

11217

30



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 4
"LUIS CASTELAZO AYALA"

"PERFIL CLINICO DE LA PACIENTE CON CANCER DE CERVIX"

T E S I S

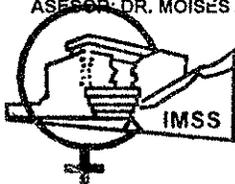
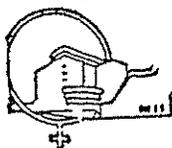
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A.

DRA. JULIETA BERROS ESPINO

NOTA: APARECE UNA RAYA HORIZONTAL

ASESOR: DR. MOISES ZEFERINO TOQUERO



MÉXICO, D.F. 2002

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

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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

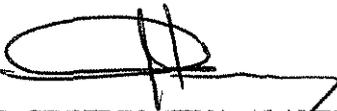
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**HOSPITAL DE GINECOBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"**



DR. JUAN CARLOS IZQUIERDO PUENTE
Director Médico



DR. GILBERTO TENA ALAVEZ
Jefe de la División de Educación e Investigación Médica

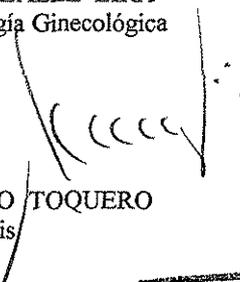


DR. FRANCISCO J. RODRIGUEZ FLORES
Subjefe de la División de Educación e Investigación Médica

SERVICIO DE ONCOLOGIA GINECOLOGICA.



DR. GUILLERMO GONZALEZ LIRA
Jefe del Servicio de Oncología Ginecológica



DR. MOISES ZEFERINO TOQUERO
Asesor de tesis

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Gracias . . .

- A mis padres, porque con su sabiduría, fortaleza y tenacidad me han mostrado el mejor camino A mis hermanos, por cada minuto de alegría y espontaneidad sin su apoyo hubiera sido difícil seguir.
- A todos mis maestros, porque en sus enseñanzas aprendí a amar aún más la medicina
- A todas las que personas que contribuyen diariamente en mi formación humana y profesional.
- A mis amigos: por las horas de desvelo, retos y triunfos compartidos
- A los pacientes por ser fuente inagotable de conocimiento desde el momento en que elegí ser medico. A todas las mujeres que día a día nos recuerdan el deber de ser mejores especialistas
- A ti Ale . por ser fortaleza en los momentos de debilidad Por cada instante de apoyo incondicional Por compartir y disfrutar hasta los detalles más insignificantes de la vida [´

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

Resumen	2
Antecedentes Científicos.....	3
Objetivo ..	12
Material y Métodos ..	13
Resultados.....	16
Discusión ..	28
Conclusiones	32
Bibliografía ...	33

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Perfil Clínico de la paciente con cáncer de cervix.

Berros Espino Julieta, Zeferino Toquero Moises

Servicio de Oncología Ginecológica, Hospital "Luis Castelazo Ayala". IMSS D F México

RESUMEN.

El cáncer de cervix sigue siendo un importante problema de salud pública en los países en desarrollo y su incidencia se incrementa a pesar de las campañas de rastreo. Contrariamente los países desarrollados decreentan las tasas de mortalidad por esta causa paulatinamente

OBJETIVO Analizar las características clínicas de las pacientes con cáncer de cervix al momento del diagnóstico y compararlas con las encontradas en la literatura mundial

MATERIAL Y METODOS Estudio retrospectivo de enero de 1995 a julio del 2001. Se incluyeron pacientes diagnosticadas en el servicio con cáncer cervicouterino, histológicamente corroborado Las variables estudiadas fueron edad, tabaquismo, escolaridad, ocupación, antecedentes gineco-obstétricos, frecuencia de Papanicolaou, etapa clínica y tipo histológico

RESULTADOS. 441 de 500 expedientes fueron analizados, 59 se excluyeron por datos incompletos El promedio de las variables fue Edad al momento del diagnóstico 50.9 años (rango de 15 a 80), fumadoras 23 75%, escolaridad 5 5 años (rango de 0 a 18); ocupación habitual. hogar 66.6%, empleadas 10.04% y profesionistas 3 19%; antecedentes oncológicos 23 64% (34% por cáncer cervicouterino), edad de inicio de vida sexual 18 5 años (rango de 12 a 45), compañeros sexuales 1 6 (rango de 1 a >20), paridad 6.46 (rango 0-16); edad al primer parto 19 1 (rango 14 a 36), uso de hormonales 24 5% (promedio 4.4 años), examen de Papanicolaou el 63.98% no cuenta con ninguno previo al diagnóstico. El síntoma principal fue la hemorragia uterina con 56 64%, mientras que el 27% fue asintomática Etapa clínica predominante IIB (33.8%) y IB1 (23.5%). Tipos histológicos: epidermoide (70 67%) y adenocarcinoma (27.81%)

CONCLUSIONES. Factores relacionados en éste estudio están fuertemente vinculados a lo publicado internacionalmente, sin embargo resalta en nuestro medio que factores como edad menor al momento del diagnóstico, menor número de compañeros sexuales y el tipo histológico predominante son distintos a lo descrito previamente, con lo que se logran identificar características particulares de nuestra población, así como los probables nexos con otros factores predisponentes inherentes a las mujeres estudiadas en el servicio

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El cáncer cervical es uno de los principales problemas de salud pública en la mujer a nivel mundial, con una elevada morbilidad y una alta mortalidad en los estadios avanzados. Es la segunda neoplasia más común en la mujer a nivel mundial, y constituye el 15% del total de éstas [1,2,3,4,5]. La prevalencia de ésta entidad varía ampliamente entre las diferentes regiones en el mundo, éstas variaciones son atribuibles en parte al acceso a los programas de detección oportuna así como al tratamiento de las lesiones preinvasoras del cervix [2,6].

La incidencia del cáncer cervical se estima en 400 000 casos anuales en el mundo del 75 a 80% de nuevos casos se presentan en países en desarrollo, en particular América Latina, India y el Caribe [1,3]. En contraste la mortalidad por éste concepto ha disminuido desde los setentas hasta los noventas en Europa, la región escandinava, Suiza y Luxemburgo incrementando la supervivencia de 50 a un 93%, en donde la incidencia se encuentra en 58 000 nuevos casos al año, y la mortalidad se encuentra en 30 000 casos [1,2,3,7]. En Estados Unidos se le considera como la tercera neoplasia en la mujer, en 1998 se presentaron entre 12 000 a 16 000 casos con una mortalidad de 5 000 mujeres al año [2,3,8].

La prevalencia de esta entidad varía ampliamente debido a los diferentes factores que se encuentran entre países y regiones, grupos étnicos y en especial a las diferencias entre los tipos de población estudiada [1,6].

En México el Cáncer cervicouterino sigue siendo uno de los principales problemas de salud pública es la neoplasia ginecológica más frecuente con una alta morbi mortalidad y entre 1985 y 1995 la tasa de mortalidad se incrementó de 7.7 a 9.6 por 100 000 mujeres, cifra que aumenta cada vez más. para 1997 se reportaron 130 000 nuevos casos en la República Mexicana [4,9,23].

A diferencia de otras neoplasias, la neoplasia cervical es sujeto de detección mediante pruebas de tamizaje o *screening* con un incremento substancial en la supervivencia relacionada directamente con la etapa clínica al momento del diagnóstico, además de que se caracteriza por cursar con un tiempo de evolución largo, una fase latente asintomática y una fase preinvasora fácilmente tratable. El pronóstico está directamente relacionado por la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico [10,11].

Investigadores internacionales han realizado revisiones de cómo, cuando y quienes son las mujeres en riesgo de desarrollar ésta patología a través del estudio de factores epidemiológicos y la naturaleza de la enfermedad, tratando de proporcionar un perfil de

riesgo que en lo futuro sirva de arma para la prevención y quimioprevención del desarrollo del cáncer cervical [1]

Factores de riesgo para neoplasia cervical

Además de la predisposición el cáncer cervical se enfoca sustancialmente a la mujer de grupos socio-económicamente bajos y probablemente a

I Aspectos relacionados con el compañero sexual

- Número de compañeros.
- Características del compañero

II Edad de inicio de actividad sexual

III Factores reproductivos:

- Paridad.
- Edad al momento del primer parto

IV Métodos contraceptivos

V. Tabaquismo

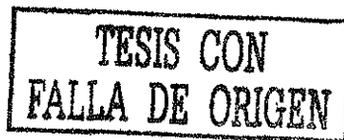
VI. Enfermedades de transmisión sexual:

- Infección por virus del papiloma humano (VPH)
- Virus de Inmunodeficiencia Humana
- Otros

VIII Estatus socioeconómico.

- * Factores dietéticos.
- * Nivel socioeconómico y cultural

IX EXAMEN DE TAMIZAJE Citología cervicovaginal



I. ASPECTOS RELACIONADOS CON EL COMPAÑERO SEXUAL.

** Número de compañeros sexuales.*

El número de compañeros se considera como factor de riesgo importante tanto para las lesiones preinvasoras como invasoras, incrementándose éste conforme aumenta el número, ya que el grupo de riesgo que presenta mayor incidencia de lesiones preinvasoras son mujeres jóvenes con gran número de compañeros, ésta idea soporta el mecanismo donde hay un mayor riesgo a la exposición de agentes infecciosos y carcinogénicos. Se considera que tener 6 o más compañeros incrementa el riesgo 11.5 veces más [2,10]

** Características del compañero sexual*

Las características del compañero también se ha relacionado aunque ha recibido menos atención [7,12]

- Estudios epidemiológicos muestran una relación entre áreas geográficas con una alta incidencia de cáncer de pene con un riesgo mayor de neoplasia cervical en mujeres casadas con varones con dicha patología
- Esposas de varones que previamente estuvieron casados con mujeres que tuvieron cáncer cervical tienen un mayor riesgo de neoplasia cervical
- Las mujeres que tienen un solo compañero sexual pero éste con antecedente de múltiples compañeras (o asiduos a prostíbulos), así como de infecciones de transmisión sexual tienen un riesgo incrementado

II. EDAD DE INICIO DE ACTIVIDAD SEXUAL.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La Internacional Agency for Research on Cancer lo considera como uno de los principales riesgos para ésta patología, así mismo The American Cancer Society marca la edad de 16 años [2,10]. Esta relación se explica de manera directa de acuerdo al número de compañeros sexuales: cuando el inicio de la actividad sexual es a edades tempranas indica un mayor número de compañeros, y en particular un periodo de mayor susceptibilidad y exposición del cervix a agentes carcinogénicos así como probablemente una mayor exposición a agentes de transmisión sexual relacionados con la patología [1,7,13,14], dentro de los agentes conocidos, el virus del papiloma humano (VPH) tiene una asociación estadísticamente significativa con el NIC 3 y el carcinoma invasor, en particular en mujeres con factores de riesgo agregados como nivel socio

económico, grado de escolaridad, tabaquismo y uso de hormonales orales. Sin embargo en otras series no se ha encontrado relación alguna aún después de controlar factores de riesgo similares [2,8,10,15].

III. FACTORES REPRODUCTIVOS

* *Paridad.*

No existe una relación estrecha entre la neoplasia cervical y características del patrón menstrual y reproductivo tales como menarca, menopausia, número de abortos espontáneos o inducidos, sin embargo otros como la *paridad* (4 partos o más) ha sido asociada fuertemente en diferentes estudios donde se han tratado de controlar (excluir) otros factores de riesgo, incluyendo el estado portador de VPH [1,2,7]

Las mujeres con dos o más embarazos tiene cerca de un 80% de mayor riesgo de carcinoma in situ comparado con mujeres nulíparas en condiciones similares (edad, patrón sexual, tabaquismo, edad de inicio de actividad sexual y uso de anticonceptivos de barrera así como DIU) Otros estudios encuentran que con 4 o más partos tienen aproximadamente un riesgo mayor de 3 veces más que las nulíparas [7,10]

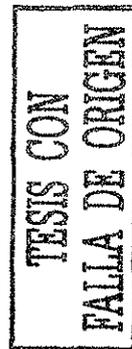
No obstante que el mecanismo biológico no se ha identificado bien, se ha sugerido que la supresión del sistema inmune y los cambios hormonales durante el embarazo pueden incrementar la susceptibilidad para infecciones (p e VPH) así como la capacidad oncogénica de ciertos agentes virales [1,7]

* *Edad al momento del primer parto.*

Se identifica que los partos antes de los 22 años tiene 4 veces mayor riesgo de cáncer invasor Mujeres que tienen 1 o más partos tienen un riesgo mayor de 70% de desarrollar neoplasia intracervical que aquellas sin historia de paridad. El mecanismo biológico en éste aspecto no ha sido aclarado del todo, pero se ha sugerido que la relación es debida al trauma cervical repetitivo durante el parto [7,10,14,15]

IV. METODOS CONTRACEPTIVOS

* *Hormonales y de barrera.*



Las diferentes líneas de estudio establecen la existencia de un mecanismo biológico para la asociación de neoplasia cervical y hormonales orales, en particular en aquellas usuarias por un largo periodo de tiempo esta relación se complica al intentar establecer el papel de éstos con la génesis de la neoplasia. Sin embargo ésta no ha sido aclarado del todo ya que ésta explicación entra en controversia por el vínculo de usuarias de hormonales con otros factores de riesgo como lo son una edad temprana de inicio de actividad sexual así como un número incrementado de compañeros sexuales [1,16]

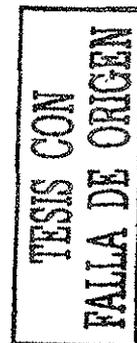
Otro hallazgo es la relación con el grado de afección, ya que en este grupo se detectan menor número de lesiones invasoras y preinvasoras severas (atipias y lesión escamosa intraepitelial de alto grado) en comparación a las no usuarias, debido probablemente a la detección oportuna en etapas clínicas tempranas. Becker reportó un efecto protector en mujeres sin antecedentes de uso (OR 0.4, 95% CI 0.2-0.9) y Negrini un riesgo incrementado significativamente estadístico en usuarias de hormonales orales por 5 años o más (OR 2.7, 95% CI 0.8-9.5%), pero no observó asociación para atipia o lesión intraepitelial de bajo grado [1,2,7]

El mecanismo que evidencia la existencia de un papel biológico en la etiología de la neoplasia cervical con relación al uso de hormonales describe una interacción entre hormonas como estrógenos, progestinas y glucocorticoides, así como diferentes agentes infecciosos (p.e. VPH) [1]. Las hormonas esteroideas son capaces de promover el desarrollo de cáncer en estudios con animales. En los humanos se ha encontrado que en el tejido cervical se encuentran receptores hormonales, y que ante la exposición ante la administración exógena de hormonales, el epitelio cervical promueve cambios, así como la asociación en la aparición de "clear channel" de moco que podrían facilitar la entrada de mutágenos, alteraciones inmunológicas y por ende mayor susceptibilidad a agentes virales. Tanto in vivo como in vitro las hormonas favorecen la transcripción del genoma del VPH [1,17]

Otra asociación del uso de hormonales es la relacionada con el tipo histológico. El adenocarcinoma cervical tiene una mayor incidencia, en particular en mujeres jóvenes y fumadoras. La hipótesis justifica que existe un incremento marcado en el epitelio glandular con respecto al escamoso así como a la existencia de hiperplasia micro glandular, las que a partir de la exposición de hormonales por largos periodos de tiempo estimulan la proliferación del epitelio glandular [17]

Estudios epidemiológicos reportan un bajo riesgo de enfermedad en las usuarias de métodos contraceptivos de barrera (preservativo o diafragma), así como una relación inversa con el número de años de uso, ésta asociación no ha sido bien establecida. Otros reportes sugieren una disminución en el riesgo de lesiones preinvasoras con el uso de diafragma o espermicidas vaginales [10,20]

En términos generales se considera como factor protector debido probablemente a la disminución en la exposición de agentes infecciosos como el VPH [9]



V. TABAQUISMO

La American Cancer Society así como diferentes publicaciones han establecido la asociación entre éste con la neoplasia cervical y el carcinoma invasor, teniendo 2.0 veces más el riesgo en fumadoras que en las no fumadoras, relacionándose también con la intensidad y duración del hábito. Se encontró que cuando se fuma 1 cajetilla (20 cigarros) por día el riesgo se incrementa a 2.5 veces [10,13,15,23]

Estudios bioquímicos y epidemiológicos reportan la presencia de nicotina, cotinina y mutágenos en el moco cervical de mujeres expuestas al tabaco de manera activa o pasiva. El daño molecular al DNA ha sido demostrado en tejido cervical así como en citologías de mujeres fumadoras. El mecanismo de alteración biológica para ésta asociación sugiere como posibles mecanismos de *carcinogénesis* [9,20,22]

- 1 Efecto carcinogénico directo,
- 2 Efecto procarcinogénico, y
- 3 Efecto inmunosupresor local

A diferencia de lo expuesto, existen algunos trabajos donde a la nicotina no se le considera como agente causal, sino considera que el tabaquismo predispone a la neoplasia por disminución en el sistema inmune, así como incremento en la susceptibilidad a la metaplasia y displasia celular [20,22]

VI. ENFERMEDADES DE TRANSMISION SEXUAL.

* *Virus del Papiloma humano,*

Historia de infección genital con virus del papiloma humano (VPH) es un factor de riesgo conocido. Las evidencias sugieren que existe una relación causal entre la infección viral y la neoplasia cervical. Más de 70 tipos de VPH han sido descritos, de éstos, más de 35 han sido asociados con patología ano-genital y 20 o más con enfermedad neoplásica. Los tipos más comunes de VPH detectados en lesiones cervicales han sido clasificados en [3,10,11,20,23]

- ALTO RIESGO Que incluyen al 16, 18, 45, 56, y 58
- RIESGO INTERMEDIO 31, 33, 51, 52,
- BAJO RIESGO. 6 y 11

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Este vínculo está relacionado fuertemente de acuerdo al tipo de VPH, en particular con el tipo 16 y 18, siendo el riesgo en series relacionadas 4 a 4 veces mayor, ambos tienen un mayor riesgo de progresión hacia neoplasia intracervical con una lesión de alto grado, en comparación con otros tipos como VPH 6 y 11. Sin embargo no todas las pacientes infectadas por el VPH desarrollan cáncer, lo que sugieren que deben existir otros factores agregados de manera necesaria [1,20]

Estudios reportados por Chua & Hjerpe, refieren que el DNA del VPH puede ser detectado en un 67 a 79% de muestras tomadas entre 1.5 y 7 años antes de que el carcinoma cervical sea diagnosticado, mientras que solamente se encuentra en el 11% de muestras control. Se encontró que mujeres con VPH positivo tuvieron una progresión de 16 veces más hacia carcinoma [18]. En algunos estudios el DNA del VPH fue detectado en un 93% (rango 75-100%) de biopsias con cáncer analizadas por la técnica de PCR, de igual modo se detectó éste en un 94% en mujeres con lesiones preinvasoras y en un 46% de mujeres con citologías negativas. El porcentaje de VPH en muestras es significativamente mayor en aquellas con lesiones de bajo grado (35.6%) que las de alto grado (32.8%) ($p=0.03$), otra consideración es la presencia de éste en mujeres más jóvenes (34.4+-9.6 años) que en aquellas negativas a VPH (38.1+-9.7 años) ($p=0.0001$) [20,23]

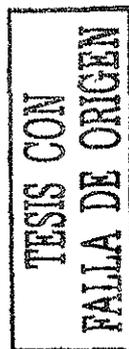
La unión escamocilíndrica en una área de rápida renovación celular y de metaplasia escamosa, siendo éste el sitio de transformación oncogénica más frecuente. En mujeres con antecedentes de paridad temprana, la unión escamocilíndrica es usualmente visible sobre el ectocervix. Sin embargo, así como el epitelio cervical maduro, la unión escamocilíndrica puede encontrarse en el canal endocervical dificultando la visualización y la toma de una biopsia adecuada, teniendo como consecuencia una falla (falta) de un diagnóstico preciso del sitio donde la oncogénesis se ha iniciado por la incorporación del DNA del VPH en el sitio de transformación metaplásica [14,23]

* *Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV).*

Al igual que otras enfermedades de transmisión, al virus de inmunodeficiencia humana (HIV) también se le ha relacionado con la prevalencia de la neoplasia intraepitelial. Se ha reportado que mujeres seropositivas ésta es 5 veces más que en las seronegativas. Esta asociación es independiente a otros factores de riesgo [1,20,24]

* *Otras.*

Otro punto es la asociación de la neoplasia con diferentes agentes de transmisión sexual, incluyendo sífilis, *N. Gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, *C*



trachomatis, herpes genital, escabiosis, liendres y pulgas, así como agentes virales como Epstein-Barr, citomegalovirus, virus de la hepatitis B y C [1,10]

VII. ESTATUS SOCIOECONOMICO

* *Factores dietéticos.*

Factores nutricionales han sido implicados en un 60% de las neoplásicas en mujeres y en un 40% en los hombres. Diferentes líneas sugieren que algunos nutrientes ejercen un efecto protector en relación con la neoplasia cervical, particularmente vitaminas A, C y E, carotenoides y el ácido fólico. La explicación radica en que al igual que en los diferentes tumores epiteliales, principalmente el carcinoma cervical de células escamosas, algunos agentes como la vitamina A pueden revertir los cambios metaplásicos del epitelio cervical. La vitamina C protege al epitelio de agentes carcinogénicos. El ácido fólico funciona como una coenzima en el metabolismo de componentes simples de carbono como los ácidos nucleicos y aminoácidos, se ha postulado la hipótesis de que una deficiencia de éste, puede actuar como cofactor en la integración del genoma del VPH a la secuencia del DNA de las células sanas, los niveles de folato se han relacionado fuertemente con el riesgo de lesiones premalignas que con lesiones invasoras [20]. Sin embargo no se han realizado estudios consistentes para establecer dicha relación. Lo que sí se considera es la interacción de éste aspecto con otros factores de riesgo tales como el tabaquismo y el VPH para que se tenga un vínculo significativo [1,3,10].

* *Nivel socioeconómico y cultural.*

Se ha encontrado que la presentación de displasias moderadas y severas se presentaron en mayor frecuencia en mujeres con nivel socioeconómico bajo y con menor nivel educativo, éste aspecto va en relación directa con otros factores de riesgo como lo son frecuencia irregular o nula en la práctica del Papanicolaou, factores dietéticos, factores reproductivos de alto y moderado riesgo, así como una alta susceptibilidad a cursar con enfermedades de transmisión sexual y VPH, conjugándose no solo un factor casual, sino un grupo de factores desencadenantes para el desarrollo de neoplasia cervical [10,13,19].

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VIII. EXAMEN DE TAMIZAJE.

* *Citología cervico vaginal (Examen de Papanicolaou).*

Desde la introducción en 1940 del examen de Papanicolaou, ésta ha sido empleado como método estándar de tamizaje o *screening* para citología cervical. Aún cuando la frecuencia

de falsos negativos de la prueba en la población general se reportan tan alta como 20 a un 45%, la práctica anual del examen puede disminuir éste rango El American Collage of Obstetricians Gynecologist (ACOG), the American Academy of Family Physicians, American Cancer Society (ASC) & Nacional Cancer Institute recomiendan la realización del Papanicolaou (Pap) a todas las mujeres que han iniciado actividad sexual, ya que se ha demostrado que el examen rutinario disminuye la frecuencia de cáncer cervical [1,21,23] Aunque dichas asociaciones recomiendan que posterior a 3 exámenes normales, el intervalo entre los siguientes exámenes de tamizaje serán a juicio del médico tratante (p. e 2 a 3 años) estas recomendaciones se han basado en modelos matemáticos hipotéticos, sin embargo existen grupos o poblaciones inadecuadas para éste tipo de seguimiento: mujeres mayores a 65 años, hispanas, afro americanas y así como aquellas que reúnan 1 o más factores de riesgo ya que se postula que éstas presentaran un 25% de nuevos casos de displasia cervical, así como un 41% de muertes como resultado de ésta entidad [3,7,22]

Un aspecto que cabe resaltar es que a pesar de la disminución en la incidencia y mortalidad debido a ésta entidad éste no ha sido erradicado Desafortunadamente y a pesar de la difusión del examen de tamizaje, aún en países desarrollados, el 50% de los casos reportados con cáncer cervical ocurren en mujeres que nunca se han practicado una prueba de Papanicolaou [23]

Un punto a considerar es la frecuencia de examen de Papanicolaou en la población usuaria de métodos contraceptivos Las mujeres usuarias lo son también del servicio de detección temprana de cáncer mamario y cervical, puntualizando en particular para nuestro estudio la prueba de tamizaje de citología cervical, con lo que pueden diagnosticarse, en éste grupo en específico, un mayor número de neoplasias que incrementan la incidencia de ésta patología [10]

También se ha encontrado que 60% de mujeres quienes fueron diagnosticadas con cáncer cervical invasor no tuvieron un Papanicolaou anormal en los últimos 5 años. Las limitaciones en la agudeza del examen contribuyen a la falla de éste Los falsos negativos se incrementan en relación a aspectos externos tales como una mala técnica en la toma de la muestra, inadecuada preparación de la paciente o de la citología, así como una lectura errónea Este rango de error se reduce, y como ya se había hecho mención con anterioridad, mediante la practica rutinaria de éste el examen y la lectura anual disminuye el índice de falla Si una toma tiene por resultado un falso negativo, la siguiente muestra tendrá un menor riesgo de tener la misma interpretación, es decir los falsos negativos serán verdaderamente negativos o verdaderamente positivos según sea el caso y la frecuencia en la toma del Pap [3,8,21,22]

A mayor rastreo se tiene una mayor probabilidad de detectar la neoplasia cervical en etapas tempranas lo que a su vez mejora las posibilidades de proporcionar un tratamiento oportuno y mejorar directamente el pronóstico de la mujer [22]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVO

Analizar las características clínicas que presentan las pacientes con cáncer de cervix al momento del diagnostico atendidas en nuestro servicio y compararlas con las reportadas en la literatura mundial

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

Estudio descriptivo y retrospectivo que incluyó a 500 pacientes con cáncer cervical atendidas en el servicio de oncología ginecológica del Hospital de Gineco Obstetricia "Luis Castelazo Ayala", del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México, DF. En el periodo comprendido del 1° de enero de 1995 al 31 de julio del 2001 .

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con cáncer de cervix con diagnóstico histopatológico corroborado
Tratadas en el servicio y con expediente con datos completos

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes sin diagnóstico histológico.
Datos desconocidos o información incompleta

ESPECIFICACION DE VARIABLES

- Variables independientes
 - Edad de la paciente al momento del diagnóstico
 - Ocupación,
 - Escolaridad,
 - Tabaquismo,
 - Antecedentes oncológicos familiares,
 - Edad de inicio de actividad sexual,
 - Número de compañeros sexuales,
 - Número de embarazos,
 - Número de partos,
 - Edad al momento del primer parto,
 - Antecedente de uso de hormonales,
 - Tiempo entre ultima citología al momento del diagnóstico,

- Variables dependientes
 - Presentación clínica
 - Síntomas especificados,
 - Signos clínicos

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- Etapa clínica según la clasificación de la F I G O
- Tipos histológicos

METODOLOGIA

El sistema de captación fue:

- Recolección de datos de la historia clínica a través del expediente clínico
- En caso de datos incompletos, éstos se obtuvieron a través del interrogatorio directo (consulta) o por vía telefónica
- Los datos se vaciaron en una hoja de recolección (ANEXO 1), que incluyó datos específicos dirigidos a determinar el perfil clínico de todas las pacientes en vigilancia post tratamiento, basados en las variables previamente establecidas para el estudio
- Cada uno de los datos se incluyeron en una base de datos para su análisis

ANALISIS ESTADISTICO

Las variables se analizaron mediante técnica de tendencia central y porcentajes

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Las características clínicas presentadas en nuestra población así como la información obtenida en éste trabajo presentan similitudes a los hallazgos reportados en otras series en la mayoría de los casos, sin embargo también se encontraron diferencias importantes. Los resultados encontrados se describirán a continuación.

1. Edad

Las pacientes con diagnóstico de neoplasia cervical tuvieron una media de edad de 51.5 años, con un rango de edades de 15 años como mínima y 88 años como máxima.

Tabla 1
EDAD AL MOMENTO DE LA PRESENTACION

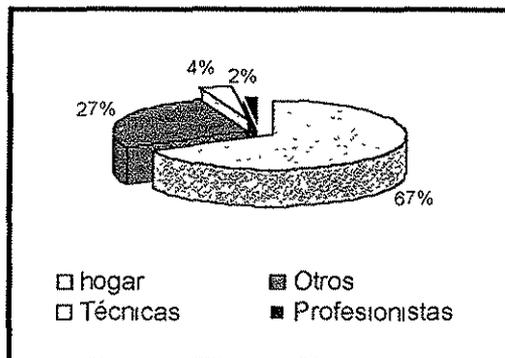
Edad (años)	Número de casos
15 – 19	2
20 – 24	1
25 – 29	7
30 – 34	24
35 – 39	52
40 – 44	68
45 – 49	73
50 – 54	75
55 – 59	65
60 – 64	50
65 – 69	27
70 – 74	29
75 – 79	15
80 – 84	2
85 – 89	1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2. Ocupación

67% de las pacientes con cáncer cervicouterino fueron las dedicadas al hogar. El segundo en frecuencia abarcó aquellas con diferentes actividades laborales tal como obreras, vendedoras, costureras, comerciantes, etc con un 27%. En el grupo de profesionistas se presentó en un 2%.

Grafica 1. OCUPACION



3. Escolaridad

El grupo de mayor frecuencia fue aquel con escolaridad menor a 6 años (equivalente a primaria o analfabeta) con un 71.59%. La distribución por grupos fue

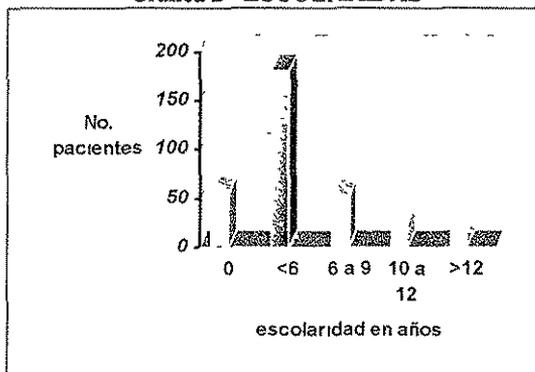
Tabla 2 ESCOLARIDAD

Escolaridad (años)	%
* Analfabetas	16.91
* Menos de 6 años	54.68
* De 6 a 9 años.	16.01
* De 10 a 12 años.	8.15
* Más de 12 años	4.20

Estos datos se grafican de la siguiente forma:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

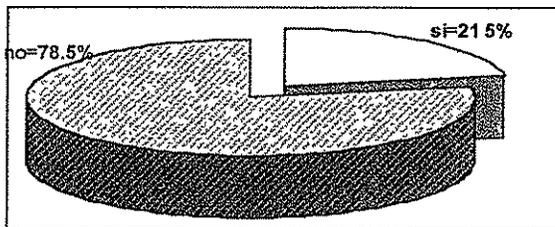
Grafica 2 ESCOLARIDAD



4. Tabaquismo

El antecedente de pacientes no fumadoras fue de un 78.5% El 21.5% correspondió a las que sí fue positivo, de éstas

- El rango de cigarro/día fue de 8 máximo y de 1 mínimo, con un promedio de 5.4 cigarros/día
- El tiempo total de la exposición fue de 26 años máximo y 1 mes como mínimo El promedio fue de 6.7 años



5. Antecedentes oncológicos familiares.

El 76.2% de las pacientes negaron antecedentes oncológicos. Las pacientes con historia familiar de neoplasias fueron un 23.78% del universo analizado Del grupo con antecedente positivo se destaca

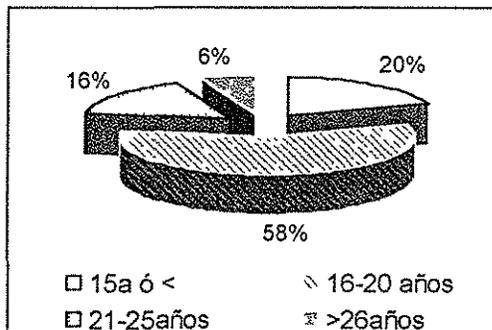
- Cáncer de cervix
Constituye el 36.28% de éste grupo o el 8.64% del total de la muestra.
- Cáncer de mama con un 11.5% del grupo

6. Edad de inicio de actividad sexual

El rango de inicio de actividad sexual fue de 12 años como mínimo y 45 años como máximo, con un promedio de 18.6 años. Los dos grupos predominantes en relación al inicio de actividad sexual fue el de 15 años o menos con un 20% y el de 16 a 20 años con un 58%, ambos suman un 78%.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 4.
EDAD DE INICIO ACTIVIDAD SEXUAL



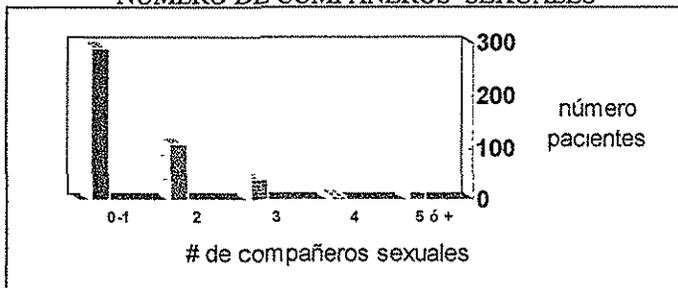
7. Número de compañeros sexuales.

El grupo con mayor porcentaje de presentación de neoplasia cervical en relación al número de compañeros sexuales fue el de 1 seguido por el de 2 compañeros. Los grupos de 4 o más compañeros tuvieron bajos porcentajes de presentación. El 0.4% no tenía antecedente de actividad sexual. La frecuencia en relación con el número de compañeros fue

Tabla 3.
NUMERO DE COMPAÑEROS SEXUALES

Número de compañeros	%
0	0.4
1	63
2	23.3
3	8.7
4	1.7
5 o más	3.63

Gráfica 5.
NUMERO DE COMPAÑEROS SEXUALES



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

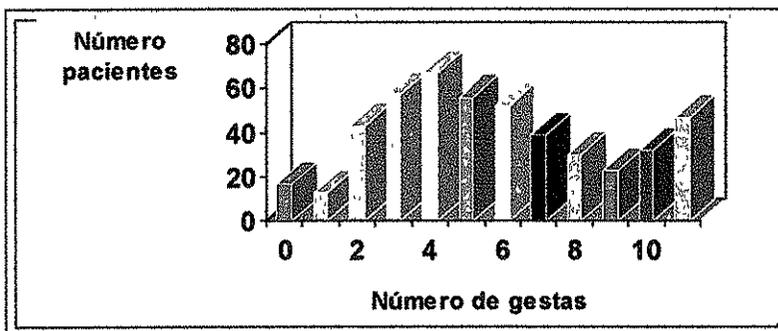
8. Número de embarazos.

El promedio de la presentación del cáncer en relación al número de embarazos fue de 5.6, con un rango de 1 embarazo como mínimo y 16 gestas máximo. El 3.5% de los casos fueron nuligestas. El 48.72% del grupo tuvieron entre 3 y 6 embarazos.

Tabla 4 NUMERO DE EMBARAZOS

Número de embarazos	%
0	3.5
1	2.73
2	9.03
3	11.97
4	14.07
5	11.76
6	10.92
7	8.19
8	6.3
9	4.83
10	6.72
Mas de 10	9.87

Gráfica 6. NUMERO DE EMBARAZOS



9. Número de partos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El número de partos, al igual que el número de embarazos, se relacionó con el antecedente de neoplasia con un promedio de presentación de 5.6 partos, y un rango de 1 parto como

mínimo y 15 como máximo. El 7.14% fue nulípara.

Gráfica 7. NUMERO DE PARTOS

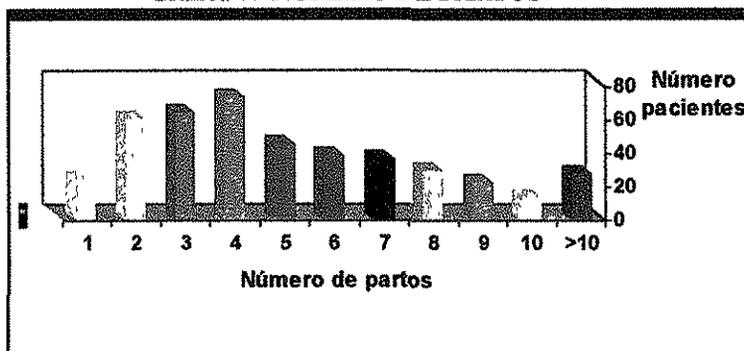


Tabla 5
NUMERO DE PARTOS

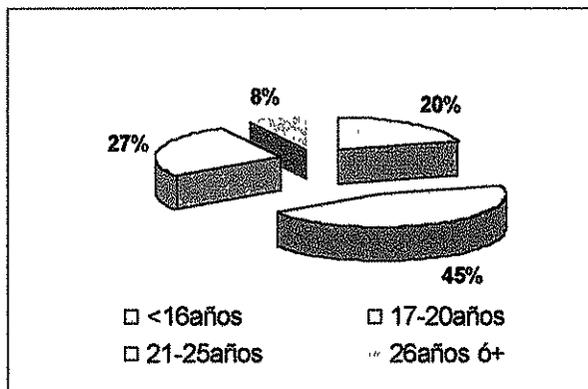
Número total de Partos	%
0	7.14
1	5.25
2	12.81
3	13.65
4	15.54
5	9.66
6	8.19
7	7.77
8	6.3
9	4.83
10	2.94
Más de 10	5.88

10. Edad al momento del primer parto

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El promedio de edad al momento del primer parto fue de 19.1 años (rango de 14 a 36 años). El grupo con mayor incidencia de neoplasia cervical fue el de 17 a 20 años con un 55.81%, si a éste se le agrega el porcentaje del grupo de mayor riesgo reportado en la literatura (menos de 16 años, 20.49%), el riesgo total en menores de 20 años fue de un 79.3% en el universo de trabajo de éste estudio.

Gráfica 8 EDAD AL PRIMER PARTO



11. Antecedente de uso de hormonales

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

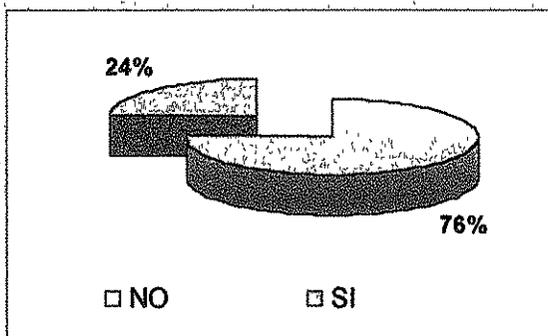
El porcentaje de pacientes sin antecedente de uso de hormonales (tanto orales como inyectables) fue de un 76 13%. El 23.8% fue usuaria, de éste grupo la relación entre el tiempo de exposición en años fue:

- Menos de 5 años . 60%
- 5 años o más 40%



Sin embargo del total de mujeres con antecedente de uso de 5 años o más, solo el 8 3% lo fue por 10 o más años.

Gráfica 9
ANTECEDENTE DE USO DE HORMONALES



El tiempo promedio de uso de hormonales fue de 5 1 años, con un rango de 2 meses mínimo y 26 años de uso como máximo

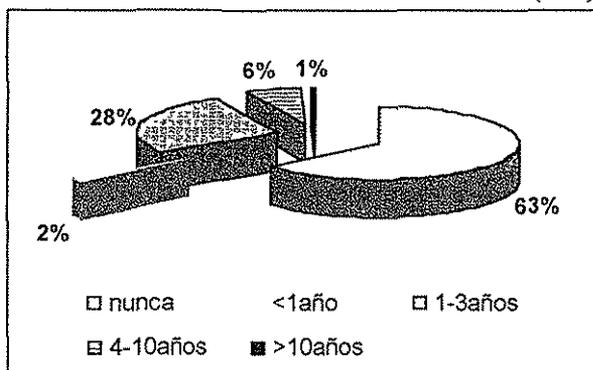
12. Tiempo entre la citología previa al diagnóstico

Un 63% de las pacientes nunca se había realizado un Papanicolaou previo al diagnóstico Este fue a través de una citología cervico vaginal aislada (como primer examen) o por datos clínicos

El 2% se realizó el examen un año previo y el 28% se practicó un Papanicolaou entre 1 y 3 años previos a la presentación del cáncer cervical.

En el 6% el examen fue realizado entre 4 y 10 años previos al diagnóstico y solo el 1% se lo realizó en un tiempo mayor a 10 años

Gráfica 10
CITOLOGIA PREVIA AL DIAGNOSTICO (años)

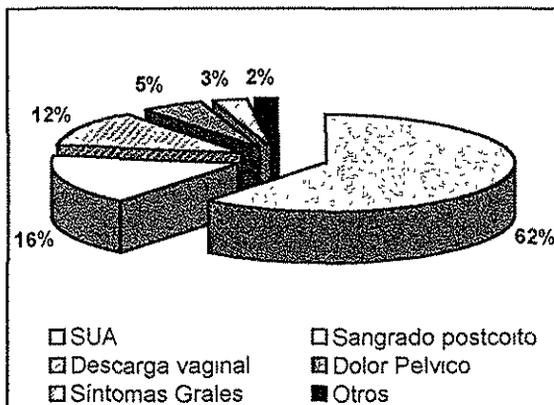


13. Presentación Clínica.

Los datos clínicos encontrados implicaron una amplia gama de manifestaciones, ya que éstos abarcaron desde la paciente asintomática hasta aquella que presentó más de un signo o síntoma. Los principales hallazgos fueron el sangrado uterino anormal (SUA) con un 62%, el sangrado postcoito (16%) y la descarga vaginal (12%), los cuales constituyeron un 90% de mujeres con síntomas de hemorragia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 11 PRESENTACION CLINICA



La relación establecida en cuanto a la presentación clínica en las pacientes con neoplasia cervical fue

- ASINTOMATICAS 31 54%
- SIGNO/SINTOMA UNICO 50%
- 2 Ó MAS SIGNOS/SINTOMAS 18 45%

El tiempo de evolución entre la aparición de los datos clínicos y el diagnóstico de cáncer cervico uterino fue:

- PROMEDIO 5.3 meses
- MINIMO 1 semana
- MAXIMO 5 años.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

14. Etapa Clínica

La etapa de mayor presentación en nuestro estudio fue el IIB con 32% y el IB1 con un 28.57% Ver tabla 6

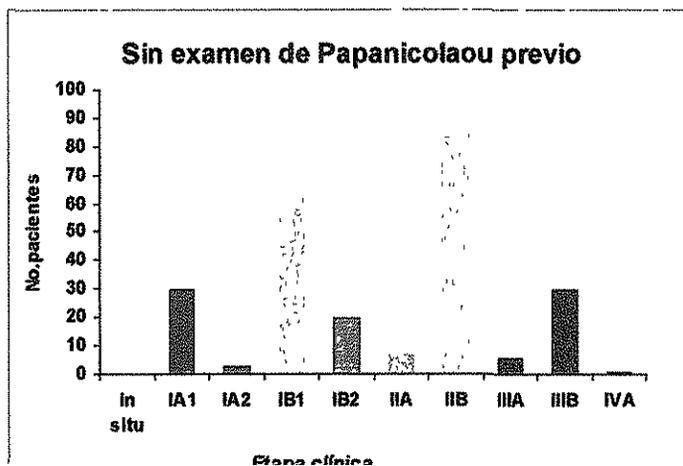
Tabla 6 ETAPA CLINICA

ETAPA CLÍNICA	Total de presentación por etapa clínica %
1. In situ	3.36
2 IA1	8.4
3 IA2	1.26
4. IB1	28.57
5. IB2	3.15
6 II A	2.73
7. II B	32
8. III A	1.47
9. III B	12.2
10. IV A	0.42
11 IVB	0.2
12 NCTFU*	6.3

*NCTFU No clasificable, Tratamiento fuera de la unidad

Consideramos conveniente dividir a las pacientes en dos grupos. Aquellas quienes nunca se habían tomado un Papanicolaou previo y las que tenían un control citológico adecuado. Describimos la etapa clínica para cada grupo al momento del diagnóstico.

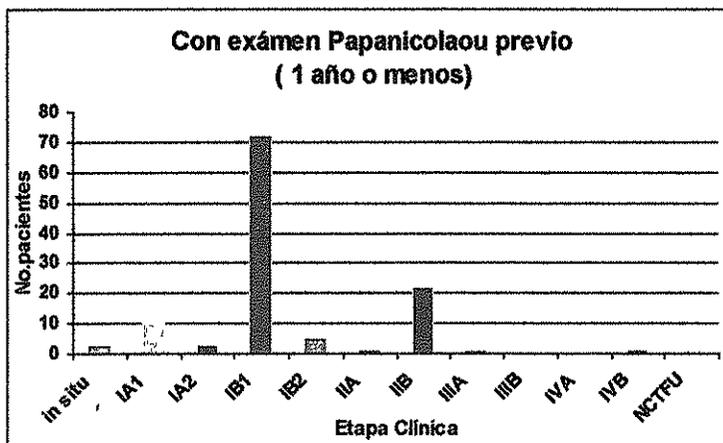
La etapa de presentación que predominó en las pacientes *sin ningún examen citológico previo* fueron la II B con 33.6% y IB1 con 25.4%

Gráfica 12
ETAPA CLINICA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Sin embargo, las pacientes con antecedente de citología cervical previa al diagnóstico de 1 año o menos también presentaron con mayor frecuencia las etapas IIB con 40% y IB1 con el 18%

Gráfica 13
ETAPA CLINICA



La distribución por grupos fue de la siguiente forma:

Tabla 7 ETAPA CLINICA

ETAPA CLÍNICA	Sin Papanicolaou previo %	Con Papanicolaou previo (1 año o menos) %
1. In situ	2.8	5.4
2 IA1	13.6	13
3 IA2	1.1	0
4. IB1	25.4	18
5 IB2	4.0	7.2
6 II A	3.4	1.8
7. II B	33.6	40
8. III A	2.1	1.8
9. III B	12.6	5.4
10 IV A	0.3	0
11 IVB	0	1.8
12 NCTFU*	0.9	5.4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

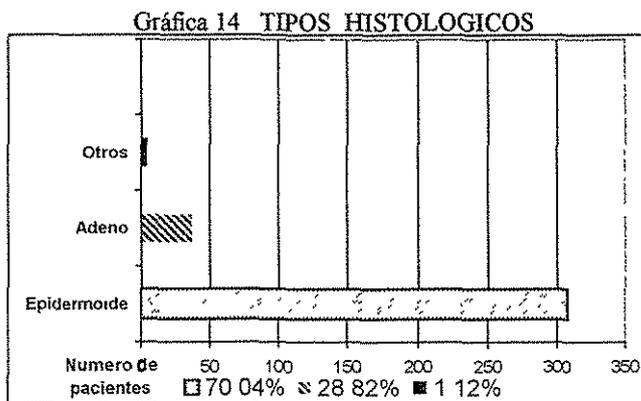
15. Tipos histológicos.

Los reportes histopatológicos muestran que el la neoplasia de tipo epidermoide, al igual que lo reportado en diferentes apartados, es la de mayor presentación en nuestro estudio, con una frecuencia de 70.04% de los casos

Los otros tipos histológicos que se presentaron fueron

- Adenocarcinoma 28 82%
 - adenoescamoso,
 - adenoendometroide,
 - adenoide
 - adenomucinoso,
 - adenopapilar,
 - endometroide
 - mixto (mulleriano, endocervical)
 - adenosarcoma,
 - células transicionales.

- Otros 1 12%
 - Neuroendócrino,
 - Sarcoma



TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

Las diferentes características clínicas presentadas en éste estudio muestran en gran parte similitudes con las reportadas en la literatura en la mayoría de los puntos revisados, algunas a pesar de que las características de la población analizada cuenta y está bajo la influencia de otros factores Sin embargo, existen variables que sí mostraron diferencias específicas con respecto a lo publicado como lo son

- La edad de presentación en el estudio fue de 51.5 años, mientras que en la literatura es de 55 años; es decir, la edad al momento del diagnóstico de neoplasia cervical en las pacientes estudiadas fue a una edad más temprana.
- Las pacientes con tabaquismo positivo dentro del universo estudiado fueron el 21.5%. De éste grupo solo el 59% lo presentó por 10 años o más (considerado como el tiempo de riesgo para ser factor relacionado con la neoplasia cervical) El resto de las pacientes, a diferencia de las primeras, tuvo un tiempo de exposición mínimo, además de que se presentaron otros factores agregados como
 - Mal control citológico: El 42% no tenía una citología cervical previa al diagnóstico y el 16% tenía 3 o más años en relación a su último examen. El 58% del total de las fumadoras tuvieron un mal control en la prueba de tamizaje.
 - Edad temprana al momento de inicio de actividad sexual: El 34% tuvo su primera relación a los 16 años o menos, como grupo de mayor riesgo asociado. El 31% la tuvo entre los 17 y 20 años, es decir el 65% de las pacientes fumadoras tuvieron además una edad temprana de actividad sexual como factor de riesgo.
 - Compañero sexual: el 18% tuvo 2 o más compañeros. 2 casos reportan 15 compañeros y 1 caso más de 30.
 - Paridad y edad al momento del primer parto: Se reportaron 4 o más partos en el 50% de los casos, y el 18% lo tuvo en la edad de mayor riesgo (16 años o menos), éste riesgo en conjunto fue de un 68% de la paciente fumadora. Solo un caso en paciente nuligesta nulípara tuvo además del tabaquismo (1 año) mal control citológico y promiscuidad (5 compañeros).
 - El uso de hormonales se presentó en un 5.3%, un caso solo tuvo el antecedente de tabaquismo por 1 año pero con uso de hormonales orales por 26 años.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

- Por lo tanto, el tabaquismo como factor aislado no está presente en nuestra serie como Factor de riesgo asociado
- En relación al inicio de vida sexual, solamente el 20% de la población se localizó en el grupo de alto riesgo (inicio antes de los 16 años) La relación de mujeres con inicio de vida sexual a los 16 años o menos con otros factores fue
 - El 13% de este grupo tuvo tabaquismo positivo
 - La paridad y la edad al momento del primer parto en éste grupo fue del 58 y 51% respectivamente (16 o menos años)
 - El antecedente de mal control citológico se presentó en un 69%
 - Un gran número de compañeros sexuales se presentó en el 40%
- Las pacientes analizadas tuvieron 2 o menos compañeros sexuales en el 86% casos, y de manera específica
 - 62 5% reporta solo 1 compañero
 - 23 45% reporta 2 compañeros.

Esto se desvía del perfil clínico con respecto a la promiscuidad como factor de riesgo para la presentación de neoplasia cervical. Solamente el 3.6% del grupo afirmó haber tenido relaciones sexuales con 5 o más compañeros. Las pacientes que no tuvieron relaciones pero que sí cursaron con cáncer fue el 0 4% (tampoco tuvieron otro factor de riesgo)

- El promedio de paridad fue de 5 5 partos, esto en relación directa con lo publicado de que 4 o más partos tienen un riesgo 3 veces mayor. Sin embargo en nuestra población un 25% de las pacientes con neoplasia cervical tuvieron 2 o menos partos. Pacientes nulíparas con cáncer fueron el 7.14% de éste grupo solo el 1.3% tuvieron como único factor de riesgo la edad de inicio de vida sexual antes de los 16 años y solo una paciente nulípara (0 2%) tuvo el antecedente de uso de hormonales por 26 años
- No se encontró relación entre el diagnóstico de cáncer cervicouterino y el antecedente de empleo de hormonales



LIBRERIA DEL COMITÉ
DE LA FERIA DE LA SALUD

- El 23.8% fueron usuarias
 - El 40% de las usuarias de hormonales lo fueron por más de 5 años, y solo el 8.5% lo fue por más de 10 años
- Citología Previa
 - EL 63% no tuvo citología previa al diagnóstico.
 - 2% contaba con una citología negativa a malignidad en un lapso menor a 1 año previo al diagnóstico y,
 - 28% tenían una citología negativa a malignidad de 1 a 3 años previo al diagnóstico oncológico
 - Llama la atención la similitud con respecto a la etapa clínica que presentan las pacientes al momento del diagnóstico tanto en el grupo sin examen de Papanicolaou previo al diagnóstico, como en el que tenía una citología cervical previa negativa a malignidad de 1 año o menos. Las etapas que tuvieron mayor frecuencia de presentación fueron.
 - EC IIB 32 y 40% en el primero y segundo grupo y,
 - EC IB1 22.4 y 18% respectivamente
 - El síntoma con mayor frecuencia de presentación fue el sangrado transvaginal (del tipo sangrado uterino anormal, sangrado postcoito y descarga vaginal) con un 85%
 - El tipo histológico que dominó fue el epidermoide en un 70%, seguido del adenocarcinoma en un 28%
 - La frecuencia del adenocarcinoma en nuestra población tuvo un porcentaje de presentación similar a los reportes más recientes, aunque éste no está relacionado con el tabaquismo
 - Debe ser puntualizado el hecho que, a diferencia de lo reportado en la literatura como factores de riesgo para la presentación de ésta neoplasia, las pacientes de nuestro universo ni son fumadoras (solo el 5% de éste grupo lo fue) ni tienen un riesgo incrementado por uso de anticonceptivos hormonales (positivo en solo el 5%), debiéndose considerar otros factores causales asociados a éste concepto.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- Otros factores que se relacionaron en estas pacientes fueron inicio temprano de actividad sexual (24.5%), Paridad (47%), múltiples compañeros sexuales (26%), y mal control citológico (59%)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

Existen factores raciales, étnicos y sociales que propician la presentación y alta incidencia de cáncer de cervix en las población en vías de desarrollo

En general las características encontradas en nuestra población estudiada son similares a las reportadas por la literatura mundial.

En nuestra serie encontramos algunos datos que fueron completamente diferentes a los reportados, como las pacientes que no se realizan examen de Papanicolaou, al momento del diagnóstico tienen etapas clínicas similares a las que si llevan control adecuado, lo que se contraponen con el factor de protección que está estipulado en los textos. Es aquí donde se tiene que incidir al tener que revisar la técnica de la toma, la interpretación de laminillas y de resultados, ya que en esta serie la frecuencia de toma de citología cervical no confiere beneficio

El promedio de edad de las pacientes de nuestras pacientes al momento del diagnóstico es más joven que la reportada y más del 88% no tienen promiscuidad y 75% de las pacientes no usaron hormonales

Con lo anterior, este estudio que aunque con una serie pequeña, refleja las características de la población derechohabiente del Instituto al momento de diagnosticársele cáncer cervical, por lo que es obligado incidir en la calidad del tamizaje con el examen de Papanicolaou y, en ausencia de otros factores de riesgo importantes, investigar la calidad de la pareja en estas pacientes, variable que no estudiamos en ésta serie y que podría influir de manera fundamental.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

- 1 Obstetric and Gynecology Clinics Gynecologic Cancer Prevention 1996, 23 (2)
- 2 Suris JC, Dexeus S Epidemiology of preinvasive lesions Eur J Gynaec Oncol 1999, XX (4) 302-05
- 3 Monsonego J. Global challenges of cervical cancer prevention Eu J Gynaec Oncol 2000, XXI (6) 533-39
- 4 Gomez J. Costos y calidad de la prueba de detección oportuna del cáncer cervicouterino en una clínica pública y en una organización no gubernamental Salud Publica Mex 2001; 43: 279-88
- 5 Nanji M F, Pradhan D, et al. Carcinoma of cervix the King Specialist Hospital & Research Center Experience The need for screening for cervical cancer in developing countries Eu J Gynaec Oncol 1999, XX (5-6) 412-15
- 6 Belinson J L, Pretorious W H, et al Cervical Cancer Screening by Simple Visual Inspection after Acetic Acid Obstet Gynecol 2001, 48 441-44
- 7 Morris M, Tortolero L, et al Cervical intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer. Obstet and Gynecol Clinics of North America 1996, 23 (2) 347-406.
- 8 Canavan T Cervical cancer Am Fam Physician 2000 ; 61 (5) .1369-76
9. Salazar L, Contreras H, Gonzalez J L Influencia de la administración de anticonceptivos orales sobre la frecuencia de receptor estrogénico y neoplasia intraepitelial cervical Ginec Obst Mex 2000; 68 160-65
- 10 Paley P J Screening for the major malignancies affecting women Current guidelines Am J Obstet Gynecol 2001, 184(5) 1021-30
- 11 Hildesheim A, Hadjimichael O, et al Risk factors for rapid-onset cervical cancer. Am J Obstet Gynecol 1999, 180. 571-77
- 12 Brewster W R, DiSaia P J, et al Young age as a prognostic factor in cervical cancer Results of a population based study Am J Obstet Gynecol 1999, 180 1464-7
- 13 Noller K Incident and demographic friends in cervical neoplasia. Am J Obstet Gynecol 1996, 175 1088-90
- 14 Parazzini F, La Vecchia C, et al Risk Factors for Cervical Intraepithelial Neoplasia Cancer 1999, 69 2276-82

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

15. Wang P D, Lin R Risk factor for cervical intraepithelial Neoplasia in Taiwan *Gynecologic Oncology* 1996, 62 10-18
16. Gram I, Macaluso M et al Oral Contraceptive use and the incidence of cervical intraepithelial neoplasia *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:40-4.
17. Brinton LA. Oral Contraceptives and cervical neoplasia *Contracepcion* 1991, 43 (6) 581-91.
18. Parazzini F, Chatenoud L, Negri E, et al Determinants of risk of invasive cervical in young women. *Br J Cancer* 1998, 77 77: 838-41
19. Gullota G, Morganti P A, et al Cytology, histology and colposcopy in the diagnosis of neoplastic non invasive epithelial of the cervix *Eu JGynaec Oncol* 1997, XVIII (1) 36-38
20. American College of Obstetricians and Gynecologists Cervical Cytology Evaluation and Management of Abnormalities ACOG Technical Bulletin *International J Gynaecol Obstet* 1993, 183 364-70.
21. Collins L, Niloff J, Burke L, et al. Relative Risk of High Grade Squamous Intraepithelial Lesion Associated with Prior Abnormal Pap Smears *J Reprod Med* 2001, 46 105-09
22. Gram I, Macalacuso M, et al Incidence of cervical intraepithelial neoplasia grade III and cancer of the cervix uteri following a negative Pap-smears in an opportunistic screening *Acta Gynecol Scand* 1998; 77:228-32
23. Secretaría de Salud Registro histopatológico de neoplasias en México México, DF; DGE, SSA 1999
24. Monsonogo J Cervical cancer screening and management, new changes *Eur J Gynaec Oncol* 1999; XX (5-6). 352-54.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN