

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



***“Situación del cáncer de cuello de útero en la provincia de Entre Ríos,
Argentina, 2001-2009: sobre datos de un registro de base poblacional”***

por

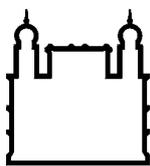
Diego Augusto Garcilazo

*Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em
Ciências, na área de Epidemiologia em Saúde Pública.*

Orientadora principal: Prof.ª Dr.ª Inês Echenique Mattos

Segundo orientador: Prof. Dr. Cleber Nascimento do Carmo

Buenos Aires, maio de 2015.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Esta dissertação, intitulada

“Situación del cáncer de cuello de útero en la provincia de Entre Ríos, Argentina, 2001-2009: sobre datos de un registro de base poblacional”

apresentada por

Diego Augusto Garcilazo

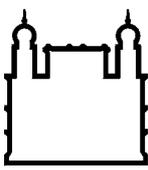
foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Elena Lina Matos

Prof.^a Dr.^a Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira

Prof.^a Dr.^a Inês Echenique Mattos – Orientadora principal

Dissertação defendida e aprovada em 21 de maio de 2015.



Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

G216s Garcilazo, Diego Augusto
Situación del cáncer de cuello de útero en la Provincia de Entre Ríos,
Argentina, 2001 - 2009: sobre datos de un registro de base poblacional. /
Diego Augusto Garcilazo. -- 2015.
82 f. : il. ; tab. ; graf. ; mapas

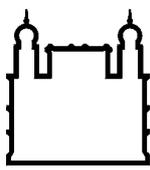
Orientador: Inês Mattos

Cleber Nascimento do Carmo

Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio
Arouca, Rio de Janeiro, 2015.

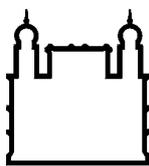
1. Neoplasias do Colo do Útero - epidemiologia. 2. Neoplasias do
Colo do Útero - mortalidade. 3. Neoplasias do Colo do Útero –
prevenção & controle. 4. Prognóstico. 5. Fatores de Risco. 6. Taxa de
Sobrevida. 7. Vacinas contra Papillomavirus. 8. Infecções por
Papillomavirus - virologia. 9. Sistemas de Informação. 10. Argentina.
I. Título.

CDD – 22.ed. – 616.9940982



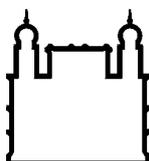
Resumen

Los tumores de cuello de útero son una de las principales causas de morbimortalidad en mujeres jóvenes. Objetivo: describir la situación de los tumores de cuello de útero en la provincia de Entre Ríos con la información del RPPT cuya fecha de diagnóstico incluyó al el período 2001 - 2009. Metodología: Se calcularon las tasas ajustadas por edad y se analizó la tendencia para el período en estudio, según tipo histológico y comportamiento, mediante el porcentaje de variación anual promedio. Se evaluó la calidad de la información del RPPT por región y por año. Se realizó un análisis de sobrevida según las variables disponibles en el RPPT. Resultados: La incidencia ajustada por edad para el período de los casos invasivos fue de 13,8 casos por 100.000 mujeres y para los in situ 16,6, con diferencias entre los departamentos. La tendencia para los invasivos fue +2,23%(-2,17 a +6,78%) para los escamosos y de -1,84 (-8,54 a +5,36) para los adenocarcinomas. La tendencia de los in situ fue de +10,97% (+2,82 a +19,76). Para el período, los indicadores de calidad fueron MV% = 93,83, SCD% = 4,23 y M:I% = 29,9. La sobrevida global a los 5 años para la cohorte 2001-2004 fue de 71,5% (66,7 a 76,6) y de 61,6% (56,3 a 67,4) para la cohorte 2005 - 2009. La sobrevida a los 5 años para los casos diagnosticados en el sector público fue de 56,5% (51,2 a 62,3) y de 76,8% (72,0 a 82,0). Conclusiones: La incidencia del cáncer de cuello de útero en Entre Ríos es similar a la observada en registros de la Argentina y de otros países de Sudamérica. Durante los primeros años del período en estudio se observó una tendencia al aumento de los casos in situ pero sin modificaciones en los tumores invasivos, tanto escamosos como adenocarcinomas. La calidad de la información del RPPT para el cáncer de cuello uterino parece ser aceptable. La sobrevida global fue similar a la observada en otros estudios con metodologías similares sin embargo la comparación entre estudios es difícil por las diferentes metodologías utilizadas.

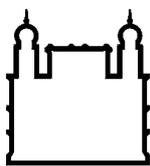


Contenido

Introducción	10
Magnitud del problema del cáncer de cuello de útero y su distribución	11
Incidencia del cáncer de cuello de útero.....	11
Mortalidad por cáncer de cuello de útero	13
Tendencia del cáncer de cuello de útero en el mundo y Argentina.....	13
Años potenciales de vida perdidos	15
Pronóstico del cáncer de cuello de útero	16
Historia Natural de la Enfermedad	20
Factores de Riesgo para el cáncer de cuello de útero	21
Asociación HPV y cáncer de cuello de útero	21
Otros Factores de Riesgo de cáncer cervicouterino	23
Medidas de prevención del cáncer de cuello de útero	25
Papanicolaou	25
Detección ADN específico para HPV oncogénicos	25
Vacunas Contra la infección por los tipos de HPV más frecuentes	25
Sistemas de salud y el cáncer de cuello de útero	26
Registros de tumores de Base Poblacional.	27
Registro de tumores de base poblacional de Entre Ríos.....	29
Evaluación de calidad de un registro de tumores de base poblacional.....	29
Métodos para el estudio de sobrevida en cáncer.....	32
Formulación de hipótesis	35
Objetivos	36
Metodología	37
Tipo de estudio y diseño.....	37
Universo o población objetivo	37
Área de estudio	37
Población de Entre Ríos.....	37
Condición socioeconómica de la población de Entre Ríos	38
Organización del sistema de salud en la Provincia	39
Fuentes de información	40
RPPT (Registro Poblacional de Tumores de Entre Ríos)	41

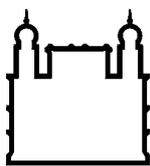


Estadísticas Vitales de la Provincia - Bioestadística de Entre Ríos	44
INDEC (Instituto Nacional de Estadística y Censo).....	45
Análisis de los datos	45
Análisis de la tendencia de los datos	46
Calidad de la información	47
Sobrevida.....	48
Resultados.....	51
Distribución por grupos de edad de los tumores de cuello de útero.....	52
Comportamiento Según el financiamiento de las fuentes de información.....	53
Tumores de cérvix, distribución según departamento de residencia.....	55
Calidad de los datos.....	55
Sobrevida.....	57
Discusión	63
Conclusiones.....	69
Bibliografía	70
Anexo 1	80
Anexo 2.....	81
Anexo 3.....	82



Listado de Siglas

ADN:	Ácido desoxirribonucleico
ANMAT:	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologías
CI5:	Cancer Incidence in Five Continents
CIE-10:	Clasificación Internacional de Enfermedades 10ma edición
CIN:	Cervical Intraepithelial Neoplasia
DNI:	Documento Nacional de Identidad
EEUU:	Estados Unidos de América
FDA:	Food and Drugs Administration
FIGO:	International Federation of Gynecology and Obstetrics
HIV:	Human Immunodeficiency Virus
HR:	Hazard Ratio
HSIL:	High Grade Squamous Intraepithelial Lesion
IACR:	International Association of Cancer Registries
IARC:	International Agency for Research on Cancer
ICD-O:	International Classification of Diseases for Oncology
INDEC:	Instituto Nacional de Estadísticas y Censos
LSIL:	Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion
M:I:	Razón Mortalidad/Incidencia
NBI:	Necesidades Básicas Insatisfechas
NOS:	Not Otherwise Specified
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OPS:	Organización Panamericana de la Salud
PAP:	Papanicolaou test
SCD:	Sólo certificado de Defunción
RENAPER:	Registro Nacional de las Personas
RPPT:	Registro Poblacional Provincial de Tumores
SEER:	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SIISA:	Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino
UK:	United Kingtown
VAP:	Variación Anual Promedio
VM:	Verificado por Microscopía
VPH:	Virus del Papiloma Humano



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

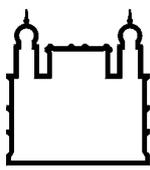
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Dedicatória

A mi hija Rosarito.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

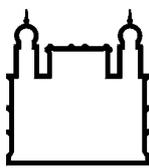
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Agradecimientos

Al Dr. Miguel Ángel Prince, Director del Registro Poblacional de Tumores de Entre Ríos, y todo su equipo.



Introducción

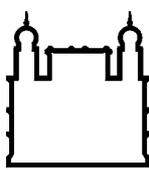
El cáncer de cuello de útero puede afectar a cualquier mujer en el mundo. En los últimos años se lograron grandes avances respecto al conocimiento de los factores de riesgo y la historia natural de la enfermedad, lo que ha impulsado el desarrollo de medidas preventivas eficaces. Sin embargo, el acceso a dichos avances no ha sido equitativo entre las mujeres. Existen grandes diferencias en la incidencia el pronóstico y la mortalidad por esta enfermedad, siendo las mujeres de los países en desarrollo las principales afectadas debido principalmente a un menor acceso a las medidas de prevención y tratamiento oportuno.

En Argentina, la lucha contra el cáncer de cuello de útero se ha organizado a través de programas de alcance tanto provincial como nacional. El país ha adoptado, además del papanicolau, medidas de prevención que son eficaces pero costosas, como son la vacunación universal a niñas de 12 años y la detección de infección persistente por el Virus del Papiloma Humano (VPH) en mujeres de 30 años y más.

Para la organización de recursos y la evaluación de las medidas de intervención los programas requieren de información epidemiológica. En la Argentina existen registros de cáncer de base poblacional en algunas localidades y provincias. De estos registros el de Entre Ríos es uno de los de mayor extensión y antigüedad. Desde 2001 recolecta de forma sistemática la información sobre los cánceres de cuello de útero de mujeres que residen en la provincia.

El registro de tumores de Entre Ríos ha producido informes sobre la incidencia del cáncer en la provincia y ha publicado parte de la información, la referente al registro de tumores de Concordia, en el Cancer Incidence In Five Continents (CI5) editado por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC). Sin embargo, no se han realizado publicaciones o informes, específicamente para cáncer de cuello de útero, y por lo tanto aún no se ha analizado información epidemiológica valiosa, no solo para la comunidad científica sino también para los programas nacionales y provinciales que podrían utilizarla como otra herramienta para la toma de decisiones y políticas públicas tanto a nivel provincial como nacional.

Esta tesis tiene como objetivo conocer la incidencia, la distribución, el pronóstico y las características de la población afectada por enfermedad así como también evaluar la calidad de la información disponible.



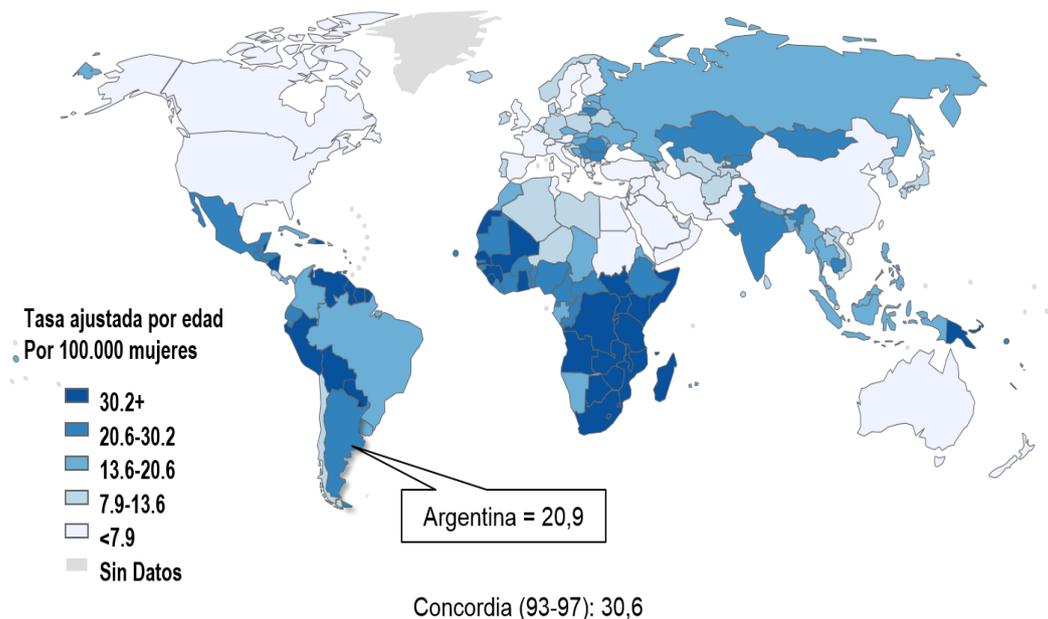
Magnitud del problema del cáncer de cuello de útero y su distribución .

Incidencia del cáncer de cuello de útero.

El cáncer de cuello de útero es el cuarto tumor más diagnosticado en el mundo y lidera las muertes por cáncer en mujeres luego de las de mama, colon-recto y pulmón. Se estima que en el mundo, durante el año 2012, se diagnosticaron 528.000 casos nuevos de cáncer de cuello de útero¹ de los cuales más del 80% fue en los países en vías de desarrollo. La incidencia más alta de cáncer cervico-uterino se observa en países de África y Latinoamérica y la más baja en países de Norte América y Oceanía².

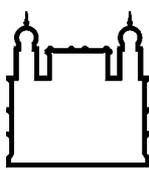
De acuerdo a estimaciones realizadas por la IARC, en Argentina durante 2012 se diagnosticaron alrededor de 5.000 casos nuevos de cáncer de cuello uterino, lo que representó una tasa de 20,9 casos por 100.000 mujeres. En comparación con otros países de América Latina, la tasa de Argentina es inferior a las de Bolivia, Paraguay y Pe-

Figura 1. Incidencia del cáncer de cuello de útero en el mundo. Tasa ajustada por edad por 100.000 mujeres. Año 2012.



Fuente: GLOBOCAN 2012 (IARC)

rú pero mayor a las de Uruguay, Brasil y Chile. En comparación con países más desarrollados, como EEUU y Canadá, Argentina presenta una incidencia 3 veces más alta¹



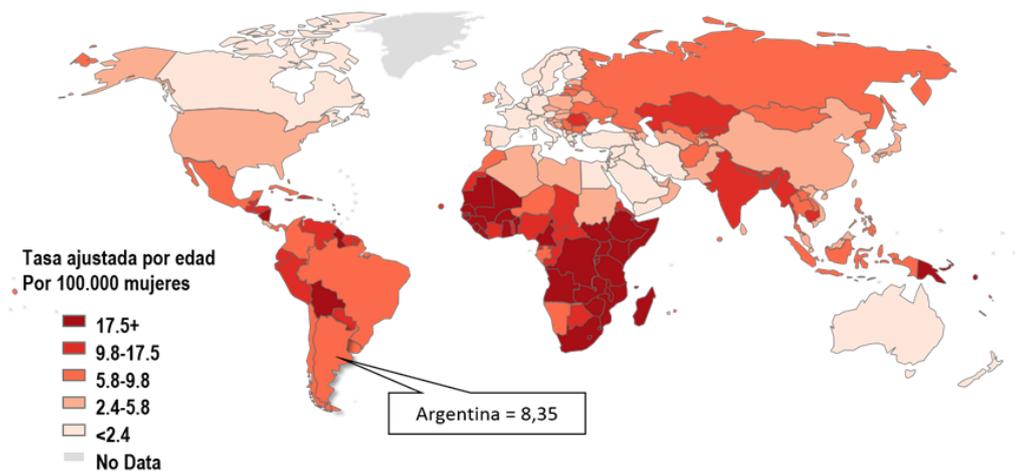
(Figura 1).

De acuerdo a la información publicada por el registro de tumores de Argentina de la Ciudad de Bahía Blanca, al sur de la provincia de Buenos Aires, la tasa de cáncer de cuello de útero ajustada por edad fue de 14,6 casos por 100.000 mujeres para el período 1993 - 1997³, 16,0 casos por 100.000 para el período 1998 - 2002⁴ y de 12,5 casos por 100.000 para el período 2003 - 2007⁵.

Durante el período 2003 - 2007, los registros de Córdoba, Mendoza y Tierra del Fuego, provincias del centro y sur del país, notificaron tasas de incidencia muy similares y cercanas a los 14 casos por 100.000 mujeres⁵.

Los datos de la provincia de Entre Ríos se remontan a la información notificada por el registro de tumores de la ciudad de Concordia, localizada al Oeste de la provincia. Según dicho registro, la tasa de incidencia del cáncer de cuello de útero en esta ciudad alcanzó los 30,4 casos por 100.000 mujeres para el período 1990 - 1994⁶ y los

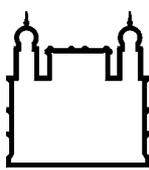
Figura 2. Mortalidad por cáncer de cuello de útero en el mundo. Tasa ajustada por edad por 100.000 mujeres. Año 2012.



Fuente: GLOBOCAN 2012 (IARC)

30,6 casos por 100.000 mujeres durante el período 1993 - 1997³, un valor casi dos veces superior a lo observado en los demás registros del país.

Mortalidad por cáncer de cuello de útero

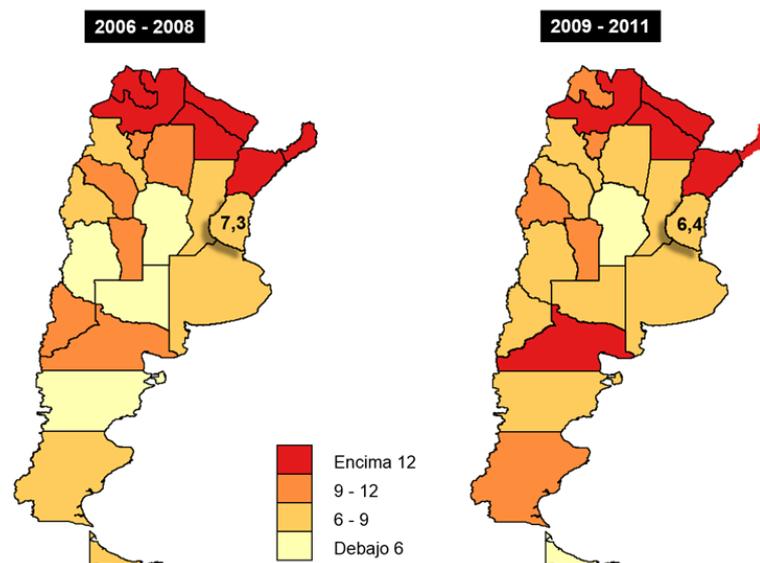


En el mundo, se estima, fallecieron alrededor de 266.000 mujeres durante el año 2012 debido a esta causa². En Argentina, el cáncer de cuello de útero fue ubicado como la quinta causa de muerte entre las mujeres de 10 a 49 años durante el año 1998 después de las causas externas (accidentes), los accidentes cerebrovasculares y el cáncer de mama⁷. Para el año 2012 se estimó un total de 2.127 muertes por esta causa lo que significó una tasa ajustada de 8,4 muertes por 100.000 mujeres¹. (Figura 2)

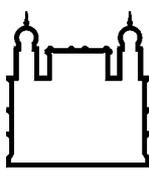
La mortalidad por cáncer de cuello de útero en el país evidencia una importante desigualdad entre las 24 jurisdicciones. Puestas en un contexto internacional, para el trienio 2003-2005, las jurisdicciones con tasas de mortalidad más altas tenían valores comparables con India y México, dos de los países con mayor mortalidad en el mundo y las de mortalidad más bajas tenían valores similares a la de los países desarrollados⁸. Es en la región del norte del país donde se encuentran las provincias con mayor tasa de mortalidad. Durante el trienio 2006-2008 cinco jurisdicciones del norte del país superaron las 15 muertes por 100.000 mujeres (Formosa, Misiones, Corrientes, Salta y Chaco). Por otro lado y para el mismo período, las tasas más bajas de mortalidad se observaron en la zona del centro (La Pampa y Córdoba), y en Chubut, Mendoza y Ciudad Autónoma de Buenos Aires donde las tasas no superaron las 6 muertes por 100.000 mujeres⁹. (figura 3).

Tendencia del cáncer de cuello de útero en el mundo y Argentina

Figura 3. Mortalidad por cáncer de cuello de útero en Argentina. Trienio 2006—2008 y trienio 2009—2011.



Fuente: Programa de nacional de prevención de cáncer cervicouterino – Bioestadística de la nación



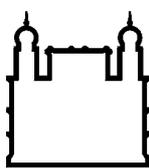
En los países desarrollados la incidencia por cáncer de cuello de útero ha descendido de forma constante en las últimas décadas^{10, 11, 12}. Esto ha llevado a observar lo que se ha dado en llamar "transición epidemiológica" de los cánceres ginecológicos en estos países. La tendencia de la incidencia de cáncer de mama ha sido al aumento, mientras que la del cáncer de cuello de útero ha venido declinando. En países como Canadá y EEUU las muertes por cáncer de mama son 8,6 veces superiores a las muertes por cáncer de cuello uterino. En América latina esta transición epidemiológica también ha podido observarse en países como Argentina, Uruguay y Bahamas. Por otro lado, la tasa de incidencia de cáncer de cuello de útero en Haití es 21 veces mayor que la tasa del cáncer de mama¹³. (Tabla 1).

Tabla 1. Incidencia de cánceres ginecológicos (Cuello de útero y Mama) en países seleccionados. Estimación 2012.

País	Mama	Cuello de Útero	Razón
América Central y Sur			
Argentina	71,2	20,8	3,4
Bahamas	98,9	20,6	4,8
Bolivia	19,2	47,7	0,4
Brazil	59,5	16,3	3,7
Haiti	22,0	24,9	0,9
Mexico	35,4	23,3	1,5
Nicaragua	23,9	36,2	0,7
Uruguay	69,8	18,9	3,7
América del Norte			
United States of America	92,9	6,6	14,1
Canada	79,8	6,3	12,7
Europa			
France (metropolitan)	104,5	6,8	15,4
África			
Zimbabwe	28,5	56,4	0,5
Malawi	16,8	75,9	0,2

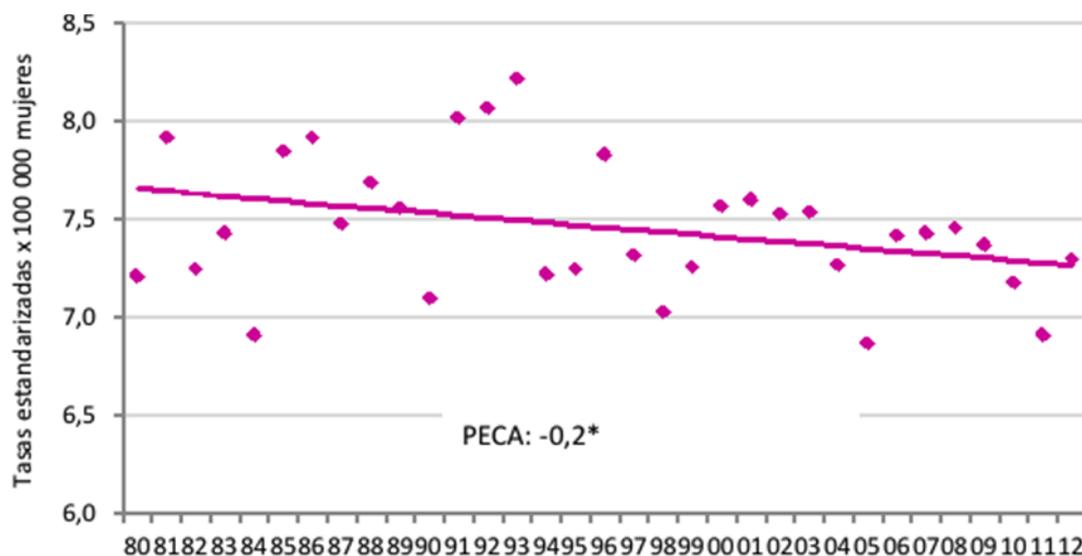
Fuente: GLOBOCAN 2012 (IARC)

Algunos estudios sobre incidencia destacan que el descenso ha sido mayor para el tipo histológico escamoso y que la tendencia del adenocarcinoma se ha mantenido estable en el tiempo¹⁴. Esta observación es consistente con datos extraídos de registros poblacionales de Colombia, Costa Rica y Ecuador, en los que se observa que el descenso de la incidencia es en gran parte debido al carcinoma de células escamosas, mientras que la incidencia del adenocarcinoma ha cambiado muy poco¹⁵. En los países desarrollados se ha destacado un aumento en la incidencia del adenocarcinoma¹⁶.



Por otro lado, de acuerdo a informes sobre mortalidad en Argentina, las tasas de mortalidad se han mantenido estables en los últimos 30 años sin observarse un claro descenso de la tendencia¹⁷. En la figura 4 se observa la tendencia de la mortalidad en Argentina. La comparación de la mortalidad por jurisdicción entre el trienio 2006-2008 y el trienio 2009-2011 muestra que la distribución desigual se mantuvo, y 14 de las 24 jurisdicciones mostraron un descenso de la tasa a lo largo del tiempo (Figura 3).

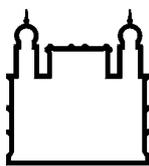
Figura 4. Mortalidad específica por cáncer cervicouterino. Tasas estandarizadas por edad según población mundial por 100.000 mujeres. Argentina, 1980—2012



Años potenciales de vida perdidos

Basados en datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), cerca de 75.000 mujeres en 13 países de latinoamérica murieron debido al cáncer de cuello de útero durante el período 1996 - 2001. De estas muertes, 50.000 correspondieron a mujeres de entre 25 a 64 años, y estas muertes "prematuras" resultaron en más de 1,56 millones de años potenciales de vida perdidos¹³.

De acuerdo a datos publicados por la IARC sobre cáncer de cuello de útero en Argentina un gran número de casos se observan entre los 15 a 39 años. La incidencia a partir de los 40 años se encuentra entre los 37 y 47 casos nuevos por 100.000 habitantes para cada grupo de edad¹.



El impacto que produce esta enfermedad no solo es importante para la sociedad ya que las mujeres que mueren se encuentran en un período económicamente activo sino también es devastador para el ámbito familiar cuando el fallecimiento es de una mujer joven, madre y en plena actividad.

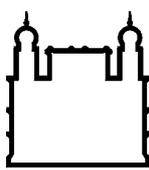
Pronóstico del cáncer de cuello de útero

Un estudio internacional basado en información de registros de base poblacional de África, Asia, y Centro América determinó la sobrevida a los 5 años estandarizada por grupos de edad para 10 tipos de cánceres diagnosticados durante 1990 - 2001. Dicho estudio incluyó al cáncer de cuello de útero y reveló que existe una gran diferencia entre los países respecto a la sobrevida por este tumor. Por ejemplo, Corea del Sur presentó una sobrevida relativa del 79% a los 5 años, en contraste Uganda presentó una sobrevida relativa del 13% a los 5 años para este cáncer¹⁸.

Para los casos diagnosticados durante el período 2005-2009 en el Reino Unido, la sobrevida al año fue de 83,6%, cayendo a 66,6% a los 5 años y más¹⁹. A su vez, sobre estos mismos datos, la supervivencia relativa por cáncer de cuello de útero ha mejorado en el tiempo, probablemente basado en un fortalecimiento de los programas de detección temprana. Es así que la supervivencia relativa al año del diagnóstico pasó del 75% para el Reino Unido durante el período 1971 - 1975 a 83,6% durante 2005-2009.

De acuerdo a información de los registros de base poblacional de los EEUU la sobrevida a los 5 años para el periodo 2004 - 2010 fue del 68% para el cáncer de cuello de útero²⁰.

Según datos obtenidos de 192 registros en 51 países muestran un rango de sobrevida global a los 5 años muy amplio, especialmente en países de Asia, América central y sur, y África²¹. Para mujeres diagnosticadas durante el período 2005 - 2009 la sobrevida a los cinco años ajustada por edad fue del 70% o más alta en Islandia, República de Mauricio, Noruega, Korea del Sur y Taiwan. En 34 de 61 países, la sobrevida a los 5 años estuvo entre el 60 y el 69%. En general, la sobrevida fue del 50% o más para todos los demás países. El estudio incluyó países de América entre otros Argentina, Brazil, Canadá y Estados Unidos. La sobrevida observada en los países desarrollados como Canadá y Estados Unidos fue mayor que la observada en Argentina y Brasil. (Tabla 2).



Existe una clara relación entre la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico y la mortalidad asociada al cáncer de cuello de útero. La estadificación, de acuerdo a la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), mide la

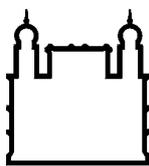
Tabla 2. Sobrevida Relativa de 4 países seleccionados quinquenio 2000—2004 y 2005—2009. Intervalo de confianza del 95%

País	Período	Sobrevida
Canadá	2000 – 2004	67,5% (66,1 – 68,8)
	2005 – 2009	66,8% (65,4 – 68,1)
EEUU	2000 – 2004	63,6% (63,1 – 64,0)
	2005 – 2009	62,8% (62,3 – 63,3)
Brazil	2000 – 2004	67,5% (64,0 – 71,0)
	2005 – 2009	61,1% (57,4 – 64,9)
Argentina	2000 – 2004	52,0% (46,5 – 57,5)
	2005 – 2009	50,6% (46,7 – 54,5)

(Allemani, 2014)

extensión del tumor con parámetros como el tamaño del tumor primario, la extensión local, la invasión a órganos adyacentes y la presencia de metástasis a distancia y clasifica a los tumores en estadios que permiten decidir sobre el tipo de tratamiento²².

Un estudio realizado en Río de Janeiro basado en 3.341 casos de cáncer de cuello uterino diagnosticados durante 1999 y 2004 evidenció que la detección temprana y el estadio del tumor fueron los mayores factores predictores independientes de la edad y del nivel educativo en la sobrevida de los pacientes con cáncer de cuello uterino. En dicho estudio se determinó que la tasa de letalidad en el estadio I fue de 27,8 muertes cada 1.000 casos por año, mientras que para el estadio IV la tasa de letalidad fue de 749,6 muertes cada 1.000 casos por año²³. Un estudio de base hospitalaria en el estado en Espírito Santo, Brasil, sobre la bases de casos diagnosticados durante el período

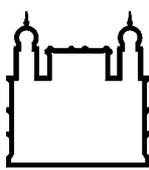


2000 - 2005, determinó que las mujeres con estadíos del tumor III y IV presentaron un riesgo de 4,33 (3,00-6,24) y 15,40 (9,72-24,39) veces mayor, respectivamente, de tener menor supervivencia cuando se comparaban al estadio I²⁴. Datos del período 2004 - 2010 de los registros de tumores de los Estados Unidos describen esta misma relación, para aquellos tumores localizados, cuya extensión no compromete otros tejidos diferentes del útero, la sobrevida a los 5 años alcanza el 90%. Cuando el tumor se extiende a otros tejidos, pero no hay metástasis, la sobrevida a los 5 años es del 57% y cuando se observan metástasis a distancia la sobrevida solo alcanza el 16,1% a los 5 años²⁰.

Estas observaciones, entre otras, son las que justifican los programas de screening en el mundo. Dichos programas tienen como objetivo asegurar mediante la gestión el acceso a las medidas de prevención, sobre todo de detección del cáncer de cuello de útero en períodos pre-invasivos o en estadíos tempranos para reducir la morbi-mortalidad asociada a esta enfermedad.

Algunos reportes sugieren que la edad al momento del diagnóstico es un factor independiente que afecta la sobrevida de las pacientes con cáncer de cuello de útero. La sobrevida relativa por cáncer de cuello de útero es mayor en mujeres jóvenes, incluso luego de tener en cuenta la mortalidad de base de las personas mayores. La sobrevida relativa a los 5 años en el Reino Unido durante 2005-2009 fue de 89% para el grupo de edad de 15 a 39 años y de 22% para el grupo de edad de mayores de 80 años¹⁹. Un estudio francés de casos diagnosticados durante el período 1976 - 1996 determinó que la probabilidad de sobrevida a los 5 años fue del 75% en mujeres menores de 65 años, del 69% en mujeres entre 65 y 74 años y del 42% para mujeres mayores de 75 años²⁵. Sin embargo, el estudio de Río de Janeiro sobre mujeres diagnosticadas durante 1999 y 2004²³ no encontró diferencias estadísticamente significativas entre la sobrevida de mujeres menores de 65 años y mayores de 65 años.

Como se destacó más arriba se han observado diferencias en el comportamiento del cáncer de cuello de útero de acuerdo a la incidencia y a la mortalidad, según el tipo histológico. Esto ha llevado a que los estudios incluyan el tipo histológico en el análisis de sobrevida. Davy et al.²⁶ observaron que la tasa de letalidad de los adenocarcinomas fue mayor que los carcinomas de células escamosas luego del ajuste por edad, estadio, grado y período diagnóstico.



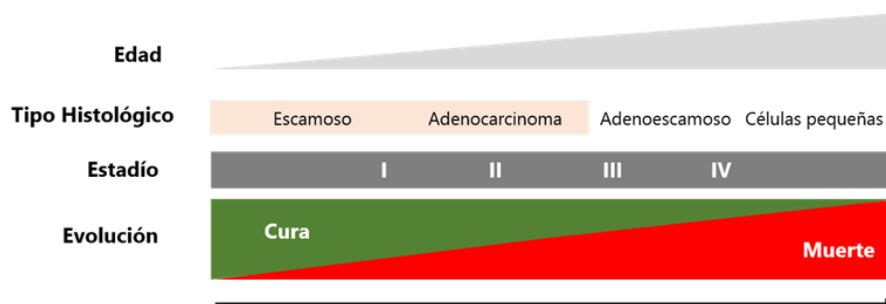
Estudios de décadas pasadas destacaban que las pacientes con adenocarcinomas tenían un peor pronóstico que aquellas pacientes con carcinoma de células escamosas con similares estadíos y que los adenocarcinomas presentaban una mayor tasa de metástasis a distancia^{27, 28}. Un estudio del año 1999 observó que en los estadíos tempranos (I y II) los cánceres con componente glandular tuvieron una menor supervivencia a los 5 años que los carcinomas de células escamosas²⁹. Más recientemente estas observaciones fueron consistentes con las diferencias por tipo histológico respecto del pronóstico de la enfermedad. En 2001, sobre 505 pacientes, Alfsen et al.³⁰ observaron que el tipo histológico carcinoma de células pequeñas era el de peor pronóstico. En 2014, se publicó un estudio que sugería que los factores pronósticos difieren de acuerdo al tipo histológico en las pacientes con cáncer de cuello uterino, ya que las pacientes con cáncer de células pequeñas tuvieron un peor pronóstico tanto en estadíos tempranos como avanzados comparados con el adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas³¹.

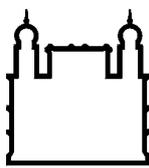
Sin embargo no todos los estudios mostraron esta consistencia. Carmo and Luiz²³ no pudieron observar diferencias en el pronóstico de acuerdo al tipo histológico utilizando análisis logístico múltiple. Una posible explicación que sugieren los autores es el pequeño número de pacientes con adenocarcinoma en la población estudiada los cuales fueron detectados en estadíos tempranos más frecuentemente. En la figura 5 se describen, en un esquema de elaboración propia, algunos de los determinantes del pronóstico del cáncer de cuello de útero.

Historia Natural de la Enfermedad

La infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) es un evento necesario para la aparición del cáncer de cuello de útero. Cuando dicha infección permanece estable puede mantenerse indetectable por años o evolucionar hacia una displasia. Las displasias son alteraciones anormales del tejido superficial del útero que podrían llevar

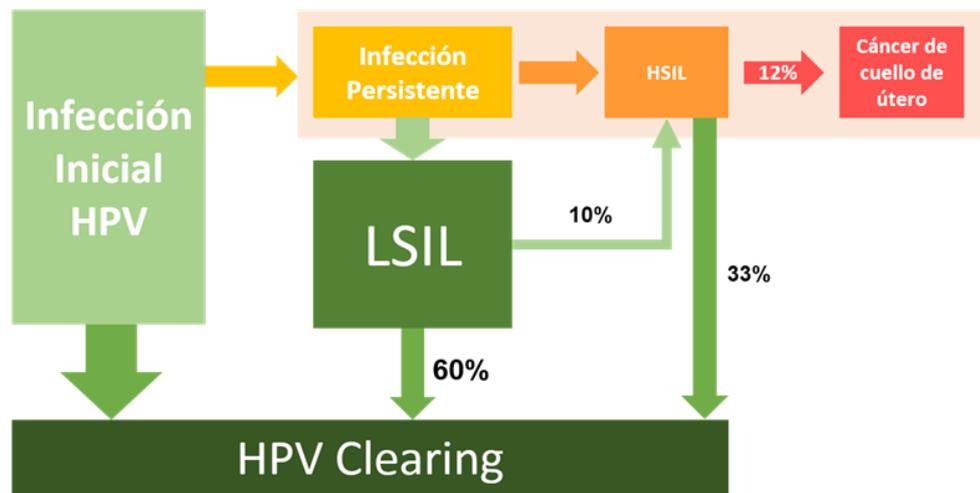
Figura 5. Historia Natural de la enfermedad. Pronóstico y sus determinantes.



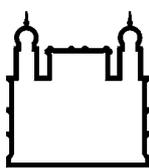


a un grado de alteración y desencadenar en una lesión invasiva. De acuerdo al grado de alteración se las clasifica en displasias de grado I, II y III (CIN I, CIN II, CIN III). Las displasias de bajo grado (CIN I y CIN II) usualmente son temporarias y desaparecen con el tiempo en el 60% de los casos, el 30% puede persistir como CIN I y solo un 10% pueden progresar a displasias de alto grado³². No es inusual que la infección por VPH provoque displasias de bajo grado dentro de los meses o años posteriores a la infección. Las displasias de alto grado, que son precursoras del cáncer de cuello de útero, son significativamente menos comunes que las displasias de bajo grado. Las displasias de alto grado pueden provenir de lesiones de bajo grado o bien observarse directamente luego de la infección por VPH³³. Las mujeres con displasia de alto grado tienen un riesgo mayor de desarrollar un cáncer invasivo, sin embargo, en un 33% de los casos desaparecen y en un 12% pueden progresar a una lesión invasiva³². Esto último ocurre lentamente en la mayoría de los casos en períodos de varios años. En la Figura 6 se realiza un resumen de elaboración propia sobre la evolución de las lesiones histológicas y su relación con la infección por el VPH.

Figura 6. Historia Natural de la enfermedad. Incidencia.



(Arends, Buckley, y Wells 1998) (IARC Handbook of Cancer Prevention 2005) (Mandell, Bennett, y Dolin 2010)



Factores de Riesgo para el cáncer de cuello de útero

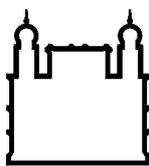
Asociación del VPH y cáncer de cuello de útero

Respecto a los factores de riesgo para la enfermedad, la observación durante años sobre la baja prevalencia de cáncer de cuello uterino entre las monjas católicas y la asociación directa del riesgo con el número de parejas sexuales han sido concordantes con el hecho de que haya un agente de transmisión sexual implicado en la patogénesis del cáncer de cuello uterino³⁴. Según estos autores, en los últimos 20 años, la asociación entre la infección por VPH y el cáncer de cuello uterino ha sido consistente en varios estudios epidemiológicos realizados en diferentes poblaciones. Esta asociación ha sido muy fuerte, con odds ratios de entre 50 a 100 veces, en especial para algunos tipos de VPH. En un estudio del año 2011 sobre una población de 10.123 mujeres con infección por VPH que inicialmente presentaban una citología normal, 68 desarrollaron cáncer cervical³⁵. El riesgo acumulado a los 16 años de seguimiento determinó que de acuerdo a los tipos de VPH los riesgos eran muy altos (del 13,5% al 4% según los diferentes tipos) en comparación con el 0,26% para las mujeres con VPH negativo

A su vez, se ha logrado determinar que la infección por VPH precede siempre a la aparición de las lesiones celulares del cuello de útero. En un estudio sobre la asociación entre el VPH y las lesiones precursoras de cáncer observaron que entre el 15% y el 30% de las mujeres con citología normal y con infección de alto riesgo por VPH desarrollaran en los siguientes 3 años una lesión intraepitelial de bajo grado (LSIL)³⁶.

La infección por VPH es una enfermedad de transmisión sexual extremadamente frecuente. En un estudio longitudinal de VPH en mujeres adolescentes, la prevalencia puntual varió entre el 25% y 40% y la prevalencia acumulada a lo largo de todo el estudio alcanzó el 82% para todos los tipos de VPH. La mayoría (77%) correspondía a los tipos considerados de alto riesgo oncogénico³⁷.

La vía sexual es la más frecuente y conocida de contagio del VPH aunque no se descartan otras vías, como por ejemplo fómites en la transmisión nosocomial, ya que se han podido recuperar virus con capacidad infecciosa en emanaciones emitidas durante el tratamiento de las lesiones en el cuello del útero³⁴.



La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias y duran una media de 13,5 meses para los VPH de alto riesgo. Se considera que la persistencia de la infección por VPH es la que conlleva a la transformación maligna de las células del cuello uterino a lo largo del tiempo³⁴.

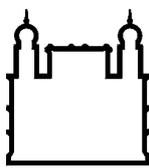
Es importante destacar que si bien la presencia del VPH es necesaria para el desarrollo del cáncer de cuello uterino no es suficiente para la carcinogénesis, es así que solo una pequeña proporción de mujeres infectadas por VPH continúan con la infección de manera crónica y de aquellas con una infección persistente solo algunas desarrollan lesiones de alto grado o cáncer de cuello uterino a lo largo de su vida. En el estudio de Chen et al.³⁵, de las mujeres con VPH oncogénico, un porcentaje inferior al 13,5% presentó cáncer de cuello de útero en 16 años de seguimiento. Estas observaciones han puesto la mirada sobre la importancia de las respuestas de defensa del huésped frente a la infección y el rol de la genética en el desarrollo posterior de cáncer de cuello de útero así como también el papel de otros factores de riesgo concomitantes al VPH.

Tipos de VPH: VPH oncogénicos

El VPH es un virus ADN y se conocen más de 100 tipos diferentes. Más de 15 tipos de VPH fueron definidos como de alto riesgo oncogénico (VPH - 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 68, 73, 82, 83, y 84) y de estos tipos, los más prevalentes en la población son el VPH-16, VPH-52, VPH-59, VPH-84 y VPH-18^{35,37}.

Los tipos de VPH 16 y 18 fueron detectados en aproximadamente el 71% de los cánceres cervicales invasivos. Los tipos 16, 18 y 45 se encontraron en el 92% de los adenocarcinomas. Los tipos 16 y 18 se detectaron más frecuentemente en mujeres jóvenes a diferencias de los demás tipos³⁸.

Durante 1998 se realizó un estudio de prevalencia de VPH en la Ciudad de Concordia, provincia de Entre Ríos. La prevalencia de detección del VPH fue cercana al 18%. Los tipos oncogénicos fueron los más frecuentes y la prevalencia se relacionó indirectamente a la edad de las mujeres. A menor edad mayor prevalencia de detección de VPH oncogénico. También se observó una prevalencia del 3% en mujeres sin actividad sexual previa³⁹.



Otros Factores de Riesgo de cáncer cervicouterino

Si bien no se conoce aún el rol de la inmunidad del huésped, se observa que la enfermedad por VPH es más frecuente y grave en pacientes con inmunodeficiencia primaria o secundaria así como en los pacientes con trastornos linfoproliferativos, los que sufren infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) e incluso en mujeres embarazadas³⁴.

Respecto al papel que podría cumplir la genética, existe evidencia de la contribución de factores genéticos tanto a la persistencia de la infección por VPH como al incremento en el riesgo de lesiones de alto grado y de progresión hacia el cáncer cervical⁴⁰.

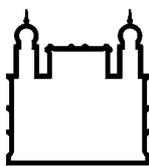
Otros factores de riesgo podrían ejercer un papel concomitante en la patogénesis del cáncer de cuello uterino. El hábito de fumar parecería incrementar la persistencia de las lesiones de bajo grado y de alto grado ajustado por la presencia de infección por VPH⁴¹. Incluso, esta interferencia en la regresión de las lesiones precursoras podría verse en mujeres jóvenes fumadoras pasivas⁴². Algunos autores sugieren que el fumar incrementa el riesgo de la persistencia de la infección por VPH^{42, 43, 44}.

El resultado de un meta-análisis muestra diferencias entre el riesgo para el carcinoma escamoso y el adenocarcinoma de cuello de útero en relación con el hábito de fumar. Fumar parece ser un factor de riesgo para los carcinomas de células escamosas pero no para los adenocarcinomas⁴⁵.

El uso prolongado de anticonceptivos orales (5 a más años de uso) aumentaría en casi el doble el riesgo de cáncer de cuello de útero ajustando por los demás factores de riesgo⁴⁶.

Otros factores como los nutricionales, la multiparidad y la edad de inicio de las relaciones sexuales también parecerían ser factores de riesgo independientes para la aparición del cáncer de cuello de útero.

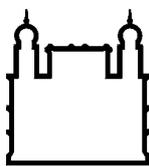
Altos niveles de carotenos en plasma fueron significativamente asociados con la disminución en el riesgo de displasia cervical controlando por infección por VPH y hábito de fumar⁴⁷. Altos consumos de alimentos ricos en vitamina A fueron asociados a una reducción en el riesgo de enfermedad in situ e invasiva⁴⁸. La concentración plas-



mática de vitamina C fue significativamente más baja en pacientes con lesiones displásicas en cuello de útero⁴⁹.

Se cree que la multiparidad es un factor de riesgo para LSIL y cáncer de cuello de útero. El riesgo relativo de cáncer de cuello uterino en mujeres con 5 o más partos varía de 3,8 a 4,4 en algunos estudios^{50, 51}. Otros estudios observaron riesgos 5.1 veces respecto de mujeres nulíparas o primíparas⁵². Dada la relevancia de la infección por VPH el control de la confusión por este factor es esencial. Respecto a esto, un estudio en Finlandia, país en donde la seroprevalencia de VPH y clamidia en mujeres múltiparas es muy baja, la incidencia tanto de cáncer de cuello de útero como de CIN III fué significativamente más alta al promedio nacional y por lo tanto concluyeron los autores que la multiparidad parecería ser un factor de riesgo independiente de cáncer de cuello de útero y CIN III⁵³. También agregan, que el primer hijo a temprana edad juega un rol significativo en la etiología de la enfermedad

El mecanismo mediante el cual la edad temprana de inicio sexual y de primer parto influye en la carcinogénesis del cáncer de cuello de útero podría explicarse por la influencia de los esteroides hormonales sobre la infección por VPH y en la respuesta inmune del huésped durante la adolescencia. La zona de transición del epitelio cervical es el lugar donde el VPH produce el cáncer y la susceptibilidad de éste área se debe a la denudación del epitelio estratificado que facilita la exposición de la membrana basal. La inmadurez biológica de esta zona durante la adolescencia es considerada por algunos autores como un factor de susceptibilidad^{54, 55}. Durante la adolescencia y el embarazo, el cervix es expuesto a niveles mayores de estrógeno facilitando la transformación metaplásica y la eversión del endocervix⁵⁵. Cuando esto ocurre en presencia de una infección por VPH, la probabilidad de la transformación celular aumenta resultando en cambios neoplásicos^{55, 56}.



Medidas de prevención del cáncer de cuello de útero

Papanicolaou

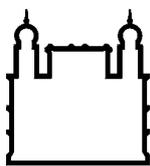
El cáncer de cuello uterino es uno de los pocos cánceres humanos evitables. Existen actualmente dos herramientas para el tamizaje y la detección de lesiones precursoras del cáncer y el método más conocido y extendido es el Papanicolaou (PAP).

Ésta es una prueba citológica que detecta las anomalías de las células del cervix, endocervix y vagina en un momento temprano y oportuno para el tratamiento de las lesiones precursoras para que estas no progresen a un cáncer. Se ha estimado hasta un 50% de reducción de la mortalidad por cáncer de cuello de útero desde el inicio de las actividades de screening mediante el uso del PAP en algunos países⁵⁷.

Para que el acceso al PAP sea eficaz se requiere de una técnica de laboratorio cuidadosa y realizada por técnicos entrenados y con experiencia suficiente en la observación de citologías. Esto hace que el acceso al PAP presente desigualdades. El estudio de Brischiliari et al.⁵⁸ destacó que los factores de riesgo para la no realización de la pesquisa fueron la baja escolaridad, el nivel socioeconómico, el sedentarismo y la falta de chequeo médico en el último año, entre otros.

Detección de ADN específico para VPH oncogénicos

En los últimos años y con el avance en los conocimientos en la epidemiología del cáncer y de la asociación con la infección persistente por VPH oncogénico se ha difundido la detección del ADN específico de VPH para los tipos oncogénicos. Este test según el programa nacional Argentino de prevención del cáncer de cuello de útero se recomienda, en coincidencia con el PAP, a partir de los 30 años de edad, debido a que en mujeres más jóvenes la infección por VPH es muy frecuente y se resuelve en la mayoría de los casos sin problema alguno. Luego de los 30 años un test de VPH positivo puede demostrar una persistencia en la infección y por lo tanto un mayor riesgo de progresión a lesiones precursoras de cáncer de cuello de útero que en aquellas mujeres sin evidencia de infección luego de los 30 años de edad⁹.



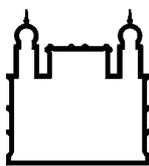
Dos laboratorios de Estados Unidos han desarrollado vacunas efectivas para la protección contra la infección por algunos tipos de VPH. La vacuna Gardasil es producida por Merck & Co., Inc. Se trata de una vacuna cuadrivalente que protege contra cuatro tipos de VPH: 6, 11, 16 y 18. Gardasil se administra en una serie de tres inyecciones en tejido muscular por un período de 6 meses. La administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó la vacuna para ser usada en hombres y mujeres de 9 a 26 años de edad en la prevención de los cánceres asociados al VPH. La vacuna Cervarix es una vacuna bivalente y está dirigida a dos tipos de VPH: 16 y 18. También se administra en tres dosis por un periodo de 6 meses. La FDA ha aprobado Cervarix para usarse en mujeres de 9 a 25 años de edad para la prevención del cáncer cervical causado por los tipos 16 y 18 de los VPH⁵⁹. En Argentina se encuentran disponibles y autorizadas por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) ambas vacunas. La vacuna bivalente fue incorporada en el calendario de vacunación obligatorio en el país para la vacunación universal de niñas a partir de los 11 años desde el 2011⁶⁰.

Tanto el Gardasil como el Cervarix son vacunas efectivas para impedir la infección por los tipos específicos de VPH. La eficacia sobre la infección y las lesiones cervicales asociadas a los tipos VPH-16/18 ha sido demostrada por encima de los 8,4 y los 5 años con las vacunas bivalente y cuadrivalente respectivamente⁶¹. Se ha podido demostrar también una protección cruzada para otros tipos de VPH⁶².

Sin embargo, las vacunas no protegen contra todas las infecciones por VPH que causan cáncer de cuello uterino, por lo tanto, es importante tener en cuenta que casi el 30% de los cánceres de cuello de útero no podrán prevenirse mediante vacunas.

Sistemas de salud y el cáncer de cuello de útero

Un sistema de salud eficiente respecto a la detección temprana y el tratamiento oportuno requiere tanto del equipamiento y profesionales de salud entrenados en las actividades esenciales de prevención, screening y diagnóstico como de una organización para la derivación a centros especializados y seguimiento del tratamiento de las mujeres. También es esencial un sistema de salud que ofrezca los cuidados paliativos para los casos más avanzados. Un sistema de salud poco organizado presenta barreras técnicas y de organización que implican un acceso desigual entre las mujeres con lo



cual la evolución de la enfermedad termina siendo una consecuencia del sistema de salud al que se encuentran expuestas las mujeres⁶³.

Programas de Lucha contra el cáncer de cuello de útero en Argentina.

En Argentina la lucha contra el cáncer de cuello uterino se encuentra organizada por programas. El programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino articula los programas provinciales.

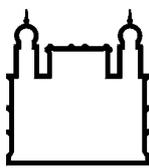
En 1998 se aprueba la resolución ministerial 480/98 del ministerio de salud de la nación con la creación del Subprograma "Detección Precoz de cáncer de Cuello Uterino". En el mismo año, por resolución 2090/98 del Ministerio de Salud y Acción Social de la provincia de Entre Ríos se crea el Programa Provincial de Detección Precoz de Cáncer de Cuello de Útero con la adhesión al subprograma nacional. Se establece el programa en todos los departamentos, se organiza la derivación para la lectura de muestras, se compra material como colposcopios y microscopios, se organizan capacitaciones al personal y se imprime material de difusión para la promoción.

A partir del año 2011, el Programa Nacional forma parte de la estrategia integral para la prevención del cáncer cervicouterino desarrollada por el Ministerio de Salud de la Nación, que contempla la prevención primaria a través de la vacuna contra el VPH, y la prevención secundaria, basada en el tamizaje de mujeres (con el PAP o el test de VPH)⁹.

Registros de tumores de Base Poblacional.

Registros de base poblacional

Los registros de tumores de base poblacional buscan y recolectan la información de todos los casos nuevos de cáncer que ocurren en una población. El principal objetivo de este tipo de registros es producir información que permita medir y controlar el impacto del cáncer en una comunidad, poniendo énfasis en la epidemiología y la salud pública. Esta información puede ser utilizada:



- Para describir la extensión y la carga de enfermedad en la comunidad y establecer las prioridades en salud pública.
- Como fuente de información para estudios etiológicos.
- Paramonitorear y medir la efectividad de las actividades de control del cáncer.

En el desarrollo de programas de control de cáncer es necesario conocer tanto la incidencia como la prevalencia de la enfermedad en el futuro. Los registros de cáncer son una importante fuente de información en la que se basan las predicciones en salud pública.

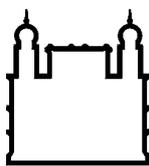
Las principales fuentes de información provienen de los datos suministrados por los servicios de:

- Atención médica (hospitales públicos y privados, clínicas, consultorios, etc.).
- Diagnóstico (departamentos de anatomía patológica, hematología, diagnóstico por imagen, etc.)
- Estadísticas vitales (certificados de defunción)

La información recolectada está compuesta básicamente de: 1. identificación de la persona y demográficos 2. Datos del tumor: fecha de incidencia, topografía e histología, extensión clínica, TNM. 3. Datos de las fuentes de donde se obtuvo la información 4. Datos sobre el seguimiento: estado Vital, fecha de último contacto, fecha de fallecimiento, causa de muerte⁶⁴.

Registro de tumores de base poblacional de Entre Ríos

Según Terrasa⁶⁵, el desarrollo de los registros de tumores poblacionales en Argentina siempre fue pobre y discontinuo, debido a la falta de estímulos de los niveles centrales. Una de las primeras experiencias de registro tumoral se llevó adelante en la ciudad de La Plata (capital de la Provincia de Buenos Aires) durante el año 1980. Lue-



go, a partir de 1990 se creó el registro poblacional de tumores de Concordia, localidad de la provincia de Entre Ríos, que cubría en esa época una población de 139.000 habitantes. Sus datos fueron publicados en las ediciones séptima y octava del *Cancer Incidence in Five Continents*, editadas por la IARC. Sobre la base de esta experiencia se inició el registro de pacientes con cáncer en toda la provincia de Entre Ríos.

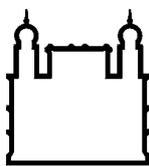
El registro Poblacional Provincial de Tumores de Entre Ríos, se creó oficialmente en el año 1996 cuando se promulgó la Ley Provincial N° 8867 que autoriza la recolección de datos de pacientes con cáncer de toda la población residente de la provincia. A partir del año 2001 y con la experiencia recogida desde el año 1990, se comienza a registrar todo el territorio de la provincia de Entre Ríos, con una población de más de un millón de habitantes. Debido a la extensión territorial que abarca el registro y la dispersión demográfica, la recolección de la información se dividió en 5 regiones. Cada región incluye un número determinado de departamentos agrupados por cercanía geográfica. Así el Registro Poblacional Provincial de Tumores (RPPT), concreto un diseño de proyecto participativo, con regiones geográficamente delimitadas, las cuales se desarrollan con sus propios recursos. El recurso humano es el principal sostén del RPPT y en cada región se encuentra integrado por:

- Registradoras: Personal administrativo capacitado específicamente en la codificación, recolección y carga de la información de los casos con cáncer.
- Profesionales médicos: Son los responsables de verificar la calidad de la información registrada y de analizar la información del registro.

Evaluación de calidad de un registro de tumores de base poblacional

La evaluación de la calidad de la información de un registro se basa en 4 pilares: la comparabilidad, la validez, la completitud y la oportunidad⁶⁶.

La comparabilidad se refiere a las prácticas estandarizadas que llevan los registros para las definiciones y clasificaciones de los casos que notifican. La utilización de criterios estandarizados de clasificación y definición de casos permite a los registros de base poblacional comparar la información recolectada tanto con el mismo registro a lo largo del tiempo como con otros registros del mundo.

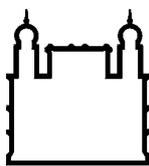


La Organización Mundial de la Salud (OMS) viene actualizando desde 1976 una clasificación internacional de enfermedades oncológicas (ICD-O) que se adapta a los reportes de anatomía patológica, fuente principal de información de los registros de cáncer. Dicha clasificación permite precisar la zona en la que se ubica el tumor en el cuerpo así como también la histología de las células que lo originan y su comportamiento (si el tumor es maligno, benigno o in situ). En lo que respecta a la topografía la ICD-O tiene su correlación con la clasificación Internacional de Enfermedades en su 10ed. (CIE-10). La última clasificación disponible es la ICD-O-3 desarrollada en el año 2000 y es la que utilizan actualmente los registros de base poblacional⁶⁷.

Otra estandarización importante es la definición y detección de primarios múltiples. Es necesario que los registros puedan distinguir los casos que son nuevos de aquellos que son una extensión, una recurrencia o una metástasis de un tumor primario diagnosticado previamente. Esta distinción también debe poder ser comparable en el tiempo y con otros registros. Para esto existen criterios estandarizados que son los aceptados por los registros de base poblacional. Uno son los del Programa "Surveillance Epidemiology and End results" (SEER) que son utilizadas principalmente por los registros norteamericanos. Los otros son los desarrollados en conjunto por la IARC y la International Association of Cancer Registries (IACR). Ambos desarrollan reglas estandarizadas que de acuerdo a la localización del tumor, la fecha de diagnóstico, la histología y el comportamiento permiten decidir que casos pueden considerarse dos o más tumores en una misma persona o bien son estadíos o recurrencias de un mismo tumor y por lo tanto debería ser considerado un dato duplicado⁶⁸.

Por último, también para poder establecer una comparabilidad en los registros de cáncer se requiere que los registros tengan la habilidad de determinar si los casos fueron detectados por métodos de tamizaje o no. Se sabe que los métodos de tamizaje introducidos en una población van a afectar la incidencia del tumor. En este mismo sentido, el registro de muestras provenientes de autopsias podría afectar de manera importante la interpretación en cambios de las tendencias a lo largo del tiempo o la comparación con otros registros.

La validez o exactitud es definida como la capacidad que tiene un registro de notificar correctamente el caso y las características (sitio del tumor, edad al diagnóstico, etc.). En Bray and Parkin⁶⁶ se sugieren varios métodos para comparar la validez



entre los registros y con el mismo registro en el tiempo o por subgrupos (por ubicación geográfica, por sitios del tumor, etc.)

Algunos métodos requieren estudios de tipo auditoría, en los cuales mediante un protocolo de investigación se contrasta la información obtenida en el estudio con las bases de datos de los registros.

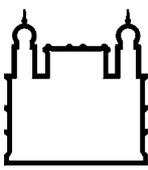
Otras formas de evaluar la validez es mediante las fuentes de información por la cual se determinó que la persona tuvo cáncer. Las determinaciones histológicas (biopsias, citologías exfoliativas, exámenes hematológicos, etc.) son consideradas más precisas que las demás fuentes de información y se denomina a estos casos verificados por morfología (VM). Por otro lado, aquellos casos en los que solo pudo obtenerse el dato de que la persona tuvo cáncer por medio del certificado de defunción (confirmación por solo certificado de defunción o SCD)⁶⁹ implican una mayor incerteza respecto a si la persona tuvo efectivamente un cáncer. Los registros deberían hacer una búsqueda retrospectiva durante un tiempo determinado para obtener una fuente de información más precisa y una fecha de diagnóstico y así disminuir en lo posible el número de SCD⁷⁰.

La falta de información respecto a las características de la persona o del tumor también es un indicador de una pobre recolección de la información y por lo tanto de una falta de exactitud.

La integridad de los datos es el grado en el que los casos incidentes que ocurren en la población son incluidos en el registro. Es fundamental poder cuantificar si un registro tiene problemas de subregistro o sobrediagnóstico.

La integridad puede ser evaluada mediante el análisis de tendencias para constatar consistencia de los registros durante un período de tiempo. Se observa la distribución de los casos registrados y las tasas por grupos de edad, por localización del tumor y el año de diagnóstico. Esto permite chequear signos de posibles problemas en el proceso de registro durante el período. También las curvas de incidencia específicas por edad son útiles, si buscan fluctuaciones anormales en los patrones esperados.

Las tasas de incidencia de cáncer en niños de 0 a 14 años presentan una menor variabilidad entre los registros que las tasas en los adultos. Por lo tanto, es posible comparar los casos observados con rangos de valores esperados y sospechar si existe



una subestimación o sobreestimación de los valores reales. Estos rangos han sido publicados en Bray and Parkin⁶⁶.

Los casos verificados histológicamente (VM) pueden indicar que se están sobre-utilizando los laboratorios de anatomía patológica como fuente de información y no se están buscando casos por otras fuentes.

Un indicador utilizado por la SEER y la IARC es la razón mortalidad:incidencia (M:I). Este indicador compara los datos del registro con otra fuente de información independiente que es la mortalidad obtenida a través de las estadísticas vitales. Cuando la calidad de los datos de mortalidad en la región de donde provienen los casos del registro es buena, la razón mortalidad:incidencia se relaciona con los casos fatales (1-sobrevida) por lo tanto este indicador está relacionado a la sobrevida y a la calidad de los datos de mortalidad. Por lo tanto los valores esperados van a variar de acuerdo a la localización del tumor y a la sobrevida de cada región.

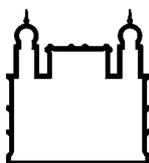
Los casos confirmados por SCD en una cantidad mayor a lo esperado indican una limitación importante del registro para acceder a otras fuentes de información como laboratorios de anatomía patológica, clínicas, hospitales, etc. y por lo tanto implican altas posibilidades de subregistro.

Métodos para el estudio de sobrevida en cáncer

En muchos estudios sobre cáncer uno de los análisis de interés está centrado en conocer el tiempo desde que se realizó el diagnóstico de la enfermedad hasta el fallecimiento por esta misma causa. Este análisis es conocido como de sobrevida y comprende un grupo amplio de métodos para abordarlos.

Existen varios métodos para estimar la sobrevida dependiendo del tipo de información disponible:

Por ejemplo la sobrevida relativa puede ser calculada usando las tablas de vida cuando no se conoce la causa de muerte. La sobrevida relativa es definida como la razón de la proporción de los casos que sobreviven (a cualquier causa de muerte) en una cohorte de pacientes con cáncer sobre la proporción de los sobrevivientes esperados en



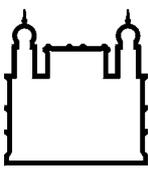
una cohorte comparable sin cáncer. Dado que la cohorte de casos sin cáncer es difícil de obtener, se utilizan habitualmente las tablas de vida asumiendo que las muertes por cáncer son despreciables en relación a todas las muertes. Por otro lado, la sobrevida por causa específica es calculada cuando se conoce la causa específica de muerte. Los individuos que mueren por causas distintas a la de interés son considerados censurados⁷¹.

Este último enfoque puede tener problemas cuando se trabaja con los certificados de defunción ya que si estos fueran perfectos, uno podría utilizar la causa principal de muerte específica para el cáncer estudiado. Sin embargo, existen situaciones en donde el certificado de defunción puede incorrectamente clasificar la causa principal de muerte. Por ejemplo, en los casos en los que el paciente fallece en estadios avanzados y la causa de muerte es metástasis sin definición de la localización del tumor primario, en estos casos lo mejor podría ser tomar como evento la muerte por cáncer, sin especificar la localización⁷². En las muertes por cáncer de cuello de útero, es conocido que los certificados de defunción tienden a subestimar la mortalidad por cáncer de cuello ubicado en el útero debido a que son clasificados como útero sin especificar la localización (Utero NOS) y por lo tanto se han desarrollado metodologías para intentar corregir estas desviaciones^{73, 74}.

Otra fuente de sesgo descrita en el análisis de sobrevida con datos de registros poblacionales son los casos registrados por SCD. Por definición en estos casos no hay una fecha de diagnóstico previa al certificado de defunción con lo cual no hay tiempo de seguimiento y deben ser excluidos del análisis de sobrevida. Sin embargo, Pollock and Vickers⁷⁵ observaron que la sobrevida en los casos SCD en general es mucho menor en relación a los demás casos y que la exclusión de dichos casos podría sobreestimar la sobrevida.

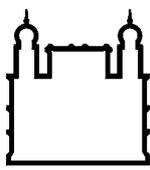
Existen diversos métodos estadísticos para abordar la sobrevida en los pacientes con cáncer:

En la mayoría de los pacientes probablemente el evento, en este caso la muerte por cáncer localizado en útero, no ocurra durante el período de seguimiento. Se dice en esta situación que el tiempo de sobrevida es censurado, indicando que el período de observación fue cortado antes de que ocurra el evento, y se desconoce si efectivamente ocurrió dicho evento o en que momento podría haber ocurrido⁷⁶.



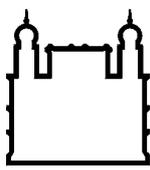
En el método de Kaplan Meier los intervalos de tiempo no son fijos y están determinados por la ocurrencia de un evento. A lo largo del tiempo los sobrevivientes son ajustados por las censuras (Los casos censurados entran en el cálculo de la función de probabilidad de sobrevida acumulada hasta el momento en que fueron censurados)^{77, 78, 79}.

Existe un método análogo a los modelos de regresión lineal que permite evaluar las diferencias entre los tiempos de sobrevida de grupos, ajustando por diferentes covariables. Este método es conocido como modelo de Cox de riesgos proporcionales. En este modelo la variable respuesta es el riesgo o probabilidad de experimentar el evento en un momento dado o Hazard (en este caso morir por cáncer localizado en útero). En estos modelos se asume que la razón entre los riesgos o Hazard Ratio (HR) en ambos grupos es la misma en cualquier momento del seguimiento. En otras palabras el HR no está influido por el tiempo. Este modelo es extremadamente útil a la hora de investigar las diferencias entre grupos ajustando por covariables⁸⁰.



Formulación de hipótesis

- ¿Cuál es la magnitud de la incidencia del cáncer de cuello de útero en la Provincia de Entre Ríos, su tendencia y distribución geográfica?
- ¿Cuales son las características de la población afectada respecto a las variables recolectadas por el registro de tumores?
- ¿Cuál es la calidad de la información obtenida del registro de tumores de Entre Ríos sobre cáncer de cuello de útero?
- ¿Cuál es la sobrevida por cáncer de cuello uterino?
- ¿Existen diferencias respecto a las variables demográficas y tipo histológico recolectadas por el registro de tumores?



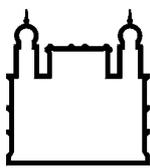
Objetivos

Objetivo general

Describir la magnitud, la distribución geográfica, las características, la sobrevivencia y la calidad de la información de los casos de cáncer de cuello uterino registrados en la provincia de Entre Ríos - Argentina durante el período 2001 - 2009.

Objetivos Específicos

- Determinar la incidencia de los tumores de cuello de útero en la Provincia de Entre Ríos para el período de estudio.
- Analizar la tendencia de la incidencia desagregada por comportamiento del tumor y tipo histológico en el caso de estar disponible.
- Determinar la distribución geográfica por departamentos de la provincia.
- Describir los casos según histología, comportamiento, fuente de información y grupos de edad.
- Evaluar la calidad de los datos recolectados por el registro poblacional de tumores de Entre Ríos de los casos de cáncer de cuello de útero para el período en estudio.
- Describir la sobrevivencia global por cáncer de cuello de útero y respecto a variables disponibles seleccionadas (grupos de edad, lugar de residencia, sector de salud, tipo histológico y comportamiento del tumor).



Metodología

Tipo de estudio y diseño

Estudio Observacional. Descriptivo y análisis de sobrevivencia.

Universo o población objetivo

La población en estudio está constituida por la totalidad de casos de cáncer de cuello de útero registrados por el Registro Poblacional de Tumores de Entre Ríos cuya fecha de diagnóstico incluya el período 2001 - 2009 y cuyo lugar de residencia habitual sea la Provincia de Entre Ríos.

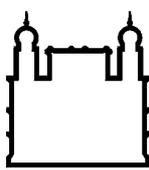
Área de estudio

Población de Entre Ríos

La provincia Entre Ríos es una de las 24 jurisdicciones de la República Argentina y se encuentra ubicada en la región centro-este del país. Su extensión es de 78.781 kilómetros cuadrados y es la decimoséptima provincia más extensa del país ocupando el 2,83% de la superficie total de Argentina.

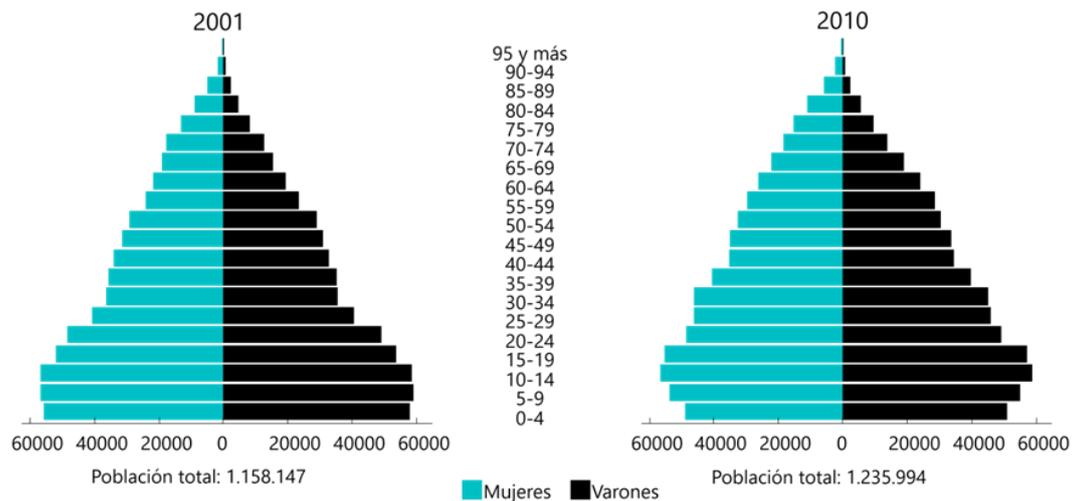
La provincia se encuentra dividida políticamente en 17 departamentos. Colón, Concordia, Concepción del Uruguay, Diamante, Federal, Federación, Feliciano, Islas del Ibicuy, Gualeguay, Gualeguaychú, La Paz, Nogoyá, Paraná, Rosario del Tala, San Salvador, Victoria y Villaguay.

En 2001 la población total de Entre Ríos era de 1.158.147 habitantes. Las mujeres de entre 30 y 64 años de edad eran 213.025 lo que representaba en el 18,4% de la población total. En 2010 la población total ascendió a 1.235.994 habitantes y las mujeres de entre 30 y 64 años eran 245.872 lo que representó un 19,9% de la población total. Si observamos la variación intercensal en las pirámides poblacionales (Figura 7) vemos que en las mujeres la población aumento del 2001 al 2010 en la mayoría de los



grupos de edad, especialmente por encima de los 80 años. Por otro lado, el grupo de menos de 10 años ha disminuido entre el censo 2001 y 2010.

Figura 7. Estructura poblacional de la Provincia de Entre Ríos—Argentina 2001 y 2010. Pirámide poblacional por grupos de edad y sexo según censos.



Fuente: Instituto Nacional de Estadísticas v censo

Condición socioeconómica de la población de Entre Ríos según el porcentaje de población que vive con Necesidades Básicas Insatisfechas (NBI)

Según el censo 2010 las jurisdicciones en Argentina presentan una desigualdad respecto al porcentaje de población que vive bajo condiciones de pobreza. Las provincias del Norte del país tienen porcentajes de población NBI entre el 20 y 25%, mientras que, en la capital del país y en la región centro, la población en condiciones de pobreza no alcanza el 10%. Entre Ríos se encuentra en una situación similar a las provincias de la región centro con un NBI del 11% y específicamente un 9% de las mujeres entre 30 y 64 años de edad se encuentran bajo condiciones de pobreza.

En el siguiente mapa (Figura 8), se observa la distribución geográfica del porcentaje de población con necesidades básicas insatisfechas. Este porcentaje se encuentra desagregado por departamentos del país y específicamente para los 17 departamentos de Entre Ríos. Vemos que la distribución de la pobreza hacia el interior de las provincias también es variable. En Entre Ríos existen departamentos que presentan un NBI similar a lo que ocurre en el norte del país y en otros departamentos la situación de la pobreza se parecen más a los departamentos de la región centro y sur.

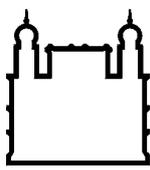
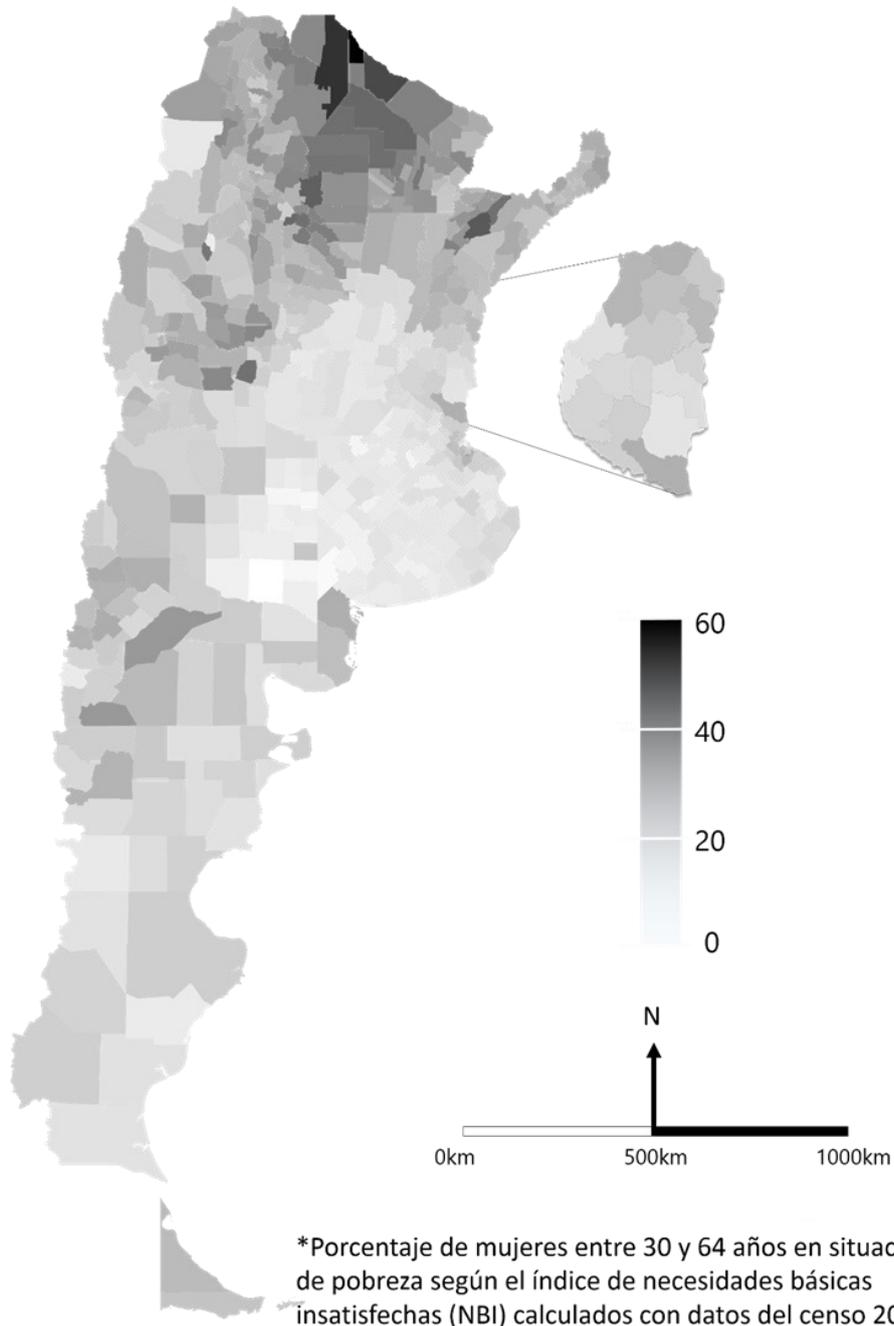
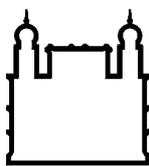


Figura 8. Distribución geográfica del NBI* en mujeres de entre 30 y 64 años de edad.



Organización del sistema de salud en la Provincia

En Entre Ríos, al igual de lo que ocurre en el resto del país, los efectores del sistema de salud se pueden dividir en aquellos de dependencia del Sector público, cuando el financiamiento proviene de la partida presupuestaria del estado, o en aquellos de dependencia del Sector Privado, cuando el financiamiento proviene de empre-



sas, clínicas, sanatorios y consultorios con fines de lucro o Mutuales y Cooperativas sin fines de lucro. Otro actor es el subsistema de seguridad social que en Argentina se encuentra representado por las Obras Sociales, que si bien no son efectores de salud en sí, actúan principalmente como un tercero, pagador de los servicios brindados a sus afiliados tanto por el sector público como del privado.

Para la mayoría de las instituciones privadas la financiación proviene de su competencia para captar asociados con mejor poder adquisitivo los cuales se encuentran en la búsqueda de mayor seguridad y calidad de prestación acorde a sus posibilidades de pago. Por otro lado, los efectores de financiamiento público son en su totalidad gratuitos y cubren a la población de manera universal. Un aporte fundamental de los efectores públicos para la salud de la población es que tienen presencia en las zonas consideradas no rentables para el sector privado.

Las personas con cobertura de salud por Obra Social pueden ser usuarias tanto de efectores financiados por el sector privado como de efectores financiados por el estado. Esto en general depende de muchas variables principalmente del grado de cobertura de prestaciones que tienen las obras sociales como también de la preferencia de los usuarios.

El 63,1% de la población de mujeres de entre 30 y 64 años tiene cobertura de salud por Obra social o Prepaga en la provincia de Entre Ríos. El mayor porcentaje refiere a una cobertura por Obra social. Por lo tanto, de las mujeres susceptibles a desarrollar la enfermedad cerca del 40% depende casi exclusivamente del sector público para acceder a las medidas de prevención y tratamiento, mientras que poco más del 60% podría acceder a las medidas de control a través del sector privado o público, dependiendo de las características de las coberturas de las Obras Sociales y prepagas. (figura 9).

Según el Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino (SIISA), Entre Ríos cuenta con aproximadamente 700 servicios de salud a lo largo de la provincia de los cuales el 41% corresponde a servicios de dependencia privada y el resto son de dependencia pública .

Fuentes de información

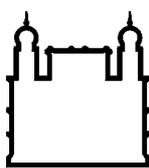
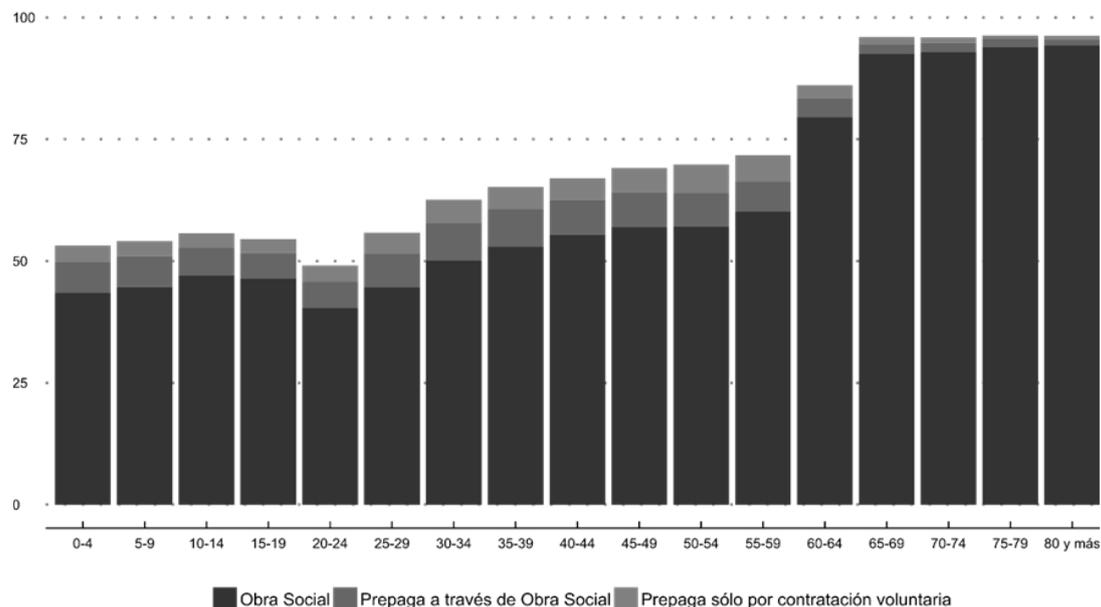


Figura 9. Cobertura de salud en Entre Ríos—Censo 2010. Porcentaje de mujeres por grupos de edad.

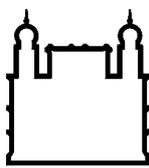


Fuente: Censo 2010

Registro Poblacional de Tumores de Entre Ríos (RPPT)

Los datos referentes a los casos incidentes de tumores de cuello de útero y seguimiento para el período en estudio se obtuvieron del RPPT.

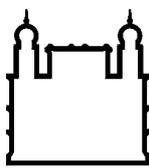
El RPPT cumple con los estándares internacionales para la clasificación de los tumores de acuerdo a la localización, histología, comportamiento, base diagnóstica y fecha de incidencia. La información recolectada para el período 2001 - 2009 fué almacenada en el sistema informático CANREG-4. Dicho software fue desarrollado por la IARC para validar la información que es ingresada. El software utiliza diccionarios, que aseguran que se incluyan únicamente las opciones de una lista estandarizada (Ejemplo: clasificación ICD-O-3 para la forma histológica del tumor). El sistema también previene errores realizando chequeos como fechas de diagnóstico previas a la fecha de nacimiento o tumores de órganos femeninos en pacientes ingresados como de sexo masculino, entre otras.



VARIABLES DISPONIBLES DEL REGISTRO DE TUMORES DE ENTRE RÍOS.

En la siguiente lista se detallan las variables recolectadas por el registro de tumores, una descripción y la clasificación de las mismas.

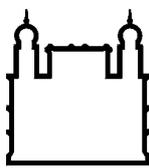
- **t_nocaso:** Es el número de identificación del tumor en la base de datos del registro. Tipo de variable: Cualitativa Nominal. Tipo de datos: serie numérica.
- **t_idpersona:** Es el número que identifica a la persona en la base de datos. Tipo de variable: Cualitativa Nominal. Tipo de dato: serie numérica.
- **r_edad:** Edad al momento del diagnóstico. Tipo de variable: Cuantitativa discreta. Tipo de datos: 1 – 99.
- **fecha_nac:** Fecha de nacimiento. Tipo de variable. Cualitativa Ordinal. Tipo de dato: Fecha en formato, YYYYMMDD.
- **fecha_diag:** Fecha de incidencia. Es la fecha en la que se realizó el diagnóstico más preciso. El registro de tumores utiliza las reglas recomendadas por la Red Europea de Registros de Cáncer^{81, 82}. Tipo de variable: Cualitativa Ordinal. Tipo de dato: fecha en formato, YYYYMMDD.
- **fecha_fuc:** Fecha de último contacto. Es la fecha en la cual se conoció el estado vital de la paciente por última vez. Tipo de variable: Cualitativa Ordinal. Tipo de datos: fecha en formato, YYYYMMDD.
- **t_depto:** Departamento de residencia de la persona. Tipo de variable: Cualitativa Nominal. Clasificación: 30008-Colón, 30015-Concordia, 30021-Diamante, 30028-Federación, 30035-Federal, 30042- Feliciano, 30049-Gualeguay, 30056-Gualeguaychú, 30063-Islas del Ibicuy, 30070-La Paz, 30077-Nogoyá, 30084-Paraná, 30088 San Salvador, 30091-Tala, 30098-Uruguay, 30105-Victoria, 30113-Villaguay.
- **t_topo:** Localización anatómica del tumor (topografía). Tipo de variable: Cualitativa Nominal. Clasificación: ICD-O-3.



- **t_morfo**: Clasificación histológica del tumor. Tipo de variable: Cualitativa Nominal. Clasificación: ICD-O-3.
- **t_cie10**: Conversión de la ICD-O-3 a la CIE-10, según topografía y comportamiento del tumor.
- **t_comport**: Comportamiento del tumor. Tipo de variable: Cualitativa Nominal. Clasificación: 0-Benigno, 1-Incierto ben/malig, 2-In situ, 3-Maligno, 9-Desconocido
- **t_estadio**: Estadío del tumor al momento del diagnóstico. Tipo de variable: Cualitativa Nominal. Clasificación: 1-In Situ, 2-Localizado, 3-Regional, 4-A distancia, 9-Desconocido.
- **d_estvital**: Estado vital de la paciente al momento del último contacto. Tipo de variable: Cualitativa Nominal. Clasificación: 1-Vivo, 2-Muerto, 9-Desconocido.
- **t_base**: Método de diagnóstico por el cuál se determinó el diagnóstico de cáncer. Tipo de variable: Cualitativa Nominal. Clasificación: 1-Histología, 2-Citología/Hematología, 3. Solo Clínico o Quirúrgico, 4-Solo Certificado de Defunción (SCD), 5-Encontrado en autopsia, 6-Diagnóstico por Tomografía, 7-Diagnóstico por Resonancia, 8-Diagnóstico por Radiografía/Ecografía, 99-Sin especificar.
- **t.fuente**: Tipo de establecimiento de donde se obtuvo la información según dependencia, si estatal, del sistema privado, de Obras sociales. Tipo de variable: Cualitativa Nominal. Clasificación: 1-Hospital publico, 2-Clinica privada, 3-Lab hematologico, 4-Mutual/ Obra Social, 5-Anátomo patólogo privado, 6-Registro civil, 7-LALCEC, 8-Consultorio privado, 9-Sin especificar.
- **b_codmuer**: Causa de muerte según la información de la base de bioestadística de la provincia. Tipo de variable: Cualitativa Nominal. Clasificación: CIE-10.

Criterios y métodos del RPPT para el seguimiento de los casos

Al igual que la mayoría de los registros poblacionales del mundo, el RPPT realiza un seguimiento pasivo de las personas registradas. Este método consiste en unir la

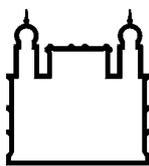


información de los casos registrados con bases de datos provinciales o nacionales, a fin de identificar que pacientes continúan vivos o han sido reportados como fallecidos. Aquello casos que fueron reportados como fallecidos son actualizados con la información de la fecha de fallecimiento²¹.

En el caso del RPPT los casos son contrastados con dos fuentes de información independientes. Una es la base del RENAPER (Registro Nacional de las Personas) y la otra la base de mortalidad de bioestadística de la Provincia de Entre Ríos. El RENAPER es un instituto oficial cuya función principal es la inscripción e identificación de las personas residentes en el país. El RENAPER mantiene un registro permanentemente actualizado de los antecedentes desde el nacimiento y a través de las distintas etapas de la vida. Administran la base de datos de personas, conforme a la cual se otorga el Documento Nacional de Identidad (DNI). El RENAPER, a través de un convenio con el Instituto Nacional del Cáncer, aporta a los registros poblacionales de tumores de Argentina la información sobre el estado vital y la fecha de fallecimiento de los casos. El seguimiento es mediante la búsqueda por número del DNI. Otra fuente de información utilizada para el seguimiento pasivo por parte del RPPT es la base de mortalidad de la división de estadísticas vitales de la provincia de Entre Ríos. Al igual que el RENAPER, se comparan los registros del RPPT con los certificados de defunción de la provincia mediante el número del DNI. En caso de coincidencia se completa la información del estado vital, fecha de último contacto y la causa de muerte de la persona.

El RPPT determinó los siguientes criterios para definir la fecha de último contacto. Si la paciente falleció y el caso se encuentra registrado en la base del RENAPER o Bioestadística de la provincia, se utiliza como fecha de último contacto la que corresponde a la fecha de defunción. Si no existe registro en Bioestadística de la provincia de la muerte de la persona y según la base del RENAPER la persona continúa viva, la fecha de último contacto corresponde a la fecha en que se realizó el cruce de bases entre el registro de tumores y el RENAPER, que para la información disponible fué el 1 de Junio de 2012. Si no se obtuvo información ni en RENAPER ni en Bioestadística, la fecha de último contacto es considerada desconocida.

Estadísticas Vitales de la Provincia - área de Bioestadística de Entre Ríos



La información sobre los óbitos por cáncer de cuello de útero se obtuvo de las bases de mortalidad de estadísticas vitales.

INDEC (Instituto Nacional de Estadística y Censo)

Los datos demográficos de estructura poblacional y socioeconómicos se obtuvieron de la aplicación online REDATAM del INDEC que permite el acceso a la base de datos de los censos 2001 y 2010. La información sobre el número de habitantes y población en condiciones de pobreza (NBI) se desagregó por grupos de edad y sexo para los 17 departamentos de la provincia.

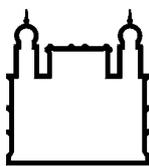
Para la población 2001 - 2009 por jurisdicción, por grupos de edad y sexo se obtuvieron las estimaciones desarrolladas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias basadas en algoritmos definidos por el INDEC.

Dado que no se encuentra publicada oficialmente una estimación intercensal anual por departamentos, grupos de edad y sexo, la misma se calculó por el porcentaje de variación anual promedio de la población entre los censos 2001 y 2010 y se proyectó cada año desde el 2002 al 2009.

Análisis de los datos

Se seleccionaron 1.793 casos de la base de datos del registro de tumores localizados en cuello de útero, códigos 530 a 539 de la clasificación topográfica de la CIE-O-3⁶⁷.

Se realizaron dos métodos para la búsqueda de duplicados. El primero fue el chequeo de primarios múltiples con el software IARCcrgTools Versión 2.05 que aplica los criterios IARC/IACR⁶⁸ y determina que tumores se consideran duplicados y deben ser excluidos. Este programa solo permite el chequeo de casos invasivos pero no de los casos in situ. Para estos últimos se realizó una búsqueda de duplicados seleccionando los casos con el mismo número de identificación de la persona e igual localización topográfica. En total se excluyeron 43 casos de los 1.793 iniciales, 34 mediante el uso del software y 9 por selección. Se construyeron tablas de frecuencias absolutas y relativas según las características histológicas del tumor, fuente de información y comportamiento. Las proporciones se expresaron como porcentajes.



Para la distribución por grupos de edad se calcularon las tasas específicas por edad^a para el período en estudio desagregadas por comportamiento del tumor.

Para la clasificación de los principales tipos histológicos de cáncer de cuello de útero se utilizó la subclasificación de la morfología de la CIE-O-3 propuesta por Parkin et al. en “Cancer Incidence in Five Continents. Volume VIII 2002”:

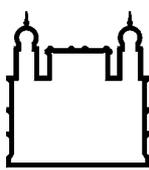
- Carcinoma de células escamosas: 8051 a 8076.
- Adenocarcinoma; 8050, 8140–8141, 8190 a 8211, 8230 a 8231, 8260 a 8263, 8310, 8380, 8430, 8440 a 8490, 8510, 8560, 8570 a 8572.
- Otros carcinomas
- Carcinoma sin especificar: 8010 a 8034.
- Sarcomas: 8800 a 8811, 8830, 8840 a 8920, 8990 a 8991, 9040 a 9044, 9120 a 9133, 9150, 9540 a 9581.
- Cáncer sin especificar: 8000 a 8004.

La variable t_fuente se recodificó de acuerdo al sector de donde proviene el financiamiento de la fuente (Público o Privado): Público:1 Privado: 2 a 5, 8. Sin información: 0,6,7,9.

Análisis de la tendencia de los datos

Para las series de tiempo se procesó el número de casos por año de incidencia, desagregados por comportamiento del tumor (invasivo e in situ) y por histología (carcinomas de células escamosas y adenocarcinomas), y se calcularon las tasas de incidencia cruda^b y ajustadas por edad^c.

-
- a. $(\text{Número de casos para el período 2001 - 2009 para el grupo quinquenal y comportamiento} / \text{total de la Población de mujeres para el mismo período y grupo de edad}) \times 100.000 \text{ mujeres.}$
 - b. $(\text{Números de casos} / \text{Población de mujeres en el mismo año}) \times 100.000.$
 - c. Para el ajuste por edad se utilizó la estandarización por el método directo y se utilizó la población estándar mundial propuesta por Segi (1960) y modificada por Doll and al. (1966). Las tasas ajustadas se expresaron por 100.000 mujeres. (Ver capítulo: Age-standardisation and denominators en “Cancer Incidence in Five Continents. Volume IX” 2008).



Para analizar la tendencia se calculó el porcentaje de variación anual promedio (%VAP)⁸³. Donde γ_i es la tasa ajustada por edad y t_i el tiempo en años. Asumiendo que los intervalos entre los años son los mismos y que el $\log(\gamma_i)$ es lineal durante todo el período.

$$\log(\gamma_i) = \beta_0 + \beta t_i$$

$$(\gamma_{j+1} - \gamma_j) / \gamma_j = \exp(\beta) - 1$$

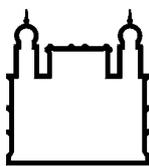
El %VAP requiere que los valores cumplan con los criterios de un modelo lineal simple, para ello se analizaron los residuos para cada serie temporal: normalidad de los residuos mediante el test de normalidad de Shapiro - Wilk, la homocedasticidad de los residuos con el test de Breusch-Pagan y la autocorrelación de los residuos con el test de Durbin Watson.

Para el cálculo del modelo lineal y el análisis de residuos se utilizó el software R versión 3.1 con los paquetes car versión 2.0-27 y lmtest versión 0.9-33 (Anexo 3).

Calidad de la información

Para la evaluación de la calidad de la información se utilizaron los siguientes métodos propuestos en Bray and Parkin⁸¹ para comparabilidad, validez e integridad.

- Chequeo de primarios múltiples: Para el período en estudio se realizó una búsqueda de duplicados con el software IARC-Tools desarrollado por la IARC para la identificación de casos que podrían corresponder a duplicaciones. Los criterios utilizados son los desarrollados por IARC/IACR⁶⁸ chequeando las variables de localización, histología, fecha de diagnóstico y comportamiento del tumor. Como resultado se obtiene el ID del caso que debería excluirse. El programa procesa únicamente los casos de comportamiento invasivo, por lo tanto los casos in situ fueron chequeado manualmente.
- Porcentaje de casos sin información para cada variable del registro de tumores.



- Estabilidad de la incidencia en el tiempo
- Porcentaje de casos con verificación histológica (VM%): número de casos cuya base diagnóstica fue por histología o citología sobre el total de casos.
- Porcentaje de muertes por solo certificado de defunción (SCD%): número de casos con base diagnóstica SCD sobre el total de casos por 100.
- Razón de mortalidad:incidencia M:I Se calculó la razón entre las defunciones por cáncer de cuello de útero (Código C53 de la ICD-10) obtenidas de las bases de mortalidad de estadísticas vitales y el número de casos de cáncer de cuello de útero invasivo (Código C53 de la ICD-10) del registro de tumores y se lo expresó en porcentaje.

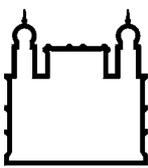
Los tres últimos indicadores se calcularon para el período completo 2001 - 2009, para el total de la provincia, y desagregado por región del registro de tumores y También se calcularon para el total provincial desagregado por año de diagnóstico.

Los valores de referencia fueron obtenidos de una publicación sobre incidencia de cáncer de cuello en latinoamérica⁸⁴ y del capítulo de análisis de calidad de Cancer Incidence in Five Continents. Volume IX , 2008.

Análisis de sobrevida

Del total de los casos de cáncer de cuello de útero invasivos,827, se seleccionaron 701 para el análisis de sobrevida Se excluyó el 14% (35 casos por SCD y 91 por pérdida en el seguimiento). Se consideraron pérdidas en el seguimiento a aquellos casos que no tenían información sobre el estado vital y la fecha de último contacto.La censura en los casos analizados podría ocurrir por: a) Fallecimiento por otra causa distinta de cáncer localizado en útero y b) por finalizar el tiempo de seguimiento (cruce con las bases para el seguimiento pasivo en junio de 2012).

Se consideró evento cuando el certificado de defunción constata que la paciente, que tuvo un cáncer de cuello previo a la muerte, falleció por un cáncer localizado en el útero (C53, C54, C55 de la CIE-10).



Dado que existen tiempos de seguimiento censurados en la información se utilizó el método de Kaplan Meier para estimar la probabilidad de sobrevida en el tiempo. La descripción formal del método puede definirse como:

$$\hat{S}_{km}(t) = \prod_{t_j \leq t} \frac{R_{(t_j)} - \Delta N_{(t_j)}}{R_{(t_j)}}$$

El método de Kaplan-Meier consiste en dividir el tiempo de seguimiento en intervalos, cuyos límites corresponden al tiempo de seguimiento en que ocurrieron los eventos. El estimador de la función es $\hat{S}_{KM}(t)$ el producto de las probabilidades de sobrevida en cada momento $t_j \leq t$ ⁸⁵.

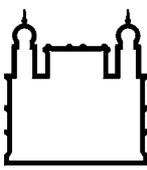
Las curvas de Kaplan Meier se representaron mediante gráficos en escalera y de las tablas se obtuvo la sobrevida a los 12 y 60 meses. Se realizó la comparación de curvas de sobrevida para las variables disponibles (análisis univariado). Para testear la existencia o no de diferencias entre los distintos estratos se utilizó el logrank test^a y el test de Peto^{b 85, 86}.

$$a \quad \text{Log - Rank} = \frac{(O_1 - E_1)^2}{\text{Var}(O_1 - E_1)}$$

$$b \quad \text{Peto} = \frac{(O_1 - E_1)^2}{\text{Var}(O_1 - E_1)}$$

$$O_1 - E_1 = \sum_{t_j} S(t_j)(O_1(t_j) - E_1(t_j)).$$

El log-rank test es calculado a partir de las diferencias entre el número total de eventos observados y el número total de eventos esperados. Este test sigue una distribución de χ^2 con un grado de libertad. El test de Peto es una modificación del log-Rank test que da mayor peso a las diferencias al inicio de las curvas de sobrevida, sobre la base de que el mayor número de observaciones se encuentran en los tiempo iniciales. Se utilizó un nivel de significancia del 5%.



Se evaluaron las diferencias de pérdidas en el seguimiento y SCD para cada grupo en el análisis univariado mediante el test de independencia χ^2 .

Como se describió en la bibliografía, dos variables son consideradas esenciales a la hora de analizar la sobrevida por cáncer de cuello de útero. Una es la edad, al igual que para la mayoría de los cánceres, y la otra el estadio al momento del diagnóstico. Dado que el RPPT es un registro de base poblacional y las fuentes de información en general son laboratorios de anatomía patológica más que las historias clínicas, el dato del estadio no está disponible en la mayoría de los casos (Ver resultados apartado análisis de la calidad de información). Por lo tanto, no se consideró utilizar un modelo de Cox de riesgos proporcionales para describir las diferencias entre grupos en relación a las covariables dada la falta de información en covariables consideradas esenciales. Sin embargo se utilizó el método para describir los valores de HR de forma univariada para las variables cohorte, histología, grupos de edad, sector y región. La única variable cuantitativa fue la edad que se subdividió en 5 categorías.

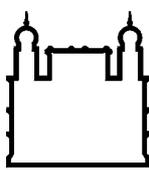
El modelo de Cox puede ser expresado como:

$$\begin{aligned}\lambda(t | \mathbf{x}) &= \lambda_0(t) \exp (x_1\beta_1 + x_2\beta_2 + \dots + x_p\beta_p) \\ &= \lambda_0(t) \exp (\mathbf{x}\boldsymbol{\beta})\end{aligned}$$

Siendo $\lambda_0(t)$ el riesgo basal en el tiempo t , x_i un factor de exposición i , β_i un coeficiente, o sea, la contribución de la variable x_i en el riesgo y $\lambda(t|x)$ el riesgo en el tiempo t dado los factores de exposición.

Su principal ventaja es que no hace suposiciones sobre la distribución del tiempo (por lo que es no paramétrico) y su principal presupuesto es la proporcionalidad de los efectos (Hazard Ratio -HR) a lo largo del tiempo de observación (Carvalho et al, 2011).

Para el análisis de sobrevida se utilizó el paquete estadístico survival versión 2.37-7 (Autores: Therneau and Lumley) del software R versión 3.1. El código utilizado en el análisis se encuentra en el anexo 3.



Resultados

Durante el período 2001 - 2009 se registraron 1.750 tumores nuevos localizados en cuello de útero en la provincia de Entre Ríos. De estos 827 (47,3%) fueron de tipo invasor (código C53 de la CIE-10) y el resto tumores in situ (código D06 de la CIE-10). El subtipo histológico carcinoma escamoso fue el más frecuente 84,5%, seguido por los carcinomas no especificados 6,2%, el adenocarcinoma 5,4% y el resto 3,9%. Los 95 adenocarcinomas fueron invasivos representando el 11,5% de estos últimos. (Tabla 3).

Tabla 3. Tumores de cuello de útero para el período 2001—2009 en la provincia de Entre Ríos. Número de casos nuevos y porcentaje según histología y comportamiento del tumor.

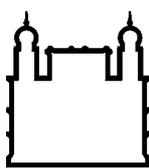
Subtipo Histológico	Comportamiento del tumor					
	In situ (D06)*		Invasivo (C53)*		Total	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Carcinoma Escamoso	896	97,1	582	70,4	1478	84,5
Carcinoma no especificado	27	2,9	81	9,8	108	6,2
Adenocarcinoma	0	0,0	95	11,5	95	5,4
Otros carcinomas	0	0,0	9	1,1	9	0,5
Sarcoma	0	0,0	2	0,2	2	0,1
Tumor maligno sin especificar	0	0,0	58	7,0	58	3,3
Total	923	-	827	-	1750	-

* Clasificación Internacional de Enfermedades 10ed.

Fuente: Registro de Tumores de la Provincia de Entre Ríos.

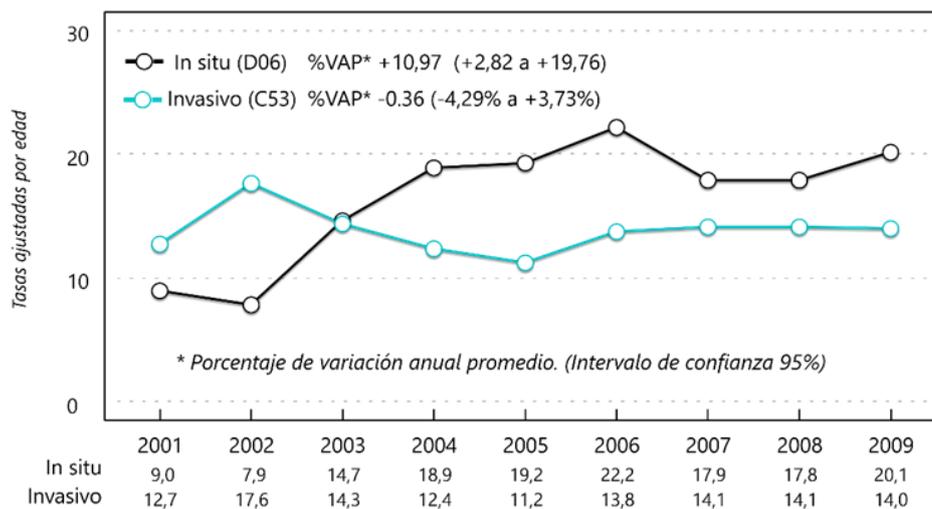
La tasa cruda de incidencia de los tumores de cuello de útero invasivos fue de 14,9 casos por 100.000 mujeres para el período en estudio y la tasa de incidencia ajustada por edad por la población mundial estándar fue de 13,8 casos por 100.000 mujeres. Los tumores clasificados como in situ fueron más frecuentes que los invasivos. La tasa cruda fue de 16,7 casos por 100.000 mujeres y la ajustada por edad de 16,5 casos por 100.000 mujeres.

Sin embargo, durante el período en estudio la tendencia de los tumores invasivos fue diferente a la de los tumores in situ. Las tasas ajustadas por edad de los tumores invasivos se mantuvo estable año a año con una variación anual promedio de -0,36% y un intervalo de confianza que osciló entre -4,3% y +3,7%. Por otro lado, la tendencia de los primeros años de los tumores in situ fue marcadamente al ascenso es-



tabilizándose cerca del 2004. La variación anual promedio para todo el período de los tumores in situ fue de +10,97% con un intervalo de confianza de +2,82% a +19,76%. (Figura 10).

Figura 10. Tumores de cuello de útero para el período 2001—2009 en la provincia de Entre Ríos. Tasas ajustadas por edad según año de incidencia y comportamientos. Variación anual promedio.



Fuente: Registro de Tumores de la Provincia de Entre Ríos.

En la figura once se grafica el comportamiento a lo largo del tiempo de los tumores invasivos según el tipo histológico. Aquí se observa que la tendencia de la tasa ajustada tanto para el adenocarcinoma como para el carcinoma de células escamosas se mantuvo estable durante el período en estudio. El VAP% de la tasa ajustada por edad del adenocarcinoma fue de -1,84% y el intervalo de confianza del 95% oscilo entre -8,54% y +5,36%. Para los tumores de tipo carcinoma de células escamosas la variabilidad de la tasa fue mayor, el intervalo de confianza de del VAP% oscilo entre el -2,12% y el +6,78%. En la tabla del anexo 1 se detallan los valores de p para cada test que se utilizó al evaluar los modelos lineales utilizados en el cálculo de la VAP%.

Distribución por grupos de edad de los tumores de cuello de útero

La incidencia de los tumores de cuello de utero invasivos comienza a partir de los 20 a 24 años de edad. El riesgo aumenta hasta llegar al pico entre los 50 a 54 años con una mediana de edad de 49 años. A partir de allí se observa un leve descenso en la incidencia en mujeres mas añosas, que no llega a los valores más bajos observados entre los 20 y 34 años. Por otro lado, los tumores de cuello de útero in situ se encuentran desplazados hacia la izquierda con una mediana de edad de 37 años. Se registraron ca-

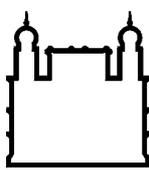
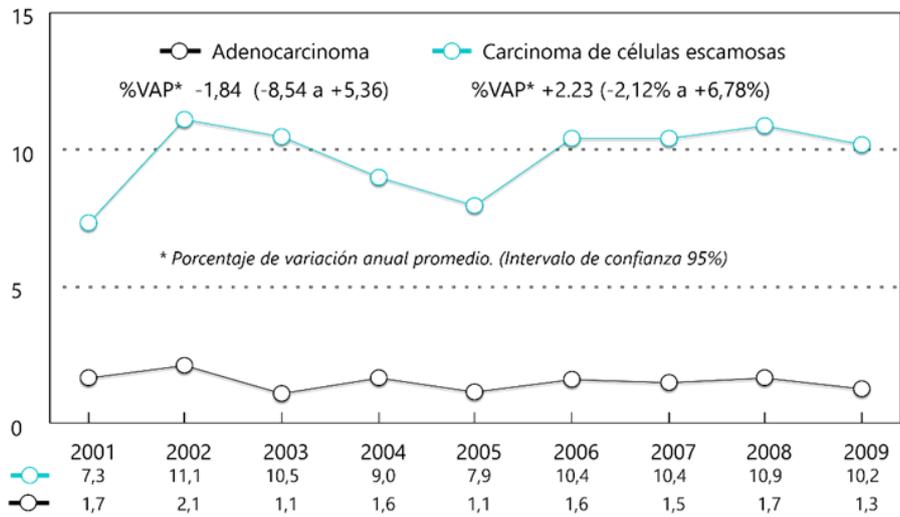


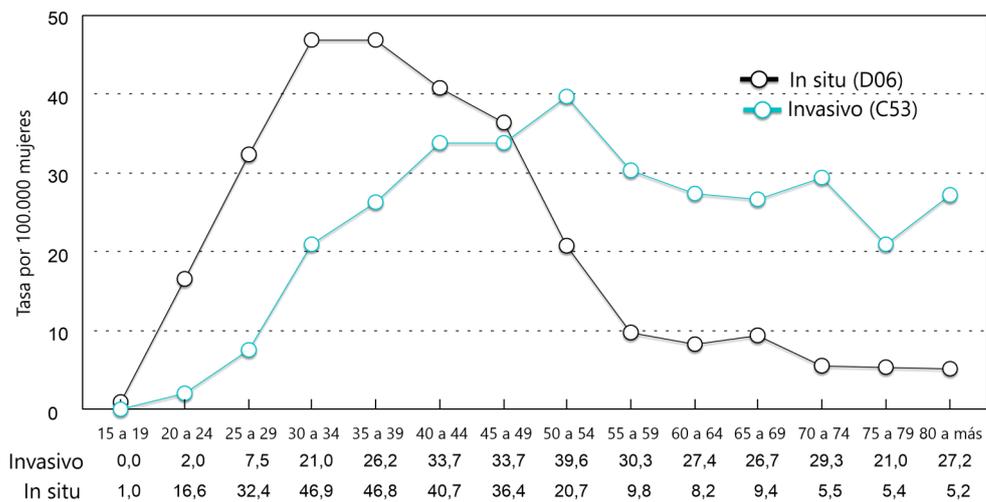
Figura 11. Tumores de cuello de útero para el período 2001—2009 en la provincia de Entre Ríos. Tasas ajustadas por edad según año de incidencia e histología de los tumores invasivos (C53).



Fuente: Registro de Tumores de la Provincia de Entre Ríos.

En mujeres de entre 15 y 19 años y los valores más altos de incidencia se observan entre los 30 a 39 años. En la figura 12 se observa como los tumores in situ predominan en las mujeres menores de 45 años y los tumores invasivos en las mujeres de más de 45 años.

Figura 12. Tumores de cuello de útero para el período 2001—2009 en la provincia de Entre Ríos. Tasas por grupos de edad y comportamiento.



Fuente: Registro de Tumores de la Provincia de Entre Ríos.

Comportamiento según el financiamiento de las fuentes de información.

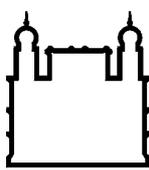
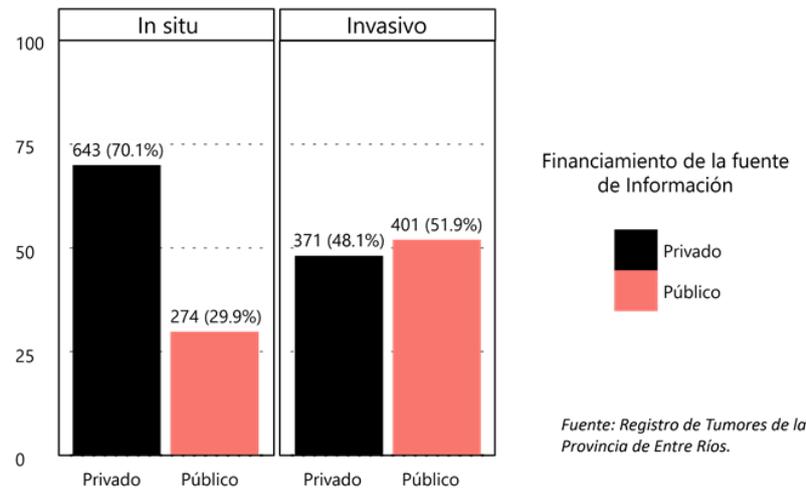


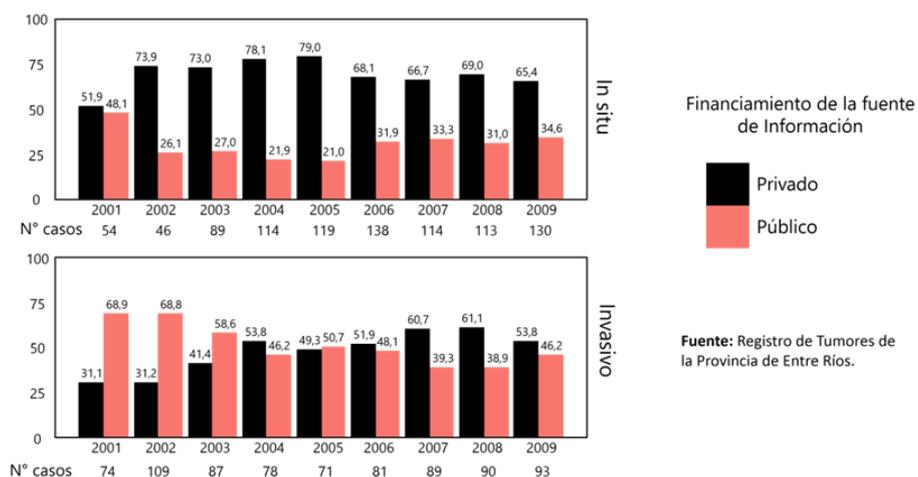
Figura 13. Tumores de cuello de útero para el período 2001—2009 en la provincia de Entre Ríos. Porcentaje de casos según comportamiento por financiamiento de la fuente de información.

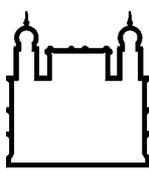


El 60% de los tumores de cuello de útero fueron diagnosticados en el sector privado y el 40% en el sector público. El 70% (643) de los casos in situ corresponden al sector privado y el restante 30% (274) al sector público. Los casos invasivos provinieron más frecuentemente del sector público 52% (401) que del sector privado 48% (371) aunque esta diferencia no fue significativa. (Figura 13).

Si observamos las proporciones de los casos invasivos e in situ por fuente de financiamiento por año, se distingue un cambio en el comportamiento a lo largo del

Figura 14. Tumores de cuello de útero para el período 2001—2009 en la provincia de Entre Ríos. Porcentaje de casos según financiamiento de la fuente de información por año de diagnóstico.

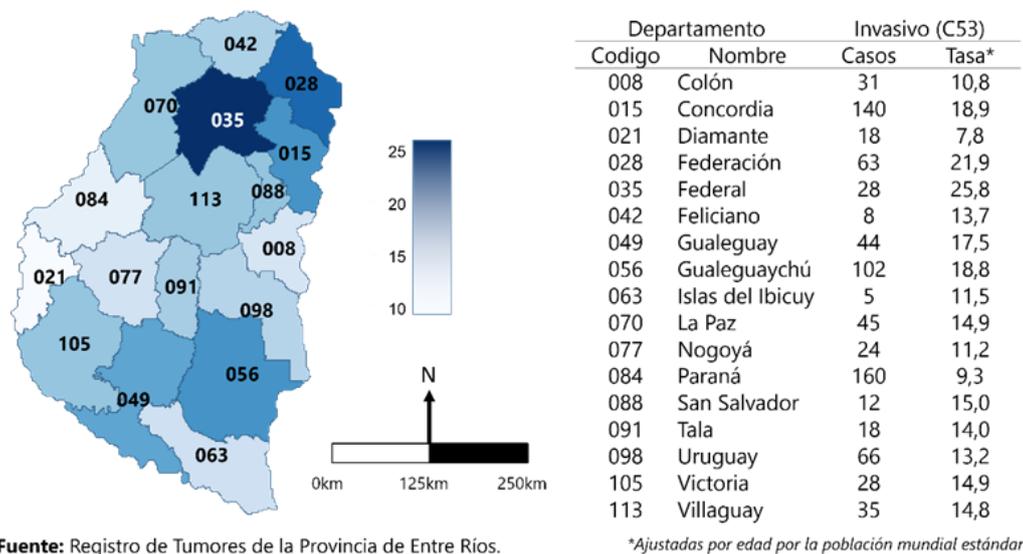




período. La proporción de casos invasivos provenientes del sector público ha venido en descenso y por ende aumentando en el sector privado en los últimos años. Algo similar ocurre con los casos in situ en donde en los primeros años el predominio del sector privado era similar al sector público y en los últimos años claramente existe un predominio del sector privado respecto de los casos in situ. (Figura 14).

Tumores de cérvix, distribución geográfica según departamento de residencia

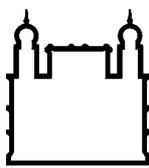
Figura 15. Tumores de cuello de útero para el período 2001—2009 en la provincia de Entre Ríos. Tasas ajustadas por edad y número de casos de tumores invasivos (C53) de cuello de útero.



La incidencia del cáncer de cuello de útero es desigual en los departamentos de la provincia. Existen departamentos en donde las lesiones invasivas tienen una tasa de incidencia ajustada por edad de casi el doble del promedio provincial. Las mayores tasas se observaron en los departamentos de Federal, Federación y Concordia, las tres de la Región 2. Por otro lado, las tasas más bajas se observaron en los departamentos de Paraná, Diamante (ambas de Región 1) y Colón de Región 3. (Figura 15).

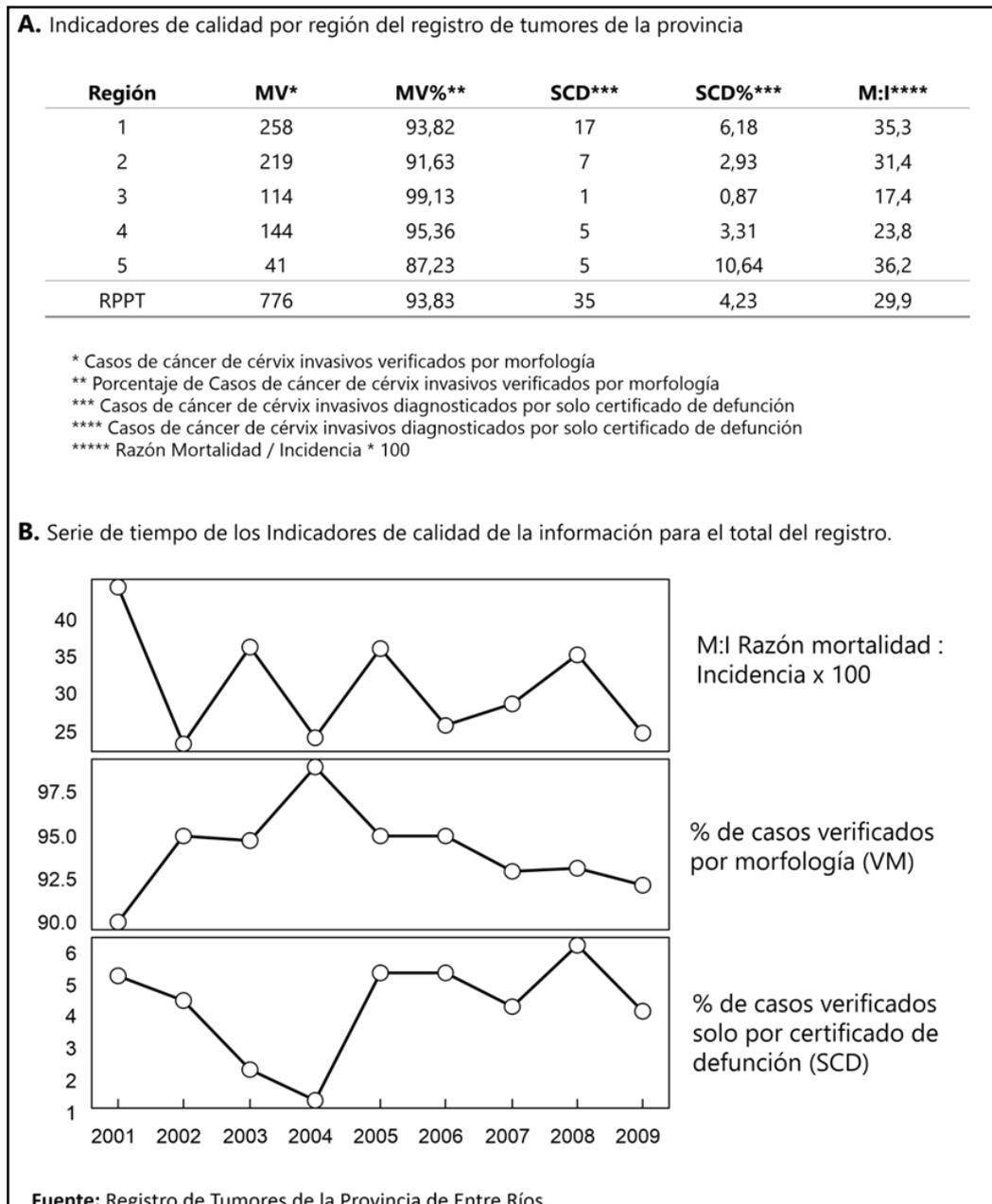
Calidad de los datos

En la figura 16A se describen los valores de los indicadores de calidad seleccionados. Para el total de la provincia el porcentaje de casos verificados por morfología fue del 93,83%, las regiones 1,3 y 4 presentaron valores similares o superiores al promedio de la provincia. La región 3 presentó valores muy altos, 99,13% de casos verificados por morfología. El porcentaje de casos SCD fue del 4,23% para el total del

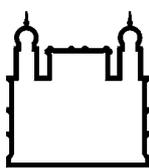


registro, la región 1 y 5 presentaron porcentajes más altos del promedio provincial, en particular la región 5 con más del doble del valor promedio. La razón mortalidad/incidencia fue del 29,9% para el total del registro, la región 1,2 y 5 presentaron valores superiores al promedio provincial.

Figura 16. Tumores de cuello de útero para el período 2001—2009 en la provincia de Entre Ríos.



En la figura 16 B se observa la serie de tiempo de los indicadores de calidad calculados por año del período. El rango del M:I fue de 22,8% a 43,6% en todo el período, siendo el valor más alto el del año 2001. El rango del VM% fue de 89,7 también



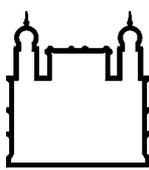
en 2001 y un valor alto 98,8% en 2004. Respecto a los valores del SCD% el rango fué muy variable, particularmente muy bajo durante los años 2003 y 2004. El valor más alto 6,1% se observó en el 2008.

Tabla 4. Tumores de cuello de útero para el período 2001—2009 en la provincia de Entre Ríos. Número de casos y porcentaje de datos sin información de la base del registro de tumores.

Variable	Descripción	Datos Perdidos	Porcentaje
t_nocaso	identificación del tumor en la base de datos	0	0
t_idpersona	identificación de la persona en la base de datos	0	0
r_edad	Edad al momento del diagnóstico	0	0
r_nac_day	Día de nacimiento	0	0
r_nac_month	Mes de nacimiento	0	0
r_nac_year	Año de nacimiento	0	0
t_diag_day	Día de diagnóstico	0	0
t_diag_month	Mes de diagnóstico	0	0
t_diag_year	Año de diagnóstico	0	0
d_fuc_day	Día de último contacto	274	15,7
d_fuc_month	Mes de último contacto	274	15,7
d_fuc_year	Año de último contacto	274	15,7
t_region	Región de residencia	0	0
t_depto	Departamento de residencia	0	0
t_topo	Localización anatómica	0	0
t_morfo	Clasificación histológica	0	0
t_cie10	Clasificación internacional de Enfermedades	0	0
t_comport	Comportamiento	0	0
d_diaseg	Días de seguimiento	311	17,8
t_estadio	Estadío del tumor	1702	97,3
d_estvital	Estado vital del paciente al último contacto	274	15,7
t_base	Base diagnóstica	0	0
fuentes2	Dependencia del establecimiento	11	0,6
b_codmuer	Causa de muerte	0	0

En la tabla 4 se detalla el número y porcentaje por variable disponible en el registro de datos sin información para los 1750 casos de tumores localizados en útero. La mayoría de las variables no presentaban pérdida de información, aproximadamente un 16% de los casos no tenían fecha de último contacto, en 18% no se obtuvo la información sobre el tiempo de seguimiento o por pérdida en el seguimiento o por errores en la fecha de diagnóstico o del último contacto (fechas de incidencia posteriores a la fecha de último contacto). El 97% de los casos no tenía información sobre el estadio del tumor al momento del diagnóstico.

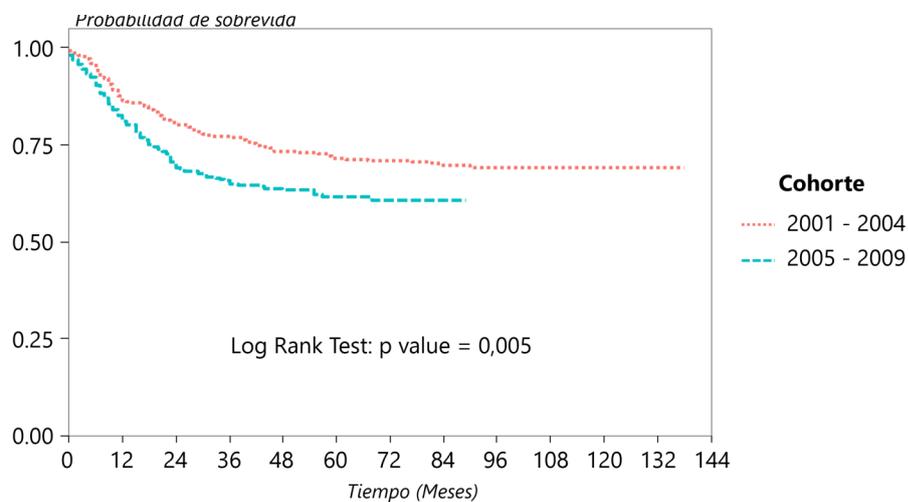
Sobrevida



De los 701 casos seleccionados para el estudio de la sobrevida, 218 fallecieron por cáncer localizado en útero. La sobrevida global al año de seguimiento fue del 83,7% (IC95% 81,0 a 86,6), y a los 5 años de 66,3% (IC95% 62,7 a 70,2). El tiempo de seguimiento máximo fue de 138 meses y la mediana de 50 meses.

Los casos se subdividieron en dos cohortes dado que existen diferencias en la calidad de la información entre un período y el otro. La cohorte 2001 - 2004 tuvo un seguimiento máximo de 138 meses. Mientras que la cohorte 2005 - 2009 tuvo un tiempo máximo de seguimiento de 89 meses. El número de casos excluidos por SCD fue

Figura 17. Tumores de cuello de útero para el período 2001—2009 en la provincia de Entre Ríos. Sobrevida de tumores de cuello de útero invasivos (C53). Curvas de Kaplan—Meier.



Fuente: Registro de Tumores de la Provincia de Entre Ríos.

similar en ambas cohortes, sin embargo hubo una mayor pérdida de seguimiento en la cohorte 2005 - 2009.

La cohorte 2001 - 2004 constó de 347 casos de los cuales ocurrieron 97 eventos. La sobrevida al año fue de 87,7% (IC95% 84,1 a 91,3) y a los 5 años de 71,5% (IC95% 66,7 a 76,7). La cohorte de 2005 - 2009 incluyó 354 casos y ocurrieron 121 eventos. La sobrevida al año para esta cohorte fue de 81,1% (IC95% 77,0 a 85,4) y a los 5 años de 61,6% (IC95% 56,3 a 67,4).. Las diferencias en las curvas de sobrevida fueron significativas (log rank test: $p = 0,005$, Peto test: $p = 0,003$). (Figura 17).

Se obtuvo información de seguimiento para 517 casos clasificados histológicamente como carcinoma de células escamosas y 83 como adenocarcinomas, las exclusiones por pérdidas en el seguimiento fueron de aproximadamente el 12% para ambas categorías. Durante el seguimiento se observaron 192 eventos (28 para los adenocarci-

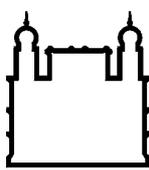
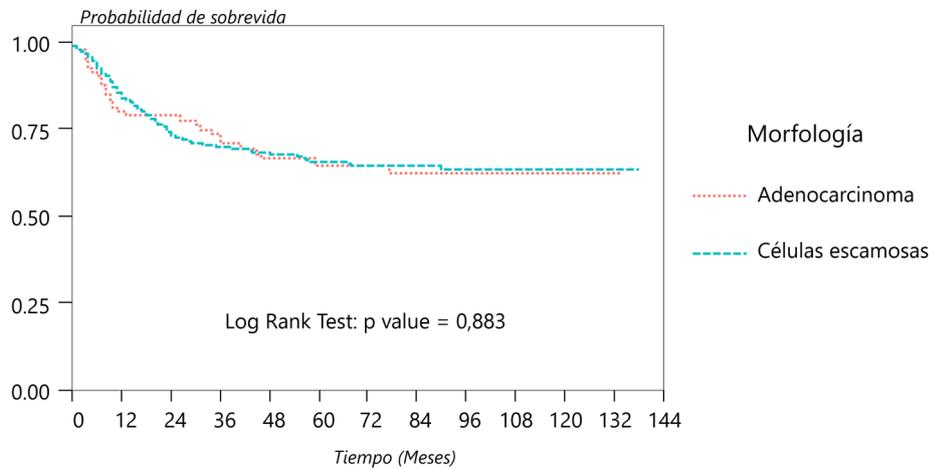


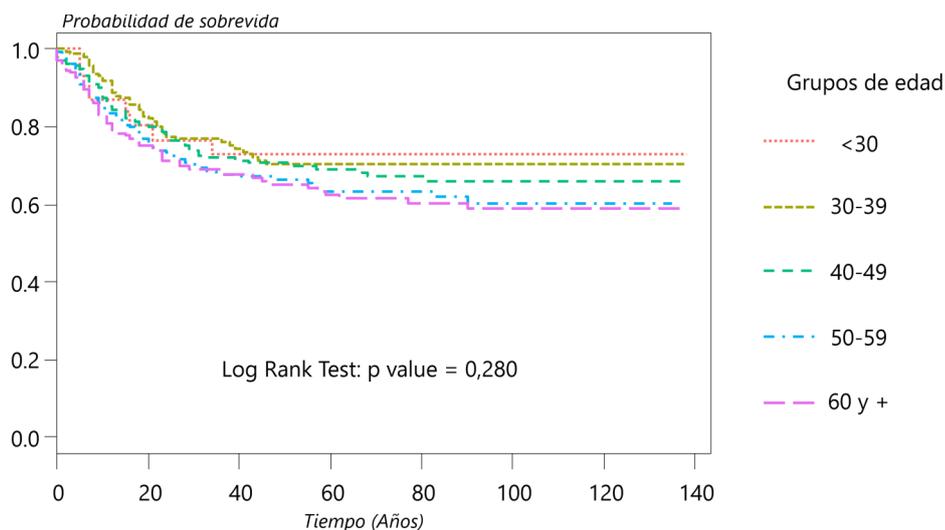
Figura 18. Tumores de cuello de útero para el período 2001—2009 en la provincia de Entre Ríos. Sobrevida de tumores de cuello de útero invasivos (C53). Curvas de Kaplan—Meier.



Fuente: Registro de Tumores de la Provincia de Entre Ríos.

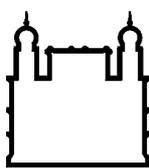
nomas y 164 para los escamosos). La sobrevida al año fue mayor para los carcinoma de células escamosas con el 80,6% (IC95% 80,6 a 87,1) mientras que para los adenocarcinomas fue de 78,9% (IC95% 70,5 a 88,3), aunque esta diferencia no fue significativa. A los 5 años la sobrevida para los carcinomas escamosos fue de 65,4% (IC95%

Figura 19. Tumores de cuello de útero para el período 2001—2009 en la provincia de Entre Ríos. Sobrevida de tumores de cuello de útero invasivos (C53). Curvas de Kaplan—Meier por grupos de edad.



Fuente: Registro de Tumores de la Provincia de Entre Ríos.

61,2 a 70,0) y para los adenocarcinomas de 62,3% (IC95% 51,9 a 74,8), con lo cual los intervalos de confianza se continúan superponiendo. En las curvas de sobrevida se puede observar como en el primer año la sobrevida en los adenocarcinomas desciende

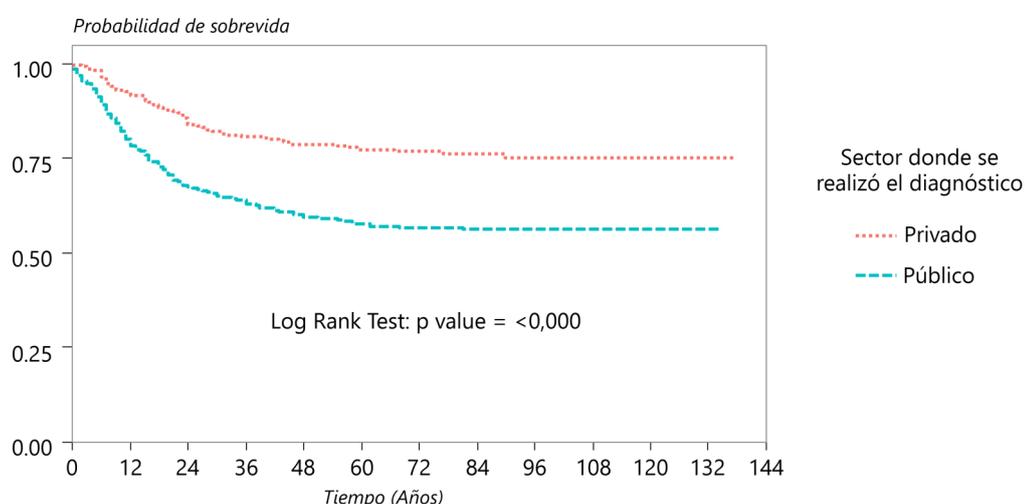


más rápidamente que en el escamoso pero pasado el año las curvas se cruzan. Sin embargo, no se encontró diferencia en las curvas de sobrevida (Log Rank Test: $p = 0,883$, Peto Test: $p = 0,847$). (Figura 18).

Más del 95% de los casos para los que se realizó el análisis de sobrevida tenían 30 años y más de edad. Las curvas de sobrevida por grupos de edad se detallan en la figura 19. No se observaron diferencias significativas entre las curvas (Log rank test: $p = 0,280$, Peto Test: $p = 0.237$).

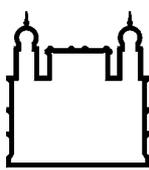
Para el análisis según la fuente de financiamiento donde se realizó el diagnóstico se obtuvo información útil para la sobrevida en el 83% (683/827) de los casos invasivos. Las exclusiones en ambos grupos fueron, casi su totalidad, por pérdida en el seguimiento: 9% en el sector público y 15% en el sector privado. Las diferencias en las pérdidas en el seguimiento fueron significativas. (Ver tabla del anexo 2).

Figura 20. Tumores de cuello de útero para el período 2001—2009 en la provincia de Entre Ríos. Sobrevida de tumores de cuello de útero invasivos (C53). Curvas de Kaplan—Meier por sector donde se realizó el diagnóstico.



Fuente: Registro de Tumores de la Provincia de Entre Ríos.

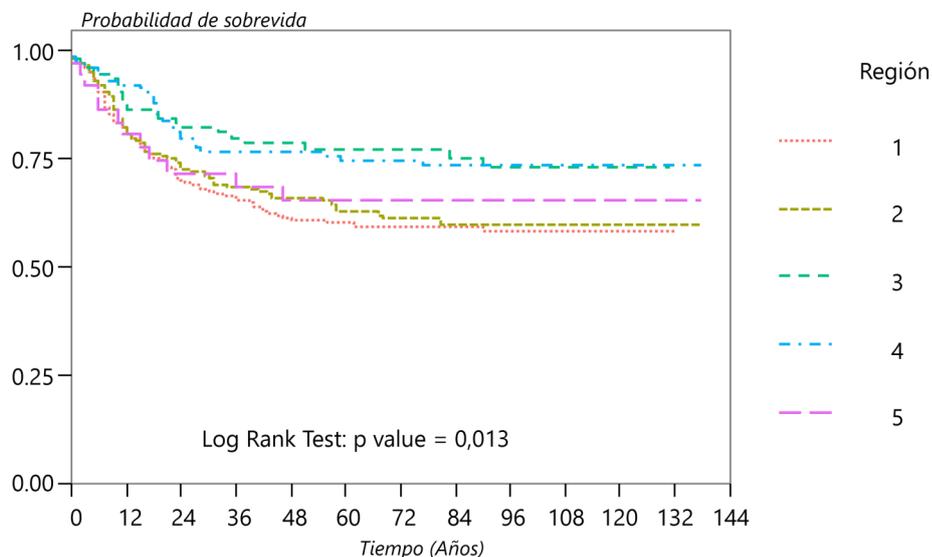
De los 683 casos seleccionados el 54% (366/683) correspondieron al sector público y el 46% (317/683) al sector privado. De las mujeres que se diagnosticaron en el sector público falleció el 62% (226/366) durante el período de seguimiento. De estas muertes, el 62% (141/226) se debió a cáncer localizado en útero. De las mujeres diagnosticadas en el sector privado fallecieron durante el seguimiento el 38% (119/317) de las cuales el 57% (68/119) se debió a cáncer localizado en útero.



En la figura 20 se observan las curvas de sobrevida según el sector del diagnóstico. La sobrevida al año de las mujeres diagnosticadas en el sector público fue menor 77,5% (IC95% 73,2 a 82,1) en relación a las mujeres diagnosticadas en el sector privado 91,6% (IC95% 88,5 a 94,7). Esta diferencia siguió siendo significativa a los 5 años del seguimiento, con una sobrevida de 76,8% (IC95% 72,0 a 82,0) para el sector privado y 56,5% (IC95% 51,2 a 62,3) para el sector público (Log Rank Test: $p = <0,000$, Peto Test: $<0,000$)

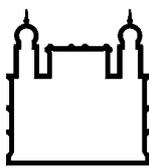
En la figura 21 se encuentran las curvas de sobrevida para las 5 regiones de la provincia, la exclusión por SCD mostró diferencias significativas respecto al SCD%, las pérdidas de seguimiento fueron similares en todas las regiones. Existen diferencias entre las curvas de sobrevida por región (Log Rank Test: $p = 0,013$, Peto Test: $p = 0,013$). Se observa que las regiones 3 y 4 tienen una mayor sobrevida a comparación de las regiones 1, 2 y 5.

Figura 21. Tumores de cuello de útero para el período 2001—2009 en la provincia de Entre Ríos. Sobrevida de tumores de cuello de útero invasivos (C53). Curvas de Kaplan—Meier por región.



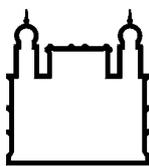
Fuente: Registro de Tumores de la Provincia de Entre Ríos.

En la tabla 5 se detalla el análisis univariado y multivariado mediante modelos de Cox. Al igual que se observa en las curvas de sobrevida la variable sector de financiamiento de la fuente de información mantuvo una diferencia significativa $HR = 2,18$ (IC95% 1,63 a 2,92), esta diferencia se mantuvo al ajustar por las demás covariables. Se escogió la región 3 como categoría de referencia y se observaron diferencias significativas en el HR con la región 1 y 2.

**Tabla 5.** Tumores de cuello de útero para el período 2001—2009 en la provincia de Entre Ríos. Sobrevida de tumores de cuello de útero invasivos (C53). Modelos de Cox.

	Modelos de Cox univariados				*	Modelos de Cox multivariado		
	HR	<95%	>95%	p		HR	p	*
Cohorte								
2001 - 2004	1	-	-	-				
2005 - 2009	1,48	1,13	1,94	0,005	*	1,646	0,001	*
Histología								
Adenocarcinoma	1	-	-	-		1	-	
Carcinoma escamoso	0,96	0,642	1,433	0,841		1,025	0,907	
Grupos de edad								
<30	1	-	-	-		1	-	
30-39	1,035	0,484	2,210	0,930		1,105	0,800	
40-49	1,146	0,545	2,409	0,720		1,069	0,764	
50-59	1,428	0,679	3,004	0,347		1,243	0,348	
60 y más	1,476	0,706	3,086	0,301		1,518	0,061	
Sector								
Privado	1	-	-	-		1	-	
Público	2,183	1,632	2,920	0,000	*	2,819	0,000	*
Región								
Región 3	1	-	-	-		1	-	
Región 1	1,830	1,161	2,880	0,009	*	2,705	0,000	*
Región 2	1,679	1,055	2,670	0,029	*	1,888	0,021	*
Región 4	1,032	0,606	1,760	0,908		1,322	0,389	
Región 5	1,547	0,774	3,090	0,217		1,491	0,338	

Fuente: Registro de Tumores de la Provincia de Entre Ríos.



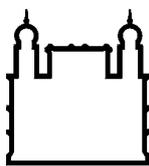
Discusión

Toda mujer es susceptible de desarrollar cáncer de cuello de útero y es entre los 30 y 64 años donde la incidencia es más alta. En Entre Ríos el 20% de la población total de la provincia está en esa franja etaria. Por lo tanto, alrededor de 250.000 mujeres deberían tener acceso a las medidas de prevención y tratamiento oportuno. El 9% de las mujeres se encuentra en condiciones de extrema pobreza y el 40% no tiene una cobertura de salud. Es sabido que existen importantes barreras de todo tipo para el acceso a dichas intervenciones lo cual implica que existe una desigualdad en las oportunidades de tener un buen estado de salud en general y en particular para el problema del cáncer de cuello uterino, y que muy probable que sean las mujeres de menor condición socioeconómica las que cargan con enfrentar los problemas de un diagnóstico tardío.

El RPPT ha recolectado desde el 2001 datos valiosos desde el punto de vista de la salud pública sobre el cáncer de cuello de útero que pocas veces han sido publicados en informes. El análisis epidemiológico solo estuvo centrado en el número de casos y las tasas ajustadas para pequeños períodos. Por ello, a pesar de los problemas de calidad que pueden existir en cualquier fuente de información, se considera importante el análisis en profundidad de los datos realizado en esta tesis. El mismo será de utilidad para los programas locales y nacionales.

La incidencia del cáncer de cuello de útero en la provincia de Entre Ríos durante el período de estudio fue similar a lo observado por otros registros argentinos⁵. En dicha publicación, el rango de las tasas ajustadas por edad para las ciudades de Bahía Blanca y Córdoba y para las provincias de Mendoza y Tierra del Fuego fue de 12,5 a 14,0 casos por 100.000 mujeres durante el período 2003 - 2007. Este rango incluyó al valor de la tasa ajustada de la Provincia de Entre Ríos (13,8 casos por 100.000 mujeres). Por otro lado, comparando con otros registros de países desarrollados de América durante el mismo período, la tasa ajustada de Entre Ríos fue dos veces mayor a las de Canadá y EEUU (6,0 y 6,2 casos por 100.000 mujeres).

La tendencia de los tumores invasivos se mantuvo estable durante el período. Cabe destacar que el período de estudio es corto y que si tenemos en cuenta que el tiempo desde el inicio de las lesiones preneoplásicas hasta la enfermedad invasiva es muy largo posiblemente observar cambios en la incidencia podría llevar décadas. Sin

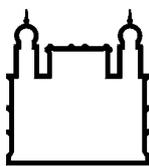


embargo, en algunos estudios ya se observan pequeños cambios en períodos similares a los estudiados¹⁵.

Por otro lado, los tumores in situ tuvieron un claro cambio a lo largo del período. Durante los tres primeros años del RPPT la tasa ajustada de los tumores in situ fue aumentando cada año y se estabilizó en el año 2004. Una explicación posible es la asociación de los tumores in situ con el método de tamizaje. Si la enfermedad maligna es detectada por lesiones previas al desarrollo del cáncer es esperable que la tendencia del cáncer disminuya debido al tamizaje. Por otro lado, cuando un programa de tamizaje es introducido en una población también puede observarse que las tasas de incidencia aumenten debido a la identificación de casos prevalentes detectables por el tamizaje pero que se encuentran en un estadio que no produce síntomas, como es el caso de los in situ. Luego de un tiempo de iniciado el programa de tamizaje los casos prevalentes serán detectados y la incidencia volverá a caer. Sin embargo, la incidencia no vuelve a los valores previos al tamizaje debido al "sobrediagnóstico". Este término define un fenómeno epidemiológico que se observa por la detección de casos por el método de tamizaje que tal vez nunca se hubieran diagnosticado, tanto porque la enfermedad nunca hubiera llegado a un período invasivo o más avanzado (pseudo-enfermedad), o porque las personas podrían haber fallecido por otra causa antes del diagnóstico⁶⁶. Si bien el programa provincial de prevención del cáncer de cuello de útero fue creado por ley en el año 1998, 4 años previos al inicio del RPPT, es posible que la organización y la extensión de los métodos de tamizaje se hayan extendido tiempo después y esa modificación en la tendencia sea el reflejo de una mayor detección de casos in situ.

Otra explicación posible se relaciona con el acceso a las fuentes de información por parte del registro. En la serie temporal sobre las fuentes de información se observa que en los primeros años las fuentes que predominaron fueron las públicas, mientras que a lo largo de los años fueron aumentando las fuentes del sector privado. Por otra parte, los tumores in situ predominan en las fuentes del sector privado, por lo tanto una mejora en el acceso a las fuentes del sector privado por parte del registro podría producir también un aumento en la recuperación de casos in situ. Cabe aclarar que el registro tiene su dependencia en el sector público por lo tanto en un primer momento el acceso a las fuentes públicas podría ser más simple que el acceso a las fuentes del sector privado.

Los tumores in situ en su mayoría provinieron de fuentes del sector privado. Sin embargo, respecto a los invasivos no hubo un predominio de ninguno de los dos sectores.



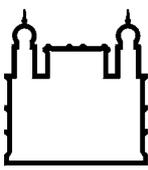
El cáncer de cuello de útero invasivo es uno de los cánceres más frecuentes en las mujeres jóvenes, sin embargo, el riesgo permanece constante a lo largo de la vida. Las curvas por grupos de edad observadas en Entre Ríos son similares a las observadas en otros registros⁵. Los tumores in situ por otro lado presentan una curva desplazada hacia la izquierda en comparación con los tumores invasivos, lo que los hace más frecuentes en mujeres más jóvenes que los invasivos como es de esperar dada la historia natural de la enfermedad. De esto también surge la incógnita de si las mujeres añosas recurren menos a los métodos de tamizaje que las mujeres más jóvenes dado que en la práctica clínica local es sabida la creencia popular de que el cancer de cuello de útero solo afecta a las mujeres jóvenes.

Respecto al tipo histológico, algunos autores confirman un descenso en la incidencia del tipo carcinoma escamoso y un aumento o estabilidad del tipo adenocarcinoma^{15, 11, 32, 87}. Esto ha llevado a un cambio en la proporción de los adenocarcinomas con respecto de los demás tipos histológicos. En Estados Unidos, Finlandia y Taiwan la proporción de los adenocarcinomas se encuentra entre el 14 y 20%^{16, 53}. Se sugiere que este cambio está asociado a la mayor efectividad de la citología para detectar las lesiones escamosas^{11, 87}.

Según el RPPT, la incidencia tanto del tipo escamoso como del adenocarcinoma no se modificó a lo largo de los 9 años registrados. Sin embargo otros estudios observaron modificaciones en la tendencia en períodos de 9 a 10 años para los carcinomas escamosos¹⁵.

La calidad de la información del RPPT parece estar dentro de los estándares habituales para la región si tenemos en cuenta datos sobre registros de Latinoamérica⁸⁴. Dichos autores consideraron aceptables valores entre 75% y 98% para el MV% y menor o igual el 10% para el SCD%. En el análisis por región del RPPT la calidad parece ser desigual, aunque la mayoría de las regiones estaría dentro de los valores considerados aceptables en estos rangos y para este tumor en particular.

La razón M:I intenta detectar problemas de subregistro definiendo en que grado las muertes registradas por los sistemas de estadísticas vitales están contenidas en los casos incidentes del RPPT. Dicha razón está influenciada por la sobrevida y por la calidad de la información de los sistemas de estadísticas vitales, por lo tanto los valores aceptables deberían variar de acuerdo al tipo de tumor y a la región donde se encuentra



el registro poblacional. Según Parkin and Bray⁶⁶, la M:I podría estimarse como 1 - sobrevivida a los 5 años. En dicha publicación se estima para el cáncer de cuello de útero valores cercanos al 30% para registros de Estados Unidos. La calidad de la información de los sistemas de estadísticas vitales es crucial para la comparabilidad.

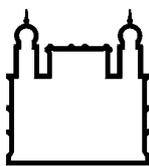
Otro punto a tener en cuenta respecto a los datos de mortalidad por tumores de cuello de útero es la clasificación de la localización en útero de la lesión. En general para el análisis de la tendencia y mortalidad por cáncer de cervix es necesario la corrección de las muertes clasificadas como utero NOS^{73, 74}. En este estudio no se utilizó la corrección sino el número de muertes por cáncer localizado en cuello de útero (C53) lo que podría estar subestimando el valor del M:I%.

Cabe aclarar que mientras un alto valor de MV% es deseable, un valor cercano a la perfección sugiere sobreutilización de los laboratorios de anatomía patológica como fuentes de información para el diagnóstico de cáncer cervical, con la subsecuente subnotificación. La región 3 del registro de tumores presenta valores muy altos de MV% y muy bajos de SCD%, sin embargo la razón M:I que contrasta la información de mortalidad de una fuente independiente es baja, contradiciendo la subnotificación.

Al analizar la serie temporal de los indicadores de calidad llama la atención un valor para 2005 casi 4 veces más alto que los del 2003 y 2004. El 2004 coincide con un número muy alto de MV% por lo que podría sospecharse una sobreutilización de los laboratorios y una posible subnotificación durante ese año. Sin embargo, el M:I% no se encuentra en valores muy altos para ese mismo año. Otra posible explicación es algún error en la clasificación o codificación de la base diagnóstica. Por este motivo se consideró dividir el análisis en dos cohortes, una previa al 2005 y otra desde el 2005 en adelante, ya que la sobrevivida es influenciada por los SCD.

Prácticamente no se pudo obtener información sobre el estadio del tumor al momento del diagnóstico. Esta variable es esencial en el análisis de determinantes del cáncer de cuello de útero, ya que permitiría definir cuál era el grado de invasión al momento del diagnóstico y evaluar así si alguna de las características del tumor o de la persona interviene en la evolución independientemente del estadio de la enfermedad.

En el análisis de sobrevivida observamos que la sobrevivida global varió significativamente de acuerdo a la cohorte de diagnóstico. Siendo mayor para la cohorte 2001 - 2004. Es difícil comprender este cambio en tan poco tiempo sino es por algún artefac-



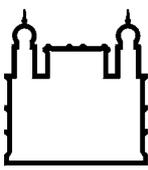
to. Una de las posibilidades es el SCD% irregular observado en el 2004. Como se destacó en la metodología, la exclusión de los casos SCD es un motivo importante de sesgo. Durante el 2003 y 2004 el SCD% fué extrañamente bajo en relación a los años anteriores y si no se hubieran incorporado casos por SCD por error durante esos años podría haber provocado una sobrevida sesgada. Según Pollock y Vickers⁷⁵, la no inclusión de casos SCD podría sobreestimar la sobrevida.

La comparabilidad entre los diferentes estudios respecto a la sobrevida es difícil dado que los valores serán diferentes de acuerdo a la metodología utilizada para definir cuando ocurre un evento. La sobrevida obtenida mediante los certificados de defunción por causa específica va a ser diferente a la sobrevida relativa, por ejemplo. El período de estudio es otro límite para la comparación dado que la sobrevida tiende a mejorar con los años por los avances en el tratamiento.

No se han encontrado estudios de sobrevida por cáncer de cuello de útero en Argentina y existen pocos en Latinoamérica. Un estudio en Río de Janeiro encontró que la sobrevida global de las mujeres con cáncer de cuello de útero fue del 48%, sin embargo se incluyó como evento a la muerte sin especificar la causa, lo cual podría subestimar la sobrevida²³. En el estudio de Mascarello, Zandonade, y Amorim²⁴, que incluyó el período 2000 - 2005 se obtuvo una sobrevida del 60% a los 5 años.. De acuerdo a la Sociedad Americana de Cáncer la sobrevida a los 5 años en Estados Unidos es de 72%. En China, Tailandia y Singapur se observaron valores entre el 60 y 70%, mientras que Corea del Sur presentó una sobrevida superior al 70%¹⁸. Para la cohorte 2005 - 2009 en la provincia de Entre Ríos el intervalo de confianza de la sobrevida a los cinco años obtenido fue de 63% y 70%.

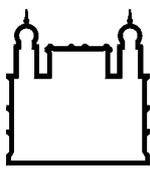
Respecto a la sobrevida según tipo histológico, algunos autores han observado una sobrevida más baja en los adenocarcinomas^{26, 35}. Otros no han encontrado diferencias en la sobrevida entre los adenocarcinomas y el carcinoma escamoso²⁸. En este estudio no se han observado diferencias en la sobrevida entre el adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas.

Con respecto a la edad solo se ha encontrado una diferencia, que no alcanzó significación estadística, entre los grupos de edad de 30 a 39 años y de 60 y más.



Se observaron diferencias en la sobrevida de acuerdo a las regiones. La región 1,2 y 5 presentan las sobrevidas más bajas en comparación con las de las regiones 3 y 4.

Una de las diferencias más importantes en la sobrevida fue la observada entre los sectores de financiamiento en donde se diagnosticaron los casos. Esta diferencia fué significativa y se mantuvo al ajustar por las variables disponibles. Las limitaciones del estudio, producto de la falta de información sobre la estadificación de los casos, no permiten indentificar si esta diferencia fue independiente al diagnóstico en estadíos avanzados. Tampoco se obtuvo información sobre cual fue el lugar de tratamiento. Sin embargo, se podría especular que es el sector público es el que absorbe aparentemente los casos más graves de la enfermedad o que van a tener una peor sobrevida.



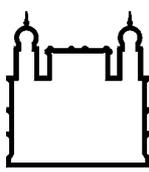
Conclusiones

La incidencia del cáncer de cuello de útero en Entre Ríos es similar a la observada en otros registros del país y de países de Sudamérica y es mucho mayor a la incidencia de países desarrollados. Sin embargo, hacia el interior de la provincia se observan claras diferencias entre los departamentos.

Durante los primeros años del período en estudio se observó una tendencia al aumento de los casos in situ y ninguna modificación en el caso de los tumores invasivos, tanto escamosos como adenocarcinomas.

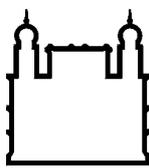
La calidad de la información del RPPT para este tumor parece ser aceptable a pesar de que se observaron diferencias en la calidad entre regiones y en diferentes momentos del período en estudio. La falta de información sobre la estadificación del tumor limitó el análisis de sobrevida.

La sobrevida global fue similar a la observada en otros estudios con metodologías similares sin embargo la comparación entre estudios es difícil por las diferentes metodologías utilizada

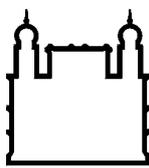


Bibliografía

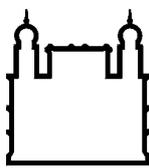
1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012. Recuperado a partir de: <http://globocan.iarc.fr>
2. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global Patterns of Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 8 de enero de 2010;19(8):1893-907.
3. Cancer incidence in five continents. Volume VIII. *IARC Sci Publ.* 2002;(155):1-781.
4. Cancer incidence in five continents. Volume IX. *IARC Sci Publ.* 2008;(160):1-837.
5. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, et al. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (electronic version)* [Internet]. 2013 [citado 18 de julio de 2014]. Recuperado a partir de: <http://ci5.iarc.fr>
6. Cancer incidence in five continents. Volume VII. *IARC Sci Publ.* 1997;(143):i - xxxiv, 1-1240.
7. Lomuto C. Principales causas de muerte en mujeres de edad fértil [Internet]. *Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.* 2000 [citado 26 de julio de 2014]. Recuperado a partir de: <http://redalyc.org/resumen.oa?id=91219208>
8. Arrossi, Silvina. Proyecto para el Mejoramiento del Programa Nacional de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino en Argentina : informe final : diagnóstico de situación del Programa Nacional y Programas Provinciales. 1era ed. Buenos Aires: Organización Panamericana de la Salud - OPS; 2008. 163 p.
9. Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino. Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino [Internet]. Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino. 2014 [citado 24 de julio de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.msal.gov.ar/cancer-cervico-uterino/index.php/institucional/programa->



10. Edwards BK, Noone A-M, Mariotto AB, Simard EP, Boscoe FP, Henley SJ, et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer*. 1 de mayo de 2014;120(9):1290-314.
11. Adegoke O, Kulasingam S, Virnig B. Cervical Cancer Trends in the United States: A 35-Year Population-Based Analysis. *J Womens Health*. octubre de 2012;21(10):1031-7.
12. CDC - Cervical Cancer Trends [Internet]. 2014 [citado 11 de julio de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.cdc.gov/cancer/cervical/statistics/trends.htm>
13. A Situational Analysis of Cervical Cancer in Latin America & the Caribbean (2003) [Internet]. Washington, D.C: the Pan American Health Organization (PAHO); 2004. Recuperado a partir de: <http://screening.iarc.fr/doc/pcc-cc-sit-lac.pdf>
14. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Barros-Dios XM, Parkin DM. International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. *Int J Cancer J Int Cancer*. 9 de febrero de 1998;75(4):536-45.
15. Parkin DM, Almonte M, Bruni L, Clifford G, Curado M-P, Piñeros M. Burden and Trends of Type-Specific Human Papillomavirus Infections and Related Diseases in the Latin America and Caribbean Region. *Vaccine*. 19 de agosto de 2008;26, Supplement 11:L1-15.
16. Schorge JO, Knowles LM, Lea JS. Adenocarcinoma of the cervix. *Curr Treat Options Oncol*. abril de 2004;5(2):119-27.
17. Programa Nacional de Prevención del Cáncer Cervicouterino. Tasas estandarizadas de mortalidad por Cáncer cervicouterino por 100.000 mujeres según jurisdicciones de Argentina . Trienios 2006-2008 y 2009-2011 [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2014 [citado 22 de julio de 2014] p. 2. Recuperado a partir de: http://www.msal.gov.ar/cancer-cervico-uterino/images/stories/3-equipos-salud/pdf/201405_2.3_Mortalidad-cncer-cuello-trienios-06-08-09-11.pdf



18. Sankaranarayanan R, Swaminathan R, Brenner H, Chen K, Chia KS, Chen JG, et al. Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study. *Lancet Oncol.* febrero de 2010;11(2):165-73.
19. UK CR. Cervical cancer survival statistics [Internet]. 2013 [citado 22 de julio de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/cervix/survival/>
20. Surveillance, Epidemiology and End Results Programs (SEER). SEER Stat Fact Sheets: Cervix Uteri Cancer [Internet]. 2014 [citado 22 de julio de 2014]. Recuperado a partir de: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>
21. Allemani, Claudia et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25676887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet.* 25 de noviembre de 2014;385(9972):977-1010.
22. TNM Classification of Malignant Tumours, 6th edition [Internet]. 2002 [citado 22 de julio de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.uicc.org/tnm-classification-malignant-tumours-6th-edition>
23. Carmo CC, Luiz RR. Survival of a cohort of women with cervical cancer diagnosed in a Brazilian cancer center. *Rev Saude Publica.* agosto de 2011;45(4):661-7.
24. Mascarello KC, Zandonade E, Amorim MHC. Survival analysis of women with cervical cancer treated at a referral hospital for oncology in Espírito Santo State, Brazil, 2000-2005. *Cad Saúde Pública.* abril de 2013;29(4):823-31.
25. Brun J-L, Stoven-Camou D, Trouette R, Lopez M, Chene G, Hocké C. Survival and prognosis of women with invasive cervical cancer according to age. *Gynecol Oncol.* noviembre de 2003;91(2):395-401.
26. Davy MLJ, Dodd TJ, Luke CG, Roder DM. Cervical cancer: effect of glandular cell type on prognosis, treatment, and survival. *Obstet Gynecol.* enero de 2003;101(1):38-45.
27. Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith TL. Adenocarcinoma as an independent



risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* octubre de 1995;59(1):38-44.

28. Look KY, Brunetto VL, Clarke-Pearson DL, Averette HE, Major FJ, Alvarez RD, et al. An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* diciembre de 1996;63(3):304-11.

29. Chen R-J, Lin Y-H, Chen C-A, Huang S-C, Chow S-N, Hsieh C-Y. Influence of Histologic Type and Age on Survival Rates for Invasive Cervical Carcinoma in Taiwan. *Gynecol Oncol.* mayo de 1999;73(2):184-90.

30. Alfsen GC, Kristensen GB, Skovlund E, Pettersen EO, Abeler VM. Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: a population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer.* 1 de noviembre de 2001;92(9):2471-83.

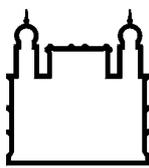
31. Siriaunkgul S, Intaraphet S, Kasatpibal N, Sogaard M, Khunamorpong S, Patumanond J, et al. Histological type-specific prognostic factors of cervical small cell neuroendocrine carcinoma, adenocarcinoma, and squamous cell carcinoma. *OncoTargets Ther.* julio de 2014;1205.

32. Arends MJ, Buckley CH, Wells M. Aetiology, pathogenesis, and pathology of cervical neoplasia. *J Clin Pathol.* febrero de 1998;51(2):96-103.

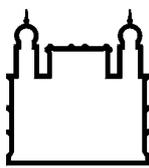
33. IARC Handbook of Cancer Prevention [Internet]. IARC Press; 2005 [citado 25 de julio de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook10/HANDBOOK10.pdf>

34. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.

35. Chen H-C, Schiffman M, Lin C-Y, Pan M-H, You S-L, Chuang L-C, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 21 de septiembre de 2011;103(18):1387-96.



36. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee S-K, Kuypers JM, et al. Development and Duration of Human Papillomavirus Lesions, after Initial Infection. *J Infect Dis.* 3 de enero de 2005;191(5):731-8.
37. Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W, et al. A Longitudinal Study of Genital Human Papillomavirus Infection in a Cohort of Closely Followed Adolescent Women. *J Infect Dis.* 15 de enero de 2005;191(2):182-92.
38. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* noviembre de 2010;11(11):1048-56.
39. Matos, Elena, Loria, Dora, Amestoy, Gustavo M., Herrera, Lily, Prince, Miguel A. Prevalence of Human Papillomavirus Infection Among Women in... : Sexually Transmitted Diseases [Internet]. LWW. [citado 5 de mayo de 2015]. Recuperado a partir de: http://journals.lww.com/stdjournal/Fulltext/2003/08000/Prevalence_of_Human_Papillomavirus_Infection_Among.1.aspx
40. Moore EE, Wark JD, Hopper JL, Erbas B, Garland SM, CeCaGeEn Study Group. The roles of genetic and environmental factors on risk of cervical cancer: a review of classical twin studies. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud.* febrero de 2012;15(1):79-86.
41. Collins S, Rollason TP, Young LS, Woodman CBJ. Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: A longitudinal study. *Eur J Cancer.* enero de 2010;46(2):405-11.
42. Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, et al. Tobacco smoking and regression of low-grade cervical abnormalities. *Cancer Sci.* septiembre de 2010;101(9):2065-73.
43. Giuliano AR, Sedjo RL, Roe DJ, Harri R, Baldwi S, Papenfuss MR, et al. Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). *Cancer Causes Control CCC.* noviembre de 2002;13(9):839-46.
44. Koshiol J, Schroeder J, Jamieson DJ, Marshall SW, Duerr A, Heilig CM, et al.



Smoking and time to clearance of human papillomavirus infection in HIV-seropositive and HIV-seronegative women. *Am J Epidemiol.* 15 de julio de 2006;164(2):176-83.

45. Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 4 de mayo de 2004;90(9):1787-91.

46. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet.* 10 de noviembre de 2007;370(9599):1609-21.

47. Nagata C, Shimizu H, Yoshikawa H, Noda K, Nozawa S, Yajima A, et al. Serum carotenoids and vitamins and risk of cervical dysplasia from a case-control study in Japan. *Br J Cancer.* diciembre de 1999;81(7):1234-7.

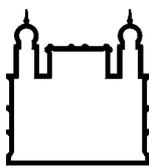
48. Shannon J, Thomas DB, Ray RM, Kestin M, Koetsawang A, Koetsawang S, et al. Dietary risk factors for invasive and in-situ cervical carcinomas in Bangkok, Thailand. *Cancer Causes Control CCC.* octubre de 2002;13(8):691-9.

49. Lee GJ, Chung HW, Lee KH, Ahn HS. Antioxidant Vitamins and Lipid Peroxidation in Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia. *J Korean Med Sci.* abril de 2005;20(2):267-72.

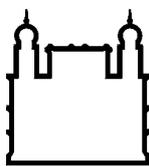
50. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 30 de marzo de 2002;359(9312):1093-101.

51. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Cecchetti G, Fedele L. Reproductive factors and the risk of invasive and intraepithelial cervical neoplasia. *Br J Cancer.* mayo de 1989;59(5):805-9.

52. Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Herrero R, de Britton RC, Gaitan E, et al. Parity as a risk factor for cervical cancer. *Am J Epidemiol.* septiembre de 1989;130(3):486-96.

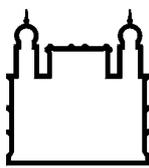


53. Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen P, Laukkanen P, Koskela P, Paavonen J, et al. A population-based study on the risk of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia among grand multiparous women in Finland. *Br J Cancer*. 8 de marzo de 2004;90(5):1025-9.
54. Moscicki AB, Winkler B, Irwin CE, Schachter J. Differences in biologic maturation, sexual behavior, and sexually transmitted disease between adolescents with and without cervical intraepithelial neoplasia. *J Pediatr*. septiembre de 1989;115(3):487-93.
55. Elson DA, Riley RR, Lacey A, Thordarson G, Talamantes FJ, Arbeit JM. Sensitivity of the Cervical Transformation Zone to Estrogen-induced Squamous Carcinogenesis. *Cancer Res*. 3 de enero de 2000;60(5):1267-75.
56. Shai A, Brake T, Somoza C, Lambert PF. The Human Papillomavirus E6 Oncogene Dysregulates the Cell Cycle and Contributes to Cervical Carcinogenesis through Two Independent Activities. *Cancer Res*. 15 de febrero de 2007;67(4):1626-35.
57. Mählck CG, Jonsson H, Lenner P. Pap smear screening and changes in cervical cancer mortality in Sweden. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. marzo de 1994;44(3):267-72.
58. Brischiliari SCR, Dell'Agnolo CM, Gil LM, Romeiro TC, Gravena ÂAF, Carvalho MD de B, et al. Factors associated with lack of Pap smear screening in a group of postmenopausal Brazilian women. *Cad Saúde Pública*. octubre de 2012;28(10):1976-84.
59. Vacunas contra los virus del papiloma humano [Internet]. National Cancer Institute. 2014 [citado 28 de julio de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/prevencion/vacuna-VPH>
60. VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) [Internet]. Argentina: Ministerio de Salud de la Nación; 2011 [citado 28 de julio de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/ministerio/vph-home/lineamientos-tecnicos-vph-2011.pdf>
61. Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: Review of currently available vaccines. *Hum Vaccin*. 1 de febrero de

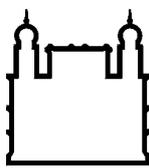


2011;7(2):161-9.

62. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler C, Chow S-N, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *The Lancet*. 31 de julio de 2009;374 (9686):301-14.
63. Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice. World Health Organization; 2006. 284 p.
64. Silva I dos S, International Agency for Research on Cancer. *Cancer epidemiology: principles and methods*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1999. x, 442 p. p.
65. Terrasa S. Registro de tumores en Concordia: un ejemplo de que en Argentina a veces se puede. *Evid Actual Práct Ambul*. febrero de 2005;8(1):2-3.
66. Bray F, Parkin DM. Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods. Part I: comparability, validity and timeliness. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. marzo de 2009;45(5):747-55.
67. WHO | International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition (ICD-O-3) [Internet]. WHO. 2015 [citado 14 de marzo de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.who.int/classifications/icd/adaptations/oncology/en/>
68. IARC. International Rules For Multiple Primary Cancers (ICD-O-3) [Internet]. Lyon, France: the Pan American Health Organization (PAHO); 2004 [citado 14 de marzo de 2015]. Report No.: 2004/02. Recuperado a partir de: http://www.iacr.com.fr/images/doc/MPrules_july2004.pdf
69. IACR. IACR Standards. Basis of diagnosis [Internet]. 2015 [citado 14 de marzo de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.iacr.com.fr/images/doc/basis.pdf>
70. Turano LM, Laudico AV, Esteban DB, Pisani P, Parkin DM. Reduction of Death Certificate Only (DCO) Registrations by Active Follow Back. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2002;3(2):133-5.



71. National Cancer Institute, National Institutes of Health, US Department of Health & Human Services. Measures of Cancer Survival [Internet]. 2015. Recuperado a partir de: <http://surveillance.cancer.gov/survival/measures.html>
72. Boer R, Ries L, Marjolein van Ballegooijen. AMBIGUITIES IN CALCULATING CANCER PATIENT SURVIVAL: THE SEER EXPERIENCE FOR COLORECTAL AND PROSTATE CANCER [Internet]. 2002. Recuperado a partir de: <http://surveillance.cancer.gov/reports/tech2003.05.pdf>
73. Shin H-R, Park S, Hwang S-Y, Kim J-E, Jung K-W, Won Y-J, et al. Trends in cervical cancer mortality in Korea 1993–2002: Corrected mortality using national death certification data and national cancer incidence data. *Int J Cancer*. 15 de enero de 2008;122(2):393-7.
74. Antunes JLF, Wünsch-Filho V. The effect of performing corrections on reported uterine cancer mortality data in the city of São Paulo. *Braz J Med Biol Res*. agosto de 2006;39(8):1091-9.
75. Pollock AM, Vickers N. The impact on colorectal cancer survival of cases registered by «death certificate only»: implications for national survival rates. *Br J Cancer*. diciembre de 1994;70(6):1229-31.
76. Altman DG, Bland JM. Time to event (survival) data. *BMJ*. agosto de 1998;317(7156):468-9.
77. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc*. 1 de junio de 1958;53(282):457-81.
78. Bland JM, Altman DG. Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *BMJ*. diciembre de 1998;317(7172):1572.
79. RICH JT, NEELY JG, PANIELLO RC, VOELKER CCJ, NUSSENBAUM B, WANG EW. A PRACTICAL GUIDE TO UNDERSTANDING KAPLAN-MEIER CURVES. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. septiembre de 2010;143(3):331-6.
80. hwasadmin. 12. Survival analysis [Internet]. 2013 [citado 25 de marzo de 2015].



Recuperado a partir de: <http://www.bmj.com/about-bmj/resources-readers/publications/statistics-square-one/12-survival-analysis>

81. Bray F, Parkin DM. Evaluation of data quality in the cancer registry: Principles and methods. Part I: Comparability, validity and timeliness. *Eur J Cancer*. marzo de 2009;45(5):747-55.

82. Recommendations issued by ENCR [Internet]. European Network of Cancer Registries. Recuperado a partir de: <http://www.encl.eu/index.php/activities/recommendations>

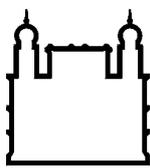
83. Clegg LX, Hankey BF, Tiwari R, Feuer EJ, Edwards BK. Estimating average annual per cent change in trend analysis. *Stat Med*. 20 de diciembre de 2009;28(29):3670-82.

84. Campbell CMP, Curado MP, Harlow SD, Soliman AS. Variation of cervical cancer incidence in Latin America and the Caribbean. *Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public Health*. junio de 2012;31(6):492-8.

85. Marília Sá Carvalho, Valeska Lima Andreozzi, Cláudia Torres Codeço, Dayse Pereira Campos. *Análise de Sobrevivência: teoria e aplicações em saúde*. 2da ed. 2011.

86. Bland JM, Altman DG. The logrank test. *BMJ*. 1 de mayo de 2004;328(7447):1073.

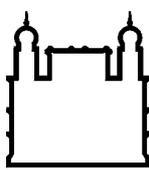
87. Mitchell H, Medley G, Gordon I, Giles G. Cervical cytology reported as negative and risk of adenocarcinoma of the cervix: no strong evidence of benefit. *Br J Cancer*. abril de 1995;71(4):894-7.



Anexo 1. Tumores de cuello de útero para el período 2001—2009 en la provincia de Entre Ríos. Valores de p de los test para evaluar los residuos en modelos lineales.

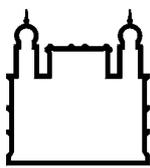
Serie temporal 2001 - 2009	Test de residuos		
	Shapiro-Wilk*	Breusch-Pagan**	Durbin – Watson***
Comportamiento Invasivo	0,3345	0,1715	0,4600
Comportamiento In situ	0,3991	0,2555	0,0420
Adenocarcinoma	0,6595	0,2613	0,2060
Carcinoma de células escamosas	0,6953	0,0277	0,6220

* Normalidad de los residuos. ** Homocedasticidad de los residuos. *** Autocorrelación de los residuos.

**Anexo 2.** Tumores de cuello de útero para el período 2001—2009 en la provincia de Entre Ríos. Distribución de las variables según criterios de selección.

	Total	Incluidos	Excluidos					
			SCD			Pérdida		
	N	N	N	%	χ^2 p-valor	N	%	χ^2 p-valor
Cohorte					0,000			0,040
2001 - 2004	366	347	12	3,3		7	1,9	
2005 - 2009	461	354	23	5,0		84	18,2	
Carcinoma					-			0,879
Adenocarcinoma	95	83	0	0,0		12	12,6	
Carcinoma Escamoso	582	516	0	0,0		66	11,3	
Fuente					-			0,015
Privado	371	315	0	0,0		56	15,1	
Público	401	366	1	0,2		34	8,5	
Grupos de edad					0,011			0,373
<30	39	31	0	0,0		8	20,5	
30-39	168	147	2	1,2		19	11,3	
40-49	209	182	10	4,8		17	8,1	
50-59	183	158	5	2,7		20	10,9	
60 y +	228	183	18	7,9		27	11,8	
Región					0,030			0,168
Región 1	275	218	17	6,2		40	14,5	
Región 2	239	206	7	2,9		26	10,9	
Región 3	115	108	1	0,9		6	5,2	
Región 4	151	132	5	3,3		14	9,3	
Región 5	47	37	5	10,6		5	10,6	

Fuente: Registro de Tumores de la Provincia de Entre Ríos.



Anexo 3. Comandos utilizados en el software R versión 3.1 y paquetes adicionales.

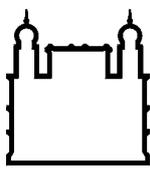
Cálculo de la variación anual promedio

Para dicho cálculo se confeccionó una función en R que permite analizar la tendencia mediante el VAP%.

```
Vap <- function(x,y){  
  
y[is.infinite(y)]<-NA; #Transforma los Inf en NA  
  
y[y==0]<-NA; #Transforma los 0 en NA  
  
log(y)->logtasa; #Logaritmo  
  
datos<-data.frame(x,logtasa); #tabla de datos  
  
datos<-na.omit(datos); #Omite los NA de la tabla de datos  
  
lmdatos<-lm(logtasa~x,data=datos);#Aplica el modelo lineal  
  
es<-qt(0.975,lmdatos$df.residual)*summary(lmdatos)$coefficients  
[2,2];#ERROR ESTANDAR  
  
vap <- summary(lmdatos)$coefficients[2,1]  
  
vec <- c(vap = vap, es = es, lwr = vap-es, upr = vap + es);  
  
round((1-exp(vec))*-100, 2);
```

Test del modelo lineal

Para estos se creó una función que utiliza los métodos más conocidos para evaluar los residuos de los modelos lineales y crea una lista con los resultados de cada test. Esta función requiere de los paquetes lmttest y car



```
library(lmtest);
```

```
library(car)
```

```
tests_lm = function(modelo){
```

```
shapiro_wilk = shapiro.test(residuals(modelo));
```

```
bpagan = bptest(modelo); lienalidad = harvtest(modelo);
```

```
autocor = durbinWatsonTest(modelo);
```

```
resultado = list(Linealidad = lienalidad, 'Normalidad de Residuos' = shapiro_wilk, Homocedasticidad = bpagan, Autocorrelacion = autocor); return(resultado);}
```

Análisis de sobrevida

Para el análisis de sobrevida se utilizó el paquete survival.

```
library(survival)
```

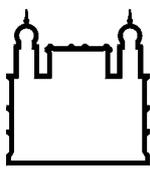
Para las curvas de Kaplan-Meier y la sobrevida a los 5 años se utilizó la función survfit:

```
survfit(Surv(meses,event)~variable, surv_datos)
```

```
)
```

Para el log rank test la función survdiff:

```
survdiff(Surv(meses,event)~variable, surv_datos)
```



Para los modelos de Cox

Univariado

```
coxph(Surv(meses,event)~variable, surv_datos)
```

Multivariado

```
coxph(Surv(meses,event)~variable1 + variable2 + .... , surv_datos)
```

Test de independencia y proporciones

Se utilizaron las funciones `chisq.test` y `prop.test` del paquete `base`