

Cáncer de cuello uterino en mujeres menores de 35 años y mayores de 60 años

Dras. Rosmar Arenas Aponte, Danexys Henríquez Romero, Mireya González Blanco

RESUMEN

Objetivo: Evaluar las características epidemiológicas y clínicas en pacientes menores a 35 años que acudieron a la Maternidad "Concepción Palacios". Estudio retrospectivo, descriptivo y comparativo de 61 historias de pacientes con cáncer de cuello uterino: 24,6 % menores de 35 años (Grupo A) y 75,4 % de 35 años y más (Grupo B).

Resultados: El inicio de la actividad sexual fue a los $14,6 \pm 4,3$ años en el grupo A y $17,5 \pm 3,4$ años en el grupo B ($P=0,03$). La edad del primer embarazo fue 18 y 20 años, respectivamente ($P=0,036$). No hubo diferencias en el número de parejas sexuales, embarazos, hábito tabáquico y consumo de anticonceptivos orales. El motivo de consulta más frecuente fue sangrado genital en ambos grupos. El diagnóstico citológico predominante fue lesión intraepitelial de alto grado (33,3 % y 19,6 % respectivamente). Colposcópicamente, hubo 80 % en el grupo A y 71,7 % en el grupo B de sospecha de invasión. El tipo histológico más frecuente fue epidermoide en ambos grupos.

Conclusiones: La incidencia de cáncer de cuello uterino fue de 1:1 575 (24,6 % en menores de 35 años y 75,4 % en pacientes de 35 años y más). En pacientes menores de 35 años, el inicio de la actividad sexual y la edad del primer embarazo son significativamente más bajos. Los hallazgos clínicos, patológicos, el tratamiento indicado y la evolución de las pacientes fueron independientes del grupo de edad.

Palabras clave: Cáncer de cuello uterino. Epidemiología. Factores de riesgo.

SUMMARY

Objective: Evaluate the epidemiological and clinical characteristics in patients under 35 years old who attended the Maternidad Concepcion Palacios between 2005 and 2009, with cervical cancer.

Methods: Retrospective, descriptive, comparative and analytical study of 61 patients with cervical cancer: 24.6 % under the age of 35 (Group A) and 75.4 % age 35 and over (Group B).

Results: The onset of sexual activity was at 14.6 ± 4.3 years in group A and 17.5 ± 3.4 years in the B group ($P = 0.03$). The age of first pregnancy was 18 and 20 years, respectively ($P = 0.036$). There was no difference in the number of sexual partners, pregnancies, the smoking habit and use of oral contraceptives. The more frequent reason for consultation was genital bleeding in both groups. The predominant cytological diagnosis was high grade intraepithelial lesion (33.3 % and 19.6 % respectively). There was 80 % in Group A and 71.7 % in Group B with suspicion of invasion at the colposcopy. The most frequent histological type was epidermoid in both groups. In group A, the most frequent was the stage II and in group B was stage I.

Conclusions: The incidence of cervical cancer was 1: 1 575 (24.6 % under 35 and 75.4 % patients in 35 years and over). In patients under the age of 35 years, the onset of sexual activity and age of first pregnancy are significantly lower. Clinical, pathological findings, the treatment prescribed and the evolution of the patients were independent of the age group.

Key words: Cervical cancer. Epidemiology. Risk factors

INTRODUCCIÓN

El cáncer cervical es una entidad que se presenta en mujeres en edad reproductiva, y es la causa de hasta un 50 % de todas las defunciones por neoplasia en la mujer. El pico de incidencia ocurre entre la cuarta y

quinta década de la vida, y fallecen 233 000 mujeres por esta causa, en países en desarrollo. Afecta a todas las poblaciones del mundo y ocupa el segundo lugar como causa de muerte en países subdesarrollados

(1-3). El cáncer cervical es una causa preponderante de mortalidad en las mujeres en el mundo, aunque es la neoplasia con mayor potencial demostrado de prevención secundaria (1).

En países desarrollados ocupa el séptimo lugar de incidencia después del cáncer de mama, colorrectal, pulmón, estómago, endometrio y ovario. La edad promedio de las pacientes en el momento del diagnóstico es de 52,2 años (2,3). En América Latina y el Caribe constituye la lesión maligna del aparato genital femenino más frecuente.

En Venezuela, el cáncer de cuello uterino resultó la tercera causa de muerte por cáncer en la mujer en 2008, produjo 1 218 muertes, es decir, 12,64 % de las muertes ocurridas ese año en la población femenina (4).

La incidencia más elevada del cáncer de cuello uterino está entre los 40 a 60 años, con un promedio de 45 a 55 años; desciende notablemente después de los 60 años (5). La máxima incidencia del carcinoma cervical *in situ* está entre los 30 y 40 años y el invasivo entre los 40 a 50 años (6).

Entre los factores de riesgo para este tipo de cáncer encontramos una correlación lineal con la actividad sexual, es 4 veces más frecuente en las prostitutas; en las mujeres que inician actividad sexual antes de los 17 años se constata un riesgo 5 veces mayor que en las mujeres cuyo primer coito es mayor a los 23 años y de allí su relación con el VPH (7). Además de estos factores, la multiparidad, el hábito tabáquico y el uso de anticonceptivos orales por largos períodos han sido considerados cofactores que pueden influir en el riesgo de progresión desde infección por VPH a LIE BG-LIE AG-carcinoma (8).

Con respecto al cofactor paridad, diversos estudios de casos y controles han revelado la asociación entre la paridad elevada y el carcinoma invasivo/*in situ*. En el estudio *Multicenter Cervical Center Study Group* de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), el riesgo de carcinoma en mujeres con 7 embarazos era 4 veces mayor que en la mujer nulípara y el riesgo aumentaba con el número de embarazos (9).

En las mujeres VPH positivas con hábito tabáquico, algunos estudios han reportado un aumento del riesgo de desarrollar lesión intraepitelial escamosa de alto grado LIE AG/carcinoma, y además existe relación entre el número de cigarrillos fumados por día y los años de consumo (10).

En 2003, se analizaron 28 estudios que abarcaban 12 531 mujeres con carcinoma de cérvix. En comparación con las mujeres que no usaban anticonceptivos, el riesgo relativo de carcinoma de

cérvix aumentaba proporcionalmente a la duración del uso de anticonceptivos orales. En mujeres positivas al VPH, comparadas con las no consumidoras de anticonceptivos orales, el uso prolongado iba asociado a un mayor riesgo de carcinoma cervical, que sin embargo, disminuía con la suspensión del uso de los anticonceptivos orales (11).

Por el contrario, en los estudios de Shields y col. (12) en 235 mujeres con carcinoma escamoso y 486 controles cuya exposición al VPH había sido evaluada para positividad a 5 tipos de VPH oncogénicos 16, 18, 31, 45, 52, los anticonceptivos no se confirmaron como cofactores.

En resumen, se han descrito como factores de riesgo para el desarrollo de este cáncer el inicio precoz de la actividad sexual, el número de parejas sexuales, múltiples embarazos, historia de enfermedades de transmisión sexual, bajo nivel socioeconómico, consumo de tabaco, uso de anticonceptivos orales y factores inmunológicos (13). Ninguno de estos ha demostrado ser tan importante como la infección por virus papiloma humano (VPH). En múltiples publicaciones se ha visto la directa relación que existe entre la infección por VPH y la presencia de cáncer cervicouterino, llegando a establecerse como agente etiológico necesario pero no suficiente, para este cáncer (14-19). La presencia del virus, en pacientes con cáncer cervicouterino, se ha llegado a documentar hasta en el 99 % de los casos (20). Los tipos de VPH que producen infección genital se dividen en 2 grandes grupos, los de bajo riesgo oncogénico, principalmente los tipos 6 y 11, y los de alto riesgo, entre otros el 16, 18, 31 y 45, que pueden producir displasia y cáncer de cuello uterino (21). La infección por VPH es una infección de transmisión sexual, es por ello que la edad de inicio de las relaciones sexuales, que en nuestro medio se ha establecido entre 15 y 24 años (22), y la actividad sexual con múltiples parejas constituyen los dos factores de riesgo más importantes para la adquisición del virus (23,24).

Al entrar en contacto el virus con la mucosa, e infectar las células, puede evadir la respuesta inmune y esto da origen a un período de latencia muy variable, de meses hasta años, desde el contacto con el virus hasta la aparición de la lesión (25). La mayoría de las infecciones son transitorias, otras permanecen subclínicas. La historia natural de esta enfermedad implica la progresión gradual por etapas intraepiteliales preinvasoras (NIC I, II y III o CIS), de acuerdo a la proporción del grosor del epitelio cervical comprometido (26,27). La progresión de una infección cervical iniciando con una lesión de

bajo grado o neoplasia intraepitelial cervical I (NIC I) a neoplasia intraepitelial cervical III (NIC III) se ha calculado en 7 años aproximadamente y el tiempo que transcurre de NIC III hasta su transformación a cáncer microinvasor es de aproximadamente 10 años, sin embargo, un 5 % de los NIC III se transforman en cáncer invasor en menos de 3 años (3). En estudios realizados por Dawar y col. (28) se observó que la evolución de la infección por una variante de VPH de alto riesgo hacia cáncer de cérvix es muy lenta, y pueden transcurrir entre 15 y 30 años.

Ello explica que la edad promedio de mayor frecuencia de aparición de cáncer de cuello uterino sea aproximadamente 40 años.

La tasa de progresión de la neoplasia intraepitelial cervical se encuentra entre el 6 % y el 34 % (29-31). La amplitud de este rango se explica por las condiciones de diferentes países, distintas estrategias de detección precoz en distintas poblaciones, diferentes medios socioculturales y distintos estándares de atención sanitaria (32). Según Ostor (31), la NIC III tiene una tasa de progresión a carcinoma invasor de 70 % y una tasa de regresión de 32 %. La NIC II muestra tasas de progresión a CIS o neoplasia más severa de 25 %, su riesgo relativo de progresión a CIS de 4,2 veces y a neoplasia más severa de 2,5 veces (33).

La importancia del pico de edad diagnóstico de la NIC III (tercera década de la vida) reside en su comparación con el pico de edad ajustado para la incidencia del carcinoma cervical invasor, pues se produce al final de la cuarta y al principio de la quinta década de la vida. Estos casi 10 años de diferencia en el pico de edad en el diagnóstico pueden ser atribuidos a un período latente en la progresión de las formas preinvasoras de cáncer cervical. No obstante, se ha determinado que un 5 % de las lesiones NIC III progresan a la invasión en menos de 3 años (3,34), de allí que surjan interrogantes sobre las posibles causas que conlleven al diagnóstico de esta enfermedad en estas edades poco usuales.

Braillard y col. (35), en un estudio realizado en Argentina, observaron que a diferencia de lo que ocurría en las últimas décadas, el cáncer de cuello uterino disminuyó la edad de presentación con un 16,2 % entre 25-34 años, 25,7 % entre 35 – 44 años, 30,4 % entre 45 – 54 años, 17,6 % entre 55-64 años, 6,1 % entre 65 – 74 años y 4 % para 75 – 85 años, con lo que quedó demostrado que la mayor cantidad de pacientes que presentan cáncer de cérvix están en la cuarta y quinta década de la vida.

Este trabajo pretende evaluar las características epidemiológicas y clínicas en un grupo de pacientes menores a 35 años que acudieron a la Maternidad

“Concepción Palacios” entre enero 2005 y diciembre 2009, con diagnóstico de cáncer de cuello uterino.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y comparativo. La población estuvo constituida por todas las pacientes que acudieron a la Maternidad “Concepción Palacios” entre enero de 2005 y diciembre de 2009 con diagnóstico de cáncer de cuello uterino. Se excluyeron aquellos casos de pacientes cuyos datos no aparecieron registrados en la historia. Una vez obtenida la autorización de la Dirección de Hospital y la Jefatura del Departamento de Estadística y Archivo se acudió al Servicio de Anatomía Patología de la Maternidad “Concepción Palacios” con el fin de buscar en sus archivos los informes que reportaron cáncer de cuello uterino entre enero de 2005 y diciembre de 2009, los datos recolectados fueron: identificación de la paciente, número de historia y fecha de la toma de biopsia. Una vez obtenidos estos datos se acudió a los diferentes servicios: Ginecología, Planificación Familiar, Prenatal, Archivo General para ubicar las historias de las pacientes. Localizadas las historias se recolectaron los datos en un formulario que contiene: identificación, edad, número de historia, ocupación, grado de instrucción, inicio de relaciones sexuales, número de parejas sexuales, número de gestaciones, edad del primer embarazo, método anticonceptivo, estado nutricional, antecedente de infección por VPH, inmunosupresión, resultados de la citología, colposcopia, biopsia, estadio, tratamiento y evolución. Se acudió al Hospital Oncológico “Luis Razetti” y al Hospital Oncológico “Padre Machado”, para ubicar las historias de las pacientes que fueron referidas y acudieron a dichos centros.

Posteriormente las historias se agruparon como sigue:

Grupo A: pacientes menores a 35 años.

Grupo B: pacientes de 35 años y más.

Una vez divididas, se evaluaron en forma comparativa la epidemiología, la clínica, el estadio y la evolución postratamiento.

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables discretas se determinó su mediana y mínimo-máximo; en las variables nominales se calculó sus frecuencias y porcentajes. Los contrastes de variables continuas entre grupos se basaron en la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney; en el caso de variables

CÁNCER DE CUELLO UTERINO

nominales en la prueba Chi-cuadrada de Pearson y la comparación de medianas se basó también en la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Se consideró un contraste significativo si $P < 0,05$. Los datos fueron analizados con SPSS 18.

RESULTADOS

A lo largo del período 2005 - 2009, se evaluaron 110 231 pacientes en la Maternidad "Concepción Palacios", se registraron 70 casos de cáncer de cuello uterino, para una frecuencia de 0,064 % o 1 cáncer de cuello uterino por cada 1 575 pacientes evaluadas. De ellas, 18 casos fueron diagnosticados en pacientes menores de 35 años (25,7 %) y 52 en pacientes de 35 años o más (74,3 %). Se excluyeron 9 pacientes por no ubicar su historia clínica. Una vez revisadas las historias y haber corroborado el cumplimiento de los criterios establecidos, el total de las pacientes fue 61. Las menores de 35 años (Grupo A) fueron 15 pacientes (24,6 %) y de 35 años o más (Grupo B) 46 pacientes (75,4 %), este grupo es considerado el control (Cuadro 1). El promedio de edad general fue de $42,3 \pm 11,8$ años. En el grupo A, el promedio fue $28,4 \pm 3$ años y en el grupo B, $46,8 \pm 9,9$ años.

En el Cuadro 2 se señalan las características epidemiológicas. El inicio de las relaciones sexuales para las pacientes menores de 35 años fue de $14,6 \pm 4,3$ años, y en las pacientes de 35 años o más, fue $17,5 \pm 3,4$ años ($P=0,030$). La edad del primer embarazo fue 18 en el grupo A y 20 en el grupo B ($P=0,036$). No hubo diferencias significativas en el número de parejas sexuales, el número de embarazos, ni el índice de masa corporal.

Cuadro 1

Distribución de pacientes según grupo de edad

Grupos por edades	n	%	Media	DE
Grupo A				
Menores de 35 años	15	24,6	28,4	3,0
Grupo B				
35 años y más	46	75,4	46,8	9,9

Un 26,7 % de las pacientes del grupo A y 60 % de las del grupo B eran fumadoras. Las pacientes del grupo A fumaban en promedio 12 ± 10 cigarrillos durante 8 ± 3 años. Las del grupo B fumaban 12 ± 8 cigarrillos durante 22 ± 15 años. Estas diferencias no fueron significativas ($P > 0,05$). En relación al uso de anticonceptivos orales, 46,7 % de las pacientes del grupo A los había consumido por un promedio de 3 ± 2 años y 41,3 % del grupo B por un promedio de 8 ± 7 años ($P > 0,05$). Con respecto a las pacientes inmunosuprimidas, se encontraron dos pacientes embarazadas (13,3 %) y una diabética (6,6 %) en el grupo A y dos pacientes (4,3 %) en el grupo B con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (L.E.S).

En el Cuadro 3, se observa la distribución de los casos según el motivo de consulta. El más frecuente fue sangrado genital, tanto para el grupo A con 60 % como para el B con 65,2 %. Las pacientes menores de 35 años también presentaron, en orden de frecuencia, citología alterada 13,3 %, biopsia patológica 13,3 %, sangrado genital más dolor 6,7 % y lesión en cuello 6,7 %. En las de 35 años y más los motivos de consulta fueron citología alterada 13 %, biopsia patológica

Cuadro 2

Características epidemiológicas según los grupo de edad

VARIABLES	Grupo A	Grupo B	P
Edad de primera relación sexual (*)	$14,6 \pm 4,3$	$17,5 \pm 3,4$	0,030
Número de parejas sexuales (**)	3 (1 - 5)	2 (1 - 5)	0,720
Gestaciones (**)	3 (2 - 8)	4 (1 - 11)	0,136
Edad de primer embarazo (*)	18 (14 - 25)	20 (15 - 32)	0,036
IMC (*)	$28,9 \pm 6,6$	$28,3 \pm 5,4$	0,818
Hábito tabáquico (***)	26,7	60	0,196
Uso de anticonceptivos orales (***)	46,7	41,3	0,715
Inmunosupresión (***)	20	4,3	0,168

(*) Media \pm desviación estándar

(**) Mediana (mínimo - máximo)

(***) Porcentaje

Cuadro 3

Distribución de los grupos según motivo de consulta

Motivo de consulta	Grupo A		Grupo B	
	n	%	n	%
Sangrado genital	9	60,0	30	65,2
Citología alterada	2	13,3	6	13,0
Biopsia patológica	2	13,3	4	8,7
Sangrado genital + dolor	1	6,7	3	6,5
Lesión de cuello	1	6,7	3	6,5

P= 0,980

8,7 %, sangrado genital más dolor 6,5 %, lesión de cuello 6,5 %. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los motivos de consulta (P=0,980).

En el Cuadro 4 vemos que hubo un 40 % en el grupo A y 47,8 % en el grupo B, cuya citología no fue reportada. Solo 6,7 % de las citologías del grupo A y 15,2 % del grupo B, fueron reportadas como carcinoma de células escamosas (P=0,476).

Cuadro 4

Distribución según los hallazgos en la citología

Citología	Grupo A		Grupo B	
	n	%	n	%
Cambios benignos	2	13,3	2	4,3
LIE bajo grado	1	6,7	6	13,0
LIE alto grado	5	33,3	9	19,6
Carcinoma de células escamosas	1	6,7	7	15,2
No reportados	6	40,0	22	47,8

P = 0,476

Con respecto a los hallazgos a la colposcopia, en 14 casos fueron reportadas como insatisfactorias en el grupo A (93,3 %) y 44 en el grupo B (95,7 %). En el Cuadro 5 se presentan los cambios colposcópicos observados. Doce (80 %) del grupo A y 33 (71,7 %) del grupo B fueron sospechosas de invasión (p=0,338).

En el grupo A, 93,3 %, 14 mujeres, presentaron carcinoma epidermoide y el 6,7 %, 1 caso, fue adenocarcinoma. En el grupo B, 89,1 %, 41 casos, fueron epidermoides y 10,9 %, 5 pacientes, adenocarcinoma (P=0,603). Entre las pacientes con

Cuadro 5

Distribución de los grupos según los hallazgos colposcópicos

Colposcopia	Grupo A		Grupo B	
	n	%	n	%
Cambios menores	2	13,3	3	6,5
Cambios mayores	1	6,7	10	21,7
Sospecha de invasión	12	80,0	33	71,7

P = 0,338

carcinoma epidermoide menores de 35 años, 10 casos (71,4 %) fueron moderadamente diferenciado y 4 pacientes (28,6 %) poco diferenciado, mientras que en el grupo de pacientes de 35 años o más, 8 (19,5 %) fueron bien diferenciados, 25 (60,9%) moderadamente diferenciados y 8 (19,5 %) poco diferenciados, no se observó diferencias estadísticamente significativas (P=0,282).

En el Cuadro 6 se presenta la distribución según el estadio clínico. En el grupo A, 26,7 % fueron estadio IB, 40 % estadio IIB, 20 % estadio IIIB. En el grupo B, 36,9 % fueron estadio I (4,3 % IA y 32,6 % IB), 26,1 % estadio IIB, 32,6 % estadio IIIB (P=0,435). Hubo dos casos en cada grupo en los cuales no se reportó el estadio en la historia.

Fueron referidas 13 pacientes del grupo A (2 no acudieron) y 42 del grupo B (4 no acudieron) para su tratamiento y control en hospitales oncológicos. Se pudo obtener datos del seguimiento de 7 pacientes del grupo A (pérdida de seguimiento de 53,3 %, 8 de 15 pacientes) y 26 del grupo B (pérdida de seguimiento de 43,47 %, 20 de 46 pacientes).

Entre las pacientes del grupo A, 4 recibieron radioterapia, braquiterapia y quimioterapia y 3

Cuadro 6

Distribución según el estadio

Estadio	Grupo A		Grupo B	
	n	%	n	%
I	4	26,7	16	36,9
II	6	40,0	13	26,1
III	3	20,0	15	32,6
No reportado	2	13,3	2	4,3

P = 0,435

CÁNCER DE CUELLO UTERINO

recibieron radio y quimioterapia. La distribución de las pacientes del grupo B según el tratamiento no mostró diferencias significativas respecto al grupo A ($P=0.318$) (Cuadro 7). Encontramos que 5 de las pacientes del grupo A acuden a consulta en su centro de referencia y están libres de enfermedad, 1 presenta complicaciones propias de la enfermedad (insuficiencia renal crónica) y 1 falleció. Veintitrés pacientes del grupo B están libres de enfermedad, y 3 presentan complicaciones (Tumor en retroperitoneo, edema y ureterohidronefrosis). En el Cuadro 8 se señala el tiempo libre de enfermedad en las pacientes de ambos grupos.

Cuadro 7
Distribución según el tratamiento

Tratamiento	Grupo A		Grupo B	
	n	%	n	%
Quirúrgico	0	0,0	5	19,2
C,Rt,Bt,Qt	0	0,0	4	15,4
C,Rt,Bt	0	0,0	2	7,7
Rt,Bt,Qt	4	57,1	7	26,9
Rt,Qt	3	42,9	8	30,8

$P = 0,318$

C: cirugía
Rt: radioterapia
Bt: braquiterapia
Qt: quimioterapia

Cuadro 8
Distribución según los años libres de enfermedad

Años libre de enfermedad	Grupo A		Grupo B	
	n	%	n	%
1 año	1	20,0	6	26,1
2 años	0	0,0	9	39,1
3 años	2	40,0	7	30,4
4 años	1	20,0	1	4,3
5 años	1	20,0	0	0,0

$P = 0,086$

DISCUSIÓN

La selección correcta de la población en riesgo para cáncer de cuello uterino y la identificación de

las probables portadoras de las lesiones son parte de los objetivos que se deben considerar al momento de realizar los programas de pesquisa, los cuales deben basarse en primer lugar, en el comportamiento biológico de la lesión, en segundo lugar, en la etiopatogenia de la enfermedad y en tercer lugar, en los factores epidemiológicos.

Respecto al comportamiento biológico del cáncer de cuello uterino, su aparición va precedida de lesiones intraepiteliales escamosas conocidas como NIC I, NIC II, NIC III y carcinoma *in situ*. Los dos últimos anteceden, en la mayoría de los casos, a la aparición del cáncer invasor en aproximadamente 15 años (36). No obstante, se ha determinado que un 5 % de las lesiones NIC III progresan a la invasión en menos de 3 años (3). La etiopatogenia de la enfermedad es importante considerarla, porque gracias a los avances en biología celular, molecular e inmunología conocemos el rol del virus papiloma humano en el desarrollo de las lesiones premalignas y malignas del cuello uterino (37). Son múltiples las publicaciones en las que se señala, con un elevado nivel de evidencia científica, la existencia de una relación directa entre la infección por el virus del papiloma humano y la presencia de cáncer cervicouterino, llegando a establecerse como agente etiológico necesario aunque no suficiente, para el desarrollo de la enfermedad (38-40).

Finalmente, hay que considerar los factores epidemiológicos, entre los que se encuentran el nivel socioeconómico bajo, el inicio temprano de la vida sexual, el antecedente de haber tenido múltiples parejas sexuales, la edad temprana del primer embarazo, la multiparidad, el uso de anticonceptivos hormonales, y el tabaquismo (38,41-43). Es importante destacar que los antecedentes de infecciones de transmisión sexual y las características de la actividad sexual se vinculan con la probabilidad de contraer el VPH, por lo que se deben tener en cuenta al momento de establecer los factores epidemiológicos.

Como se ha señalado previamente, la incidencia más elevada del cáncer del cuello uterino está entre los 40 a 60 años, con un promedio de 45 a 55 años (5); en este estudio, el promedio de edad estuvo ligeramente por debajo (42,3 años), sin embargo, lo que llama poderosamente la atención es que se encontraron 15 pacientes menores de 35 años quienes presentaron diagnóstico de cáncer de cuello uterino, con una edad media de 28,4 años.

Este fenómeno puede relacionarse con varios factores. Cabe destacar que todas las pacientes son de riesgo, porque partimos del hecho cierto de que todas tienen el diagnóstico de la enfermedad, por tanto,

es lógico que presenten uno o más de los factores de riesgo conocidos para la misma. Sin embargo, se intenta establecer las diferencias entre los dos grupos etarios considerados, a fin de buscar una justificación a la presencia de la enfermedad en un grupo de edad diferente al esperado.

El inicio precoz de las relaciones sexuales, es considerado como uno de los factores predisponentes de la aparición de cáncer de cuello uterino (3), las mujeres que inician el coito entre los 15 a 20 años son más susceptibles de desarrollar esta neoplasia (44). Entre los aspectos que podrían influir en esa relación se ha tenido en cuenta el contacto del semen con el tejido de la zona de transformación del cuello uterino de la adolescente, pero sobre todo la adquisición temprana de la infección por VPH (45), también hay que considerar que el proceso de metaplasia donde se inicia la neoplasia maligna es intensa y dinámica en la adolescencia y que en esta etapa de la vida el cuello está inmaduro, confirmando que esta edad es el período de máxima vulnerabilidad del epitelio del cuello uterino (46). En este estudio la edad de la primera relación sexual para el grupo A fue de 14,6 años, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa con las del grupo B, cuyo inicio fue a los 17,5 años. En ambos casos se relaciona con lo señalado por González y col. (47) en relación a que el inicio de las relaciones sexuales antes de los 17 años de edad aumenta el riesgo para esta patología. Sin embargo, destaca el hecho de que mientras más temprano se inicia la actividad sexual, más temprano se desarrolla la enfermedad, obviamente, porque la exposición y eventual adquisición del virus también ocurre en forma más precoz.

Con respecto al número de parejas sexuales, se considera que la actividad sexual con múltiples parejas aumenta el riesgo para la adquisición de VPH, con una relación directamente proporcional, a mayor número de parejas, mayor riesgo. Es así que se evidencia que en las prostitutas aumenta su riesgo de 4 a 6 veces. Sin embargo, también se ha observado que mujeres con una sola pareja han presentado cáncer de cuello uterino, por lo que actualmente se sugiere que la pareja debe estar incluida en el estudio, para identificar si sus parejas pasadas han padecido de dicha patología, constituyéndose en lo que se conoce como pareja de alto riesgo. En el presente estudio no encontramos relación entre el número de parejas sexuales, y el desarrollo precoz de la enfermedad, por cuanto no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. En las historias no se encontraron datos que permitieran establecer si las parejas eran de alto

riesgo.

La multiparidad se ha asociado con cáncer de cuello uterino, porque se relaciona con una mayor eversión del cuello, y en consecuencia, mayor exposición de la zona de transformación al VPH (28). Además, los cambios inducidos por el embarazo podrían modular la respuesta inmune del VPH e influir en el riesgo de progresión (9). En este estudio la edad del primer embarazo fue de 18 años en el grupo A y 20 años, en el grupo control, esta diferencia resultó significativa. Probablemente, este aspecto está en relación con el inicio precoz de la actividad sexual, tal como señalamos anteriormente. Sin embargo, el número de embarazos no fue diferente desde el punto de vista estadístico entre los dos grupos.

Además de la alteración de la respuesta inmune producida por los embarazos, la inmunosupresión producida por otras patologías, o por el consumo de inmunosupresores puede ser un factor de riesgo importante. En el grupo de pacientes menores de 35 años hubo dos pacientes embarazadas al momento del diagnóstico y una paciente con diabetes mellitus tipo 1 y en el grupo de 35 años o más encontramos dos pacientes con LES. Esto no generó diferencias entre los grupos.

El índice de masa corporal promedio estuvo en el rango de sobrepeso en ambos grupos. Un reciente estudio encontró que la obesidad duplica el riesgo de adenocarcinoma de cérvix, no así el carcinoma de células escamosas, también se ha observado que las mujeres más obesas tienden a consultar con menor frecuencia a los controles ginecológicos (48).

El hábito de fumar se asocia con una frecuencia dos veces mayor de aparición de cáncer de cuello uterino y se le considera como un factor de riesgo independiente para la aparición de esta patología (49). El riesgo en fumadoras es de 1,9 a 14,6 veces más alta que en las no fumadoras, dependiendo del tiempo y número de cigarrillos (50,51). Existen mecanismos para explicar la relación entre este hábito y el cáncer de cuello uterino, especialmente por la presencia de metabolitos en el moco cervical (52). Además, el cigarrillo ejerce un poder perjudicial en la respuesta inmunológica, al favorecer el alojamiento del virus en el cuerpo (5,10). En este estudio se observó un número elevado de fumadoras en ambos grupos, pero ni la frecuencia, ni el número de cigarrillos ni el tiempo fumando, influyeron en la edad de aparición de la enfermedad.

El uso de anticonceptivos orales está indirectamente relacionado con la aparición y desarrollo del cáncer de cuello uterino al compararlo con el método de

barrera; se ha observado que las pacientes que usan ACO inician coito a menor edad, son más sexualmente activas y tienen múltiples parejas, además de ser pacientes portadoras del VPH, según lo han demostrado diferentes estudios incluyendo los de Moreno y col. (53) y Smith y col. (54). En este estudio no hubo diferencias significativas entre los grupos respecto al consumo de ACO, por lo que se considera que su consumo no influyó en la aparición temprana de la enfermedad.

Una vez analizados los factores de riesgo en cada uno de los grupos estudiados se observaron diferencias solo en la edad de inicio de las relaciones sexuales y en la edad del primer embarazo. Estos datos son muy importantes al momento de realizar la pesquisa de cáncer de cuello uterino. Debemos recalcar que las pacientes de alto riesgo para cáncer de cuello uterino son aquellas entre 45 a 55 años (38); sin embargo, si están presentes estos dos factores: inicio precoz de actividad sexual y primer embarazo a edad temprana, hay que considerar de riesgo a mujeres de menor edad, incluso a partir de los 25 años (28, ± 3 años).

Con respecto a las manifestaciones clínicas, la principal fue sangrado genital para ambos grupos de estudio, por lo tanto toda paciente con sangrado o flujo anormal por vía vaginal debe someterse a un examen ginecológico completo, porque podría pasar inadvertida esta patología.

El dolor no es una molestia frecuente y lo vemos reflejado en los resultados del presente estudio con un 6,7 % y 6,5 % para cada uno de los grupos, hay que considerarlo en etapas avanzadas. Esto se relaciona bien con lo señalado en la literatura. La presentación clínica del carcinoma de células escamosas, es asintomática al inicio, posteriormente el síntoma más frecuente es hemorragia esporádica e indolora que puede ser intermenstrual o poscoital. Cuando la enfermedad está locamente avanzada puede producir dolor pélvico unilateral irradiado a la cadera y /o muslo, fístula, anemia, edema de miembros inferiores y hemorragia vaginal moderada-severa (7,10). El principal síntoma del adenocarcinoma es la hemorragia, pero hay que considerar que el 15 % de las pacientes son asintomáticas, y el diagnóstico se realiza por citología, colposcopia y biopsia (10).

Es importante reseñar que la única forma de diagnosticar esta enfermedad en etapas tempranas es a través de evaluaciones ginecológicas en mujeres con y sin síntomas, y el principal método de pesquisa es la citología, pero abundan los falsos negativos que se producen a consecuencia de necrosis celular, cambios inflamatorios coexistentes o sangre que enmascara

las anomalías. En el caso de sospecha de una lesión invasiva debe confirmarse a través de exploración clínica, colposcopia y biopsia (10).

Al evaluar los resultados de la citología se encontró un elevado número de casos en los que no se realizó el estudio. Muchas pacientes consultaron por sangrado, por lo que se difirió la toma de la muestra citológica. Además, al observar la lesión macroscópica se tomó directamente la biopsia. Entre aquellas pacientes en las que se tomó la citología, solo se sospechó el cáncer de cuello en 1 de 9 pacientes menores de 35 años (11,1 %) y en 7 de 24 de 35 años y más (29,2 %). Adicionalmente se diagnosticaron 5 lesiones de alto grado en el primer grupo (55,6 % de las citologías tomadas) y 9 en el segundo grupo (37,5 % de las citologías tomadas). Ello produce un porcentaje de falsos negativos de 33,3 % en ambos grupos, si se consideran negativos los reportes normales, cambios benignos y lesiones de bajo grado. Es importante mencionar que pese al éxito que tiene la citología como método de pesquisa, la misma tiene ciertas limitaciones, siendo los falsos negativos la principal, un tercio producido por errores de interpretación y dos tercios por errores en la toma de la muestra y la preparación de la placa (55). También hay que considerar que una muestra aislada de Papanicolaou solo tiene una sensibilidad del 50 % al 60 %, sin embargo, tres pruebas negativas consecutivas tienen una probabilidad menor del 1 % de que la paciente presente una anormalidad cervical, y varios estudios han demostrado que en las mujeres con cáncer cervical invasor, después de un Papanicolaou informado como negativo suelen descubrirse células anormales escasas o quedar oculta por sangre o cambios inflamatorios en revisiones posteriores de la lámina (56).

En relación a la colposcopia, encontramos un elevado porcentaje de sospecha de invasión (80 % y 71,7 %), sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad, lo cual es concordante con lo descrito por Benedet y col. (57) en cuya serie en 73 % de los casos la colposcopia identificó correctamente que las pacientes presentaban carcinoma invasor. Es importante señalar que con frecuencia se supone que los carcinomas microinvasor e invasor muestran datos anormales de forma continua desde que se inicia la enfermedad preinvasora, las pruebas publicadas no apoyan esta suposición. Las lesiones más graves no siempre muestran los signos colposcópicos más anormales, y la ausencia de datos colposcópicos anormales no siempre indica falta de enfermedad (58). Por tanto deben considerarse los cambios menores y mayores en la colposcopia, y deben tomarse muestras

para estudio histológico de todas las áreas anormales. En este estudio se presentaron cambios menores y mayores en 13,3 % y 6,7 % de las pacientes del grupo A y 6,5 % y 21,7 % en el grupo B.

El tipo histológico con mayor porcentaje en los 2 grupos fue el carcinoma epidermoide, lo que confirma los datos de las diferentes publicaciones, cuando afirman que este tipo de carcinoma constituye alrededor del 85 % a 90 % de los cánceres cervicales (7,56,59). Entre ellos, el carcinoma moderadamente diferenciado fue el predominante en los 2 grupos, esta frecuencia es similar a la propuesta por Sellors y col. (59), quienes reportan entre el 50 % y 60 % como carcinomas moderadamente diferenciados y los restantes se distribuyen por igual entre las categorías bien y mal diferenciadas. Es importante recalcar que tanto para el grupo de pacientes menores de 35 años como para el grupo de 35 años y más, el segundo en frecuencia fue el poco diferenciado. La importancia de conocer el tipo histológico es para establecer el pronóstico, porque es aceptado que la presencia de queratina en el carcinoma escamoso es de pronóstico favorable y el hallazgo del tamaño celular pequeño es adverso. En estudios realizados por Alisen y col. (60), en los tumores no escamosos encontraron que el carcinoma de células pequeñas es el único tipo histológico con mal pronóstico y la importancia pronóstica es independiente.

El carcinoma de células escamosas tiene su origen en la unión escamocolumnar y se extiende a lo largo de la superficie cervical en todas direcciones hacia el estroma cervical, luego se extiende por contigüidad a los tejidos adyacentes. La extensión por continuidad afecta al canal cervical, cuerpo uterino, fondos de saco vaginales y porción superior de la vagina. La extensión contigua afecta al parametrio, la vagina y el recto (10).

También puede producirse la extensión por vía linfática al cuerpo uterino, la vagina y parametrios. Los grupos linfáticos más frecuentemente afectados son el ilíaco externo e ilíaco interno, luego los ilíacos comunes, posteriormente los ganglios paraaórticos (10).

Las metástasis supraclaviculares son poco frecuentes, aunque se ha señalado que en un 5 % - 30 % de las pacientes con afectación de los ganglios paraaórticos se identifican metástasis oculta en los ganglios supraclaviculares (61).

El adenocarcinoma representa el 8 % al 10 % de los tumores malignos del cuello uterino. Se ha observado una mayor incidencia de dicho tumor a partir de la década de los 70, debido a su asociación con el uso de

anticonceptivos; una de las hipótesis que se plantea es que los anticonceptivos orales favorecen la hiperplasia del epitelio columnar y provocan ectropión cervical. En consecuencia, el epitelio columnar se expone a los posibles carcinógenos presentes en la vagina, lo cual puede predisponer a cambios adenocarcinomatosos (10).

La relación de los anticonceptivos orales con el adenocarcinoma cervical ha sido respaldada por Ursin y col. (62). Estos investigadores señalaron que el riesgo de desarrollar adenocarcinoma cervical se duplica cuando se comparan grupos de mujeres que nunca han utilizado anticonceptivos orales con mujeres que los han empleado alguna vez. El riesgo máximo se asoció a una duración prolongada de utilización.

La historia natural del adenocarcinoma cervical no se halla bien documentada. La enfermedad tiende a diseminarse hacia el istmo. En comparación con el carcinoma de células escamosas se constata una tendencia a la diseminación peritoneal y se producen metástasis ováricas, incluso en estadio I. Tabata y col. (63) mencionaron una incidencia de metástasis ováricas del 8 % en el estadio Ib.

Hoy en día se utilizan ampliamente dos sistemas de estadificación. Las normas internacionales que se siguen con mayor frecuencia para la estadificación son las definidas por la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) de común acuerdo con Organización Mundial de la Salud (OMS) (7). Por convención, cuando hay desacuerdo respecto a la estadificación, se elige el estadio o etapa menos avanzada para lograr la solidez estadística. La estadificación se basa principalmente en el examen clínico que comprende exploración bimanual ginecológica y rectovaginal. Cuando la etapa se valora por el sistema de la FIGO, las pruebas que pueden utilizarse en forma oficial son biopsia, colposcopia, urografía, radiografía de tórax, cistoscopia y sigmoidoscopia. Entre los estudios que quizás no se utilicen para estatificar oficialmente la enfermedad están la tomografía computarizada, resonancia magnética, linfograma y datos quirúrgicos de la laparoscopia y laparotomía. Las pruebas deben utilizarse de manera selectiva con base al examen clínico. También por convención, una vez que se asigna la etapa a una paciente, no se cambia la misma aun cuando pruebas subsecuentes o la cirugía indiquen que el tumor está más o menos avanzado de lo que se pensó originalmente (64).

La *American Joint Committee of Cancer* (AJCC), que utiliza el sistema de estadificación de tumor, ganglio y metástasis (TNM), definió un sistema de

estadificación paralelo (64). El *American College of Surgeons* requiere utilizar el sistema AJCC para la acreditación de registros tumorales.

Tanto los sistemas de estadificación de la FIGO como el de AJCC son aplicables a todos los tipos histológicos, incluso en neoplasias glandulares. En 1974, la *Society of Gynecological Oncologists* (SGO) recomendó una definición que en la actualidad acepta la FIGO donde se considera lesión microinvasiva aquella en la que el epitelio neoplásico invade al estroma hasta la profundidad menor o igual a 3 mm por debajo de la membrana basal, y en la cual no se demuestra afección de los vasos linfáticos o sanguíneos, todo esto con la finalidad de identificar a las pacientes que no están en riesgo de metástasis hacia los ganglios linfáticos o de recurrencias y que, por lo tanto, se puedan tratar con medidas terapéuticas menos radicales (3). Sin embargo, aún no se define para el adenocarcinoma la entidad de cáncer microinvasor, principalmente por la controversia en torno a la falta de un punto de referencia reproducible para medir la profundidad de la lesión (10).

Las diferencias en el comportamiento biológico de la enfermedad no fueron significativas entre los grupos de edad, sin embargo, se observó que en las pacientes menores de 35 años el estadio más frecuente fue II seguido del estadio I, mientras que para el grupo control el estadio más frecuente fue el I, seguido del estadio III. Estos resultados llaman la atención porque el pronóstico de esta patología dependerá de varios factores, entre los que se señala como más importante el estadio al momento del diagnóstico. Para ambos grupos, alrededor del 60 % de los casos estaban en estadio II y III, lo cual expresa el fracaso de los programas nacionales de pesquisa de cáncer de cuello uterino, cuyo objetivo principal debe ser diagnosticar la enfermedad en etapas iniciales (estadio I) cuando los tratamientos aplicados producen una elevada sobrevida o, mejor aún, en etapas preinvasoras, cuando con un tratamiento adecuado se puede prevenir el desarrollo de la enfermedad invasora en el 100 % de los casos.

Una limitación que se presentó en este estudio es que la Maternidad "Concepción Palacios" no es un centro oncológico, por lo tanto una vez realizado el diagnóstico histopatológico y la estadificación de la paciente, la misma es referida para los centros oncológicos, como el Hospital Oncológico "Luis Razetti" y el Hospital Oncológico "Padre Machado" para su tratamiento y el seguimiento de las mismas se hace difícil porque muy pocas regresan a la consulta de la institución de origen para continuar el control,

de allí que exista una pérdida de seguimiento de alrededor del 30 %. Muchas pacientes, una vez referidas, deciden acudir a centros privados, o a otras instituciones en el interior del país, y no regresan para su control.

Se acudió a los centros oncológicos y se pudo ubicar a 7 pacientes del grupo A (46,7 %) y 26 pacientes del grupo B (56,5 %). Con respecto al tratamiento aplicado el mayor porcentaje fue radioterapia (con o sin braquiterapia) y quimioterapia. El 100 % de las pacientes menores de 35 años y el 68 % de las de 35 años y más, recibieron esta modalidad de tratamiento. Ello probablemente guarda relación con lo avanzado del estadio puesto que como se señaló, alrededor del 60 % de todas las pacientes estaban en estadio II o más.

La literatura médica sugiere que los estadios Ib y IIa pueden ser tratados con la misma eficacia mediante histerectomía radical abdominal y linfadenectomía pélvica o radioterapia completa (65). Entre las pacientes a quienes se les hizo seguimiento, ninguna del grupo A y solo 11 del grupo B fueron intervenidas quirúrgicamente. Ello probablemente se debe a la elevada frecuencia de enfermedad avanzada. De las 7 pacientes seguidas en el grupo A, solo una estaba en estadio IB, mientras que en el grupo B, dos pacientes estaban en estadio IA y once en estadio IB.

Para los estadios avanzados, hay numerosos ensayos clínicos aleatorios, en fase III que han aplicado radioterapia asociada a quimioterapia con cisplatino, 5 fluoracilo e hidroxurea, y han demostrado que existen ventajas en cuanto a la supervivencia en general (66-72).

La evolución de estas pacientes se evalúa en función de los años libres de enfermedad, en el grupo A, 71,4 %, y en el grupo control 88,5 %, con un seguimiento máximo de 5 años. Entre las pacientes que han presentado complicaciones, destaca la insuficiencia renal crónica, la presencia de tumor en retroperitoneo, edema y ureterohidronefrosis. Se conoce del fallecimiento de 1 sola paciente perteneciente al grupo A, lo cual proporciona una mortalidad de 1,6 % para la población general y de 6,7 % para las pacientes menores de 35 años.

De todo lo anteriormente descrito se puede concluir:

La frecuencia de cáncer de cuello uterino fue de 1:1 575. De ellos, 24,6 % se presentó en pacientes menores de 35 años y 75,4 % en pacientes de 35 años y más.

En pacientes menores de 35 años, el inicio de la actividad sexual y la edad del primer embarazo son significativamente más bajos.

Los hallazgos clínicos y patológicos, el tratamiento indicado y la evolución de las pacientes fueron independientes del grupo de edad.

REFERENCIAS

1. Lewis M. Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe. Washington D.C:PAHO; 2004.
2. Parkin M, Bray MD, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. CA J Clin. 2005;55:74-108.
3. Berek J, Hillard P, Adashi E. Ginecología de Novak. 12ª edición. México: Mc Graw-Hill Interamericana; 1996.p.1057-1110.
4. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Venezuela. Anuario de Mortalidad 2008. Dirección General de Epidemiología y Dirección de Información y Estadísticas de Salud. Caracas, mayo 2010.
5. Mateu-Aragonés J. Epidemiología del cáncer cervical. En: Cáncer del cuello uterino. Barcelona: Jims; 1982.p.51-74.
6. Ville L. Epidemiología y evolución de los papilomas virus humanos. Acta Cancerológica. 1993;33:33-48.
7. Morris M, Bodurka- Bevers D. Cancer cervical. En: Copeland, editor. Ginecología. 2ª edición. Argentina: Médica Panamericana; 2002.p.1359-1386.
8. Castellsagué X, Muñoz N. Cofactors in human Papillomavirus carcinogenesis. Role of parity, oral contraceptives and tobacco smoking. JNCI Monogr. 2003;31:20-28.
9. Muñoz N, Francheschi S, Bosetti C. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: The IARC multicentric case-control study. Lancet. 2002;359:1093-1101.
10. De Palo G, Dexeus S, Chanen W. Patología y tratamiento del tracto genital inferior. 2ª edición. Barcelona: Masson; 2007.p.101-157.
11. Smith J, Green J, Berrington A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: A systematic review. Lancet. 2003;361:1159-1167.
12. Shields T, Brinton L, Burk R, Wang SS, Weinstein SJ, Ziegler RG, et al. A case- control study of risk factors for invasive cervical cancer among US women exposed to oncogenic types of human papillomavirus. Cancer Epidemiol. Biomarkers. 2004;13:1574-1582.
13. Monsonog J. Spontaneous screening of cervical cancer: Facts and arguments. Eurogin: Expert Consensus Conference: Screening of Cervical Cancer, For Who, Why and How? 2nd International Congress of Papillomavirus in Human Pathology. April 6-8; Paris; 1994.
14. Bosch F, Lorincz A, Muñoz N, Meijer C, Shah K. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2002;55:244-265.
15. Cuzick J, 2000. Human Papillomavirus Testing for Primary Cervical Cancer Screening. JAMA. 2000;283:108-109.
16. International Agency for research on cancer. Prevalence Survey of Human Papillomavirus infection and cervical neoplasia. Core Protocol. OMS; 1997.
17. Muñoz N, Bosch F. Cervical cancer and human papillomavirus: Epidemiological evidence and perspectives for prevention. Salud Pública Mex. 1997;39:274-282.
18. Rivera R, Aguilera J, Larraín A. Epidemiología del virus papiloma humano. Rev Chil Obstet Ginecol. 2002;67:501-506.
19. Márquez-Calderón S. Vacuna contra el virus del papiloma humano: reflexiones acerca del proceso de difusión, la evidencia científica y las incertidumbres. Enferm Clin. 2008;18:55-58.
20. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999;189(1):12-19.
21. Handsfield H. Enfermedades de transmisión sexual. 2ª edición. España: Marban; 2002.p.95-110.
22. Merz G, García H, Medina H. Perfil de fecundidad en la edad de la adolescencia en Venezuela: informe. Caracas: OPS; 1998.
23. Kahn JA, Rosenthal SL, Succop PA, Ho GY, Burk RD. Mediators of the association between age of first sexual intercourse and subsequent human papillomavirus infection. Pediatrics. 2002;109:E5.
24. Vidart JA, Cristóbal I, Coronado P, Ramírez M. Infección por el virus del papiloma humano. Estado actual de la cuestión. Clin Obstet Ginecol. 2007;62:6-22.
25. Stanley M. The immunology of genital human papillomavirus infection. Eur J Dermatol. 1998;8:8-12.
26. Richart R. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. Clin Obstet Gynecol. 1967;10:748-784.
27. Richart R. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol. 1990;75:131-133.
28. Dawar M, Deeks S, Dobson S. Human papillomavirus vaccines launch a new era in cervical cancer prevention. CMAJ. 2007;177:456-460.
29. Hellberg D, Nilsson S, Valentin J. Positive cervical smear with subsequent normal colposcopy and histology. Frequency of CIN in a long-term follow-up. Gynecol Oncol. 1994;53:148-151.
30. Nasiell K, Roger V, Nasiel M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. Obstet Gynecol. 1986;67:665-669.
31. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. Int J Gynecol Pathol. 1993;12:186-192.
32. Serman F. Cáncer cervicouterino: epidemiología, historia natural y rol del virus papiloma humano. Perspectivas en prevención y tratamiento. Rev Chil Obstet Ginecol. 2002;67(4):318-323.
33. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. J Natl Cancer Inst.

CÁNCER DE CUELLO UTERINO

- 1999;9:252-258.
34. Piver S. *Oncología Ginecológica*. Madrid: Marban; 2000:85-109
 35. Braillard M, Braverman A, Cabrera M, Chapier V. Cáncer de cérvix: incidencia según edad y estadio tumoral. *Rev Posgrado Cáted Med*. 141:7-10.
 36. DiSaisa P, Creasman W. Enfermedad preinvasora del cuello uterino. En: DiSaisa PJ, Creasman WT, editores. *Oncología Ginecológica Clínica*. 5ª edición. Madrid: Harcourt Brace; 1999.p.1-32
 37. Hines J, Ghim S, Bennet J. Human papillomavirus infection. *BMJ*. 1996;312:522-523.
 38. Bosch F, Muñoz N. The viral etiology of cervical cancer. *Virus Res*. 2002;89:183-190.
 39. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: The epidemiological evidence. *J Clin Virol*. 2000;19:1-5.
 40. Burd E. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:1-17.
 41. De Villiers EM. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Int J Cancer*. 2003;103:705-708.
 42. Atalah E, Urteaga C, Rebolledo A, Villegas RA, Medina E, Csendes A. Diet, smoking and reproductive history as risk factor for cervical cancer. *Rev Med Chil*. 2001;129:597-603.
 43. Faggiano F, Partanen T, Kogevinas M, Boffetta P. Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality. *IARC Sci Publ*. 1997;138:65-76.
 44. Bonilla F. Epidemiología del carcinoma del cerviz. En: *El cuello uterino y sus enfermedades*. Barcelona: Jims; 1978.p.465-485.
 45. Rodríguez G, Barrios E, Vasallo J. Características epidemiológicas de una población que accedió al Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino en Uruguay. *Rev Med Uruguay*. 2005;21:200-206.
 46. Meisels A, Morin C, Casas CM. Human Papilloma Virus (HPV) Venereal Infection and Gynecology Cancer. *Pathology Annual*. 1983;18(2):277-293.
 47. González C, Ortiz M, Canals J, Muñoz L, Jarrín I, García de la Hera M, et al. Higher prevalence of human papillomavirus infection in migrant women from Latin America in Spain. *Sex Transm Infect*. 2006;82:260-262.
 48. Calle E, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: Epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(8):579-591.
 49. Acladiouss N, Sutton C, Mandal D, Hopkins R, Zaclama M, Kitchener H. Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*. 2003;98(3):435-439.
 50. Greenberg E, Veseey M, McPherson K. Cigarette Smoking and Cancer of the Cervix. *Br J Cancer*. 1985;51:139-141.
 51. Clark EA, Morgan RW, Newman AM. Smoking as a risk factor in cancer of the cervix: Additional evidence from a case control study. *Am J Epidemiology*. 1982;115(1):59-65.
 52. Prokopezzyk B, Cox J, Hoffmann D, Waggoner S. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:868-873.
 53. Moreno V, Bosch F, Muñoz N, Neijer C, Shah K, Walboomers J. International Agency for research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: The IARC multicentric case control study. *Lancet*. 2002;359:1085-1092.
 54. Smith J, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives. A systematic review. *Lancet*. 2003;361:1159-1167.
 55. Serman F. Cáncer cervicouterino: Epidemiología, historia natural y rol del virus papiloma humano. *Perspectivas en prevención y tratamiento*. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2002;67(4):318-323.
 56. Howard J. Precursores del cáncer de cuello uterino y su tratamiento. En: Te Linde, editor. *Ginecología Quirúrgica*. 9ª edición. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2006.p.1453-1476.
 57. Benedet J, Anderson G, Boyes D. Colposcopic assessment in microinvasive and occult invasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol*. 1985;65:557.
 58. Lanciano R, Won M, Hanks G. A reappraisal of the International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system for cervical cancer. A study of patterns of care. *Cancer*. 1992;69:482-487.
 59. Sellors J, Sankaranarayanan R. Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: A Beginner's Manual. Washington D.C.: OPS; 2003:21-27.
 60. Alisen G, Kristensen G, Skovlund E, Pettersen E, Abeler V. 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):2471-2483.
 61. Lee R, Weisbaum G, Heller P, Park R. Scalene node biopsy in primary and recurrent invasive carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*. 1981;11:200-206.
 62. Ursin G, Peters R, Henderson B, D Åblaing G, Monroe K, Pike M. Oral contraceptives use and adenocarcinoma of the cervix. *Lancet*. 1994;344:1390-1394.
 63. Tabata M, Ichinoe K, Sakuragi N, Shiina Y, Yamaguchi T, Mabuchi Y. Incidence of ovarian metastasis in patients with cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 1987;28:255-261.
 64. Reynolds K, Manahan K. Cáncer cervical escamoso: invasión y microinvasión. En: Apgar, Brotzman, Spitzer, editores. *Colposcopia, principios y práctica*. México: Mc Graw-Hill Interamericana; 2002.p.295-307.

65. Landoni F, Maneo A, Colombo A. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib–IIa cervical cancer. *Lancet*. 1997;350:535-540.
66. Whitney C, Sause W, Bundy B, Malfetano J, Hannigan E, Fowler W, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clinical Oncol*. 1999;17(5):1339-1348.
67. Morris M, Eifel P, Lu J, Grigsby P, Charles L, Stevens R, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *NEJM*. 1999;340(15):1137-1143.
68. Rose P, Bundy B, Watkins E, Tate J, Gunther D, Maiman M, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *NEJM*. 1999;340(15):1144-1153.
69. Keys H, Bundy B, Stehman F, Muderspach L, Chafe W, Suggs C, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *NEJM*. 1999;340(15):1154-1161.
70. Peters W, Liu P, Barrett R, Stock R, Monk B, Berek J, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clinical Oncol*. 2000;18(8):1606-1613.
71. Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer - concurrent chemotherapy and radiotherapy. *NEJM*. 1999;340(15):1198-1200.
72. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Johnston J, Lukka H, MacLean G, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clinical Oncol*. 2002;20(4):966-972.