

[Página de Inicio](#) [Temas más Visitados](#) ([Nutrición](#) [Virus Papiloma Humano](#) [Cáncer](#) [Salud de la Mujer](#) [Enfermedades Digestivas](#) [Diabetes Mellitus](#)) [Artículos más Leídos](#) ([Disminuya sus Niveles de Triglicéridos](#) [El Virus del Papiloma Humano en Hombres](#) [Menopausia](#) [Síntomas Principales](#) [Candidiasis Genital](#) [Dieta y Ácido Úrico](#)) [Salud de la Familia](#) ([Salud de los Adultos Mayores](#) [Salud de la Mujer](#) [Salud del Hombre](#) [Salud del Niño](#)) [Cont@ctenos](#)

## **EPIDEMIOLOGÍA DEL CARCINOMA DEL CUELLO UTERINO**

### **RESUMEN**

El cáncer, uno de los flagelos más temidos de la humanidad, sigue siendo un desafío para la ciencia médica moderna y para los organismos de salud. El cáncer del cuello uterino tiene importancia médica, socioeconómica y humana; es el más curable, más fácil de diagnosticar, el más prevenible de todos los cánceres y es el principal problema de salud pública en las mujeres en actividad sexual de los países subdesarrollados por no tener o tener en forma deficiente programas de detección temprana con el PAP, ácido acético o lugol; en las naciones desarrolladas que los tienen, la incidencia y mortalidad ha declinado en forma significativa. Las naciones subdesarrolladas no tienen la prevención secundaria con el PAP por el costo elevado; con el ácido acético o lugol los costos serían más reducidos y la sensibilidad y especificidad son cercanas al PAP. En el mundo la primera causa de muerte por cáncer en la mujer es por neoplasia maligna del cuello uterino; el 85 % de estas muertes se producen en las naciones subdesarrolladas. Desde hace cerca 160 años se comprobó que el principal responsable de la aparición del carcinoma del cuello uterino es el acto sexual comprobados inicialmente por Rigoni Stern en 1848, Gagnon 1950; Nix y otros, en más de 130,000 (ciento veinte mil) monjas; en ninguna de ellas hallaron carcinoma del cuello uterino; pero se desconocen porque mecanismos: Es evidente que acompañan al coito factores extrínsecos e intrínsecos: papiloma virus humanos (PVH), alteraciones del sistema inmunológico, anticoncepción oral, bajo nivel económico, herpes virus simple, tabaco, medio ambiente y otros. En 1974 sur Hausen lanzó la idea, que el PVH pudiera ser el agente causal del carcinoma del cuello uterino; desde esa fecha aparecieron publicaciones que lo incriminaban; pero el PVH no se encuentra en todos las neoplasias malignas del cerviz uterino y no cumple el postulado de Koch: la controversia seguirá.

Palabras claves: epidemiología, carcinoma, cuello uterino, relaciones sexuales, factores intrínsecos y extrínsecos

:

### **SUMMARY**

The cancer, one of the dreadful calamity of the mankind, continue representing a challenge to

modern medical science and to the organism of health. The malignant cervical neoplasm to the womb have medical, social-economic and humane importance; is the most curable, easiest to diagnose and the most make ready to the all cancers and important public health problem to the women in sexual activity in developing countries by have not or have in form deficient programs to early detection with PAP, acid acetic or lugol; in the developed countries that have, the incidence and mortality is large have decline. The developing countries have not the secondary prevention with the PAP to be very expensive; but with the acetic acid or lugol the cost should be cheapest and the sensibility and specificity are near to the PAP. In the world the first cause to death to the women with cancer is by the cancer of the uterine cervix; the 85 % produced in the underdevelopment countries. Since near 160 years ago it is have determined than the sexual intercourse is the foremost responsible, but not to know why mechanism, with the participation of intrinsic and extrinsic factors: human papilloma virus, disturbance to the immune system, oral contraceptive, low socioeconomic level, herpes simplex virus 2, cigarette, environment and others. In 1974 sur Hausen launched the idea that the HPV was the causal agent to the carcinoma of the cervix uterine; since that date appeared plenty publications that it's incriminate; but the HPV it is not find in all malignance neoplasm to the cervix and do not fulfill the Koch's postulates: the controversy followed.

Key words. Epidemiology, carcinoma, cervix uterine, sexual relations, extrinsic and intrinsic factors.

## **INTRODUCCIÓN**

El cáncer, uno de los flagelos más temidos de la humanidad, sigue siendo un desafío para la ciencia médica y para los organismos de salud (1). El cáncer del cuello uterino tiene importancia médica, socioeconómica y humana (2); es el más curable, más fácilmente diagnosticable y hasta el más prevenible de todos los cánceres (3-4).

En los países desarrollados que tienen programas de Papanicolaou han reducido sustancialmente la incidencia y mortalidad por carcinoma cervical; en los países subdesarrollados se llegaría disminuir también, utilizando el PAP, especificidad de 91.3%, ácido acético, especificidad de 92.2 % y sensibilidad del 70 %(5) o el lugol. Se tienen más conocimientos de la historia natural del cáncer del cuello uterino que de cualquier otra neoplasia (6); es el más frecuente (7-8-9) problema de salud pública (10), hasta tal punto que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha identificado al cáncer del cuello uterino como prioritario en América Latina y el Caribe desde la década del 60 (11) y representa la primera incidencia y causa de muerte de la mujer con cáncer en el mundo y de la mujer peruana (12); a nivel mundial es responsable de más del 12 % de los cánceres fatales de la mujer (13).

En los países desarrollados en promedio la mortalidad por esta neoplasia ha disminuido el 80 % debido fundamentalmente al uso de la citología exfoliativa del epitelio del cuello uterino (14-15-16-17). Se estima en más del 30,000 muertes por año por esta patología en América Latina y el Caribe (11). En USA en 1992 se diagnosticaron 72,000 nuevos casos de cáncer genital femenino; fallecieron 24,000 (33.34 %) (18) y en el mundo se diagnostican cerca de 500,000 carcinoma del cuello uterino; más de 85 % en los países subdesarrollados ( 19). Cuando muere una paciente por neoplasia maligna del cerviz uterino alguien comparte con el cáncer la responsabilidad de esa

muerte (20).

Estas muertes reflejan las limitaciones que tenemos. Los esfuerzos para reducir la incidencia y mortalidad deben extenderse y concentrarse en la prevención primaria o secundaria utilizando el Papanicolaou, ácido acético (5) o lugol (Parsons et al), para diagnosticar en sus estadios pre-invasivo (18), pre-clínico (21) o pre-canceroso (22).

Si bien es cierto que la etiología del cáncer continúa evadiéndose, hay una acción que sobresale con claridad: la prevención secundaria para combatir tan terrible mal (23) que con oportuno y correcto tratamiento llegan a curarse el 100% (24).

En los países subdesarrollados el diagnóstico del carcinoma del cuello uterino, asesino número uno de la paciente (25) no se hace en sus estadios iniciales porque no tienen programas de detección temprana y si tienen es deficiente; poniendo en práctica en forma masiva la detección temprana con el Papanicolaou, ácido acético o lugol estaríamos en condiciones de descubrir en sus períodos iniciales, tan temprano como fuera posible y hacer el tratamiento oportuno (5-26).

El objetivo de la presente investigación es la revisión en la literatura especializada publicadas en los textos y revistas principales, los factores que intervienen en la aparición y desarrollo del carcinoma del cuello uterino.

## **INCIDENCIA DEL CARCINOMA CERVICAL**

El carcinoma del cuello uterino se produce en todo el mundo; es más frecuente en las mujeres de los países subdesarrollados (27-28-29-30), con amplias variaciones entre las naciones y dentro de ellas (31-32). Perú tiene la más alta incidencia a nivel mundial 535/100,000 (33), le sigue Colombia (Cali) 180/100,000 (34-35), Canadá (Québec) 70/100,000 y Saskatchewan 40/100000; USA (El Paso) 90/100000 en latinas, 40/100000 en no latinas y en Connecticut 23/100000 (36); varía también según las razas: judías residentes en New York 40/100000 y en negras 75/100000 de California (37).

En 1990 en USA se diagnosticaron 72,000 nuevos casos de carcinoma genital y 13,000 invasivos del cerviz uterino (38); en 1991 invasivos 13,000 (14) y en 1992 según la ACS 13,500 invasivos (39).

La incidencia de carcinoma escamoso del cuello uterino entre los 15 a 49 años decreció de 75/100000 en 1975 a 60/100000 en 1980; desde esta fecha se mantiene estable con tendencia al aumento. Durante 1979 disminuyó la incidencia en 4.7% por año y en los años de 1983-1987 disminuyó solamente 2.2 % por año (35)

En 13,000 embarazadas, se reportó 2.2 % de anormalidad del epitelio (Abitbol), 1.3 % carcinoma in situ (Lurain) y prevalencia de carcinoma in situ de 1.3/1000 embarazadas (Hacker).

Estas diferencias se deben a que se desarrollan o no los programas de detección masiva por la citología exfoliativa, ácido acético o lugol, con eficiencia, según los parámetros con que obtengan los datos y reflejan las diferencias económico sociales (25).

Por la detección temprana por el método de Papanicolaou que las naciones desarrolladas han puestos en vigencia, ha disminuido la incidencia en las mujeres tanto de raza blanca y negra de 1.1

% a 2.3 % en 1975 a 0.8 % y 1.4 % 1990 (Boring y Cols);

## **MORTALIDAD**

A nivel mundial el carcinoma del cuello uterino es la principal de causa de muerte de la mujer por cáncer; el 85 % se produce en las mujeres de las naciones subdesarrolladas que no utilizan la prevención secundaria.

En USA en 1970 fallecieron 10,000 por carcinoma del cuello uterino; en 1984, 7.000 (40); en 1991, 4,500 (14) y en 1992 murieron 4,400 (41). Las tasas de mortalidad varían ampliamente entre las naciones: 35/100000 en Honduras, 21/100000 en Paraguay. (36), 45.5/100000 Rumania, 9.5/100000 Israel (34), 11.5/100000 Costa Rica (42), Surinam 23/100000 (43) y Egipto 0.3/100000, la más baja del mundo (41).

Hay reducciones de la incidencia y mortalidad por carcinoma del cuello uterino en USA, Canadá, Finlandia, Gran Bretaña, Irlanda, Suecia, Escandinavia y Austria (42) debido a que practica masiva y constantemente la citología del epitelio del cuello uterino (44) y a los excelentes resultados de la terapia en los estadios iniciales (25); en Islanda el PAP se practica en el 100 % de mujeres; en promedio en los países industrializados el 75 % de la mujeres tienen en PAP ( Deny) .

Desde la aplicación del PAP en USA, la mortalidad ha disminuido del 3 % a 4% por año (Shingleton). Refieren que la supervivencia a los 5 y 15 años aumentó sustancialmente entre 1940 a 1950 pero la supervivencia a los 5 a 15 años después de 1950 no se ha incrementado (15). La supervivencia en Dinamarca a los 5 años es del 59 %.(45). La incidencia y mortalidad por adenocarcinoma del cuello uterino está en aumento en menores de 35 años (46) con metástasis linfáticas y de piel más altas (47-48) y la supervivencia por adenocarcinoma del cerviz uterino a los 5 años es del 59 % y del escamoso 68 % (49)

## **RELACIONES SEXUALES**

Puede asegurarse que el celibato protege a la mujer del carcinoma del cuello uterino. En 1842 Rigoni-Stern reportó ausencia de carcinoma cervical en monjas del Convento de Verona (50-51); en 1950 Gagnon no halló neoplasia maligna del cuello uterino en 13,000 monjas del Canadá (8-25) y Nix en 100,000 monjas estudiando los registros hospitalarios y autopsias, tampoco halló. (52); otros autores confirmaron estos hallazgos.

Reid luego Coppelson han afirmado que el agente cancerígeno estaría en el ADN del espermatozoide; millones de espermatozoides permanecen hasta 60 horas en el canal cervical donde son fagocitados y por su gran movilidad y penetración se introducirían al interior de la células epiteliales; esta penetración según estudios in vivo e in vitro sólo ocurriría en fases de la metaplasia, de mayor actividad metabólica. La penetración de los espermatozoides han sido confirmados por estudios histológicos y ultrarradiográfico; en el laboratorio se cultivaron espermatozoides tritiados con <sup>3</sup>H timidita y puesto en contacto con las células metaplásicas y se apreció el ADN tritiado del espermatozoide en el interior de los núcleos de las células metaplásicas. Corbeto y Crompton, reportaron desarrollo de carcinoma invasivo del cuello uterino en útero didelfo; un tabique dividía la vagina: desarrolló el cáncer por donde realizaban el coito (41) y que fueron confirmados por otros investigadores (53).

El exocerviz está recubierto por epitelio estratificado de múltiples capas y el endocerviz está recubierto de una sola capa de epitelio cilíndrico; la unión de estos dos epitelios diferentes están en constantes desplazamientos mutuos; llaman los histólogos zona de metaplasia y los colposcopistas zona de transformación, esta zona de transformación o de metaplasia es un proceso fisiológico que por agentes endógenos o exógenos puede degenerar en neoplasia maligna.

Las lesiones preneoplásicas del cuello uterino se localizan exclusivamente en esta zona (54) que es la más vulnerable a los agentes carcinogénicos (14-31-39-55). Los factores de más riesgo para la aparición del carcinoma del cuello uterino es principalmente el acto sexual, luego vienen la edad de comienzo del coito, el número de parejas sexuales y otros factores endógenos y exógenos(56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75).

Wynder y Col. hallaron sólo 14 % de carcinoma cervical en mujeres que iniciaron el coito después de los 25 años y 67 % en las que iniciaron antes de los 20 años. Se reporta que el 50 % con carcinoma del cerviz uterino, iniciaron el coito antes de los 25 años (25). La incidencia del carcinoma del cuello uterino es reducida en mujeres que inician el acto sexual después de los 25 años (76). En la India donde las mujeres se casan antes de los 15 años, esta patología se diagnostica 10 años antes que en el grupo control; Las mujeres que inician el coito entre los 15 a 20 años son más susceptibles de desarrollar esta neoplasia. Moghishi, citado por Bonilla, halló carcinoma del cuello uterino 4 veces más elevada en las prostitutas de Copenhague que el grupo control (25)

Para que se inicien las alteraciones patológicas del epitelio de cuello uterino no se requieren largo tiempo de actividad sexual. Hein y Cols, realizaron citología exfoliativa seriada en 403 adolescentes de 12 a 16 años sexualmente activas; en 14 (3.5 %) halló displasia; en 21 determinó el tiempo de actividad sexual: 15 tenían actividad sexual de menos de 2 años y 6, entre 2 a 4 años. Por el corto intervalo coital que había hallado alteraciones decidió la revisión de los extendidos: 12 adolescentes inicialmente diagnosticadas como displasia tenían características citológicas de infección por el papiloma virus humanos y 2 displasia severa. Esto sugiere que cuando hay circunstancias adecuadas se requiere de corto tiempo para la aparición de las primeras alteraciones de la neoplasia maligna del cuello uterino (77).

Se considera al carcinoma del cuello uterino como una enfermedad. de transmisión sexual y que durante el acto sexual se transmitiría a la mujer el agente cancerígeno (56-64-78), que al actuar sobre el cerviz inmaduro o especialmente susceptible desarrollaría la neoplasia maligna (25-37). El proceso de la metaplasia donde se inicia la neoplasia maligna es intensa y dinámica en la adolescencia, confirmando la hipótesis que el coito temprano es el período de máxima vulnerabilidad del epitelio del cuello uterino que originaría el tumor maligno (65) y la mayoría de los factores de riesgo del carcinoma del cuello uterino se relacionan íntimamente con el comportamiento sexual (79-80).

¿Cómo actuaría el coito en la génesis de la neoplasia?. Hay varias hipótesis:

1. El ácido desoxirribonucleico (ADN) de la cabeza del espermatozoide penetraría al interior de las células del epitelio cervical; han sido comprobados por estudio histológico y ultrarradiográfico (81)

2. Se ha comprobado que las células metaplásicas fagocitan activamente a los espermatozoides y que algún componente del ADN del espermatozoide ingresaría al núcleo de la célula metaplásica (Coppleson y Cols)
3. La cabeza del espermatozoide trasladaría la histona rica en arginina al interior de las células epiteliales (25-36-81); se ha demostrado que la histona tiene capacidad mutagénica (Reid y Col)
4. Los espermatozoides proveerían grandes cantidades de ácido nucleico a las células del epitelio cervical que fagocitan cuando están en metaplasma (32)
5. Se han hallado también en el interior de las células epiteliales proteínas básicas de la cabeza del espermatozoide, especialmente protamina que son mutagénicas (82). Estas sustancias alterarían el código genético de las células metaplásicas o los mecanismos de regulación del crecimiento y diferenciación celular (83) o anularía la apoptosis y
6. La exposición frecuente del tracto genital al líquido eyaculado por el varón, alteraría el sistema inmunológico del cuello uterino, que favorecería el desarrollo de la neoplasia maligna (84).

### **PAPILOMA VIRUS HUMANO (PVH)**

Se han identificado más de 70 tipos de (PVH) (78), está ampliamente difundido en la naturaleza (85-86-87); infecta a los animales domésticos y silvestres (88) y es la enfermedad viral más comúnmente transmitida por el coito (69-90-91-92-93); se transmite también al nacer (94-95-96-97), permanece latente en la infancia; se ha detectado también en el líquido amniótico (78-89), guantes de goma, pinzas de biopsias, espéculos y ropa interior; se sospecha que el médico pudiera transmitir durante vaginal o rectal (98), se encuentra presente también en el piso (28); por estas razones se duda que la transmisión sexual sea la única fuente de contaminación (78).

La infección por el PVH es más frecuente en personas de 20 a 25 años y está incrementándose (99-100-101); ha alcanzado proporciones epidémicas (102) especialmente en jóvenes (103); el hombre asintomático es el reservorio del PVH genital (104); se infectan dos hombres por cada mujer (105-106).

La prevalencia en 1970 era del 1 % al 2 % (90) y en 1985 por citología 2.5 % (96). Actualmente se informa prevalencia detectada por métodos de alta sensibilidad hasta en el 85 % (78-107-108-109-110-111-112-113-114) y en mujeres de más de 35 años decrece al 2 % o 3%. En el 40 % de embarazadas se detecta PVH DNA positivo en el primer trimestre y en el 60 % en el tercer trimestre y disminuye al 17 % en el puerperio (89), debido a la disminución del sistema inmunológico durante el embarazo o influencia positiva de las hormonas sexuales aumentadas durante la gestación (89-115).

En 1974 sur Hausen postuló la teoría de que el PVH pudiera ser el agente que generara el carcinoma del cuello uterino (53); pero es a partir de 1976 con mayor insistencia se inculpa al PVH ser el agente cancerígeno del cerviz uterino (116-117), por evidencias citológicas, histológicas, inmunocitoquímicas, hibridización, aerología y otros (118-119).

El PVH a pesar de ser el primer inculpado de desarrollar el carcinoma del cuello uterino, no se le

detecta en la totalidad de los cánceres del cerviz. Reid reporta presencia de PVH en neoplasia intracervical e invasivo en solamente 49 % (120); publican presencia del PVH en displasia 40 % e invasivo 90 % (121-122); otro autor informa 95% (IARC). Jones investigó por 3 años mujeres con alteraciones citológicas del epitelio uterino con infección por el PVH 16: progresó a in situ 29.5 %, desapareció 29.5 % y permaneció inmodificado 41 %: con el PVH 6; progresó a in situ 5.9 % y desapareció 41.2 % (123)

.La infección se produce por inoculación del PVH en la capa basal, a través del epitelio cervical traumatizado por el coito (78-100) o atraviesa la capa celular del epitelio (120).

Las alteraciones citológicas de la infección subclínica por el PVH del epitelio del cuello uterino, fueron observadas por Ayre en 1949 (124). Koss en 1955 describió al koilocito como característica de displasia, sin sospechar que era producida por el PVH (125); Meisels y Fortin en 1976 y Purola y Savia en 1977 (77) confirmaron que ciertas alteraciones citológicas del epitelio del cuello uterino consideradas como típicas de la displasia y carcinoma in situ (koilocitos y disqueratocitos) eran en realidad patognomónicas de la infección subclínica por el PVH (120), confirmadas por microscopía electrónica por Alberti y Cols. 1970 y Meisels y Col. 1984 (77) e inmunocitoquímica e hibridización (98). Los tipos de PVH 6 y 11 ocasionan los condilomas y los tipos 16 y 18 se hallan entre el 70 % a 75 % en las displasias y cáncer invasivo (Barbosa y Cols); también se han hallado en el carcinoma del cuello uterino otros tipos de PVH: 31, 33, 35 (Terry y Cols), 45, 51, 52, 56 y 58 (Lorincz) y otros.

Las lesiones preneoplásicas del cuello uterino se inician exclusivamente en la zona de transformación y la infección por el PVH se desarrollan en otras zonas: vagina, vulva, periné, ano, etc. (54-126). No hay evidencias del aumento del carcinoma del cuello uterino por el aumento de la infección por el PVH (127).

La mayoría de las infecciones por el PVH son asintomáticas (81-86-100-105-106) y el PVH como agente etiológico del carcinoma del cuello uterino no cumple los postulados de Koch: no se encuentra en el 100 %, cuando se inyecta no reproduce la neoplasia maligna y se halla en otra enfermedad (98); la presencia del PVH no es suficiente para el desarrollo del tumor maligno del cuello uterino, se requiere la compañía de varios factores exógenos y endógenos (Jackson y Cols.).

Nuestros conocimientos de las relaciones del PVH con los cofactores aun son deficientes y el papel que juegan los cofactores en la aparición de la patología maligna del cuello uterino son nebulosos (Saveria). Las investigaciones deben profundizarse en el PVH y los cofactores (Campo). .

## **HERPES VIRUS 2 (HV2)**

La más alta incidencia de HV2 en USA ocurre entre los 22 a 24 años: 50/100000 sintomática y 160/100000 asintomático. Usando anticuerpo específicos del HV2 se ha determinado que del 16 % al 33 % tienen infección asintomática incrementándose el 1 % en menores de 15 años a 20 % en mayores de 30 años (128). Por serología se detectó el HV2 en el 35.7 % en pacientes obstétricas; aumentó también la infección neonatal de 2/100000 en 1966 a 13.8/100000 en 1988 (129), infectado durante el embarazo y el parto. La infección transplacentaria es del 30 % al 50 % (114).

En todas las edades la incidencia más alta de infectadas por el HV2 se aprecian en las negras, divorciadas, gonorreicas, de bajo nivel económico e hispánicas; 17 % a 30 % en la clase media alta (128).

La incidencia de infectadas por el HV2 asintomáticas detectadas por seroprevalencia positiva en consultorio de control prenatal varía: 8 % en Japón, 14 % en Australia, 14 % a 19 % en Suecia y 40 % en negras de baja condición económica en USA; en homosexuales 65 %, prostitutas 57 % y en consultorios antivenéreos 40 % en Australia (114).

La relación del HV2 con el carcinoma del cuello uterino se inició en 1960 (129) por estudios seroepidemiológicos. Namhias 1974 reportó en mujeres de más de 20 años con carcinoma del cuello uterino in situ; 67 % eran positivas para los anticuerpos del HV2 comparado con el 15 % del grupo control. Aurelian informó 100 % de positividad en pacientes con cáncer invasivo del cerviz uterino y 69 % en el grupo control (118). Naib informa que en 56,418 pacientes halló 245 (0.43 %) infección asintomática y por biopsia comprobó 58 (59.18 %) con alteraciones: 42 (42.85 %): displasia, 12 (12.24 %) carcinoma in situ y 4 (4.08 %) carcinoma invasivo (129); Hillinshead. reporta anticuerpos del HV2 en el 88 % de pacientes con carcinoma invasivo del cuello uterino y 11 % en pacientes sanas de control.

Varios investigadores han demostrado que el HV2 en el laboratorio transforman a las células de los animales o células humanas embrionarias en células malignas (Rapp). Wentz produjo carcinoma in situ y carcinoma invasivo en la vagina y cuello uterino en ratones que fueron inoculados con HV2 inactivados.

Investigaciones epidemiológicas, por hibridización molecular y otros análisis demostraron algunas evidencias de asociación del HV2 como cofactor del carcinoma del cuello uterino (118). Décadas de investigaciones no han comprobado que el HV2 sea el agente etiológico de esta patología: puede considerarse como un cofactor (78-129).

## **HISTORIA NATURAL**

Hay opiniones divergentes en considerar que sí la displasia precede al in situ y este al invasivo (31-130). Algunos aseguran que hay pocas dudas que la displasia precede al in situ que luego progresa al invasivo (61-131) con los argumentos que el invasivo es más frecuente en mayores de 50 años y el in situ en menores de 25 años a 34 años (31).

Se sospecha la existencia de dos variedades de carcinoma escamoso del cuello uterino: la forma más común progresa de displasia a in situ; conocido actualmente como de bajo o alto grado de lesión intraepitelial escamosa (SIL) (132) que avanza a invasivo y la otra variedad no pasa por la displasia ni SIL; es de escasa virulencia y es más frecuente en las ancianas (133-134-135).

Se ha determinado que el 50 % de las displasias progresan a in situ, 28 % permanece invariable y 22 % progresa hacia un mayor grado de displasia. La transición de displasia leve a moderada a severa e in situ es de 5, 3 y 1 año respectivamente (130); otros investigadores informan tiempos de progresión de displasia leve a moderada a severa e in situ de 58, 38 y 12 meses respectivamente y la progresión del SIL a invasivo del 0.17 % al 70 % a los 3 a 10 años (119) o de 6 a 20 años (136).



Delgado opina que el 62 % de las displasias desaparecen, 22 % persisten como tal, y 16 % progresan a displasia severa e invasivo (4). Syrjänen en carcinoma in situ grado I: 14 % progresó, 27 % persistió y 56 % regresó y grado II, 69 % progresó, 27 % persistió y solamente 14 % regresó; controladas por citología o biopsia: 35 % a 45 % regresó, 27 % a 31 % persistió 23 % a 38 % progresó. (Sprigg). El informe Walton asegura un intervalo de 1 año a 20 años, para progresar carcinoma in situ a invasivo con un promedio de 10 años (Barron). Existen investigaciones que demostraron que algunas displasia y carcinomas in situ desaparecen y nuevamente aparecen (Parsons) y que metástasis de tumor maligno del colon 9 % (Abel) y de mama (Rubin). pueden alojarse en el cuello uterino .

## **EDAD**

El carcinoma del cuello uterino es infrecuente en mujeres de menos de 30 años, rarísimo antes de los 20 años y desciende a partir de los 60 años (Bonilla), sin embargo puede aparecer a cualquier edad; con la revolución sexual se está detectándose antes de los 20 años (60), Existen evidencias de que el carcinoma in situ está incrementándose en mujeres de menos de 19 años; en 117 de estas mujeres, en 88 (75.2 %) encontraron carcinoma in situ (Rusk); en otra investigación de 1000 mujeres menores de 19 años, halló en el 4.6 % anormalidad citológica y en este grupo halló 33 % con carcinoma in situ III (Haddad)

La citología del epitelio del cuello uterino de la adolescente está modificándose; en 1960 se hallaba 30/1000 de anormalidad, en 1976 se elevó a 70/1000 en USA (76). Por la promiscuidad sexual y cambios en la actividad coital se estima que el carcinoma in situ se hará más frecuente entre los 20 a 30 años en los próximos años (37).

La incidencia más elevada del cáncer del cuello uterino. está entre los 40 a 60 años; promedio: 45 a 55 años; desciende notablemente después de los 60 años (36), La máxima incidencia del carcinoma cervical in situ está entre los 30 a 40 años y el invasivo entre los 40 años a 50 años (60). Reportan edad promedio de la displasia 34 años, in situ 41 años e invasivo 48 años (4) y de la neoplasia intraepitelial 30 años (76).

En España la máxima frecuencia está entre los 55 años a 65 años para el invasivo y 41 años a 50 años para el in situ con edades extremas de 22 años a 72 años; en Colombia el pico de edad más alto se halla a los 60 años, en Dinamarca a los 40 años a 45 años, Israel a los 70 años (34-36) y en Costa Rica in situ entre los 35 años a 44 años (137); otros autores informan el carcinoma invasivo del cuello uterino más elevado entre los 48 años a 55 años, con una media de 51.5 años (Barber): carcinoma in situ entre los 25 años a 40 años (Cramer), 9 % con cáncer invasivo y 59 % respectivamente en menores de 35 años (Barber).

Se recuerda que los carcinomas del cuello uterino desde el punto de vista histológico son pavimentoso o escamosos más frecuentes y se originan en el exocerviz y cilíndricos o adenocarcinoma infrecuente; se originan tanto en el exocerviz y endocerviz; constituye cerca del 5 % de los tumores malignos del cerviz. (Lederman) y otro autor informa 1 adenocarcinoma por cada 150 escamosos; es más frecuente en mujeres adultas maduras, edad promedio 51.9 años y en

jóvenes de menos de 21 años; se ha observado también en niñas de menos de 5 años (Heckel)

## **HOMBRE**

El cáncer del cuello uterino es más frecuente en mujeres cuyos esposos tienen cáncer de pene, próstata o primeras esposas tenían cáncer del cerviz uterino. (15-36-41-51-58-65 66 96 138). Kessler, citado por Reid 1984, reportó que la segunda o tercera esposa de varones que tenían sus primeras esposas esta neoplasia, tenían incidencia más elevada que lo esperado (58). Israel y Nigeria tienen baja incidencia de carcinoma de pene y del cuello uterino y Colombia y Puerto Rico en cambio presentan incidencia elevada de cáncer de pene y cuello uterino (36).

La incidencia más elevada de carcinoma del cuello uterino en mujeres promiscuas confirma que la actividad sexual es factor de riesgo elevado (28). Por estudios epidemiológicos se ha llegado a la conclusión de la existencia de un agente responsable, transmitido sexualmente por el varón a la mujer. Este agente tendría éxito en el frágil epitelio metaplásico inmaduro de la adolescente, traumatizado por el coito.

De aquí la importancia de la edad del inicio del coito (77). Estos agentes pueden ser virus, espermatozoides que acompañados con los cofactores el epitelio traumatizado por los coitos repetidos (10) o la exposición frecuente del plasma seminal del varón al tracto genital femenino, produciría alteraciones del sistema inmunológico local predisponiendo al cáncer, especialmente si es inducido por virus (84).

## **FACTORES ECONÓMICOS**

Por consenso se admite que el carcinoma del cuello uterino es más frecuente en mujeres de baja condición económica (5-7-25-32-35-37-60). Es alta la incidencia en mujeres cuyos esposos son jornaleros o trabajadores eventuales. En general mujeres de reducida condición económica y viven en zona urbana, tiene 3 veces más alta prevalencia de neoplasia maligna del cuello uterino (58-138); es más alta en mujeres que viven en zona urbana que las que viven en zona rural;(Parsons y Col.) aunque Herrera reporta que en Costa Rica es más alta en zona rural (139).

El factor económico en sí no jugaría rol importante, sino que el bajo nivel económico condicionaría deficiente higiene, incluyendo la higiene del pene, inicio del coito a temprana edad, relaciones sexuales más frecuentes, múltiples parejas, matrimonios inestables, mayos promiscuidad, multiparidad, etc. (25-32-36-56).o por el nivel económico reducido ingerirían deficiente nutrientes o micronutrientes que llevarían a la disminución del sistema inmunológico sistémico o local del moco cervical (37)..

Se ha comprobado que la ingestión de retinol y caroteno protege contra algunos tumores escamosos (55) y que la ingestión de vitamina C y ácido fólico disminuyen los riesgos del desarrollo del carcinoma in situ y displasia (31-39-55).

...

## **MULTIPARIDAD**

Se ha incriminado a la multiparidad como que jugara importante papel en la aparición del carcinoma del cuello uterino (7-74-75). El período de metaplasia del epitelio del cuello uterino es más activa y frecuente en la pubertad, adolescencia y primer embarazo y es la etapa más crítica para

la aparición y desarrollo maligno cuando las condiciones están dadas (52).

Estudios histológicos del epitelio uterino en mujeres de 23.8 años promedio, arrojó prevalencia de displasia e in situ 36/1000 en nulípara, 128/1000 con un aborto del primer trimestre o un embarazo a término y 165/1000 con dos o más fetos viables (140); Runge halló displasia y carcinoma in situ 5 veces más en múltipara que en primíparas y que la frecuencia aumentaba con el número de hijos hasta el punto de ser el doble en la múltipara que en la primípara.

Si bien a la multiparidad lo relacionan con el cáncer del cuello uterino, no se debería a la lesión o infección del cerviz uterino por los partos, sino a la actividad sexual que da como el resultados aquellos embarazos. Muchos embarazos significan muchos coitos, durante varios años, comienzo a temprana edad la actividad sexual, múltiples parejas sexuales, etc.(8-25-32-36-52). Las prostitutas tienen carcinoma del cuello uterino 6 veces más elevado que el grupo control y raramente se embarazan. La paridad jugaría escaso rol en la génesis del cáncer cervical (37).

## **TABACO**

En el cigarrillo que se fuma hasta 1982 se identificaron 4720 compuestos químicos diferentes, siendo el más tóxico y que produce hábito la nicotina y 48 compuestos carcinogénicos comprobados en el laboratorio (Dube et al 82); hasta la actualidad se han identificado más de 5000 compuestos diferentes.

Existe marcada asociación entre el cigarrillo con alteraciones del epitelio cervical, controlados con el número de parejas sexuales, embarazos fuera del matrimonio y años de uso de la píldora anticonceptiva (Harris). El tabaco también es inculpada como factor de riesgo de la neoplasia maligna del cerviz uterino (105) tanto las que fuman y mascan (Novak y Cols), pero se ignoran cómo actuaría (7-12-14-27-31-39-41-58-125).

Los metabolitos del tabaco se han detectado en el mucus del cuello uterino (105): nicotina en el 25 % y la cotinina en el 84 % de las fumadoras, cuya concentración es directamente proporcional al tiempo y número de cigarrillos consumidos por día (141).

El riesgo de neoplasia maligna del cuello uterino en fumadoras es de 1.9 a 14.6 veces más alta que en no fumadoras dependiendo del tiempo y número de cigarrillos consumidos por día (142-143), debido a que algún metabolito del cigarrillo disminuiría la capacidad inmunológica del epitelio del cuello uterino (4) o actuaría como un cofactor sinérgico en la transformación maligna del epitelio cervical (144); en fumadoras se analizó la concentración de nicotina y cotinina en la sangre y mucus en el cuello uterino en pacientes con carcinoma in situ; se halló alta concentración de nicotina en el mucus del cuello uterino ( Hellberg) . . .

## **RAZA**

En USA la incidencia y mortalidad por carcinoma del cuello uterino en las negras es 3 veces más alta que en las blancas (35); Jordan observó en EEUU mayor incidencia en las caucásicas que en las indias de Nueva México; en New York en hispánicas blancas es dos veces y medio más elevada que en la blanca oriunda de USA (145); las hispánicas tienen más riesgo de desarrollar carcinoma escamoso y las asiáticas, adenocarcinoma (146). Se considera que la neoplasia maligna del cuello

uterino es más frecuente en las negras por predisposición racial (34-37), pero con el mismo nivel económico las diferencias raciales desaparecen (25-36-52-130).

## **CIRCUNCISIÓN**

Vineberg en 1906 lanzó la idea que las judías desarrollaban la neoplasia maligna del cerviz con menor frecuencia (25) debido a la circuncisión de sus esposos (37-52-147). Estudios posteriores efectuados en la India, Irán e Isla Fiji han demostrado que la circuncisión no jugaría rol importante (25-37-52-60).

La reducida incidencia se debería al estricto cumplimiento del código mosaico que ordena entre otros, a la abstinencia del coito durante la menstruación, los 7 días siguientes y los 30 días después del parto (25). Se ha cuestionado a la circuncisión como factor que protege del carcinoma del cuello uterino; se ha hallado incidencia parecida entre libaneses y musulmanes que practican la circuncisión y cristianos que no practica (Abou ).

La judía tienen la misma incidencia que las otras razas: depende del lugar que vive y nivel económico (138). Si el prepucio intacto jugara algún papel, la higiene del pene previa retracción del prepucio podría reducir, el carcinoma del cuello uterino en las regiones de alta prevalencia (148).

## **SISTEMA INMUNOLÓGICO**

La escuela Rusa ha demostrado que el organismo humano tiene aproximadamente 10<sup>13</sup> elevada a la potencia 13 de células y 10 millones de células mutantes con un gen modificado en un momento dado. Estas células mutantes con un gen modificado, traidoras que no aceptan ser reguladas, por los sistemas de control del organismo humano, con su reproducción, originaría los tumores malignos.

El sistema inmunológico es el encargado de controlar estas células mutantes, rebeldes o traidoras (Petrov). Por tal razón el sistema inmunológico disminuido jugaría rol importante en la aparición y desarrollo de la displasia tras la agresión del epitelio cervical por el carcinogénico (25-125). El carcinoma pre invasivo e invasivo es más frecuente en pacientes sometidas a inmunosupresión; Porreco halló 14 veces más frecuente en mujeres con terapia inmunosupresora (25); como así también la infección por el PVH es más frecuente en inmunosuprimidas( 62).

El sistema inmunológico deprimido, también favorece el desarrollo del PVH y la neoplasia intracervical (Sillman y Col); el riesgo de carcinoma in situ del cerviz, vulva, ano, se reporta que se eleva al 100 % en pacientes con trasplante renal que toman inmunosupresores comparado con paciente con sistema inmunológico normal (Sillman);

La inmunosupresión no sólo aumenta el riesgo del carcinoma del cuello uterino sino también aumenta el riesgo del linfoma maligno, linfoma no Hodgkin y sarcoma de Kaposi (Kinlen); se ha demostrado también significativo incremento del PVH en el cuello uterino de pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en pacientes con el número de linfocitos CD4 disminuídos ( Jonson ): La regresión espontánea de los condilomas es frecuente y esta bien documentado; como así también con la infiltración con célula mononucleares B y linfocitos T (Tagami) La alteración del sistema inmunológico más los otros factores promotores o sinérgicos,

son necesarios para el inicio de la transformación maligna del epitelio del cuello uterino (138)

## **EMFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL**

La neoplasia maligna del cuello uterino se ha asociado a todas las enfermedades de transmisión sexual porque los factores de riesgo son similares ( 93-139-149); se ha sospechado de la sífilis, chlamidia (57), tricomonas vaginales (51), hongos (8-25-27-31-39), decían que actuarían como mutagénicos, pero no hay evidencias: En la década del 60 fue incriminado el HVH2 y a partir del 70s el PVH (8-27-31-39-51-53-63-77-150-151); se ha determinado que las prostitutas con sífilis tienen 6 veces más elevado el carcinoma del cerviz uterino que el grupo control

## **ANTICONCEPCIÓN**

La mujer no embarazada produce estradiol de 100 ug a 300 ug por día que circula en la sangre 99% unido a globulinas y albúminas y 1 % libre; solamente este 1 % libre ejerce sus funciones a concentraciones extremadamente reducidas en el núcleo de la células unido al receptor (Beato).

El dietilestilbestrol (DES) estrógeno sintético se usó desde su descubrimiento, para retener el aborto y otros fines y se comprobó que en las hijas de madres que había tomado el DES durante el embarazo, se enfermaron de carcinoma del cuello uterino y vagina, como así también tuvieron alteraciones morfológicas del árbol genital; por tales razones fue proscrito por la FDA (Hersht et al); las embarazadas que tomaron anticoncepción oral en el primer trimestre, sus hijos tuvieron alteraciones congénitas el síndrome VACTERL. alteraciones de las vértebras, ano rectal, cardíaco, traquea, renal, esofágica y reducción de los dedos (Gedlin et al)

La anticoncepción oral está positivamente relacionado en la aparición y desarrollo de la neoplasia maligna del cuello uterino (4-12-27-125). La frecuencia es más alta en mujeres que usan la píldora y menos en las que usan métodos de barrera (31-84-149-152-153). Pacientes que usan anticoncepción oral desarrollan carcinoma cervical de 4 a .6.7/1000 y las que usan de barrera 1.8/000 a 3.8/1000 (37-63) porque las que usan métodos de barrera, se protegen de los agentes cancerígenos y las que usan la píldora inician el coito a menor edad, son sexualmente más activas y tiene múltiples parejas sexuales (31-149-152); En una investigación con 47.000 mujeres se comprobó que mujeres que usaban la píldora anticonceptiva por más de 10 años tuvieron 4 veces más elevada, que las no usuarias (Beral). También se lanza la hipótesis de que la anticoncepción oral intervendría en la aparición, y progresión de la displasia a carcinoma in situ e invasivo en mujeres susceptibles por reducción del folato que mantiene la integridad del epitelio uterino (73).

## **MEDIO AMBIENTE**

La salud de la personas depende de la herencia, alimentación, hábitos personales y el medio ambiente. En la mayoría de los trastornos de salud que sufre la humanidad, intervienen estos factores (154); el 80 % de las enfermedades, el 30 % de las muertes de todas las edades y razas y el 50 % de la mortalidad infantil, son producidas por las enfermedades transmitidas por el agua no potable que tienen los países subdesarrollados (OMS); más del 80 % de los cánceres que sufre la humanidad se asocian directamente con el estilo de vida y el medio ambiente (89). Conceptos similares tenían los médicos americanos precolombinos (155-156-157)

Reducción marcada de la incidencia y morbilidad por cáncer pueden obtenerse mejorando estos factores: Herencia, alimentación, hábitos de vida y medio ambiente (158). La prevención primaria del cáncer pulmonar producido por el tabaco, es 100 % más efectiva no usando este tóxico usado en tiempo de paz, que la prevención secundaria (159). La salud de la humanidad depende más de la mano del hombre que de las manos del médico (160-161).

## **CONCLUSIONES**

Sin lugar a dudas la actividad sexual es factor de mayor importancia en la aparición y desarrollo de la neoplasia maligna del cuello uterino demostrados inicialmente en monjas en 1842 por Rignoni Stern y confirmados por Gagnon 1950 en 13,000, Nix en 100,000 monjas y otros; no hallaron esta patología maligna en ninguna monja; pero se ignora porque mecanismo; luego vienen como factores de riesgo la edad de inicio del coito, múltiples parejas sexuales, multiparidad, infección por el PVH, tabaco, anticoncepción oral, alteraciones inmunológicas, medio ambiente situación económica y otros factores.: El desposeído tiene como única distracción el sexo: la mesa del humilde es escasa, pero el lecho de la miseria es fecundo, a expensas del desarrollo del carcinoma del cuello uterino.

La neoplasia maligna del cuello uterino es problema mayor de salud pública a nivel mundial en los países subdesarrollados; ha disminuido su incidencia y mortalidad en las naciones que practican la prevención secundaria con el PAP; pero a pesar de esto, desde 1980 la incidencia de carcinoma in situ e invasivo en mujeres jóvenes está en aumento debido a cambios en el comportamiento sexual; del 100 % de muertes por carcinoma del cuello uterino a nivel mundial, 85 % se producen en las naciones subdesarrolladas; porque en estos países no organizan ni planifican la prevención secundaria con el PAP; deben utilizar el ácido acético o el lugol que son más baratos y más objetivos con los mismos resultados del PAP.

Conociéndose fehacientemente desde 1842 que el coito es el primer factor de aparición de la neoplasia del cerviz y desde más de 50 años la citología exfoliativa por el PAP y la prevención secundaria por el ácido acético y lugol es intolerable e inaceptable ante la historia que no admite impunidades, seguir diagnosticando carcinoma del cuello uterino invasivo

El PVH desde 1974 es el primer sospechoso de ser el agente causal del carcinoma del cuello uterino, pero no se halla en todos los cánceres del cuello uterino ni al inocular reproduce la neoplasia maligna y se halla en otra enfermedad; por lo tanto no cumple el postulado de Koch. La presencia del PVH no es suficiente para el desarrollo del tumor maligno, requiere la compañía de factores exógenos y endógenos Nuestros conocimientos de las relaciones del PVH con los cofactores en la generación del tumor maligno del cerviz aun son deficientes y el papel que juegan los cofactores en la aparición de la patología maligna del cuello uterino son nebulosos. Las investigaciones deben profundizarse en el PVH y los cofactores. .

El descubrimiento de la etiología y tratamiento de la neoplasia cervical es la doncella veleidosa que todos los investigadores desean poseerla. .

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Oficina Sanitaria Panamericana. La Lucha contra el Cáncer. Boletín Oficina Sanitaria Panamericana. 1992;113(5-6):535-538.
2. Mateu- Aragonés JM. Introducción. En: Cáncer del Útero 1982: XIII\_XIV. Editorial Gima.
3. Solidoro AAS. Cáncer del Cuello Uterino. Tratamiento Médico del Cáncer 1983: 135-142.
4. Delgado C. Papiloma Virus y el Cáncer Cervical. Acta Cancerológica 1993;33(3):25-32.
5. Sankaranarayanan R, Wesley R, Somanarhan T, et al. Visual Inspection of the Uretine Cervix after the Application of Acetic Acid in the Detection of Cervical Carcinoma and. Its Precursors. Cancer 1998;83:2150-8.
6. Staff A. Cervicographia. Clin Obstet Gynecol 1983,24(4):1007-1018.
7. Cáceres G E. Cáncer y Pobreza. Acta Cancerológica 1993;33 (3):2-3.
8. Staff A. Cervical Intraepithelial Neoplasia. In: The Linde's Operative Gynecology Sevent Edition 1992:1141-1160, Thompson JD and Rock JA (eds).
9. Ville LL. Epidemiología y Evolución de los Papiloma Virus Humano. Acta Cancerológica 1993;33 (3): 33-18.
10. Novak ER and Woodruff JD. Carcinoma of the Cervix. In: Novak's Gynecology and Obstetrics Pathology with Clinical and Endocrine Relation 1974:97-140.
11. Restrepo HE, Gonzáles J, Roberto E y Col. Epidemiología y Control del Cáncer del Cuello Uterino en América Latina y El Caribe. Bol. Sanit. Panam 1987,102(6):578-590.
12. Guerrero AI. Modelo de Estudio de Prevalencia de la Infección por el Papiloma Virus Humano en una Población Asintomática. Acta Cancerológica 1993: 33-41.
13. Doll P. Are we Winning the Fight against Cancer?. An Epidemiological Assessment EACR-Muhlbock Memorial Lecture. Eur J Cancer 1990;24(4):500-508.
14. Fink DJ. Cancer of the Cervix. In Guidelines for the Cancer Related Checkup. 1991:24-29, American Cancer Society.
15. Kessler III. Epidemiology Aspect of Uterine Cervix Cancer. In: Sciarra's Gynecology and Obstetrics 1984; Vol 4 chapter 1.
16. Coppleson M. Can Papanicolaou and the Public Purse Keep up? Med J of Australia. 1985;143:328-329.
17. Fetherson WC. False Negative Cytology in Invasive Cancer of the Cervix. Clin Obstet Gynecol.1983;25 (4):929-937.
18. Pedratz KC. New Technique in Gynecology Oncology: Clin Obstet Gynecol.1992; 35 (1):1-2.
- 19.- Mateu-Aragonés JM. Diagnóstico Precoz del Carcinoma del Cuello Uterino. En: Cáncer del Útero 1982, editorial Jims.
20. Junceda AE. Cuello Uterino. En: Diagnóstico en Obstetricia y Ginecología. 1979:203-218.
21. Coppleson M: Management of the Preclinical Carcinoma of the Cervix. In: The Cervix 1976: 203-218, Jordan and Singer eds.
22. Henriken E. Precancerous and Carcinoid Lesions of the Cervix Uterine. Surg Gynecol Obstet.1935; 60 (3).635-644.
23. Anónimo. Guía para la Detección Temprana del Carcinoma Femenino Monografía Pfizer.1996. .:
24. Rock JA. Historical Development of the Pelvis Surgery. In: The Te Linde's Operative Gynecology. 1992:1-12, Thompson JD and Rock. JA eds.
25. Bonilla F. Epidemiología del Carcinoma del Cervix. En: El cuello Uterino y sus Enfermedades. 1978:465-485, editorial Jims.

26. Papanicolaou GN and Traut HT. The Diagnostic Value of Vaginal Smear in Carcinoma of the Uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1941:193-206.
27. Padilla TA. Algunos Perfiles de la Mujer Peruana. *Acta Cancerológica.* 1993::42(2):4-8.
28. Organización Panamericana de la Salud. El Control de las Enfermedades Trasmisibles en el Hombre. *Publicación Científica: de la OPS N° 538.* 1992:369-370; 377-378.
29. Sierra R y Barrantes R. Cáncer, Mortalidad e Incidencia en Costa Rica. *Bol. Sanit, Panam.* 1986:101(2):124-162.
30. Russel AH, Abderson M, Walter J, et al. The Integration of Computed Tomography and Magnetic Imaging in Treatment Planning for Gynecologic Cancer. *Clin Obstet Gynecol.* 1992(1):55-72.
31. Page HS and Asire AJ: Uterine Cervix. In: *Cancer Rates and Risk.* USA Department of Health and Human Service, Public Health Service National Institute of Health. NIH Publication 1985 N° 85- 691.
32. Jeffcoate Sir N. Tumor of the Cervix Uterine. In. *Principles of Gynaecology.* 1979:447-471.
33. Cáceres E. La Investigación del Cáncer en el Perú. *Acta Cancerológica.* 1992; 32(1):35-37.
34. Gellman DD. Cervical Cancer Screening Programs. *Epidemiology and Natural History of the Carcinoma of the Cervix.* *Can MAJ.*1979:1003-1033.
35. Nacional Cancer Institute. *Cancer Statistics Review 1973-1987: I.12-I.13.* US Department of Health and Human Services. Public Health Service National Institute of Health NIH Publication.1990 N° 90-2789.
36. Mateu-Aragonés JM. Epidemiología del Carcinoma Cervical. En: *Cáncer del Cuello Uterino* 1982:51-74. Editorial Jims.
37. Parsons L and Sommers SC. Cancer of the Cervix. In: *Gynecology second edition.* 1978:1300-1420. Parson L and Sommers SC eds
38. Wilkinson EJ. PAP Smears and Screening for Cervical Neoplasia. *Clin Obstet Gynec* 1990;33 (4):817-825.
39. American Cancer Society. *Cancer, Facts and Figure* 1992.
40. Ferenczy A and Winkler B. Carcinoma and Metastasis Tumor of the Cervix. In: Kurman T (ed) *Blausteins Pathology of the Femaly Genital Tract.* New York Spring Verlag 1987;3:218-256.
41. Thompson JD. Cancer of the Cervix. In. *Te Lindé's Operative Gynecology: sevent edition* 1992:1161-1252.
42. Sierra R, Barrantes R y Fuster F. Mortalidad por Cáncer del Cuello Uterino en Costa Rica. *Acta Médica de Costa Rica.*1985:57-61.
43. Given FT and Jones HW. Self administered Cervical Cancer Screening. *Clin Obstet Gynec* 1992;35 (1):3-12.
44. Koss LG. The Papanicolaou Test for Cervical Cancer Detection. *JAMA* 1989;261:737-743.
45. Kjaer SK and Storm HH. Survival of the Danish Cancer Patients 1943-1987. *Females Genital Organs APMIS* 1993;33:107-121.
46. Imachi M, Tsukaoto N, Kinoshita S, et al: Skin Metastasis from Carcinoma of the Cervix. *Gynecol Oncol* 1993; 48(3):349-354.
47. Millar BE, Flax SD, Arheart K, et al. The Presentation of the Adenocarcinoma of the Uterine Cervix. *Cancer* 1993; 72(4):1281-1285.
48. Curtin JP and Morrow P. Therapy of Patients with Positive Nodes. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33 (4):883-888.



49. Photopulos GJ. Surgery and Radiation for Early Cervical Cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1992;33 (4):872-882.
50. Rotkin ID. A Comparison Review of Key Epidemiological Studies in Cervical Cancer Related to Current Search for Transmissible Agents. *Cancer Research* 1973; 33:1353-1369. .
51. Roy M, Morin C, Casas CM, et al. Human Papilloma Virus and Cervical Lesions. *Clin Obstet Gynecol* 1993;26 (4):949-967.
52. Staff A and Mattingly GF. Cervical Intraepithelial Neoplasia. In: Te Linde's Operative fifth edition Richard Mattingly Ed 1980; 500-605.
53. Richard RM. Causes and Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia: *Cancer* 1987;1951-1959.
54. Coppleson M, Dalrymple V and Atkinson KM. Colposcopy Differentiation of Abnormality Arising the Transformation Zone. *Obstet Gynecol Clin of NA* 1993;20 (1):83-110.
55. Lambert B, Morksset K, et al. An Etiology Survey of Clinical Factor in Cervical Intraepithelial Neoplasia: Transverse Retrospective Study. *J Reprod Med* 1980;24:2631.
56. Richard RM and Barron BA. Screening for Cervical Cancer and Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Cancer* 1981;47 (suppl):1176-1181.
57. Runowicz CD, Golberg VL and Smith HO. Cancer Screening for Women Older than 40 Years of Age. *Obstet Gynecol Clin of NA* 1993;20 (2):391-408.
58. Reid BL. The Causation of the Cervical Cancer. *Clin Obstet Gynaecol* 1985;12 (1):1-18.
59. Griffiths OT. The Cervix. In: *Gynecology Principles and Practice* 1979:105-173.
60. Barber HRK. Cervical Cancer. I: *Gynecology Oncology*. L McGowan ed 1978:202-215.
61. Wilbanks GD. Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Sciarra's Gynecology and Obstetrics* 1984; Vol 4 chapter 4.
62. Savage EW and Prater WF. Microinvasive Carcinoma of the Cervix. *Sciarra's Gynecology and Obstetrics* 1984; Vol 4 chapter 5.
63. Hugging GR. Neoplasia and Hormonal Contraception. *Clin Obstet Gynecol* 1981;24 (3):903-925.
64. Starrevel AA, Romanowski A, Hill GB, et al. The Latency Period of Carcinoma: In Situ of the Cervix. *Obstet and Gynecol* 1983;62:348.
65. Meisels A, Morin C, Casas CM, et al. Human Papilloma Virus (HPV) Venereal Infection and Gynecology Cancer. *Pathology Annual* 1983; Vol 2;18:277-293.
66. Meisels A, Morin C, and Casas CM. Lesions of the Uterine Cervix Associated with Papilloma Virus and their Clinical Consequences. *Advances in Clinical Cytology* 1982;Vol 2 chapter1:1-30.
67. Meisels A, Morin C and Casas CM. Human Papilloma Virus Infection of the Uterine Cervix. *Int J Gynecology Pathology* 1982;1:75-94.
68. Rotkin ID and King RW. Environmental Variables Related to Cervical Cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1962;83 (6):720-728.
69. Skinner G. Viral Infection. In: *The Cervix*. Jordan and Singer eds.1976:269-281.
70. Douglas RD and Strome WB. Surgery and Related Complications of Pregnancy. In: *Operative Obstetrics* third edition 1976:275-276.
71. Meisels A. Fortín R and Roy M. Condilomatous Lesions of the Cervix. II Cytologic, Colposcopic and Histopathology Study. *Acta Citol* 1977;21 (3):379-389.
72. Meanwell OL, Blackledge V, Cox MF, et al. PVH 16 DNA in Normal and Malignant Cervical Epithelium: Implications for the Aetiology and Behaviour of Cervical Neoplasia. *Lancet*

1987;28:703-707.

73. US National Institute of Health: Contraceptive Evaluation Branch and Contraceptive Development Branch Programs Reports to the National Advisory Child Health and Human Development Council center for Population Research National Institute of Child Health and Human Development 1991:20-31.
74. Lazcano EC, Rojas MS, López MP, et al. Reproductive Risk Factors and Uterine Cervix Cancer in Mexico City. *Salud Public Mex* 1993;35 (1):65-73.
75. Marshall JR, Graham S, Ryers T, et al. Diet and Cigarette Smoking and Cervical Cancer. *JNCI* 1983;70 (5):847-851.
76. Wright VC and Riopelle MA: Age at the Time of First Intercourse. Chronologic Age as a Basis for PAP Smear Screening. *CMA J* 1982;127:127-131.
77. Koss LG. Cytologic and Histologic Manifestation of Papilloma Virus Infection of the Female Genital Tract and their Clinical Significance. *Cancer*. 1987;60:1942-1950.
78. Pixley E and Coppleson M. Human Papilloma Virus Infection and Genital Cancer. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1993;71 (1):183-217.
79. Canadian Task Force Report. Cervical Cancer Screening Programs: Summary of the 1982. *CMA J* 1982;127:581-589.
80. Prabhakar AK. Cervical Cancer in India Strategy for Control. *Indian J Cancer* 1992;29 (3):103-113.
81. Coppleson M. Colposcopic Features of Papilloma Virus Infection and Premalignancy in the Female Lower Genital Tract. *Obstet Gynecol of NA* 1987;14 (4):471-494.
82. Singer A, Hagan BL and Coppleson M. Sperm Basic Proteins in Cervical Carcinogenesis: Correlation with Socioeconomic Class. *Lancet* 1978;8:60-62.
83. Planas SM. Genes Supresores de Tumores: *Acta Cancerológica* 1993;33 (3):33-36.
84. Hargreave TB, James K, Kelly R, et al. Immunosuppressive Factors in the Male Reproductive Tract. In. *Local Immunity in Reproductive Tract Tissues*. WHO 1993:161-175.
85. Smotkin D. Human Papilloma Virus Infection of the Vagina. *Obstet Gynecol*. 1993;36 (1):188-194.
86. Champion ML. Clinical Manifestation and Natural History of Human Genital Human Papilloma Virus Infection. *Obstet Gynecol NA* 1987;14 (2):363-388...
87. Reid R, Greenberg M, Jensen AB, et al. Sexually Transmitted Papilloma Virus Infection . The Anatomic Distribution and Pathology Grade of Neoplastic Lesions Associated with Different Viral Types. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156 (1):212-222.
88. Becker TM, Stone KM and Alexander ER. Genital Papilloma Virus Infection. *Obstet Gynecol.NA* 1987;14 (2):389-396.
89. Fink DJ. Preventive Strategies for Cancer in Women. Preceeding of the National Conference in Gynecology Cancer 1986. American Cancer Society. *Cancer* 1987; Suppl 60(8):1934-1941.
90. Reid R. Human Papilloma Virus Infection. *Obstet Gynecol of NA* 1987;32 (2):407-429.
91. Nuevo GJ and Nuevo J. An Opposing View. *J of Family Practice* 1991;32 (2):188-192.
92. Guinan ME, Wolinsky SM and Reichman RC. Epidemiology of Genital Herpes Simplex Virus Infection. *Epidemiology Review* 1985;7:127-146. .
93. Bauer HM, Ting Y, Gree CE, et al. Genital Human Papilloma Virus Infection in Female University Student as Determinated by PCR Based Method. *JAMA* 1991;265 (4):472-477.
94. Ferenczy A. HPV-Associated. Lesions in Pregnancy and their Clinical Implication. *Clin Obstet*

Gynecol 1989;32 (1): 230-236.

95. Kashima H and Shah K. Recurrent Respiratory Papilloma Virus. *Obstet Gynecol. of NA* 1987; 14(2):581-588.

96. Meisels A and Morin C. Problem in Cytological. Screening from Condylomatous of the Cervix. *Clin Obstet Gynaecol* 1985;12 (1):53-77.

97. Meisles A, Casas CM and Morin. Cervical Condilomata Planum. *Clin Dermatol* 1985;3 (4):113-124.

98. Carlson JM and Twiggs LB. Clinical Applications of Molecular Biologic Screening for Papilloma Virus: Diagnosis Technique. *Obstet Gynecol* 1992;35 (1):13-21.

99. Levine AJ, Harper J, Hilborne N; et al. HPV and the Risk of Squamous Intraepithelial Lesions of the Uterine Cervix in Young Women. *Am J Clin Pathol* 1993;100 (1):6-11.

100. Osborne NG and Adelson MD. Herpes Simplex and Human Papilloma Virus Infection: Controversy over Obstetrics Management. *Clin Obstet Gynecol* 1991;33 (4):801-811.

101. Draka M, Medlay G and Mitchell H. Cytologic Detection of Human Papilloma Virus Infection. *Obstet Gynecol of NA* 1987;14 (2):431-469.

102. Rosemberg SK. Greenberg MD and Reid R. Sexually Transmitted Papilloma Virus Infection in Men. *Obstet Gynecol of NA* 1987;14 (2):495-512.

103. Galdós HR: Aspectos Colposcópicos de la Infección " PAPILOMA VIRUS HUMANO" en el Tracto Genital Femenino: *Acta Cancerológica* 1993;33 (3):19-24.

104. Ferenczy A. Laser Treatment of Genital Human Virus Infection in the Male Patients. *Obstetric Gynecology of NA* 1991; 18 (3):525-535.

105. Becker TM and Larsen SA. Genital Wart Infection: Another Sexual Plague? *Diagnostic Medicine* 1984, Sept.

106. Rohan T, Mann V, McLaughlin J, et al. PCR Detected Genital Papilloma Virus Infection: Prevalence and Association with Risk Factors for Cervical Cancer. *JN int. J Cáncer* 1991; 49 (6):856-860.

107. Broker TR. Structure and Genetic Expression of Papilloma Viruses. *Obstet Gynecol of NA* 1987;14 (2):329-348.

108. Sedlaceck TV, Lindheim S, Eder C, et al. Mechanism for Papilloma Virus Transmission. at Birth. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:55-59.

109. Lorincz AT. Detection of Papilloma Virus Infection by Nucleic Acid Hybridization. *Obstet Gynecol of NA* 1987;14 (2):451-499.

110. Kono R, Sato S and Yajima A. Detection and Typing of Papilloma Virus DNA in the Uterine Cervix of Japanese Women by Nonradioactive Dot Blot and Southern Blot Hybridization. *Diag Cytophatol* 1993;9 (1):20-24.

111. de Britton RC, Reeves WC, Brennes MM, et al. Human Papilloma Virus Infection in Adult Women in Panama. *Rev Med Panama* 1993;18 (1):28-35

112. González ML, Barrera SHA, Avilez LB, et al: Prevalence in Two Cities of Human Papilloma Virus DNA Sequences in Cervical Cancer. *Rev Inv Clin* 1992;44 (4):491-499.

113. Wu AR. Relation Between Female Genital Human Papilloma Virus infection and Cancer of Uterine Cervix in Xiang Yuan County; A High Incidence Area of Cervical Carcinoma. *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih* 1992;14 (4):293-296.

114. Dwyer D and Cunningham AL. Herpes Simplex Virus Infection in Pregnancy. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1993;7 (1):75-105.

115. Hannigan EV. Cervical Cancer in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 1990; 33 (4):837-845.
116. Reid R. Treatment of HPV-Associated Disease: Papilloma Virus Report 1992;3 (2):133-139.
117. Reid R and Lörencz AT. Should Family Physicians Test for Human Papilloma Virus Infection? *The J Family Practice* 1991;32 (2):183-191.
118. Bair PJ. Part II: The Role of Human Papilloma Virus. *Clin Obstet Gynaecol* 1985;12 (1):19-32.
119. Anderson MC. The Pathology of Cervical Cancer, *Clin Obstet Gynaecol* 1985;12 (1):87-119.
120. Reid R. Biology and Colposcopic Features of Papilloma Virus Associated Cervical Disease. *Obstet Gynecol of NA* 1993;20 (1):123-153.
121. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al. A Comory Study of the Risk of the Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 or 3 in Relation to Papilloma Virus Infection. *N Engl J Med* 1992;327 (18)1272-1278.
122. De Priest PD, van Nagell JR Jr and Powell DE. Microinvasive Cervical Cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33 (4):846-851.
123. Jones HW III. Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33 (4):836-846.
124. Berstein MG, Vost RL, Guzick DS, et al. Prevalence of Papilloma Virus Infection in Colposcopically Directed Cervical Specimen in 1972-1982. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:577-561.
125. Santos OC. Infección a Papiloma Virus Humano y Cáncer de Cerviz- Estado Actual de la Investigación. *Acta Cancerológica* 1993;33 (3):9-12.
126. Butler EB and Stanbridge CM. Condilomatous Lesions of the lower Female Genital Tract. *Clan Obsten Gynaecol* 1984;11 (1):171-185.
127. Lacey CH. A Look al the Current Literature. *Papilloma Virus Report* 1992;3 (2):139.
128. Probar CH. Herpetic Vaginitis in 1993. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36 (1):177-187.
129. Maccato M. Herpes in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36 (4):869-877.
130. Cavangh D, Propaht H and Ruffolo ER. Carcinoma of the Uterine Cervix: Some Current View. In: *Obstetrics and Gynecology Annual Nineteen Eighty One Series*. Editor Ralp Wynn 1981:193-236.
131. Sheperd JH. Surgical Management of the Early Invasive cervical Cancer. *Clin Obstet Gynaecol* 1985;12 (1):183-202.
132. Hertst AL: The Bethesda System for Cervical Vaginal Citology Diagnosis. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35 (1):22-27.
133. Ashley DB and Path MC. Evidence for the Existence of Two Form of Cervical Carcinoma. *J Obstet Gynaecol Brit Cwlth* 1966;73:383-389.
134. Hakama M and Penttinen J. Epidemiological Evidence for Two Component of Cervical Cancer. *Brit J Obstet Gynaecol* 1981;88 (3):209-215.
135. Walker EM, Hare MJ and Cooper F. Retrospective Review of Cervical Cytology in Women Development Invasive Squamous Cell Carcinoma. *Brit J Obstet Gynaecol* 1983;90:1087-1091.
136. Singer A and Walker P. The Treatment of CIN: Conservatie Methods. *Clin Obstert Gynecol* 1985;12 (1):121-132.
137. Sierra R y Barrantes T. Epidemiología del Cáncer del Cuello Uterino en Costa Rica. *Bol of Sanit Panam* 1988;105 (4):345-352.
138. Meisels A and Morin C. Human Papilloma Virus and Cancer of the Uterine Cervix. *Gynecol Oncology* 1981;12:2111-2123.
139. Herrera R, Brinton LA, Reeves WC, ColsVariación Geográfica del Cáncer Invasor del Cuello

- Uterino en Costa Rica. *Biol. Sanit. Panal* 1993; 114 (2):130-140.
140. Singer A. Cervical Epithelium During Puberty and Adolescent. In: *The Cervix*. 1976, Jordan and Singer eds: 87-104.
141. McCann MF, Irwind DM, Walton LA, et al. Nicotina and Cotinine in the Cervical Mucus of Smokers, Passive Smokers and Nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992;1 (2):125-129.
142. Greenberg ER, Veseey M, McPherson K, et al. Cigarette Smoking and Cancer of the Cervix. *Brit J Cancer* 1985; 51:139-141.
143. Clark EA, Morgan RW and Newman AM. Smoking as a Risk Factor in Cancer of the Cervix: Additional Evidence from a Case Control Study. *Am J Epidemiology* 1982;115 (1):59-65.
144. Spitz MR, Sider JG, Schantz SP, et al. Association Between Malignancies of the Upper Aerodigestive Tract and Uterine Cervix. *Head Neck* 1992; 14 (5):347-351.
145. Wolfgang PE, Semeiks PA and Burnett WS. Cancer Incidence in New York City Hispanic 1982-1985. *Enth Dis* 1991;1 (3):263-272.
146. Anton H, Bloss JD, Brigman D, et al. Comparison of Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix: A Population Based Epidemiology Study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166 (5):1507-1514.
147. Premoli F. ¿Qué Hacer con el Prepuccio?. *Acta Médica* 1984;11 (4):88-91.
148. Nagpal BL, Prabhakar BR, Lataria SP, et al. Male Genital Tract Tumor in Punjab. *India J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1992;11 (5-6):331-334.
149. Muños N, Bosch FX, De San José S, y Cols. El Virus del Papiloma Humano en la Biología del Cáncer Cervicouterino. *Bol Sanit. Panam* 1993;115 (4):301-309.
150. Rotkin ID. A Comparison Review of the Key Epidemiology Studies in Cervical Related to Current Search for Transmissible Agents. *Cancer Research* 1976;33:1353-1357.
151. Meek ES. Herpes Virus Hominis and Cervical Carcinoma., *Sciara's Gynecology Obstetrics* 1984: Vol 4 chapter 2.
152. Kay CR. The Royal Collage of General Practitioners Oral Contraception Study: Some Recent Observation. *Clin Obstet Gynaecol* 1984;11 (3):753-785 .
153. Vessey MP, McPerson K, Lawless MM, et al. Neoplasia of the Cervix Uteri and Contraception: A Possible Adverse Effect of the Pill. *Lancet* 1983;ii:931-934.
154. Bear AG. Genetic Principles. In: *Cecil-Loeb Textbook of Medicine* 1971:4-24.
155. Valdivia PO. Hampicamayoc. *Medicina Folklorica y su Substrato Aborigen en el Perú*. 1975.
156. Chavez I. Conocimientos de las Enfermedades entre los Pueblos Prehispánicos. En: *México en la Cultura Médica*. México DF Fondo de Cultura Económica 1987:22-27; 28-33.
157. Vargas LA y Casillas LE. La Alimentación en México Durante los Primeros Años de la Colonia y Viesco Treviño y Martines F: Plantas Medicinales Americanas: Su Injerto en la Medicina Hipocrática. En: *Aguirre Beltrán G y Moreno de los Arcos. Historia General de la Medicina en México Tomo 2 Medicina Novohispánica Siglo XVI México DF Universidad Nacional Autónoma de México* 1990;78-90;175-201.
158. Hermida RC, Ayala DE, López JJ, et al. Circannual Variation in the Incidence of the Uterine Cervix Cancer *Chrobiol Int* 1993;10 (1):54-62
159. Kourke KM, Minton JP and Chen MS Jr. Family Member Cancer Prevalence Reported by University Student Taking a Cancer Prevention Course. *J Cancer Education* 1989;4 (3):183-189.
160. World Health Organization. *Reproductive Health: A key to a Brighter Future*. Bienal Report

1990-1991 Special 20th Anniversary Issue 1992 WHO.Geneva

161. Campbell JC. Diet and Nutrition Related Cancer. In: Symposium Over View. American Health Foundation's 20th Anniversary International Symposium on Causes and Prevention Cancer 1989 December...

Si desea leer mas sobre el tema de cancer visitar las siguientes páginas:

- [Cáncer Índice General](#)
- [Prueba de Papanicolaou](#)
- [Virus del Papiloma y Displasia de Cuello Uterino](#)
- [El Virus de Papiloma Humano y el Cáncer](#)

**Fuente**

**DOCTOR GODOFREDO ARAUZO CHUCO**

Médico -Cirujano

Especialidad Ginecología y Obstetricia

**HOSPITAL TINGO MARIA, PERÚ**

[godo\\_ara@hotmail.com](mailto:godo_ara@hotmail.com)

