

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA No. 4
"LUIS CASTELAZO AYALA"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE FIBRONECTINA ONCOFETAL
EN LA DETECCIÓN DE LESIONES PREMALIGNAS Y MALIGNAS
DE CERVIX ESTUDIO PRELIMINAR

T E S I S

QUE PARA OBTENER ÉL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DR. FRANCISCO JOSE RIVERON VALLEJO

ASESORES:

DR. GUILLERMO JIMÉNEZ SOLÍS
DR. JUAN CARLOS IZQUIERDO PUENTE
DR. JOSE ANTONIO AYALA MENDEZ



MÉXICO, D.F.



2005

m. 342599

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA
HGO. "LUIS CASTELAZO AYALA"
IMSS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

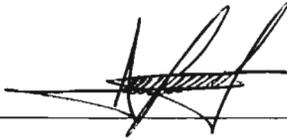
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

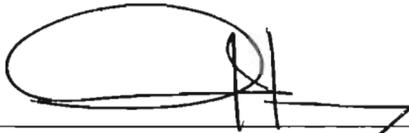
HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA No. 4

“ LUIS CASTELAZO AYALA ”



Dr. Juan Carlos Izquierdo Puente

Director General



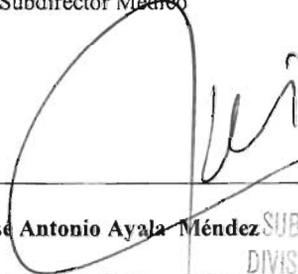
Dr. Gilberto Tena Alavéz

Director de Educación e Investigación en Salud



Dr. Guillermo Jiménez Solís

Subdirector Médico



Dr. José Antonio Ayala Méndez

Jefe del servicio de Perinatología



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

ÍNDICE	Página
Agradecimientos	4
Resumen	5
Introducción	6
Planteamiento del problema	11
Justificación	12
Objetivos	13
Hipótesis	14
Material y métodos	15
Resultados	17
Discusión	18
Conclusiones	21
Bibliografía	22
Tablas	25

Agradecimientos

A Dios por darme la vida y permitirme existir

A mis Padres por darme su apoyo incondicional, por enseñarme a vivir, a pensar y a decidir

A mis Hermanas por estar siempre a mi lado y ser parte de mi motivación

A ti Maria Elena por compartir tantos momentos juntos, por impulsarme a seguir adelante, por darle sentido a mi vida

los amo

Resumen

Título. Utilidad de la fibronectina oncofetal en la detección de lesiones premalignas y malignas de cérvix. Estudio preliminar.

Objetivo. Observar si la presencia de fibronectina oncofetal en secreción vaginal es útil para la detección de lesiones premalignas y malignas de cérvix.

Introducción. El Cáncer cervical es el segundo cáncer más común en la mujer.(1) Algunos cánceres son capaces de producir sustancias (marcadores tumorales). Buscando encontrar un método para detectar lesiones de cérvix pensamos en la fibronectina oncofetal en secreción vaginal, ya que el incremento de la Fn puede acompañar el crecimiento tumoral, potenciando la transformación maligna.

Material y métodos se reclutaron 19 pacientes para estudio, 13 pacientes con diagnóstico de lesión premaligna o maligna de cérvix y 6 pacientes control.. Se tomaron muestras de fondo de saco y de cérvix, reportando el resultado cualitativamente como negativo o positivo. Estos datos fueron captados para su posterior análisis estadístico.

Resultados. De 13 pacientes referidas por lesión premaligna y/o maligna de cérvix, se confirmó patología en 8 pacientes mediante biopsia y/o legrado endocervical, las 5 pacientes restantes de este grupo el diagnóstico fue descartado Las 8 pacientes con diagnóstico confirmado, presentaron una prueba cualitativa de FN fetal positiva.

Calculándose una sensibilidad de 69 %, especificidad de 86 % con un VPP de 90 y un VPN de 60. mientras que los controles fueron negativos.

Conclusiones. La FN fetal ha sido implicada en distintos tipos de cáncer y pudiera desempeñar un papel importante en las lesiones premalignas y malignas de cérvix

Palabras claves: Fibronectina (FN), cáncer cervicouterino, LIEBG, LIEAG

Introducción

El cáncer cervical y es el segundo cáncer mas común en la mujer, aportando el 15 % de todas las malignidades en el mundo. (1) En países desarrollados el riesgo de padecer cáncer cervical actualmente estimado es de 1%, comparado con 5% en los países en vía de desarrollo que no tienen programas de detección. (3) La incidencia de cáncer cervical es estimada en 40,000 casos cada año en el mundo: 75% de esos en países en desarrollo .(3) Antes de las pruebas de detección de cáncer de cérvix, estos tumores no se diagnosticaban hasta que no provocaban síntomas, de tal manera el 60 % de los casos eran inoperables al diagnóstico. Una amplia mayoría (arriba del 90 %) pueden detectarse de manera temprana mediante el uso citología cervicovaginal .(1) La implementación de programas de tamizaje a llevado a una reducción mayor en la incidencia de mortalidad por cáncer cervical.(2) Aunque los factores de riesgo epidemiológicos para el cáncer de cérvix son bien conocidos. Los dos factores de riesgo independientes principales para el cáncer de cérvix son el número de parejas sexuales, la infección por VPH y el tabaco. Los índices de prevalencia varían, debido a diferencias entre países o regiones, grupos étnicos y en el tipo de población estudiada. (9)

La terminología utilizada ha cambiado, tradicionalmente, los resultados del frotis vaginal se designaba: Tipo I normal; Tipo II cambios reactivos; Tipo III células con atípicas sugerentes de malignidad, Tipo IV células atípicas probablemente malignas; y tipo V células malignas. La terminología Neoplasia Intraepitelial Cervical. se basa en la proporción de epitelio ocupado por células indiferenciadas. Los grados son NIC I (displasia leve) NIC II (moderada) y NIC III (displasia severa y carcinoma in situ). Teniendo en cuenta el comportamiento clínico y los hallazgos biológicos, se decidió una

nueva terminología con mayor precisión, de tal manera se desarrollo el sistema Bethesda para el diagnóstico citológico de las lesiones cervicovaginales. El sistema divide las lesiones cervicales en dos categorías: lesiones intraepiteliales escamosa de Bajo Grado (LIEBG) y lesiones intraepiteliales escamosas de Alto Grado (LIEAG). Las LIEBG establecen la correlación entre los cambios celulares por VPH y NIC I que tienen pocas probabilidades de transformarse en cáncer, mientras que las LIEAG incluyen la displasia moderada (NIC II) la displasia Severa o carcinoma in situ (NIC III) con un potencial maligno definitivo. (4) (11) El riesgo de progresión de la neoplasia intraepitelial cervical a carcinoma invasor aumenta con el grado de la lesión, pero el comportamiento es imprevisible.. La mayor parte de las NIC aparecen en la zona de transformación del cervix que representa el área del epitelio glandular que sufre un proceso de metaplasia escamosa, vulnerable a los carcinógenos. El estudio de estas lesiones se basa en la combinación de la citología, la colposcopia y la biopsia dirigida. (5) (9)

El objetivo de las pruebas de detección mediante citología cervical es reducir la incidencia del cáncer de cérvix identificando y tratando las lesiones preinvasoras. La prueba de detección precoz se basa en dos principios: los cánceres escamosos del tracto genital femenino tienen un estadio preinvasor definido y la identificación de lesiones precancerosas con alto riesgo puede llevar a una intervención precoz previniendo el cáncer invasor. El principal objetivo de la colposcopia es descartar la existencia de invasión y determinar la extensión y distribución de las lesiones. Muchos ginecólogos realizan el legrado endocervical en pacientes con citologías anormales, este permite evaluar el canal endocervical y excluir los diagnósticos de carcinoma.(9)

La infección por VPH en las lesiones cervicales esta bien documentada estimada en 70-90% para NIC I, II y III y prácticamente 100% para el carcinoma in situ y el cáncer invasor (3). Un cáncer se manifiesta en una anormalidad en la forma de las células. Las células tienen diversas funciones normalmente crecen y se dividen para formar nuevas células en forma ordenada. Algunas veces las células no mueren. Al contrario siguen dividiéndose y creando células nuevas formando masas de tejidos adicionales, lo que se conoce como un crecimiento o tumor. (Nacional Cáncer Institute ,2000)

Los tumores malignos son cáncer sin embargo el CACU es uno de los tipos de cáncer más fáciles de detectar y prevenir debido a su desarrollo gradual. Por lo tanto el examen periódico lo puede detectar antes de que se propague. Sin embargo datos recientes sugieren que a pesar del estudio citológico para reducir la mortalidad por CACU, el uso convencional de PAP es menos sensible de lo que se creía, encontrando en diversos metaanálisis una especificidad de 0.98 y una sensibilidad de 51 % de eficacia. De tal manera que actualmente otras tecnologías incluyendo la visualización directa representa otro método para mejorar la detección de neoplasias preinvasivas o invasivas y que actualmente están en investigación.

Si a esto agregamos que algunas células cancerosas y a veces algunas normales son capaces de producir sustancias y estas pueden encontrarse en grandes cantidades en la sangre, orina o distintas secreciones de pacientes con cáncer. La mayoría de los marcadores tumorales son proteínas o parte de las proteínas y son producidos por el tumor o por el cuerpo como respuesta a la presencia de cáncer. La medición del nivel de marcadores tumorales puede ser útil con otras pruebas para la detección y el diagnóstico de cáncer. Sin embargo los niveles de marcadores tumorales no son suficientes para

hacer diagnóstico, ya que estos pueden elevarse con condiciones benignas, además el marcador tumoral no se eleva en todas las personas especialmente en etapas tempranas de la enfermedad, y que muchas sustancias utilizadas como marcadores no son específicas.

De esta manera pensando encontrar un método de tamizaje que sea una alternativa para detectar lesiones premalignas y malignas de cérvix pensamos en la detección de fibronectina oncofetal en secreción vaginal, ya que pertenece aún un variado grupo de proteínas encontradas en el plasma, tejido extracelular, participantes del proceso de coagulación y de opsonización bacteriana y que se han visto implicadas en distintos tipos de cáncer. Las fibronectinas son una familia de glucoproteínas de alto peso molecular presentes en la matriz extracelular y solubles en varios fluidos del cuerpo las cuales juegan un rol importante en diversos fenómenos biológicos (12). La Fn es conocida como una glucoproteína adhesiva participante en muchos fenómenos dinámicos durante el desarrollo, la sanación de heridas y el desarrollo de tumores. Estudios de inmunohistoquímica y de expresión sugieren su regulación diferencial en líneas celulares cultivadas durante el desarrollo y los cambios malignos. (13)

El incremento de la Fn en plasma y tejidos es dependiente de la edad y puede acompañar estados patológicos especialmente en crecimiento tumoral, potenciando la transformación maligna. El estudio de tumores sólidos humanos han mostrado entre los signos tempranos de malignidad la fragmentación pericelular de Fn, con el incremento de su producción en el estroma peritumoral. (14) La Fn tiene una distribución extremadamente restringida en tejidos adultos normales, y no es expresada en tumores benignos pero es grandemente expresada en un gran porcentaje de tumores malignos. (15) Se ha propuesto un papel como mediadores bioquímicos de metástasis a las moléculas de adhesión de la matriz

extracelular tumoral tales como la Fn, desde que diversas isoformas de esta han sido ligadas a diversas malignidades. (16) La invasión de las células tumorales dentro de la matriz extracelular es un paso esencial en la formación de metástasis, donde la Fn parece ser el factor mas critico. (17)

La expresión aumentada en el estroma de Tenascina y Fn ha mostrado tener un pronóstico negativo en pacientes con cáncer de mama con mayor involucramiento ganglionar y mayor riesgo de mortalidad. (18)

Estudios recientes sugieren que la apoptosis tumoral alterada y la proliferación celular desordenada mantienen el avance de la enfermedad en el cáncer de próstata, donde se ha observado influencia por parte de la Fn. (19) Contando con esta informacion no es hace pensar en la utilidad que podría tener la fibronectina oncofetal para la detección de lesiones premalignas o malignas de cérvix.

Planteamiento del problema

¿Es posible que la fibronectina oncofetal se exprese en secreción vaginal de pacientes con lesiones premalignas y malignas de cérvix?

¿Podría ser útil a la determinación de fibronectina oncofetal en secreción vaginal para tamizaje de las lesiones premalignas y malignas de cérvix?

Justificación

El cáncer cervicouterino continúa siendo un grave problema de salud pública a nivel mundial, sobre todo en países subdesarrollados donde se calcula un riesgo de padecerlo de 5% comparado con un 1% estimado en países desarrollados. Esto es así que todavía en la actualidad hasta el 50 % de las mujeres que padecen Cáncer cervicouterino es por que no han sido sometidas a pruebas de detección precoz o esta se a realizado a lapsos de tiempo mayores a 3 años. Por esta razón y debido a que el espectro de la enfermedad es muy amplio y que la mayoría de los casos pueden ser detectados a tiempo mediante el uso de programas de detección , se vuelve imperante el encontrar nuevos métodos de tamizaje, encaminados a la detección oportuna y el tratamiento adecuado de las pacientes con cáncer cervicouterino.

Objetivo

Observar si la presencia de fibronectina oncofetal en secreción vaginal es útil como marcador bioquímico para la detección de lesiones premalignas y malignas de cérvix.

Hipótesis

La fibronectina oncofetal en secreción vaginal se puede detectar en pacientes con lesiones premalignas y malignas de cérvix y podría constituir un marcador bioquímico de tamizaje de dichas lesiones.

Material y Métodos

Descripción de la metodología del estudio.

Se realizó un estudio preliminar prospectivo, longitudinal, de casos y controles, en el Hospital de Ginecoobstetricia Luis Castelazo Ayala No. 4 durante el periodo comprendido de Junio del 2003 a Febrero del 2004 en donde se reclutaron un total de 19 pacientes para estudio. Se incluyeron un total de 13 pacientes referidas de su UMF con diagnóstico de lesión premaligna o maligna de cérvix, y/o aquellas pacientes captadas o referidas por los servicios de Ginecología, Oncoginecología o Colposcopia de esta unidad y 6 pacientes para control. Se incluyeron pacientes independientemente de la edad que decidieron participar del estudio con resultados anormales durante la realización de citología vaginal, estudio colposcópico o sospecha clínica de lesión cervical a la exploración física. Además de pacientes con lesiones premalignas o malignas de cérvix confirmadas, sin haber recibido tratamiento previo ya sea: Lesión intraepitelial de bajo grado, Lesión intraepitelial de alto grado, Carcinoma in situ./Carcinoma invasor.

Se excluyeron aquellas pacientes que no cumplieron con los requisitos antes mencionados o no quisieron participar de la toma de muestras del estudio. Una vez seleccionadas las pacientes aptas para la realización del estudio, se realizó una exploración vaginal armada mediante especuloscopia para observación directa del cérvix, acto seguido se procedió a las tomas de muestras Se tomo del fondo de saco una muestra mediante un hisopo de dacrón y se coloco en el buffer para FNF.(1) Se tomó muestra de la lesión macroscópica aparente mediante un hisopo de dacrón y se coloco en un tubo de ensayo con el buffer para la determinación de FNF. (2)

Las pacientes fueron sometidas a toma de fibronectina fetal de fondo de saco y de cérvix, reportando el resultado de manera cualitativa como negativo o positiva de acuerdo al resultado de la tira reactiva, (negativo si hubo solo tincion de una o ninguna linea testigo , y positivo con la tincion de ambas lineas) después se procedió a la toma de citología, realización de legrado endocervical y/o Biopsia en las pacientes que lo necesitaron por parte del servicio tratante. Estos datos fueron captados en una hoja de recolección de datos para su posterior análisis estadístico, determinación del valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, así como sensibilidad y especificidad.

Resultados

Se realizó un estudio preliminar durante el cual se recolectaron las muestras de 19 pacientes que decidieron participar en mencionado ensayo.

De las cuales 13 pacientes fueron referidas con diagnósticos de NIC II , NIC III , o cáncer cervicouterino, mientras que las 6 pacientes restantes fueron pacientes sanas utilizadas como casos controles.

De las 13 pacientes referidas como lesión premaligna o maligna de cérvix, dicho diagnóstico fue corroborado mediante toma de biopsia o legrado endocervical solo en 8 pacientes, mientras que en las 5 pacientes restantes dicho diagnóstico fue descartado.

De las 8 pacientes con diagnóstico histológico confirmado de lesión premaligna o maligna de cérvix todos los casos fueron positivos para la prueba de determinación cualitativa de fibronectina en secreción vaginal. Sin embargo de los los 5 casos que fueron descartados de malignidad, 4 dieron negativo para la prueba de fibronectina fetal como era de esperarse y solo uno de los casos fue positivo a pesar de carecer de lesión histológica Se determino una sensibilidad de 69 % con una especificidad de 86 % para esta prueba con un valor predictivo positivo de 90 y un valor predictivo negativo de 60.El total de los casos controles resultaron negativos para la determinación de fibronectina fetal. Del total de los 8 casos confirmados para lesión cervical 3 correspondieron a NIC II (37.5 %), 2 a NIC III (25 %) y 3 para CACU (37.5%).

Discusión

El objetivo de las pruebas de detección mediante citología cervical es reducir la incidencia del cáncer de cérvix identificando y tratando las lesiones preinvasoras. La prueba de detección precoz del cáncer de cérvix se basa en dos principios: los cánceres escamosos del tracto genital femenino tienen un estadio preinvasor y la identificación de lesiones precancerosas con alto riesgo puede llevar a una intervención precoz previniendo el cáncer invasor.

Un cáncer se manifiesta en una anomalía en la forma de las células, Las células tienen diversas funciones. Normalmente crecen y se dividen para formar nuevas células. Este proceso ayuda al cuerpo a mantenerse sano. Algunas veces sin embargo, las células no mueren y siguen dividiéndose creando células nuevas que el cuerpo no necesita. Formando tejidos adicionales, lo que se conoce como tumor. Las células se vuelven atípicas, comienzan a crecer y a multiplicarse de manera rápida y desorganizada. Estas células son inicialmente normales y gradualmente se convierten en precancerosas, manifestándose como lesiones en el útero.

Con frecuencia, en sus etapas iniciales el CACU no muestra síntomas por lo que a menudo no se detecta hasta que se hace severo. Sin embargo el CACU es uno de los tipos de cáncer más fáciles de detectar y prevenir debido a que su desarrollo es gradual. Por lo tanto el examen periódico lo puede detectar antes de que se propague.

Sin embargo datos recientes sugieren que a pesar del estudio citológico para reducir la mortalidad por CACU, el uso convencional de PAP es menos sensible de lo que se creía, encontrando en diversos meta análisis una especificidad de 0.98 y una sensibilidad de 51 % de eficacia. De tal manera que actualmente otras tecnologías incluyendo la

visualización directa representa otro método para mejorar la detección de neoplasias preinvasivas o invasivas y que actualmente están en investigación.

De esta manera pensando en encontrar un método de tamizaje que sea una alternativa para detectar lesiones premalignas y malignas de cérvix pensamos en la detección de fibronectina oncofetal en secreción vaginal, ya que la fibronectina pertenece aún un variado grupo de proteínas encontradas en el plasma, tejido extracelular, participantes del proceso de coagulación y de opsonización bacteriana y que se han visto implicadas en distintos tipos de cáncer.

La Fn es conocida como una glicoproteína adhesiva participante en muchos fenómenos dinámicos durante el desarrollo, la sanación de heridas y el desarrollo de tumores. Estudios de inmunohistoquímica y de expresión sugieren su regulación diferencial en líneas celulares cultivadas durante el desarrollo y los cambios malignos (13).

El incremento de la Fn en plasma y tejidos es dependiente de la edad y puede acompañar estados patológicos especialmente en crecimiento tumoral, y esta es fragmentada proteolíticamente, potenciando la transformación maligna. El estudio de tumores sólidos humanos han mostrado entre los signos tempranos de malignidad la fragmentación pericelular de Fn, con el incremento concomitante de su producción en el estroma peritumoral. (14).

Se ha propuesto un papel como mediadores bioquímicos de metástasis a las moléculas de adhesión de la matriz extracelular tumoral tales como la Fn, desde que diversas isoformas de esta han sido ligadas a diversas malignidades (16).

La invasión de las células tumorales dentro de la matriz extracelular es un paso esencial en la formación de metástasis, donde la Fn parece ser el factor mas crítico.(17)

Estos datos mencionados en la literatura donde suponen un papel importante en la fisiopatología del cáncer parecen coincidir con los datos observados durante la realización de este ensayo, donde prácticamente todas las lesiones premalignas y malignas fueron positivas al momento de la determinación de fibronectina fetal en secreción vaginal , caso que contrario al que sucedió con aquellos pacientes en que se descartó dicha lesión y en aquellos utilizados como controles, sin embargo estos datos obtenidos nos obligan a considerar algunas modificaciones para un estudio posterior definitivo donde se vuelve indispensable tener un mejor control de nuestras variables y especificar nuestros grupos de estudio, tratando de lograr una determinación cuantitativa de los valores de Fibronectina fetal , encontrados en cada uno de los grupos con fin de determinar un valor de corte adecuado para valorar el uso posible de esta prueba para la detección de dichas lesiones de manera general.

Conclusiones

El cáncer cervicouterino continua siendo causa frecuente de muerte en la población femenina adulta sobre todo en países en vías de desarrollo. El pronóstico de la enfermedad depende de la extensión al momento del diagnóstico. La utilización de métodos de tamizaje permite realizar un diagnóstico más oportuno y apropiado de tal manera ofrecer un tratamiento adecuado. Las distintas células tumorales son capaces de producir o secretar distintas proteínas o productos celulares en respuesta a dicha agresión. Sin embargo dichas sustancias no son específicas pero pueden ayudar en la detección de neoplasias o diversas alteraciones celulares. La fibronectina oncofetal es una proteína que se encuentra en el componente extracelular y ha sido implicada en la fisiopatología del cáncer a distintos niveles, por lo tanto constituye un elemento capaz de ser detectado y posiblemente utilizado como marcador tumoral con fines de diagnóstico y pronóstico. Sin embargo a pesar de haberlo detectado cualitativamente, es necesario implementar técnicas de determinación cuantitativa con el fin de determinar un valor de corte apropiado para la detección del cáncer cervicouterino y además lesiones relacionadas para que esta prueba pueda ser aplicada de manera universal.

11 Bibliografía

1. Suris J, Dexeus S, Lopez-Marin L. Epidemiology of preinvasive lesions. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; XX (4): 302-305.
2. Monsonego J. Cervical cancer screening and management, new challenges. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; XX (5-6): 352-354.
3. Monsonego J. Global challenges of cervical cancer prevention. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; XXI (6): 533-539.
4. Koss L. Evolution in cervical pathology and cytology: a historical perspective. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; XXI (6): 550-554.
5. Yu B, Kuo B, Yen M, et al. Improved early detection of cervical intraepithelial lesions by combination of conventional PAP smear and speculoscopy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; XXIV (6): 495-499.
6. Tarkhanen J, Geagea A, Nieminen P, and Anttila A. Quality improvement project in cervical cancer screening: practical measures for monitoring laboratory performance. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 2003; 82: 82-88.
7. Aletra C, Ravazoula P, Scoupa C, et al. Expresión of bcl-2 and bax in cervical intraepithelial neoplasia and invasive squamos cell carcinoma of the uterine cervix. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; XXI (5) : 494-497.
8. Mota F, Calder V, Rutault K . Characterization of soluble factors from cultures of premalignant cervical epithelium. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; XX (4):262-267.
9. Johns Hopkins Ginecologia y obstetricia. *Marban* 2001 : 326-335.

10. De Cherney A, Nathan L. Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment, Ninth edition Lange Medical Books MacGraw-Hill; 2003: 894-915.
11. Crum C. Symposium Part 1: Should the Bethesda System Terminology Be used in Diagnostic Surgical Pathology ? : Point .Int J Gynecol Pathol 2002;22 (5): 5-12
12. Linnala A, von Koskull H, and Virtanen I. Isoforms of cellular fibronectin and tenascin-C in amniotic fluid. FEBS letter 1994; (337): 167-170.
13. Linnala A, Balza E, Zardi L, and Virtanen I. Human amnion epithelial cells Assemble tenescins and three fibronectin isoforms in the extracellular matrix. FEBS 1993; 317: 74-78.
14. Labat-Robert J. Fibronectin in malignancy Effect of aging. Seminars in Cancer Biology 2002; 12:187-195.
15. Nicolo G, Salvi S. and Oliveri G. Expression of tenascin and of the ED-B containing oncofetal fibronectin isoform in human cancer. Cell Differentiation and Development 1990; 32: 401-408.
16. Menzin A, Loret De Mola R, Wang C, and Feinberg R. Oncofetal fibronectin and ovarian cancer. Journal of the Society for Gynecologic Investigation, 1995;2:231.
17. Brenner W, Grob S, Steinbach, Horn S, Hohenfellner and Thuroff J. Differential inhibition of renal cancer cell invasion mediated by fibronectin, collagen IV and laminin. Cancer Letters 2000;155:199-205.

18. Ioachim E, Charchanti A, Briasoulis E, et al. Immunohistochemical expression of extracellular matrix components tenascin, fibronectin, collagen type IV and laminin in breast cancer: their prognostic value and role in tumor invasion and progression. *European Journal of Cancer* 2002; 38: 2362-2370.
19. Morgan M, Saba S. and Gower W. Fibronectin influences cellular proliferation and apoptosis similarly in LNCaP and PC-3 prostate cancer cell lines. *Urologic Oncology* 2000; 5: 155-159.

11 Tablas

Resultados de las pruebas de fibronectina oncofetal

Determinación de fibronectina	Lesiones premalignas y malignas de cervix	Lesiones descartadas	Casos controles
Fibronectina positivas	8	1	0
Fibronectinas negativas	0	5	6

Relacion de pacientes estudiados con lesiones confirmadas por histologia

# de paciente	Edad	Diagnóstico	Fibronectina
1	20	NIC II	positiva
2	30	NIC II	positiva
3	36	NIC III	positiva
4	38	CACU	positiva
5	46	NIC III	positiva
6	53	CACU	positiva
7	62	NIC II	positiva
8	73	CACU	positiva

Proporcion de lesiones premalignas y malignas encontradas.

Diagnóstico	Porcentaje
NIC II	37.5 % (3/ 8)
NIC III	25 % (2/ 8)
CACU	37.5 % (3/ 8)