

MORTALIDAD POR CÁNCER CÉRVICO-UTERINO EN MUJERES JÓVENES DEL ÁREA METROPOLITANA DE BUENOS AIRES

**AUTORES: ALEJANDRO ARAGONA, ALEJANDRO SODERINI, HORACIO MOSCHEN,
EVANGELINA BONAVIA, DIANA MARTINEZ, ROSA GARRIDO, CUNEO NICASIO**

Hospital Municipal de Oncología de Buenos Aires *María Curie*, Servicio de Ginecología
Oncológica, GCABA.

Carrera de Médico Especialista en Ginecología Oncológica, Facultad de Medicina,
Universidad de Buenos Aires.

Históricamente asociado a condiciones de pobreza y bajo nivel socio-cultural, el cáncer cérvico-uterino (CCU), es la neoplasia que logra reflejar con mayor precisión la inequidad en materia de salud. En la actualidad, tal situación se ha extendido a otros estratos sociales, por lo que la problemática se encuentra también instalada en la clase media. Esto último guarda relación directa con ciertos cambios de hábitos sociales y sexuales objetivables, barreras culturales persistentes, además de la preocupante diseminación del virus del papiloma humano (VPH)¹. Cualquiera sea el estrato social involucrado, el CCU representa el fracaso de la salud pública y la inacción del Estado en el abordaje de una enfermedad de transmisión sexual que, como ya ha sido repetido en múltiples contextos e innumerable cantidad de oportunidades, puede prevenirse y resulta en teoría erradicable. Sin embargo, cuando dicha afirmación es extrapolada al marco contextual actual de nuestra región, la misma se percibe, aunque virtualmente real, nunca más remota. Luego de transitadas 4 décadas con conciencia plena del problema, la alarmante situación del CCU en la República Argentina, resulta mensurable a primera vista: una mujer cursando insuficiencia renal terminal o cervicorragia anemizante e incoercible a causa de la enfermedad en cuestión, resulta un denominador común de la sala de internación y/o sector emergencias de los hospitales públicos.

Ha sido afirmado que la frecuencia de CCU en mujeres jóvenes es baja y que son aquellas a partir de los 35 años las más expuestas o afectadas por la enfermedad²⁻⁶. El hecho de que en más del 90% de los casos se trate de infecciones por VPH transitorias y de regresión espontánea relacionadas con la respuesta inmunitaria del huésped^{6,7}, sumado a la historia natural de la enfermedad, la cual señala una lenta progresión del porcentaje restante hacia el cáncer (10-20 años)^{6,8}, son algunos de los argumentos que intentan explicar dicho comportamiento. Como ginecólogos oncólogos, hemos transitado nuestra actividad profesional acompañando diariamente a morir a mujeres jóvenes en situación de

vulnerabilidad en cuanto al acceso a programas de prevención secundaria y tratamiento oportuno del cáncer se refiere. Es esta experiencia empírica la que ha planteado la necesidad del análisis minucioso de los datos recogidos en el hospital de referencia en cáncer ginecológico de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA). Es el objetivo del presente estudio comunicar los resultados obtenidos en cuanto a la presentación clínica de la enfermedad, en términos de frecuencia y supervivencia, enmarcados en contexto demográfico.

Materiales y métodos

Se recurrió al registro de pacientes con diagnóstico de CCU invasor efectuado en el período comprendido entre el 01/01/2007 y el 31/12/2011, admitidas en la Sección Ginecología del Hospital Oncológico María Curie (HOMC), perteneciente al Gobierno de la CABA. A tal efecto, fueron revisados los registros internos de la Sección, el archivo de historias clínicas, la base de datos de admisión y los registros de anatomía patológica. El proyecto de investigación contó con el aval del comité de docencia e investigación y el comité de ética en investigación. La población objeto de estudio fue dividida con criterio demográfico de acuerdo a su domicilio de residencia, a partir del cual ha decidido consultar, ya sea en forma primaria o luego de ser admitida en otro centro de salud. Esta última situación puede deberse a derivaciones formales efectuadas desde hospitales de primer y segundo nivel de complejidad, o por propia voluntad de la paciente para una segunda opinión. Debe señalarse que fue tenido en cuenta el domicilio de residencia real de cada una de ellas, surgido el mismo del interrogatorio durante la consulta. Esto obedece a que, no en pocas ocasiones, pacientes domiciliadas por fuera de la CABA, al momento de la apertura de la historia clínica declaran un domicilio irreal o perteneciente a otra persona. En el caso de la Provincia de Buenos Aires,

se consignaron los municipios o partidos de procedencia, diferenciando si los mismos se hallan o no comprendidos en la denominada *Región Metropolitana de Buenos Aires* (RMBA). Esta última comprende la zona urbana común que conforman la CABA junto con otros 40 municipios de la Provincia de Buenos Aires (Almirante Brown, Avellaneda, Berazategui, Berisso, Brandsen, Campana, Cañuelas, Ensenada, Escobar, Esteban Echeverría, Exaltación de la Cruz, Ezeiza, Florencio Varela, General Las Heras, General Rodríguez, General San Martín, Hurlingham, Ituzaingó, José C. Paz, La Matanza, Lanús, La Plata, Lomas de Zamora, Luján, Marcos Paz, Malvinas Argentinas, Moreno, Merlo, Morón, Pilar, Presidente Perón, Quilmes, San Fernando, San Isidro, San Miguel, San Vicente, Tigre, Tres de Febrero, Vicente López y Zárate)⁹. Por *Área Metropolitana de Buenos Aires* (AMBA) o *Gran Buenos Aires* (GBA) se entiende a la CABA y los 24 partidos del GBA que la rodean (también denominados Conurbano Bonaerense)¹⁰. Recientemente hemos observado que se ha hecho referencia a la RMBA en idéntico sentido que al AMBA¹¹. Dada la superposición de conceptos que esto último implica, se mantendrán a lo largo del texto las definiciones antes detalladas.

Las siguientes variables clínicas fueron consideradas para el análisis estadístico: *Edad*. la muestra fue dividida en grupos quinquenales de edad (15-19; 20-24; 25-29... >80) para el análisis de frecuencias y en 3 grupos etarios (<35, 35-59 y ≥60) a fin de efectuar comparaciones estadísticas. *Tipo y grado histológico*. Al tratarse de un hospital monovalente en oncología, todos los diagnósticos efectuados por fuera del mismo fueron sometidos a revisión de preparados histológicos según ordenanza municipal 286/83. Se utilizó la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC, del inglés *International Agency for Research on Cancer*)¹². *Examen pelviano recto-vaginal*. Realizado sistemáticamente por al menos dos ginecólogos oncólogos del servicio a fin de establecer el tamaño tumoral clínico, la existencia o no de compromiso

parametrial/vaginal y determinar el estadio clínico de la enfermedad. *Estadio.* La estadificación se realizó clínicamente según la clasificación vigente de la *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO) establecida en 2009 con la metodología recomendada para países con alta prevalencia de la enfermedad¹³. Aquellos casos diagnosticados antes del 2009 fueron re-estadificados de acuerdo a esta última clasificación. Se clasificaron como estadios iniciales (IA-IB1-IIA1), locoregionalmente avanzados (IB2-IIA2-IIB-III-IVA) o avanzados a distancia (IVB). *Asociación con estado grávido-puerperal.* Definida como el diagnóstico de CCU efectuado dentro del período de embarazo o de los 12 meses a partir de ocurrido el nacimiento/aborto. *Evolución clínica.* Expresada en términos de supervivencia causa específica (SCE) y supervivencia libre de enfermedad (SLE), ambas calculadas a 5 años y definidas como el tiempo -en meses- transcurrido desde la fecha del diagnóstico (tiempo = 0) hasta el óbito o hasta la recidiva/progresión de la enfermedad, respectivamente. La fecha del diagnóstico se refiere a aquella en la cual se obtuvo certeza histológica de CCU invasor. Con excepción de aquellas que exhibieron el evento definido como “progresión/recidiva” u “óbito”, así como también aquellas perdidas del seguimiento y por lo tanto interpretadas estadísticamente como “datos censurados”, todas las pacientes presentaron 5 años completos de seguimiento, momento a partir del cual se desestimaron del análisis. Muertes atribuibles a una causa diferente al CCU invasor fueron tratadas como observaciones censuradas¹⁴. Se señala que, dada la extensión del contenido y las potenciales conclusiones resultantes, el análisis de variables quirúrgico-patológicas fue diferido para una próxima publicación, focalizándose el presente manuscrito en las variables clínicas de relevancia epidemiológica para el CCU antes enumeradas.

El análisis estadístico de las curvas de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier¹⁵. Para la comparación entre los diferentes subgrupos se recurrió a la prueba de

Log-Rank (Mantel-Cox)¹⁶. Para indagar el efecto independiente sobre la función de supervivencia, se empleó el modelo multivariado de los riesgos proporcionales (regresión de Cox)¹⁷. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo en todos los casos. Se utilizó el paquete estadístico IBM® SPSS® Statistics (versión 21).

Resultados

Un total de 748 pacientes fueron incluidas en el estudio. El 84% se halló domiciliada en el AMBA. Dicha cifra ascendió a 90.2% al considerar los 16 partidos restantes de la Provincia de Buenos Aires que conforman la RMBA. Ninguna paciente perteneció al denominado *Gran La Plata* (partidos de La Plata, Berisso y Ensenada). El 2.6% residió en partidos de la Provincia de Buenos Aires no incluidos en el RMBA, mientras que el 5.9% provino de otras provincias del territorio nacional y un 1.1% lo hizo directamente desde países limítrofes. La distribución demográfica porcentual en las diferentes regiones puede observarse en la figura 1.

Media y mediana de edad resultaron coincidentes en 46 años (rango 16-85). La distribución etaria puede observarse en la figura 2. Media y mediana de seguimiento: 35 y 38 meses respectivamente (rango: 0-60) (desvío típico: 23.815). La distribución porcentual de estirpes histológicas puede observarse en la figura 3.

Al considerar el total de la cohorte, SLE y SCE resultaron 55.5% y 59.3%, respectivamente, tratándose en un 76.3% de los casos de estadios locoregionalmente avanzados. Se observó diferencia estadísticamente significativa solo para las variables edad (por grupos) y tamaño tumoral clínico. Con respecto a esta última, el 53.6% presentó tumores >4 cm y el 24.2% >6 cm. Los valores más bajos de SLE y SCE al considerar todas las variables analizadas, correspondió a los subgrupos de *tamaño tumoral clínico* >6-8 cm (29; 34.4%) y >8-10 cm (16.2; 28%). Información adicional surgida de su análisis comparativo (por parejas sobre

los estratos), permitió determinar la ausencia de diferencia estadísticamente significativa entre aquellos tumores ≤ 2 vs $>2-4$ cm ($p=0.073$), $>6-8$ vs $>8-10$ cm ($p=0.804$) y $>8-10$ vs >10 cm ($p=0.117$). Por el contrario, si existió tal diferencia entre tumores $>2-4$ vs $>4-6$ cm y $>4-6$ vs $>6-8$ cm ($p<0.001$ en ambos casos). El siguiente valor más bajo de SCE se presentó en el grupo etario <35 años (48.3%) (figura 4), el cual representó el 19.4% del total para la variable edad (figura 3). El 48% ($n=70$) de las pacientes de dicho grupo, presentó el evento muerte, esto representa el 27% del total de muertes para dicha variable (35-59 años: 58%; ≥ 60 años: 15%). El patrón de SLE y SCE para cada variable y de acuerdo a su distribución por grupos etarios y estadios, se presenta en detalle en la tabla 1.

Luego del examen multivariado, *edad* y *tamaño tumoral* conservaron su valor pronóstico al ser “ajustadas” por el resto de las variables clínicas (tabla 2). Se observa que, al tomar como referencia el grupo etario <35 años, aquellas pacientes pertenecientes al grupo 35-59 años presentaron un riesgo de muerte del 33%, es decir, un 67% menos de probabilidades de morir que el grupo de referencia. El riesgo de presentar el evento muerte en ≥ 60 años fue del 48% con respecto al grupo de referencia. Aquellas pacientes con tamaño tumoral clínico >4 cm, presentaron 5.2 ($>4-6$ cm), 14.3 ($>6-8$ cm) y 15.6 ($>8-10$ cm) veces más chances de presentar el evento muerte que aquellas con un tamaño tumoral ≤ 4 cm.

Discusión

Si se desea abordar la problemática del CCU en la República Argentina de acuerdo a una perspectiva epidemiológica, deberá primeramente comprenderse que no existe a la fecha un registro de alcance federal al cual acceder y consultar. A la hora de reportar datos de nuestra región, usualmente se recurre a la base de datos GLOBOCAN, una iniciativa del IARC, que a su vez depende de la OMS. Para el cálculo de incidencia, GLOBOCAN ha basado sus estimaciones

para nuestro país en datos provenientes de 6 registros regionales de base poblacional aislados (Bahía Blanca, Concordia, Córdoba, Mendoza, Tierra del Fuego y Santa Fe), información que corresponde al periodo 2003-2007¹⁸, entre los cuales se logra cubrir el 12% de la población del país y cuyas últimas estimaciones disponibles proyectadas para el año 2012, informan 4956 nuevos casos y 2127 muertes por CCU¹⁹. Adicionalmente, información suministrada por la *Dirección de Estadísticas e Información de Salud* (DEIS), basada en estadísticas vitales, ha sido utilizada para arribar a conclusiones. De este modo, el MSN y el recientemente creado *Instituto Nacional del Cáncer*, han esbozado explicaciones sobre el comportamiento del CCU a lo largo del territorio nacional.

Hemos observado que el HOMC, el cual se encuentra ubicado en Parque Centenario -barrio porteño de Caballito-, recibe en mayor proporción pacientes que residen en el conurbano bonaerense, la cual representó el 58% de la población estudiada. En segundo lugar, se ubica la CABA con el 26%. El AMBA -con una superficie total de 2.590 km² y 12.8 millones (12.801.364) de habitantes- concentra cerca del 32% de la población total del país, conformando uno de los aglomerados urbanos más extensos del mundo²⁰. Al considerar los restantes 16 partidos de la Provincia de Buenos Aires que completan la RMBA, se observa que los mismos aportan 10.695 km², pero solo 2 millones de habitantes²¹, habiendo contribuido en 6.2 puntos al total porcentual de nuestra muestra. Queda expuesta de este modo, cierta problemática en materia de salud pública focalizada en el AMBA, la cual, tal como ya se ha comentado, presenta características demográficas y epidemiológicas únicas. El 77% de su población reside en el Conurbano Bonaerense (9.9 millones de habitantes), del cual, el 43% carece de cobertura de salud (en contraste con el 16% de los residentes de la CABA)²². Dicha heterogeneidad podría justificar en parte, el flujo de mujeres con CCU provenientes del conurbano hacia el hospital oncológico de referencia de la CABA. Información surgida del

interrogatorio sugiere que dicho fenómeno guarda relación estrecha con la *búsqueda de un centro especializado en oncología* ante la ausencia del mismo en el municipio de residencia (ya sea por derivación formal o visita de “segunda opinión”) y/o *la falta de respuestas* en el primer y segundo nivel de atención sanitaria del subsistema público. Debe mencionarse la aparente falta de correlación entre la distribución geográfica de centros asistenciales de tercer nivel y el conocimiento de los mismos por parte de la paciente con cáncer. Por último, solo un 1.1% de mujeres consultaron directamente desde países limítrofes, correspondiendo el 0.8% a mujeres de nacionalidad paraguaya y el 0.3 restante a pacientes de nacionalidad boliviana.

En cuanto a las variedades histológicas del CCU, tanto la frecuencia como los valores de supervivencia observados en las cuatro estirpes predominantes, coincidieron con datos disponibles en la literatura. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre carcinomas escamosos, carcinomas adenoescamosos y adenocarcinomas – variantes endocervical tipo usual y villoglandular^{23,24}. El adenocarcinoma villoglandular, representó el 0.9% del total y fue la estirpe de mejor pronóstico, en coincidencia con estudios ya publicados al respecto²⁵. Diversos autores ya han dado cuenta que el sistema de gradación histológica, no juega un papel de trascendencia en cuanto al pronóstico del CCU^{26,27}, lo cual también guarda correlación con nuestros hallazgos.

Entre aquellos factores pronósticos clínicos que intervienen en la estadificación FIGO, y, por ende, en la conducta terapéutica a ser adoptada, existe acuerdo en que el tamaño tumoral representa una variable de trascendental importancia, si bien el valor a considerar como punto de corte, es aún motivo de debate²⁸⁻³⁷. Nuestra experiencia revela que, más de 7 de cada 10 pacientes, fueron admitidas en un estadio avanzado, y que la proporción de aquellos tumores denominados en la actualidad “bulky” (>4 cm), es ampliamente superior a otras series, las cuales han definido y aún definen los estándares de tratamiento, incluso cuando

ninguna de ellas refleja experiencias de países en vías de desarrollo³⁸⁻⁴⁰. En nuestro estudio, el cambio más notorio se observó en pacientes con tamaño tumoral clínico >6 cm: en ellas la SCE cayó bruscamente del 65 al 34.4% y las chances de muerte fueron 9 veces superiores al subgrupo con tumores >4-6 cm. Se desprende entonces, el concepto de “*masa tumoral crítica*”, es decir, aquel tumor >6 cm, identificado como el principal factor pronóstico clínico adverso. Pacientes con esta última característica, representan cerca del 25% de la población estudiada. Nuestros hallazgos arriban a conclusiones similares a las de recientes publicaciones japonesas, las cuales alertan que, en aquellos casos de tumores >6 cm, debe considerarse una nueva estrategia terapéutica, dado que es probable que dicho valor represente el punto de corte en lo respectivo al límite de eficacia del tratamiento de quimiorradiación concurrente^{36,37}. Consideramos que, el debate acerca de cuál es la mejor estrategia de tratamiento primario en este grupo de pacientes con pronóstico desfavorable con las terapéuticas actualmente recomendadas, se encuentra aún pendiente. Dicha problemática será abordada en una próxima publicación.

Ha sido afirmado en publicaciones oficiales de nuestro país, que son aquellas mujeres mayores de 35 años, las más afectadas por la enfermedad²⁻⁶. Dichas aseveraciones encuentran su mayor fundamento en una perspectiva de tamizaje estratégico y tiempos biológicos - aparentemente lentos- de progresión de la enfermedad pre-invasora hacia al cáncer. Sin embargo, no se ha hecho referencia alguna al pronóstico de aquellas mujeres <35 años cuando el CCU ya está instalado. Por encima de cualquier especulación, nada logra explicar, ni en ningún caso es capaz de justificar, la razón por la que nuestra muestra poblacional incluyó pacientes de 19, 18 y hasta niñas de 16 años fallecidas a causa del CCU. Datos provenientes de la DEIS para el quinquenio 2007-2011 reportan que, tanto en la República Argentina como en la CABA, el aumento más significativo en las tasas de mortalidad específicas por edad

ocurre a partir de los 35 años, con un pico máximo entre los 50-54, siendo la misma despreciable en menores de 25^{41,42}. A partir de datos suministrados por la DEIS para el año 2005 en Argentina, se ha informado que el 6% del total de muertes por CCU ocurre en menores de 35 años. Dicho valor contrasta fuertemente con el 27% por nosotros reportado en el AMBA⁴³. Es probable que tal disparidad guarde relación con el alto porcentaje de muertes por CCU sin especificar y mal definidas que ofrecen las estadísticas vitales^{18,43,44}. Se remarca enfáticamente la ausencia de publicaciones oficiales o provenientes de grupos de trabajo hospitalarios referidas a las probabilidades de supervivencia de mujeres diagnosticadas con CCU en nuestro país, datos particularmente útiles en aquellas regiones donde existe acceso diferencial a los servicios de salud^{44,45}. Nuestro análisis revela que, la probabilidad de aquellas mujeres menores de 35 años de estar vivas a los 5 años del diagnóstico, es menor al 50% (48.3%). El 48% de las mujeres pertenecientes a dicho grupo etario, murió a causa de la enfermedad dentro de los 5 años de efectuado el diagnóstico. Hemos indagado la literatura proveniente de Norteamérica, Europa y Asia referida a este tópico, pudiendo afirmar que, la edad al momento del diagnóstico desde el punto de vista pronóstico, ha sido una variable de relativo interés, con conclusiones dispares al respecto⁴⁶⁻⁵¹. En cualquier caso, el CCU en edades tempranas conlleva implícito el dilema de la mujer joven aún no madre o con deseos insatisfechos de maternidad, así como también, la ya conocida problemática del embarazo adolescente. Si el lector considera que la situación actual resulta al menos preocupante, deberá tener en cuenta que hemos omitido hasta aquí, un factor clave en la ecuación, un 3% de pacientes que presentaron una de las asociaciones más escalofrantes pasibles de ser observada en la praxis médica: la presencia de CCU concomitantemente con el embarazo o el puerperio. Se trata de la expresión límite de un verdadero flagelo socio-cultural⁵².

No resulta sencillo para los autores, reconocer el momento en el cual una publicación científica se transforma en una alerta sanitaria. Sin embargo, es factible afirmar que el título de la misma, representa la lectura más inquietante al repasar una y otra vez el manuscrito. Esta alerta representa el primer trabajo de investigación con registro de base hospitalaria enfocado exclusivamente en variables clínicas de relevancia superlativa en el CCU en ser publicado en la República Argentina. Esto adquiere mayor trascendencia aún si se considera que el único centro participante es el hospital de referencia en cáncer de la CABA y que el equipo interviniente fue constituido por onco-ginecólogos -egresados como tal de la Universidad de Buenos Aires-. Comprendemos las limitaciones que presentan los estudios de base hospitalaria en cuanto al sesgo que conlleva el análisis estadístico de una muestra incompleta de la población. No obstante, consideramos que el mismo presenta ciertas fortalezas, a enumerarse: 1. A diferencia de las conclusiones extraídas a partir de estadísticas vitales, nuestro análisis no presentó margen de error en cuanto a causas de muertes mal definidas o necesidad de reasignación de las defunciones por cáncer de útero de sitio no especificado. La causa de muerte se consignó por comprobación directa, superando el obstáculo que suponen inexactitudes inherentes a los certificados de defunción y a la baja calidad de la información aportada por los mismos en nuestro país⁴⁴. Los datos de la región recolectados mediante estadísticas vitales, han sido consideradas como “de baja calidad” incluso por la propia IARC¹⁸. 2. Los lugares de residencia presentados son exactos, tratándose del domicilio real de cada una de las pacientes intervinientes en el estudio. El mismo es con frecuencia omitido al momento de la admisión en el ámbito de los hospitales públicos de la CABA. 3. Primer y único trabajo científico en ser publicado en el país sobre supervivencia en CCU, elaborado con datos propios en una población relativamente homogénea de mujeres con bajos recursos económicos y socio-culturales, usuaria exclusiva o semi-exclusiva del

subsistema de salud pública. La metodología empleada, la cual permite un potencial seguimiento de 5 años calendarios de la cohorte, es decir, la totalidad del periodo de análisis, es considerada la más útil para describir tendencias de supervivencia.

Es probable que las conclusiones aquí vertidas no sean extrapolables a países con economías avanzadas, ni coincidan con resultados publicados a partir de muestras poblacionales con mayor tasa de detección de CCU en estadios iniciales o con tumores de menor tamaño. Históricamente, hemos basado todos nuestros esfuerzos terapéuticos para mejorar la supervivencia de nuestras pacientes, en recomendaciones provenientes de países “líderes de opinión” en la materia, guardando las mismas poca y nada de similitud con las características clínicas de las mujeres que diariamente asistimos en nuestro subsistema de salud pública. Finalmente, es convicción de los autores, que la interpretación y abordaje del CCU como una mera dolencia individual, debe cesar. El cambio de paradigma necesario implica concebirlo como una verdadera *enfermedad social*, cuyo completo entendimiento aún permanece lejano en nuestra escala de prioridades como sociedad.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Soderini A, Cuneo N. Ninguna mujer debería morir por cáncer de cuello uterino (Editorial). Rev Soc Obstet Ginecol B Aires 2013; 993(92): 91-93.
2. Abriata G. Epidemiología del cáncer cérvico-uterino en Argentina [disertación]. III Seminario Internacional. Nuevas tecnologías para la prevención del Cáncer Cérvico-uterino. Jujuy, 16 de mayo de 2011.
3. Abriata, G. Epidemiología del cáncer cérvico-uterino en Argentina [disertación]. V Seminario Internacional. Programas de tamizaje basados en el Test de VPH: herramientas para su efectiva implementación. Tucumán, 30 de setiembre de 2013.
4. Ministerio de Salud de la Nación. Guía Programática Abreviada para la Prevención del Cáncer Cérvico Uterino. Programa Nacional de Cáncer Cérvico Uterino, 2010. En: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000433cnt-Guia_Programatica_Abreviada_BAJA.pdf; consultado diciembre 2017.
5. Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud de la Nación. Prevención del cáncer cérvico-uterino: recomendaciones para el tamizaje, seguimiento y tratamiento de mujeres en el marco de programas de tamizaje basados en el test de VPH [actualización 2015]. En:

- http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/000000017cnt-manual_recomendaciones_tamizaje_2015_baja.pdf; consultado diciembre 2017.
6. Arrossi S, Thouyaret L, Curotto M, Paolino M, Cuberli M, Laudi R. Manual para la implementación del test de VPH en contexto programático. Instituto Nacional del Cáncer, 1ª edición, 2016. En: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000906cnt-2016-11-08-manual-para-la-implementacion-test-vph-en-contexto-programatico.pdf>; consultado noviembre 2017.
 7. Castle PE, Rodriguez AC, Burk RD, et al. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study. *BMJ* 2009; 339: b2569.
 8. Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical cancer prevention. *N Engl J Med* 2005; 353: 2101-4.
 9. Subsecretaría de Urbanismo y Vivienda, Dirección Provincial de Ordenamiento Urbano y Territorial. Lineamientos estratégicos para la región metropolitana de Buenos Aires, 2007. En: <https://www.mininterior.gov.ar/planificacion/pdf/planes-reg/Lineamientos-Estrategicos-para-la-Region-Metropolitana-de-Buenos-Aires.pdf>; consultado octubre 2017.
 10. Ministerio de Economía y Producción, Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). ¿Qué es el Gran Buenos Aires?, agosto de 2003 [versión revisada en 2005]. En: <https://www.indec.gov.ar/nuevaweb/cuadros/1/folleto%20gba.pdf>; consultado el 21/12/2017.
 11. Unidad de Proyectos Especiales para el Área Metropolitana de Buenos Aires ¿Qué es AMBA? En: <http://www.buenosaires.gob.ar/gobierno/unidades%20de%20proyectos%20especiales%20y%20puerto/que-es-amba>; consultado diciembre 2017.
 12. Kurma RJ, Carcangi ML, Herrington S, Young RH. WHO Classification of tumours of female genital reproductive organs. Ed. IARC Press Lyon, 2014.
 13. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105(2): 103-4.
 14. Begg CB, Schrag D. Attribution of deaths following cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(14): 1044-5.
 15. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
 16. Peto R, Peto, J. Asymptotically efficient rank invariant procedures. *J Royal Statist Society* 1972; A135: 185-207.
 17. Cox DR, Oakes D. The analysis of survival data. London, Chapman and Hall, 1984.
 18. GLOBOCAN 2012. En: <http://globocan.iarc.fr/old/method/method.asp?country=032>; consultado noviembre 2017.
 19. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. En: <http://globocan.iarc.fr>; consultado el 15/08/2017.
 20. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). Censo nacional de población, hogares y viviendas 2010: censo del Bicentenario: resultados definitivos, Serie B nº 2, 1ª edición, Buenos Aires, 2012.
 21. Fernández, L. Censo 2010: Somos 14.819.137 habitantes en la región metropolitana de Buenos Aires. Argentina: Instituto del Conurbano-Universidad Nacional de General Sarmiento, 2011.
 22. de la Torre, L. Heterogeneidades sociales en la Región Metropolitana de Buenos Aires: un sistema fragmentado que demanda planificación y coordinación de políticas metropolitanas. Observatorio de la Deuda Social Argentina, Pontificia Universidad Católica Argentina, 1ª edición, Educa, 2013.
 23. Shingleton HM, Bell MC, Fremgen A, et al. Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix? *Cancer* 1995; 15;76(10 Suppl): 1948-55.
 24. 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* 2001; 92(9): 2471-83.
 25. Fujiwara K, Monk B, Devouassoux-Shisheboran M. Adenocarcinoma of the Uterine Cervix: Why Is it Different? *Current Oncology Reports* 2014; 16(12): 416.
 26. Zaino RJ, Ward S, Delgado G, et al. Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1992;69(7): 1750-8.
 27. Baalbergen A, Ewing-Graham PC, Hop WC, Struijk P, Helmerhorst TJ. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2004; 92(1): 262-7.

28. Piver MS, Chung WS. Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1975; 46(5): 507–510.
29. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992; 69(11): 2796-806.
30. Kawagoe T, Kashimura M, Matsuura Y, Sugihara K, Toki N, Aoki T. Clinical significance of tumor size in stage IB and II carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9(5): 421-426.
31. Nakanishi T, Ishikawa H, Nawa A, et al. The significance of tumor size in clinical stage IB cervical cancer: Can a cut-off figure be determined? *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10(5): 397-401.
32. Kodaira T, Fuwa N, Kamata M, et al. Clinical assessment by MRI for patients with stage II cervical carcinoma treated by radiation alone in multicenter analysis: are all patients with stage II disease suitable candidates for chemoradiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 627-36.
33. Kim TE, Park BJ, Kwack HS, et al. Outcomes and prognostic factors of cervical cancer after concurrent chemoradiation. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38: 1315–20.
34. Kudaka W, Nagai Y, Toita T, et al. Long-term results and prognostic factors in patients with stage III-IVA squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy from a single institution study. *Int J Clin Oncol* 2013; 18: 916–21.
35. Wagner AE, Pappas L, Ghia AJ, Gaffney DK. Impact of tumor size on survival in cancer of the cervix and validation of stage IIA1 and IIA2 subdivisions. *Gynecol Oncol* 2013; 129(3): 517-21.
36. Endo D, Todo Y, Okamoto K, Minobe S, Kato H, Nishiyama N. Prognostic factors for patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy: a retrospective analysis in a Japanese cohort. *J Gynecol Oncol* 2015; 26(1): 12-8.
37. Todo Y, Watari H. Concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer: background including evidence-based data, pitfalls of the data, limitation of treatment in certain groups. *Chin J Cancer Res* 2016; 28(2): 221–227.
38. Barillot I, Horiot JC, Pigneux J, et al. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a French cooperative study: update and multivariate analysis of prognostics factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38(5): 969-78.
39. Clinical Announcement. National Cancer Institute. Concurrent chemoradiation for cervical cancer. U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; February, 1999.
40. Vale C. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5802–5812
41. Abriata MG, Roques L, Macías G, Loria D. Atlas de Mortalidad por cáncer Argentina 2007-2011. 1ª edición, Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud.
42. Kyung Min L, Macias G, Limardo L, Abriata MG. Atlas de mortalidad por cáncer. Ciudad de Buenos Aires, 2007-2011. 1ª edición, Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud, 2015.
43. Arrossi S, Paolino M. Proyecto para el mejoramiento del Programa Nacional de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino en Argentina. Informe Final: Diagnostico de situación del Programa Nacional y Programas Provinciales. 1ª edición, Organización Panamericana de la Salud & Ministerio de Salud de la Nación, 2008. En: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000891cnt-2016-10-11-proyecto-para-mejoramiento-programa-nacional-prevencion-ccu.pdf>; consultado noviembre 2017.
44. Fiorentino JA. Certificado médico de defunción Es conveniente actualizar el tema y analizar las nuevas normativas propuestas para una nueva política mortuoria dentro del ámbito de la Ciudad de Buenos Aires. Actualización Intramed 03/03/2004. En: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=28397&pagina=4>; consultado noviembre 2017.
45. Kogevinas M, Porta M. Socioeconomic differences in cancer survival: a review of the evidence. *IARC Sci Publ* 1997; (138): 177-206.
46. Stanhope CR, Smith JP, Wharton JT, Rutledge FN, Fletcher GH, Gallager HS. Carcinoma of the Cervix : The Effect of Age on Survival. *Gynecol Oncol* 1980; 193: 188–193.
47. Clark MA, Naahas W, Markert RJ, Dodson MG. Cervical cancer: women aged 35 and younger compared to women aged 36 and older. *Am J Clin Oncol* 1991; 14(4): 352-6.
48. Popadiuk C, Stankiewicz A, Dickinson J, Pogany L, Miller AB, Onysko J. Mortality Among Canadian Women Aged 15 to 29 and the Impact of Screening. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34(12): 1167–1176.

49. Sasieni P, Castanon A. Dramatic increase in cervical cancer registrations in young women in 2009 in England unlikely to be due to the new policy not to screen women aged 20 –24. *J Med Screen* 2012; 19(3): 127–132.
50. Motoki Y, Mizushima S, Taguri M, et al. Increasing trends in cervical cancer mortality among young Japanese women below the age of 50 years: An analysis using the kanagawa population-based cancer registry, 1975-2012. *Cancer Epidemiol* 2015; 39(5): 700-6.
51. Pelkofski E, Stine J, Wages NA, Gehrig PA, Kim KH, Cantrell LA. Cervical Cancer in Women Aged 35 Years and Younger. *Clin Ther* 2016; 38(3): 459-66.
52. Aragona AM, Soderini AH, Cuneo NA, y col. Cáncer de Cuello Uterino durante el Estado Grávido-Puerperal. Fundamentos clínico-quirúrgicos de un flagelo sociocultural. La experiencia del Hospital Oncológico de Buenos Aires. *Rev Soc Obstet Ginecol B Aires* 2014; 993(93): 2-26.

TABLA 1.– Número de casos y porcentajes sobre un total de 748 mujeres con diagnóstico de cáncer cérvico uterino de acuerdo a las diferentes variedades histológicas observadas

Variedad histológica	n	%
Escamoso, NOS	626	83.7
Escamoso tipo papilar	2	0.3
Escamotransicional	1	0.1
Adenocarcinoma endocervical, tipo usual	48	6.4
Adenocarcinoma mucinoso, NOS	4	0.5
Adenocarcinoma con células en anillo de sello	1	0.1
Adenocarcinoma villoglandular	7	0.9
Adenocarcinoma seroso	1	0.1
Adenocarcinoma con carcinoma neuroendócrino	1	0.1
Carcinoma adenoescamoso	13	1.7
Carcinoma adenoescamoso variante células vidriosas	1	0.1
Carcinoma neuroendócrino de células pequeñas	4	0.5
Carcinosarcoma	1	0.1
Leiomiomasarcoma	1	0.1
Adenosarcoma	1	0.1
Desconocida	36	4.8

NOS: No especificado

TABLA 2.— Análisis del total de las variables de acuerdo a los 3 grupos etarios, en 748 mujeres con diagnóstico de cáncer cérvico uterino. Se detalla para cada subgrupo: porcentaje (número de pacientes), supervivencia libre de enfermedad/ supervivencia por causa específica

	Total	< 35 años	35-59 años	≥ 60 años
Todas las variables	100 (748) 55.5/59.3	19.4 (145) 45.8/48.3	64.7 (484) 59/63.3	15.9 (119) 53.6/57.4
Edad (grupos)	Valor-P 0.004/0.004			
<35 años	19.4 (145) 45.8/48.3			
35-59 años	64.7 (484) 59/63.3			
≥60 años	15.9 (119) 53.6/57.4			
Estirpe histológica (4 tipos predominantes)	Valor-P 0.361/0.298	Valor-P 0.485/0.929	Valor-P 0.276/0.231	Valor-P 0.630/0.832
Escamoso, NOS	90.2 (626) 58/62	93.6 (131) 46.3/49.3	89.1 (401) 61/65.2	90.4 (94) 62.8/66.6
Adenocarcinoma endocervical, tipo usual	6.9 (48) 60/67.6	4.3 (6) 50/50	7.6 (34) 67/75.4	7.7 (8) 37.5/43.8
Adenocarcinoma villoglandular	1 (7) 85.7/83.3	0.7 (1) 0/0	1.1 (5) [‡]	0.8 (1) [‡]
Adenoescamoso	1.9 (13) 73.3/72.7	1.4 (2) 50/50	2.2 (10) 75/75	0.8 (1) [‡]
Grado histológico	Valor-P 0.415/0.200	Valor-P 0.432/0.206	Valor-P 0.032/0.004	Valor-P 0.905/0.997
1	9.4 (70) 64.7/72.4	13.8 (20) 44.8/43.7	8.3 (40) 77.8/90.6	8.4 (10) 54.9/63
2	48.1 (360) 59.3/62.2	51 (74) 42.3/43.5	48.1 (233) 64.4/68.1	44.5 (53) 61.7/64
3	33.4 (250) 56.6/60.9	33.8 (49) 53.2/59.6	33.1 (160) 56/60.2	34.5 (41) 59.4/66.1
Desconocido	9.1 (68)	1.4 (2)	10.5 (51)	12.6 (15)
Tamaño tumoral clínico (grupos)	Valor-P < 0.001/< 0.001	Valor-P < 0.001/< 0.001	Valor-P < 0.001/< 0.001	Valor-P < 0.001/< 0.001
≤2	12.3 (92) 89.1/92.8	13.8 (20) 93.8/93	12 (58) 84.7/91.2	11.8 (14) [‡]
>2-4	17 (127) 81/82.5	17.9 (26) 79/78.7	17.1 (83) 77.6/80.1	15.1 (18) [‡]
>4-6	29.4 (220) 62.2/65	27.6 (40) 38.7/42.8	31.2 (151) 68.6/71.5	24.4 (29) 65.1/65.1
>6-8	21.8 (163) 29/34.4	31.7 (46) 24.6/26.8	19.2 (93) 33.6/40.2	20.2 (24) 14.6/23.4
>8-10	2 (15) 16.2/28	2.8 (4) 0/25	1.9 (9) 31.1/31.1	1.7 (2) 0/0
>10	0.4 (3) †	0.7 (1) [‡]	0.4 (2) [‡]	—
Desconocido	17.1 (128)	5.5 (8)	18.2 (88)	26.9 (32)
Asociación con EGP	Valor-P 0.292/0.260	Valor-P 0.947/0.735	Valor-P 0.494/0.880	—
No	97 (725) 55.8/59.6	89 (129) 45.7/48.6	98.6 (477) 59.1/63.3	100 (119) 53.6/57.4
Si	3 (23) 45.2/52.5	11 (16) 46.7/46.7	1.4 (7) 35.7/71.4	—
Mediana de edad al diagnóstico (años)	46	31	47	66
Mediana del tamaño tumoral clínico (cm)	5	6	5	5

NOS: No especificado; EGP: Estado Grávido-Puerperal

Valor-P calculado en cada variable: supervivencia libre de enfermedad/supervivencia por causa específica

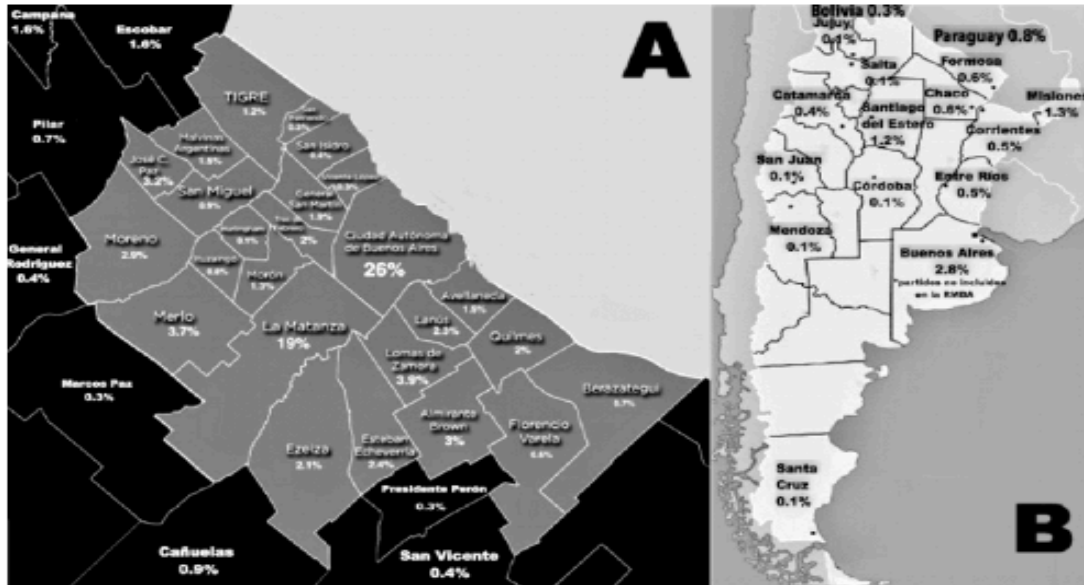
‡ No se ha calculado ningún estadístico, todos los casos censurados.

Para el subgrupo "desconocido" de cada variable, no se considera supervivencia en el análisis comparativo.

TABLA 3.– Análisis multivariado de los riesgos proporcionales (regresión de Cox)

	Supervivencia libre de enfermedad			Supervivencia causa específica		
	Valor-P	HR	IC 95%	Valor-P	HR	IC 95%
Edad (grupos)						
<35 años	0.016			0.016		
35-59 años	0.018	0.684	0.500-0.938	0.016	0.667	0.481-0.926
≥60 años	0.013	0.522	0.313-0.870	0.017	0.514	0.298-0.887
Estirpe histológica						
Escamoso, NOS	0.035			0.020		
Escamoso tipo papilar	0.968	0.000	–	0.970	0.000	–
Escamotransicional	–	–	–	–	–	–
Adenocarcinoma endocervical, tipo usual	0.354	0.755	0.416-1.368	0.124	0.568	0.276-1.168
Adenocarcinoma mucinoso, NOS	0.001	42.265	4.888-331.691	0.001	42.465	5.069-355.743
Adenocarcinoma con células en anillo de sello	–	–	–	–	–	–
Adenocarcinoma villoglandular	0.989	1.015	0.131-7.839	0.895	1.150	0.144-9.159
Adenocarcinoma seroso	0.984	0.000	–	0.986	0.000	–
Adenocarcinoma con carcinoma neuroendócrino	–	–	–	–	–	–
Adenoescamoso	0.353	0.581	0.185-1.829	0.479	0.660	0.210-2.081
Adenoescamoso variante células vidriosas	–	–	–	–	–	–
Carcinoma neuroendócrino de células pequeñas	–	–	–	–	–	–
Carcinosarcoma (tumor mülleriano mixto)	–	–	–	–	–	–
Leiomiocarcinoma	–	–	–	–	–	–
Adenosarcoma	–	–	–	–	–	–
Grado histológico						
1	0.970			0.896		
2	0.828	0.939	0.531-1.660	0.682	1.149	0.591-2.232
3	0.805	0.929	0.519-1.664	0.792	1.095	0.557-2.151
Tamaño tumoral clínico (grupos)						
≤ 2	< 0.001			< 0.001		
> 2-4	0.252	1.616	0.711-3.673	0.093	2.339	0.867-6.309
> 4-6	< 0.001	3.848	1.834-8.074	< 0.001	5.520	2.204-13.826
> 6-8	< 0.001	10.310	4.973-21.374	< 0.001	14.318	5.776-35.489
> 8-10	< 0.001	15.316	5.590-39.278	< 0.001	15.597	5.062-48.061
> 10	0.969	0.000	–	0.973	0.000	–
Asociación con EGP						
No						
Sí	0.006	2.532	1.311-4.889	0.006	2.626	1.318-5.229

HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza; NOS: No especificado; EGP: Estado grávido-numeral



AMBA: Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA) o Gran Buenos Aires (GBA); RMBA: Región Metropolitana de Buenos Aires

*El 2.8% dentro de Buenos Aires no incluido en RMBA corresponde a: San Pedro (0.7%), Baradero (0.6%), Arrecifes (0.4%), Olavarría (0.3%), Pehuajó (0.1%), Villa Gesell (0.1%), Lobos (0.1%), General Arenales (0.1%), General Pinto (0.1%), General Pueyrredón (0.1%) y Bragado (0.1%)

Fig. 1.- Distribución demográfica porcentual sobre un total de 748 pacientes admitidas. Domiciliadas en el AMBA (gris oscuro) y la RMBA (negro) (A). Domiciliadas en el resto de las provincias y provenientes de países limítrofes (B)

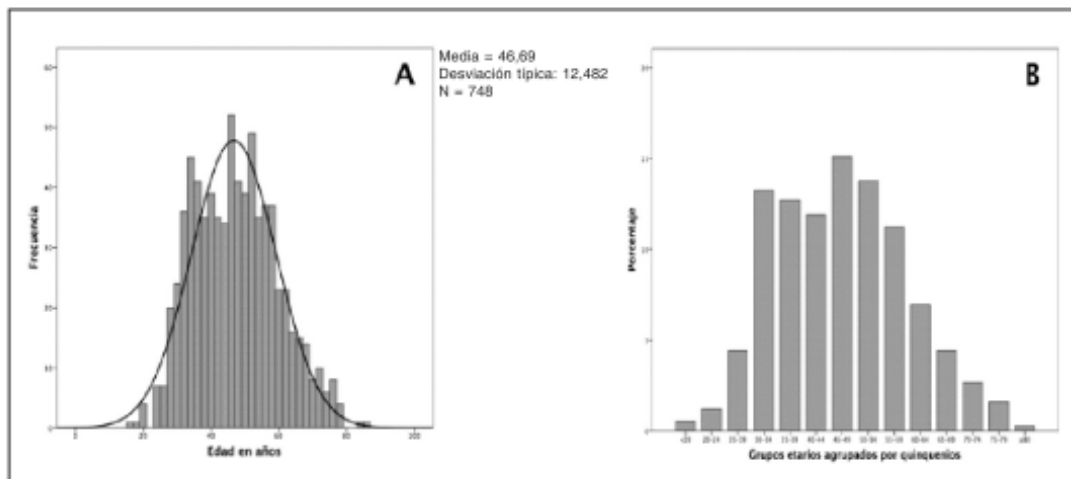


Fig. 2.- Análisis de frecuencias para la variable edad en 748 mujeres con diagnóstico de cáncer cérvico uterino. Histograma según edad como variable cualitativa de frecuencia (A). Gráfico de barras con distribución etaria porcentual por quinquenios (B).

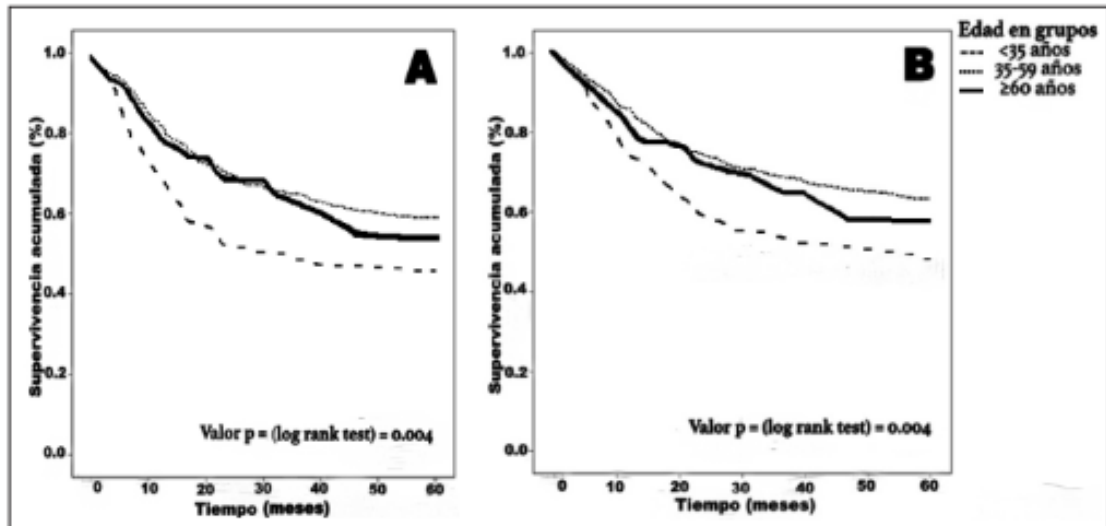


Fig. 3.— Curvas comparativas de supervivencia libre de enfermedad (A) y causa específica (B) según grupos etarios (*log-rank test*), en 748 mujeres con diagnóstico de cáncer cérvico uterino