs son tomados anualmente es improbable que una neoplasia cervical no sea detectada durante el estadio precursor.<sup>(18)</sup>

El Papanicolaou identifica lesiones y alteraciones en las células, pero no el agente que las causa. Si es negativo, no significa que no tenga la infección ya que el exámen tiene una posibilidad de acierto del 60% 70% es decir, que de 100 mujeres que están enfermas, con este exámen se detectan solo 60 mujeres. Realizándolo una vez al año aumentaremos en un 10% la eficiencia cada vez que lo repetimos hasta un máximo de 80%. También nos da otra información como las infecciones, por ejemplo: hongos, tricomonas y otros. Debe realizarse desde el inicio de la actividad sexual y hasta los 65 años.

El exámen citológico cervical se basa en la exfoliación espontánea o inducida de células normales o patológicas del cuello del útero.

La obtención del *frotis cervical* se realiza con control visual, después de introducir el espéculo, con un hisopo o cepillo endocervical y con espátula de Ayre clásica o modificada.

Obtención con hisopo:

la obtención se efectúa con un palito de madera de 20 cm., provisto de un algodón enrollada en uno de sus extremos. Se introduce el hisopo, preferentemente humedecido, en el canal cervical y se le imprime un movimiento circular que permite recoger moco y células endocervicales y metaplásicas, o no, de la unión escamocilíndrica que, sobre todo en las mujeres menopáusicas, sobresale fácilmente con respecto al orificio externo. El material se "extiende" después sobre un portaobjetos de vidrio limpio, con un movimiento contrario al utilizado para la obtención de la muestra.

La precisión del diagnóstico oncológico por medio de la muestra endocervical mejora si se utiliza el "cytobrush"<sup>(27,28,29)</sup>, pequeño cepillo de naylon que por su flexibilidad penetra con mayor facilidad en el canal cervical, y también provoca mayor sangrado y haciéndolo girar en el canal cervical se obtiene material endocervical adecuado. Según

Dotters (28), sólo el 1,4% de los frotis endocervicales obtenidos con cytobrush no contiene células endocervicales, contra el 19% de los frotis endocervicales obtenidos con el hisopo de algodón.

La presencia de células endocervicales o moco, o de ambos, con células metaplásicas de la unión escamocilíndrica, condiciona la adecuación del frotis para la interpretación citooncológica (30)

La definición de los criterios de inadecuación de una prueba de Papanicolaou es discutida en la literatura internacional.

*Obtención de la muestra con espátula:*

Para la obtención de la muestra se usa la espátula de Ayre; se hace girar el borde de la parte acanalada de la espátula, apoyada en el exocérvix, recogiendo así el material de esa región y en parte de la unión escamocilíndrica. La maniobra exfoliativa puede ser a veces traumática y producir hemorragia.

*En la actualidad se utiliza un método mixto de obtención de la muestra endocervical y exocervical.*

Algunos autores sugieren, sobre todo en campañas masivas en las cuales el personal se encuentra solo en el momento específico de obtención de las muestras, usar espátulas modificadas que permiten obtener muestras exocervicales y endocervicales con un solo instrumento.

La obtención de la muestra citológica endocervical y exocervical deberá ser efectuada en la mujer en fase ínter menstrual, que no haya realizado, en las 24 horas anteriores, lavados vaginales, terapia intravaginal ni haya mantenido relaciones sexuales.

Las muestras del material recolectado se extienden rápidamente sobre un solo portaobjetos, aunque separadas. Por lo tanto, el portaobjetos se divide en dos mitades longitudinales, en una de las cuales se extiende el material endocervical y en la otra el

exocervical.

Los portaobjetos se deben fijar inmediatamente en una mezcla por partes iguales de alcohol y *éter* o en alcohol etílico al 95% solamente, donde deben mantenerse no menos de 15 minutos y no más de 10 días. Se debe evitar en absoluto la desecación al aire, por cuanto ésta provoca artificios en el preparado. Para mayor comodidad y facilidad de transporte se pueden fijar también con rocío fijador, manteniendo el chorro a una distancia de cerca de 10 cm. del portaobjetos. Estos rocíos fijan mediante su contenido de etanol, pero *como* a veces el alcohol es escaso pueden provocar alteraciones de las células.

En el laboratorio de citopatología se colorean los preparados citológicos con el método de Papanicolaou. La respuesta del laboratorio de citopatología se sintetizaba, antiguamente, en las 5 clases de Papanicolaou.

Muchos laboratorios de citología con el tiempo fueron sustituyendo la clasificación de Papanicolaou, una clasificación numérica que no permitía establecer una correlación citológica y clínica.

Con el fin de eliminar este caos, en marzo de 1988 se efectuó en el National Cancer Institute de Bethesda una reunión de expertos en colpocitología y patología cervical, con el objeto de elaborar una clasificación citopatológica usando una terminología estandarizada.

De esta reunión surgió una clasificación de citología cervico l denominada *Bethesda System*.

El texto del primer trabajo fue publicado en agosto de 1989 en JAMA<sup>(31)</sup>. En los tres años siguientes a su publicación el Bethesda System fue aceptado favorablemente en los EE.UU.<sup>(32,25,47)</sup>, aunque con algunas excepciones<sup>(28)</sup>, y también en Europa con excepción de Inglaterra.

Una segunda conferencia sobre el Bethesda System se efectuó en abril de 1991 para mejorar, sobre la base de las críticas y sugerencias, la clasificación. El Bethesda System se publicó en JAMA<sup>(33)</sup> y en Acta Cytologica en 1992.<sup>(34)</sup>

Las características del Bethesda System son las siguientes:

- 1) Eliminación de la clasificación numérica de Papanicolaou.
- 2) Valoración de la adecuación del preparado citológico.
- 3) Uso de una terminología diagnóstica precisa para facilitar la comunicación entre el citólogo y el clínico.
- 4) Introducción del término "lesión pavimentosa intraepitelial" en sustitución del término "neoplasia intraepitelial".
- 5) Clasificación de las anomalías citológicas en tres categorías:
  - células pavimentosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS)
  - lesiones intraepiteliales pavimentosas de bajo grado (SIL de bajo grado);
  - lesiones intraepiteliales pavimentosas de alto grado (SIL de alto grado )

*La categoría ASCUS* está limitada a los frotis que contienen células anormales de significado desconocido.

*La categoría SIL de bajo grado* comprende la displasia leve/CIN I tanto como las alteraciones celulares debidas al virus de papiloma (HPV). Esto obedece a dos razones:

- 1) es difícil si no imposible para el citólogo distinguir una infección por HPV de un CIN I;
- 2) las modificaciones celulares provocadas por HPV progresan hacia la neoplasia intraepitelial en un porcentaje casi igual <sup>(35)</sup> al de las lesiones que, clasificadas como CIN I, progresan hacia una displasia severa/CIS.<sup>(36)</sup>

La categoría SIL de alto grado comprende la displasia moderada/CIN II, la displasia

grave/CIN III y el carcinoma in situ/CIN III. Esto es así porque el diagnóstico de CIN II y de CIN III no siempre es reproducible, o porque combinar CIN II y CIN III en la denominación de "alto grado" reduce la eventual discordancia entre los hallazgos citológicos y los hallazgos histológicos, o en fin, porque el tratamiento del CIN se efectúa sobre la base de su localización y no de su grado de gravedad.

La verdadera innovación del Bethesda System consiste en considerar como *lesiones intraepiteliales de bajo grado* ya sea a las alteraciones celulares debidas al virus de papiloma (HPV) como a la displasia leve/CIN I, y unificar con el término de *lesiones intraepiteliales de alto grado* la displasia moderada/CIN II, la displasia grave/CIN III y el carcinoma in situ/CIN III.

### **Causas de falsos negativos**

Las causas probables de falsos negativos en citología (presencia de carcinoma o sus precursores con prueba de Papanicolaou negativa) son, de acuerdo con el Informe Walton<sup>(37)</sup>, las siguientes:

1. *Errores en los datos del frotis cervico l cometidos por el personal de secretaría*
2. *Obtención inadecuada o impropia de la muestra*
3. *Presencia de sustancias interpuestas*
4. *Problemas técnicos: Fijación inadecuada del frotis*
5. *Errores en la lectura.*

La manera más prudente de proceder es efectuar la colposcopia de todas las lesiones, sean ellas de bajo grado o de alto grado.

### **BIOPSIA**

El control histológico de la patología cervical se efectúa mediante la obtención de muestras para biopsia: el diagnóstico final de malignidad o benignidad depende, en

consecuencia, del examen histológico.

La biopsia puede ser de dos tipos:

Exocervical

- a) biopsia guiada con colposcopia;
- b) biopsia guiada con pinza para biopsia;
- c) biopsia múltiple con pinza para biopsia en los cuatro cuadrantes;
- d) biopsia en cono.

Endocervical

- a) raspado del canal cervical sin narcosis;
- b) examen fraccionado del canal cervical y de la zona correspondiente al orificio cervical interno.

Biopsia guiada con colposcopia

Es de hacer notar que las expectativas diagnósticas son tanto más elevadas cuanto más se pueda observar la muestra obtenida. La biopsia guiada con colposcopia permite biopsiar zonas francamente neoplásicas o sospechosas colposcópicamente, respetando zonas no sospechosas durante el método.

Para este tipo de biopsia se utilizan pinzas a pistola, que permiten la extracción de piezas pequeñas y finas bajo observación y guía colposcópica. Sin embargo, la biopsia guiada con colposcopia presenta algunas limitaciones que derivan del hecho de que el CIN puede estar localizado también, o solamente, aunque esto es raro, en el canal cervical, y por lo tanto no puede ser explorado colposcópicamente. En el caso de discordancia entre el examen citológico y el examen histológico, es necesario por lo tanto proceder siempre al raspado del canal cervical o, cuando se dispone de instrumental, a la extracción de la muestra de ese sitio.

Biopsia guiada con pinza para biopsia

No siempre es posible efectuarla. Se observa con el colposcopio la zona que se va a biopsiar y se efectúa entonces la biopsia a simple vista sobre la zona interesada.

#### Biopsia múltiple en los cuatro cuadrantes

La biopsia de los cuatro cuadrantes es, sin duda, un tipo de biopsia que debería abandonarse, porque determina lesiones amplias y sangrantes y porque, no obstante su amplitud, presenta riesgo, de obtener muestras de zonas no significativas.

#### Biopsia en cono

La conización es tanto diagnóstica como terapéutica. Consiste en la extirpación de un cono de tejido del orificio cervical externo. En las mujeres en edad fértil la unión escamocilíndrica se encuentra próxima al orificio externo por lo que no hay que profundizar tanto en cono y en las mujeres menopáusicas la unión escamocilíndrica es alta, el cono debe ser profundo.

#### Raspado del canal cervical sin narcosis

EL raspado del canal cervical es teóricamente posible en consultorio externo, sin narcosis: pero esto en las multíparas, o sea en mujeres con un orificio externo del canal cervical agrandado y complaciente, que permite la introducción de la cureta, sin tener necesidad de dilatarlo antes con una bujía de Regar. Para efectuar la obtención de la muestra endocervical también es necesario fijar el cuello uterino con una pinza con ganchos. Se introduce entonces la cureta por espacio de 2-3 cm. y se efectúa, con suavidad y energía, un raspado de la pared anterior, lateral y posterior.

#### Examen fraccionado del canal cervical

El examen se realiza con narcosis. Se procede a una dilatación con la bujía de Regar. Considerando que el canal cervical tiene la forma de un embudo alargado con sus dos extremos (orificio externo y orificio interno) reducidos, la bujía de Regar N° 4 dilata el canal pero no el orificio interno. Por lo tanto, el instrumento se detiene en este punto.

Se realiza la extracción de la muestra de biopsia con una cureta afilada, que se hace correr por separado sobre las cuatro paredes del canal.

Recomendaciones al efectuar una biopsia: en primer lugar, es preciso recordar que el epitelio atípico es más frágil que el normal y se destaca más fácilmente del tejido conectivo subyacente; además, las células se separan con mayor facilidad. En los cortes histológicos el espesor del epitelio atípico varía entre 250 y 500 micrones, es decir, menos de medio milímetro. Este epitelio delgadísimo cubre el tejido conectivo fibroso denso subyacente, sin que exista estrato intermedio; maniobrando la pinza de biopsia sin atención se pueden producir más daños en este frágil epitelio que en el epitelio normal. Los traumatismos que experimenta el fragmento de tejido biopsiado pueden alterar la morfología celular, lo que hace difícil la valoración histológica y es necesario recordar que siempre hay que sumergir la pieza en el fijador inmediatamente después de biopsiada. (38)

## **Objetivos**

*Los objetivos del presente trabajo son:*

- Observar en los Centro de Salud y Hospitales de la Ciudad de Paraná, Provincia de Entre Ríos cuales son las alteraciones más frecuentes del Cérvix, encontradas en los PAP y Biopsias.*
- Demostrar la eficacia de los métodos de screening y/o detección del Cáncer de cerviz en la Ciudad de Paraná.*
- Discriminar cuales son las alteraciones más frecuentes encontradas en los Papanicolaou y Biopsias y si dichas alteraciones son detectadas en estadios iniciales(indiferenciado o Sil bajo grado) de la patología como para poder tratarlas o son detectadas en estadios tardíos ( Sil de alto grado, Carcinoma Inv. o Adenocarcinoma ).*
- Detectar el grupo etáreo en el que prevalece la mayor incidencia de citologías alteadas.*
- Individualizar la posible población blanco de una campaña de detección del cáncer de Cérvix en nuestro medio.*
- Demostrar la incidencia de ciertos factores de riesgo como el nivel socioeconómico bajo y el inicio de relaciones sexuales a edades tempranas.*

## **Materiales y métodos**

Se ha realizado un estudio analítico, descriptivo y de corte transversal en **7762** mujeres de 15 y 65 años de edad o más , con diagnóstico histopatológico y/o citológico de alteración cervical ( Indiferenciado, Sil de bajo grado, Sil de alto grado, Carcinoma Invasor y Adenocarcinoma ), datos obtenidos de los archivos computarizados de Salud Pública del Área de Prevención del Cáncer de Cervix con información de todos los Papanicolaous y Biopsias realizados en los Centros de salud (*Alcain, Antártica Arg., Antonini, Balbi, Belgrano, **El Brete**, E. Zeballos, Carrillo, C/Avellaneda, Corrales, Charrua, **D. Angelo**, Grieson. C, Hna./ Catalina, Malvinas Arg., Newbery J., Osinalde, Pagani, Puerto Viejo, Reinoso, Santa Lucía, Seling Golding, Toma Nueva*); y Hospitales, ( Hosp. San Martín, Hosp. San Roque, **Dogmagk, Illía**) de la ciudad de Paraná. Estos pacientes asistieron a la consulta de Toco-Ginecología en alguna de dichas instituciones, en el periodo comprendido entre el primero de enero y el treinta y uno de diciembre del año 2004.

Los frotis de las pacientes con células endocervicales y las biopsias se seleccionaron en el Laboratorio de Investigación de los Hospitales San Martín y San Roque de la ciudad de Paraná

Se dividió la población de nuestra muestra según el método de screening y/o diagnóstico implementado, el grado de evolución de las alteraciones, los grupos etáreos cada 5 años. También se la dividió en dos grupos: pacientes de hasta los 49 años y los mayores de 50.

Luego se seleccionaron las historias clínicas de los hospitales Illía y Dogmagk y de los Centros de Salud El Brete y D. Angelo. En un grupo se estudió y comparó el nivel socio económico y en el otro las relaciones sexuales a edades tempranas para determinar si son factores de riesgo para el cáncer de cervix.

**Resultados:**

Se estudiaron 7762 mujeres, de éstas, 7350 fueron por PAP. Los resultados determinaron que 329(4,5%) mostraron alteraciones citológicas y el resto por biopsias, que de 412, mostraron cambios histopatológicos 83 (17,6%).

1) Total de PAP y Biopsias de mujeres de Paraná entre 15 y 65 años

En estos gráficos queda representada la importancia del estudio citológico y histopatológico del cervix y podemos ver que gracias a estos métodos en esta muestra se logró la detección de 389(4,5%) pacientes por PAP y 83(17,6%) por Biopsia con alteraciones, dando un total de 412.

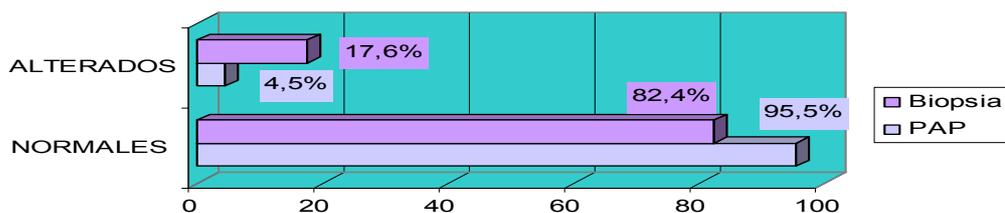
Tabla

1: de	PAP Y BIOPSIAS	PAP		BIOP		TOTAL
		Total	%	Total	%	
	NORMALES	6961	95,5	389	82,4	7350
	ALTERADOS	329	4,5	83	17,6	412
	<b>TOTAL DE PAP Y BIOPSIAS</b>					<b>7762</b>

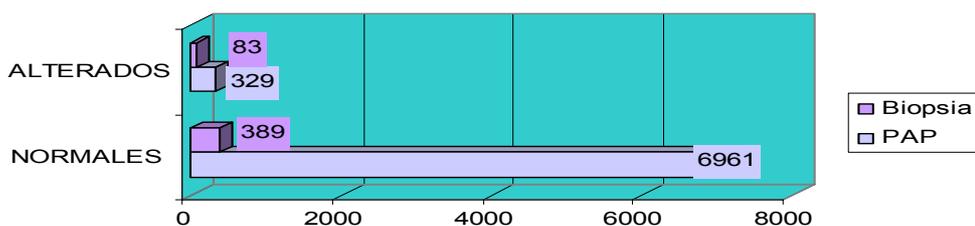
Total  
PAP y

Biopsias normales y alterados

**Comparacion entre el total de PAP y Biopsias normales y alteradas**



**Comparacion entre el total de PAP y Biopsias normales y alteradas**



Prueba Chi-cuadrado  $P:<0,0001$

Esta prueba demuestra que es mínima la probabilidad de que las diferencias entre las proporciones de alteraciones detectadas por PAP y las alteraciones detectadas por biopsia se deban al azar.

2)Total de PAP y Biopsias alterados

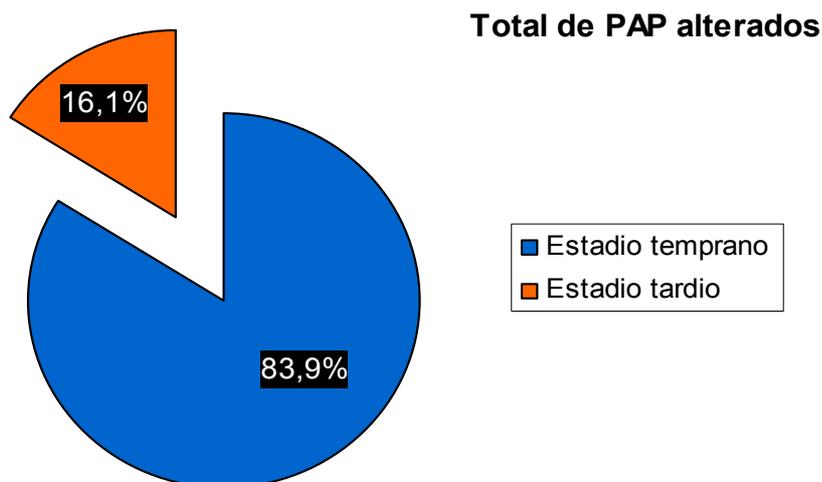
De los cuales 143 por PAP y 2 por Biopsia eran Indiferenciados, y 133 por PAP y 28 por Biopsias eran de SIL de bajo grado dando un total de 276 (83,9%) de PAP y 30(36,1%) de Biopsias en un estadio temprano.

Tabla 2: PAP y Biopsias alteradas.

ALTERADOS	PAP	Biopsias	% de PAP	% de Biopsias
-----------	-----	----------	----------	---------------

Estadio temprano	276	30	83,9	36,1
Estadio tardío	53	53	16,1	63,9
Total	329	83	100,0	100,0

También podemos ver la importancia, ya que el 83,9% fue detectado en estadios tempranos a diferencia de la biopsia que solo el 36,1% fue detectado en estadio temprano, pero hay que tener en cuenta que muchas de estas biopsias habían sido detectadas precozmente por el PAP y de ahí su indicación.



### 3) Incidencias de las patologías halladas

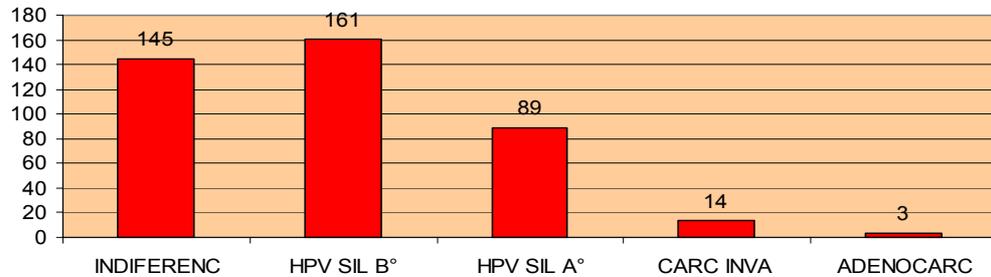
En las tablas y gráficos siguientes se representa la totalidad de modificaciones a nivel citológico (PAP) e histopatológico (Biopsia). Los resultados fueron, teniendo en cuenta solos los PAP y Biopsias alteradas: Indiferenciado 145 (35,2%), HPV SIL Bajo Grado 161 (39,1%), HPV SIL Alto Grado 89 (21,6%), Carcinoma Invasor 14 (3,4%) y adenocarcinoma 3 (0,7%).

Tabla 3: Estadío de las patologías según PAP y Biopsias.

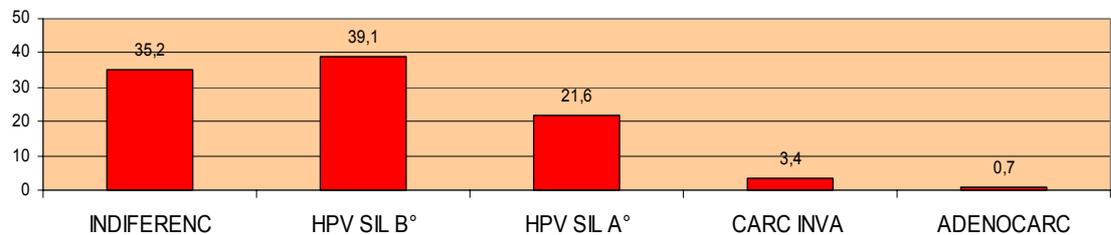
Resultados	PAP	BIOP	TOTAL	%
------------	-----	------	-------	---

INDIFERENC.	143	2	145	35,2
HPV SIL B°	133	28	161	39,1
HPV SIL A°	48	41	89	21,6
CARC INVA	5	9	14	3,4
ADENOCARC	0	3	3	0,7
Total	329	83	412	100

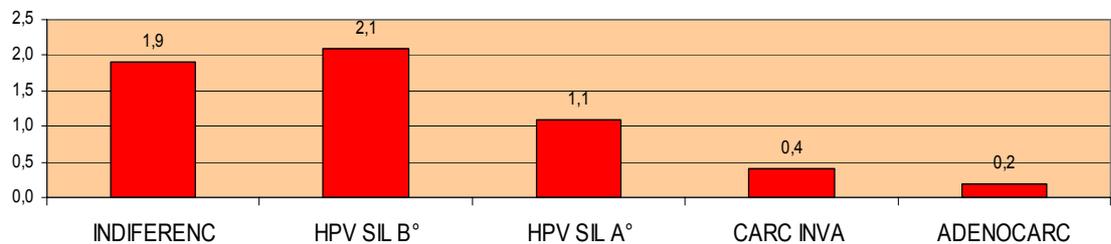
Numero total de alteraciones según PAP y Biopsia



Porcentaje de Incidencia considerando unicamente los PAP y Biopsias alterados



Porcentaje de Incidencia considerando el numero total de PAP y Biopsias alterados



Y teniendo en cuenta el número total de PAP y biopsias los resultados fueron:

El Sil de bajo grado primero con el 2,1%, Indiferenciados segundo con el 1,9%, luego el Sil de alto grado con el 1,1% y como menos frecuentes el carcinoma Inv. con el 0,2% y el Adenocarcinoma con el 0,04%.

Prueba Chi-cuadrado P:<0,0001

Esta prueba demuestra que es mínima la probabilidad de que las diferencias entre las proporciones de alteraciones detectadas por PAP y Biopsia se deban al azar.

Con estos resultados llegamos a la conclusión de que en orden de frecuencia las alteraciones mas frecuentes son primero el HPV SIL de bajo grado, los Indiferenciados, luego el HPV SIL de alto grado, cuarto el Carcinoma Invasor y con menos frecuencia el Adenocarcinoma, quedando demostrado que las alteraciones más prevalentes es el HPV con SIL de Bajo Grado que se lleva el 39,1% de las alteraciones y el 2,1% del total de PAP y Biopsias.

4) En estas tablas y gráficos se comparan las alteraciones en los distintos grupos etáreos

Se concluyó que las franja etárea que mostró mas cantidad de cambios según PAP y Biopsias fueron de 25 a 29 años en el primer lugar con 68 (16,8%), el grupo de 20 a 24 años en segundo lugar, con 61 (15,1%) y en tercer lugar de 40 a 44 años con 48 (11,9%), seguido por muy poca diferencia del grupo de 30 a 34 años con 47 (11,6%). El grupo que mostró menos alteraciones fue el de más de 65 años.

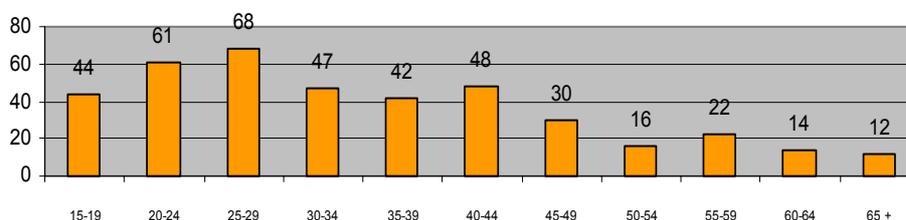
Con esto demostramos que en nuestra muestra el grupo etáreo mas afectado es el de 25 a 29 años con un 16,8 % de alteraciones.

Tabla 4: Distribución de patologías según grupo etáreo.

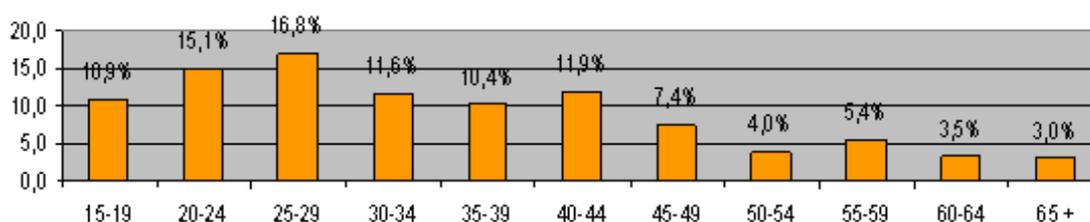
EDAD	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65+
------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-----

NºNORMALES	740	1435	1257	965	770	719	605	419	276	145	171
NºALTERADOS	44	61	68	47	42	48	30	16	22	14	12
%ALTERADOS	10,9	15,1	16,8	11,6	10,4	11,9	7,4	4,0	5,4	3,5	3,0

**Nº total de alteraciones en el PAP y la Biopsias segun edad**



**Porcentaje del total de alteraciones (Indifer, HPV SIL bajo y alto grado, Carcinoma Inv. Adenoc.) en el PAP y la Biopsia segun edad**



Prueba Chi-cuadrado P:0,045

Esta prueba demuestra que es mínima la probabilidad de que las diferencias entre las proporciones de alteraciones detectadas en los distintos grupos etéreos por PAP y biopsia se deban al azar.

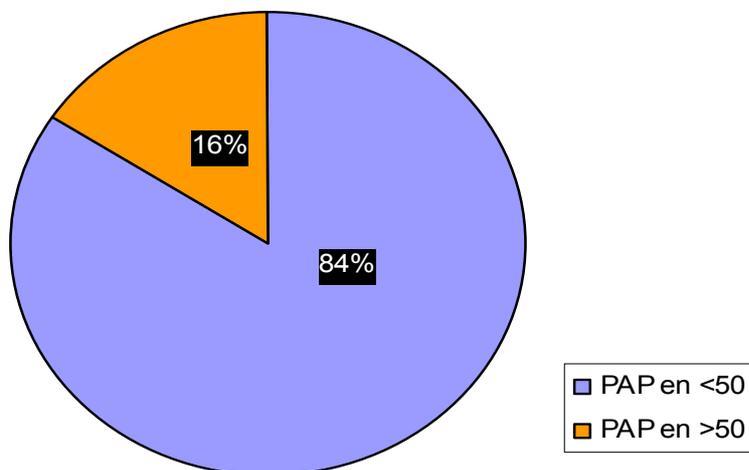
5) Aquí podemos dividir en dos poblaciones de riesgo, una hasta los 49 años y otra mayor de 50 años.

Se observó que el 84,1 % de las alteraciones se encontraron en mujeres menores de 50 años y en las mayores de 50 años un 15,9% de alteraciones, con esto podemos concluir que si incluyéramos el grupo etáreo comprendido entre 15 y 49 estaríamos detectando el 84,1% de las patologías por lo tanto esta sería la franja etárea a tener en cuenta en el supuesto caso de realizar una campaña de detección en nuestro medio.

Tabla 5: Comparación entre dos grupos etáreos menores de 50 y mayores de 50 años.

EDAD	15 a 49	>50
Nº NORMALES	6491	1011
Nº ALTERADOS	340	64
% ALTERADOS	84%	16%

**Comparacion del total de PAP entre mujeres <50 y >50**



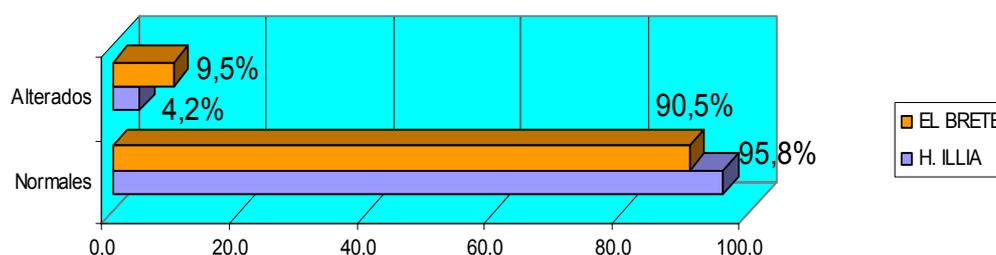
6)Se comparó un Hospital al cual concurren pacientes de clase social media (Hospital ILLIA ) con un Centro de salud ( EL BRETE ) al cual concurren pacientes de clase social baja

Aquí podemos ver que el Centro de Salud EL BRETE en el cual en 81% de las pacientes pertenecían a un nivel socioeconómico bajo y solo el 19% a un nivel socioeconómico medio presenta un 9,5 % de alteraciones y que el Hospital ILLIA en el cual tenía un 18% de las pacientes de nivel socioeconómico bajo y el 82% pertenecían a un nivel socioeconómico medio tiene un 4,2 % de alteraciones. Como resultado final vimos un 38% más de alteraciones en el C. de Salud El Brete, esto nos permite concluir que el nivel socioeconómico es un factor de riesgo importante para la génesis del Cáncer de Cervix.

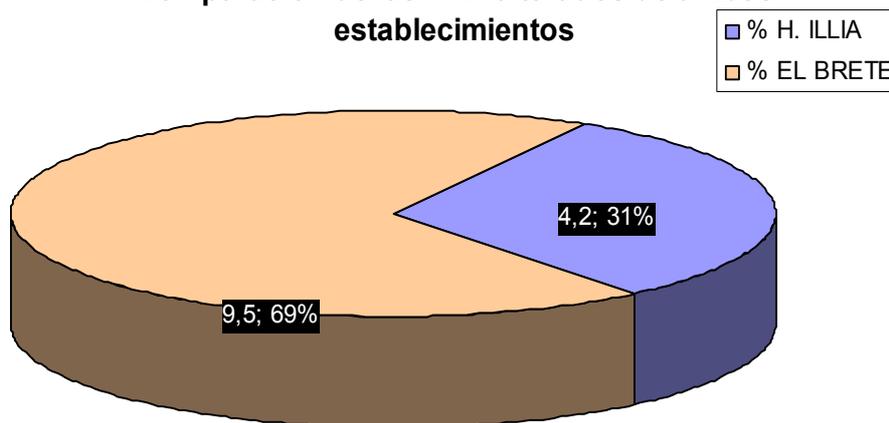
Tabla 6: Compara el Hospital ILLIA y el Centro de Salud EL BRETE

	H. ILLIA	EL BRETE	% H. ILLIA	% EL BRETE
Normales	159	67	95,8	90,5
Alterados	7	7	4,2	9,5
Total	166	74	100,0	100,0

Comparacion entre el H.ILLIA (con un 18% de NSB) y el Centro de Salud EL BRETE (con un 81% de NSB)



### Comparacion de las PAP alterados de ambos establecimientos



Prueba de Fisher : 0,099

Esta diferencia no dio significativa

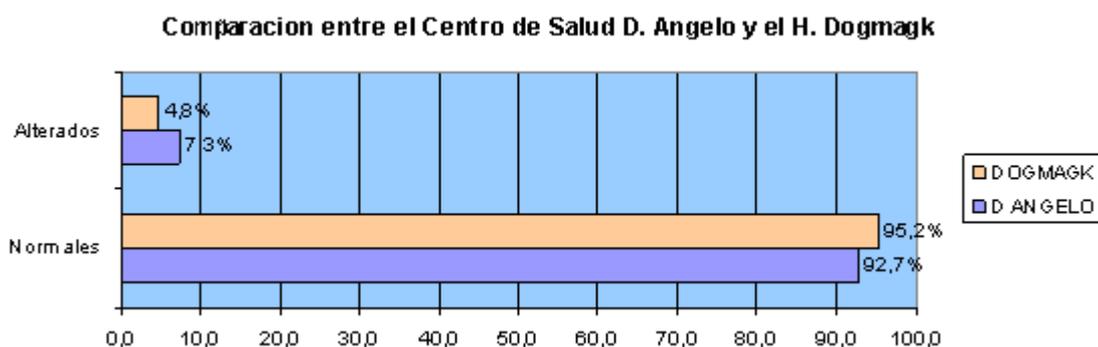
### 7)Comparación de dos establecimientos para demostrar al inicio temprano de relaciones sexuales como factor de riesgo

Aquí se intenta demostrar como influye las relaciones sexuales tempranas como factor de riesgo, ya que en el Centro de Salud D. Angelo se estudiaron 259 mujeres de las cuales el 90% había tenido relaciones sexuales tempranas y se lo comparó con el H. Dogmagk en el cual se estudiaron 166 mujeres de las cuales el 67% había tenido relaciones sexuales a edades tempranas.

Tabla 7: Comparación de PAP alterados entre Centro de Salud D. Angelo y el Hospital Domagk.

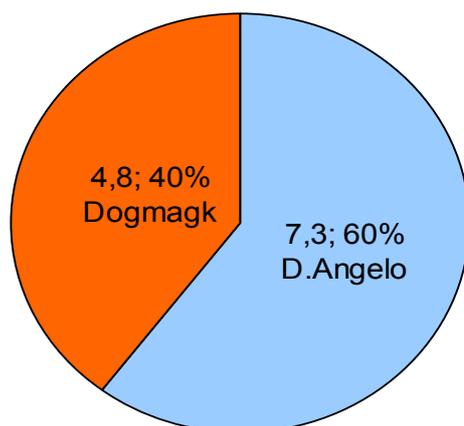
PAP	D ANGELO		DOGMAGK	
	Nº	%	Nº	%
Normales	240	92,7	158	95,2
Alterados	19	7,3	8	4,8
Totales	259	100	166	100

Aquí podemos ver el total en porcentaje de PAP alterados porcentajes.



Este grafico nos muestra que el Centro de Salud tuvo un 20% más de PAP alterados con lo cual podemos considerar al inicio temprano de las relaciones sexuales como un factor de riesgo.

Porcentaje de PAP alterados en ambos centros



Prueba Chi-cuadrado P:0,29. Esta diferencia no dio significativa.

### **Discusión**

Se estudiaron 7762 mujeres, de estas, 7350 fueron por PAP. Los resultados determinaron que 329(4,5%) mostraron alteraciones citológicas y el resto, por Biopsias, que de 412, mostraron cambios histopatológicos 83 (17,6%). Como incidencia total de alteraciones según PAP y Biopsia, fue del 5,3% de la muestra de la población estudiada en Paraná en el año 2004.

Como resultado de los estudios alterados se obtuvo un total de bajo riesgo de malignizar (indiferenciado y de SIL de bajo grado) de 276 (83,9%) por PAP y solo el 15,1% fueron de alto riesgo de malignizar (Sil de alto grado carcinoma Invasor y Adenocarcinoma). Esto es muy importante porque es muy probable que, gracias a su detección precoz y tratamiento, se logre un mejor pronóstico que si se los hubiese librado a su evolución natural

Teniendo en cuenta el número total de PAP y biopsias los resultados fueron, el Sil de bajo grado primero con el 2,1%, Indiferenciados segundo con el 1,9%, luego el Sil de

alto grado con el 1,1% y como menos frecuentes el Carcinoma Inv. con el 0,2% y el Adenocarcinoma con el 0,04%.

Y teniendo en cuenta solo las alteraciones los porcentajes fueron el SIL Bajo Grado con 161 (39,1%), el Indiferenciados con 145 (35,2%), el SIL Alto Grado con 89 (21,6%), el Carcinoma Invasor 14 (3,4%) y el adenocarcinoma 3 (0,7%).

La franja etárea con más cantidad de alteraciones citológicas según PAP y Biopsias fue en primer lugar la de 25 a 29 años, con 68 (16,8%); el grupo de 20 a 24 en segundo lugar, con 61 (15,1%) y la que mostró menos alteraciones fue la de más de 65 años, con sólo un 3%.

Debido a lo expresado anteriormente, se puede concluir que en la población estudiada la patología tiene una mayor incidencia entre los 20 y 29 años y, más precisamente, entre los 25 y los 29 años.

Se observó que el 84,1 % de las alteraciones se encontraba en mujeres jóvenes (entre 15 y 49 años) y un 15,9% de alteraciones en las mayores de 50 años. Esto nos permite analizar que si tuviésemos que realizar una campaña de detección en nuestro medio la edad a tomar como límites serían desde los 15 años a los 49 años y con esto estaríamos detectando un 84,1% de las alteraciones.

También se comprobó la relación de dos factores de riesgo tomando como referencia las historias clínicas de cuatro instituciones y se vio que el Centro de Salud EL BRETE en el cual en 81% de las pacientes pertenecían a un nivel socioeconómico bajo presenta un 9,5 % de alteraciones y que el Hospital ILLIA en cual tenía un 18% de las pacientes de nivel socioeconómico bajo tiene un 4,2 % de alteraciones y se concluyó que Centro de Salud tuvo un 38% más de PAP alterados por lo que se lo puede asociar como factor de riesgo.

En cuanto al inicio temprano de las relaciones sexuales se vio que en el Centro de Salud D. Angelo el 90% de las pacientes había tenido relaciones sexuales tempranas y se lo comparó con el H. Dogmagk en el cual 67% había tenido relaciones sexuales a edades tempranas y se concluyó que el Centro de Salud tuvo un 20% mas de alteraciones en los PAP. Por lo que también se lo asocia como factor de riesgo.

En estos dos últimos se vio que la prueba Chi-cuadrado no muestra relación pero esto puede deberse a que el tamaño de las cuatro muestras que se estudio por historia clínica no fue suficiente. Pero en los estudios se detectó un claro aumento de la incidencia en las dos poblaciones de mayor riesgo.

En los países en desarrollo el carcinoma de cuello uterino continúa siendo una de las principales causas de muerte en la mujer. Esto se debe fundamentalmente a la falta de campañas masivas d detección y tratamiento de la enfermedad en las etapas preinvasoras, acompañada de falta de concientización de la mujer acerca de la importancia del tema.

Se gastan importantes recursos en tratamientos de estadios avanzados y mueren anualmente miles de jóvenes. Esto se evitaría con la detección precoz mediante screening de citología y colposcopia que encuentre la enfermedad en sus estadios iniciales siendo así totalmente curable. Al planificar estas campañas uno de los temas fundamentales es el rango de edad de las mujeres que entrarían en el programa de control (47)

En un estudio realizado por la Dra. María Beatriz Sosa en Bs. As, donde se estudiaron 7049 pacientes, utilizando los métodos de citología y colposcopia se obtubo un 92% de las alteraciones en menores de 50 años, este trabajo tuvo un resultado similar al mío que fue de 84,1%. El porcentaje de Carcinoma invasor, de 0,4%; fue también muy cercano al nuestro que es de 0,3%.(39)

En relación con la franja etárea, se vió que el 53,3 % de las mujeres con alteraciones eran de 20 a 29 años en este trabajo y en un trabajo realizado en el Hospital J. R. Vidal fue del 31,9% entre los 20 y 29 años, si bien el porcentaje es menor, ésta fue la franja etárea que mostró mayor incidencia.<sup>(40)</sup>

En otro estudio realizado por la Cátedra de Ginecología de la FCM de la U.N de Cuyo. Se vio la mayor incidencia de alteraciones entre los 21y 30 años con un total de 38,7% en este caso también el porcentaje fue muy cercano al nuestro y la franja etárea mas afectada coincidió con este trabajo.<sup>(47)</sup>

En el trabajo realizado por la Cátedra de Ginecología de la FCM de la U.N de Cuyo las alteraciones fueron de 59,2 % con Sil de alto grado, con Sil de de bajo grado el 25,6%, y el 15,2% con Cáncer micro invasor e invasor <sup>(48)</sup>. Esto difiere de mi trabajo en el que el mayor porcentaje fue del Sil de bajo grado con 35,2%, el del Sil de alto grado fue de 21,6% y el del Carcinoma Inv. fué de 3,4%.

En un estudio realizado en Cuba por el instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología se observa que el mayor porcentaje de incidencia fue en mujeres menores de 35 años (50,7%) esto coincide con mi trabajo en el que la mayor incidencia fue entre los 20 y 29 años y se vio también que los resultados indican como factores de riesgo, la baja escolaridad, el comienzo de las relaciones sexuales en edades tempranas, el embarazo precoz, la paridad, el cambio frecuente de pareja, el uso de anticonceptivos orales, las relaciones sexuales anales y durante el período menstrual, así como el hábito de fumar. La baja escolaridad se asocia directamente con el nivel socioeconómico.<sup>(45)</sup>

Este estudio muestra también la asociación altamente significativa entre la edad de inicio de las relaciones sexuales, el 85,1 % de los casos comenzaron las relaciones sexuales de forma precoz, siendo el riesgo 80 veces mayor en el grupo de 14 a 15 años.<sup>(45)</sup>

El inicio temprano de la actividad sexual junto con las múltiples parejas sexuales son en nuestro tiempo factores que van en aumento, tal como se viene demostrando en muchas sociedades donde ya es común ver en adolescentes alteraciones cervicales que antes eran encontradas en grupos etáreos de más elevada edad <sup>(13,42,43)</sup> La precocidad en las relaciones sexuales, debido a la inmadurez epitelial de la unión pavimentazo cilíndrica del cuello uterino aumenta el riesgo de alteraciones cervicales, el cual se multiplica por 1,2 en caso de actividad sexual que comienza entre los 18 y 20 años, y por 2 si es antes de los 17 años. La edad precoz de comienzo de la actividad sexual que aparece como uno de los factores de riesgo más frecuente, se correlaciona generalmente con la presencia de múltiples compañeros sexuales.<sup>(15)</sup>

Las relaciones sexuales en edades tempranas aumentan el riesgo de cáncer de cuello uterino, independiente del número de compañeros sexuales y otros factores de confusión (incluido el «masculino»). En estudios epidemiológicos se ha observado que el riesgo de las neoplasias cervico-uterinas aumenta en las mujeres que inician las relaciones sexuales durante la adolescencia y se ha sugerido que el cuello uterino de la adolescente es particularmente susceptible a los agentes carcinógenos relacionados con el coito.<sup>(45,46)</sup>

En un estudio realizado en la ciudad de New York se demostró que era mucho mayor la incidencia en la clase de bajo nivel social<sup>(48)</sup>. Esto coincide con mi estudio en el que también mostró una mayor incidencia en el nivel socioeconómico bajo.

### **Conclusión**

La incidencia total de alteraciones según PAP y Biopsia, fue del 5,3% de las muestra de la población estudiada en Paraná, Entre Ríos, en el año 2004.

Si tenemos en cuenta el riesgo de malignizar, se obtuvo un total de 276 (83,9%), de bajo riesgo de malignizar (indiferenciado y de SIL de bajo grado) por PAP. Demostrando la eficacia del PAP como método de screening.

Las alteraciones más frecuentes encontradas en PAP y Biopsias son el SIL Bajo Grado con 161 (39,1%) considerando solo las alteraciones y con una incidencia total 2,1% considerando todos los PAP y Biopsias.

La franja etárea con más cantidad de alteraciones citológicas según PAP y Biopsias fue en primer lugar la de 25 a 29 años, con 68 (16,8%); y en segundo lugar, con 61 (15,1%) el grupo de 20 a 24, si sumamos ambos nos da un total de 31,9% entre los 20 y 29 años.

Se observó que el 84,1% de las alteraciones se encontraba en mujeres de 15 y 49 años esta sería la población a considerar en una campaña de detección del Cáncer de cérvix.

Se asoció al inicio temprano de relaciones sexuales y al bajo nivel socioeconómico como des factores de riesgo importantes en la génesis del cáncer de Cervix.



# ANEXO

Tablas los datos recabados en la investigación

	15-19		20-24		25-29		30-34		35-39		40-44		45-49		50-54		55-59		60-64		65+...		S/ IGNO		TOTAL		Total
	PAP	BIOP	PAP	BIOP	PAP	BIOP	PAP	BIOP																			
NORM.	678	18	1352	22	1161	28	881	37	696	32	616	56	495	80	359	44	224	30	120	11	134	25	245	6	6961	389	7350
INSAT	20		17		21		14		11		13		13		9		7	1	10	1	5		3		143	2	145
HPV SIL B°	19	1	28	3	23	7	15	1	17	4	12	5	8	1	3	1	4	3		1		4		133	28	161	
HPV SIL A°	1	3	6	7	8	7	10	5	2	6	9	5	3	4	1	1	4	1	2		1	1	1	1	48	41	89
CALC INV.					1	1	1	1	1		1	2		1			1	1				3			5	9	14
ADENOC.										1						1						1			0	3	3
SUBTOTAL	718	22	1403	32	1214	43	921	44	727	43	651	68	519	86	372	47	240	36	132	13	140	31	253	7	7290	472	
TOTAL	740		1435		1257		965		770		719		605		419		276		145		171		260		7762		7762

Tablas con los datos de cada Hospital y Centro de Salud de Paraná, Entre Ríos.

	INSTITUC.	15-19		20-24		25-29		30-34		35-39		40-44		45-49		50-54		55-59		60-64		65+...		S/ IGNO		TOTAL		Totales
		PAP	BIOP	PAP	BIOP	PAP	BIOP	PAP	BIOP	PAP	BIOP	PAP	BIOP	PAP	BIOP	PAP	BIOP	PAP	BIOP	PAP	BIOP	PAP	BIOP	PAP	BIOP	PAP	BIOP	
		H	SAN MARTIN	66	16	182	27	182	34	150	32	167	40	236	65	215	84	162	46	112	35	67	13	84	31	20	4	
O	SAN ROQUE	137	6	234	5	174	9	142	9	107	3	55	3	30	1	14	1	5		7					3	905	40	945
S	DOGMAK	16		54		21		26		25		3		9		5					2			1		166	0	166
P	ILLIA	10		37		32		13		18		18		11	1	5		4		4		5		8		165	1	166
C	ALCAIN	25		58		61		44		30		22		12		11		7		3		1				274	0	274
	ANTARTIDA ARG.	18		32		23		23		9		7		6		4		1		1		1				125	0	125
	ANTONINI	1		2				3																		6	0	6
	BALBI	28		44		38		30		8		12		12		7		4		3		6		4		196	0	196
	BELGRANO	30		59		43		36		32		14		7		4		3				1		11		240	0	240
	EL BRETE	8		15		13		10		4		6		3		4		4		2		3		2		74	0	74
	E. ZEBALOS			1		1		2																4		8	0	8
	CARRILLO	99		144		138		83		57		48		38		27		9		8		7		20		678	0	678
	C/AVELLANEDA.	1		3		6		4		4		5		4		2		6	1	2		1				38	1	39
	S	CORRALES	59		139		125		99	3	74		57		68		49		32		14		13		109		838	3
CHARRUA	16		34		24		29		8		12		10		6		2		2		10		19		162	0	162	
D	D ANGELO	42		51		63		29		23		24		12		8		6		0		1		0		259	0	259
E	GRIERSON. C	8		19		17		13		6		9		7		9		6		1		1		21		117	0	117
HNA/ CATALINA	11		27		21		16		19		13		10		9		4		3		2		2			135	0	135
S	MALVINAS ARG.	4		12		8		2		6		2		4		4		2		2		2		2		44	0	44
A	NEWBERY J.	15		25		22		19		22		6		7		4		3		1				21		145	0	145
L	OSINALDE	27		72		36		24		16		16		16		10		2		5		4		4		232	0	232
U	PAGANI	17		21		35		31		17		25		9		8		4				1		3		171	0	171
D	PUERTO VIEJO	13		20		17		9		11		4		4		3		2				3				86	0	86
REINOSO	17		34		27		26		24		17		9		8		1		2				2			167	0	167
SANTA LUCIA	10		24		21		15		11		11		1		6		10		2							111	0	111
SELING GOLDING	38		59		60		38		25		28		14		7		9		3		2		1			284	0	284
TOMA NUEVA	2		1		6		5		4		1		1		1								1			21	0	21

## **Bibliografía**

- 1) Torres Lobaton A, Rojo Herrera G, Torres Rojo A, Hurtado Estrada G, Roman Bassau re E. Cervical.cancer.Current view of its epidemiology and riskfactors Ginecol. Obstet. Mex. 2004. Sep;72:466-74. Review. Spanish. PMID: 15587822 [PubMed indexed for MEDLINE
- 2) Eluf Neto J,Nascimento M.Cervical Cancer in Latin.America. Sem Oncol 2001;28:188-9.
- 3) González Rubio Y, Castaño Pinto MS. Cribado del cáncer de cérvix: la misma. frecuencia para mujeres inmigrantes latinoamericanas. MEDIFAM 2001;11: 546-52
- 4) Herbst AL.Detection, prevención, and treatment of cervical of cervical neoplasia: The clinical challenge. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:1087.
- 5) Hildesheim, A. HPV prophylactic vaccines. Hand-book: Pathogenesis of human oncogenic viruses. ICGEB 2002.
- 6) Pérez-Sánchez A Ginecología de Pérez Sánchez Segunda edición. Santiago de Chile: Técnicas Mediterráneo LTDA 1995, 274.
- 7) Instituto Nacional de Cancerología. Epidemiología cáncer en Colombia durante el año 1999 – 2000. Bogotá2000. (Documento Web: [www.incancerologia.gov.co](http://www.incancerologia.gov.co)).
- 8) Martín de Civetta MT y Col. Revisión epidemiológica de la relación por HPV y cáncer de cervix uterino en zona de alta incidencia Olga 1996,3,167-177.
- 9) Lorente J. Monserat JL, Santaella M. Borrego JA Valoración de la eficacia del sistema de prevención del Cáncer Cerviño Uterino en Córdoba(España) Prog. De Obtet. Ginecolog. 2000 43:32-39.
- 10) Peto R :Ggeorafi patterns and treds. In : Viral etiology of cervical cancer. Peto R.,zur Hausen H (Eds) Banbury Report N° 21 Cold Spring Harbor Laboratory 1986.
- 11) Kobak W, Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, Schlaerth JB, Morrow CP. The role of endocervical curettage at cervical conization for high-grade dysplasia. Obstet Gynecol 1995;85:197-201.
- 12) Loeches MM, Asins E, Llixiona J, Cazorla E, Bernebeu JR, Viñas T. ¿Influye la edad en el pronóstico de las pacientes afectadas de cáncer de cuello uterino tratadas mediante cirugía radical? Prog Obstet Ginecol 1999;42:669-677.
- 13) Edelman M, Fox A, Alderman EM, Neal W, Shapiro A, Silver EJ, Spigland I, Suhrland M. Cervical Papanicolaou Smear Abnormalities in Inner City Bronx Adolescents, Prevalence, Progression and Immune Modifiers. Cancer (Cancer Cytopathol) 1999;87:184-9.te cirugía radical Prog Obstet Ginecol 1999;42:669-677.
- 14) Kiviat N. Natural history of cervical neoplasia: Overview and update. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:1099-104.
- 15) Hancock L, Fisher S, Kentish L. Cervical cancer screening in rural NSW: Healt Insurance Commission data compared to self-report. Aust N Z J Public Health 1998;22:307-312.

- 16) Franco EL, Campos-Filho N, Villa LL, Torloni H. Correlation patterns of cancer relative frequencies with some socioeconomic and demographic indicators in Brazil: an ecologic study. *Int J Cancer* 1988;41:24-9. [[Medline](#)]
- 17) Malkasian G.D. Cytopathological interpretation and medical consultation Commentary *JAMA* 262: 942, 1989.
- 18) Muñoz, N. Human Papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *Journal of Clinical Virology* 2000; 19: 1-5.
- 19) Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. Eduardo L. Franco, Eliane, Duarte-Franco and Alex Ferenczy. From the Departments of Oncology, Epidemiology and Pathology, McGill University, Montreal, Que. *CMAJ* 2001; 164(7). [[Medline](#)]
- 20) Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102(5A):2-9.
- 21) McMurray HR, Nguyen D, Westbrook TF, Mcance DJ. Biology of human papillomaviruses. *Viruses and Cancer* 2001; 82: 15-33.
- 22) Unger E, Duarte-Franco, E. Human papillomaviruses. Into the new millennium. *Obstet Gynecol Clinics* 2001;
- 23) Herbst A. L. The Bethesda system for cervical/cytologic diagnoses: a note of caution. *Obstet. Gynecol.* 76;:449, 1990.
- 24) Hernán Cortés Yepes, M.D. Papillomavirus in cervical carcinoma. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. Abril / Junio 2003-Vol. 54 N° 2.
- 25) Kurman R. J. Malkasian G.D. Sedlis A. Solomon D. : from Papanicolaou to Bethesda : the rationale for a new cervical cytologic classification *Obstet. Gynecol.* 77: 779, 1989.
- 26) Bailie R, Sibthorpe B, Anderson I, Smith L. Data for diagnosis, monitoring and treatment in Indigenous health: the case of cervical cancer. *Australian Z J Public Health* 1998;22:303-306
- 27) Calvardijan A., De Marchi W.G., Bell V., Nishikawa R.: Improved endocervical sampling with Cytobrush. *Can Med Assoc. J.* 144 : 313, 1991
- 28) Dotters D.J., Carney C.N., Droegemueller W.: Nylon brush improves collection of cervical cytologic specimens *Am. J. Obstet Gynecol.* 159;:814, 1988.
- 29) Koonings, P P., Dichinson K., D Ablain G., Schlaerth J. B., A randomized clinical trial comparing the cytobrush and cotton swab for Papanicolaou Smears *Obst. Gynecol.* 1992;80:241-245
- 30) Wied G L: Editorial Quality Assurance measures in cytopathology. *Acta Cytol.* 32: 287, 1988
- 31) National Cancer Institute Workshop: The 1988 Bethesda System for reporting cervical/cytological diagnoses. *JAMA* 262: 931, 1989.
- 32) Davey D., Nielsin. M.L., Rosenstock W., T.S.: Terminology in cervical Cytology: The

- college of American Pathologists interlaboratory comparison program experience. *Acta Citologica* 35: 650, 1991
- 33) Broder S.:The Bethesda System for reporting cervical/ cytological diagnoses. Report of the 1991 Bethesda Workshop. *JAMA* 267: 1892, 1992.
- 34) Editorial: The revised Bethesda System for reporting cervical/Cytological diagnoses: report of the 1991 Bethesda workshop . *Acta Cytol* 36:273, 1992.
- 35) Syrjanen K. Mantyjarvi R. Saarikoski S. Vayrynen M. Syrjanen S. Parkkinen S. Ylisskoski M Saastamoinim J. Castren O. factors associated whit progression of cervical human papilomavirus (hpv) infections into carcinoma in situ during a long-term prospective follow-up. *Br J. Obstet.Gynaecol.* 95: 1096, 1988
- 36) Nasiell K. Roger V. Nasiell M.: Behaviour of mild cervical dysplasia during long-term a follow-up *Obstet. Gynecol.* 67:665, 1986.
- 37) Walton R.J. Report of a task force Reconvened by the Health Service Directorate (Health Services and promotion branch Government of Canada): Cervical Cancer Screening Programs !982 Ottawa, Canada, Minister Of National Health and Welfare, 45:49,1982.
- 38) G.R. Montanari y B. Stefanon, Estudio Citologico y Biopsia Colposcopia y patología del tracto genital inferior editorial panamericana, 27-29, 1996.
- 39) Sosa, Maria Beatriz. La edad en la Incidencia de Patología de Cuello Uterino Directora del Consultorio de Patología Cervical de la Ciudad de Buenos Aires. *Libertad* 1173. Buenos Aires, Argentina), [latina.obgyn.net/sp/Revista1/newpage2](http://latina.obgyn.net/sp/Revista1/newpage2).
- 40) Braillard Pocard Pablo Marcos, Braverman. Ariel, Cabrera Marcos Nahuel, Chapier Viviana Vanesa, *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina - N° 141 – Enero 2005* Pág. 7-10 se publicó un trabajo de Cáncer de cervix (incidencia según edad y estadio tumoral, realizado en el Hospital J. R. Vidal.).
- 41) Maisavana JML, Muniesa- Soriano JA, Pardo-Murcia.A. Citología exfoliativa cervico 1 (Método de Papanicolaou). *Boletín Oncológico* No 8/1998. Disponible en: [www.opolanco.es/Apat/Boletin2/CITOLOGIA.html](http://www.opolanco.es/Apat/Boletin2/CITOLOGIA.html)
- 42) Mount SL, Papillo JL. A Study of 10296 Pediatric and adolescents Papanicolaou Smear Diagnoses in Northern New England. *Pediatrics*;103:539-545. 1999.
- 43) Vaughn IR, Kozlowski KJ, Warren AM, Hendon A, Davis P. Adolescents and Colposcopy: The Use of Different Procedures to Reduce anxiety. *Am J Obstet Gynecol*;170:504-508. 1994.
- 44) Amaro.O Cardoso.N.Mejías.DAvila C Sifonte L Osorio.L.Varcasia.Comportamiento de algunos factores de riesgo asociados a la aparicion de lesiones precancerosas de cervix .*Prog. obstet Gynecol.* 2004.47:317-322
- 45) Rodríguez Salvá Armando, Echavarría Aguilera. Ángel A., Murlá Alonso. Pedro y Vázquez Gonzále Carlos Factores de riesgo del cáncer de cér el municipio Cerro, *Rev Cubana Hig Epidemiol*;37(1):40-6.1999.

- 46) Bosch FX, Muñoz N. Cáncer de cuello uterino: evidencia epidemiológica actual y nuevas hipótesis sobre los factores de riesgo. *Revisiones en Salud Pública*;1:83-110.1989.
- 47) C. Federice, S. Orrico, Y. Cisella, F. Gago. Cátedra de Ginecología de la FCM de la U.N de Cuyo. Programa Provincial de Detección Precoz del Cáncer de Cuello Uterino (Prov. De Medoza), Importancia de la Detección Precoz del Cáncer de Cuello Uterino, publicado en Setiembre del 2004 [www.pap.mendoza.gov.ar](http://www.pap.mendoza.gov.ar).
- 48) Mandelblatt J, Andrews H, Kerner J, Zauber A, Burnett W. Determinantes diag. y del cáncer cervical: el impacto de la edad, raza, clase social, y tipo del hospital *Am J Public Health* 1991;81(5):646-9. (Erratum in: *Am J Public Health* 1991) Aug;81(8):980. Comment in: *Am J Public Health*. 1992 Oct;82(10):1418-20.)

## ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MARCO TEÓRICO	4
• La Citología Cervical Anormal y el Cáncer cervix	4
• <i>Factores etiológicos significativos en el carcinoma cervical</i>	5
• Epidemiología del HPV	7
• Transmisión del HPV	7
• Causalidad del HPV y Cáncer de Cervix	7
• Patogénesis del HPV	7
• Mecanismo de oncogénesis del HPV (Replicación)	7
• Vacunación	8
El estudio Citológico	8
Biopsia	12
OBJETIVOS	15
MATERIALES Y METODOS	16
RESULTADOS	17
• Total de PAP y Biopsias de mujeres de Paraná entre 15 y 65 años	17
• Total de PAP y Biopsias alterados	18
• Incidencias de las patologías halladas	19
• Alteraciones en los distintos grupos etáreos	20
• Dos poblaciones de riesgo, hasta los 49 años y mayor de 50 años	21
• El nivel socioeconómico como Factor de riesgo	21
• El inicio temprano de relaciones sexuales como factor de riesgo	22
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIÓN	27
ANEXO	28
BIBLIOGRAFÍA	30