

## 4.14 Cuello del útero

El cáncer del cuello del útero es el segundo cáncer más común en las mujeres. En 1996, se estimó que se produjeron 525.000 casos, lo que constituye el 5% de todos los nuevos casos de cáncer.

En general, las tasas de este cáncer son más elevadas en las sociedades en desarrollo, si bien están disminuyendo en las partes del mundo desarrollado donde se aplican extensos programas de tamizaje.

El panel ha llegado a las siguientes conclusiones:

No hay aún pruebas convincentes de que existan factores alimentarios que modifiquen el riesgo de cáncer cervical, ni pruebas de una probable relación causal con la dieta.

El panel señala que las dietas con alto contenido en hortalizas y frutas, y en carotenoides, vitamina C y E, presentes en los alimentos de origen vegetal, posiblemente sean protectoras.

Las causas no alimentarias establecidas de cáncer cervical son la infección por el virus del papiloma humano y el hábito de fumar.

El medio alimentario más efectivo para la prevención del cáncer cervical es, posiblemente, el consumo de dietas ricas en hortalizas y frutas, y de los microconstituyentes asociados.

### ALIMENTOS, NUTRICIÓN Y CÁNCER CERVICAL

A juicio del panel, los constituyentes alimentarios y factores relacionados y los alimentos y bebidas enumerados en este cuadro modifican el riesgo del cáncer cervical o no tienen relación con él. Los riesgos se establecen de acuerdo con la solidez de las pruebas.

PRUEBA	DISMINUYE EL RIESGO	NO HAY RELACIÓN	AUMENTA EL RIESGO
Convincente			
Probable			
Posible	Hortalizas y frutas Carotenoides Vitamina C Vitamina E	Folatos Retinol	
Insuficiente			

Para una explicación de los términos utilizados en la matriz, véase el capítulo 3.

**RECUADRO 4.14.1 FACTORES NO ALIMENTARIOS ESTABLECIDOS Y RIESGO DE CÁNCER CERVICAL**

Los siguientes factores aumentan el riesgo de cáncer cervical:

- Infección viral transmitida sexualmente: virus del papiloma humano
- Hábito de fumar tabaco

**INTRODUCCIÓN**

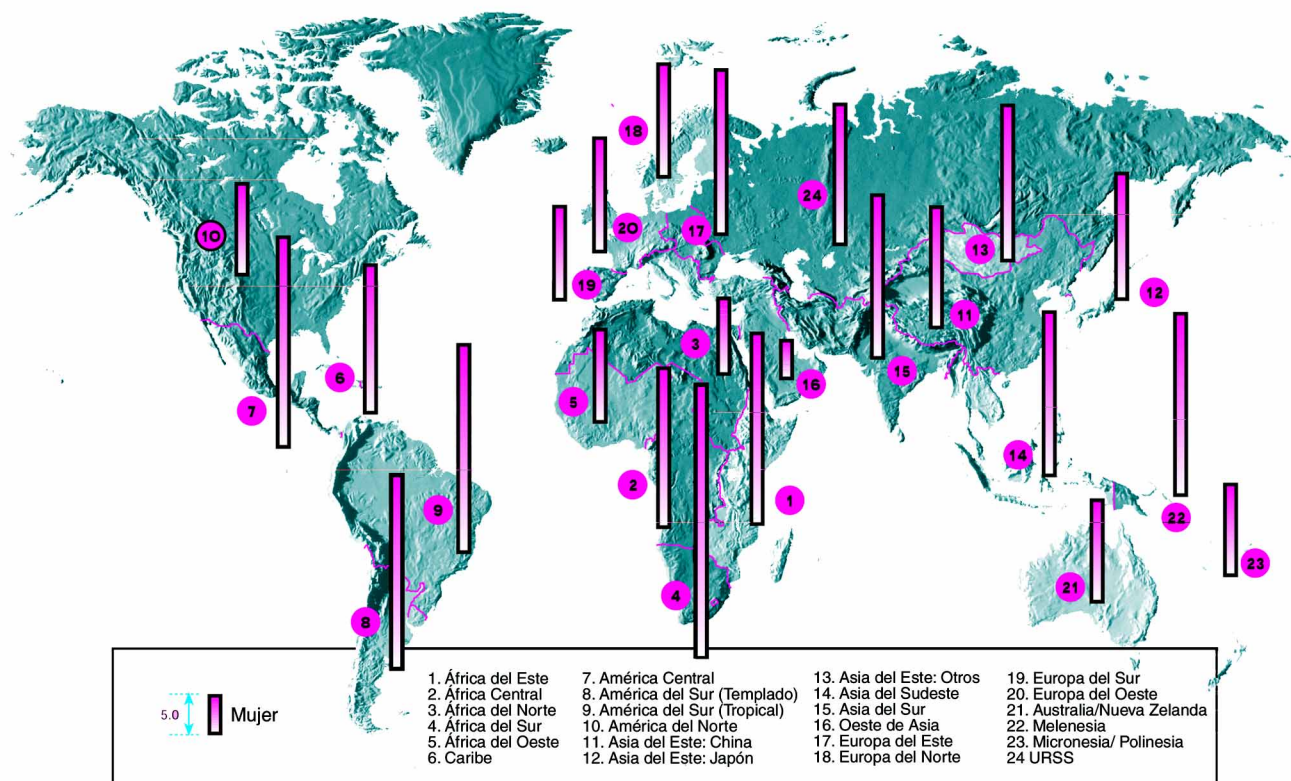
**PATRONES DE INCIDENCIA**

El cáncer de cuello del útero es el séptimo cáncer más común en el mundo. En 1996, se estimó que se diag-

nosticaron 525.000 nuevos casos en el mundo (OMS, 1997), lo que constituye el 5% de todos los nuevos cánceres. El cáncer cervical es el segundo cáncer más común en mujeres.

Las tasas de incidencia más elevadas se encuentran en partes del África subsahariana, en Asia sudoriental y en América Latina. El 80% de los casos se presentan en los países en desarrollo. Las tasas menores se encuentran en América del Norte, Europa Occidental y unas pocas naciones del Mediterráneo oriental. Las tasas de incidencia están disminuyendo en los países desarrollados, con tasas normalizadas según la edad generalmente menores de 15 por 100.000. Esto se debe predominantemente a los extensos programas de tamizaje. No obstante, muchos países occidentales

**CÁNCER DE CUELLO DEL ÚTERO tasas estimadas de incidencia del cáncer por sexo y área**



muestran también un aumento en la incidencia entre mujeres jóvenes, por ejemplo, en el grupo de edad de 20-29 años. Aún persiste el gradiente socioeconómico inverso establecido desde hace mucho.

Las tasas de supervivencia del cáncer cervical son generalmente buenas, con el 90% de los casos con supervivencia de cinco años luego del diagnóstico inicial. En 1996, la mortalidad atribuible al cáncer de cuello uterino se estableció en 242.000 mujeres, 3,4% de todas las muertes por cáncer (OMS, 1997).

## PATOGÉNESIS

En común con algunos otros cánceres (por ejemplo, colon, esófago y estómago), el cáncer cervical tiene anomalías precursoras identificables. Esto facilita los programas de tamizaje. Las etapas preneoplásicas se identifican a través de anomalías que se detectan microscópicamente en las células aisladas (en contraste con el cáncer de colon donde las lesiones precursoras –pólipos adenomatosos– se detectan macroscópicamente por endoscopia). Aunque las lesiones cervicales precursoras se dividen en grados crecientes de displasia –grados de neoplasia intraepitelial cervical I, II y III (NIC I, II, III)– hay, en realidad, como en el estómago y el esófago, una continuidad de anomalías celulares y, en último término, tisulares.

La NIC I es la más benigna de las anomalías cervicales, y a menudo parece que revierte a la apariencia citológica normal. La NIC III es llamada también carcinoma in situ (CIS); se encuentra en el 10% de las extensiones anormales y el tratamiento actual usualmente conlleva intervención quirúrgica. Como está bien establecido que estas lesiones están íntimamente vinculadas al cáncer cervical, los casos con NIC II (la etapa intermedia), así como con NIC I y NIC III, han participado en estudios dirigidos a prevenir la progresión, o bien a inducir la reversión de estas lesiones precursoras.

Se piensa que el factor causal principal de este cáncer son los agentes infecciosos transmitidos sexualmente, casi con certeza el virus del papiloma humano (VPH) (Cuzick y cols., 1992; Munoz y Bosch, 1992; Bosch y cols., 1993; Schiffman y cols., 1996). El VPH de ADN tipo 16 se encuentra en el 60-70% de las lesiones precancerosas de grado alto de los cánceres cervicales (Nuovo y Richart, 1990; Nuovo y cols., 1990). Entre los factores de riesgo establecidos para el cáncer cervical, que ahora se piensa están mediados por el VPH, se incluyen la edad de la primera relación sexual, el número de parejas sexuales y el número de parejas sexuales de la pareja (Bosch y cols., 1994).

El tamizaje directo regular para la citología cervical anormal ha probado ser una estrategia de prevención efectiva, ya que permite la detección de las etapas tempranas de la enfermedad. La detección precoz, cuando le sigue un tratamiento adecuado, se asocia con una alta tasa de curación y supervivencia.

El cáncer cervical invasivo es precedido por displasia y carcinoma in situ, pero solamente 30% a 40% de los pacientes no tratados progresarán hacia la enfermedad invasiva en diez años (Petersen, 1956; Clemmensen y Poulsen, 1971). Es probable que en esta progresión intervengan múltiples factores genéticos.

Si bien se conoce que el hábito de fumar y la infección por el VPH están claramente asociados con el cáncer cervical, la historia natural de la enfermedad y los mecanismos de esos dos factores no se comprenden totalmente. Se han identificado casi 100 variantes genotípicas para el VPH, pero solamente algunas están asociadas con el cáncer cervical. Se han reconocido el VPH-16 y el VPH-18 en aproximadamente el 84% de los cánceres cervicales (deVilliers). Es probable que las proteínas-VPH E6 y E7 interactúen con las proteínas celulares que participan en el control del crecimiento y la apoptosis (Pillai y cols., 1996), especialmente las del retinoblastoma (*Rb*) y del *p53*. Esta formación de complejos con las proteínas supresoras de tumores puede impedir que estas ejerzan sus efectos negativos sobre el crecimiento celular. La inactivación del *p53* también produce la supresión de la expresión de *bcl-2*, proteína que inhibe la muerte celular programada. En un estudio reciente, la presencia de la proteína *bcl-2* se asoció fuertemente con la enfermedad cervical invasiva, lo que indica que estos eventos podrían distinguir la displasia de la neoplasia invasiva (Pillai y cols., 1996). No está claro si el humo del tabaco y la infección por VPH actúan independientemente en el desarrollo del cáncer cervical, o si interactúan afectando a la carcinogénesis. Es posible que los componentes del humo del tabaco permitan que el VPH persista en el epitelio cervical (Barton y cols., 1988; Burger y cols., 1993). Ellos pueden también dañar de forma independiente al ADN y, como en otras localizaciones, provocar la proliferación (Winkelstein, 1981; MacDonald, 1982; Holly y cols., 1986; Schiffman y cols., 1987; Schiffman y cols., 1996).

Los metabolitos del tabaco se encuentran comúnmente en el moco cervical de las fumadoras (Schiffman y cols., 1987; Holly y cols., 1986).

El uso de anticonceptivos orales esteroides puede también elevar el riesgo de cáncer cervical, con un aumento del riesgo de adenocarcinoma asociado con el uso a largo plazo (Meisels y cols., 1977; Wright y

cols., 1978; Vessey y cols., 1983; Brinton y cols., 1987; Ebeling y cols., 1987; Schiffman y cols., 1996).

## EVALUACIÓN DE OTROS INFORMES . . . . .

Ninguno de los informes de la Academia Nacional de Ciencias, *Diet, Nutrition and Cancer* (NAS, 1982) y *Diet and Health* (NAS, 1989), ni el informe de la OMS *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases* (OMS, 1990), llegaron a conclusiones acerca de alguna relación entre los factores alimentarios y el riesgo de cáncer cervical.

## REVISIÓN

La mayoría de los estudios analíticos del cáncer cervical se realizó en los últimos 15 años. Recientemente, Potischman y Brinton (1996) los han examinado de forma exhaustiva. Como sucede con los estudios de varios otros cánceres epiteliales (por ejemplo, de pulmón y aerodigestivos superiores), el primer interés recayó en el retinol y los antioxidantes (fundamentalmente los carotenoides y luego el ascorbato y los tocoferoles). Más recientemente, la atención se ha dirigido hacia los folatos.

Casi todos los estudios han sido de casos y controles, en los que la mayor parte de los casos tenían cáncer cervical invasivo, aunque algunos estudios han centrado su atención en las lesiones precursoras. La mayoría de los estudios se realizó en los Estados Unidos, otros en Australia, Italia, Países Bajos y América Central. Todos examinaron la asociación con micronutrientes seleccionados; la mayoría se dedicó especialmente al análisis de los micronutrientes, el retinol, los carotenoides y las vitaminas C y E. Muchos de los estudios examinaron los grupos principales de alimentos, y unos pocos los macronutrientes.

### 4.14.1 CONSTITUYENTES ALIMENTARIOS . . . . .

#### 4.14.1.1 Energía y factores relacionados Actividad física

Un estudio de atletas femeninas universitarias encontró que estas tenían una tasa de prevalencia significativamente inferior de cáncer cervical (RR = 0,40, 0,18-0,85) y de otros cánceres del sistema reproductivo, en comparación con las no atletas (Frisch y cols., 1987, 1992). El seguimiento de la cohorte NHANES-1 en los Estados Unidos también halló una asociación entre la actividad física ocupacional y la disminución del riesgo

de cáncer cervical (RR = 0,19, 0,07-0,7) (Albanes y cols., 1989). En ambos estudios permaneció la asociación luego de realizar ajustes en función del índice de masa corporal (IMC).

Las atletas delgadas y las mujeres con bajo peso tienen una alteración de la regulación neuroendocrina de la secreción de gonadotrofinas y, por consiguiente, poseen bajos niveles de estrógenos (Vigersky y cols., 1977; Veldhuis y cols., 1988). Se ha comprobado que el ejercicio energético retrasa la menarquia (Frisch y cols., 1980; Warren, 1980; Frisch y cols., 1981). Debería esperarse por consiguiente que las atletas tuvieran la menopausia en edades más tempranas, en comparación con las no atletas, dado que tienen menor peso. La obesidad se asocia con un aumento de la conversión extraglandular de andrógenos a estrógenos y del metabolismo de los estrógenos a formas más potentes (Grodin y cols., 1973; Fishman y cols., 1975; Forney y cols., 1981; Siiteri 1981). El exceso de peso corporal se asocia con una disminución de la capacidad de la globulina transportadora de hormonas sexuales y con una elevación del nivel de estradiol libre en el suero (Fishman y cols., 1975). Esto probablemente sea de gran importancia en la etiología de los cánceres de mama y endometrio (Moore y cols., 1982), ya que el papel de las hormonas en el cáncer cervical aún no está claro.

**Las pruebas sobre la actividad física y el riesgo de cáncer cervical, aunque sugieren una asociación protectora, son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.**

#### 4.14.1.2 Carbohidratos Carbohidratos complejos

En dos estudios de casos y controles realizados en los Estados Unidos y en cuatro países de América Latina (Verreault y cols., 1989; Herrero y cols., 1991), así como en un estudio de NIC III (CIS) en los Estados Unidos (Ziegler y cols., 1991), no se encontró que el consumo de carbohidratos complejos tuviera relación con el riesgo de cáncer cervical. Sin embargo, Ziegler y cols. (1990), en un estudio de cáncer invasivo del cuello del útero (NIC III), notificaron mayor riesgo para el consumo elevado de carbohidratos complejos (RP = 2,2,  $p < 0,01$ ).

**Las pruebas sobre el consumo de carbohidratos complejos y el riesgo de cáncer cervical son limitadas e inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.**

#### Polisacáridos sin almidón/fibra alimentaria

Dos estudios de casos y controles realizados en los Estados Unidos y los Países Bajos han examinado la asociación entre el consumo de fibras y el riesgo de

cáncer cervical (Verreault y cols., 1989) o el riesgo de NIC (de Vet y cols., 1991). Se encontró una débil asociación protectora con la NIC III (RP = 0,64) (de Vet y cols., 1991), pero no se notificó ninguna relación para el cáncer cervical (Verreault y cols., 1989).

**Las pruebas sobre polisacáridos sin almidón/fibra alimentaria y el riesgo de cáncer cervical son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.**

#### 4.14.1.3 Grasa y colesterol

##### Grasa total

Cuatro estudios de casos y controles, dos realizados en los Estados Unidos, uno en América Latina y el otro en Australia, han informado acerca del consumo de grasas en relación con el cáncer de cuello del útero. Tres no encontraron relación con el riesgo (Brock y cols., 1988; Verreault y cols., 1989; Herrero y cols., 1991), aunque el cuarto estudio de Marshall y cols. (1983), en los Estados Unidos, mostró un riesgo elevado con el consumo de grasas (RP = 1,4,  $p < 0,05$ ).

**Las pruebas sobre las grasas son muy limitadas y algo inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.**

#### 4.14.1.4 Proteínas

De cuatro estudios de casos y controles, dos llevados a cabo en los Estados Unidos, uno en América Latina y el otro en Australia, que notificaron sobre el consumo de proteínas en relación con el cáncer de cuello del útero, ninguno halló asociación (Marshall y cols., 1983; Brock y cols., 1988; Verreault y cols., 1989; Herrero y cols., 1991).

El estudio ecológico internacional de Armstrong y Doll, sobre factores alimentarios y cáncer de gran cantidad de localizaciones, identificó una asociación significativa inversa entre el cáncer cervical y el consumo de proteínas (Armstrong y Doll, 1975).

**Las pruebas sobre las proteínas son muy limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.**

#### 4.14.1.5 Alcohol

Dos estudios de casos y controles de cáncer cervical han examinado el consumo de alcohol. Un estudio realizado en Australia no encontró asociación, mientras que otro, llevado a cabo en los Estados Unidos con una población con niveles de consumo muy bajos, encontró que solo la cerveza se asociaba con el riesgo (Marshall y cols., 1983; Brock y cols., 1988).

**Las pruebas sobre el consumo elevado de alcohol y el riesgo de cáncer cervical son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.**

#### 4.14.1.6 Vitaminas

##### Carotenoides

Diez estudios de casos y controles realizados en los Estados Unidos, América Latina, Italia, los Países Bajos y Australia han investigado la relación entre el cáncer invasivo de cuello de útero o sus lesiones precursoras y los consumos de diferentes cantidades de carotenoides. En cuatro estudios, el vínculo con los carotenoides totales sugiere una asociación protectora entre el consumo alimentario alto y la aparición de la enfermedad invasiva, mientras que tres de los estudios mostraron que el consumo elevado se asoció con una disminución del riesgo (Marshall y cols., 1983; La Vecchia y cols., 1988; Verreault y cols., 1989; Ziegler y cols., 1990). Las razones de posibilidades ajustadas que se notificaron fueron 0,5 ( $p < 0,05$ ), 0,2 ( $p < 0,001$ ), 0,6 (ns) y 1,0 (ns), respectivamente. En tres de los cuatro estudios que examinaron las lesiones precursoras, no se observó reducción significativa del riesgo (RP = 1,1, ns; 0,99, ns, y 0,7, ns) (La Vecchia y cols., 1988; Slattery y cols., 1990; Ziegler y cols., 1991), y en el cuarto se asoció un aumento del riesgo con el consumo elevado de b-carotenos (RP = 2,3, 1,3-4,2) (DeVet y cols., 1991). Sin embargo, los hallazgos de DeVet y cols. (1991) se obtuvieron por cuestionarios en los cuales no se habían cubierto todas las posibles fuentes de b-carotenos.

Un estudio de casos y controles realizado en hospitales, que se llevó a cabo en cuatro países de América Latina, examinó los casos recién diagnosticados de cáncer cervical invasivo y el consumo de b-carotenos y otros carotenoides por separado. Se notificaron razones de posibilidades de 0,7 ( $p = 0,02$ ) y 0,6 ( $p = 0,003$ ) para b-carotenos y otros carotenoides, respectivamente (Herrero y cols., 1991).

Existen al menos siete estudios serológicos (seis de casos y controles con más de 100 casos y uno anidado de casos y controles) realizados para determinar si los bajos niveles de b-carotenos en suero se asociaban con mayor riesgo de cáncer cervical invasivo y preinvasivo. Cinco de estos estudios, conducidos en el Reino Unido, los Estados Unidos y América Latina, encontraron asociaciones inversas entre los niveles de b-carotenos y el riesgo de cáncer cervical (Harris y cols., 1986; Palan y cols., 1988, 1991; Potischman y cols., 1991). Harris y cols. (1986) examinaron mujeres con lesiones invasivas y preinvasivas, y observaron una débil asociación protectora entre los niveles de b-carotenos y el cáncer preinvasivo (RP = 0,38, 0,14-1,0,  $p = 0,061$ ), pero no en



relación con el cáncer cervical invasivo. Palan y cols. (1988, 1991, 1992) encontraron niveles plasmáticos significativamente reducidos de b-carotenos en mujeres con cáncer cervical diagnosticado por histopatología ( $p < 0,0001$ ). Además, se mostró una asociación protectora entre los niveles plasmáticos de b-carotenos y los grados crecientemente severos de neoplasia. Potischman y cols. (1991) notaron también que la media de los niveles séricos de b-carotenos era inferior en los casos que en los controles. Luego de ajustarlos, se identificó una tendencia hacia la disminución del riesgo con altos niveles de b-carotenos ( $RP = 0,72$ ,  $p = 0,05$ ). Los niveles séricos de b-carotenos fueron similarmente bajos en pacientes con enfermedad en las etapas I y II, al comparar con los controles.

Dos estudios, realizados en Australia y los Estados Unidos, han investigado la neoplasia en la etapa III (NIC III/CIS) (Brock y cols., 1988; Van Eenwyk y cols., 1991). Brock y cols. (1988) encontraron que las estimaciones no ajustadas del riesgo mostraban que las mujeres del cuartil superior de consumo de carotenos tenían la mitad del riesgo de CIS comparadas con las del cuartil inferior. Sin embargo, cuando se realizaron ajustes en función de los factores de riesgo conocidos, la tendencia protectora del caroteno total desapareció ( $RP$  ajustada = 1,0, 0,3-2,9,  $p = 0,71$ ). Otras investigaciones acerca de los niveles plasmáticos revelaron que las mujeres del cuartil superior de consumo total de carotenoides tenían una reducción de 50% del riesgo comparadas con las del cuartil inferior, pero la tendencia no fue significativa ( $p = 0,82$ ). Sin embargo, luego de realizar el ajuste, las mujeres del cuartil superior de consumo de b-carotenos tenían una reducción del riesgo de 80% con tendencia significativa ( $p = 0,02$ ) (Brock y cols., 1988). Van Eenwyk y cols. (1991) evaluaron una variedad de carotenoides entre los que incluyeron a- y b-carotenos, criptoxantina, luteína y licopeno. Las  $RP$  ajustadas para el licopeno fueron 0,2 (0,04-0,8); no se notó asociación para el consumo de luteína. Las  $RP$  elevadas fueron evidentes para las mujeres de los cuartiles inferiores de criptoxantina en suero ( $RP = 0,4$ ) y a-caroteno ( $RP = 0,55$ ); sin embargo, luego de realizar ajustes, las  $RP$  no fueron estadísticamente significativas, con pocas pruebas de una tendencia hacia razones más elevadas con consumo decreciente. De forma similar, la caída del riesgo a la mitad para las mujeres que se encontraban en los cuartiles superiores de consumo de b-carotenos no fue estadísticamente significativa.

Butterworth y cols. (1992a) informaron acerca de los carotenoides totales en mujeres con enfermedad tipo NIC I, II o III. En este estudio no se observó asociación con los niveles plasmáticos totales de carotenoides ( $RP = 0,8$ , 0,7-2,2,  $p = 0,48$ ).

Los datos de una cohorte serológica de Maryland (Estados Unidos) mostraron que los niveles elevados de varios de los carotenoides individuales (excepto la luteína) se asociaron con disminución del riesgo de CIS y de cáncer invasivo ( $RR$  para carotenoides totales = 0,4;  $p \leq 0,05$ ); este hallazgo permaneció significativo luego de ajustar en función de factores de riesgo no alimentarios, entre los que se incluyen el uso de anticonceptivos orales y el hábito de fumar (Batieha y cols., 1993).

Los niveles notificados para los controles en el estudio de Van Eenwyk y cols. (1991) son marcadamente inferiores a los observados en otras poblaciones; los niveles de los casos, no obstante, fueron aún menores. Como sucede con otras mediciones, el ajuste en función del comportamiento sexual atenuó la fortaleza de la asociación para todos los carotenoides excepto el licopeno. Consistentemente con la posibilidad de que la enfermedad pueda afectar al estado serológico, Potischman y cols. (1994) encontraron niveles inferiores en las últimas etapas de la enfermedad invasiva. Dos de los estudios serológicos mostraron tendencias recíprocas de disminución de las concentraciones de carotenoides que acompañaban a un nivel creciente de displasia (Harris y cols., 1986; Palan y cols., 1991).

### **El alto consumo de carotenoides en la dieta posiblemente disminuya el riesgo de cáncer cervical.**

#### **Vitamina C**

Seis estudios de casos y controles y dos ecológicos han investigado la relación entre la vitamina C y el riesgo de cáncer cervical. Tres han notificado una asociación protectora con riesgo disminuido asociado a un aumento en el consumo y  $RP$  de 0,5 ( $p < 0,05$ ), 0,7 ( $p < 0,01$ ) y 0,7 (ns) (Verreault y cols., 1989; Slattery y cols., 1990; Herrero y cols., 1991).

Dos estudios de casos y controles, realizados en Australia y en cinco zonas de los Estados Unidos, encontraron una asociación protectora estadísticamente no significativa. El estudio en los Estados Unidos (Ziegler y cols., 1990) reveló que el riesgo de cáncer cervical invasivo no variaba con el consumo de vitamina C ( $RP = 0,9$ ). Sin embargo, entre grandes fumadoras ( $\geq 21$  cigarrillos por día) el consumo de vitamina C pareció ser algo protector ( $RP = 0,5$ ,  $p$  para la tendencia = 0,27, para el cuartil de consumo superior comparado con el inferior) Entre los controles, en este estudio en particular, el 54% había utilizado suplementos vitamínicos, por lo que se calculó una razón de posibilidades ajustada en función del cáncer cervical in situ por la duración del uso del suplemento de vitamina C. Se

notificó una razón de posibilidades de 0,45 ( $p = 0,03$ ) para el consumo de duración prolongada (16 frente a 0 años) (Ziegler y cols., 1990). El estudio de casos y controles, realizado en Australia, observó estimaciones de riesgo no ajustadas que mostraron que el consumo de vitamina C en los cuartiles superiores se asociaba con un riesgo 60% menor de CIS; sin embargo, cuando se efectuaron ajustes, la tendencia protectora, aunque permaneció evidente, no fue estadísticamente significativa ( $RP = 0,5, 0,1-2,0, p = 0,2$ ) (Brock y cols., 1988).

Dos estudios de casos y controles, realizados en los Estados Unidos y en los Países Bajos, han informado acerca del consumo de vitamina C y su relación con la displasia cervical o la neoplasia intraepitelial. Se observaron asociaciones protectoras. Las razones de posibilidades notificadas para consumos elevados fueron 0,67 ( $p = 0,17$ ) (DeVet y cols., 1991) y 0,2 (0,0-0,7) (Van Eenwyk y cols., 1992).

Dos estudios ecológicos y uno serológico no indicaron correlación entre el consumo de vitamina C y la mortalidad por cáncer cervical en Hawai (Kolonel y cols., 1981), en un total de 41 países (Correa, 1981) y en Alabama, Estados Unidos ( $RP = 0,9, p = 0,77$ ) (Butterworth y cols., 1992a).

#### El consumo elevado de vitamina C en la dieta posiblemente disminuya el riesgo de cáncer cervical.

##### Folatos

En uno de los primeros estudios realizados, Whitehead y cols. (1973) observaron cambios megaloblásticos en las células del epitelio cervical en un grupo de mujeres que utilizaban hormonas esteroides como anticonceptivos orales. Si bien los cambios citológicos no estaban asociados con pruebas de deficiencia sistémica de folatos, ellos desaparecieron cuando se administró un suplemento oral de estos elementos. Esto llevó a que se sugiriera que el uso de los anticonceptivos orales provocaba una deficiencia localizada de folatos en el cuello del útero.

Butterworth y cols. (1982) evaluaron si la administración de suplementos de folatos influía en la progresión de la displasia cervical. En un estudio aleatorio controlado, 47 mujeres con displasia cervical ligera o moderada y que estaban utilizando anticonceptivos orales fueron asignadas aleatoriamente para recibir 10 mg/día de suplemento de ácido fólico (25 veces el Requerimiento Diario Recomendado en los Estados Unidos) o un placebo (10 mg/día de vitamina C). Durante los tres meses que duró el estudio, la severidad de la displasia disminuyó entre las mujeres que estaban utilizando folatos, mientras que el estado del grupo con placebo

no varió. La interpretación de los resultados se dificultó por la existencia, en este estudio, de varios problemas metodológicos, entre los que se incluyen las similitudes entre los cambios citológicos de la megaloblastosis observados en la deficiencia de folatos y los cambios asociados con la displasia.

Butterworth y cols. (1992b) realizaron otro estudio de intervención con suplemento oral de ácido fólico en el curso del cáncer cervical NIC I y NIC II. Luego de seis meses, no se observaron diferencias significativas entre los sujetos que recibían suplemento y los que no lo recibían (el placebo en este estudio fue la vitamina C). Estos hallazgos concuerdan con un estudio que llevaron a cabo Childers y cols. (1995), en el que se suministró suplementos de folatos y en el que tampoco se encontró asociación beneficiosa con el suministro oral de suplemento de folatos en mujeres con enfermedad NIC I o NIC II.

Se han publicado al menos seis estudios de casos y controles que examinaron la relación entre los folatos de la dieta y la neoplasia cervical, tres de displasia o carcinoma in situ (Brock y cols., 1988; Ziegler y cols., 1991; Van Eenwyk y cols., 1992), y tres de cáncer invasivo (Verreault y cols., 1989; Ziegler y cols., 1990; Herrero y cols., 1991). Ninguno de estos estudios notificó una reducción estadísticamente significativa del riesgo con consumos elevados de folatos luego de realizar ajustes en función de otros factores, entre los que se incluyen el comportamiento sexual y el hábito de fumar, aunque todas las estimaciones de riesgo, excepto una, tuvieron valor de 1,0 o inferior. Además, algunos estudios podrían haber estado sobreajustados en relación con otros nutrientes relacionados con los vegetales. Está claro, sin embargo, que el ajuste en función del comportamiento sexual y el hábito de fumar a menudo atenúa o elimina la asociación con una variedad de micronutrientes alimentarios y del suero (véanse, por ejemplo, Brock y cols., 1988; Slattery y cols., 1990; Herrero y cols., 1991; Ziegler y cols., 1991; Butterworth y cols., 1992a, b; Van Eenwyk y cols., 1992).

Tres estudios de casos y controles han examinado la relación entre los niveles séricos o en los eritrocitos de folato y la NIC I-III (Butterworth y cols., 1992a; Van Eenwyk y cols., 1992) o el cáncer invasivo (Potischman y cols., 1991). Uno de los dos estudios sobre NIC (Van Eenwyk y cols., 1992) muestra claramente un nivel inferior de folatos en suero y eritrocitos, pero el otro es equívoco (Butterworth y cols., 1992a). El estudio de casos y controles de Potischman y cols. (1991a) encontró que el nivel promedio en suero en los casos no difería significativamente del de los controles. Además,

el nivel promedio de folato fue similar en las diferentes etapas de la displasia.

Cuando se realizan determinaciones biológicas en estudios de casos y controles hay, ciertamente, un problema fundamental y es que la propia enfermedad puede alterar los niveles en suero/eritrocitos. Esta es una fuerte indicación para realizar estudios prospectivos que respondan a tales preguntas. Existen pruebas en los estudios de Butterworth (1992a) de la existencia de una interacción entre el estado del folato y la positividad para el VPH-16: entre las mujeres con bajos niveles de folato eritrocitario ( $< 660$  nmol/litro) y la prueba de Southern blot positiva para el VPH-16, la RP para citología anormal fue cinco veces mayor que para mujeres con una o ninguna de estas exposiciones (Butterworth y cols., 1992b). También han sido notificadas otras anomalías menos específicas de la citología cervical entre las mujeres que utilizaban anticonceptivos orales (250 estudiantes de Los Angeles) que tenían también bajos niveles de folato eritrocitario (Harper y cols., 1994). El nivel inadecuado de folatos podría contribuir a la existencia de extensiones anormales debido a las anomalías megalocíticas específicas de la deficiencia de ácido fólico, y también porque el sistema inmune podría no defender al huésped contra la infección por el VPH. Se ha sugerido un mecanismo que apoya el papel cocarcinogénico de la deficiencia de folatos en las células: cuando existe insuficiente timidilato, se produce un arresto de las células en la fase S del ciclo celular, lo que impide el proceso de reparación de la excisión y se extiende el período en el que los sitios críticos sobre el ADN podrían estar expuestos a varios mutágenos y carcinógenos. Además, la deficiencia de folatos produce cromosomas frágiles, rupturas cromosómicas y reordenamiento. Esto podría contribuir a los primeros eventos que predisponen el cáncer cervical (Kunz y Haynes, 1982; Everson y cols., 1988).

Hay indicios de que los niveles de folato podrían ser específicamente anormales en el cuello del útero aun con niveles adecuados en sangre o en la dieta. No está claro si esto está relacionado con la infección por el VPH, pero podría representar un proceso metabólico localizado más que una prueba de deficiencia alimentaria.

**Dada la naturaleza esencialmente nula de los datos alimentarios aquí examinados, el consumo elevado de folatos alimentarios posiblemente no tenga relación con el riesgo de cáncer cervical.**

Retinol

Con el propósito de establecer la posible función protectora de los constituyentes alimentarios contra el cáncer, los retinoides estuvieron entre los primeros elemen-

tos estudiados. La idea surgió a partir de la prueba de que los retinoides podían reducir la tasa de cáncer en estudios realizados en animales, y además, por los datos obtenidos en cohortes humanas donde se mostraba que el riesgo de cáncer era superior en los individuos con bajos niveles de retinol en suero y por estudios que mostraron que los retinoides actuaban como agentes que producían diferenciación (Bollag 1979; Peto y cols., 1981). En estudios donde se demostró que los alimentos de origen vegetal (particularmente hortalizas y frutas) se asociaban con un riesgo menor, se realizó la audaz interpretación de que los resultados eran consistentes con este papel de los retinoides. La vitamina A de la dieta está constituida por retinol y por la porción de algunos carotenoides que puede ser convertida en retinol en el cuerpo humano. El consumo alimentario de retinol casi no tiene influencia sobre el nivel de retinol en suero. Esto es así debido a que esta vitamina se almacena en el hígado y se libera de allí en una proporción esencialmente constante. Por tanto, es biológicamente posible que el consumo elevado de retinol no tenga efecto sobre la incidencia de cáncer, mientras que se ha notado un efecto inverso para los carotenoides, incluidos aquellos que son convertidos en retinol (véase la sección sobre carotenoides, arriba).

En un estudio de cohorte, Hirayama (1979) notificó una fuerte relación inversa entre el consumo per cápita de vitamina A y la mortalidad por cáncer cervical en el Japón.

En ninguno de nueve estudios de casos y controles se asoció el consumo alimentario de vitamina A preformada con el riesgo de cáncer cervical (Lambert y cols., 1981; Marshall y cols., 1983; Harris y cols., 1986; Brock y cols., 1988; La Vecchia y cols., 1988; Verreault y cols., 1989; Slattery y cols., 1990; Ziegler y cols., 1990; Herrero y cols., 1991; de Vet y cols., 1991; Ziegler y cols., 1991). Los niveles de retinol en suero o plasma no fueron predictores del riesgo de cáncer cervical en ninguno de siete estudios de casos y controles (Lambert y cols., 1981; Harris y cols., 1986; Brock y cols., 1988; Palan y cols., 1988, 1991; Cuzick y cols., 1990; Potischman y cols., 1991), ni en el único estudio de cohorte (Batieha y cols., 1993).

Los cuatro estudios realizados en Italia (La Vecchia y cols., 1984), Japón (Hirayama, 1979) y Estados Unidos (Romney y cols., 1981; Marshall y cols., 1983) han mostrado una asociación protectora entre el riesgo de cáncer cervical y el consumo de alimentos que contienen vitamina A, particularmente aquellos con alto contenido de  $\beta$ -carotenos. Romney y cols. (1981) encontraron una deficiencia de retinol y de las proteínas que unen al ácido retinoico en muestras de biopsia cervical de los casos, en comparación con los controles.



Correa (1981) no halló ninguna correlación significativa con el consumo de varios componentes de la dieta y el riesgo de cáncer cervical en 41 países. Ninguno de estos estudios estableció la diferencia entre el origen vegetal o animal de la vitamina A.

Meyskens y cols. (1994) condujeron un estudio aleatorio de fase III en los Estados Unidos para investigar si la aplicación tópica de ácido retinoico revertía el NIC II moderado o el NIC III severo. Durante más de quince meses, este tratamiento, en mujeres con NIC II, produjo mayor proporción de regresión (43%) que entre las que recibieron placebo (27%) ( $p = 0,041$ ). Este resultado no se observó entre las mujeres con NIC III. Como los niveles alimentarios, plasmáticos y tisulares no tienen relación, la importancia de este hallazgo no es clara para el comportamiento alimentario en el nivel poblacional, aunque podría ser de utilidad como tratamiento clínico, y lo que sí indica es la presencia de efectos metabólicos locales.

#### **Un consumo elevado de retinol en la dieta posiblemente no tenga relación con el riesgo de cáncer cervical.**

##### **Vitamina E**

El estudio de cohorte de Batieha y cols. (1993) no mostró asociación entre el consumo de vitamina E y el riesgo de cáncer cervical con niveles plasmáticos elevados. En un estudio prospectivo, realizado en Finlandia, donde se hizo el seguimiento por más de diez años de una muestra de 15.093 mujeres de la población, el número de casos de cáncer cervical fue pequeño, y la asociación inversa (reducción de 50-70% del riesgo) no fue estadísticamente significativa (Knekt, 1988).

Al menos siete estudios de casos y controles han examinado la relación entre la vitamina E y el riesgo de cáncer cervical. En conjunto, los resultados han sido más equívocos que para la vitamina C. De los dos estudios realizados en los Estados Unidos sobre la vitamina E de la dieta, Slattery y cols. (1990) encontraron que había una reducción del riesgo no significativa ( $RP = 0,7, 0,4-1,1$ , para el consumo superior frente al inferior), mientras que el de Verreault y cols. (1989) notificó una  $RP$  estadísticamente significativa de  $0,4 (0,2-0,9)$ . De tres estudios serológicos de casos y controles, realizados en el Reino Unido, los Estados Unidos y América Latina, los de Cuzick y cols. (1990) y Palan y cols. (1991) son consistentes con un riesgo inferior para niveles superiores, pero no el de Potischman y cols. (1991). Cuzick y cols. (1990) observaron que los niveles promedio de vitamina E disminuían al ir de los controles a la NIC I - NIC III ( $p = 0,04$ ), y se encontraron tendencias significativas en los niveles de vitamina E

tanto para la NIC I como para la NIC III, con  $p = 0,01$  y  $0,003$ , respectivamente. Palan y cols. (1991) mostraron también una asociación inversa entre los niveles plasmáticos de vitamina E y el grado creciente de severidad del cáncer ( $p = 0,005$ ), lo que es consistente con el hecho de que la enfermedad afecta al nivel de vitamina E en la sangre.

Un estudio de casos y controles, que evaluó la incidencia de cáncer cervical invasivo en cinco estados de los Estados Unidos, investigó el uso de suplementos multivitamínicos y el riesgo de cáncer. Se observó un  $RR$  ajustado de  $0,94$  entre las usuarias a largo plazo ( $> 6$  años) de suplemento con vitamina E en relación con los riesgos entre las que no utilizaron el suplemento correspondiente (Ziegler y cols., 1990).

#### **El consumo elevado de vitamina E con la dieta posiblemente disminuya el riesgo de cáncer cervical.**

#### **4.14.2 ALIMENTOS Y BEBIDAS**

##### **4.14.2.1 Hortalizas y frutas**

Los estudios alimentarios de micronutrientes, descritos previamente, son un subgrupo de los que midieron el consumo autorreferido de alimentos de origen vegetal. Como se señala en otras partes de este informe, el consumo específico de micronutrientes se deriva de los datos del consumo alimentario como un todo, el cual utiliza las tablas de los alimentos para calcular el consumo típico de nutrientes específicos. En esta sección, se consideran los estudios que notificaron directamente el consumo de alimentos de origen vegetal.

Hay al menos ocho estudios publicados sobre dieta y neoplasia cervical. De ellos, cuatro (Marshall y cols., 1983; Verreault y cols., 1989; Ziegler y cols., 1990; Herrera y cols., 1991) centraron la atención en el cáncer invasivo; tres (Brock y cols., 1988; de Vet y cols., 1991; Ziegler y cols., 1991) informaron sobre NIC/CIS, y uno (La Vecchia y cols., 1988) estudió ambas cuestiones.

De los cinco estudios sobre cáncer invasivo, cuatro notificaron que había reducción del riesgo asociada a una o más mediciones del consumo de hortalizas o frutas. Marshall y cols. (1983) encontraron que el riesgo disminuía con el consumo elevado de brócoli, zanahorias y tomates, pero, de modo algo inconsistente, que aumentaba con un índice de consumo de hortalizas crucíferas. Existen algunos datos bioquímicos que sugieren que las hortalizas crucíferas podrían ser protectoras en el colon, pero que incrementan el riesgo en los pulmones o el cuello del útero (Gelboin, 1977). La Vecchia y cols. (1988) indicaron una asociación inver-

sa con verduras y zanahorias; las estimaciones puntuales ajustadas en función de la edad para los niveles de consumo superiores frente a los inferiores fueron 0,15 y 0,26, respectivamente. Verreault y cols. (1989), en un estudio poblacional de casos y controles realizado en los Estados Unidos, observaron un efecto protector con el consumo frecuente de hortalizas verde oscuro y amarillas (RP ajustada = 0,6); el consumo frecuente de jugo de frutas se relacionó también con una disminución del riesgo de cáncer cervical (RP ajustada = 0,3), pero no se halló relación con el consumo de frutas. Ziegler y cols. (1990), en un estudio de casos y controles realizado en cinco zonas metropolitanas de los Estados Unidos, encontró que el riesgo no estaba asociado con el consumo de hortalizas (cuartil superior frente al inferior de raciones por semana) (RP = 1,6), hortalizas verde oscuro (RP = 1,0), hortalizas amarillo oscuro y anaranjadas (RP = 1,2), o frutas (RP = 1,4). Herrero y cols. (1991) encontraron poca reducción del riesgo (RP = 0,9,  $p < 0,01$ ) con un consumo creciente de jugo de frutas o de hortalizas.

De los cuatro estudios de lesiones displásicas, La Vecchia y cols. (1988) no encontraron asociaciones; Brock y cols. (1988) notaron asociación protectora con los jugos de frutas (RR = 0,4,  $p = 0,07$ ) y las ensaladas de hortalizas (RR = 0,4,  $p = 0,13$ ); Ziegler y cols. (1991) encontraron una asociación protectora significativa con consumos elevados de hortalizas amarillo oscuro y anaranjadas (RR = 0,5,  $p = 0,02$ ) y frutas (RR = 0,6,  $p = 0,09$ ) para los cuartiles de consumo semanal superior frente al inferior; de Vet y cols. (1991) notaron una asociación protectora con el consumo elevado de tomates (RP = 0,6,  $p = 0,01$ ), frutas (RP = 0,3,  $p = 0,06$ ) y jugo de naranja (RP = 0,5,  $p = 0,06$ ), pero un riesgo aumentado asociado con coles, espinacas y zanahorias (este estudio encontró también asociación protectora con b-carotenos).

Las frutas y los jugos de frutas, los tomates y las verduras son los elementos que con más consistencia se asocian con una disminución del riesgo; existe un estudio que ha señalado que el riesgo aumenta con el consumo elevado de hortalizas crucíferas. Al igual que en los estudios de folatos en plasma y de otros micronutrientes, el ajuste en función del comportamiento sexual (con o sin hábito de fumar) a menudo atenúa marcadamente la asociación inversa con los alimentos de origen vegetal (Brock y cols., 1988; Herrero y cols., 1991; Ziegler y cols., 1991).

Un estudio ecológico internacional (Armstrong y Doll, 1975) encontró una modesta correlación positiva entre la frecuencia de consumo de frutas y la mortalidad por cáncer cervical.

Se ha sugerido gran variedad de mecanismos para explicar la probable reducción del riesgo asociada con

el consumo elevado de alimentos de origen vegetal (Steinmetz y Potter, 1991).

**En conjunto, las pruebas acerca de la relación entre las hortalizas y frutas y el riesgo de cáncer cervical son en general consistentes. Las dietas con alto contenido de ciertas hortalizas y frutas posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer cervical y sus lesiones precursoras.**

#### 4.14.2.2 Carnes y pescados

Al menos cuatro estudios han presentado datos sobre las carnes o una variable relacionada, como hígado o pescado (La Vecchia y cols., 1988; Ziegler y cols., 1990, 1991; Herrero y cols., 1991). Ninguno ha demostrado que hubiese asociación con el riesgo de neoplasia cervical. La Vecchia y cols. (1988) examinaron el consumo de carnes e hígado por separado para la neoplasia invasiva e intraepitelial. Las RP ajustadas en cada caso no fueron significativas. En los dos estudios de Ziegler y cols. (1990, 1991) se examinaron las carnes y pescados de forma conjunta y luego se dividieron en dos subgrupos de carnes y pescados caros y baratos. El propósito fue evaluar si los subgrupos podían ser un marcador del poder adquisitivo. De nuevo, todos los valores de RP ajustados fueron estadísticamente no significativos, lo que sugiere que no hay asociación con el cáncer cervical. El estudio latinoamericano de casos y controles (Herrero y cols., 1991) examinó una categoría llamada "alimentos de origen animal", que incluía carnes, pescados y productos lácteos; RP = 0,98 (0,7-1,3), luego de efectuar ajustes en función de factores que no inducen a error.

**Las pruebas sobre carnes y pescados y el riesgo de cáncer cervical son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.**

#### 4.14.2.3 Leche y productos lácteos

Al menos cuatro estudios han notificado sobre los productos lácteos. Los hallazgos de La Vecchia y cols. (1988), que examinaron el consumo de leche, y de Verreault y cols. (1989), que evaluaron los productos lácteos (RP = 0,7,  $p = 0,08$ ), son consistentes con la reducción del riesgo en asociación con consumos elevados. Los dos estudios de casos y controles de Ziegler y cols. (1990, 1991) no encontraron asociación entre el riesgo de cáncer cervical y el consumo de productos lácteos.

**Las pruebas sobre la leche y los productos lácteos y el riesgo de cáncer cervical son limitadas y algo inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.**