

# Cribado del carcinoma de cérvix en el sistema sanitario público de la Comunidad Valenciana. Límites del test de Papanicolau

## *Cervical cancer screening in public health system in Valencia Community and Pap test limits*

Juan José Terrádez Raro, Francisco Coloma Colomer<sup>1</sup>, Pedro Navarro Conde, Jorge Gasull Ibáñez

### RESUMEN

**Antecedentes:** La infección por HPV es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente, condición necesaria para el desarrollo del carcinoma de cérvix y causa mayor de muerte por tumor en mujeres de países latino - americanos.

En nuestro entorno no representa un problema de salud pública, siendo España uno de los países con menor mortalidad por esta causa de la Comunidad Europea.

El abordaje clásico basado en el Pap se cuestiona en la actualidad. El acceso a este recurso es irregular y en general sin programas de cribado organizados. La baja cobertura y los límites de reproducibilidad del método, agravado por las deficiencias en los laboratorios de anatomía patológica, puede incidir negativamente en la eficiencia de este abordaje.

**Métodos y resultados:** Hemos estudiado la cobertura en los hospitales públicos de la Comunidad Valenciana (CV) (14,4 % de la población); revisado 56 casos de carcinoma epidermoide infiltrante/adenocarcinoma de cérvix infiltrantes diagnosticados en el decenio 1992-2001, en el área sanitaria 5, analizando para estas neoplasias infiltrantes: la cobertura: (13,3%); falsos negativos: (25,3%); sensibilidad del Pap: (72,3%) y concordancia inter-observador: (66,6%).

**Conclusiones:** Los límites del Pap, el cambio de papel socio-sexual de la mujer española, las nuevas tecnologías (test de DNA del HPV) y los ensayos de las primeras vacunas profilácticas obligan a un debate profundo de las estrategias futuras en nuestro sistema de salud y a reubicar el campo y utilidad de la citología (Pap).

**Palabras clave:** virus del papiloma humano, carcinoma de cérvix test de Papanicolaou, cribado.

### SUMMARY

**Introduction:** Cervical carcinoma is the most frequent sexual transmission disease and also the most important cause of death in women by tumours in Latin-American countries. In Spain it is not a serious public health problem, because cervical cancer mortality is the lowest in the European community. The classical approach based on mass screening by Pap method is now questioned. The accessibility to this resource is more irregular because in our country there are few organised mass screening programs. Coverage is very low and the reproducibility limits are not satisfactory because of deficiencies in the laboratories quality control systems.

**Material and methods:** The present study was made in the State Hospitals of Valencia Community (CV). A review of 56 cases of infiltrating squamous cell carcinoma and adenocarcinoma along the last ten years was performed.

**Results and conclusions:** The population coverage rate for cervical infiltrating carcinoma in this period was only 13.3 %. False negative rate was 25.3%. Sensitivity, 72.3% and inter-observer concordance, 66.6%.

The Pap test screening limitations, the changes in socio-sexual behaviour of Spanish women in the last twenty years, the development of new technologies (DNA-HPV Test) and the prophylactic vaccine assays induce to establish a debate about the adoption of future strategies in the Public Health Service System screening procedures and about cervical cytology and Pap test roles.

**Keywords:** human papillomavirus, Pap test, cervical epidermoid carcinoma, cervical screening.

*Rev Esp Patología 2005; 38 (1): 3-7*

### INTRODUCCIÓN

La prevención del carcinoma epidermoide de cérvix en su abordaje clásico representa el paradigma de «tumor prevenible» y se basa en la aplicación de programas de

detección precoz organizados de base poblacional (1-8) a condición de que consigan:

- Coberturas superiores al 70-80% de la población femenina con criterios definidos de inclusión en los programas.

Recibido el 24/9/2004. Aceptado el 10/12/2004.

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

<sup>1</sup> Unidad de Patología Cervical.

[jjterra@yahoo.com](mailto:jjterra@yahoo.com)

- Garantía de calidad de los procesos diagnósticos en los laboratorios de citopatología.
- Recursos suficientes del sistema sanitario para el tratamiento de los casos positivos.

El escenario actual cuestiona la validez del test de Pap (baja reproductibilidad del método) (4), remarcando el impacto del «factor subjetivo» del observador, condicionante, entre otros, de los altos porcentajes de falsos negativos) (9-16).

Las deficiencias en los mecanismos de control de calidad de los procesos diagnósticos, la falta de recursos y el incumplimiento del abordaje clásico por parte del Sistema de Salud (ausencia de programas organizados (17-19) de cribado en casi todas las comunidades del país excepto en la Comunidad Autónoma de Extremadura), permite afirmar que no existen programas de cribado organizado en España y ello ha tenido un impacto negativo en la eficiencia de los mecanismos de detección precoz existentes.

La utilización en clínica del Test de HPV y su manejo complementario con el test de Pap, es motivo de diferentes propuestas pendientes de consenso, existiendo una accesibilidad irregular, cuando la hay, a este recurso en nuestro entorno.

Por último los diferentes ensayos de vacunas profilácticas y terapéuticas, así como la irrupción reciente en la práctica de la primera generación de vacunas profilácticas, determinan un nuevo escenario en el cual deberíamos conocer los genotipos virales prevalentes en nuestra población femenina y en particular en las poblaciones de mayor riesgo, así como definir estrategias sanitarias en este nuevo escenario emergente. Detectamos la falta de estrategias coordinadas que optimicen el nivel de recursos actuales y mejoren la cobertura y calidad de los procesos diagnósticos en los laboratorios de citodiagnóstico. Este hecho seguramente tiene su impacto en los niveles actuales de morbi-mortalidad por carcinoma de cérvix en estadios avanzados (20) reflejando importantes deficiencias y la ausencia de propuestas organizadas de gestión de esta patología en el sistema sanitario público de la Comunidad Valenciana

## MATERIAL Y MÉTODOS

A: Se realiza la búsqueda de datos epidemiológicos poblacionales y de mortalidad consultando diferentes fuentes: Instituto Nacional de Estadística (INE), Sistema de

**TABLA 2. Libro de contingencias/estudio interobservador**

CASO	EDAD	PAP PREVIAS NEG.	PAP DIAG		OBSER. A	OBSER. B	OBSER. C
1	50	Pap año 1990	200 1	CEI	neg	neg	neg
		1991 1993 2000			neg neg HSIL	neg neg ASC_H	neg neg HSIL
2	52	1992	1999	ACCI	Limitada	neg	LSIL
		1995 1998			neg neg	neg neg	neg AGUS
3	27	1993	1994	CEI	HSIL	HSIL	ASC-US
4	28	1993	2000	CEI	neg	LSIL	LSIL
		1995 1995			neg neg	neg neg	ASC-US neg
5	50	1993	1995	CEI	no valorable	no valorable	no valorable
		1995			neg.	neg.	neg
6	49	1991	1998	ACCI	neg	neg	neg
		1994 1995			neg LSIL	neg LSIL	neg LSIL
7	63	1998	2002	ACCI	neg	neg	neg
8	36	1999	2001	CEI	HSIL+Trico	HSIL+Trico	HSIL+Trico

**TABLA 1. Distribución poblacional/coertura en Comunidad Valenciana**

	POBLACIÓN	N.º DE MUJERES	MUJERES ( 24-65 A)	Nº PAP/AÑO	COBERTURA
<b>C. Valenciana</b>	4.396.418	2.230.462	1.207.000	173.914	14,4%
<b>Área Sanitaria 5</b>	268.106	130.301	70.805	11.444	16,1%

Información Poblacional (SIP) (base de datos a fecha 31/12/01). «Análisis de Mortalidad por áreas de salud de la Comunidad Valenciana» (años 90-98) editado por la Consellería de Sanitat y Consum de la Comunidad Valenciana.

Se obtienen datos de la actividad (n.º de citologías cérvico-vaginales (Pap)/año. en los laboratorios de anatomía patológica de los hospitales públicos de la Comunidad Valenciana en el año 2001, como indicador de la cobertura en ese periodo del Sistema Público de Salud; para ello se utilizan dos fuentes: 1/ Consellería de Sanitat (memorias de actividad de diferentes hospitales) en la ([www.san.gva.es](http://www.san.gva.es)); consulta directa a la Consellería de Sanitat y a los Laboratorios de Anatomía Patológica del territorio de la Comunidad Valenciana.

B: Se revisan los Pap diagnosticados de «carcinoma cervical invasivo» (carcinoma epidermoide microinfiltrante e infiltrante (CEI) y adenocarcinoma cervical infiltrante (ACCI) en el periodo 1990-2001, con diagnóstico histológico confirmado en nuestro laboratorio y se analizan tres variables:

Existencia o no de citologías previas para cada uno de los casos y revisión de la historia clínica para conocer el motivo de consulta, determinando el porcentaje de mujeres con neoplasia infiltrante de cérvix que se encuentran incluidas o excluidas del cribado en nuestra comunidad.

El porcentaje de falsos negativos en mujeres con CEI/ACCI y una o más citologías previas negativas en los 10 últimos años (Aceptando la existencia de un periodo de al menos 10 años para la transformación de una lesión pre-invasiva en invasiva) (21).

Estudio de reproductibilidad del método del Pap mediante revisión de las citologías previas negativas.

Evaluación de la concordancia inter-observador en los 8 casos de CEI con citologías previas negativas en los 10 últimos años. El método utilizado consistió en la selección de todas las citologías previas negativas de estos casos (20 Pap) y revisión por tres observadores independientes (dos patólogos y un citotécnico), aplicando criterios de consenso de diagnóstico citológico: Bethesda 2001 (22).

Para el cálculo de la cobertura se excluyeron las mujeres de edades inferiores a 25 años y mayores de 65. Se calculó la cobertura considerando una periodicidad anual.

Para el diagnóstico histológico se utilizó la clasificación de la OMS.

Se aplicó el sistema Bethesda 2001 para la interpretación y formulación del diagnóstico citológico (22).

Definimos como falso negativo: Citología anormal informada como normal. Citología inadecuada calificada como valorable.

## RESULTADOS

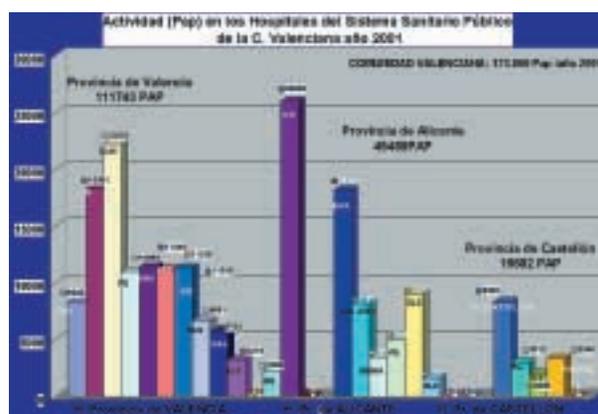
A. La Distribución y cobertura poblacional del cribado se sitúa entre el 14,3-16,1% (tabla 1).

B. La progresión «registrada» de la mortalidad (tasas brutas) en la Comunidad Valenciana y en el área sanitaria 5, en el decenio 1991-2000 se refleja en la gráfica 2, y es indicativa al menos de una tendencia creciente (no hay datos de mortalidad disponibles desde 1999).

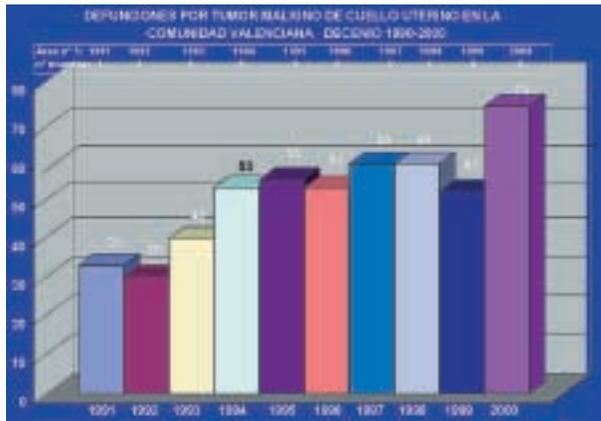
C. La actividad (n.º de citologías/año) en los laboratorios de anatomía patológica de la Comunidad Valenciana en el año 2001 fue de 173.914, con una cobertura del 14,4% y que se distribuye como se indica a continuación (gráfica 1):

D. Encontramos 56 casos de carcinoma epidermoide infiltrante (CEI)/adenocarcinoma endocervical infiltrante (ACCI) en el periodo 1991-2001. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 52 años (rango: 27-76 años).

El diagnóstico histológico fue: 45 CEI; 4 CEI +ACCI y 7 ACCI.



**Gráfica 1:** H. General: 8342 Pap; H. la Fé : 18.301; H. Clínico:22.252; H. Dr. Peset: 10.989; H. Arnau de Vilanova: 11.444; H. Xàtiva: 11.216; H. de la Ribera: 11.310; H. Sagunto: 6661; H. Gandia: 5703; H. Alcoy: 3216; H. Requena: 2309. I.V.O.: 26026. H. General de Alicante: 16.181; H. San Juan:8189; H. Denia:3451; H.Vilajollosa: 5008; H. Elx:9000; H. Elda: 1619; H.General de Castellón: 8330; H. La Plana: 3012; H. Gan Via: 2000; H. Vinaroz: 3340 Pap.



Gráfica 2.

El porcentaje de falsos negativos fue del 27,7%, con una sensibilidad del Pap para estas neoplasias invasivas del 78,5%.

Encontramos 8 casos con diagnóstico de CEI / ACCI y al menos 1 ó más citologías previas negativas en los 10 últimos años.

Existe una concordancia inter-observador del 66,6% en los 8 casos de mujeres afectas de CEI/ACCI con diagnóstico histológico confirmado tras revisión de 18 citologías previas negativas por 3 observadores (tabla 2).

## CONCLUSIONES

Ausencia de programa de cribado organizado en la Comunidad Valenciana.

El escenario actual viene definido por una **baja cobertura poblacional del cribado (entre 13-16%) si consideramos la población femenina entre (24-65 años).**

**Tendencia creciente de la mortalidad bruta «registrada» en la comunidad valenciana.**

**La reproductibilidad del abordaje clásico basado en el Pap es limitada (11,23).**

**La sensibilidad del Pap para las neoplasias infiltrantes de cérvix en nuestra área es parecida a la de otras series publicadas ( 72,3%) (21).**

**Remarcamos el error debido a la «subjetividad» del observador (11,21,23,24).**

La precariedad, presión asistencial y el incumplimiento en la aplicación de métodos estandarizados de control de calidad en los laboratorios y el error imputable a la «subjetividad» del observador inciden sobre la reproductibilidad y sensibilidad, aumentando el porcentaje de falsos negativos en las neoplasias infiltrantes de nuestra área sanitaria.

**Acceso y manejo irregular del Test de HPV y Pap.**

**Existe falta de coordinación en el manejo actual de esta patología ( 8,15,19,20,25-28):**

Hay que aplicar estrategias coordinadas y realistas que optimicen los recursos disponibles (25).

Es preciso mejorar los sistemas de información estadística articulando vías fiables de flujo de datos en relación con las neoplasias cervicales (LSIL-HSIL y C. epidermoide in situ e infiltrante) en la Comunidad Valenciana..

No existen datos centralizados fiables (como hemos comprobado al realizar esta búsqueda de datos), sobre la incidencia de las lesiones de bajo, alto grado e infiltrantes y su evolución en el tiempo en los diferentes hospitales de la comunidad; su existencia permitiría anticipar conclusiones y definir las actuaciones convenientes de nuestro sistema de salud.

No conocemos la cobertura generada por la actividad del sector privado de salud lo que nos permitiría aproximarnos a la cobertura real en nuestra comunidad.

**Hay una ausencia de datos epidemiológicos de base molecular** (distribución y prevalencia de los diferentes genotipos virales) que permitirían adecuarnos mejor a la aplicación de las primeras generaciones de vacunas profilácticas ya en fase de aplicación clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pan América Health Organización. Detección oportuna del Cáncer del cuello del útero en América Latina y el Caribe. Program on Non Communicable Diseases. Washington, DC: 1996.
2. Wilson JM, Jungner YG. Principles and Practice of Screening for Disease. Geneva: World Health Organization. 1963.
3. Burack RC, Gimotty PA, George J, McBride S, Moncrease A, Simon MS, Dews P, Coombs J. How reminders given to patients and physicians affect Pap smears use in a health maintenance organization: Results of a randomised controlled trial. Cancer 1998; 82: 2391-400.
4. Massad S. Why women still die cervical cancer. J Fla Med Assoc 1997; 84: 379-83.
5. Janerich DT, Hadjimichael O, Schwartz Pelowell DM, Meigs JW, Merino MJ, Flannery JT, Polednak AP. The screening histories of women with invasive cervical cancer, Connecticut. Am J Public Health 1995; 791-4.
6. Austoker J. Cancer prevention in primary care. Screening for cervical cancer. Br Med J 1994; 309: 241-7.
7. Bos AB, van Ballegooijen M, van Gessel-Dabekaussen AA, Habbwma JD. Organised cervical cancer screening still leads to higher coverage than spontaneous screening in the Netherlands. Eur J Cancer 1998; 34: 1598-601.
8. Consenso multidisciplinar del foro HPV. Infección por el virus del papiloma humano (VPH). Prog. Obstet. Ginecol 2001; 44: 285-6.
9. Cervical Cancer Screening, Screening Errors and Reporting International Consensus Conference on the fight Against Cervical Cancer, IAC Task Force, Chicago, Illinois, U.S.A. Acta Cytol 2001; 45: 493-8.
10. Williamson SL, Hair T, Wadehra V. The effects of different sampling techniques on smear quality and the diagnosis of

- cytological abnormalities in cervical screening. *Cytopathology* 1997; 8: 188-95.
11. Bosch MMC, Rietveld-Scheffers PEM, Boon ME. Characteristics of false negative smears tested in the normal screening situation. *Acta Cytol* 1992; 36: 711-6.
  12. McCrory DC, Mather DB. Evaluation of Cervical Cytology: Evidence Report/Technology Assessment No. 5. Rockville, Maryland: Agency for Health Care. Policy and Research, 1999.
  13. Lyall H, Duncan ID. Inaccuracy of cytologic diagnosis in high grade squamous intraepithelial lesions (CIN3). *Acta cytol* 1995; 39: 50-4.
  14. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E, on behalf of the United Kingdom Association of Cancer Registries. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England Evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999; 318.
  15. Puig Tintore, L et al. Documentos de Consenso: La infección por papiloma virus. SEGO. 2002.
  16. Actualización de las investigaciones sobre virus del papiloma: aspectos destacados de la conferencia internacional sobre virus del papiloma. Barcelona: 2000.
  17. Evaluation of the cervical screening programme in Mexico: a population-based case-control study. *Int J Epidemiol* 1988; 27: 370-6.
  18. Da Silva DP, Real O. Screening for cancer of cervix. Program of the Central Region of Portugal. *Acta Med Port* 1997; 10: 643-52.
  19. Sato S, Matsunaga G, Konno R, Yajima A. Mass Screening for Cancer of the Uterine Cervix in Miyagi Prefecture, Japan. Effects and problems. *Acta Cytol* 1998; 42: 299-304.
  20. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999; 318: 904-8.
  21. Herbert A. Is cervical screening working? A cytopathologist's view from the United Kingdom. *Hum Pathol* 1997; 28.
  22. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287.
  23. Chamberlain J. Reasons that some screening programmes fail to control cervical cancer in Llakajama M, Miller AB, Day NE (eds): IARC Scientific Publications No 76, Lyons, International Agency for Research on Cancer 1986. p. 161-8.
  24. Mango LJ, Valente P. Neural-network-assited analysis and microscopic rescreening in presumed negative cervical cytologic smears. A comparison. *Acta Cytol* 1998; 42: 227-32.
  25. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287.
  26. Mignotte H, Perol D, Fontanière B, Nachury LP, Lasset CT. The role of the medical corps in a mass screening program for cervical cancer. The program «Female Health Action in 3 urban districts of Lyons. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1998; 27: 501-7.
  27. Gruppo Italiano Screening Citologio. A first survey of organized cervical cancer screening programs in Italy. GISCi working group on organization and evaluation. *Tumori* 1998; 84: 624-30.
  28. Salmerón Castro J, Kazcano Ponce EC, Pérez Cuevas R, del Río Gómez I, Torres Torija I, Hernández Avila M. Proposal to institutionalize criteria and quality standards for cervical cancer screening within a health care system. *Cad Saude Publica* 1998; 14 suppl 3; 67-75.