



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“RECURRENCIA DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL
CERVICAL 1 EN PACIENTES TRATADAS CON
CRIOTERAPIA”**

TESIS DE GRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. MARISOL AVITIA RUBIO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“RECURRENCIA DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL
CERVICAL 1 EN PACIENTES TRATADAS CON
CRIOTERAPIA”**

TESIS DE GRADO

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DRA. MARISOL AVITIA RUBIO

Dra. Elba Vázquez Pizaña

Jefe del Departamento de Enseñanza, Investigación
y Capacitación del HIES

Dr. Luis Antonio González Ramos

Director General
Hospital Infantil Estado de Sonora

Dr. Felipe Arturo Méndez Velarde

Profesor Titular del Curso UNAM de Ginecología y Obstetricia

Dr. Edmundo Cano Salazar

Director de Tesis

Medico Adscrito Ginecología y Obstetricia
Clínica de Colposcopia

Dra. María Mercedes Rosas Coronado

Asesor de Tesis

Medico Adscrito Ginecología y Obstetricia

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2015

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis papas Sergio y Beatriz por apoyarme siempre, por ser mi gran ejemplo de vida, mi fortaleza sin ustedes jamás hubiera podido llegar hasta este momento mucha gracias este logro también de ustedes, gracias por no soltarme nunca y estar para mí en los momentos más difíciles y también en los mejores. Los amo papas.

Alan: gracias por tu infinita paciencia, por tu tierna compañía y tú inagotable apoyo, gracias por compartir tu vida conmigo y ser mi compañero de vida.

A mis hermanos Sergio y Rosella por apoyarme y siempre estar ahí cuando los necesito por ser siempre ser mi fuerza.

A mis amigas Eva, Gaby, Rosela, Tere, Olga, Caro, Karla, Silvia, Carlos, Adrian, por nunca dejarme sola, apoyarme y ser parte de mi vida.

A mis amigos, compañeros y nueva familia formada durante la residencia que son y serán siempre una parte importante durante mi formación los quiero mucho y siempre los llevare en mi corazón.

A mis maestros por su tiempo y dedicación gracias por su ayuda, enseñanza y apoyo incondicional muchas gracias por todo.

Gracias a Dios por permitirme llegar hasta este momento y tener a todas estas personas en mi vida.

INDICE

1. Introducción.....	5
2. Resumen.....	6
3. Planteamiento del problema.....	7
4. Marco Teórico.....	9
5. Objetivos	18
a. General.....	18
b. Específicos.....	18
6. Hipótesis.....	19
7. Justificación.....	20
8. Material y métodos.....	21
9. Resultados.....	27
10. Discusión.....	49
11. Conclusiones.....	51
12. Anexos.....	52
13. Bibliografía.....	53

INTRODUCCIÓN.

Las enfermedades preinvasivas del cérvix, son todas aquellas lesiones que preceden al cáncer invasor, también denominadas enfermedades o lesiones precursoras o premalignas. Estas lesiones se caracterizan microscópicamente por una serie de manifestaciones que van de la atipia celular a diversos grados de displasia o neoplasia intraepitelial cervical (NIC), antes de progresar a carcinoma invasor⁽¹⁻³⁾.

Se clasifica de acuerdo a la afección del epitelio y su espesor, y existen diferentes nomenclaturas para designar el daño al epitelio⁽⁴⁾.

En México, el cáncer cervicouterino fue la primera causa de muerte hasta el año 2005, a partir de 2006 es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres mexicanas^(5,6). Se ha identificado al virus del papiloma humano (VPH), como la causa principal y necesaria del cáncer cerviouterino⁽⁶⁾.

La mayoría de las pacientes con NIC presentan lesiones asintomáticas, dentro de los estudios diagnósticos para las lesiones preinvasivas del cuello uterino se encuentran la citología cervicovaginal, la colposcopia. El estudio histopatológico mediante biopsia es la prueba definitiva para la confirmación diagnóstica⁽⁷⁻⁹⁾.

Las modalidades de tratamiento para la enfermedad cervical dependerán de la edad de la paciente, tipo de lesión, gestación, inmunidad, estado posmenopáusico. En todos los casos, el tratamiento se deberá individualizar, teniendo como opción los procedimientos ablativos y los procedimientos por escisión⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

RESUMEN

Título: Recurrencia de neoplasia Intraepitelial I en pacientes tratadas con crioterapia

Introducción: Las enfermedades preinvasivas del cérvix, preceden al cáncer invasor. El tratamiento depende de edad, lesión, gestación. El tratamiento se deberá individualizar, teniendo como opción los procedimientos ablativos y los procedimientos por escisión.

Objetivos: Identificar cual es la Recurrencia de NIC 1 en mujeres tratadas con Crioterapia en el período de Enero 2010 a Diciembre 2013 e Identificar si los factores de riesgo se encuentran presentes en las pacientes con recurrencia.

Material y métodos: estudio retrospectivo transversal, realizado en el Hospital de la Mujer del Estado de Sonora a mujeres con diagnóstico de NIC I tratadas con crioterapia de enero del 2010 a diciembre 2013, se incluyeron mujeres de 15 a 45 años de edad, colposcopia satisfactoria. Se empleó estadística Y programa Stata.

Resultado: la edad promedio de presentación de NIC1 en pacientes estudiadas del HIMES fue de 28 años con una media de edad de (29.1 +- 7.5), con recurrencia de 31.58%, la tasa de curación 68.42%.

Conclusión: En el Hospital de la Mujer del Estado de Sonora de tiene una recurrencia de 31.58% en pacientes con diagnóstico de NIC 1 tratadas con crioterapia, los factores de riesgo son importantes y se presentan para la aparición de NIC 1 más no para la recurrencia de la misma.

PALABRAS CLAVE: neoplasia intraepitelial cervical, crioterapia

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante los últimos 40 años, diversos programas para la detección del Cáncer Cervicouterino se realizan a nivel mundial, sin embargo; continúa siendo un problema de salud pública muy importante en países pobres.

Cada año ocurren 235,000 muertes por este tipo de cáncer en el mundo ⁽¹²⁾ y uno de los índices más altos encuentran en Latinoamérica y el Caribe, donde más de 25 000 mujeres mueren anualmente por este tipo de neoplasia ⁽¹³⁾ y donde las tasas de mortalidad han permanecido constantes durante los últimos 30 años ⁽¹⁴⁾

La neoplasia intraepitelial cervical corresponde a las alteraciones celulares que ocurren en el epitelio que cubre estos órganos. Es ampliamente conocido que los cambios celulares en este epitelio se gradúan de acuerdo con la importancia de los mismos y que son asimismo concordantes tanto en evolución a un cáncer como en pronóstico a largo plazo ^(12,15,16).

Para el diagnóstico preciso, y por ende para tener éxito en el tratamiento, debe existir una correlación adecuada entre la citología, la colposcopia y la histología. En el tratamiento de esta lesión es que se tiene la ventaja de modificar la evolución de la enfermedad y, de esta manera, inferir en el pronóstico a largo plazo.

Se ha implementado múltiples métodos ablativos, como son: la crioterapia, la coagulación fría, la vaporización con láser y la electrocirugía, que destruyen el tejido cervical anormal en el 85-90% con una tasa de curación de 87,5% ± 5; en diversos estudios sólo el 10-15% persiste o recurren a pesar de tratamiento, siendo necesario otro tratamiento adicional luego de una reevaluación mediante colposcopia y biopsia.

El Hospital Integral del Estado de Sonora, atiende a la mayor parte de la población femenina de nuestro estado, por lo tanto nos hacemos la siguiente pregunta de investigación

¿CUÁL ES LA RECURRENCIA DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL EN PACIENTES TRATADAS CON CRIOTERAPIA DE LA CLÍNICA DE DISPLASIA, QUE ACUDEN AL HOSPITAL INTEGRAL DE LA MUJER DEL ESTADO DE SONORA?

MARCO TEORICO.

El cáncer invasor del cuello uterino viene precedido generalmente por una larga fase de enfermedad preinvasora. Esto se caracteriza microscópicamente por una serie de manifestaciones que van de la atipia celular a diversos grados de displasia o neoplasia intraepitelial cervical (NIC o CIN, según sus siglas en inglés) antes de progresar a carcinoma invasor.

El concepto de precursores del cáncer cervicouterino se remonta al final del siglo XIX, cuando se reconocieron zonas de cambios epiteliales atípicos no invasores en muestras de tejidos adyacentes a cánceres invasores ⁽¹⁷⁾.

El término carcinoma *in situ* (CIS) se introdujo en 1932 para denotar las lesiones en las cuales las células carcinomatosas indiferenciadas abarcaban todo el espesor del epitelio, sin interrumpir la membrana basal ⁽¹⁸⁾. Posteriormente se comunicó la asociación entre CIS y cáncer invasor del cuello uterino. El término displasia se introdujo a fines de los años cincuenta para designar la atipia epitelial cervical intermedia entre el epitelio normal y el CIS ⁽¹⁹⁾.

La displasia se categorizó en tres grupos —leve, moderada y pronunciada— según el grado de afectación de la capa epitelial por las células atípicas. Posteriormente, por largos años, las lesiones precancerosas cervicales se notificaron usando las categorías de displasia y CIS, todavía ampliamente empleadas en muchos países en desarrollo.

Clasificar separadamente la displasia y el CIS fue arbitraria, debido a la base de los resultados de algunos estudios de seguimiento de mujeres con esas lesiones. Se observó que algunos casos de displasia retrocedían, algunos persistían y otros progresaban a CIS. Una correlación directa entre progresión y grado histológico. Estas observaciones condujeron al concepto de un solo proceso mórbido continuo

en el que el epitelio normal evoluciona a lesiones epiteliales precursoras y a cáncer invasor. Sobre la base de dichas observaciones, en 1968 se introdujo el término de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) para denotar las múltiples posibilidades de atipia celular confinada al epitelio. La NIC se dividió en los grados 1, 2 y 3 ⁽²⁰⁾. NIC 1 correspondía a la displasia leve, NIC 2 a la displasia moderada y NIC 3 a la displasia grave y al CIS.

En los años ochenta fueron reconociéndose cada vez más alteraciones anatomopatológicas como la atipia coilocítica o condilomatosa asociada con la infección por virus del papiloma humano (VPH). Los coilocitos son células atípicas con una cavitación o halo perinuclear en el citoplasma, que indica cambios citopáticos debidos a la infección por el VPH. Esto condujo al desarrollo de un sistema histológico simplificado en dos grados.

En 1990 se propuso una terminología histopatológica basada en dos grados de la enfermedad: NIC de bajo grado, que comprendía las anomalías compatibles con atipia coilocítica y las lesiones NIC 1, y NIC de alto grado que comprendía NIC 2 y NIC 3. Se consideró que las lesiones de alto grado eran precursoras ciertas del cáncer invasor ⁽²¹⁾.

En 1988, el Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. convocó un seminario para proponer un nuevo esquema de presentación de los resultados de la citología cervical ^(22, 23). Las recomendaciones hechas entonces y su revisión en un segundo seminario celebrado en 1991 fueron denominadas Sistema Bethesda (TBS) (informe del taller del Instituto Nacional del Cáncer, 1992). La característica principal del TBS fue la creación del término “lesión intraepitelial escamosa” (LIE), con dos grados: lesiones de bajo grado (L-LIE) y lesiones de alto grado (H-LIE). La clasificación TBS combina los cambios condilomatosos planos (VPH) y la NIC

de bajo grado (NIC 1) en L-LIE, mientras el H-LIE abarca los NIC más avanzados, NIC 2 y NIC 3. Se empleó el término lesión para recalcar que los cambios morfológicos en los cuales se basa un diagnóstico no necesariamente significan proceso neoplásico.

Características clínicas de la NIC

No existen síntomas específicos ni características clínicas que indiquen la presencia de NIC. Sin embargo, muchas de estas lesiones pueden aparecer blancas tras aplicar ácido acético al 3-5% y ser yodonegativas después de aplicar Lugol, pues el epitelio de la NIC contiene escaso o ningún glucógeno.

Diagnóstico y clasificación de la NIC por la citología

La NIC puede detectarse por examen microscópico de las células cervicales en un frotis teñido por la técnica de Papanicolaou. En estas preparaciones citológicas, se evalúan los cambios de cada célula para el diagnóstico y la clasificación de NIC. En cambio, el examen histológico de los tejidos permite examinar otras características. Evaluar citológicamente la NIC basándose en los cambios nucleares y citoplasmáticos suele ser muy difícil.

La hipertrofia nuclear y los cambios de tamaño y forma son características constantes de todas las células displásicas. La hiperchromasia es otra característica destacada. Las células displásicas siempre presentan distribución irregular de la cromatina, como en grumos. Los núcleos anormales en las células superficiales o intermedias indican una NIC de bajo grado, mientras que la anomalía de los núcleos de células parabasales y basales indica NIC de alto grado. El tamaño del núcleo respecto de la cantidad relativa de citoplasma

(relación núcleo/citoplasma) es una de las bases más importantes para evaluar el grado de NIC. Las mayores relaciones se asocian con grados más avanzados de NIC. En general, en un frotis cervical se observan células con diversos grados de alteración, lo que conlleva bastantes dificultades y una buena dosis de subjetividad al presentar los resultados. La experiencia del citólogo es sumamente importante en el informe final.

Diagnóstico y clasificación de la NIC por la histopatología

El diagnóstico final de NIC se establece por examen histopatológico de una biopsia cervical con sacabocados o una muestra de escisión. Se valora la muestra tisular cervical si presenta NIC y en qué grado, en función de las características histológicas de diferenciación, maduración y estratificación de las células y de las anomalías de los núcleos.

Para clasificar la NIC se observa la proporción del espesor epitelial que presenta células maduras y diferenciadas. Los grados más avanzados de NIC suelen tener una mayor proporción del espesor epitelial con células indiferenciadas y solo una delgada capa superficial de células maduras, diferenciadas.

Al realizar el diagnóstico se evalúan anomalías nucleares como la dilatación, la mayor relación núcleo/citoplasma, la hiper cromasia, el polimorfismo y la variación del tamaño nuclear (anisocariosis). Conforme se incrementa la gravedad de la NIC aumenta el número de figuras mitóticas, que pueden verse en las capas epiteliales superficiales. Cuanto menos diferenciado es un epitelio, más alto es el nivel en que pueden verse figuras mitóticas. Las configuraciones anormales de las figuras mitóticas también se tienen en cuenta al establecer el diagnóstico final.

En la NIC 1 existe buena maduración, con mínimas anomalías nucleares y pocas figuras mitóticas.

Las células indiferenciadas se encuentran en las capas epiteliales más profundas (tercio inferior). Se observan figuras mitóticas, pero no muchas. Pueden verse cambios citopáticos debidos a la infección por el VPH en todo el espesor del epitelio.

La NIC 2 se caracteriza por cambios celulares displásicos restringidos sobre todo a la mitad o los dos tercios inferiores del epitelio, con anomalías nucleares más marcadas que en la NIC 1. Pueden verse figuras mitóticas en toda la mitad inferior del epitelio pueden faltar por completo o existir solo en el cuarto superficial del epitelio, con abundantes figuras mitóticas. Las anomalías nucleares aparecen en todo el espesor del epitelio. Muchas figuras mitóticas tienen formas anormales.

Etiopatogenia de la neoplasia cervical

Algunos estudios epidemiológicos han identificado varios factores de riesgo que contribuyen a la aparición de precursores del cáncer cervicouterino y del propio cáncer.

Dichos factores figuran la infección con ciertos tipos oncógenos de papilomavirus humanos (VPH), las relaciones sexuales a una edad temprana, la multiplicidad de compañeros sexuales, la multiparidad, el uso prolongado de anticonceptivos orales, el consumo de tabaco, la pobreza, la infección por *Chlamydia trachomatis*, la carencia de micronutrientes y un régimen alimentario con pocas frutas y verduras ⁽²⁴⁻²⁹⁾

Los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68 de VPH están fuertemente asociados con NIC y con cáncer invasor ⁽²⁶⁾. Se considera que la

infección persistente con uno o más de dicho tipos oncógenos causa irremediablemente neoplasia cervical (CIIC, 1995).

Walboomers *et al*⁽²⁶⁾ en un estudio de casos y controles realizado por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC, 1995) arrojó riesgos relativos (RR) que iban de 17 en Colombia a 156 en Filipinas, con un RR combinado de 60 (intervalo de confianza del 95%: 49-73) de cáncer cervicouterino. La asociación fue similar para el carcinoma escamocelular (RR: 62) y para el adenocarcinoma del cuello uterino (RR: 51). Se detectó ADN del VPH en 99,7% de 1.000 muestras evaluables de biopsia de cáncer cervicouterino obtenidas en 22 países^(26, 27) El 16 y el 18 son los principales genotipos víricos de VPH encontrados en los cánceres cervicouterinos de todo el mundo.

Varios estudios de cohorte comunican una fuerte asociación entre la infección persistente por VPH oncógenos y el riesgo elevado de NIC⁽³⁰⁻³⁸⁾

La infección por VPH se transmite por contacto sexual, por lo que los factores de riesgo están estrechamente relacionados con el comportamiento sexual (por ejemplo, número de compañeros sexuales o relaciones sexuales a una edad temprana). En la mayoría de las mujeres, las infecciones por VPH son transitorias.

La evolución natural de la infección por VPH se ha estudiado mucho.

Diversos estudios alrededor del mundo⁽³⁹⁻⁴¹⁾ que la prevalencia de la infección por VPH varía entre las diferentes regiones del mundo, suele alcanzar un máximo de 20 a 30% de las mujeres de entre 20 y 24 años de edad, y disminuye luego a 3-10% de las mayores de 30.

Cerca del 80% de las mujeres jóvenes que contraen VPH presentan infecciones transitorias que se resuelven en el espacio de 12 a 18 meses^(29, 32, 42-43).

Se cree que la infección por VPH comienza en las células basales o parabasales del epitelio metaplásico. Si la infección persiste, puede suceder que el genoma vírico se incorpore al de la célula anfitriona. La diferenciación normal y la evolución de epitelio escamoso metaplásico inmaduro a maduro puede interrumpirse como resultado de la expresión de oncoproteínas E6/E7 y de la pérdida del control del crecimiento normal. Esto puede conducir ulteriormente a la aparición de epitelio displásico anormal. Si el proceso neoplásico no se interrumpe, las lesiones tempranas de bajo grado pueden llegar a abarcar todo el espesor del epitelio. Después, la enfermedad puede atravesar la membrana basal y convertirse en cáncer invasor, extendiéndose a los tejidos y órganos circundantes. La invasión puede luego alcanzar la sangre y los vasos linfáticos, con lo cual la enfermedad puede diseminarse a los ganglios linfáticos y a órganos distantes.

Diversos estudios han abordado la evolución natural de la NIC ⁽⁴⁴⁻⁴⁸⁾, haciendo hincapié en la regresión, la persistencia y la progresión de la enfermedad. Han revelado que la mayoría de las lesiones de bajo grado son transitorias; que en la mayoría de los casos vuelven a la normalidad en plazos relativamente cortos o no progresan a formas más graves. En cambio, es mucho más probable que la NIC de alto grado se convierta en cáncer invasor, aunque también algunas de estas lesiones persisten como tales o retroceden. El intervalo medio para que los precursores progresen a cáncer invasor va de 10 a 20 años.

Tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical mediante crioterapia

Los primeros estudios de la utilidad de la crioterapia en la NIC fueron publicados en 1967, posteriormente se convirtió en una técnica popular.

De todos los tratamientos disponibles y eficaces de la NIC, la crioterapia y la escisión electroquirúrgica por asa (LEEP) son técnicas apropiadas.

Esta técnica congela el epitelio cervical utilizando una sonda de criocirugía. La destrucción de tejido se basa en lograr una temperatura de -20°C con la cristalización posterior del agua intracelular

La mayor preocupación al tratar la NIC mediante técnicas ablativas (destructoras) o exeréticas es saber si el tratamiento conseguirá erradicar toda NIC que haya invadido las criptas subyacentes al epitelio neoplásico. La posible profundidad de la afectación de la cripta aumenta con el grado de NIC.

La longitud total de la lesión es un factor que también debe considerarse. Dicha longitud es la suma de dos distancias, cada una medida desde un punto de referencia del orificio cervical externo: la distancia al borde proximal (en dirección al conducto, o dentro de él) y la distancia al borde distal (el más alejado del conducto) de la lesión. La longitud promedio es 7,5 mm (entre 2 y 22 mm); entre 85% y 90% de las lesiones son enteramente visibles por fuera de la zona de transformación ⁽⁴⁹⁾. Menos del 5% de las pacientes presentan implicación vaginal.

Diversos ensayos controlados aleatorizados (ECA) indican que las tasas de curación después de una aplicación de crioterapia son de aproximadamente 90%. Las tasas de curación disminuyen en general con grados mayores de NIC. Según se comprobó, las tasas de curación de la crioterapia por grado de NIC fueron relativamente uniformes y oscilaron entre 86,0 y 94,6% respecto a todos los grados, entre 90,9 y 100,0% respecto a las lesiones NIC de grado 1, entre 75,0 y 95,9% respecto a las lesiones NIC de grado 2 y entre 71,0 y 91,7% respecto a las lesiones NIC de grado 3.

En cuanto a la NIC 1, la medida estadística de síntesis de las tasas de curación fue de $87,5\% \pm 5,1$ respecto a la crioterapia y $84,7\% \pm 5,9$ respecto al tratamiento mediante ablación con láser.

Singh et al. reportó la tasa de curación después de la crioterapia fue de 79,1% en todas las lesiones; 86,7% en las lesiones NIC 1; 64,7% en las lesiones NIC 2 y 80,0% en las lesiones NIC 3⁽⁵⁰⁾.

Yliskoski et al., la tasa de curación después de la crioterapia fue de 56,8% en todas las lesiones; 53,6% en la NIC 1 y 66,7% en la NIC 2⁽⁵¹⁾.

La limitación principal de la crioterapia es que no sirve para tratar las lesiones que no están totalmente ubicadas en el exocérnix, sino que afectan al conducto cervical. En cambio, la LEEP permite extirpar adecuadamente la mayoría de las lesiones cervicouterinas, independientemente de la afectación del conducto.

Fracaso de la crioterapia

El tratamiento fracasa en cerca del 5 al 10% de las mujeres, como se comprueba en el primer año de seguimiento. Estas lesiones persistentes, locales o multifocales son más probables cuando la lesión original ha sido amplia. Para descartar el carcinoma invasor no sospechado, es aconsejable biopsiar todas las lesiones persistentes y volver a tratar con crioterapia, LEEP o conización en frío, según convenga.

La evaluación de seguimiento puede llevarse a cabo entre los 9 y 12 meses posteriores, y consistirá en exámenes como la citología o la IVA y la colposcopia. A las mujeres sin neoplasia se las puede orientar a un programa de tamizaje o a seguimiento después de 3 ó 5 años.

OBJETIVOS

General:

- Identificar cual es la Recurrencia de la Neoplasia Intraepitelial Cervical I (NIC 1) , en mujeres tratadas con Crioterapia que acuden a la Clínica de Displasia del Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora, durante el período de Enero del 2010 a Diciembre del 2013.

Específicos:

- Conocer las características clínicas de las pacientes que acuden a la Clínica de Displasias del HIMES.
- Identificar si los factores de riesgo (tabaquismo, múltiples parejas sexuales, inicio temprano de la vida sexual) se encuentran presentes en las pacientes con recurrencia.

HIPOTESIS.

HIPOTESIS ALTERNA.. Los factores de riesgo condicionan a recurrencia de NIC 1, cuando fueron tratadas por Crioterapia.

HIPOTESIS NULA .Los factores de riesgo, no condicionan a recurrencia de NIC 1, cuando fueron tratadas por Crioterapia.

JUSTIFICACION.

Magnitud. Al conocer si los factores de riesgo son determinantes en la recurrencia de la Neoplasia intraepitelial cervical, nos permitirá establecer planes de tratamiento diferentes al establecido, en donde la literatura mundial establece que las pacientes con NIC 1 tratadas con crioterapia tienen de un 10-15% de recurrencia.

Trascendencia. La intención primordial es determinar si los factores de riesgos reportados a nivel mundial son similares a los que encontraremos en nuestra población y así determinar una medida de atención más oportuna y un plan estratégico de tratamiento para evitar la recurrencia.

Factibilidad. Este estudio es factible en función de que se cuenta con pacientes que acuden a la Clínica de Displasias del Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora.

Viabilidad. El estudio que se pretende realizar, es viable en función que se cuenta con el conocimiento científico del Asesor de tesis y con la participación del personal de salud que atiende la Clínica de Displasias.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Transversal, retrospectivo.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes con Dx. De Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 1, que acuden a la Clínica de Displasia del Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora, durante el período de Enero del 2010 a Diciembre del 2013.

UNIDAD DE ANALISIS Y OBSERVACIÓN

Pacientes con Dx de Neoplasia intraepitelial Cervical (NIC 1) que fueron tratadas en la Clínica de displasia, y que fueron sometidas a Crioterapia en el HIMES, durante el período comprendido de Enero del 2010 a Diciembre del 2013.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Muestreo no probabilístico por conveniencia tipo censo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico histológico de Neoplasia intraepitelial Cervical NIC 1, con colposcopia satisfactoria y positiva para lesión.

- Pacientes que recibieron como parte del tratamiento inicial Crioterapia en la Clínica de Displasia del HIMES sin haber recibido otro tratamiento de otro tipo.
- Pacientes entre las edades de 15 a 45 años.
- Pacientes que cuenten con expediente completo y que fueron atendidas en el HIMES.
- Pacientes que en su control post crioterapia fue anormal comprobado por biopsia.

Criterios de no inclusión

- Pacientes con diagnóstico histológico de Neoplasia intraepitelial Cervical de otro grado.
- Pacientes que recibieron tratamiento en otra Unidad y posteriormente fueron remitida a la Clínica de Displasia del HIMES.
- Pacientes que en su control post crioterapia fue normal comprobado por biopsia.

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Edad
- Multiparidad
- Inicio temprano de la vida sexual
- Múltiples parejas sexuales
- Tabaquismo

VARIABLES DEPENDIENTES

- Neoplasia intraepitelial cervical grado 1

- **DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES**

Variable	Definición Operacional	Tipo de Variable	Unidad de medición	de	Tratamiento estadístico
Edad	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el momento de la evaluación	Cuantitativa continua	Años		Promedio Desviación estándar Proporciones
Multiparidad	Número de embarazos	Cuantitativa continua	1 2 3 4 o más		Promedio Desviación estándar Proporciones
Inicio de vida sexual activa	Edad a la que tuvo su primer relación sexual	Cualitativa Nominal	< 15 años 15-20 años 20-25 años 25-30 años >30 años		Proporciones
Múltiples parejas sexuales	Número de personas con la que ha mantenido relaciones sexuales	Cualitativa	Si No		Proporciones
Crioterapia	Tratamiento realizado con óxido nítrico en clínica de displasia	Cualitativa nominal	Si No		proporciones
Tabaquismo	Presenta el hábito de fumar tabaco	Cualitativa dicotómica	Si No		Proporciones
	,				

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de transversal retrospectivo en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora, previa aprobación del comité local de investigación en salud hospitalario.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

La captura de la información se realizó en un formato de Word diseñado para el presente proyecto. Una vez completadas las hojas de captura fueron vaciadas en una hoja de Excel para su análisis. El análisis estadístico se realizó empleando el programa Microsoft Office Excel 2013. Se empleó estadística descriptiva que incluye medidas de tendencia central (promedios, rangos) y de dispersión (desviación estándar) para las variables cuantitativas y porcentajes para las variables cualitativas. Y programa Stata para gráficas y porcentajes.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente proyecto estuvo apegado a los principios emanados de la 18a Asamblea médica de Helsinki, Finlandia en 1964 y de las modificaciones hechas por la propia asamblea en Tokio, Japón en 1975 en donde se contempla la investigación médica. Así como a la Ley General de Salud en materia de investigación científica. Por ser un estudio cohorte retrospectivo se consideró una investigación sin riesgo por lo cual no requirió de carta de consentimiento bajo información, de acuerdo a los artículos 17 a 23 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos físicos: Archivo hospitalario y archivo del HIMES

Recursos financieros: El proyecto se llevó a cabo con recursos propios del investigador y con los disponibles en el HIMES.

Recursos humanos: Un médico residente, un médico asesor adscrito al HIMES

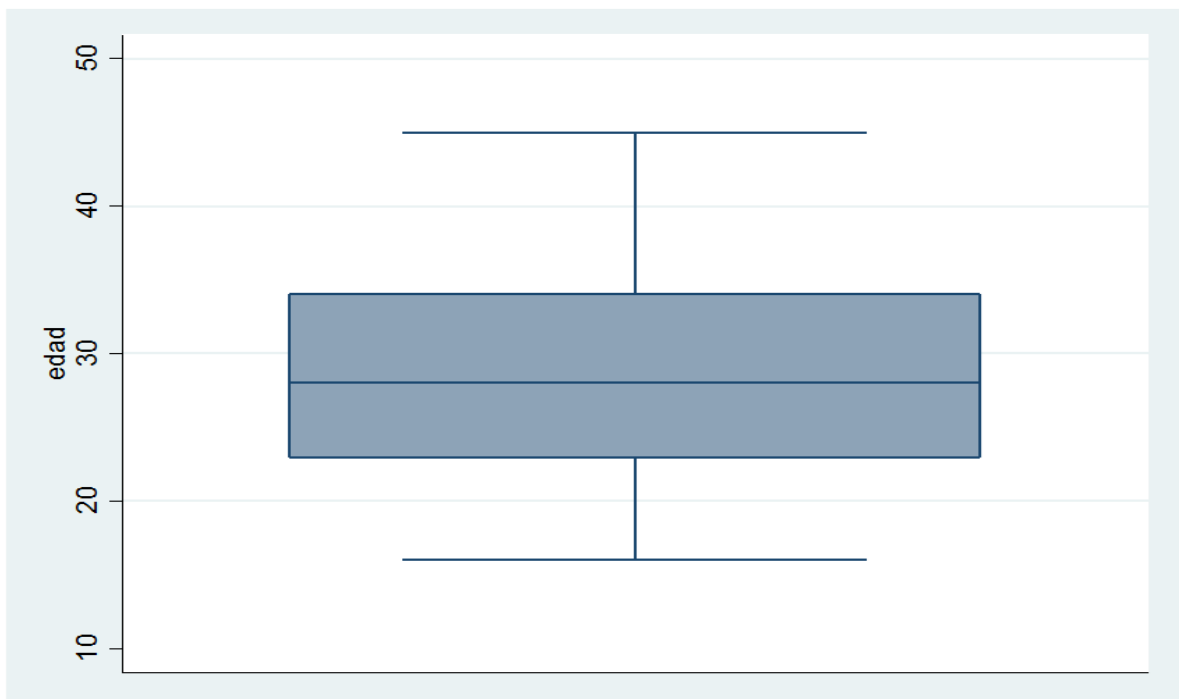
Recursos Materiales: Papelería, equipo de cómputo, bases de datos para el vaciado de datos, archivo clínico mediante expediente físico y electrónico.

RESULTADOS

En el presente estudio realizado en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora, el cual se realizó de manera retrospectiva por medio de la captura de expedientes del periodo establecido de enero 2010 a diciembre del 2013 de pacientes con diagnóstico del NIC I; obteniéndose un total de 76 pacientes con dicho diagnóstico manejadas con crioterapia se encontró lo siguiente:

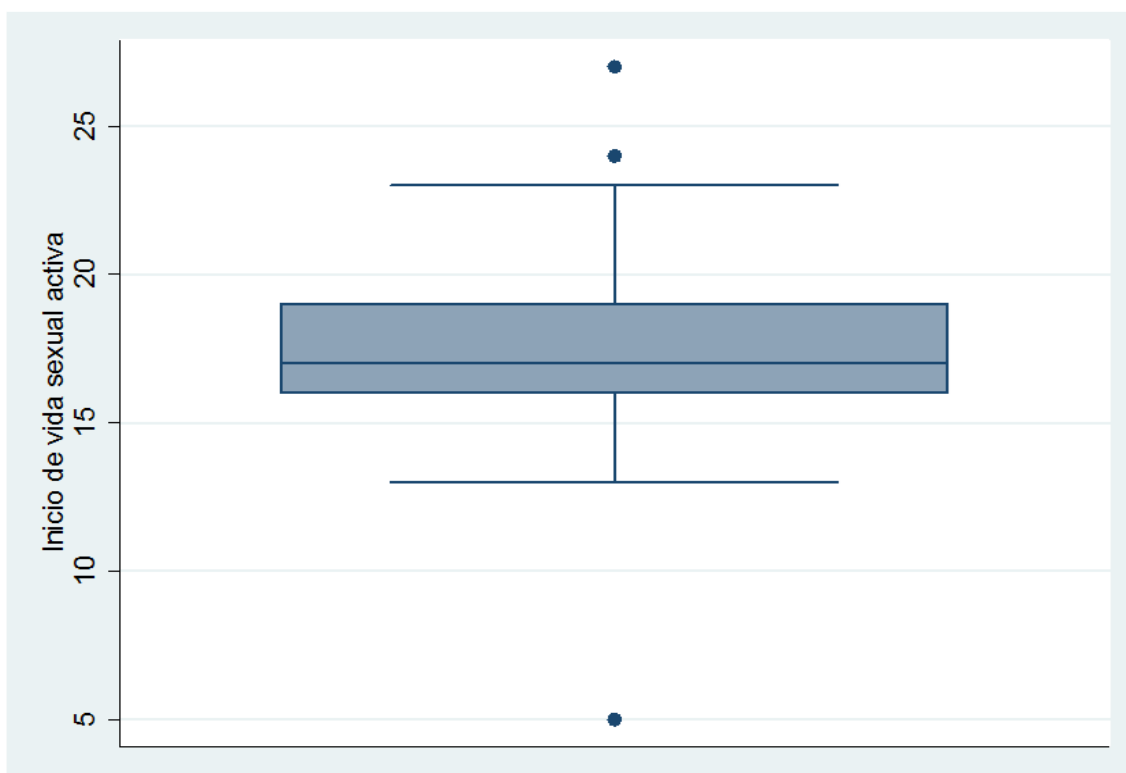
Del total de $n=76$ se observó una media de edad de 29.10 años con una desviación estándar de ± 7.51 años, observándose la menor edad de 16 años y la mayor de 45 años, con una moda de 28 años. (Gráfica 1)

1. Gráfica de distribución de edad de las pacientes



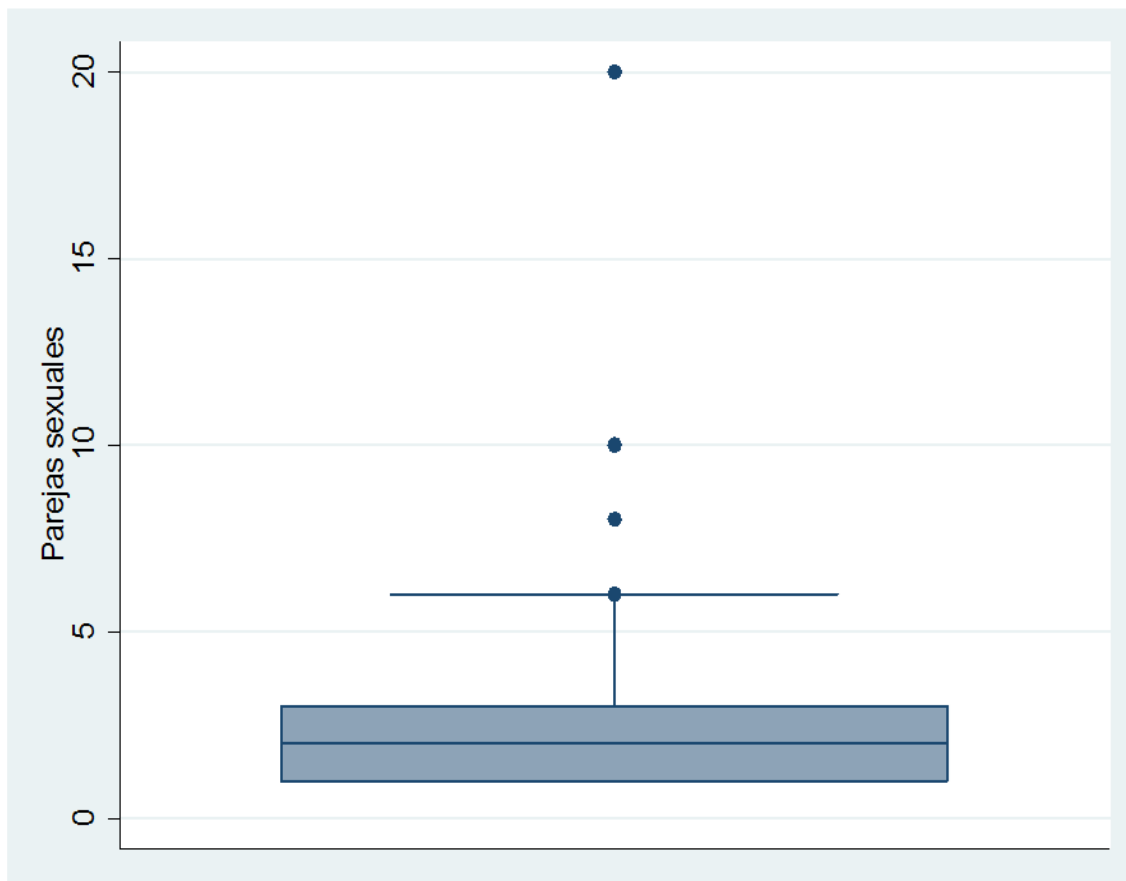
En cuanto al inicio de vida sexual activa se observa una edad media de inicio de 17.58 años con una desviación estándar de ± 3.11 años; con una edad mínima de 5 años y edad máxima de 27 años. (Gráfica 2)

2. Gráfica de distribución de inicio de vida sexual activa por edad



En cuanto al número de parejas sexuales se observó una media de 2.97 compañeros sexuales con una desviación estándar de ± 3.27 compañeros con un mínimo de parejas de 1 y un máximo de 20 compañeros. (Gráfica 3)

3. Gráfica de distribución por número de parejas sexuales



Se encontró que por distribución de rangos de edad y frecuencia de NIC I; se observó para rango de 15 a 19 años un porcentaje de 10.53% (n=8), 20 a 29 años un porcentaje de 47.37% (n=36), 30 a 39 años 34.21% (n=26) y por último pacientes mayores de 40 años representando el 7.89% (n=6), observándose que el rango de edad con mayor porcentaje de pacientes es el que corresponde a 20 a 29 años. (Gráfica 4, Tabla 1)

Gráfica 4

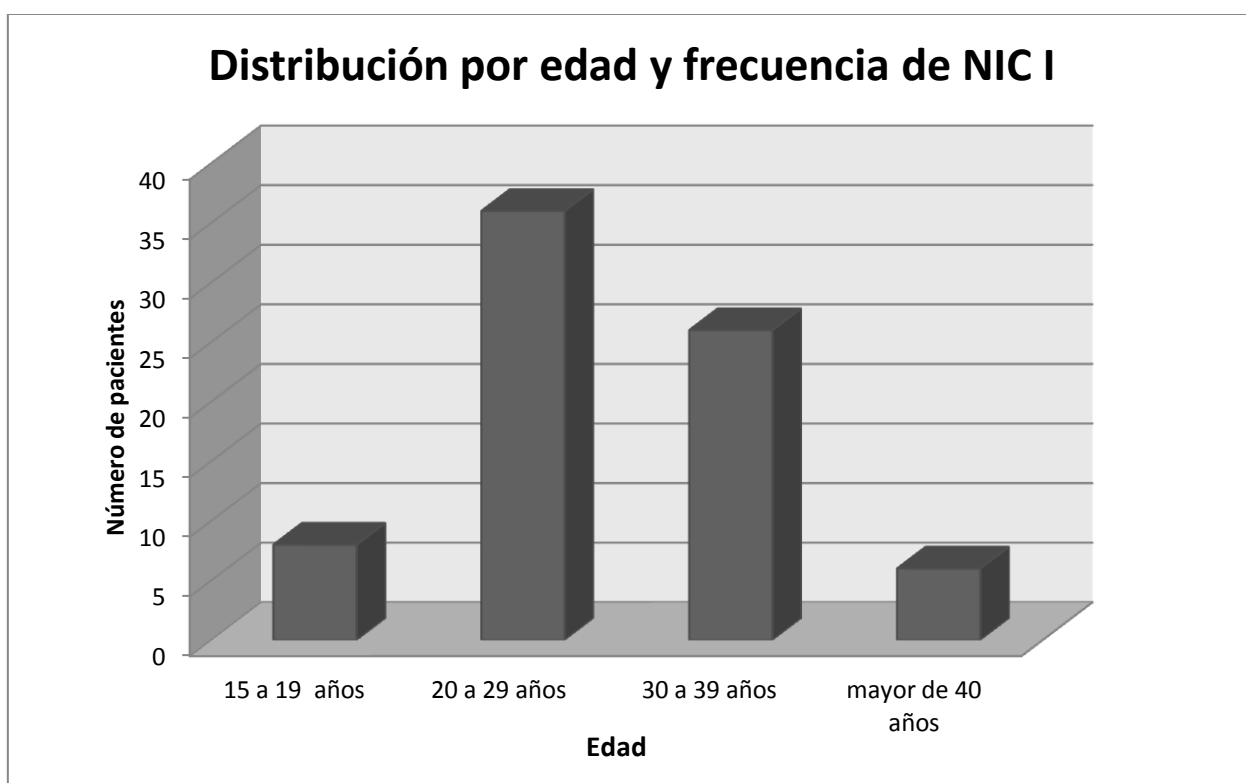


Tabla 1. Distribución por edad y frecuencia de NIC I

Edad Categorizada	Freq.	Percent	Cum.
15 a 19 años	8	10.53	10.53
20 a 29 años	36	47.37	57.89
30 a 39 años	26	34.21	92.11
>40 años	6	7.89	100.00
Total	76	100.00	

Según la paridad y frecuencia de presencia de NIC I se observó que las nuligestas presentaron 13.16% (n=10) de NIC I, las primigestas un porcentaje de 17.11% (n=13) y por último las multíparas fue el grupo en el cual se observó mayor presentación de NIC I con un porcentaje de 53% (n=53). (Gráfica 5, Tabla 2)

Gráfica 5

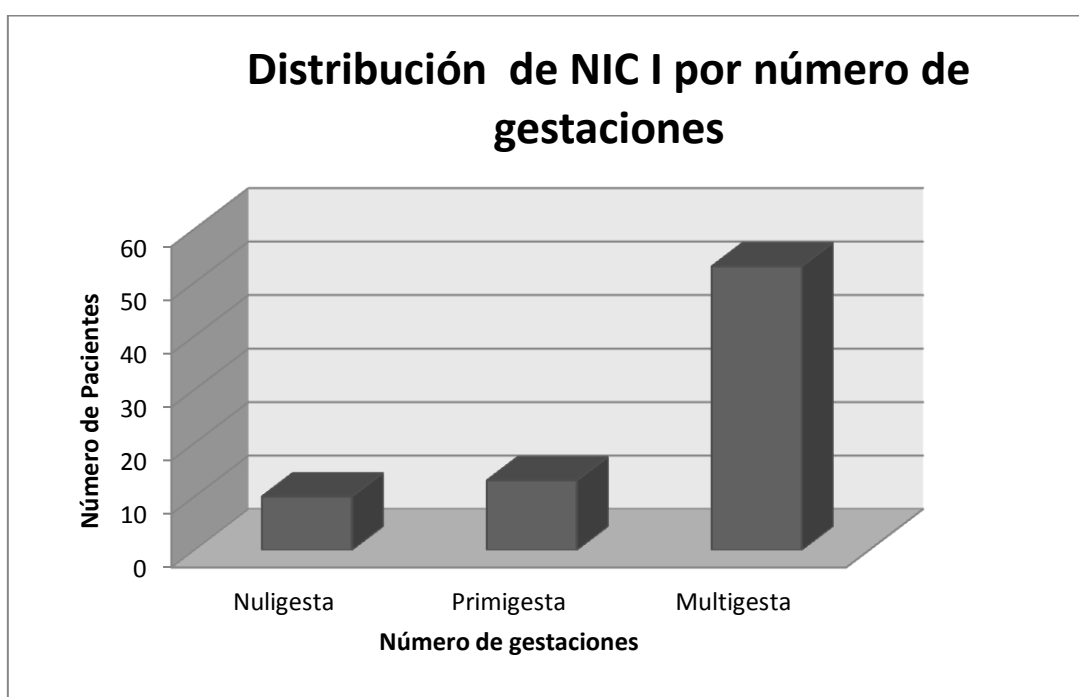


Tabla 2 . Distribución de presentación de NIC I por número de gestaciones

paridad	Freq.	Percent	Cum.
Nuligesta	10	13.16	13.16
Primigesta	13	17.11	30.26
Multigesta	53	69.74	100.00
Total	76	100.00	

Se observa que la distribución según el inicio de la vida sexual por edad y aparición de NIC I se comporta con una mayor frecuencia para el rango de edad de inicio de vida sexual establecido en 15 a 19 años con un porcentaje de 67.11% (n=51), siendo para rango menor a 14 años de 11.84% (n=9) y de 20 a 24 años porcentaje de 21.05% (n=16). (Gráfica 6. Tabla 3)

Gráfica 6

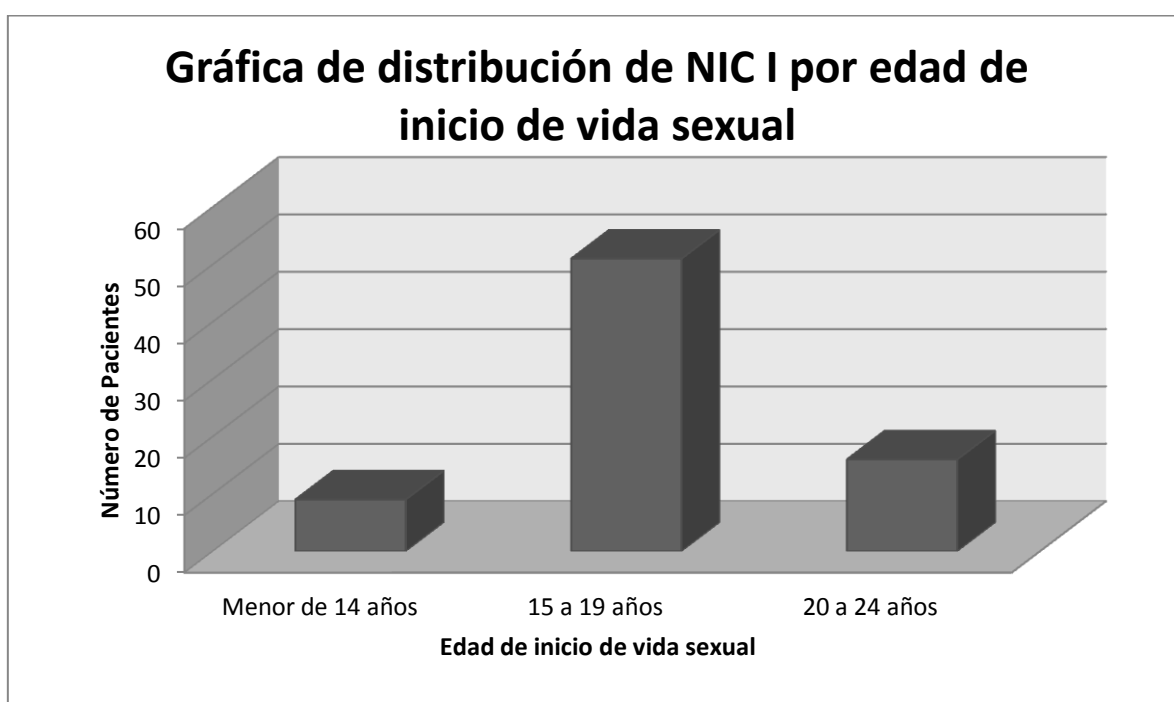


Tabla 3. Distribución de frecuencia de NIC I por edad de inicio de vida sexual activa

Inicio de vida sexual activa	Freq.	Percent	Cum.
<14 años	9	11.84	11.84
15 a 19 años	51	67.11	78.95
20 a 24 años	16	21.05	100.00
Total	76	100.00	

En cuanto al número de parejas y frecuencia de NIC I se observa que hay mayor frecuencia en las pacientes que se encuentran en el grupo de 1 a 2 parejas con una porcentaje de 60.53% (n=46), comparado con 3 a 5 parejas fue de 30.26% (n=23) y por último mayor a 6 parejas es de 9.21% (n=7). (Gráfica 7.

Tabla 4)

Grafica 7

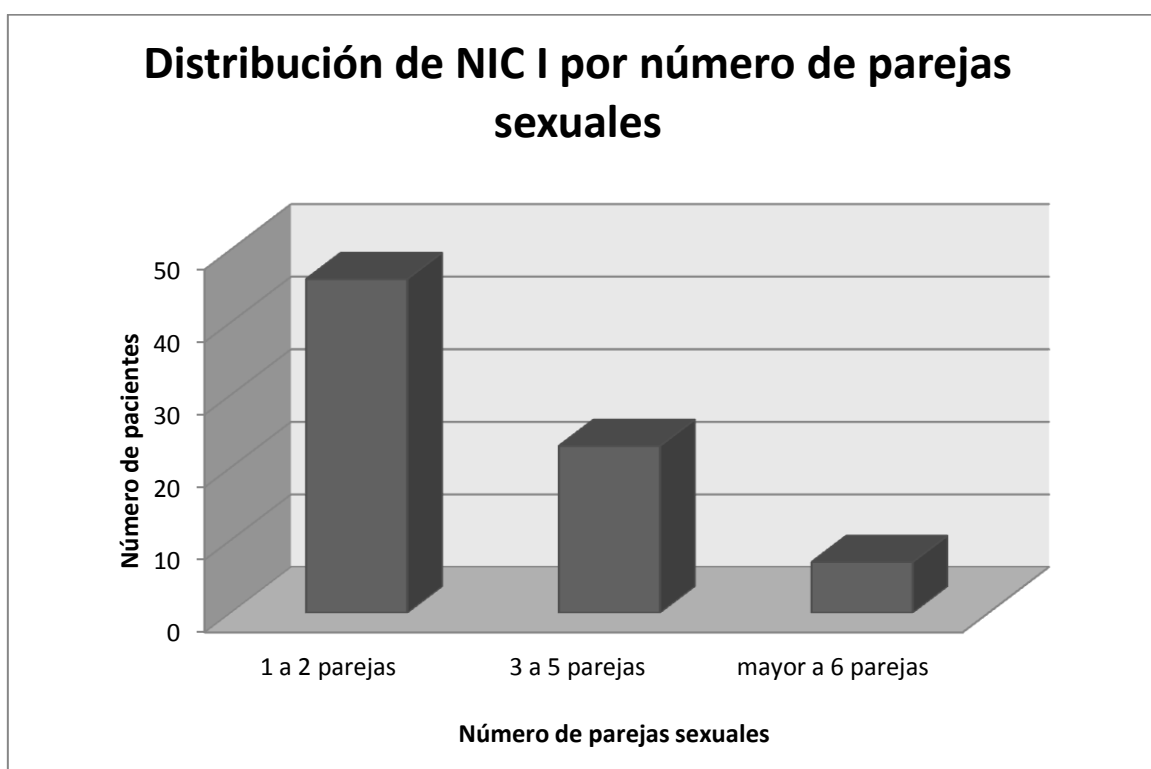


Tabla 4. Distribución de frecuencia de NIC I según el número de parejas sexuales

Parejas sexuales	Freq.	Percent	Cum.
1 a 2	46	60.53	60.53
3 a 5	23	30.26	90.79
6 o más	7	9.21	100.00
Total	76	100.00	

Se observó que según el tipo de pareja sexual es decir si el compañero por hábitos sexuales se clasifica como de alto riesgo o bajo riesgo; encontrándose que en la pareja de bajo riesgo hubo mayor presentación de NIC I representado el 56.58% (n= 43); mientras que en el grupo de alto riesgo presento 43.42% (n= 33). (Gráfica 8. Tabla 5)

Gráfica 8

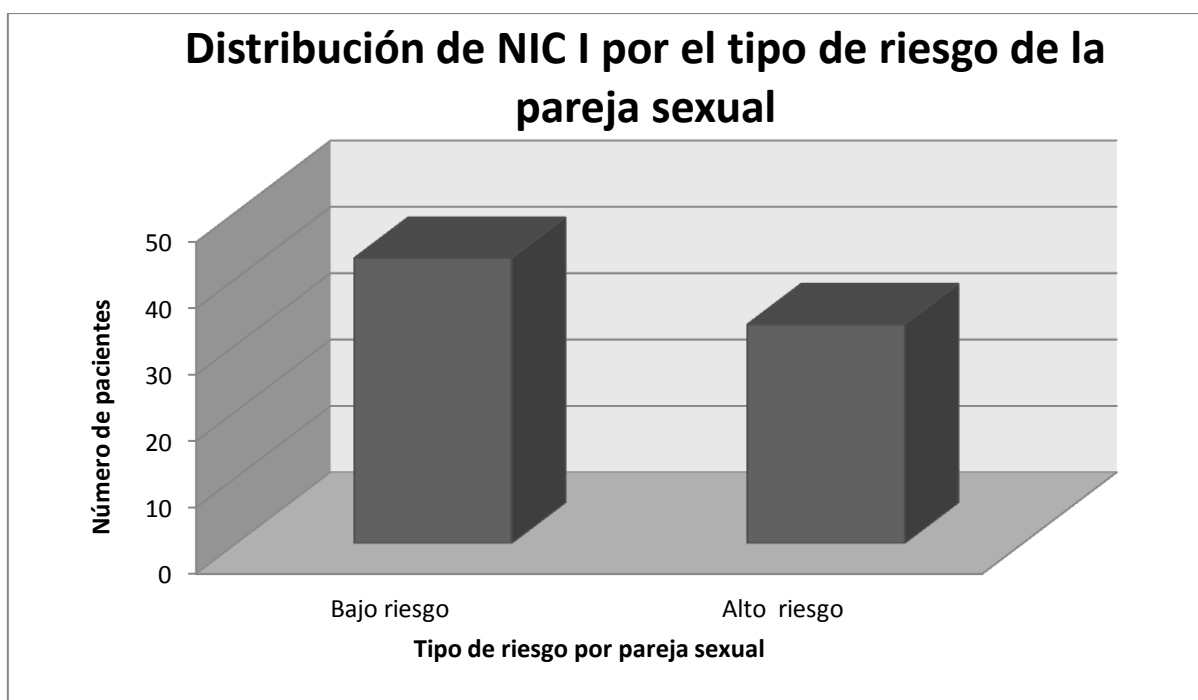


Tabla 5. Distribución de frecuencia de pacientes con NIC I y el tipo de riesgo de la pareja sexual

Riesgo de pareja sexual	Freq.	Percent	Cum.
Bajo riesgo	43	56.58	56.58
Alto riesgo	33	43.42	100.00
Total	76	100.00	

En cuanto a la frecuencia de NIC I y el hábito de tabaquismo se encontró que las pacientes fumadoras representan el 43.42% (n=33) mientras que en las que no tienen dicho hábito se asoció a la presentación de NIC I en un 56.58% (n=43).

(Gráfica 9. Tabla 6)

Gráfica 9

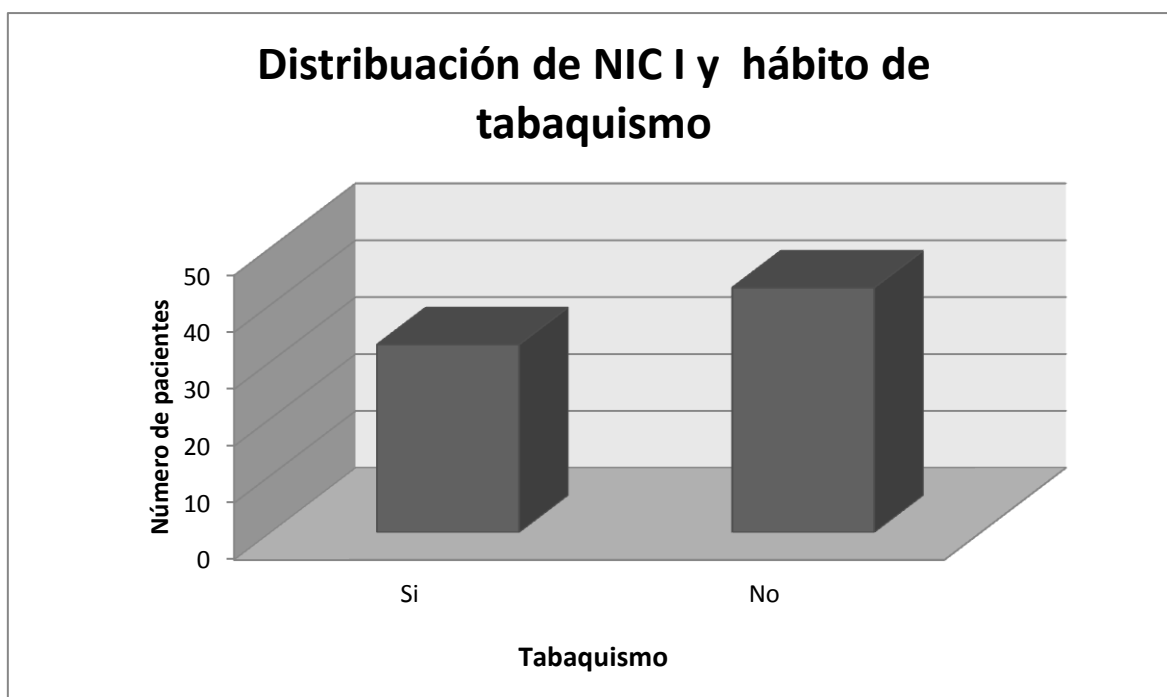


Tabla 6. Distribución de frecuencia de NIC I y tabaquismo

tabaquismo	Freq.	Percent	Cum.
Si	33	43.42	43.42
No	43	56.58	100.00
Total	76	100.00	

Según la distribución de NIC I por estar asociado a presentación de condilomatosis se observó que el 89.47% (n=68) no se relacionó con presencia de condilomatosis, mientras que el 10.53% (n=8) sí. (Gráfica 10. Tabla 7).

Gráfica 10

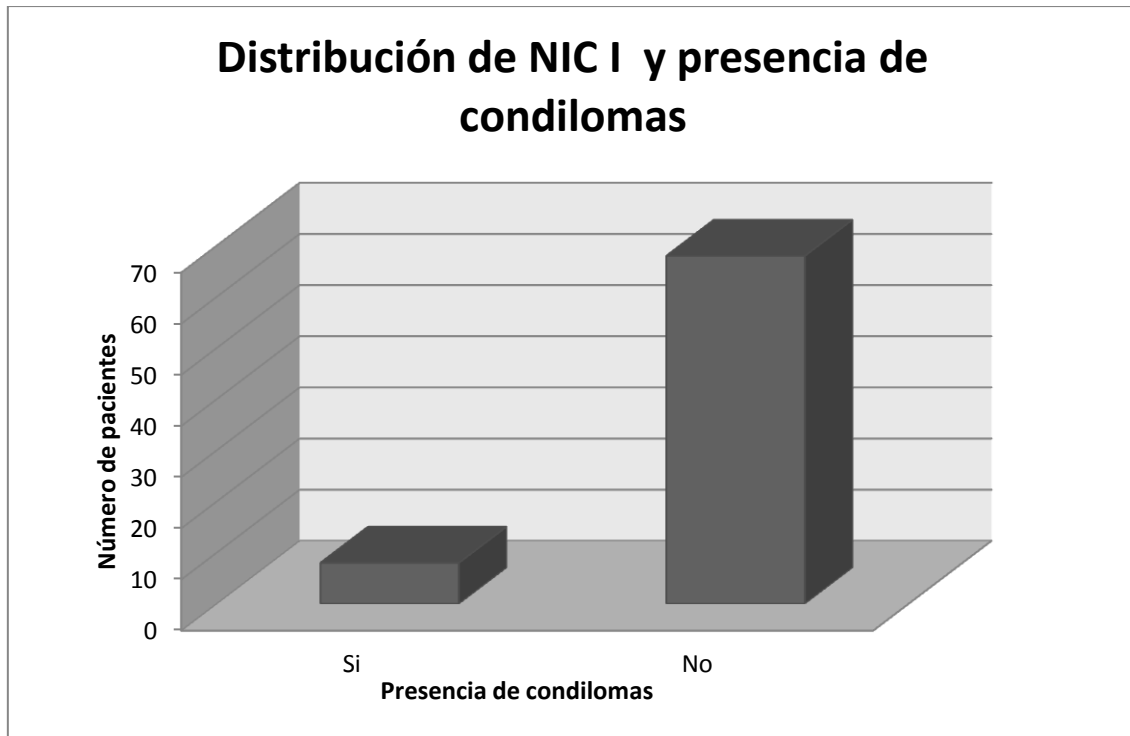


Tabla 7. Distribución de frecuencia de NIC I y presencia de condilomas

condiloma	Freq.	Percent	Cum.
No	68	89.47	89.47
Sí	8	10.53	100.00
Total	76	100.00	

En cuanto a la recurrencia de presentación de NIC I se observó que el 68.42% (n=52) no se asoció a recurrencia después de ser tratadas con crioterapia mientras que el 31.58% (n=24) si lo hicieron. (Gráfica 11 y Tabla 8).

Gráfica 11

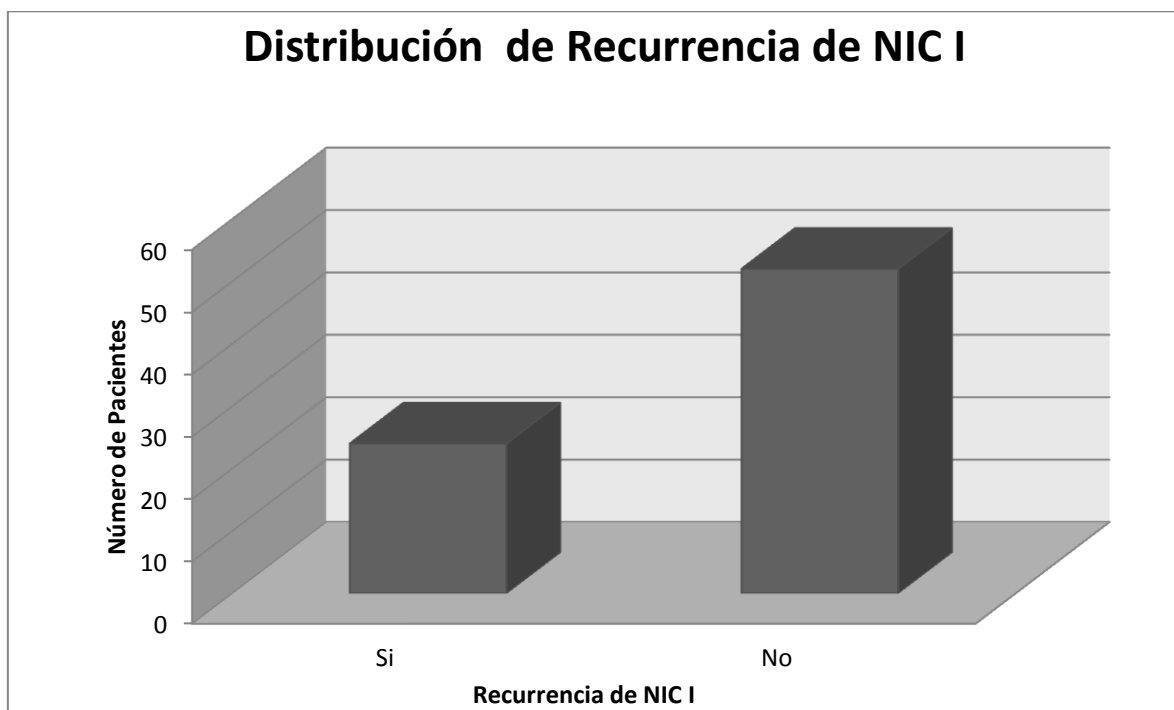


Tabla 8. Distribución de frecuencia de NIC I que presentaron recurrencia

Recurrencia	Freq.	Percent	Cum.
Si	24	31.58	31.58
No	52	68.42	100.00
Total	76	100.00	

En cuanto a la persistencia de la enfermedad de NIC I después de ser tratadas con crioterapia se observó que el 68.42% (n=52) no se asoció con persistencia de la enfermedad, mientras que entre uno a dos años se presenta en 30.26% (n=23) y mayor a tres años solo una paciente presentó persistencia representando el 1.32%. Lo cual demuestra que después del tratamiento con crioterapia en su mayoría la enfermedad no persiste y se cura. (Gráfica 12 y Tabla 9).

Gráfica 12

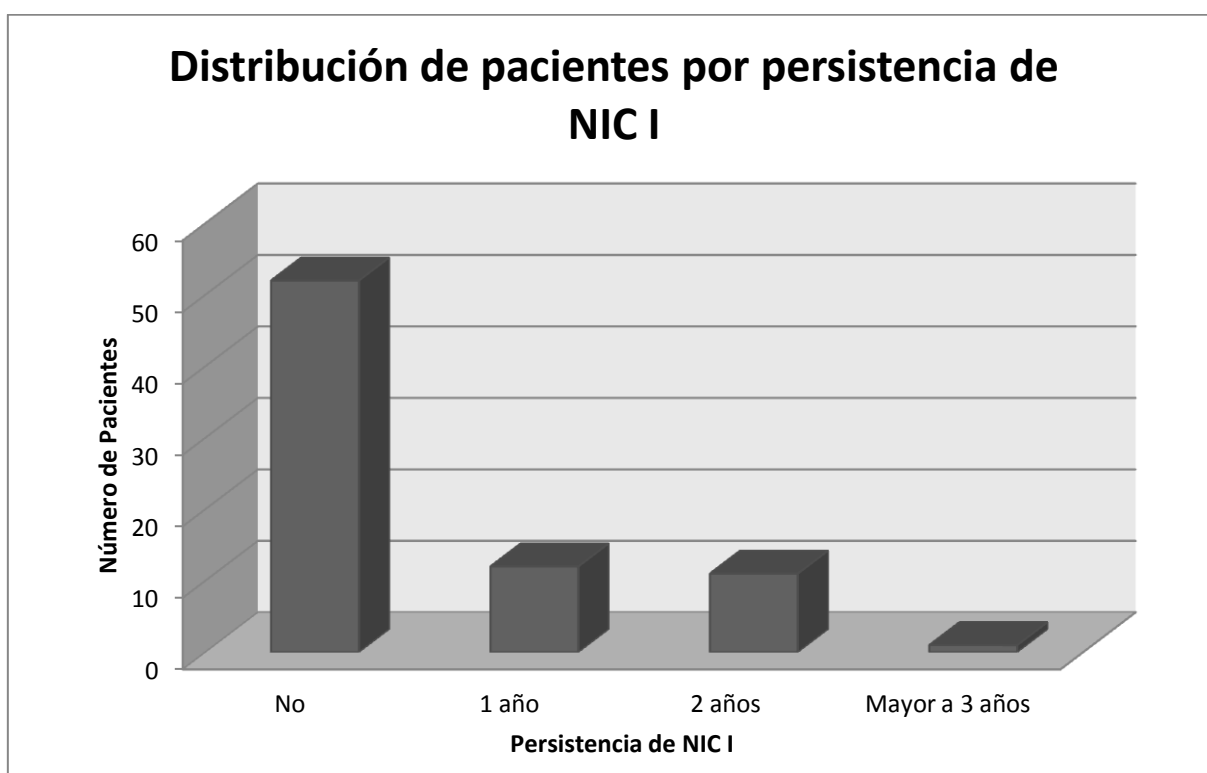


Tabla 9. Distribución de frecuencia de pacientes por persistencia de NIC I

Persistencia	Freq.	Percent	Cum.
No	52	68.42	68.42
1 año	12	15.79	84.21
2 años	11	14.47	98.68
3 años o más	1	1.32	100.00
Total	76	100.00	

Se realizó análisis de las pacientes con recurrencia de NIC I y asociación con el hábito de Tabaquismo donde se encontró que el 67.44% de las pacientes (n=29) no presento recurrencia y tampoco asociación con el tabaquismo, mientras que el 30.30% (n=10) presentaron una recurrencia en la cual también se observó relación con el hábito del tabaquismo, donde entre ambas variables de recurrencia y tabaquismo se observó una $p= 0.834$ lo que estadísticamente no se puede considerar al tabaquismo con un factor para que se presente o no la recurrencia de NIC I. (Gráfica 13. Tabla 10).

Gráfica 13

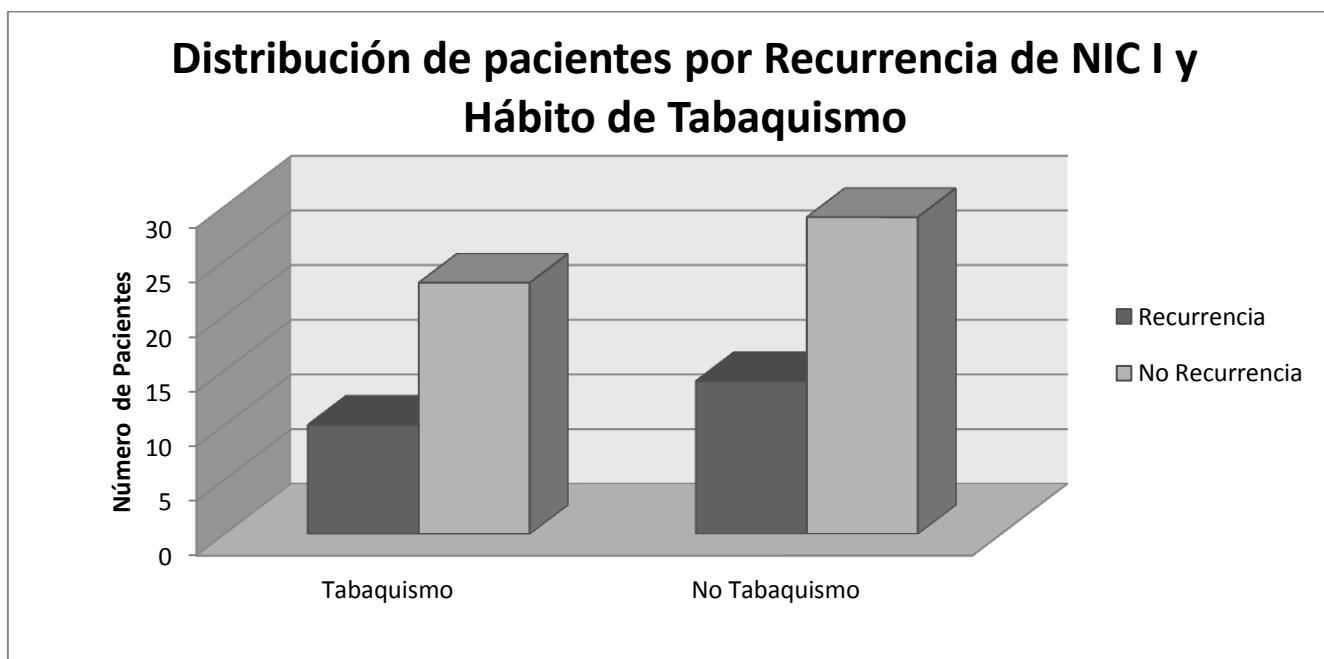


Tabla 10. Distribución de Recurrencia de NIC I en relación al hábito del tabaquismo

Recurrenci a	tabaquismo		Total
	Si	No	
Si	10 30.30	14 32.56	24 31.58
No	23 69.70	29 67.44	52 68.42
Total	33 100.00	43 100.00	76 100.00

Pearson chi2(1) = 0.0439 Pr = 0.834

Se encontró que en cuanto a la presencia de recurrencia o no de NIC I y su relación con el número de parejas sexuales el 71.74% (n=33) no presentaron recurrencia y tenían de 1 a 2 parejas sexuales, mientras que de las pacientes que presentaron recurrencia el 28.26% (n=13) se relacionó con 1 a 2 parejas sexuales; en cuanto a las pacientes que presentaban 6 o más parejas el 57.14% (n=4) no presento recurrencia mientras que el 42.86% (n=3) si la presento, por lo que se observa que a pesar del mayor número de parejas se obtuvo una $p=0.685$ lo que estadísticamente no es significativo para presentar recurrencia de la enfermedad. (Gráfica 14. Tabla 11).

Gráfica 14

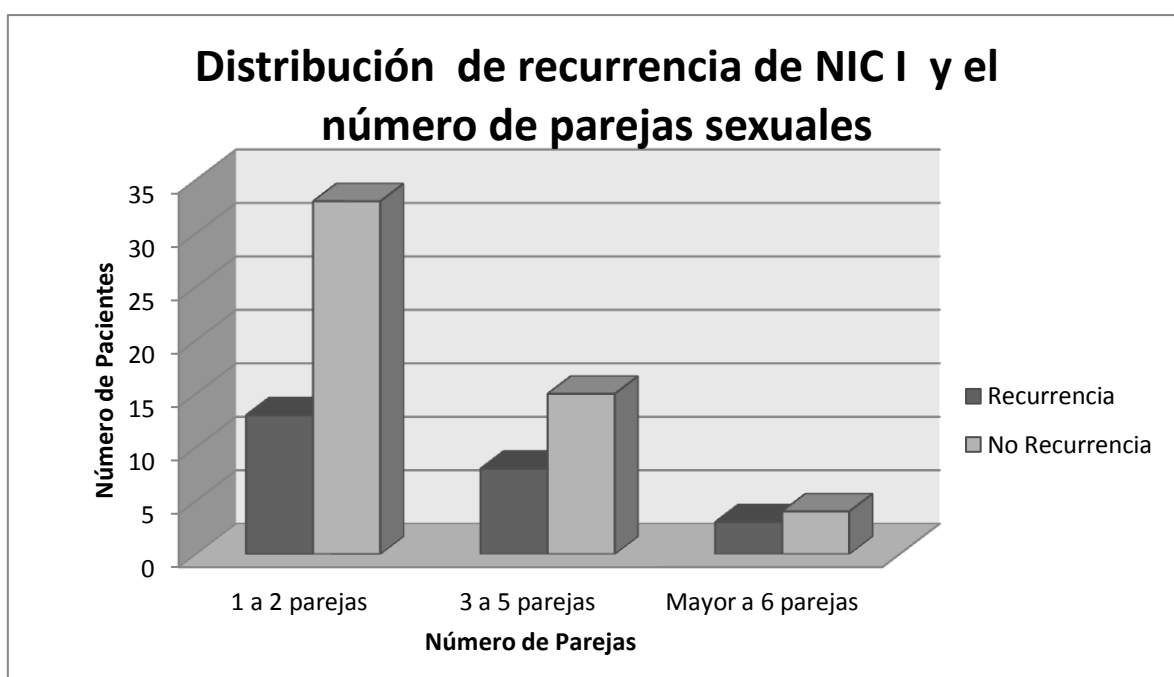


Tabla 11. Distribución de pacientes con recurrencia de NIC I y su relación con el número de parejas sexuales

Recurrencia	Parejas sexuales			Total
	1 a 2	3 a 5	6 o más	
Si	13 28.26	8 34.78	3 42.86	24 31.58
No	33 71.74	15 65.22	4 57.14	52 68.42
Total	46 100.00	23 100.00	7 100.00	76 100.00

Pearson chi2(2) = 0.7557 Pr = 0.685

En cuanto a la recurrencia de NIC I y el inicio de la vida sexual activa se encontró que el 31.58% (n=24) presentó recurrencia de la enfermedad observándose en su mayoría 44.44% (n=4) en las pacientes con edad de inicio de vida sexual activa menor a los 14 años; mientras que del grupo que no presentó recurrencia 68.42% (n=52), el 75% (n=12) se encuentra en la edad de inicio de 20 a 24 años, con una $p=0.603$ lo cual no es estadísticamente significativo para la presencia o no de recurrencia del NIC I. (Gráfica 15. Tabla 12).

Gráfica 15

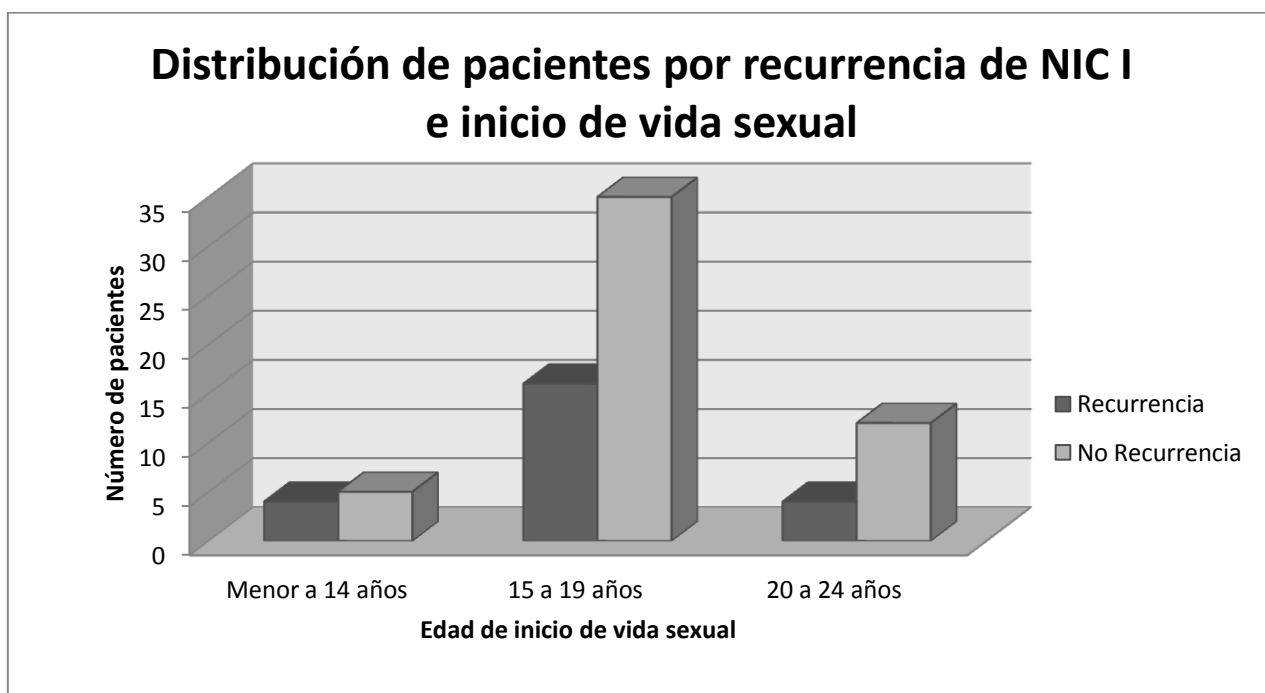


Tabla 12. Distribución de pacientes por recurrencia de NIC I e inicio de vida sexual

Recurrencia	Inicio de vida sexual activa			Total
	<14 años	15 a 19 a	20 a 24 a	
Si	4 44.44	16 31.37	4 25.00	24 31.58
No	5 55.56	35 68.63	12 75.00	52 68.42
Total	9 100.00	51 100.00	16 100.00	76 100.00

Pearson chi2(2) = 1.0110 Pr = 0.603

Por último se analizó la presencia de recurrencia de NIC I y condilomatosis donde se observó que el 70.59 % (n=48) no presento recurrencia ni se asocia a presencia de condilomatosis; además el 50% (n=4) de las que no presentaron recurrencia cuentan con enfermedad por condilomatosis, obteniéndose una $p=0.236$ siendo esto no estadísticamente significativo para establecer como factor de que ocurra recurrencia de NIC I el padecer de condilomatosis. (Gráfica 16. Tabla 13).

Gráfica 16

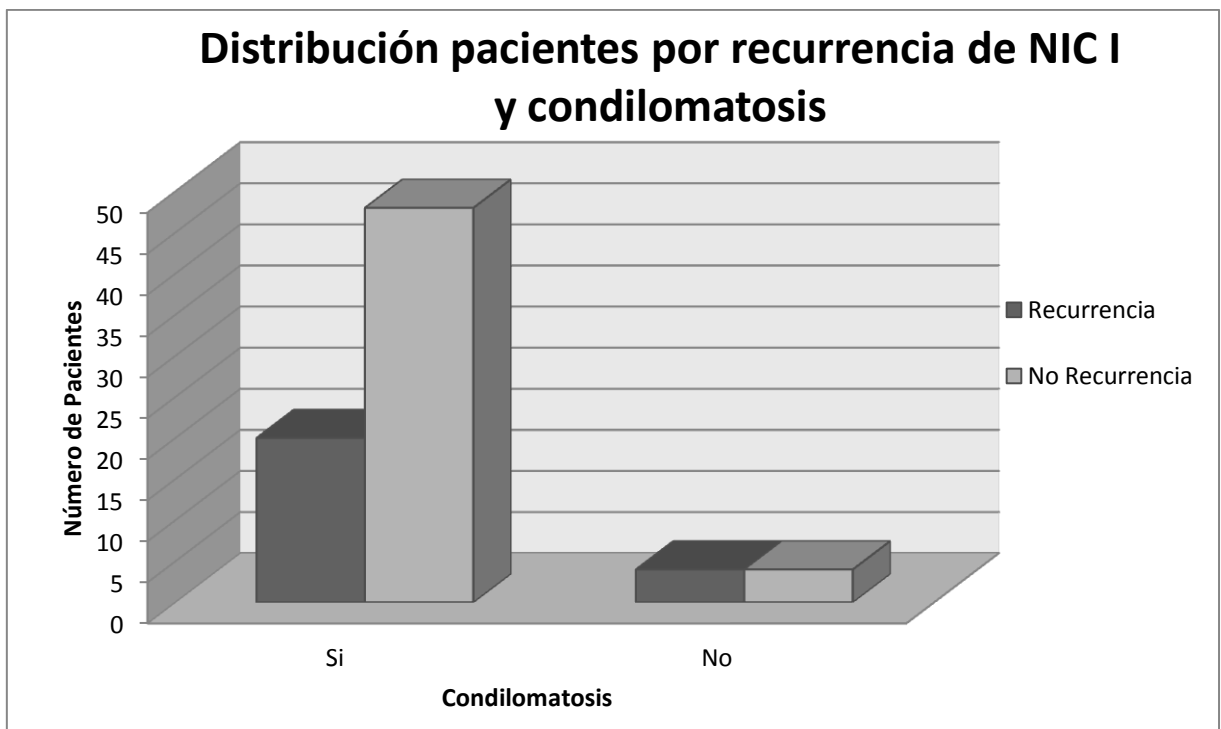


Tabla 13. Distribución de pacientes por frecuencia de recurrencia de NIC I y presencia de

condilomatosis

Recurrenci a	condiloma		Total
	No	Si	
Si	20 29.41	4 50.00	24 31.58
No	48 70.59	4 50.00	52 68.42
Total	68 100.00	8 100.00	76 100.00

Pearson chi2(1) = 1.4042 Pr = 0.236

DISCUSION

La edad promedio de presentación de NIC1 en pacientes estudiadas del Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora fue de 28 años con una media de edad de (29.1 +- 7.5) años coincidiendo como en la literatura que es de 25 a 30 años de edad. Así como después de los 30 años de edad va disminuyendo la incidencia de NIC1.

Diversos estudios han abordado la evolución natural de la NIC haciendo hincapié en la regresión y la persistencia de la enfermedad. Han revelado que la mayoría de las lesiones de bajo grado son transitorias.

La mayoría de los casos vuelven a la normalidad en plazos relativamente cortos o no progresan a formas más graves como lo vimos en este caso que se presentó una recurrencia de 31.58% en nuestras pacientes de este hospital.

Sin embargo según diversas literaturas la medida estadística de síntesis de las tasas de curación fue de 87,5% ± 5,1 bajo tratamiento con crioterapia.

Yliskoski y cols (⁵¹), la tasa de curación después de la crioterapia fue de 53,6% en la NIC 1. Singh y cols (⁵⁰) reportó la tasa de curación después de la crioterapia de un 86,7% en las lesiones NIC 1. Mostrando en este trabajo de investigación que la tasa de curación de NIC 1 tratada con crioterapia en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora fue de un 68.42%.

Respecto al inicio de vida sexual activa el promedio fue de 17 años con una media de (17.58) correspondiendo a la literatura que un inicio de vida sexual a edad temprana predispone el riesgo a padecer NIC.

En cuanto a la paridad se encuentra que las pacientes multíparas se presentan en un 69.74% al igual que en la literatura ya escrita que las pacientes multíparas presentan más riesgo de padecer NIC1.

Al contrario que la bibliografía descrita en este estudio se demostró que un 43.42% no presentaban tabaquismo comparado con un 56.58 % de pacientes que si presentaban tabaquismo.

No se encontró una relación significativa entre la recurrencia de NIC 1 y tabaquismo ya que solo 10 pacientes de 24 que recurrieron presentaron persistencia.

No se encontró una relación significativa en la recurrencia de NIC1 y el inicio de vida sexual activa temprana ya que solo 4 pacientes de 24 que recurrieron iniciaron antes de los 14 años.

De 15 a 19 años recurrieron 16 pacientes obteniendo una P (0.603).

Respecto a la presencia de condilomatosis y recurrencia de NIC 1 se presentó una P (0.236) presentando recurrencia y condilomatosis 4 pacientes de 24 con recurrencia

CONCLUSION

En el Hospital de la Mujer del Estado de Sonora se estudiaron a 76 pacientes en el periodo comprendido de enero del 2010 a diciembre del 2013, con diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical grado 1 todas tratadas con crioterapia, y se presentó una recurrencia de 31.58%.

La edad más común de presentación de NIC 1 en pacientes son a los 28 años.

Se presenta un inicio de vida sexual a los 17.5 años edad, con un promedio de 2.9 parejas sexuales. El tabaquismo no mostro un valor significativo para la recurrencia de NIC 1.

La condilomatosis genital no mostro un valor significativo para la recurrencia de NIC1.

De 24 pacientes que persistió la lesión intraepitelial grado 1, 15.9% persistió al año postratamiento, 14.47% a los 2 años postratamiento, 1.32% a los 3 años postratamiento

No existe un valor significativo entre inicio de vida sexual temprana, número de parejas sexuales, condilomatosis y tabaquismo para la recurrencia de NIC 1 en pacientes tratadas con crioterapia.

Podemos concluir que los factores de riesgo los cuales son edad, inicio de vida sexual activa temprana, paridad, tabaquismo y condilomatosis son importantes y se presentan para la aparición de neoplasia intraepitelial grado 1 más no para la recurrencia de la misma.

BIBLIOGRAFÍA.

1.

Campion MJ. Preinvasive lesions of Cervix. En: Berek JS, Hacker N, editors. Gynecology Oncology. 5th edition. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkings; 2010. p. 268-340.

2. Sellors JW, Sankaranarayanan R. Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners Manual. Lyon, France: International Agency for Research of Cancer, Word Health Organization; 2003. p. 29-36.

3. Cruz Talonia F, Ojeda Ortiz J, Muñoz Molina R, et al. Neoplasia intraepitelial cervical. En: Torres Lobaton A, Editor. Cáncer ginecológico. 1a edición. México, D.F.: Mc Graw Hill; 2003. p. 103-112.

4. Jimenez Becerra S. Citología. En: Medina Villaseñor EA, MartinezMacias R, Editores. Fundamentos de Oncología. 1era edición. México, D.F: Universidad Nacional Autónoma de México; 2009. p. 34-39.

5. KablyAmbe A, Ruiz Moreno JA, Lazcano Ponce E, et al. La carga del cáncer cervicouterino y de la infección por virus del papiloma humano en México y en el mundo. GinecolObstetMex 2011;79:788-793.

6. Hocking JS, Stein A, Conway EL, et al. Head and neck cancer in Australia between 1982 and 2005 show increasing incidence of potentially HPV-associated oropharyngeal cancers. Br J Cancer 2011;104:886-891. 13. Levine DA, De Los Santos J, Fleming G. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 5th. Philadelphia, PA: LippincotT Williams and Wilkins; 2010; p. 53-72.

7. Wright TC Jr. Management of women with abnormal cervical screening. En: Apgar B, Brotzman GL, Spitzer M. Editors. Colposcopy: Principles and Practices. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2009; p. 189-200.
8. Lorincz AT. Human papillomavirus DNA testing. En: Apgar B, Brotzman GL, Spitzer M. Editors. Colposcopy: Principles and Practices. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2009; p. 79-90.
9. Monsonego J. HPV infections and cervical cancer prevention. Priorities and new directions. Highlights of EUROGIN 2004 International Expert Meeting, Nice, France, October 21-23, 2004. *Gynecol Oncol* 2005;96:830-839.
10. Cox T, Ferris D, Wrigth C, et al. Management of Lower Genital Tract Neoplasia. En: Mayeaux EJ, Cox JT, Eds. *Modern Colposcopy. Textbook and Atlas*. 3th ed. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkings; 2012. p. 570-604.
11. Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: review of currently available vaccines. *Human Vaccines* 2011;7(2):161–169.
12. World Health Organization. *The World Health Report 1995. Bridging the Gaps*. Geneva, Switzerland: WHO, 1995.
13. Robles S, White F, Peruga A. Trends in cervical cancer mortality in the Americas. *Bull Pan Am Health Org* 1996;30:290.
14. Beral V, Hermon C, Muñoz N, Devesa S. Cervical cancer. Trends in cancer incidence and mortality. *Cancer surveys*. Imperial Cancer Research Fund 1994;19/20:265.
15. Lara E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: Association with organised screening programmes. *Lancet* 1987;1:1247.

16. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Wright T, Sarkar A, Richards-Kortum R, Hong WK, Schottenfeld D. Cervical human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: review. *Monogr Natl Cancer Inst* 1996; 21:17-25
17. William, J. *Cancer of the uterus: Harveian lectures*. 1986; 47-50.
18. Broders, A.C. Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. *J. Am. Med. Assoc.* 1970: 99,
19. Reagan, J.W., Seidermann, I.L., Et al, The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer.* 1953; 6: 224-235.
20. Richart, R.M. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1968 ; 5: 748-764.
21. Richart, R.M. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet. Gynecol.*1990; 75: 131-133.
22. Solomon, D. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Developed and approved at the National Cancer Institute Workshop, Bethesda, Maryland, USA, December, 12-13. *Acta.Cytol.* 1989; 33: 567-574.
23. Kurman, R.J., Malkasian, G.D. Jr, Sedlis, A. From Papanicolaou to Bethesda: the rationale for a new cervical cytologic classification. *Obstet. Gynecol.*1991; 77: 779-782.
24. Bosch, F.X., Manos, M.M., Munoz, N., Sherman, M. The IBSCC Study Group. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1995; 78: 796-802.
25. Schiffman, M.H., Brinton, L.A. *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press.1996; 1090-116.

26. Walboomers, J.M.M., Jacobs, M.V., Manos, M.M, et al, Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.*1999 ;189: 12-19
27. Franco, E.L., Rohan, T.E., & Villa, L.L. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*1999; 91: 506-511.
28. Ferenczy, A., & Franco, E. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *Lancet Oncol.* 2002; 3: 11-16.
29. Franco, E.L., Villa, L.L., Sobrino, J.P. et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect. Dis.*1999;180: 1415-1423.
30. Koutsky, L.A., Holmes, K.K., Critchlow, C.W., ET AL . A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1272-1278.
31. Ho, G.Y., Burk, R.D., Klein, S., et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 87: 1365-1371.
32. Ho, G.Y, Bierman, R., Beardsley, ET AL. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N. Engl. J. Med.*1998; 338: 423-428.
33. Moscicki, A.B., Shiboski, S., Et al . The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J. Pediatr.*1998; 132: 277-284.
34. Liaw, K.L., Glass, A.G., ET AL. Detection of human papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions. *J. Nat.I Cancer Inst.*1999; 91: 954-960.

35. Wallin, K.L., Wiklund, F., Et al. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N. Engl. J. Med.*1999; 341: 1633-1638.
36. Moscicki, A.B., Hills, N., Shiboski, S., ET AL. Risks for incident human papillomavirus infection and low grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA.*2001; 285: 2995-3002.
37. Woodman CB, Collins S, Winter H, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2001; 357: 1831-1836.
38. Schlecht, N.F., Kulaga, S., et al. Persistent Human Papillomavirus Infection as a Predictor of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *JAMA.*2002; 286: 3106-3114.
39. Herrero, R., Schiffman, M.H., ET AL. Design and methods of a population-based natural history study of cervical neoplasia in a rural province of Costa Rica: the Guanacaste project. *Pan. Am. J. Public Health.* 1997; 1: 362-375.
40. Herrero, R. Prevalence surveys of HPV infection in high- and low-incidence areas for cervical cancer. In: *International Agency for Research on Cancer- Biennial report 1996/1997.* Lyon, France: IARC press. 1997: 68-69.
41. Sellors, J.W., Mahony, J.B., ET AL., for the Survey of HPV in Ontario Women (SHOW) Group. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ.* 2002;163: 503-508.
42. Thomas, G.M. Concurrent chemotherapy and radiation for locally advanced cervical cancer: the new standard of care. *Semin.Radiat.Oncol.* 2000; 10: 44-50.
43. Liaw, K.L., Hildesheim, ET AL. A prospective study of human papillomavirus (HPV) type 16 DNA detection by polymerase chain reaction and its association

with acquisition and persistence of other HPV types. *J. Infect Dis.* 2001; 183: 8-15.

44. McIndoe, W.A., McLean, M.R., Jones, R.W., & Mullins, P.R. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obstet. Gynecol.* 1984; 64: 451-458.

45 Ostor, A.G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol. Pathol.* 1993; 12: 186-192.

46 Mitchell, M.F., Hittelman, W.N., ET AL. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia: an argument for intermediate endpoint biomarkers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1993; 3: 619-626.

47. Melnikow, J., Nuovo, J., ET AL. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1998; 92: 727-735.

48. Holowaty, P., Miller, A.B., & Rohan, T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91: 252-258.

49. Wright, V.C., Lickrish, G.M., & Michael Shier, R. *Basic and Advanced Colposcopy. Part 1: A Practical Handbook for Treatment*, 2nd ed. Houston, Texas: Biomedical Communications. 1995.

50. Singh P, Loke K, Hii J, et al. Cold coagulation versus cryotherapy for treatment of cervical intraepithelial neoplasia: results of a prospective randomized trial. *Colposcopy and Gynecologic Laser Surgery.* 1988;4: 211–221.

51. Yliskoski M, Saarikoski S, Syrjanen K, et al. Cryotherapy and CO2 laser vaporization in the treatment of cervical and vaginal human papillomavirus (HPV) infections. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 1989; 68: 619–625.