

R.32.583

L/98

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
NEGOCIADO DE TESIS

Queda registrado este Título de Doctor al
folio...111... número...219... del libro
correspondiente.

Sevilla, 22 ENE. 2001

El Jefe del Negociado

Flora Laffitte

T.D.
L/98

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Depositado en Dpto. Cit. e Hist. Norm. y Pat.
de la Facultad Medicina
de esta Universidad desde el día 30-01-01
hasta el día 15-01-01

Sevilla 30 de Enero del 2001

EL DIRECTOR DE

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**ASPECTOS
EPIDEMIOLÓGICOS DEL
CÁNCER DE CUELLO
UTERINO**

Departamento de Citología e Histología Normal y
Patológica

Adolfo José López Gómez

DEPARTAMENTO DE CITOLOGÍA E HISTOLOGÍA
NORMAL Y PATOLÓGICA
30 ENE. 2001
SIGNADA Nº 91



Avda. Sánchez Pizjuan, s/n
41009 - Sevilla
Tlfo. 954.55.17.96/7/8
Fax. 954.55.17.99

Dpto. de Citología e Histología
Normal y Patológica

DÑA. ANA FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, PROFESORA TITULAR DE
UNIVERSIDAD, ADSCRITA AL DPTO. DE CITOLOGÍA E HISTOLOGÍA
NORMAL Y PATOLÓGICA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA,

CERTIFICA: Que bajo su dirección y en el Departamento de Citología e
Histología Normal y Patológica, se ha realizado el trabajo titulado:
"ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL CANCER DE CUELLO UTERINO"
por DON ADOLFO J. LÓPEZ GÓMEZ para optar al Grado de Doctor en
Medicina y Cirugía.

Y para que así conste, expide el presente certificado en
Sevilla, a once de enero de dos mil uno.

DPTO. DE CITOLOGÍA E HISTOLOGÍA
NORMAL Y PATOLÓGICA

41009 SEVILLA

A mis padres y amigos

AGRADECIMIENTOS

Mi primer agradecimiento quisiera realizarlo al Departamento de Citología e Histología Normal y Patológica de la Universidad de Sevilla, en especial en la persona de la Profesora Dña. Ana Fernández Rodríguez, no sólo por la tutoría del presente trabajo sino por haberme brindado la oportunidad de poderlo desempeñar.

Expresar mi gratitud al Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Maternal Virgen del Rocío, y a la inestimable colaboración recibida por D. Antonio Reina, como Jefe de Servicio, y D. Juan Mellado, en calidad de Subdirector Médico del Hospital, gracias a la cual se han podido obtener los datos reflejados en el texto.

Así mismo agradecer a D. Aurelio Cayuela, miembro de la Unidad de Investigación de la Ciudad Sanitaria Virgen del Rocío, el apoyo técnico recibido al realizar el análisis de los datos.

A la Unidad de Oncología Ginecológica, en especial a D. José Antonio Vargas, no ya por su amistad sino por su apoyo teórico en la patología cervical uterina.

Al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Virgen del Rocío, destacando a D. Eladio Mendoza por su desinteresada colaboración al facilitar los datos del registro histológico de los casos analizados.

Mi agradecimiento también a todo el personal del Archivo del Hospital Maternal, por la paciencia demostrada en tantas y tantas tardes de trabajo y convivencia.

A mi compañera doctoranda, Maribel Masse, por la ayuda recibida en todos estos meses y su incansable ánimo.

A mis compañeros residentes del Hospital, entre ellos a Paola Trillo, por el calor y el empuje derrochados en tan trabajoso estudio.

Y finalmente a familiares y amigos por su confianza y apoyo, sobretodo la paciente fuerza empleada por Ana, mi novia, para que las malas tardes dieran al final sus frutos.

INDICE

I.- INTRODUCCION	1
I.A.- Epidemiología del Cáncer de Cérvix	1
I.B.- Etiopatogenia	5
I.C.- Factores de riesgo	10
I.D.- Historia Natural del Cáncer de Cérvix	17
I.E.- Diagnóstico	27
I.F.- Estudio de Extensión	29
I.G.- Diagnóstico Precoz	31
I.H.- Demora	37
I.I.- Tratamiento	43
I.J.- Pronóstico	49
I.K.- Casos Especiales	51
II.- PLANTEAMIENTO DEL TEMA	60
III.- MATERIAL Y METODO	62
III.A.- Características Epidemiológicas	62
III.B.- Enfermedad Actual	64
III.C.- Intervalos de Demora	65
III.D.- Análisis Estadísticos	66
IV.- RESULTADOS	67
IV.A.- Característica Epidemiológicas	69
IV.B.- Enfermedad Actual	79
IV.C.- Intervalos de Demora	91
IV.D.- Casos Especiales	97

V.- DISCUSION	103
V.A.- Datos Sociodemográficos	103
V.B.- Datos Clínicos	105
V.C.- Enfermedad Actual	109
V.D.- Intervalos de Demora	111
VI.- CONCLUSIONES	115
VII.- BIBLIOGRAFIA	117

I.- INTRODUCCION

I.A.- EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE CERVIX

El carcinoma de cérvix supone una de las enfermedades neoplásicas más frecuentes de la economía femenina en el ámbito mundial. Si los cánceres del tracto genital femenino suponen una quinta parte de las neoplasias en la mujer, el cáncer de cuello conforma el grupo de mayor frecuencia, si excluimos el de mama, con el 55 % de los mismos, seguido por los de ovario y endometrio, que alcanzan el 22 y el 19 % respectivamente. La incidencia de esta patología oscila los 465.000 nuevos casos por año a nivel mundial (1).

Pero la distribución de la prevalencia a lo largo de la geografía mundial es muy irregular, pues mientras en los países desarrollados la eficacia de los sistemas de screening ha logrado disminuir la incidencia de los carcinomas de cérvix en estadios invasivos y la mortalidad por los mismos, en aquellos estados en vías de desarrollo la dificultad de acceso a los servicios sanitarios, sumado a un desconocimiento global de la patología tumoral por parte de la población general, hace que el carcinoma de cuello suponga un verdadero problema endémico en determinadas regiones del planeta, siendo en Africa e Iberoamérica (2)(3)(4), donde el cáncer de cuello ocupa el primer lugar de los tumores ginecológicos, por delante incluso de la localización mamaria. En determinadas áreas de Brasil la mortalidad por cáncer cervical ha alcanzado el cuarto lugar entre las causas de muerte acaecidas por patología tumoral, y con una clara tendencia al alza (5).

En España las neoplasias ginecológicas alcanzan el 16 % de los cánceres de la mujer, si excluimos la mama; están encabezados por la localización endometrial (6'7 %), ovárica (4'7 %) y cervical, que supone el 4'5 %, con una incidencia de 8'5 nuevos casos al año por 100.000 mujeres, lo que supone unos 2.000 nuevos casos cada año en nuestro país. Es el índice más bajo de toda la Unión Europea, donde la media de la tasa ajustada por edad es de 10'1 /100.000 mujeres /año, con un punto máximo en la tasa de Dinamarca superior a 16'5 (6). En países próximos como Francia, la incidencia de nuevos casos está en 3.300 casos por año, lo que supone una tasa de 10'3 por 100.000, con una tendencia realmente decreciente desde la década de los 70, cuando la tasa superaba ampliamente el 22 por 100.000, gracias a la eficacia de los programas de detección precoz. (7). La mortalidad en España por carcinoma de cuello oscila alrededor de los 950 casos por año, sobre una prevalencia de la enfermedad de 40.000 casos. Regiones como Extremadura cuentan con una frecuencia de lesiones precancerosas de 38'2 por 1.000 mujeres, con una tasa de prevalencia de 0'938 por 1.000 de lesiones cancerosas(8).

Parece observarse una tendencia al alza de los tumores cervicales en los países del 1º Mundo en los últimos años, a expensas, según estudios recientes, de variedades histológicas como el adenocarcinoma y el carcinoma adenoescamoso, raras excepciones anatomopatológicas hasta hace pocas fechas. La explicación pudiera estar en la dificultad de los métodos empleados en el screening para detectar las formas incipientes de cáncer cervical cuyo origen celular está en el canal endocervical, como es el caso del adenocarcinoma. Tales aseveraciones incluidas en un contexto de aumento de la incidencia de las lesiones precancerosas cervicales, fruto de la liberalización de la conducta sexual europea en la segunda mitad del siglo XX, y si consideramos de partida al carcinoma de cérvix como una enfermedad cuya etiopatogenia es eminentemente infecciosa y

transmisible, hace que se haya producido este leve incremento relativo de dichas variedades histológicas, pues las técnicas de detección precoz sí han logrado disminuir la incidencia de estadios avanzados del carcinoma epidermoide cervical.

En países endémicos, como sucede en el continente asiático, el incremento del adenocarcinoma se hace aún más evidente al contrastar áreas industrializadas con el mundo rural subdesarrollado, puesto que la eficacia de los programas de screening en él es todavía menos efectiva; las tasas de incidencia en zonas más occidentalizadas como Bombay han pasado a ser del 0'5 por 100.000 en la década de los 60, hasta unas cifras del 1'3 en los 90 (9), mientras que el carcinoma epidermoide tiende a la baja en los últimos 20 años. El adenocarcinoma en el área de Bombay ha llegado a ser el 7% de las neoplasias cervicales en 1990, triplicando las tasas anteriores, mientras que en las zonas rurales no pasa del 3 %; es más parecido a la tendencia europea.

Con respecto a la distribución demográfica señalaremos que presenta una edad de aparición relativamente joven para la patología tumoral. Su máxima incidencia se encuentra en los 45 años para estadios invasivos y sobre los 25 -30 (10)(11) en lesiones preinvasivas como la displasia y el carcinoma in situ, observándose un descenso en la edad de aparición en los últimos años. La edad no sólo parece estar relacionado con la conducta sexual de la paciente, sino que el influjo hormonal puede repercutir en la vulnerabilidad del epitelio cervical para el desarrollo y progresión de las lesiones neoplásicas (12), por lo que se observan tasas decrecientes de incidencia tras la menopausia (13). En España estudios realizados sobre la población de Gerona señalan una edad media de aparición de la enfermedad invasiva a los 57 años, entre las que se encuentra un 23 % de enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico, con el consiguiente empobrecimiento del diagnóstico; una

mujer de 74 años de esperanza de vida conlleva una tasa acumulada de 1 por 150.000 mujeres de probabilidad de padecer la enfermedad en sus formas invasoras (14).

La afectación más importante en aquellos países multirraciales, recae sobre la raza negra, hispana e india, con 1'6 por 100.000 de probabilidad de sufrir la enfermedad al nacimiento, mientras que en las blancas oscila en el 1 por 100.000, con un mínimo de incidencia sobre las judías. Pero al observar que al factor racial se le suma una distribución mayor en los niveles socioeconómicos bajos nos hace presuponer que son las conductas sexuales, más condicionantes higiénicos y culturales, los verdaderos condicionantes del cáncer de cérvix, como veremos más adelante al hablar de factores de riesgo.

Los factores primordiales relacionados con la distribución demográfica y geográfica del cáncer cervical son, por un lado el entramado cultural existente en torno al "sexo", y por otro la utilización de los servicios sanitarios como medios de prevención de patologías, tanto de formación e información de medidas higiénicas que provoquen una disminución de la incidencia de la enfermedad (Prevención 1ª), como de uso de métodos de screening para la detección del cáncer en estadios incipientes que logren reducir la mortalidad (Prevención 2ª); tales factores están íntimamente relacionados con el área geográfica en la que reside y el nivel socioeconómico.

De hecho cuando las tasas son ajustadas según estos factores que incluyen educación e ingresos, la diferencia de riesgo étnica se atenúa (15). También se observa un incremento de la incidencia en áreas urbanas con respecto a las rurales (14), muy relacionado con los hábitos de vida y las circunstancias culturales tan dispares que existen entre ambas zonas.

De igual modo las diferencias relacionadas con el nivel educacional se reducen considerablemente cuando se ajustan las tasas a determinadas variables como la práctica de una citología regularmente, número de compañeros sexuales, presencia de DNA viral de HPV (Human Papillomavirus) y contactos del marido con otras relaciones sexuales, especialmente con prostitutas (4).

I.B.- ETIOPATOGENIA

Aunque hablar de la etiopatogenia del cáncer siempre resulta motivo de controversia, parece estar demostrado que en el caso del carcinoma de cérvix existe un factor etiopatogénico que ha logrado un consenso unánime, que es la infección por el Virus del Papiloma Humano (HPV), del que se han publicado al respecto numerosos trabajos durante los últimos años en todo el mundo (16)(17)(18)(19)(20)(21). Y es que no sólo se ha encontrado DNA viral en el cáncer cervical, sino que está presente en gran parte de las neoplasias de la región anogenital (22)(23).

Pero la alta prevalencia existente en la población de infección HPV no se correlaciona con una alta tasa de incidencia de lesiones preneoplásicas y carcinomatosas, puesto que la infección por HPV suele pasar inadvertida y en la mayor parte de los casos regresar de forma espontánea, teniendo un pico de máxima incidencia entre los 25 y los 35 años (24). En recientes programas de screening con test hacia HPV detectaron una prevalencia de infección viral sobre la población estudiantil norteamericana del 40-60 % (25). Por ello cabe deducir que existe un estado predisponente sobre el cérvix en ciertas mujeres (26) que provocan un

estado de latencia o cronificación de la infección (5-10 %), alguna de las cuales evolucionarán a lesión preneoplásica y a neoplasia posteriormente.

Se han relacionado numerosas alteraciones sobre el estado natural del epitelio cervical, causantes de dicha vulnerabilidad local, como son el estado hormonal y la inmunodeficiencia. El influjo hormonal es uno de los soportes bioquímicos más importantes para la modulación de la reepitelización en la zona de transición entre el epitelio escamoso con el glandular, lugar de asiento de la displasia y carcinoma cervical. Estados de importante cambio hormonal son especialmente sensibles para el desarrollo de este tipo de lesiones, y para la persistencia de la infección por HPV, como son la adolescencia, el embarazo, la ingesta de anticoncepción hormonal, etc. (27)... De igual modo aparece la inmunodeficiencia como un factor de progresión de la lesión, puesto que aparece alterada la respuesta moduladora inmunológica a nivel local (28). Por ello aparece muy ligada la infección HPV a pacientes postrasplantadas en tratamiento con citostáticos, o en infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). De hecho diferentes haplotipos del antígeno de histocompatibilidad, eslabón determinante en nuestro sistema inmune, han sido estudiados en relación con el cáncer de cérvix, encontrando una mayor frecuencia de HLA-DQA1*0102 y de HLA DQB1*0602 en las lesiones intraepiteliales de alto grado, sin influencias sobre la progresión (29); otros estudios señalan la participación del HLA-DRB1*1501 como factor de riesgo y al HLA-DRB1*1301 como factor protector (30)(31).

El Virus del Papiloma Humano es un agente transmisible entre las mucosas genitales mediante relaciones sexuales. Parece tener cierto tropismo sobre las células del epitelio cervical, y en el hombre por la mucosa del glande y epitelio uretral, aunque su detección en éste último sea más complicada (32). Tradicionalmente la conducta sexual femenina fue la señalada para adoptar el papel de causante de la transmisibilidad del

germen, fruto con toda seguridad de una histórica "doble moral social", en el que se implican número de parejas sexuales (33), método anticonceptivo utilizado, precocidad de las primeras relaciones sexuales durante la adolescencia, etc. Sin embargo cada vez se le da mayor importancia a lo que se conoce como "Factor Masculino" (34), que no es más que asumir el papel fundamental que tiene la vida sexual del compañero de la paciente, pues en países donde la mujer tiene como único "partner" a su propio marido, sin haber establecido otras relaciones extramaritales, como sucede en el mundo latino, la asiduidad del varón a frecuentar relaciones con otras mujeres, incluidas prostitutas, provocan una alta tasa de incidencia de lesiones precancerosas - cancerosas de cérvix, al mismo tiempo que una alta prevalencia de detección en pene y uretra del DNA viral.

El genoma viral es capaz de detectarse en el 90-100 % (35)(36) de los carcinomas epidermoides cervicales, siendo máxima la incidencia para los serotipos 16 y 18. Sólo el HPV 16 es responsable del 50 % de los cánceres cervicales, y cuatro serotipos, 16, 18, 31 y 45, suman el 80 % (1). En aquellos casos de carcinoma en los que el virus no es detectado la explicación se justifica tras asumir la existencia de falsos negativos en las pruebas diagnósticas utilizadas para su hallazgo, así como presuponer la existencia de serotipos no filiados aún, por lo que se da por echo la "no existencia" de tumoración maligna cervical que no tenga su origen en una infección por HPV (37).

Como hemos apuntado anteriormente existen descritas en la actualidad determinadas variantes moleculares serológicas dentro de la familia del HPV, en estudio la mayoría de ellas, relacionadas directa o indirectamente con la lesión del epitelio del cérvix. Los más carcinogénicos son el 16 y el 18, (19)(38) considerados de "alto riesgo", siendo considerado el serotipo 18 más agresivo, con metástasis más precoces y supervivencia más corta (39); el serotipo 16 es el predominante

en la variedad epidermoide, mientras que el 18 es el más importante en adenocarcinomas y tumores adenoescamosos (36). Existen otros serotipos referidos como de riesgo carcinogénico "intermedio", que son el 31, 33, 35, 45, 51, 52 y 56, y un tercer grupo, cuyo poder carcinógeno es de "bajo riesgo", que son el 6, 11, 14, 43 y 44, más relacionados con las formaciones verrugosas y papilomatosas, no sólo en mucosa genitourinaria (40) sino en epitelio laríngeo (41).

Además del HPV, otras infecciones se han relacionado con la neoplasia cervical. Como agentes víricos los más citados son el Virus del Herpes Simple tipo 2 (VHS-2) y el Citomegalovirus (CMV), pero su detección en la célula tumoral no ha podido demostrar una relación causa - efecto. Otros gérmenes relacionados son el Treponema, Cándida, Neisseria y Chlamydia. Los estudios de Schachter sobre 383 casos (42) demostraron una odds ratio hacia el hallazgo de anticuerpos frente a Chlamydias de 2, encontrando los mismos factores de riesgo, en cuanto a su conducta sexual, que atribuyen la enfermedad al HPV, por lo que ajustar tal factor infeccioso como etiopatogénico es difícil. El mecanismo de acción de estos agentes no está del todo esclarecido, pero puede que su acción se remita a provocar colpitis de repetición que cronifiquen una alteración de la inmunidad local, lo cual favorecería la vulnerabilidad del cérvix a la infección HPV, es decir, actuarían como "cofactor"(43)(44).

Sin embargo la oncología camina actualmente en investigación hacia otros derroteros, y actualmente las mayores esperanzas están fundadas en la determinación de la etiopatogenia del cáncer en la respuesta del huésped hacia los estímulos oncogénicos, y no en éstos propiamente dicho. Por ello, aunque los factores patógenos transmisibles sean minuciosamente estudiados para prevenir su llegada al organismo, en la actualidad existen numerosos estudios abiertos para determinar cómo el huésped es capaz de detener mediante su propio sistema de control celular las alteraciones

provocadas por los cientos de agentes que actúan diariamente, así como la regeneración celular hacia las mutaciones espontáneas; y son las alteraciones de dicho sistema de regulación celular las que determinen la progresión de una lesión preneoplásica sin ningún tipo de control. De las más estudiadas se describe por ejemplo la proteína p53, encargada de la reparación del DNA cuando éste contiene en su genoma una mutación, o bien anulando su capacidad de división si es irreparable, por lo que ante una alteración tumoral de la célula, sumado a un déficit de la acción de dicha proteína por una posible mutación o por la inhibición a cargo de factores virales como la proteína E6, es de suponer que el tumor progrese con facilidad.

Esta base biomolecular que parece tan aceptada en numerosos cánceres de nuestra economía, no ha demostrado perfectamente su relación con el cáncer de cuello uterino y aún hoy existe controversia en su verdadera acción, puesto que mientras para algunos es difícil interpretar estos resultados (45)(46) otros autores encuentran relación entre la determinación de la proteína E6, producida por el HPV 16 y 18, y la frecuencia de lesiones de alto grado e invasivas de cérvix (47); semejantes son los conocimientos acerca de la oncoproteína viral E7 cuando se une al gen supresor Rb (1), modificaciones de las proteínas supresoras de tumores que provocan una inestabilidad genómica con consecuencias en la multiplicación celular, entre cuyas alteraciones parece cobrar relevancia en la progresión tumoral la delección de 3p y traslocación a 3q. Parece lógico pensar que aunque para ciertas líneas de genes supresores y oncogenes los estudios realizados no tengan en consonancia su relación causa - efecto con el carcinoma cervical, la escasa zona del genoma humano que actualmente es conocida pueda deducir que existan otras proteínas encargadas de la regulación celular de acción semejante a las ya reseñadas y que aún estén por determinar, cuya alteración predisponga al desarrollo de lesiones ante la acción del HPV y demás cofactores.

I.C.- FACTORES DE RIESGO

Como hemos visto la "no correspondencia" entre la prevalencia de la infección HPV con relación a la incidencia de la neoplasia cervical, hacen presuponer la existencia de una serie de cofactores sobre la infección viral para desencadenar una lesión preneoplásica, y posterior progresión al cáncer de cérvix. Entre los más relacionados son:

1.- Conducta sexual (48): determinante tanto para la adquisición del DNA vírico como para la progresión de la enfermedad. Son varios los factores conductuales estudiados:

- a) **Edad de inicio de relaciones sexuales:** el umbral se ha establecido en los 17 años, estando inversamente relacionada la precocidad con la incidencia de infección HPV y displasia cervical (49)(50). Y es que el virus coloniza un epitelio que está en pleno proceso de maduración sobre el tracto genital femenino (51), aunque algunos han cuestionado tal planteamiento (52). Sin embargo no parecer ser factor de riesgo para el Carcinoma in situ (53).

- b) **Número de compañeros sexuales:** directamente relacionado con el hallazgo del virus en cérvix. (52)(49). Así mismo existen grupos de riesgo determinados, según algunos autores, por sus prácticas sexuales con múltiples parejas, como son las mujeres lésbicas o bisexuales, tanto masculino como femenino, que además, si forman parte

de un colectivo marginal, hacen un mal uso de los servicios sanitarios. (53)

- c) **Compañero sexual de alto riesgo:** lo que se ha conocido como Factor masculino, que es carcinoma de pene en el "partner" (54), presencia de HPV en la mucosa del glande o uretra, o casados previamente con mujeres afectas de carcinoma de cérvix. A ello se le une la conducta sexual del compañero, pues es de alto riesgo un varón con múltiples relaciones sexuales con diferentes parejas, o frecuentes contactos con prostitutas (a las que se les ha detectado ser un reservorio importante para virus de alto riesgo), a pesar de que la propia paciente sea monógama.

- d) Algunos autores han señalado incluso **sustancias carcinógenas** en el esperma. (55)

2.- Infecciones concomitantes: hemos referido anteriormente la posible relación encontrada ente el VHS-2, CMV, Chlamydia Trachomatis o Neisseria Gonorrhoeae y la patología cervical tumoral, a los cuales se les ha deducido un efecto patogénico débil. Pero sí parece estar más claro el papel modulador que juega la infección por VIH, tanto en la prevalencia de la colonización por HPV sobre el epitelio, como en la progresión a lesiones precancerosas e invasivas, debido a la inmunodeficiencia producida. Aún no filiadas, parece ser que las pacientes con infecciones genitales frecuentes inespecíficas tienen un riesgo relativo por encima de 2'5 de padecer displasia severa cervical sobre la población control (48).

3.- Anticoncepción hormonal: Ya se ha comentado que el influjo hormonal parece tener un efecto importante sobre el ciclo regenerador de la zona de transición epitelial en el cérvix, siendo éste más vulnerable a la infección vírica cuando bajo la acción estrogénica mantiene más activa la metaplasia escamosa cervical. Por ello numerosos estudios fueron encaminados a determinar si la ingesta de contraceptivos orales suponen un factor de riesgo añadido para que la infección HPV cronifique y/o .progrese a displasia cervical. Y a pesar de todos los esfuerzos no existen excesivos datos que logren esclarecer la verdadera relación entre las citadas hormonas exógenas y el cáncer de cérvix (52)(49), aunque la balanza cae sobre el pronunciamiento de que exista un aumento del riesgo relativo (48)(56)(57). El motivo es que no es fácil separar dicho factor de riesgo de una conducta sexual más liberalizada y el no uso de métodos anticonceptivos de barrera en las consumidoras de la píldora. De hecho algunos estudios no parecen demostrar diferencias entre las usuarias de Dispositivo Intrauterino (DIU) y las de anticoncepción hormonal.

En aquellos estudios en los que aparece un aumento del R.R. en las usuarias de A.C.O. este aumento del riesgo está en relación con el tiempo de consumo, apareciendo >1 en las consumidoras de más de 4 años (58), al igual que disminuye en relación al tiempo transcurrido tras el cese del anticonceptivo; de acuerdo con esta apreciación se pronuncia Lowy y cols. (59) que determina un incremento de riesgo para las consumidoras de 10 años o más. También, al igual que para el tabaco, el riesgo aparece incrementado para lesiones de alto grado y carcinoma invasor, pero no existe relación para la displasia de bajo grado (60) en resultados ajustados ante infección HPV.

Con respecto al tratamiento hormonal sustitutivo existen pocos trabajos en la bibliografía, ya que la edad de aparición del cáncer de cérvix es relativamente joven para el uso de este tipo de terapias; sin embargo

todos los datos sugieren que existe un riesgo incluso menor en las usuarias de T.H.S. (61), relacionado también con el tiempo de uso.

4.- Tabaco: El tabaco en la mujer hace tan sólo unas décadas ha tenido un sentido de liberalidad e integración, y por ello relacionado también con determinadas conductas sexuales con menos prejuicios, no tan ligadas al concepto clásico de la relación sexual con fines procreadores. Sin embargo el creciente uso del tabaco en la mujer en general, de tan diversas características, hacen que tales asociaciones anteriores sean hoy día cuanto menos cuestionables, a pesar de que es cierto que no es fácil ajustar el tabaco como factor de riesgo independiente sin que influyan otros factores sociales y culturales (52), y pocos son los estudios con series amplias que lo logran. Lo interesante de alguno de ellos, como el de Brock de 1989 (62) es que aparece un riesgo relativo (RR) de 4'5 en fumadoras de padecer cáncer de cérvix, comparado con las no fumadoras, pero incluso en las pacientes exfumadoras también existe un riesgo algo elevado igualmente, suponiendo contra las no fumadoras un 1'3.

Además el incremento del riesgo relativo persiste cuando se ajusta el consumo de tabaco a los diferentes factores de riesgo con los que puede estar relacionado, como son la edad del primer coito, o el número de parejas sexuales (63), relaciones entre tabaco y conducta sexual que merecen el apelativo de históricas por lo antes expuesto.

Igualmente, analizando el número de cigarrillos consumidos por día se observa que el riesgo de padecer la tumoración actúa de manera dosis dependiente, alcanzándose cifras de RR de 5'1 por encima de los 30 cigarrillos por día; en el mismo sentido se sitúa el análisis realizado por Greenberg (64). Incluso existen datos que reflejan un elevado riesgo para aquellas personas no fumadoras que sufren un tabaquismo pasivo en su

domicilio, por más de tres horas al día, cercano a un R.R. de 3, con mayor significación para aquellas pacientes que nunca fumaron que en las exfumadoras (65). Esta posible relación fuera cuestionada con posterioridad por Layde (66) en cuyo análisis recoge diferentes estudios en los que los resultados con relación al poder carcinogénico del tabaco sobre el cérvix son contradictorios, ya que raramente es posible ajustar correctamente el tabaquismo con la conducta sexual, siendo aun más difícil con respecto a la pareja, y ve imposible diferenciar un fumador pasivo del propio fumador, que a su vez es pasivo de sí mismo y de su ambiente.

La relación encontrada entre el consumo de cigarrillos y el Carcinoma de Cérvix debería ser extrapolada para las displasias cervicales, como así sucede para las lesiones de alto grado, no así para aquellas de bajo grado. Algunos autores, incluso, postularon la significación hallada con respecto a la edad de comienzo del uso del tabaco, pues el R.R. aparecía muy acentuado en aquellas pacientes que comenzaron a fumar antes de los 15 años, por lo que el efecto carcinogénico del tabaco, al igual que la infección del HPV, pudiera actuar sobre un epitelio cervical en una metaplasia de actividad aumentada, con excesiva vulnerabilidad a estos agentes (67).

Por otro lado existen algunos datos bioquímicos que permiten demostrar la existencia de sustancias derivadas del consumo de tabaco en el flujo cervical (68), por lo que el estudio de su relación con la neoplasia se establecería un efecto directo independiente de otros factores de riesgo considerados. Aunque en todos los trabajos aparece el tabaco como un claro factor de riesgo sobre la progresión de la neoplasia cervical, parece ser que su efecto, no obstante, es bastante moderado, e incluso algunos no han podido demostrar tal incremento del riesgo en su serie (49). Además no se ha encontrado tal relación con variedades anatomopatológicas como el adenocarcinoma o el adenoescamoso (63).

5.- Estado inmunitario: Fundamentalmente relacionado con la progresión a lesión maligna en el cérvix a partir de lesiones precursoras, por lo que son pacientes de riesgo las afectas de SIDA y en trasplantadas con tratamiento quimioterápico. La inmunodepresión favorece el riesgo de padecer infecciones virales en general (69).

6.- Raza y nivel socioeconómico: EL carcinoma de cérvix es más frecuente en la raza negra, hispana e india, que en la raza blanca o judía (70)(71). También tiene una distribución geográfica especial, en la que zonas como Latinoamérica o Asia (excepto Japón) son áreas endémicas. Pero no parece existir un factor étnico como cofactor cancerígeno, sino que lo realmente relacionado con la incidencia neoplásica parece estar en consonancia con el nivel socioeconómico, puesto que son las clases menos favorecidas las más azotadas por la enfermedad (15)(72)(73). En ello influyen:

- a) **Agentes alimentarios:** que comentaremos posteriormente.
- b) **Nivel higiénico:** importante al hablar de coinfección con otras enfermedades de transmisión sexual (E.T.S.).
- c) **Conducta sexual:** tanto de ella misma como del marido.
- d) **Mala utilización de los recursos sanitarios:** para una correcta detección precoz. Y es que la irregularidad en la realización del screening por cuenta de la propia paciente puede incrementar el riesgo de aparición de formas invasivas (48)

7.- Paridad: No se ha relacionado la multiparidad con el carcinoma de cérvix, pero sí puede ser importante si la 1ª gestación sucede a edades tempranas, por el deductivo inicio precoz de relaciones, lo cual parecen ser dos factores difíciles de individualizar (50)(51)(74). Parece ser que la etapa de mayor vulnerabilidad cervical se encuentra incluida en el 1ª año tras la menarquia.

8.- Factores dietéticos: Análisis bioquímicos de las pacientes con carcinoma cervical han demostrado una disminución de la ingesta de Vitamina A, con un descenso de los niveles de Folatos y Vitamina C. Pero quizás los más estudiados sean los retinoides y carotenos; publicaciones recientes han encontrado en las lesiones cancerosas cervicales niveles bajos de β -carotenos y *cis*- β -carotenos, con un incremento marcado en los niveles de α -tocoferol y γ -tocoferol. Por ello se ha estipulado el papel que pudiera adquirir la posible prevención, mediante la corrección de los niveles adecuados en plasma de estos nutrientes (75)(76)(77)(78)

9.- Anticoncepción de barrera: efecto protector sobre el cáncer de cérvix (48)(51)(79).

10.- Factores ocupacionales: No está demostrado que determinadas profesiones en contacto con sustancias químicas sean de mayor riesgo para la neoplasia cervical, como son los alquitranes o tintes (80). El Dietilestilbestrol (DES) se ha relacionado con el carcinoma de células claras de cérvix y vagina si es administrado a la madre durante el embarazo, aunque es una extraña variedad histológica.

Pero sí existen profesiones con un incremento del riesgo relativo con relación a la conducta sexual, como son la prostitución y los profesionales que ocupan gran parte de su tiempo fuera del hogar, con relaciones con múltiples parejas sexuales.

I.D.- HISTORIA NATURAL DEL CARCINOMA DE CERVIX

La histogénesis del cáncer de cérvix parte del epitelio cervical, aunque deba su origen a distintas líneas celulares, como son las células de reserva, células basales del epitelio escamoso y células basales de metaplasia, en el caso del carcinoma epidermoide, y células de reserva o células del epitelio columnar en el tipo histológico del adenocarcinoma.

Las células de reserva de la zona de transición escamo-columnar están en proceso de metaplasia, para convertirse en células escamosas, por lo que se cree derivan del epitelio columnar y no del estroma, como siempre se pensó. Estas células modifican su estímulo hacia una proliferación maligna debido a factores oncogénicos múltiples, entre los que se encuentra el HPV como mejor conocido (81). Por ello comenzaremos con la infección por el Virus del Papiloma como 1ª paso en la Histogénesis tumoral del cérvix,

Las alteraciones celulares provocadas son detectadas por la citología, y han sido descritas de diversas formas a lo largo de la historia; las primeras clasificaciones citológicas fueron definidas por Papanicolau en 1942, el cual distingue cinco tipos de citología desde la Clase I, con patrón de normalidad, hasta la Clase V, que es el carcinoma invasor.

En 1953 Reagan comienza a hablar del término "Displasia", estableciendo una serie de categorías según gravedad:

- Leve: células indiferenciadas en 1/3 bajo el epitelio
- Moderada: célula indiferenciada sobre 2/3 del epitelio
- Severa: todas, excepto 1 ó 2 líneas celulares son indiferenciadas
- Carcinoma in situ: todo el epitelio en superficie está afecto.

En 1967 Richart introduce el término Neoplasia intracervical (CIN) con una serie de connotaciones:

- Afecta al epitelio superficial, aunque su extensión alcance la zona glandular.
- Pérdida de la estratificación y polaridad.
- Ausencia de diferenciación y maduración.
- Células escamosas de diferente tamaño y forma.
- Relación núcleo/citoplasma aumentada.
- Alteraciones nucleares con hiperchromatismo, distribución irregular de la cromátide.
- Aumento del nº de mitosis y mitosis anormales.

El CIN también es clasificado según afectación de atipia celular en tres categorías, semejante a la Displasia, en CIN I, CIN II y CIN III, con la siguiente evolución (82)(83)(84)(85)(86)(87)(88):

CIN I:

- Regresión a la normalidad: 57 %
- Persistencia: 32 %
- Progresión a estadios más avanzados: 11 % (1 % a Carcinoma Invasor)

CIN II:

- Regresión: 43 %
- Persistencia: 35 %
- Progresión: 22 % (5 % a Carcinoma Invasor)

CIN III:

- Regresión: 32 %
- Persistencia: 57 %
- Progresión: 13 %

La displasia severa ha sido considerada como Carcinoma in situ en algunas clasificaciones. Sin embargo debido al mejor conocimiento de la fisiopatología de la displasia cervical y el papel del HPV, cada vez se impone más la división Cito-Histológica de Bethesda, en la que las neoplasias intraepiteliales son divididas en dos grandes grupos:

LSIL:

- Infección HPV (sin displasia)
- CIN I

HSIL:

- CIN II
- CIN III

Se realizó esta nueva clasificación pensando en categorías Citológicas, pero son aplicables a la Histología, y fue fruto del debate suscitado por la diferente evolución que adopta cada una de los grupos. La LSIL no precisa tratamiento por una escasa evolución a Carcinoma invasor, por lo que bastaría un seguimiento estrecho; sin embargo la HSIL si precisa

ser tratada por una mayor frecuencia de evolución a estadios invasores, por lo que deberán ser extirpadas ante progresión o persistencia. Con ello la clásica evolución desde las alteraciones inespecíficas hasta el carcinoma invasor viene a ser sustituida por una explicación histológica basada más en la evolución real de las lesiones, que supone interpretar que el estímulo oncogénico provoca sobre el epitelio un SIL de alto o bajo grado desde el principio.

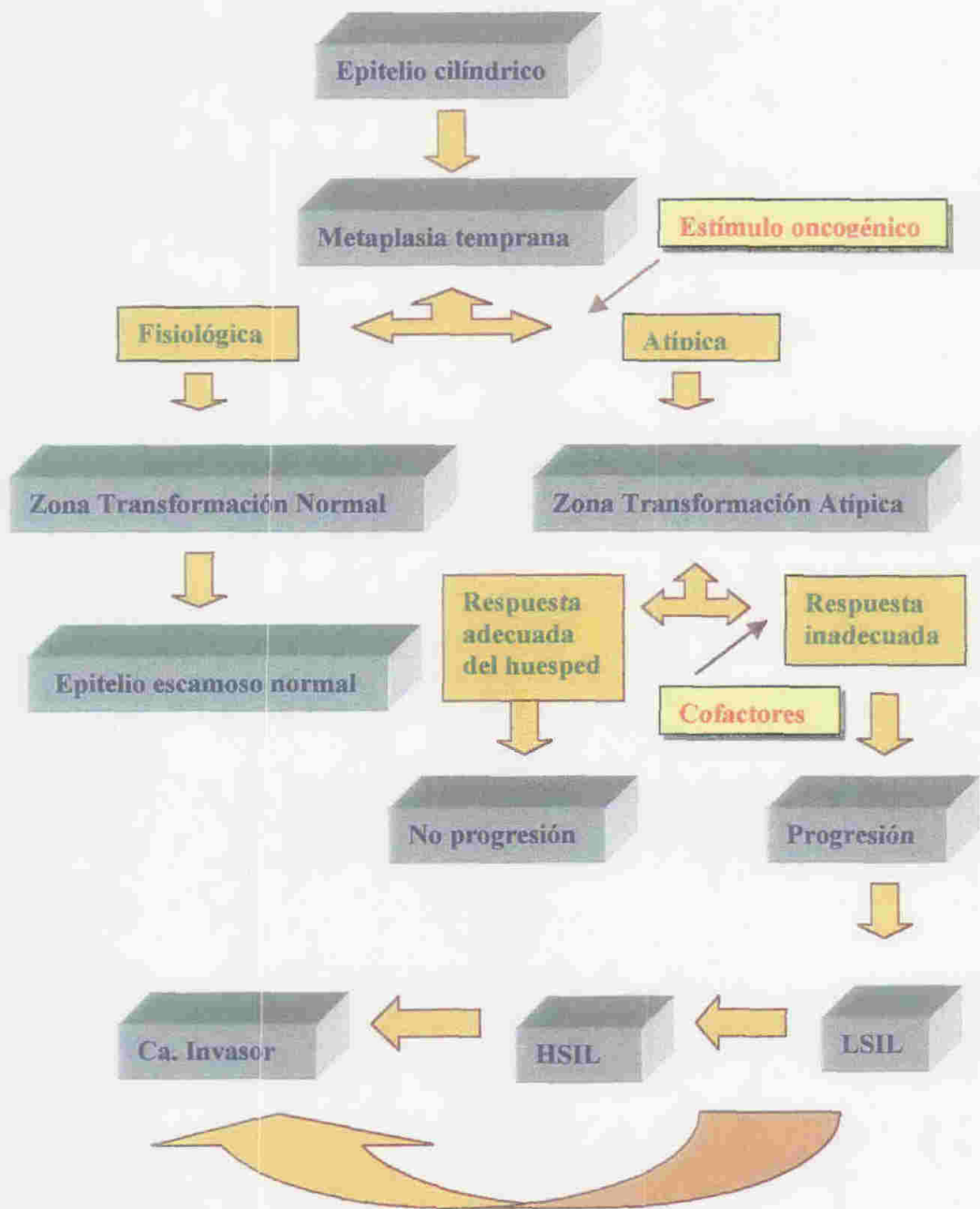
La correlación entre clasificaciones quedaría como sigue:

Pap	OMS	CIN	Bethesda
Clase I	Normal		Normal
Clase II	Atípico		Cambios de reacción o reparación
Clase III	Displasia <ul style="list-style-type: none"> • Leve • Moderada • Severa 	CIN <ul style="list-style-type: none"> • CIN I • CIN II • CIN III 	Alt. Cel. Escamosa <ul style="list-style-type: none"> • LSIL(+inf HPV) • HSIL
Clase IV	Ca. in situ	CIN III	HSIL
Clase V	Invasor escamoso Adenocarcinoma		Carc. Cel Escamosa Adenocarcinoma Neopla. no epitelial maligna

Además hay que señalar que aquellos cambios con células de carácter atípico, que pueden ser difíciles de clasificar como displásicos, pueden ser descritas por el citólogo con los términos ASCUS o AGUS (Atypical Squamous Cell Under Significate - Atypical Glandular Under Significate)

La progresión de las lesiones es muy variable. Un LSIL puede tardar en evolucionar a HSIL de 2 a 7 años, en aquel porcentaje de casos en que progresa (11-15%), y un HSIL pasará a invasor en 5 a 30 años (46)(89), en aquel porcentaje de casos en que sobrepasa la membrana basal (13-60 %), considerando que el 5 % evolucionarán en menos de 3 años, dato importante para evaluar la periodicidad de los programas de screening, como veremos posteriormente (90).

Una síntesis muy esquematizada de la Histogénesis del tumor cervical es la representada en el siguiente diagrama algorítmico:



Existe paso directo desde LSIL a Carcinoma Invasor en un 1 %, que también será tomado en consideración cuando hablemos de los programas de screening.

Además la O.M.S. estableció en 1994 una clasificación de variantes anatomopatológicas:

1.- Carcinoma de células escamosas:

- Microinvasor
- Invasor
- Verrucoso
- Condilomatoso
- Papilar
- Linfoepitelial

2.-Adenocarcinoma:

- Mucinoso
 - a.-Endocervical
 - b.-Intestinal
 - c.-Anillo de sello

- Endometrioides
- Células claras
- Desviación mínima:
 - a.-Endocervical (adenoma maligno)
 - b.-Endometrial

- Adenocarcinoma seroso
- Adenocarcinoma mesonéfrico
- Adenocarcinoma villoglandular bien diferenciado

3.- Otros tumores epiteliales

- Adenoescamoso
- Células vítreas (Glassy cel. carcinoma)

- Adenoide quístico
- Adenoide basal
- Carcinoide
- Células pequeñas
- Indiferenciado

4.- Tumores mesenquimales y mixtos

Leiomiomas, sarcomas del estroma cervical, rhabdomiomas embrionarios (Botrioides), sarcomas alveolares, osteosarcomas, adenosarcomas müllerianos, sarcomas mesodérmicos mixtos.

5.- Tumores misceláneos:

Tumores sincrónicos (epidermoide y glandular), melanoma, corioepitelioma primario, linfoma y leucemia

6.- Tumores secundarios:

Endometrio, ovario, recto, vejiga, estómago, intestino, vesícula, mama, páncreas, pulmón y tiroides.

El 90 % de los tumores invasivos del cérvix comienzan en la zona de transición, entre el epitelio pavimentoso y el columnar. El 85-90 % son epidermoides; de ellos se acepta que en la mayoría de los casos procede de un Carcinoma in situ, pero el porcentaje de casos de lesión preinvasiva que evolucionará a carcinoma invasor es muy variable a lo largo de la bibliografía. La persistencia tras un año de seguimiento de un CIN III es del orden del 50 %, mientras que a los 10 años el 30 % habrán evolucionado a formas invasivas (91). Si el seguimiento es mayor, a los 30 años obtendremos un 80 % de evolución a Carcinoma de cérvix invasor (92). Por tanto al margen de la actuación de los cofactores antes referidos, el

Carcinoma in situ mantiene una larga pero sostenida progresión hacia la invasión estromal, aunque de un 25-30 % de los casos regresen espontáneamente (93).

Una vez alcanzado el grado de Microinvación, la probabilidad de afectación de los ganglios linfáticos es del 1 % (94). La propagación del tumor se produce por tres vías:

1.- Extensión local: Contigüidad o linfática directa.

- Hacia parametrios o vagina
- Hacia endometrio (rara)
- Hacia vejiga o recto

2.- Extensión linfática: tras alcanzar el espacio linfovascular del estroma.

- Hacia ganglios paracervicales o parametriales
- Hacia ganglios ilíacos (internos o externos) y obturatriz
- Hacia ganglios ilíacos comunes y periaórticos
- Hacia ganglios presacros e inguinales (muy raro)

3.- Extensión vascular: desde los ganglios periaórticos por el conducto torácico. Metástasis pulmonares (5 % de enfermedad avanzada), hepáticas, óseas y cerebrales.

Por estadios veríamos que en estadio I el porcentaje de series con ganglios pélvicos positivos está en torno al 10-15 %, en estadio II del 30-40 %, y alcanzaría el 45-65 % en estadio III.

En cuanto al aspecto macroscópico encontrado podemos ver formas exofíticas, o que protruyen hacia vagina, o de carácter ulcerado, con áreas de necrosis que hacen desaparecer los tejidos adyacentes. Existe una forma de proliferación concéntrica en el segmento uterino que dan una imagen característica de "cérvix en tonel".

La otra gran variante anatomopatológica es el Adenocarcinoma, que supone en las series actuales del 10-15 % con tendencia al alza, originado en las células cilíndricas del endocérvix o en las glándulas mucosecretoras endocervicales. No parecía depender de ninguna lesión premaligna, pero recientemente se ha establecido el término Adenocarcinoma in situ para el estadio preinvasor de dicha variante histológica, cuyo diagnóstico es mucho más difícil que para las formas escamosas, al provenir de una zona de peor acceso a la citología y colposcopia como es el canal endocervical. Se suele asociar a serotipos más agresivos del HPV como es el 18 (20).

Otras formas más raras son:

- Adenoescamoso: 2-5 %, mezcla de células pavimentosas y glandulares. Si el componente escamoso es una metaplasia sin más se denomina Adenoacantoma.
- Células Vítreas: semejante al adenoescamoso pero poco diferenciado y muy mal pronóstico.
- Células Pequeñas: que llegó a suponer el 14 % del carcinoma cervical en estadio III y IV en la Clínica Mayo (95).

El resto son excepcionales.

I.E.- DIAGNOSTICO

I.E.1.- Clínica:

Lo más frecuente es que la paciente esté asintomática. En aquellas mujeres con clínica el síntoma predominante es la metrorragia, con un 80 %, aunque deberíamos llamarla cervicorragia, referida a veces como simple coitorragia. Existe metrorragia en todas sus variantes (spotting, menorragia, hipermenorrea, etc.) pudiendo ser la causa de muerte por metrorragia incoercible. Podemos observar leucorrea, sobretodo en los casos de sobreinfección, en agua de lavar carne, o incluso fétida en enfermedad avanzada, por necrosis.

En estadios avanzados podremos ver casos de dolor pélvico, irradiado a miembros, acompañado de inapetencias, vómitos, astenia, anorexia, etc. En casos de dolor epigástrico se puede correlacionar con la existencia de adenopatías a nivel periaórtico. Ante la invasión de vejiga o recto tendremos historia de hematuria, fístulas, tenesmo rectal e hidronefrosis (por compresión ureteral)

Otros síntomas más raros son la tos, anasarca, edemas de miembros inferiores, etc.

I.E.2.- Exploración Física:

En ella va incluida la inspección y la palpación bimanual. Además habrá que acompañarla de la exploración de parametrios por vía rectal, a ser posible bajo anestesia.

I.E.3.- Biopsia (comentado posteriormente)

I.E.4.- Radiografía de tórax:

Para poder determinar preoperatoriamente si existen metástasis pulmonares.

I.E.5.- Urografía intravenosa:

Ver el estado del riñón y las vías urinarias.

I.E.6.- Otras: Linfografía, TAC, RNM, Ecografía, Cistoscopia, Rectoscopia, etc.

La Cistoscopia y Rectoscopia resultan fundamentales en los tumores centropélvicos voluminosos, en casos de afectación de pared vaginal anterior o posterior y en estadio III. Si se ven áreas sospechosas deben biopsiarse.

El TAC es poco útil en la extensión locorregional. Su uso parece establecerse en el estudio de adenopatías retroperitoneales pélvicas y lumboaórticas.

La RNM cuantifica el tamaño del tumor, invasión estromal y de las estructuras vecinas.

I.F.- ESTUDIO DE EXTENSION

La valoración del estadio del Carcinoma de cuello uterino es fundamentalmente clínica, basada en la exploración física como dato fundamental. Y en ella están asentadas las bases terapéuticas; por tanto sería imprescindible un estadiaje correcto para no establecer subtratamiento ni someter a la paciente a terapias excesivas sin necesidad.

La F.I.G.O. estableció en 1995 la siguiente clasificación de estadios prequirúrgicos, tras múltiples modificaciones:

A.- Estadio I: Limitado al cuello

- Ia1: Invasión estromal en profundidad < 3mm. En horizontal < 7mm.
- Ia2: Profundidad 3 a 5mm. Horizontal < 7 mm.
- Ib1: Tumor infiltrante 5 mm a 4 cm
- Ib2: Tumor > 4 cm

B.- Estadio II: Se extiende fuera del cuello. No llega a pared ni a 1/3 inferior de vagina

- IIa: Vagina 2/3 superiores. No afectación de parametrios.
- IIb: Afectación de parametrios.

C.- Estadio III: Extensión hasta pared pélvica (por tacto rectal no hay espacio entre tumor y pared), afectación de 1/3 inferior de vagina, hidronefrosis.

- IIIa: 1/3 inferior de vagina

- IIIb: Pared pélvica.

D.- Estadío IV: Fuera de la pelvis, mucosa de recto o vejiga.

- IVa: Organos pélvicos vecinos.
- IVb: Organos a distancia.

Podemos encontrar una diferencia de hallazgos entre lo establecido preintervención con la exploración clínica, y los datos obtenidos durante la intervención, más la anatomía patológica, entre un 20-40 % de los casos, según las series.

Es una clasificación revisada en multitud de ocasiones desde 1929 (1937, 1950, 1971,...) aunque lo único que no ha variado son los fundamentos clínicos para su estadiaje, sin recurrir a linfografía, TAC ni hallazgos quirúrgicos; la invasión de la mucosa vesical o rectal deben confirmarse mediante biopsia. Las mayorías de las revisiones tuvieron como punto conflictivo el concepto de "Microinvasión", pues ello conlleva a una determinada actitud terapéutica más o menos conservadora.

Pero aun hoy existen puntos controvertidos por los que continua en debate esta clasificación, y es que no se tengan en cuenta las invasiones linfáticas, así como el hallazgo anatomopatológico de células tumorales en el espacio linfovascular estromal. Por tanto el estadiaje quirúrgico no afecta para nada el estadiaje clínico realizado preoperatoriamente, a pesar de que estos puntos de reciente discusión empeoren ostensiblemente el pronóstico. La idoneidad de la valoración del estadiaje es el punto fundamental para desarrollar un tratamiento óptimo, para no dar terapias insuficientes que ocasionen recidivas, o por el contrario tratamientos excesivos que sean inútilmente peligrosos.

I.G.- DIAGNOSTICO PRECOZ

I.G.1.- Citología:

A pesar de existir otras pruebas diagnósticas más sofisticadas, actualmente el único test diagnóstico aprobado para el screening del carcinoma de cérvix es la citología.

Su sensibilidad oscila entre el 50-99 %, debido fundamentalmente a las diferencias relacionadas con la atipia celular, con una tasa de falsos negativos que ronda el promedio del 30 % (96)(97). En las displasias leves la tasa de falsos negativos supera el 50 %, mientras que en las HSIL y el Carcinoma invasor es ostensiblemente menor, aunque las series varían entre el 6- 45 %. Por ello además de la atipia hay que presuponer que existan otros factores que modifiquen e interfieran en la sensibilidad de la prueba, y estos son (98)(99)(100): el error en la toma, que ha trasladado hacia la atención primaria el debate sobre quién debe realizar la citología; error en el laboratorio al interpretar la muestra (101), que ha provocado en Estados Unidos nuevas ordenanzas para la homologación de dichos centros; y los errores atribuibles a la propia enfermedad, pues conocemos hoy día la existencia de formas de alto grado de novo, Carcinoma Invasor a partir de LSIL directamente, y el Carcinoma Invasor rápidamente progresivo, que es capaz de evolucionar en menos de un año desde LSIL.

Además los falsos negativos se ven influenciados por condicionantes intrínsecos a la variante histológica, pues el adenocarcinoma conlleva una tasa mayor de falsos negativos, además de la dificultad que entraña la localización dentro del canal endocervical (102)(103)(104). La correlación posterior entre citología e histología oscila alrededor del 90 % (105), sin embargo hasta un 20 % de las lesiones

catalogadas como de bajo grado en la citología muestran cambios de alto grado en la biopsia posterior (103).

En realidad el factor más importante que repercute sobre la sensibilidad de la prueba es el cumplimiento de la periodicidad de la misma, pues sigue siendo hoy por hoy la única posibilidad de que disponemos para detectar el cáncer cervical en estadios precoces; en la mayoría de los casos de carcinoma invasivo se produce en pacientes sin revisiones recientes, donde por supuesto influyen factores socioculturales (106)(107)(108)(109)(110). Por último debemos pensar que el epitelio tras una citología tarda en regenerarse de 4 a 6 semanas, y que por tanto debemos realizar la repetición de la prueba ante un resultado incierto pasadas al menos de 6 a 8 semanas, pues podemos obtener antes un resultado falso negativo (111).

En cuanto a su especificidad ha rondado siempre el 99'5-99'8 %, con sólo un 0'2 % de falsos positivos, pero la dificultad de interpretación de algunas muestras la ha disminuido en los últimos años, introduciéndose el concepto de ASCUS y AGUS (células escamosas/glandulares de significado incierto) Estas categorías citológicas nunca deben superar el 5 % del total de las citologías, pues en realidad no responden a ningún estadio morfológico y sí a una falta de definición del laboratorio, en las cuales pueden estar englobadas tanto formas benignas como malignas del Carcinoma de Cérvix , más acentuado en el AGUS, al ser la detección del adenocarcinoma más difícil por su localización endocervical. Por ello deben ser revisadas como el LSIL en controles periódicos, en los que no deben persistir.

La citología ha conseguido disminuir la incidencia de carcinoma invasivo y la mortalidad por cáncer de cérvix, en áreas sometidas a

campañas de detección precoz (112)(113)(114)(14)(97), pudiendo tener tasas de curación de hasta el 95% en la población que es cubierta por un programa de screening (114)(115). Sin embargo la política sanitaria de los diferentes países no ha mantenido el screenig masivo periódicamente. En general, las campañas de screening masivo en Europa son excepcionales, al no tener una prevalencia relevante la enfermedad sobre la población, pasando a realizarse lo que se conoce como "screening dirigido", en el cual se realiza citología a toda mujer que visita al ginecólogo por cualquier motivo; recientemente se está incluyendo en atención primaria, para ser realizada por su médico general, como sucede actualmente en nuestro país, y como se está promoviendo por las distintas autoridades sanitarias de la Comunidad Europea (116). Sin embargo la creciente incidencia de la infección por HPV en los países nórdicos hace que se estén potenciando dichas campañas en el norte europeo, debida cuenta de su contrastada eficacia en la disminución de la enfermedad invasiva (117).

La periodicidad de la realización de la citología también está continuamente a debate (118). En España se acepta actualmente la realización de una citología anual a toda mujer mayor de 18 años, o desde la práctica de relaciones sexuales, y tras tres citologías negativas pasar a realizarla cada 2 años; en pacientes de alto riesgo continuar realizándola cada año, pues numerosos son los estudios que demuestran una mayor prevalencia de lesiones del epitelio cervical en tal población (119). Sin embargo se plantea actualmente la posibilidad de aumentar el intervalo entre las tomas una vez demostradas tres citologías negativas, puesto que en algunos países está estipulada el realizarla cada tres años; incluso en el Reino Unido está estudiándose la posibilidad de reducir la edad máxima de realización, que actualmente ronda los 64 años y que tras resultados periódicos negativos podría establecerse en los 50 años, entendiendo así que el incremento del riesgo por cáncer ascendería a 2 nuevos casos por cada 100.000 habitantes, pero que el beneficio económico reintegrado

podría utilizarse en la mejora del screening en poblaciones de riesgo, por lo que se reduciría en mayor cuantía el número de casos año por carcinoma cervical (120).

La citología postirradiación es de interpretación más difícil. Se pueden encontrar citologías negativas tras la irradiación a pesar de existir lesión residual. No obstante parece ser que supone un buen pronóstico el obtener citologías negativas en el primer año tras el tratamiento radioterápico. Así mismo las alteraciones celulares derivadas de la atrofia, metaplasia activa, infecciones, etc,... puede provocar dificultades en su interpretación que clasifique la citología con un resultado de falso positivo (102).

I.G.2.- Colposcopia:

La colposcopia tiene una alta sensibilidad (85-90%), con una baja tasa de falsos negativos (<10%). Sin embargo su especificidad también es baja.

Consiste en la visión del cérvix a través de una óptica de 10 ×, epitelio sobre el que se puede aplicar una serie de test bioquímicos; los más usados son el Acido Acético (5%) que deja blanquecinas las áreas glandulares por precipitación del moco, resaltando la zona de transición y dejando más marcadas las zonas de transformación atípica; y el test de Schiller, que tiñe con lugol el epitelio estratificado (rico en glucógeno) dejando menos teñida la zona glandular (por su bajo contenido en glucógeno): Las visiones de alta sospecha patológica son el mosaico, la zona de base (o punteado fino), los vasos aberrantes (tortuosos y radiales) y

las zonas acetoblancas exteriores a la línea de transición, sobre las que permite la biopsia dirigida.

Algunos autores la incluyen como una prueba complementaria de rutina, sumada a la citología, en los distintos programas de screening, cuya cobertura aumenta si la colposcopia se realiza en el mismo centro donde se realiza la prueba citológica (121), e incluso hay autores que han postulado una mayor rentabilidad diagnóstica que la citología para estirpes histológicas determinadas, como es el adenocarcinoma (104).

I.G.3.- Biopsia:

La biopsia se considera complemento de la colposcopia. Es imprescindible para confirmar el diagnóstico tras la citología de screening. Aunque la citología sea negativa, cualquier lesión sospechosa por colposcopia debe biopsiarse. Se puede realizar:

- a) **Biopsia en sacabocados:** dirigida por colposcopia
- b) **Exéresis de la zona de transformación con asa de diatermia.**
- c) **Legrado endocervical o por Microcolpohisteroscopia (MCH):** encaminada al diagnóstico del adenocarcinoma. La MCH consiste en una óptica endoscópica para ver el canal endocervical, en citologías positivas con colposcopia negativa, o en el CIN en el que no se ve la unión escamocolumnar, o ante citologías de adenocarcinoma.
- d) **Conización diagnóstica:** ante colposcopia dudosa, si no hay concordancia entre la citología y colposcopia, o si la biopsia es negativa. Debe hacerse con bisturí frío preferentemente, aunque los defensores del asa de diatermia opinen lo

contrario, ya que se obtienen sin modificar los bordes de la pieza, para así valorar mejor los bordes de la lesión.

I.G.4.- Detección y Tipaje viral

Se realiza mediante dos métodos fundamentalmente: la hibridación in situ, que distingue entre serotipos de alto y bajo riesgo; y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que detecta el serotipo específico. La hibridación in situ tiene gran especificidad pero baja sensibilidad, y no detecta infección sin lesión epitelial. Sin embargo la PCR tiene gran sensibilidad con una alta tasa de falsos positivos, detectando infección sin alteración citológica, por lo que son un buen complemento. Su utilidad como método de screening todavía no está claramente valorada por la disparidad de resultados y la relación coste-beneficio de los mismos (122), por lo que su uso se limita al complemento diagnóstico de la citología cuando ésta da indicios de infección viral o lesión displásica. Otros estudios se encaminan a intentar disminuir la frecuencia de realización de la citología en pacientes con extendidos negativos y determinación viral también negativa (123)

Otras formas de detección son la morfológica (aparición de koilocitosis en las muestras cito-histológicas) la inmunohistoquímica (no identifica el serotipo, sensibilidad del 30-49 %) y la cuantificación del DNA por biología molecular (124)(125).

I.G.5.- Polar Probe (sonda polar)

Es una nueva técnica en experimentación, que se basa en una sonda emisor-receptor de ondas eléctricas y ópticas, que discriminan los tejidos

anormales de los normales mediante la diferente absorción de dichas ondas por parte de los tejidos (126)(127).

I.G.5.- Genética Molecular:

Quizás estemos ante el futuro de la oncología de cualquier especialidad, como es la detección de aquellas personas susceptibles de padecer algún tipo de tumoración cervical a lo largo de su vida. Hoy día existen multitud de estudios que intentarán aclarar este aspecto, como son el análisis de los oncogenes (C-erb-B2, etc.) o las mutaciones de la P-53, proteína encargada de la reconstrucción del DNA mutado y anular la proliferación de las células que contengan alguna anomalía en su genoma, como es la célula tumoral (ante la mutación de esta proteína las células tumorales pueden dividirse sin obstáculos)(128).

En cuanto al estudio de los marcadores tumorales han resultado ser poco efectivos. Los más analizados son, el Ag. ABH, filamentos de Citoqueratina, Involucrina, TA-4, SCC, HCG y HPL (129).

I.H.- DEMORA

El concepto de demora, a la hora de evaluar el tiempo transcurrido desde la aparición de una enfermedad, hasta la instauración de una terapia determinada, se debe enfocar desde una serie de perspectivas.

En primer lugar la enfermedad consta en su inicio de una fase presintomática anodina, subclínica, en la que se van a producir una serie de

modificaciones anatómicas y bioquímicas, alguna de ellas detectables en pruebas diagnósticas específicas. Es quizás la fase más importante para los programas de screening, pues el objetivo de los mismos es detectar la patología en una fase precoz antes de la aparición de los primeros síntomas, para que así su tratamiento sea más efectivo y a ser posible curativo. Por tanto la primera parte de la demora es atribuible a la propia patología, y en ella la paciente no podemos considerarla responsable de la misma, a no ser que tras ser establecidos programas de detección precoz por parte de las autoridades sanitarias, la paciente no haga uso de los mismos.

Sin embargo al hablar de demora propiamente dicha de una patología determinada las referencias en la bibliografía siempre comienzan tras la aparición del primer síntoma, y en ella quizás el período más importante lo conforma el Intervalo 1º síntoma-diagnóstico. En la medición de dicho intervalo debemos diferenciar aquel tiempo atribuible al propio paciente (Demora Paciente), que es aquel período transcurrido desde la aparición del primer síntoma hasta la primera consulta en un centro sanitario, y como segunda etapa la atribuible al facultativo (Demora Médico), que es el tiempo transcurrido desde que el médico la recibe hasta su sospecha diagnóstica que provoca su tratamiento.

Pero su medición es muy controvertida, y más aún en la patología que nos ocupa, el carcinoma cervical. El punto de comienzo es la aparición del primer síntoma o signo de enfermedad, pero el paciente es el que marca dicha aparición, puesto que se produce cuando la mujer hace subjetivo dicho síntoma y desde cuando lo recuerda, en la mayoría de los casos de una forma ambigua y sin demasiada precisión.

Por tanto el primer responsable del intervalo 1º síntoma-diagnóstico es la propia paciente. No queremos ahondar demasiado en los

condicionantes responsables de los distintos periodos, pero vamos a señalar alguno de ellos.

En la demora paciente influyen numerosas situaciones socioculturales, en las que la frecuencia de la visita médica viene determinada por la educación y el estatus socioeconómico de la propia paciente, (130)(131), criterio agudizado cuando tratamos de síntomas ginecológicos, donde se suman condicionantes hasta religiosos. A ello se suma el escaso rigor con el que son controlados los grupos de riesgo marginales, auténticos reservorios de la patología cervical por su carácter infectocontagioso, por un mal uso de los servicios sanitarios (53). Si la paciente demora su visita al ginecólogo tras la aparición de los primeros síntomas, debemos presuponer que debe ser excesiva la motivación, por la alarma social que acarrea el cáncer, para que la mujer acuda a los programas de screening cuando está sana y asintomática. De ahí la importancia del enfoque realizado hacia las campañas de diagnóstico precoz por parte de las autoridades, pues su éxito depende del impacto social acaecido.

Por otro lado no debemos olvidar que un buen sistema sanitario debe proveer a los pacientes de una aceptable accesibilidad, pues la demora paciente también es el fruto de la suma de aquel tiempo transcurrido desde el deseo de una mujer de ser atendida hasta que por fin es visitada. Además tanto la institución sanitaria como el profesional médico, debemos sentirnos responsables también de la demora paciente, pues ésta en muchos casos se traduce en términos de insatisfacción por la atención recibida en otras ocasiones. Y es que si la mujer ha sufrido las inclemencias de una asistencia sanitaria lejana tanto en distancias métricas y temporales, como en intercomunicación médico-paciente, difícilmente podremos convencerla de que debe revisarse una vez anualmente para la prevención

de futuros problemas sanitarios, y que acuda ante la aparición de cualquier tipo de sintomatología.

Aplicado a nuestro sistema sanitario, quizás el problema de la distancia en metros sea ostensiblemente menos grave que el tiempo de espera en ser atendido. Por su parte el profesional debe devolver a la paciente la confianza perdida, creando el clima suficiente para que la mujer entienda y asuma las posibilidades diagnóstica y terapéuticas, haciéndola partícipe y responsable de su propia salud, concepto que vemos como es constantemente ultrajado.

Por otra parte el cáncer cervical da una sintomatología muy anodina, spotting, metrorragias interciclos, coitorragias-coitalgias, en la mayoría de ocasiones frecuentes en la mujer por otras causas y que por tanto no referirá como síntoma preocupante que la obligue a una consulta médica. En tales casos, en los que se decide a consultar, la clínica de la neoplasia de cérvix ocurre normalmente en estadios invasivos, casi siempre en casos muy avanzados, y en los que en la primera visita ginecológica son ya fácilmente detectados o sospechados.

Existe además un tercer factor a tener en cuenta, y es que no se puede atribuir al paciente, ni al médico, el tiempo transcurrido desde que el enfermo solicita la visita médica por detectar un síntoma ginecológico, hasta que el ginecólogo realiza esa primera exploración, período que en ocasiones se puede demorar meses y que corresponde a una responsabilidad burocrática institucional.

Con respecto a la demora médico sólo comentar que no sólo es el resultado de una adecuada formación y preparación profesional del facultativo para resolver un diagnóstico en las primeras visitas, que de todo hay, sino que está influenciado tanto por la propia coyuntura de la

subespecialización, puesto que en el carcinoma cervical invasivo se requiere una exploración ginecológica que el médico familiar y comunitario no puede proveer, como por los propios medios diagnósticos con los que cuenta el propio especialista, donde entran a formar parte competencias del área de laboratorio, citología, anatomía patológica o radiología, por nombrar algunos servicios, que además de tenerlos a su alcance lo puedan realizar en tiempos adecuados.

Una vez realizado el diagnóstico podemos medir aquel tiempo desarrollado hasta la instauración de la terapia (Demora Institucional). Es atribuido al propio organigrama administrativo, responsable de las listas de espera, tanto para la realización de un estudio preoperatorio como para la utilización de un quirófano, si la terapia es quirúrgica. Sin embargo sería recomendable no establecerlo como un compartimento estanco por varios motivos. En primer lugar la propia situación de la paciente puede llevar a la demora terapéutica, bien por el mal estado debido a la propia patología, por lo que la enfermedad sería responsable también de este factor, o bien por patologías concomitantes de la paciente, no resueltas con anterioridad, donde entrarían a formar parte nuevos e interminable períodos de demora.

Además el médico puede ser responsable del tiempo de demora al haber establecido un mal diagnóstico o al menos deficiente, que provoque el que el tratamiento a aplicar no se realice de una forma inmediata y que la terapia sea óptima, subóptima o insuficiente.

Podemos resumir todos los factores influyentes sobre la demora en el siguiente esquema:

A.- Debidos al enfermo:

- Desconocimiento de la importancia de los síntomas
- Desconocimiento de la importancia de las campañas de screening
- Desconocimiento de la evolución del cáncer
- Desconocimiento de las técnicas diagnósticas
- Condicionantes psico-sociales

B.- Debidos al médico:

- Desconocimiento óptimo de la enfermedad, su evolución, diagnóstico y tratamiento
- Mala derivación hacia programas de diagnóstico precoz

C.- Debidos al cáncer:

- Factores de riesgo determinados relacionados con la enfermedad
- Existencia de lesiones precancerosas detectables
- Período de latencia de la enfermedad
- Estado del organismo huésped
- Desarrollo tumoral
- Localización y metástasis. El acceso de la tumoración provoca la demora en su diagnóstico en algunas ocasiones.
- Interferencias en la evolución. Enfermedades concomitantes que enmascaren el diagnóstico
- Variabilidad clínica

D.- Debidos a las técnicas diagnósticas:

- Existencia o no de técnicas de screening
- Aceptación de los procedimientos diagnósticos
- Rapidez de las técnicas
- Automatización de la técnica. Reproductibilidad

E.- Debidos a la institución sanitaria:

- Unidad y coordinación del sistema en torno a la asistencia sanitaria.
- Medios económicos utilizados
- Mal uso de los recursos
- Coste dependiente de las técnicas disponibles

II.- TRATAMIENTO

El manejo del carcinoma cervical comienza con el tratamiento de las lesiones precancerosas: Por ello vamos a diferenciar la actitud a tomar en cada una de las categorías desde que aparece una citología alterada por células atípicas.

A.- ASCUS: Repetición de la citología a los 3 meses

- Si resulta negativa repetir cada 6 meses tres veces, y si son negativas pasar a control anual.

- Si resulta de nuevo ASCUS/SIL realizaremos colposcopia-biopsia.
- Si la biopsia confirma SIL/CIN será tratada.
- Si la biopsia es negativa se realizará citología cada 6 meses tres veces y después pasará a control anual.

B.- SIL bajo grado (LSIL /CIN I /Koilocitosis): repetir la citología a los 3 meses.

- Si resulta negativa repetir cada 6 mese tres veces y si son negativas pasar a control anual.
- Si persiste LSIL /CIN I /Koilocitosis se realizará colposcopia-biopsia, que en caso de confirmar la lesión controlaremos cada 6 meses, y control anual cuando se negativice, y trataremos si progresa a HSIL /CIN II /CIN III.

Ante la aparición de koilocitosis en una citología, o signos sugestivos de infección viral, o ante la confirmación de la existencia de infección por el HPV podremos instaurar tratamiento con Interferón- β , que no podemos considerar como terapia específica de la lesión cervical pero que nos puede ayudar a erradicar dicha infección del epitelio del cérvix.

C.- SIL alto grado (HSIL /CIN II /CIN III): colposcopia-biopsia, y si confirma la lesión realizar conización. Tras la obtención del cono podemos encontrar que el estudio histológico de la pieza confirme la existencia de una displasia severa con márgenes libres, con lo que podemos dar la lesión como correctamente tratada. Sin embargo puede que en el cono observemos ya signos de invasión:

1.- Si los márgenes están libres:

- Estadío Ia1 (< 3 mm de invasión estromal) sin invasión linfovascular se puede realizar control periódico con citología cada 3 meses si existe deseo de gestación (132), y con el consentimiento firmado de la misma en el que asume los riesgos, entre los que se incluye que la lesión pueda recidivar en el canal endocervical y sea inaccesible al seguimiento (0'5%); se procede a Histerectomía total simple si ha cumplido sus deseos genésicos o si recurre una displasia severa.
- Permeación linfovascular: Histerectomía radical con linfadenectomía pélvica independientemente de que sea Ia1 o Ia2.
- Estadío Ia2 (> 3 mm de invasión estromal): Histerectomía radical con linfadenectomía. Recientemente se está replanteando por parte del GOG (Gynecologic Oncology Group) si en pacientes con deseos genésicos no es suficiente la conización por el escaso riesgo que presentan de ganglios linfáticos positivos en las piezas de Histerectomía más linfadenectomía, y una nula mortalidad por cáncer (133).

2.- Si los márgenes están afectos repetir conización o Histerectomía radical, pues la realización de una Histerectomía simple no puede estar indicada cuando no se cuenta con la lesión completa, ya que pueden existir zonas de invasión no descritas.

D.- Cáncer invasor:

1.- Cirugía:

- **Histerectomía total extrafascial:** Pacientes que en la conización resultan estar en estadio Ia1, y sea postmenopáusica, o sin deseo de gestación, o que rechacen la reconización por el control posterior.

- **Histerectomía radical con linfadenectomía pélvica (Wertheim-Meigss):** En estadios Ib-IIa, con una supervivencia del 80-90 %. Como complicaciones contempla la fístula urinaria, vesical o ureteral (3 %), disfunción vesical y el linfoquiste (debido a la linfadenectomía).

Se deben extirpar todos los tejidos periuterinos colectores de drenaje linfático, y los ganglios regionales. De esta forma obtendremos datos pronósticos, por el diagnóstico de extensión de la enfermedad a nivel locorreional y así poder determinar la posibilidad de una terapia complementaria, y una acción terapéutica, pues podemos haber conseguido erradicar posibles nidos tumorales parametriales o en ganglios metastatizados.

- **Histerectomía vaginal ampliada (Schauta-Amreich):** Supone una incisión perineo-vaginal de Shuchard, disección de recto y vejiga, luxación superoexterna ureteral, disección y sección de parametrios y uterosacros y ligadura de vasos uterinos. Sin embargo no puede realizarse la linfadenectomía pélvica por vía vaginal, por lo que se ha complementado recientemente por la laparoscopia (Celio-Schauta).

2.- **Radioterapia:** La Radioterapia se indica con los siguientes objetivos:

• **Radical:** como tratamiento exclusivo de la neoplasia. Puede asociarse a la quimioterapia, previamente (neoadyuvante) o concomitante a ella (radioquimioterapia). Se administran dosis de hasta 75 Gy, en combinación externa-braquiterapia.

• **Complementaria preoperatoria:** con la finalidad de reducir el volumen tumoral, disminuir la infiltración de los tejidos sanos y desvitalizar la neoplasia, pudiendo convertir en resecable un tumor que por extensión y/o invasión era inoperable de entrada. Si se realiza preoperatoriamente en un tumor en estadio operable disminuye el riesgo de recidiva local.

• **Complementaria postoperatoria:** aumenta con ello la tasa de éxito de la cirugía, al disminuir las recidivas postoperatorias locorreregionales (134).

• **Paliativa:** tiene como objetivo salvar los síntomas del carcinoma en estadio avanzado, como son su efecto antiálgico, hemostático y desobstrucción de linfedema, así como su acción hacia las metástasis óseas y adenopatías fijas.

Existen dos formas de aplicar la Radioterapia:

- Radioterapia externa: desde una distancia de 80-100 cm con una energía de 4-20 Mv
- Radioterapia endocavitaria: también llamada Braquiterapia o Curieterapia. Se introduce una sonda radioactiva en la cavidad (sonda intrauterina o tándem) de Cs 137 o Ir 192 y en fondos de saco laterales.

3.- Quimioterapia:

Actualmente es poco utilizada en el tratamiento del carcinoma de cérvix, aunque se está introduciendo su uso cada vez más. Se indica con fines paliativos, o como curativos asociada a otro tipo de tratamiento, como terapia neoadyuvante (135)(136)(137).

El quimioterápico más usado es el Cisplatino a 50 mg/m² cada 21 días. Si se usa en poliquimioterapia las combinaciones más usadas son Cisplatino-Ifosfamida-Bleomicina, o cambio con Carboplatino por Cisplatino por una mejor tolerancia.

Recientemente se ha introducido el Interferón y el ácido 13-cisc-retinoico en neoadyuvancia, observándose semejantes resultados a la quimioterapia.

Podemos realizar el siguiente resumen terapéutico:

Ia	<ul style="list-style-type: none">• Conización - seguimiento• Histerectomía total simple• Wertheim si Ia1 y permeación linfovascular o en Ia2
Ib-IIa	<ul style="list-style-type: none">• Wertheim• Radioterapia
IIb-III-IVa	<ul style="list-style-type: none">• Radioterapia• Quimioterapia• Cirugía (tras el tratamiento complementario si procede)
IVb	<ul style="list-style-type: none">• Quimioterapia con o sin Radioterapia

Existen actualmente nuevas tendencias en investigación que pueden ser el futuro en la terapia oncogénica, sobretodo si se realizan en períodos precancerosos; por un lado existen líneas abiertas de estudio en torno al papel de los retinoides sobre la expresión en las células tumorales del antígeno de histocompatibilidad (MHC-I) y los antígenos de presentación ICAM-1, y por tanto su posible utilidad en el tratamiento de los tumores cervicales, encontrando que resultan efectivos, al aumentar la respuesta inmune, en las lesiones displásicas e invasivas cuando se administran solos o asociados a interferón (35). Por otro lado se están ensayando vacunas frente al HPV que trasladarán el estudio del diagnóstico y tratamiento neoplásico al terreno de la prevención primaria (138)(1)(139).

LJ.- PRONOSTICO

El pronóstico del cáncer de cérvix viene determinado por varios factores, de entre los que es importante destacar:

- Estadío clínico
- Afectación ganglionar
- Invasión del espacio linfovascular estromal
- Tamaño tumoral
- Profundidad de penetración del estroma

Con respecto al tipo histológico los carcinomas bien diferenciados, como son el carcinoma epidermoide verrucoso, el papilar y el adenocarcinoma villoglandular, tienen mejor pronóstico que aquellos poco

diferenciados, como sucede con el carcinoma de células pequeñas, los cuales para un mismo tamaño tumoral son mucho más agresivos.

El debate siempre estuvo planteado entre los dos grandes grupos, el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma. Parece ser que a igual estadio clínico la diferencia entre ambos grupos es mínima, pero que los adenocarcinoma con ganglios pélvicos positivos tienen peor pronóstico que los pavimentosos. Quizás responda esta evolución a que el adenocarcinoma es de más difícil detección y aparece con más frecuencia como tumoración multicéntrica, lo que le posibilite alcanzar el árbol linfático con mayor facilidad.

Otro factor pronóstico a tener en cuenta en la pieza histológica es la densidad vascular del tumor, pues está directamente relacionada con la agresividad de la enfermedad así como con la tasa de metástasis pelvianas. Por ello es importantísimo el estudio de la vascularización linfática de la zona en el pronóstico, aunque el estadiaje FIGO no lo contemple.

Podemos considerar incluso como factor pronóstico de tipo yatrogénico un tratamiento inadecuado, bien por planteamiento o bien por mala aplicación de la técnica terapéutica, lo cual puede ser causante de recidivas locorreionales. La recidiva local o regional del tumor, así como la progresión de la enfermedad insuficientemente tratada es causante del 60 % de las defunciones en oncología ginecológica.

Con respecto a la tipología viral del HPV, se acepta que el serotipo 18 pudiera corresponder con un peor pronóstico, pero existe gran dificultad para no producir un sesgo en estas aseveraciones, pues su unión al adenocarcinoma hace complicado la evaluación por separado de ambos factores.

Finalmente comentar la importancia creciente que están tomando los hallazgos en el campo de la genética molecular con el estudio de los oncogenes y genes supresores. Numerosos son los estudios que intentan correlacionar la mutación de la proteína p53 con un mayor riesgo de metástasis en estadios precoces, así como la amplificación del oncogen c-myc.

La supervivencia general del carcinoma de cérvix invasor puede ser resumida de la siguiente forma:

Ia	95-98 %
Ib	85-90 %
IIa	60-75 %
IIb	35-65 %
III	25-30 %
IV	10-15 %

I.K.- CASOS ESPECIALES

A continuación pasaremos a describir algunos apartados que por algún perfil diagnóstico o terapéutico merecen una consideración especial, ya que pueden ser tributarios de una conducta diferente.

I.K.1.- Cáncer de cérvix y gestación

Durante la gestación está aceptado prácticamente en todos los protocolos la prioridad de realizar una citología en la 1ª visita del embarazo, puesto que el pico de máxima incidencia de lesiones premalignas cervicales se encuentra en edad fértil; incluso el carcinoma invasor tiene una incidencia máxima entre los 40-55 años, con un 10 % por debajo de los 35 años. Por ello la gestación es un buen momento para el screening, dado que el embarazo supone para una gran parte de la población la primera visita a un ginecólogo. Sin embargo el embarazo condiciona el tratamiento una vez detectado el tumor, ya que la intervención sobre el mismo puede modificar la evolución de la gestación. Una conización por ejemplo realizada durante el 1º trimestre puede desembocar en aborto sobre el 33 % de los casos.

Pero la actitud terapéutica debe ser diferente considerando la capacidad invasiva del tumor. En el carcinoma in situ podemos adoptar un acto conservador en su manejo, realizando citologías periódicas durante la gestación y realizando conización o histerectomía tras el parto. Para ello el diagnóstico de carcinoma in situ debe confirmarse mediante colposcopia-biopsia, para descartar que existan indicios de invasión estromal. Si la biopsia no es confirmativa, y existen altos indicios de invasión por evidencia colposcópica o citológica, se admite la realización de una conización diagnóstica, para determinar el grado de invasión.

En el caso de carcinoma de cérvix invasor se debe actuar hacia el tratamiento del cáncer, sin demorarlo más de 4 semanas, independientemente del interés fetal. El margen de 4 semanas se admite cuando la gestación se encuentra en la semana 24 y se espera hasta la semana 28 para alcanzar mayor viabilidad en la madurez fetal. La finalización del embarazo debe ser mediante cesárea, para así evitar la

manipulación del cuello, con la posible diseminación a la circulación de microtrombos tumorales que faciliten el desarrollo de enfermedad metastásica, así como problemas mecánicos y hemorrágicos.

El comienzo del tratamiento se realizará dependiendo del estadio, iniciando el mismo con radioterapia o cirugía según lo indicado; normalmente tras la radioterapia se produce un aborto yatrogénico que interrumpe inmediatamente la gestación. La cirugía a realizar en estadio Ib-IIa será la intervención de Wertheim, indicada en el mismo acto operatorio de la cesárea si se está finalizando el embarazo por esta vía. Pero quizás el punto más controvertido se sitúe en el estadio de microinvasión, pues existen diferentes posiciones dependiendo de resultados obtenidos. Se admite que en estadio Ia se puede esperar a la madurez fetal y una vez obtenida terminar el embarazo, realizando histerectomía tras el puerperio.

El pronóstico en las distintas series es similar en las embarazadas y no embarazadas si el tratamiento ha sido el adecuado, al igual que semejantes son los resultados si la actitud es conservadora o más agresiva en estadios precoces.

I.K.2.- Cáncer de cérvix y VIH.

Como hemos visto anteriormente el SIDA supone una situación patológica que predispone al padecimiento y progresión del cáncer de cuello uterino, y numerosas han sido las hipótesis establecidas para explicar su etiopatogenia. Por un lado la infección VIH clínica supone una alteración de la inmunidad, tanto a nivel general, pues la persistencia de infecciones HPV está en relación con el grado de inmunodepresión sistémica (1), como a nivel local en el epitelio cervical, que impide una adecuada respuesta ante la lesión por el HPV (28). Se ha postulado la

posibilidad de que exista una influencia directa en la expresión del HPV por interacciones entre los genes de ambos virus (140).

Sabemos que la incidencia de infección a edades tempranas del HPV es alta en la población, aunque claramente superada por las pacientes HIV seropositivas (56 % frente al 31 % de las seronegativas), pero mientras que el estado infeccioso en la población inmunocompetente responde a un período transitorio gracias a su propia inmunidad, la persistencia en las pacientes VIH es bastante alta (24 % frente al 4 %) (141). Por tanto podemos presuponer que la infección VIH supone un estado de riesgo incrementado para la coinfección por HPV y subsecuentemente de padecer neoplasia intraepitelial, sobretodo ante serotipos de HPV de alto riesgo (142), así como de neoplasias en todo el tracto anogenital u otras localizaciones relacionadas con el Virus del Papiloma (1); la progresión a carcinoma invasor se produce en un mayor porcentaje de casos y en períodos de tiempo más reducidos que en las pacientes seronegativas, con un peor pronóstico de la enfermedad, por diagnósticos en fases más avanzadas, peor respuesta a la terapia realizada, y por lo tanto con una alta tasa de fallecimiento (143).

De este modo se considera a la paciente VIH seropositiva paciente de alto riesgo para la patología cervical, por lo que los métodos de screening deben ser realizados regularmente con periodicidad anual ante citologías negativas. Si aparece en alguna de ellas resultado de ASCUS el riesgo de que histológicamente se encuentren hallazgos de CIN llega hasta el 32 % (17 % CIN I, 15 % CIN II-III) por lo que el informe citológico de células atípicas indeterminadas debe asociarse a un examen colposcópico con toma de biopsia (144)(145); así mismo Keerti (1) llegó a sugerir una citología anal en pacientes VIH seropositivos.

Incluso la citología normal en un primer screening ha demostrado ser patológica en un alto porcentaje de casos en un nuevo estudio, encontrándose hallazgos compatibles con CIN en un 24 % de muestras (146) con una buena correlación entre los datos colposcópicos y los resultados histológicos. Por ello la colposcopia podía ser usada de rutina ante estas pacientes de alto riesgo, dado el alto índice de falsos negativos que presenta la citología sola.

Con respecto al tratamiento, la conización con asa presenta una alta tasa de recurrencia de displasia cervical (56 %) respecto a las pacientes seronegativas (13 %), relacionado con el nivel de inmunosupresión presentado por la paciente, por lo que ante un HSIL y deseo de descendencia cumplidos podría plantearse una intervención más agresiva en las pacientes con SIDA (147). El resto de estadíos debe aplicarse los mismos protocolos que para las enfermas VIH seronegativas.

I.K.3.- Adenocarcinoma de cérvix.

Supone una estirpe anatomopatológica en crecimiento en los últimos años, pasando del 11 % al 23 % en las últimas 2 décadas, y comportándose de una forma más agresiva en su historia natural. En parte su mala evolución se debe a la relación existente con serotipos de alto grado de HPV, como es el 18. Además representa una alta tasa de falsos negativos en los métodos de screening, por su mala visualización colposcópica y por presentar alteraciones celulares de difícil interpretación, que pudieran ser consideradas como benignas en un primer análisis (148). En estudios realizados sobre adenocarcinoma cervical la revisión de citologías, informadas en principio como normales, demostraron lesión en un 55 % de los casos, incluyendo numerosas muestras de adenocarcinoma

in situ, por lo que la sensibilidad de la citología pasó en la revisión de un 55 % a un 72 % (149).

Por otro lado la edad de presentación del adenocarcinoma in situ es similar a la del carcinoma epidermoide in situ (mitad de la 4ª década de la vida), así como la edad media de aparición de ambas formas invasivas (51-52 años) por lo que al margen de las dificultades en su diagnóstico el adenocarcinoma de cérvix debe entrar en los programas de screening con una periodicidad semejante al carcinoma escamoso (150).

En cuanto al tratamiento de la enfermedad intraepitelial debe optarse por la histerectomía si los deseos de gestación están resueltos, por un alto índice de recidiva ante la conización, no sólo en muestras con márgenes afectos sino en aquellas con márgenes libres de enfermedad en la pieza (31 %). En el caso de que la paciente presente deseos de gestación es conveniente optar por una conización con bisturí frío, frente a la escisión con asa, por tener ésta un menor índice de extirpación de la pieza con márgenes libres de tumoración (24 % frente al 75 %) (151).

I.K.4.- Cáncer de muñón cervical.

La realización de una histerectomía subtotal, como tratamiento de una patología benigna uterina (metrorragia incoercible, mioma, etc.) ha sido justificada a lo largo de las décadas con diferentes argumentaciones. Por un lado se ha defendido un interés anatómico, por el cual dejar el cérvix ante una histerectomía, junto a los tejidos parametriales, supone el mantenimiento de la firmeza del suelo pélvico, conllevando una menor incidencia de prolapso vesical, cervical o rectal, afirmación muy discutible teniendo en cuenta la etiología del cisto-rectocele o del mismo prolapso

genital, que supone la influencia de factores tanto hormonales como mecánicos (paridad).

Por otro lado se ha argumentado una aplicación fisiológica, implicando la presencia del cérvix en el engranaje neurosensorial del orgasmo, cuestión controvertida pues además del desconocimiento general de la fisiopatología del orgasmo, es difícil interpretar los resultados de las encuestas realizadas a tal respecto en mujeres histerectomizadas, donde entran a formar parte factores como el estado anímico tras la intervención, el miedo al dolor, sequedad de mucosas, factores culturales, etc..

En muchos casos tras la defensa de la realización de una histerectomía subtotal con los citados argumento existe una dificultad técnica debida a la propia patología, en pacientes con endometriosis severa o grandes reacciones inflamatorias que provoquen una pelvis congelada, o bien para endoscopistas que realizan la histerectomía por vía laparoscópica sin apoyo de la sección parametrial por vía vaginal, o en algunas ocasiones debida a una deficiencia en la formación quirúrgica. Como consecuencia tenemos a una paciente con posibilidades de padecer un carcinoma cervical, que ronda según las series del 0'1-3 % (152), requiriendo semejantes medidas de screening que la población general; afortunadamente es una técnica en desuso.

Así mismo una vez diagnosticado el cáncer se procederá a su manejo exactamente igual que el cáncer sobre útero intacto, con más dificultad al aplicar la braquiterapia por condicionantes anatómicos (153) y con una mayor complicación quirúrgica debido a adherencia pélvicas. En cuanto al pronóstico cabe diferenciar dos grupos de pacientes: aquellas en las que el cáncer cervical aparece dentro de los 3 primeros años tras la histerectomía subtotal, en las que posiblemente la neoplasia estuviera ya presente al realizar la intervención primaria, y que por tanto conlleva a un

peor pronóstico; y aquellas en las que aparece tras 3 años de realizar la histerectomía, cuya evolución es similar a la del carcinoma sobre útero intacto (154)(155).

I.K.5.- Cáncer cervical y cáncer de vulva.

La aparición de un carcinoma cervical, como en cualquier otro lugar de la economía orgánica, puede predisponer al aumento en la incidencia del cáncer en alguna otra localización, bien porque la segunda neoplasia sea metastática del tumor primario cervical, o bien porque existan los condicionantes genéticos pertinentes que repercutan en un aumento de la patología neoplásica de la paciente.

Pero quizás lo que más nos interese es conocer la relación existente entre el carcinoma de cérvix y otras localizaciones debidas a la presencia de unos factores de riesgo comunes, como son la inmunodepresión, el tabaco, etc.. En el caso concreto del carcinoma de vulva existen trabajos concretos que establecen una relación etiopatogénica con el HPV (24), al igual que la encontrada para el carcinoma de cérvix, por lo que independientemente de que existan tumoraciones vulvares por extensión local o metastática desde el cuello uterino, coexisten lesiones neoplásicas cervicales y vulvares como tumor primario ambas, por la presencia del mismo factor etiológico, al igual que los hallados en vagina o región perianal relacionados con el papilomavirus. El factor de riesgo común encontrado en todos ellos sería una conducta sexual sin protección, tanto de la propia paciente como de su pareja (156); otros factores de riesgo encontrados son por ejemplo el consumo de cigarrillos, lo cual produciría coexistencia también con otros tumores producidos por el tabaquismo, como es el pulmonar, cavidad bucal, laringe o esófago.

Las lesiones precancerosas vulvares como es la Neoplasia Intraepitelial Vulvar (VIN) suelen suceder por debajo de los 45 años, edades claramente inferiores a las del carcinoma invasor, y tiene un alto índice de multifocalidad. EL HPV es detectado en el 60 % de las pacientes con VIN (157) y en el 12 % de ellas coexisten con lesiones intraepiteliales cervicales.

Es de suponer, por tanto, que los grupos de alto riesgo para el padecimiento del cáncer de cérvix sean similares a los de la neoplasia vulvar, por lo que en pacientes VIH o inmunodeprimidos encontraremos también un alto índice de cáncer de vulva y lesiones premalignas vulvares (158), normalmente de estirpe epidermoide (159). Por ello está indicado el estudio de la región perianal y vulvar dentro de los programas de screening para el cáncer cervical de estas pacientes, teniendo en cuenta la alta tasa de falsos negativos que muestra la citología en ellas, un alto índice de recurrencia de las lesiones y una elevada multifocalidad de las mismas (160). En las pacientes inmunocomprometidas existe una elevada tasa de coexistencia de lesiones de alto grado vulvares que previamente padecen CIN (15 % frente al 2'5 % de las pacientes inmunocompetentes), relacionadas además con el mismo serotipo de HPV, que suelen ser las variedades de alto riesgo (161).

II.- PLANTEAMIENTO DEL TEMA

El carcinoma de cervix sigue siendo una neoplasia que en nuestro medio sanitario no tiene una alta incidencia, ya que estamos englobados dentro de los países con tasa baja de dicha enfermedad. A pesar de esto es conveniente analizar determinados aspectos epidemiológicos de la patología cervical cancerosa, dada la escasez de trabajos que sobre dicho tema existen en nuestro medio, en concreto sobre la provincia de Sevilla y específicamente en el área sanitaria Virgen del Rocío.

Nos planteamos, a partir del presente estudio, el análisis en primer lugar de las características tipo de la mujer de nuestro entorno con más posibilidades de padecer carcinoma cervical. Para ello valoramos todos los datos disponibles a partir de la historia clínica, examinando estadísticamente su posible significación.

Otro problema importante dentro de los estudios epidemiológicos corresponde a las posibles demoras, tanto diagnósticas como terapéuticas, en cualquier enfermedad neoplásica. Es por ello que intentaremos profundizar en este aspecto, sobretodo para comprobar si los medios asistenciales y administrativos, existentes al alcance del personal sanitario y del propio usuario, son los adecuados para establecer una buena terapia, o por el contrario resultan insuficientes. El estudio de la demora no debe llevarnos exclusivamente a "criticar" el funcionamiento sanitario, sino que paralelamente nos ofrecerá datos para una mejor prevención de dichas lesiones.

Por todo lo expuesto, los objetivos que nos hemos marcado en el presente estudio son los siguientes:

1. Establecer las características clínico-sociales de las pacientes con cáncer de cuello uterino.
2. Diferenciar dichas características en los dos grandes grupos de carcinoma cervical, denominados Carcinoma in situ y Carcinoma invasor.
3. Intentar establecer diferencias epidemiológicas entre el Carcinoma in situ y el Carcinoma invasor, en cuanto a los propios factores de riesgo.
4. Estudiar los distintos intervalos de demora en ambos grupos de estudio y correlacionarlos con distintas variables.
5. Intentar que nuestro estudio ayude a una mejor prevención de dichas lesiones, al conocer los factores incidentes en ellas, así como a su orientación diagnóstica precoz y una terapia más efectiva, reduciendo de este modo los períodos de demora.

III.- MATERIAL Y METODO

Se analizan todos los casos de Carcinoma de cuello uterino incidentes en el área sanitaria Virgen del Rocío de Sevilla, recogidos en el registro del Servicio de Anatomía Patológica y confirmado por biopsia, durante los años 1996-1998.

Como criterio de inclusión se empleó el hecho de ser residente en Sevilla y provincia, dependiente el área sanitaria anteriormente citada. Para el análisis de las distintas variables se utilizó la historia clínica de los archivos del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

III.A.- CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS

De los 297 casos incidentes sólo se pudo acceder a historia clínica de 282 pacientes. En ellas se estudiaron las siguientes variables:

III.A.1.- Datos socio-demográficos:

A.1.a.- **Edad:** hemos analizado la edad de las pacientes dentro de los dos grandes grupos de estudio, Carcinoma In Situ y Carcinoma Invasor, distribuidos en intervalos de diez años.

A.1.b.- **Estado Civil:** los posibles valores a esta variable son "Casada", "Soltera" o "Viuda". Dichos valores corresponden a situaciones socialmente oficiales, y no responden a la historia sexual de la paciente, pues no determina en ninguno de las opciones el que la mujer disponga de uno o varios compañeros sexuales.

A.1.c.- **Hábitat:** en esta variable se separan tres grupos, correspondientes al ámbito "Rural", "Urbano" y un tercero que hemos denominado "Marginal", que engloba a las pacientes cuya residencia se encuentra en zonas económicamente deprimidas dentro de la ciudad.

III.A.2.- Datos Clínicos

A.2.a.- **Antecedentes Familiares:** englobamos en este apartado los antecedentes de tipo oncológico, resaltando las de localización ginecológica, como son las tumoraciones de vulva, vagina, cervix y cuello uterino, ovario y mama.

A.2.b.- **Antecedentes Personales:** en este apartado hemos recogido los datos personales referidos a enfermedad neoplásica previa, patología médica sistémica o intervenciones anteriores.

A.2.c.- **Antecedentes Gineco-Obstétricos:** analizamos dentro de este apartado un grupo de variables sobre la historia ginecológica de la paciente (Menarquia, Ciclos Menstruales, Menopausia, Enfermedades de Transmisión Sexual, Edad de inicio de relaciones sexuales, Anticoncepción, Gestaciones, Interrupción voluntaria del embarazo- IVE, Patología ginecológica previa e intervenciones quirúrgicas).

III.B.- ENFERMEDAD ACTUAL

De todas los casos analizados, 174 de ellos son englobados en el grupo I (Carcinoma in situ) y los 108 restantes en el grupo II (Carcinoma invasor). En ambos se analizaron las siguientes variables:

III.B.1.- Motivo de consulta: señalando así las pacientes que acuden al médico para revisión rutinaria y aquellas que reciben asistencia médica en fases clínicas de la enfermedad.

III.B.2.- Diagnóstico Citológico: donde reflejaremos el examen citológico de las pacientes, prueba "princeps" de la patología cervical uterina.

III.B.3.- Diagnóstico Histológico: es la prueba determinante para el diagnóstico de confirmación de Cáncer de Cérvix, bien hayan sido obtenidos por biopsia en sacabocados, legrado-biopsia o análisis histológico de la pieza quirúrgica.

III.B.4.- Pruebas Complementarias: en las que incluimos otros exámenes diagnósticos como son la propia Exploración clínica, Colposcopia, Ecografía, Tomografía Axial Computerizada (TAC), Resonancia Nuclear Magnética (RNM) y Tipaje viral para Virus de Papiloma Humano (HPV).

III.B.5.- Estadío: en él diferenciamos el estadío que asignamos a la paciente tras las pruebas diagnósticas, y el estadío definitivo en el que se cataloga a la enfermedad tras el informe anatomopatológico de la pieza quirúrgica.

III.B.6.- Tratamiento: en el que se recogen las distintas terapias realizadas a las mujeres con neoplasia cervical dependiendo del estadío clínico.

III.C.- INTERVALOS DE DEMORA

En los intervalos de demora analizamos en primer lugar la demora debida a la propia paciente, es decir, el tiempo transcurrido entre la aparición de sintomatología y el momento en el que la mujer acude a la consulta. Dicho intervalo se valora fundamentalmente en el grupo de los carcinomas invasores, dado que en el caso de carcinomas in situ raramente son clínicos.

La demora diagnóstica recoge el período comprendido entre la primera consulta y el diagnóstico histológico definitivo, que es quizás el intervalo temporal más imputable al acto médico, y por último la demora terapéutica recogerá el intervalo entendido entre el diagnóstico definitivo y el inicio del tratamiento, tiempo más atribuible a la propia institución sanitaria.

III.D.- ANALISIS ESTADISTICOS

Se ha realizado estadística descriptiva utilizando frecuencias absolutas y relativas en las variables cualitativas, y percentiles en las variables cuantitativas, que no siguen una distribución normal, y medias mas-menos desviación estándar ($X \pm DS$) en las variables que sí seguían una distribución normal.

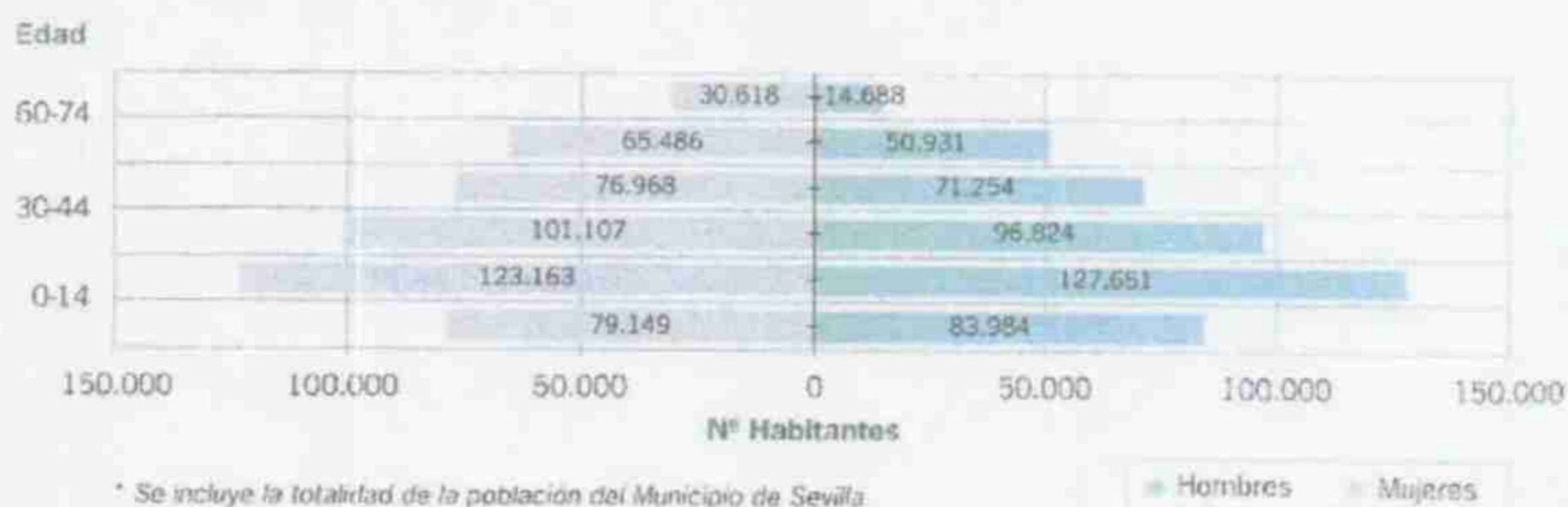
Para comparar 2 variables cualitativas se utilizó la χ^2 y el Test Exacto de Fisher cuando fue necesario. Para comparar las variables cuantitativas según variables de agrupación (cualitativas) se utilizaron pruebas no paramétricas (U de Mann Whitney y Kruskal-Wallis).

IV.- RESULTADOS

Hemos encontrado, aceptadas en nuestro estudio por los criterios de inclusión, 297 casos de Carcinoma de Cérvix durante los años 1996-1998, de los que tras desestimar algunas pacientes por pérdida de seguimiento, son estudiados 282 casos.

Los datos sobre la población de referencia del área sanitaria, están detallados en el siguiente mapa de distribución geográfica, junto a la pirámide de distribución por edad y sexo, según datos referidos al año 1998, facilitados por la Dirección Médica del propio Hospital Virgen del Rocío.





El área sanitaria Virgen del Rocío cuenta con una población de 369.897 mujeres, según datos demográficos de 1996, año dentro del período de estudio. En esta pirámide de población queda reflejada la distribución por edades del total del municipio de Sevilla más el área rural adscrita con referencia al Hospital Virgen del Rocío, pues no se ha podido eliminar por edad las zonas urbanas que no pertenecen a dicha área sanitaria (106.604 mujeres).

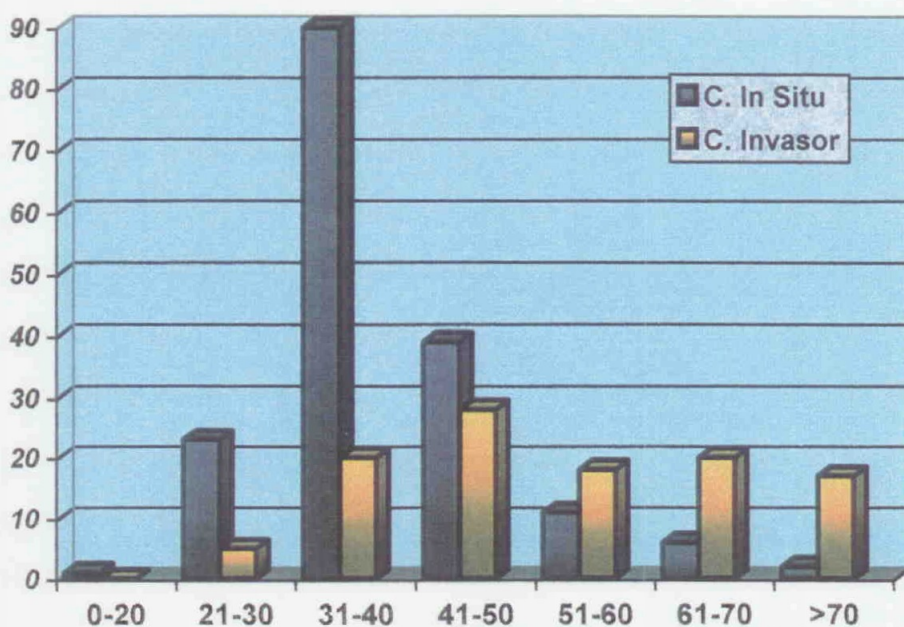
A efectos de incidencia incluimos en los datos siguientes las pérdidas de seguimiento, que posteriormente serán excluidas en el resto de análisis de las distintas variables. Si realizamos la separación entre ambos grupos de estudio, hemos recogido 113 casos (analizados sólo 108) de Carcinoma de Cérvix Invasor en los años estudiados, lo que supone una media de 37'6 nuevos casos por año; referido a la población del área, obtenemos una incidencia bruta de 10'18 por 100.000 mujeres/ año. Por otro lado la incidencia de Carcinoma In Situ en nuestro área es de 61'3 nuevos casos por año (184 casos en nuestra serie desde 1996- 98, analizados sólo 174), lo que supone una tasa bruta de 16'58 por 100.000 mujeres/año.

IV.A.- CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS

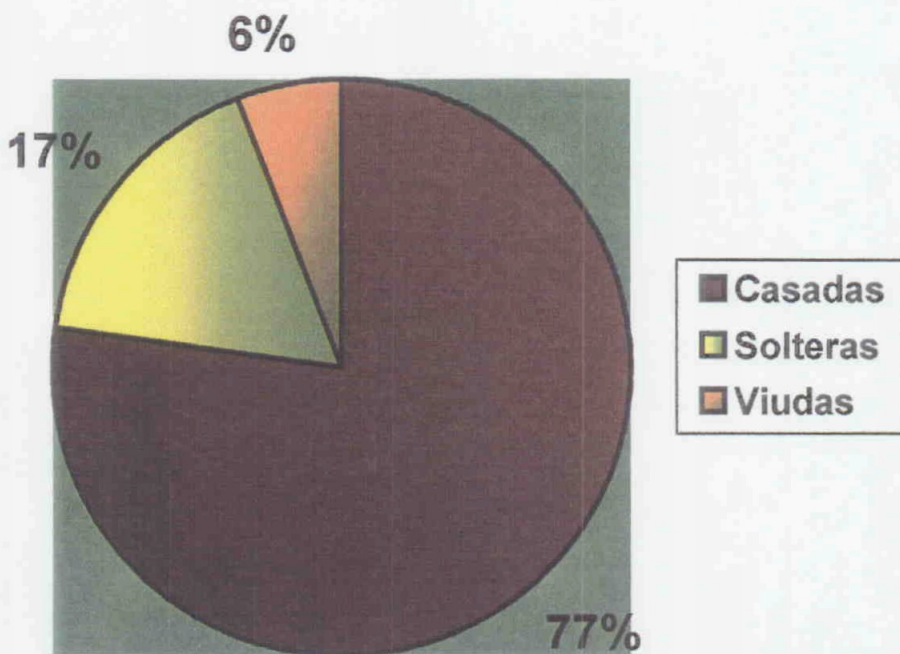
IV.A.1.- Datos Sociodemográficos

A.1.a.- Edad: La distribución por edades, en los dos grupos de estudio, Carcinoma in situ y el Carcinoma invasor, queda representada en el siguiente diagrama de barras. Hemos podido obtener tales datos en 172 de las 174 pacientes del grupo I, mientras que consta la edad de todos los casos del grupo II.

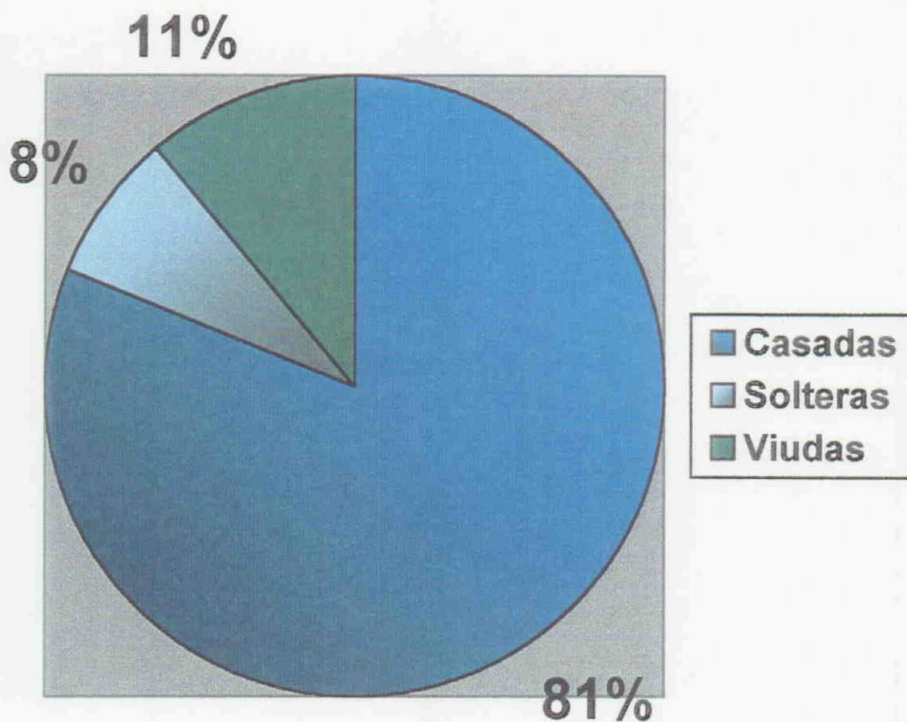
En el grupo I existe un claro predominio en el intervalo de edad de 31 a 40 años, manteniendo el 50% de las pacientes una distribución por edad entre los 32 y los 43 años (edad media 38'24 años). Por el contrario, las enfermas con carcinoma invasor tienen una incidencia máxima en el grupo de 41 a 50 años, con un 50% de las pacientes entre los 41 y los 65'5 años (edad media 52'47 años), con una clara significación estadística entre ambos grupos ($p = 0'0001$).



A.1.b.- **Estado Civil:** En ambos grupos (I y II) el mayor número de casos corresponde a las pacientes casadas, aunque el porcentaje es menor en el grupo I (77'3 %) que en el grupo II, donde alcanza el 81'1 %. La relación entre ambos grupos se invierte si estudiamos la incidencia de solteras, las cuales tienen una incidencia de más del doble en el Carcinoma In situ que sobre el Invasor (16'9 frente al 7'5%), con respecto a casadas y viudas, que predominan en el carcinoma invasor; las diferencias obtenidas son estadísticamente significativas.



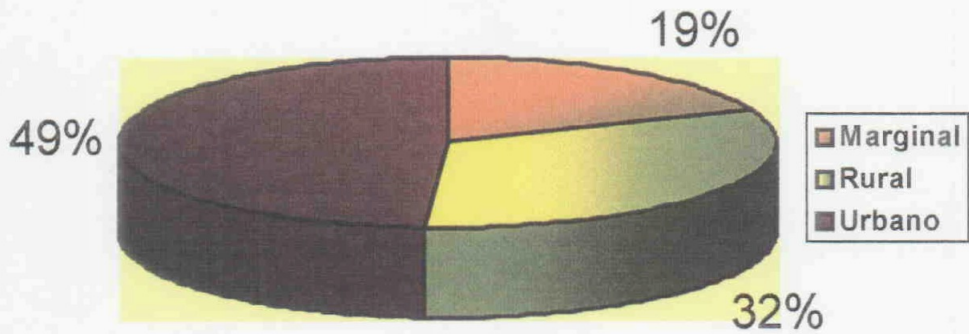
CARCINOMA IN SITU



CARCINOMA INVASOR

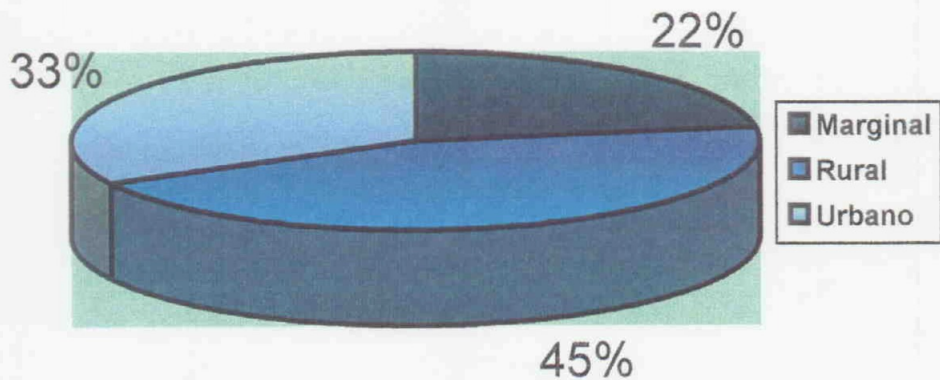
A.1.c.- **Hábitat:** De los datos obtenidos debemos destacar que el carcinoma invasor tiene su mayor incidencia en el medio rural (44'9%). Por el contrario el grupo I correspondiente al carcinoma in situ se da con mayor frecuencia en el ámbito urbano. En el grupo considerado como "marginal" nos llama la atención que el porcentaje de tumores invasores está por

encima de carcinomas in situ, tal como se puede apreciar en la gráfica; los resultados observados tienen diferencias estadísticamente significativas.



CARCINOMA IN SITU

CARCINOMA INVASOR



IV.A.2.- Datos Clínicos

A.2.a.- **Antecedentes Familiares Oncológicos:** Hemos recogido los antecedentes familiares, de primer grado, de enfermedad neoplásica que pudieran guardar relación con el cáncer genital en general, incluyendo la neoplasia de colon por su sincronismo con los adenocarcinomas de endometrio, ovario y endocérvix, y tan sólo un 4'6 % de las pacientes estudiadas en ambos grupos, I y II, presentaban dichos antecedentes. Entre ellas destacan 7 casos de Carcinoma mamario (2'5%), 3 casos de Carcinoma endometrial (1'1 %) y 2 casos de Carcinoma de Ovario (0'8%). El Carcinoma de Colon aparece en una sola paciente de nuestra casuística y el Carcinoma de Cérvix en otro caso.

A.2.b.- **Antecedentes Personales:** Tan sólo el 3'5 % de pacientes referían antecedentes en su historia clínica de haber padecido con anterioridad una enfermedad neoplásica. Destacan 3 casos de Carcinoma mamario y 1 caso de Cáncer de Ovario. El resto son tumoraciones de otras localizaciones sin relación con el cáncer genital.

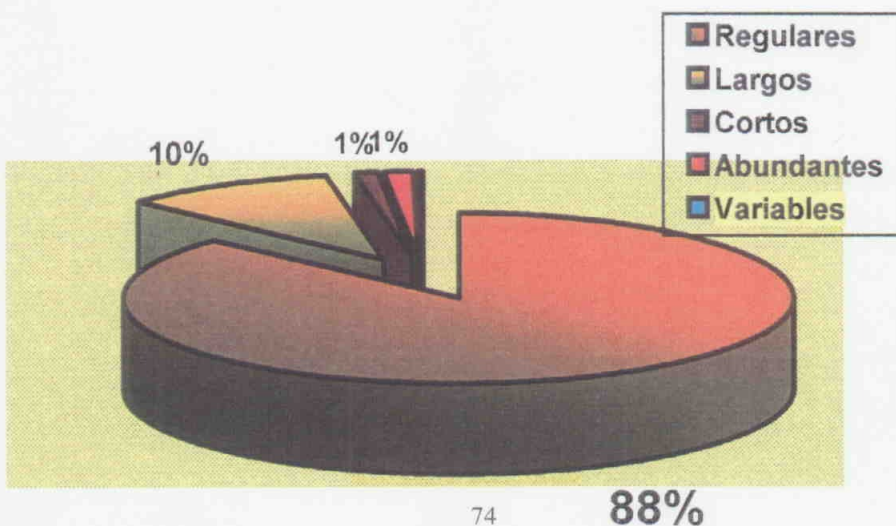
Por otro lado entre los antecedentes personales patológicos, que hacen referencia a enfermedades sistémicas no neoplásicas, cabe destacar 10 casos de Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) lo que supone el 3'7% de las pacientes; 9 pacientes son adictas a drogas por vía parenteral - ADVP (3'3%), y en 12 pacientes encontramos infección vírica concomitante, como son el virus de las Hepatitis B y/o C (4'4%). En 13 pacientes existe patología metabólica, como es la Diabetes Mellitus (4'6%).

En cuanto a intervenciones quirúrgicas previas serán expuestas en el apartado de la historia gineco-obstétrica, por centrarnos tan sólo en aquellas con relación al aparato genital femenino.

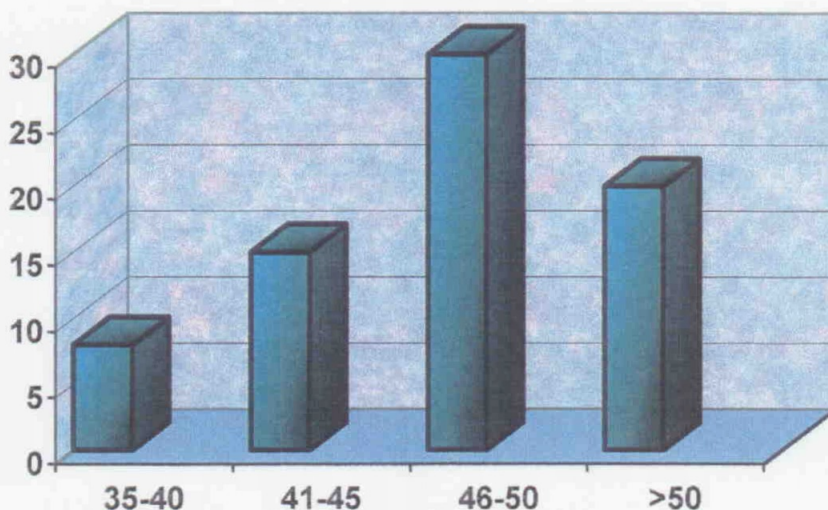
A.2.c.- Historia Gineco-Obstétrica:

A.2.c.1.- Menarquia: Con respecto a la edad de la menarquia en ambos grupos de estudio las diferencias no fueron estadísticamente significativas; en el grupo I el 50% de las pacientes tuvieron una edad de menarquia entre los 12 y los 14 años, mientras que en el grupo II, las pacientes comprendidas entre los percentiles 25 y 75 tuvieron una menarquia entre los 11'79 y los 13'55 años.

A.2.c.2.- Tipo de ciclo: En cuanto a la regularidad del ciclo menstrual, fueron regulares en 226 casos (86'9%), mientras que 3 casos (1'2%) los refiere como de corta duración (Proiomenorrea), siendo largos o espaciados (Opsomenorrea) en 27 pacientes (10'4%), siendo además distribuciones comparables en ambos grupos, no encontrando diferencias significativas. En 3 pacientes se dan ciclos de cantidad abundante (Hipermenorrea), mientras que 1 paciente lo describe como irregular o variable.



A.2.c.3.- Menopausia: Distinguimos inicialmente el estado menopáusico de la paciente, encontrando que 72 pacientes eran menopáusicas en el momento del diagnóstico (25'5%). Si valoramos dentro de ellas la edad de su última menstruación podremos obtener la gráfica siguiente, en la que observamos que el 50% de las pacientes tienen su menopausia entre los 45 y los 50 años.



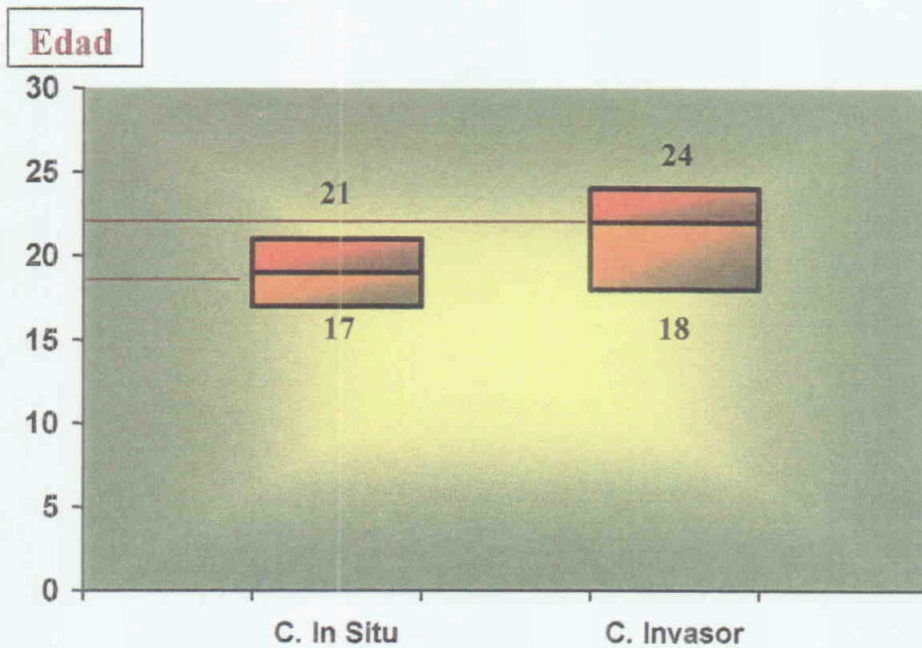
A.2.c.4.- Enfermedades de Transmisión Sexual - ETS: En sólo 25 pacientes (8'9%) se refieren antecedentes de haber padecido una infección de transmisión sexual, de entre la que destaca con 13 casos el Virus del Papilloma Humano (HPV), siendo el 4'6% de las pacientes. Le sigue con 10 casos la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), que

supone el 3'5% de las mujeres; otras infecciones encontradas son la Sífilis, con 3 casos, el Herpes, con 2 casos, y la Chlamydia, con 1 sólo caso.

Si comparamos los resultados obtenidos entre los dos grupos de estudio encontramos que el grupo de Carcinoma In situ tiene un porcentaje de antecedentes de ETS de 13'2%, mientras que en el grupo del carcinoma invasor la incidencia de ETS no llega al 2%, siendo éstas diferencias significativas. Todos los casos de infección HPV y VIH se dieron en el grupo I de estudio.

	C In Situ	C. Invasor	Total
Sin E.T.S. conocida	151 (86'8%)	106 (98'1%)	257 (91'1%)
E.T.S	23 (13'2%)	2 (1'9%)	25 (8'9%)

A.2.c.5.- Edad inicio de relaciones: Establecemos de entrada la diferencia entre Carcinoma In situ e invasor y encontramos que el 50% de las pacientes del grupo I se encuentran con una edad de inicio de relaciones sexuales entre los 17 y los 21 años, mientras que en el grupo II el intervalo oscila entre los 18 y 24 años, siendo resultados significativos ($p = 0'001$).

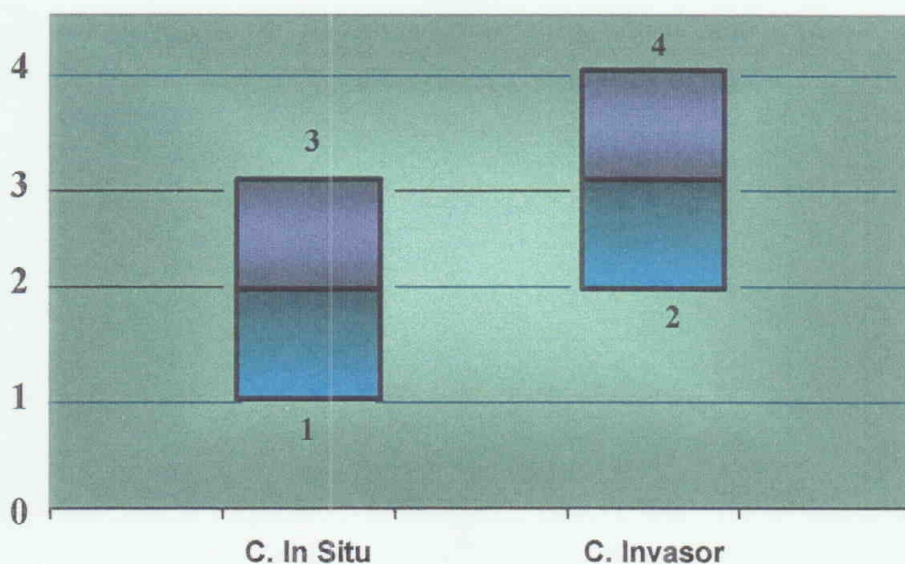


A.2.c.6.- Anticoncepción: Con respecto a los datos que hacen referencia al método anticonceptivo utilizado encontramos un 13'1% de mujeres portadoras de Dispositivo Intrauterino (DIU), lo que suponen 37 casos, 27 pacientes con Carcinoma In situ y 10 con carcinoma invasor, si ser diferencias significativas.

En cuanto a la Anticoncepción Hormonal la alta tasa de pacientes de las que no consta en la Historia Clínica su posible ingesta (90'4% - 255 casos) nos hace imposible un análisis fiable de su posible significación, a pesar de que de las 27 pacientes normalmente usuarias de tal tratamiento hormonal, hay 22 casos de Carcinoma in situ, frente a las 5 pacientes con carcinoma invasor.

A.2.c.7.- Gestaciones: A la hora de analizar el número de gestaciones en ambos grupos de pacientes incluimos en él tanto los partos como las gestaciones interrumpidas en abortos. El grupo I contiene en el 50% de los datos entre 1 y 3 gestaciones, mientras que en el grupo II el 50% de las mujeres tuvieron entre 2 y 4 gestaciones, siendo resultados estadísticamente significativos ($p = 0'0001$).

Gestaciones



A.2.c.8.- Interrupción Voluntaria del Embarazo: Hemos recogido sólo 7 casos de IVEs (2'5%) lo cual nos imposibilita una posible significación estadística, por la escasez de la muestra, a la hora de analizar si contribuye como factor de riesgo en cualquiera de los dos grupos de estudio.

A.2.c.9.- Patología ginecológica previa: Centramos aquí nuestro interés en aquella patología que pueda interferir sobre la enfermedad neoplásica cervical. Encontramos 11 casos de diferentes patologías como la

Metrorragia Disfuncional, Disqueratosis cervical, Enfermedad Inflamatoria Pélvica, Displasias y Pólipos Cervicales y Eritroplasia sangrantes, más 3 casos de Carcinoma mamario, sin que se obtengan resultados significativos.

A.2.c.10.- Intervenciones Ginecológicas previas: Si centramos la recogida de datos en las intervenciones que implican un riesgo añadido a la patología cervical encontramos 8 casos de Bloqueo tubárico (7 casos de Carcinoma In situ y 1 de Carcinoma invasor), que suponen posteriormente una anticoncepción sin barrera, 2 pacientes con conizaciones previas por displasia cervical persistente, 1 electrocoagulación de ectopia o eritroplasia cervical, 2 pacientes con polipectomía cervical y 3 pacientes a las que se les practicó una Histerectomía Subtotal con anterioridad (las 3 pacientes con Carcinoma invasor). La escasa serie de cada intervención nos limita a la hora de reseñar una posible significación estadística.

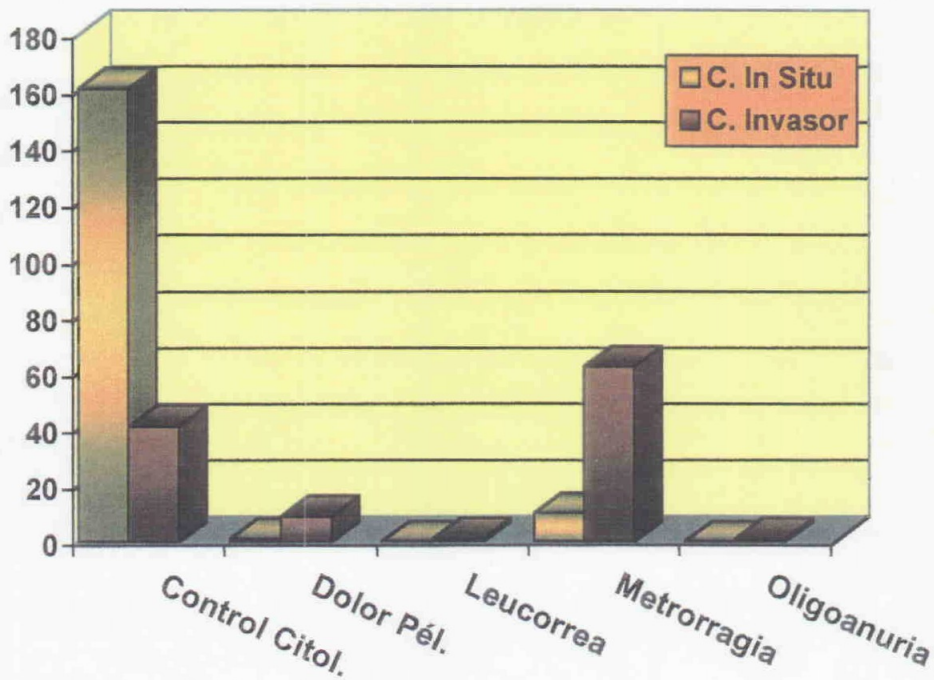
IV.B.- ENFERMEDAD ACTUAL

IV.B.1.- Motivo de Consulta:

Hemos recogido como citología control a aquellas pacientes identificadas por citología como portadoras de patología neoplásica cervical, cuando la paciente acude a consulta como revisión rutinaria, y a aquellas otras a las que se les practica citología cervical cuando acuden al ginecólogo por presentar cualquier otro problema sin relación al propio cérvix (screening selectivo). En este caso encontramos que 202 pacientes (71'6%) son catalogadas como citología control, y por tanto con patología cervical asintomática. Por otro lado encontramos 72 casos (25'53%) con algún tipo de colporragia, bien espontáneas, spotting o coitorragias, y 10

casos (3'54%) de pacientes que acuden con dolor, tanto espontáneo como coitalgias. En un caso la sintomatología de la paciente fue la leucorrea, y en otra paciente su motivo de acudir al médico fue una oligoanuria, debida a un estadio avanzado de carcinoma invasor, con compresión ureteral.

Si diferenciamos los dos grupos de estudio vemos como en el grupo del carcinoma in situ las pacientes que acuden para control citológico son 161 (92'5%), y por tanto asintomáticas, o con clínica no relativa a la tumoración, mientras que el carcinoma invasor tiene tan sólo 41 detecciones subclínicas (38%) frente a una gran sintomatología florida y variada, reflejada en el siguiente gráfico, diferencias claramente significativas.



IV.B.2.- Diagnóstico Citológico:

Analizamos las citologías patológicas de la paciente, intentando aproximar con ellas un diagnóstico de sospecha que pueda ya catalogarnos la lesión cervical como preinvasiva o invasora. Encontramos 122 casos de CIN III (62'4%), 62 pacientes con Carcinoma Epidermoide invasor (22%), 54 casos de CIN II (19'1%), 19 casos de Adenocarcinoma cervical (6'8%), 9 casos de Citologías Negativas (3'2%), 5 casos de CIN I (1'8%), 1 caso de Adenocarcinoma In situ (0'4%) y 1 paciente con informe de AGUS (0'4%). Por otro lado hay que reseñar que no se realizó citología en 10 pacientes (3'5%) y en otro caso el resultado fue de extendido no valorable, lo cual hay que considerarlo como no realizada. Existe coexistencia de extirpe celular epitelial y glandular en 2 de las citologías positivas.

CITOLOGÍA	Casos	Porcentaje %
AGUS	1	0'4
CIN I	5	1'8
CIN II	54	19'1
CIN III	122	62'4
Adenocarcinoma In Situ	1	0'4
Ca. Epidermoide Invasor	62	22
Adenocarcinoma	19	6'8
Negativa	9	3'2
No realizada/ No valorable	11 (10/1)	3'8 (3'5/0'4)

De los resultados obtenidos se puede deducir que la prueba dio una tasa de falsos negativos del 3'6% en la globalidad de las citologías, es decir, sumando las últimas citologías de la misma paciente. Si diferenciamos entre los dos grupos de estudio vemos que de las Citologías negativas 5 casos fueron definitivamente diagnosticadas de carcinoma in situ (55 %), mientras que las restantes (4 negativas y 1 de resultado no valorable) fueron 4 casos de Adenocarcinoma y 1 caso de carcinoma epidermoide invasor, por lo que el adenocarcinoma supone el 40% de las citologías negativas, siendo el 22'2 % del total de nuestra muestra. Por ello, podemos deducir que dentro de dicho grupo de falsos negativos existe un predominio relativo claro de la extirpe histológica del Adenocarcinoma, lo cual indica la dificultad de detección e interpretación de dicho tumor.

IV.B.3.- Diagnóstico Histológico:

El estudio anatomopatológico, de las distintas biopsias preoperatorias, dio como resultado 155 pacientes con CIN III (55'1%), 67 casos de Carcinoma Epidermoide Infiltrante (23'8%), entre los que se incluyen 16 casos de microinvasión, 19 pacientes con Adenocarcinoma (6'8%), 2 de ellos coexistiendo con displasia epitelial ectocervical, 15 casos de CIN II (5'3%), 11 casos de biopsia negativa (3'9%), 4 casos de CIN I (1'4%), 2 pacientes con Adenocarcinoma in situ (0'8%), y 1 caso de biopsias positivas a Carcinoma de Células Pequeñas, Adenoacantoma y Koilocitosis, la cual entraría a formar parte del LSIL de Bethesda. En 8 pacientes no se realizó biopsia preoperatoria (2'8%).

BIOPSIAS	Casos	Porcentaje %
Koilocitosis	1	0'4
CIN I	4	1'4
CIN II	15	5'3
CIN III	155	55'1
Adenocarcinoma In Situ	2	0'8
Ca. Epidermoide Invasor	67	23'8
Adenocarcinoma	19	6'8
Ca Células Pequeñas	1	0'4
Adenoacantoma	1	0'4
Negativa	11	3'9
No realizada	8	2'8

Del análisis de aquellas Biopsias Negativas, sumadas a aquellas con LSIL (afectación celular por HPV y CIN I), se deduce que el 86'6 % de este grupo (9 negativas y 4 casos de LSIL) correspondían a CIN III, es decir, lesión preinvasiva, y el 13'3% (2 casos de biopsia negativa) fueron en la pieza quirúrgica adenocarcinomas, lo cual nos indica la dificultad de rentabilidad diagnóstica de ambas entidades.

Tras la extirpación de la pieza quirúrgica se extraen los resultados de la anatomía patológica definitiva, donde encontramos 165 casos de CIN III (58'51%), 5 de ellos habían dado focos de microinvasión en la biopsia previa, 46 casos de carcinoma epidermoide invasor (16'31%), 15 casos de adenocarcinoma infiltrante (6'02%), 2 de ellos coexistiendo con carcinoma epidermoide in situ, 2 casos con extirpes celulares de adenocarcinoma y carcinoma epidermoide infiltrante (adenoescamoso), 3 pacientes con AIS (1'06%), 2 de ellas coexistiendo con CIN III, y 4 casos de CIN II, 3 casos de

CIN I, 1 con Koilocitosis y 3 piezas quirúrgicas negativas, en las que en biopsias previas se detectó la presencia de carcinoma in situ (2 CIN III y 1 CIN III más AIS). Hay que añadir que no podemos obtener resultados histológicos postquirúrgicos en 39 pacientes, 2 por no ser tratadas en nuestro servicio, y 37 de ellas (30 con carcinoma epidermoide invasor y 7 con adenocarcinoma) por ser tratadas previamente con radioterapia, en las que si se realizó la histerectomía de rescate en muchas no se halla lesión residual, en el análisis histológico inmediato en la pieza tras el tratamiento actínico. En otros casos tras la administración de radioterapia no mejora la situación clínica de la paciente por lo que no se realiza tratamiento quirúrgico de rescate.

En resumen podemos concluir que nuestra serie consta de un total de 174 carcinomas in situ, de los que 173 son epidermoides y 4 son adenocarcinomas (en 3 casos coexisten AIS y CIN III), y 108 carcinomas invasores, de los que 83 son epidermoides (76'85% de invasores), 22 adenocarcinomas (20'37%), 2 adenoescamosos y 1 células pequeñas.

AP DEFINITIVA (Biopsias pretratamiento y/o pieza quirúrgica)	Casos	Porcentaje %
CIN III	173	60'7
Adenocarcinoma In Situ	4 (3 + CIN III)	1'4
Ca. Epidermoide Invasor	83	29'1
Adenocarcinoma	22	7'7
Ca. Adenoescamoso	2	0'7
Ca Células Claras	1	0'35

IV.B.4.- Pruebas Complementarias:

Vamos a reseñar las pruebas diagnósticas complementarias, al margen de las ya expuestas, más relevantes:

B.4.a.- Exploración: Incluimos en ella la simple inspección mediante especuloscopia, y la palpación bimanual, vaginal o por tacto rectal, de parametrios.

En la inspección hemos encontrado sólo un 52'5 de exploraciones reseñadas en las historias clínicas. De ellas el 35'8% (53 casos) de las lesiones visualizadas era sospechosa de un Carcinoma Invasor, bien una ulcerada o una neoformación exofítica crateriforme. Le siguen un 27'7% (41 casos) de eritroplasias o ectopias aparentemente normales, y un 24'3% (36 pacientes) de lesiones cervicales en principio benignas, como son posibles pólipos, condilomas u otras; incluye un 8'7 (13 pacientes) de inspecciones negativas. Sin embargo no podemos interpretar estos resultados por la falta de rigurosidad a la hora de cumplimentar la historia clínica, pues podemos deducir que cuando el carcinoma es invasor la lesión es claramente visible, y que por ello será definida con mayor frecuencia que si el cérvix es aparentemente normal. Por ello de las 134 pacientes en las que no consta la inspección, a pesar de haberla realizado con seguridad, pues todas tienen realizada citología o biopsia cervical, debemos pensar que existe un gran porcentaje de inspecciones negativas o de ectopias periorificiales con transición escamo-columnar normal, de ahí el resultado sesgado de un 35'8% de visualización de lesión invasiva.

Con respecto a la palpación bimanual sólo se ha realizado en los 63 casos de sospecha de carcinoma cervical invasivo prequirúrgico. De ellos el 53'9% (34 casos) se palpaban parametrios infiltrados, mientras que el 46'1 (29 pacientes) son palpados como libres de infiltración. Los 34 casos de

infiltración del tejido paracervical corresponden con 42 casos de estadiaje anatomopatológico definitivo en los que existía realmente invasión parametrial, por lo que existieron 8 casos de falsos negativos (19%).

B.4.b.- Colposcopia: La visión bajo colposcopio se realizó en 175 pacientes, en aquellas en las que la citología, biopsia o la misma inspección no inducen a la sospecha diagnóstica de invasión carcinomatosa. De ellas, en 172 casos la colposcopia fue positiva a lesión cervical, en alguna de sus posibles imágenes, bien sea de lesión leucoplásica al ácido acético, mosaico, base o punteado, condilomas y vasos aberrantes, lo que supone un 98'2% de sensibilidad en la prueba.

B.4.c.- Ecografía: los ultrasonidos fueron realizados por sistema en todas las pacientes, por ser una prueba dentro de todo protocolo ginecológico diagnóstico. Sin embargo en 261 pacientes (92'5%) el resultado fue de normalidad, o con patología no relacionada con la neoplasia cervical, por lo que no creemos que sea una exploración de rentabilidad diagnóstica en el cáncer cervical.

B.4.d.- TAC/RNM: La Tomografía Axial Computerizada (TAC) o la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) no son pruebas complementarias dentro del protocolo diagnóstico pretratamiento en el carcinoma cervical, salvo en dudas diagnósticas de invasión a órganos vecinos, y sólo fueron realizadas en 20 ocasiones, por lo que no podemos analizar posibles resultados.

B.4.e.- Tipificación HPV: son las pruebas realizadas para determinar el serotipo viral de HPV responsable del crecimiento neoplásico. Se determinó en 177 pacientes, de las que por hibridación de DNA los resultados dieron positivos a virus en 140 mujeres (79%), mientras que fue negativo en 37 casos (21%). Dentro de las pacientes con resultado

con un claro predominio del carcinoma in situ, con 148 casos (52'48%). Cabe destacar que en 6 pacientes las pruebas diagnosticas no fueron concluyentes de lesión cervical y que por tanto en 2'1% de las mujeres fueron tratadas por otras causas, con un diagnóstico de tumoración de cérvix previo negativo, además de 15 casos (5'3%) de CIN II y 1 paciente con CIN I (0'4%).

ESTADIO	Frecuencia	Porcentaje %
No lesión	6	2'1
Displasia (CIN I y CIN II)	16	5'7
CIN III y/o Adenoca In Situ	148	52'6
Ia	26	9'2
Ib	46	16'3
IIa	4	1'4
IIb	13	4'6
IIIa	1	0'4
IIIb	16	5'7
IVa	5	1'8
IVb	1	0'4

Pero lo definitivo es el estadiaje tras el análisis histológico de la pieza, que ha determinado 174 casos de carcinoma in situ (61'7%), y 108 casos de carcinoma invasor (38'3%), desglosado en los diferentes estadios como se refleja en la siguiente tabla.

ESTADIO DEFINITIVO	Frecuencia	Porcentaje %
CIN III y/o Adenoca in situ	174	61'8
Ia	27	9'6
Ib	27	9'6
IIa	12	4'3
IIb	19	6'7
IIIa	1	0'4
IIIb	16	5'7
IVa	5	1'8
IVb	1	0'4

Hemos establecido además la relación del estadiaje definitivo de la tumoración con distintas variables, como puede ser el hallazgo de ganglios afectos en el análisis histológico tras la linfadenectomía, realizada en estadio I y IIa. En ellas se detectó invasión linfática en el 5'6% de casos de estadio I (3 casos frente a 51 pacientes con ganglios negativos), mientras que supone el 36'3% de las pacientes en estadio IIa (4 casos frente a 7 pacientes con ganglios negativos).

	Estadio I	Estadio IIa	Total
Ganglio Negativo	51 (94'4%)	7 (63'63%)	58 (89'23%)
Ganglio afecto	3 (5'6%)	4 (36'36%)	7 (10'76%)

IV.B.6.- Tratamiento:

El 84% de las pacientes el inicio del tratamiento fue la intervención quirúrgica, con 237 pacientes. De ellas 182 mujeres se les realizó conización cervical, con intención diagnóstica en un primer tiempo, siendo el tratamiento definitivo cuando el resultado histológico confirma el carácter preinvasivo de la lesión y los márgenes están libres de tumor. Al resto de pacientes, con cirugía como tratamiento primario, se les realizó cirugía mayor (Histerectomía simple, con o sin linfadenectomía, histerectomía radical y extirpación de muñón cervical restante, por tener ya practicada una Histerectomía subtotal).

Por otro lado existen 40 pacientes con tratamiento inicial con Radioterapia (14'2%), realizadas sobre estadios inoperables de entrada (IIb en adelante) y en tumoraciones de gran tamaño en estadio Ib (tumor Bulky), bien con finalidad paliativa o como neoadyuvancia, para intentar posteriormente una excisión quirúrgica. A 2 pacientes (0'7%) no se les aplicó ninguna terapia, debido una a un estadio inoperable y mal condición general de la paciente y un caso de una gestante que tras la finalización del embarazo no se encontró neoplasia en las revisiones posteriores; en 3 casos (1'1%) la paciente fue considerada como pérdida de seguimiento por no volver a nuestro servicio, al marchar fuera de la ciudad.

En 81 casos (28'7%) se les añadió además como tratamiento complementario la terapia con Interferón Beta, como terapia antiviral, y a una paciente se le aplicó Quimioterapia paliativa por recidiva a los 2 años con enfermedad metastásica generalizada.

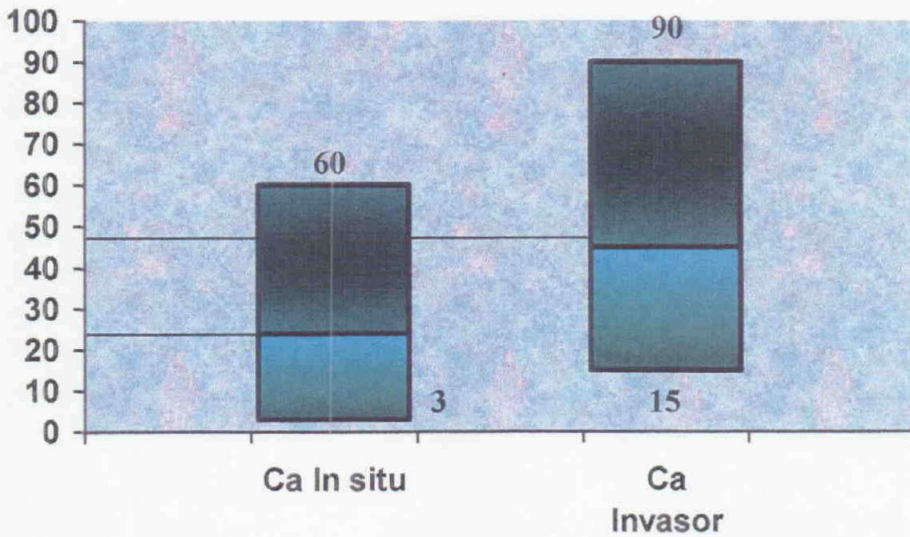
IV.C.- DEMORA

Vamos a analizar por separado cada intervalo de demora, diagnóstica y terapéutica, comenzando por la debida al propio paciente.

IV.C.1.-Intervalo Primer Síntoma - Primera Consulta:

Valoramos en este período el tiempo transcurrido desde la aparición del primer síntoma hasta su primera consulta médica, intervalo de demora que atribuimos a la propia paciente. Tan sólo tenemos tales datos de 76 pacientes, pues como hemos comentado en varias ocasiones, el carcinoma cervical, sobre todo en su fase preinvasiva, es principalmente asintomático, apareciendo como hallazgo casual en la mayoría de ocasiones. De las citadas, 11 pacientes pertenecían al grupo I (14'5% de las pacientes con sintomatología), por ser el carcinoma in situ clínico sólo en contadas ocasiones, y 65 pacientes del grupo II (85'5% de los casos con clínica). El resultado según pertenezca a uno de los dos grupos de estudio fue, expresado en percentiles, de un 50% de pacientes con carcinoma in situ con un intervalo de demora 1º síntoma-1ª consulta entre 3 y 60 días, mientras que el grupo de carcinoma invasor contiene al 50% de las pacientes entre 15 y 90 días, resultados que no demostraron ser significativos, debido a la escasez de la muestra en el grupo I. La interpretación a tales resultados puede ser debida a diferentes factores epidemiológicos y culturales que después comentaremos.

Días



Si desglosamos los resultados obtenidos según el estadiaje, para ver si existe correlación en la demora-paciente, dependiendo de la progresión clínica de la enfermedad, nos resulta la siguiente tabla, resultados no significativos.

ESTADIO	P25	P50	P75
Ca. In Situ	3	24	60
Estadio I	18	30	60
Estadio II	9	24	75
Estadio III	15	37	304
Estadio IV	49	75	121

Por último vamos a relacionar el período al que hacemos referencia con los datos sociodemográficos para intentar esclarecer las diferencias encontradas entre los dos grupos de estudio, sabiendo el predominio existente de carcinoma invasor en las mujeres de mayor edad del estudio, casadas y de hábitat rural y marginal.

La posible relación entre la edad y el intervalo de síntomas hasta acudir al médico no resultó ser estadísticamente significativo, con una gran dispersión de los datos. Tampoco se extrajeron datos concluyentes al relacionar dicho intervalo con el hábitat de la paciente, con una demora promedio muy semejante entre las tres distintas opciones. Sin embargo sí aparecen diferencias significativas cuando se correlaciona en Estado Civil con el intervalo de inicio de síntomas y 1ª consulta, siendo mayor la demora promedio en las mujeres solteras (53'13 días) que en casadas y viudas (39'61 y 23'73 días respectivamente) ($p = 0'03$).

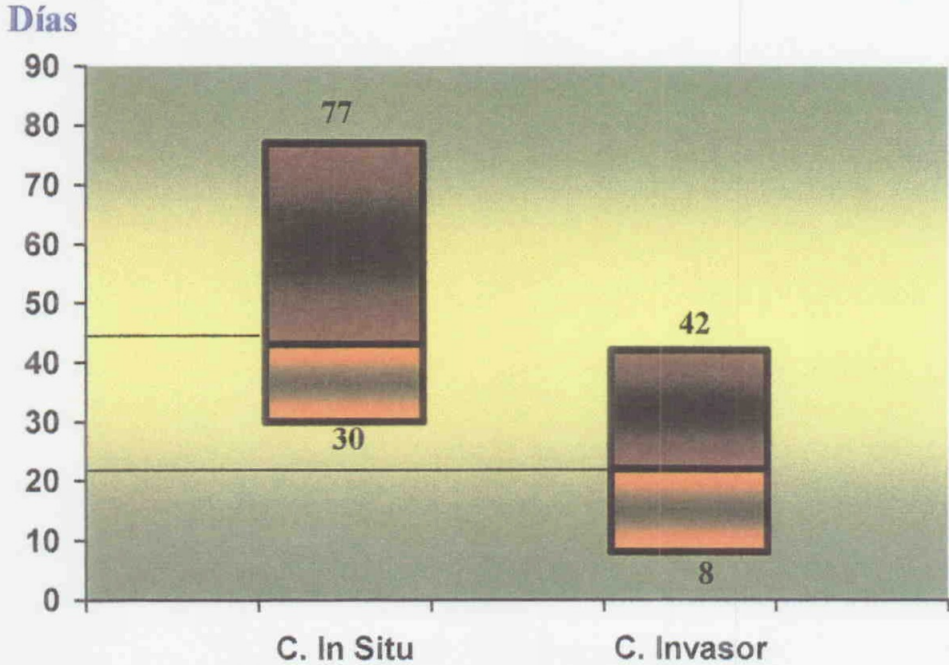
ESTADO CIVIL	P25	P50	P75	Promedio Días Demora
Solteras	60	60	108	53'13
Casadas	15	30	120	39'61
Viudas	2	15	30	23'73

IV.C.2.- Intervalo Primera Consulta - Diagnóstico Histológico:

Establecemos de esta forma el período transcurrido hasta el establecimiento de un diagnóstico definitivo, o lo que podemos designar como demora diagnóstica, con lo que la demora es atribuible en gran medida al médico. El estudio histológico se ha determinado en las distintas

biopsias previas al tratamiento, o en el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica si el resultado de las mismas no fue diagnóstico de neoplasia. Se han podido analizar los datos de 281 pacientes, ya que en un caso no se pudo determinar la fecha de la primera consulta por carecer de ningún informe previo.

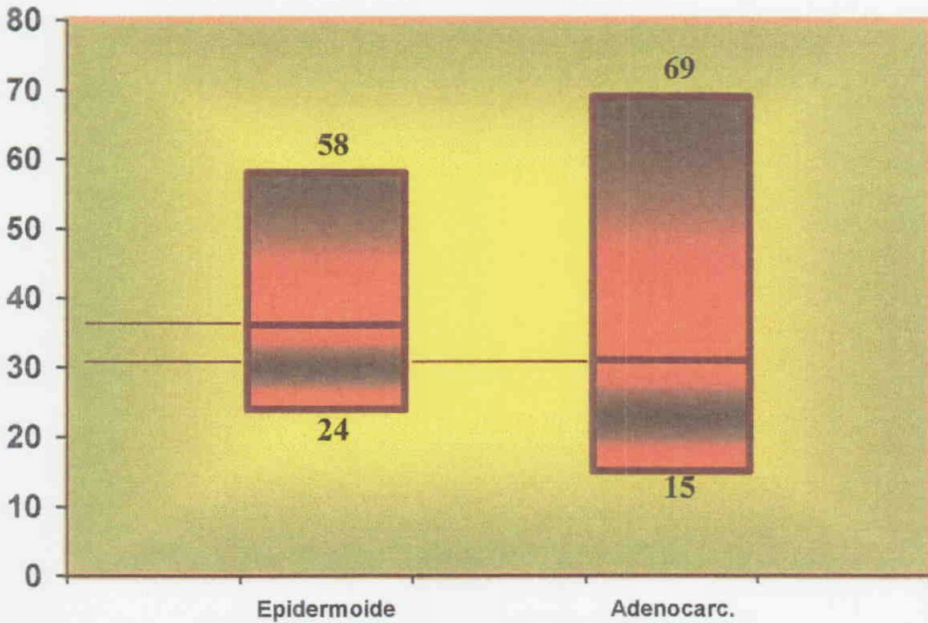
Los resultados obtenidos son, expresados en percentiles, de un 50% de las pacientes con carcinoma in situ (n=174) con un intervalo de demora diagnóstica comprendida entre 30 y 77'25 días, mientras que las pacientes en el grupo II mantienen un 50% entre 8 y 42 días (n=107), cuyos resultados son estadísticamente significativos (p = 0'0001).



Podemos intentar establecer una relación entre el intervalo diagnóstico y la estirpe anatomopatológica del tumor, diferenciando dos

grandes grupos, el Carcinoma epidermoide y el Adenocarcinoma, para ver si existen diferencias debidas a la dificultad diagnóstica que pueda presentar alguna de estas dos variantes. Sin embargo los resultados no han demostrado diferencias significativas, con una demora diagnóstica muy semejante.

Días



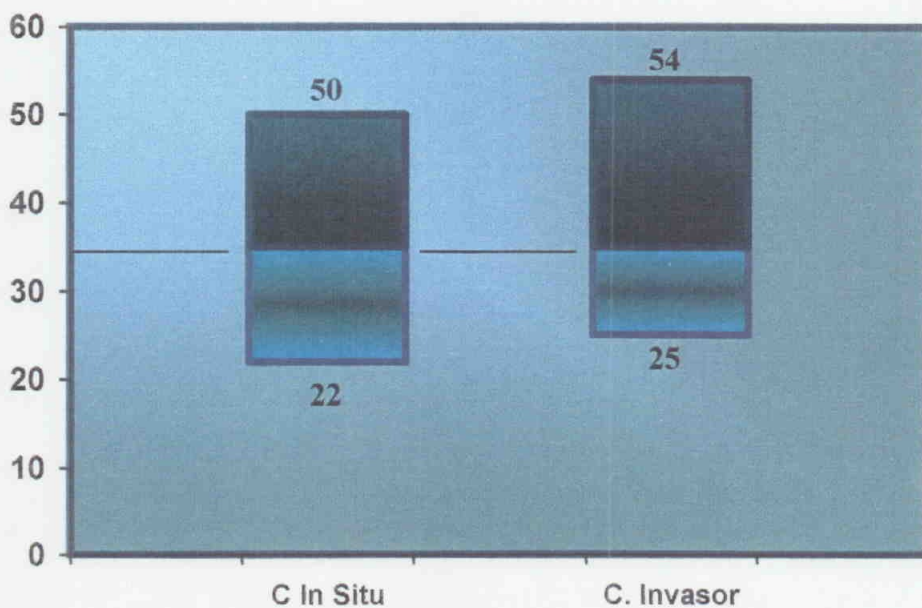
IV.C.3.- Intervalo Diagnóstico Definitivo - Inicio de Tratamiento:

Estudiamos en este período el tiempo transcurrido desde que tenemos un informe histológico de patología tumoral cervical hasta que se

inicia una terapia, sea con la intención que sea, bien curativa, neoadyuvante, o paliativa, por lo que podemos considerarla como demora terapéutica, atribuible en gran medida a la propia institución sanitaria. Hemos podido obtener los datos de 276 pacientes, descartando aquellas pacientes que no han sido tratadas posteriormente por nuestro servicio, bien por ser atendidas en otros centros (3 casos) o por no aplicar sobre las pacientes ningún tipo de terapia (2 casos), y aquellas de las que no contamos con datos previos al tratamiento, como es la fecha en la que se obtiene el diagnóstico definitivo (1 paciente).

Diferenciando entre ambos grupos de estudio observamos como en el grupo I de estudio, el 50% de las pacientes con carcinoma in situ (n=171) tiene una demora terapéutica comprendida entre 22'5 y 50'5 días, mientras que el grupo del carcinoma invasor oscila entre 24'66 y 53'72 días (n=105), siendo resultados no significativos estadísticamente.

Días



IV.D.- CASOS ESPECIALES

IV.D.1.- Carcinoma de Cervix y Gestación

Como hemos descrito con anterioridad la dificultad diagnóstica que entraña el carcinoma de cérvix durante el embarazo es la realización de pruebas diagnósticas o terapéuticas demasiado agresivas, que puedan poner en peligro la viabilidad de la gestación. De esta forma corremos el riesgo de aumentar la demora diagnóstica y terapéutica a expensas de incrementar la agresividad del tumor por ser tratado en un estadio más avanzado.

Nuestra serie recoge cinco casos de gestantes con carcinoma cervical, lo que supone una incidencia de 1'7% de todos los carcinomas, in situ e invasores. Todos los casos se diagnosticaron durante el embarazo y se detectaron por la realización de citología, la cual dio como resultado 4 casos de carcinomas in situ y 1 de carcinoma invasor. Tras la realización de una biopsia con control colposcópico el estudio histológico los informó como 5 muestras de carcinoma in situ, por lo que la actitud terapéutica fue la de esperar la madurez fetal para proceder a su tratamiento, siendo la extracción fetal por cesárea en todos los casos para evitar la manipulación cervical.

Tras una demora terapéutica media de 177'5 días, ostensiblemente superior al resto de la serie, se realizaron 5 conizaciones sobre las respectivas pacientes, donde tan sólo dos estudios anatomopatológicos confirmaron la progresión de la lesión neoplásica a estadio Ia, teniendo una de ellas un diagnóstico citológico previo de carcinoma invasor y en la que la biopsia posiblemente no se tomara la muestra de la localización exacta tumoral; a las dos pacientes se les practicó posteriormente una

Histerectomía total. De las tres restantes dos de ellas dieron muestras negativas en el cono, pudiendo haber sido extirpada la zona de carcinoma in situ con la biopsia y/o produciéndose fenómeno de regresión tumoral; el tercer caso confirmó la existencia de carcinoma in situ cervical. Las cinco pacientes se encuentran en buen estado clínico a corto plazo.

Por tanto dentro ante la lesión preinvasiva o microinvasiva la demora terapéutica hasta la viabilidad fetal no ha demostrado empeorar el pronóstico de nuestros casos, aunque son conclusiones limitadas por la escasez de la muestra y la falta de evaluación de resultados a largo plazo.

IV.D.2.- Carcinoma de Cérvix y VIH

La coexistencia de infección VIH en el carcinoma cervical contribuye a una lesión con peor pronóstico por la agresividad que toma la neoplasia, la cual es diagnosticada y tratada en estadios más avanzados, según hemos podido observar en anteriores capítulos.

Nuestra serie muestra una casuística de 10 casos, lo que supone el 3'5% de todos los carcinomas, incidencia algo elevada si consideramos que la prevalencia de las pacientes VIH sobre la población general en nuestro entorno es menor. Fueron todas derivadas por el Servicio de Enfermedades Infecciosas de Medicina Interna, para control rutinario anual, ante lo que se les practica estudio citológico, con el resultado de 6 casos de CIN II y 4 de CIN III. El estudio histológico de las biopsias revelan la existencia de 8 pacientes con CIN III, 1 con CIN II y 1 con CIN I, ante lo que se procede a conización diagnóstica, con un resultado anatomopatológico definitivo del cono de CIN III en los diez casos. Todas las pacientes dieron positividad al estudio por hibridación de HPV, siendo ADN viral de alto riesgo.

Prueba Diagnóstica	Citología	Biopsia	Conización	HPV test (+)
CIN I		1		
CIN II	6	1		
CIN III	4	8	10	10

En dos ocasiones la lesión persiste tras la conización en revisiones posteriores, una paciente con CIN II a la que se reconiza por deseos genésicos de la mujer, y otra paciente con CIN I, a la que se le practica Histerectomía total por deseos genésicos cumplidos. La buena evolución de las pacientes VIH de nuestra serie es gracias al exhaustivo control a la que son sometidas por Medicina Interna, siendo revisadas con la práctica de una citología anual, por lo que la detección de la neoplasia se ha producido en estadios preinvasivos en todos los casos, a pesar de la agresividad del tumor en estas pacientes.

IV.D.3.- Adenocarcinoma de Cérvix

Hemos visto en la literatura como la incidencia del adenocarcinoma cervical ha aumentado progresivamente en los últimos años, situándose en torno al 23% en algunas series, gracias a un incremento de estirpes virales como el serotipo 18 más agresivas, y por una alta tasa de falsos negativos en la citología.

Nuestra casuística consta de 22 casos de adenocarcinoma infiltrante y 4 pacientes con adenocarcinoma in situ (AIS); esto supone una tasa del 20'37% de los tumores invasores de cérvix, lo cual va en consonancia con la

creciente incidencia reflejada en todas las series europeas actuales, como apuntábamos en la introducción. Tal y como se recoge en la bibliografía, coexisten frecuentemente con lesiones escamosas (al margen de las extirpes celulares adenoescamosas), como demuestran la existencia de 5 casos de CIN, 2 de ellas carcinomas epidermoides in situ. La dificultad diagnóstica estriba en una alta tasa de falsos negativos en las pruebas de screening; nuestra serie cuenta con un 48% (12/25) de falsos negativos en la citología, mientras que los falsos negativos de la biopsia preoperatoria ronda el 24% de la muestra (6/25); series como la de Azodi y cols. (150) refieren una tasa de falsos negativos en la biopsia del 30 %. Sin embargo como hemos observado al analizar la demora diagnóstica no existen diferencias significativas entre el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma.

Creemos justificado, por tanto, ante el incremento de esta estirpe histológica, la realización de citología anual a todas las mujeres en programas de screening, para paliar los falsos negativos que entraña la propia prueba, y la realización de un legrado endocervical ante la aparición de células glandulares atípicas.

Con respecto a las características epidemiológicas del adenocarcinoma en nuestra serie refleja una edad media de aparición algo mayor respecto al total de los tumores invasivos, donde predomina la histología epidermoide (83/108), pues hemos obtenido una edad media al diagnóstico de 57'5 años en los 22 casos de adenocarcinoma infiltrante frente a una media de 52'5 años del total de nuestros tumores invasores. Así mismo, la edad de aparición de 3 de los cuatro casos de Adenocarcinoma In Situ es de 46 años de media, frente a los 38'24 años de edad media de aparición del Carcinoma In Situ de claro predominio pavimentoso (170/174). La serie de Plaxe recoge una edad media de aparición para el adenocarcinoma infiltrante discretamente elevada respecto al epidermoide invasor, diferencias que aumentan al comparar el

Adenocarcinoma In Situ frente al Carcinoma Epidermoide In Situ (150), aunque las series de lesión preinvasiva e invasiva del Adenocarcinoma son tan limitadas en número de casos que es difícil realizar inferencias estadísticas. Además referiremos que el hábitat donde el adenocarcinoma se ha dado con mayor frecuencia en nuestra serie es en el medio rural, con un 69% de los casos, frente a un 31% de hábitat urbano y/o marginal.

En cuanto al tratamiento parece justificado una intervención agresiva ante esta estirpe histológica, incluso para estadios in situ, ya que autores como Azodi (151) describen en su serie un 24% de márgenes afectados en las biopsias por conización con bisturí frío, que alcanzan el 75% si se realizan con asa; incluso en aquellas muestras informadas con márgenes libres se encontró enfermedad residual en un 31% de pacientes en el seguimiento posterior. A todas las pacientes de nuestro grupo con AIS se les trató con Histerectomía total.

IV.D.4.- Carcinoma de Muñón Cervical

En nuestra serie se han registrado tan sólo 3 casos de pacientes con carcinoma cervical tras la práctica con anterioridad de una histerectomía subtotal. En 2 casos las pacientes acudieron por coitorragia y su estadio al diagnóstico fue de IIIb y IIIa, siendo epidermoide y adenocarcinoma su histología respectiva, a las que se les aplicó radioterapia como tratamiento. El tercer caso seguía revisiones por antecedentes de CIN I y se diagnosticó un carcinoma epidermoide en estadio Ib, a la que se le practicó la exéresis del muñón cervical, linfadenectomía pélvica y radioterapia posterior.

A pesar de ser pacientes con contacto ginecológico anterior por su patología de base en su intervención primaria, son pacientes que han despreocupado sus controles rutinarios (excepto una de ellas), al no tener

suficiente información sobre el obligado seguimiento de su cérvix, por lo que han sido detectados en estadios clínicos muy avanzados. A pesar de la escasa casuística que aportamos no encontramos justificación para la realización de esta técnica quirúrgica en relación con la patología tumoral cervical.

IV.D.5.- Carcinoma de Cérvix y Carcinoma de Vulva

A pesar de haber sido descritos en la literatura como coexistentes, tan sólo hemos encontrado un caso de Carcinoma infiltrante de Cérvix y Neoplasia Intraepitelial Vulvar III (VIN III). Es una neoplasia de gran agresividad tumoral, gracias a la colonización por HPV de alto grado, en la que a pesar de la Histerectomía total practicada, dio una recidiva sobre la mucosa vaginal con VAIN II, realizándose una colpectomía. No podemos extraer conclusiones por tener un solo caso.

V- DISCUSION

V.A.- DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS:

Creemos que los resultados obtenidos responden a una esperada valoración de una patología, como es el carcinoma cervical, sobre una zona de las características sociodemográficas como es el Área Sanitaria Virgen del Rocío. Sin embargo es imposible realizar una inferencia estadística con los datos de incidencia, ya que a pesar de que las tasas resultantes (10'18 casos por 100.000 mujeres/año para el carcinoma invasor) sean extrapolables a las tasas de incidencia Europeas publicadas en la literatura (6)(7), aunque discretamente elevadas respecto a la media Española, hemos de considerar que estamos trabajando con una población de referencia hospitalaria, pertenecientes a un centro de referencia provincial y regional, con lo que son derivados algunos casos de patología invasiva procedentes de otras zonas urbanas y comarcas vecinas. Así mismo, la patología preinvasiva en determinadas circunstancias también es tratada en nuestro medio en centros privados y concertados extrahospitalarios, por lo que tampoco pueden ser concluyentes los datos de incidencia para el Carcinoma In Situ. Por ello, y aunque se ajusten bastante a cifras en teoría reales, sólo podemos asumir tales tasas como orientativas, sin permitirnos realizar tasas ajustadas por edad, al no ser datos fieles de la población de base, y por tanto sin poder elaborar estudios comparativos con otras series.

La edad de las pacientes supone una distribución semejante a la reflejada en la bibliografía (10)(11)(14), con un incremento de edad en el carcinoma invasor respecto a la patología displásica cervical entre 10 y 15

años de promedio, apuntando a la ya señalada con anterioridad historia natural de la enfermedad desde la alteración de la célula epitelial del cérvix hasta la neoplasia invasiva (91)(92); ello nos lleva a presuponer una evolución lineal desde el CIN hasta el Carcinoma Invasor.

Sin embargo la interpretación de estos datos nos tiene que llevar a la conclusión de la escasez del uso de los servicios médicos en estadios asintomáticos, que efectúan las pacientes a partir de la 5ª década de la vida, lo que lleva al diagnóstico de numerosos casos de enfermedad invasiva a estas edades, frente a un menor número de pacientes en fase preclínica, influenciado en gran medida por factores socioculturales. Por ello debemos pensar en una relativa eficacia de sensibilización de las distintas campañas de screening, en las que los esfuerzos deben ir encaminados sobre los grupos sociales de menos participación, en los que el beneficio preventivo se una patología tumoral sería máximo.

Con respecto al estado civil, el hallazgo de diferencias en cuanto al número de solteras en el grupo I y II, no sólo responde a una edad más precoz en el diagnóstico del carcinoma in situ, sino a parámetros conductuales en sus relaciones sexuales, al presentar un mayor número de compañeros múltiples. Lo que tal vez no sea de recibo es la pobre interpretación que se pueda sacar de estos datos, al no existir una anamnesis detallada de la historia sexual de la paciente que incluya el número de compañeros sexuales, conducta de esto y el uso o no de métodos de barrera, siendo un dato tan relevante sobre numerosas patologías, como es el cáncer cervical.

En cuanto al hábitat hemos obtenido diferencias entre los dos grandes grupos de estudio, destacando que el hábitat marginal se comporta semejante a una zona rural más que a la propia urbana, obteniendo un predominio relativo en ellas el Carcinoma Invasor frente al In situ, que

domina en el área urbana (14). Independientemente del nivel socioeconómico de las zonas estudiadas, así como otro tipo de condicionantes culturales (2)(3)(4)(5)(15)(48)(72)(73)(106)(107)(108)(109)(110), existe una dificultad de acceso a los distintos servicios sanitarios, sobre todo los especializados, que incrementan la enfermedad invasiva en el área rural y marginal, con una escasa participación en los programas de screening. Al hablar de área marginal incluimos a las pacientes que tiene su residencia en barriadas urbanas poco favorecidas socioeconómicamente, y que por tanto está sujeta a sesgos de selección, pues en ningún momento se incluyen datos personales económicos.

V.B.- DATOS CLÍNICOS:

Con respecto a los datos clínicos se puede deducir de los datos obtenidos que el carcinoma cervical tiene un escaso componente hereditario, así como de sincronismo con tumores de otras localizaciones, por no encontrar datos significativos en los antecedentes familiares y personales. En cuanto a la patología no oncológica de las enfermas sí aparece un número considerable de pacientes ADVP, hepáticas o con coinfección de HPV y VIH; el estado de inmunodepresión tanto local como sistémica que ocasiona la infección VIH, y la realización de prácticas de riesgo común para las infecciones señaladas, como es una conducta sexual sin protección y con múltiples parejas sexuales, favorece la colonización de la mucosa genital por HPV, así como la aparición de la displasia celular (1)(28)(69)(141)(142). Sin embargo el buen control llevado a cabo por el servicio de Enfermedades Infecciosas de Medicina Interna hacen que la enfermedad neoplásica cervical haya sido detectada en estadio preinvasivo en todos los casos VIH de nuestra serie.

En cuanto a la historia gineco-obstétrica los influjos hormonales parecen influenciar poco sobre el cáncer cervical, al contrario de los que sucediera con los tumores hormonodependientes genitales, como es el carcinoma de endometrio, ovario o mama, y se comporta de manera semejante a la neoplasia epitelial de vulva o vagina. Así los datos recogidos sobre edad de la menarquia, tipo de ciclo menstrual, estado menopáusico y edad de la misma no reflejan diferencias sobre la población general.

El 9% de las pacientes reflejan en su historia clínica el haber padecido con anterioridad alguna enfermedad de transmisión sexual (ETS), lo cual a pesar de ser un porcentaje amplio induce a pensar, por el carácter virásico de la patología del cérvix uterino, que no están recogidos todos los casos realmente, por una anamnesis poco cuidadosa. Destacan el 3'5% de pacientes con VIH, considerando esta infección también como ETS, y el 5% que conocían ya su infección por HPV, datos comparables a la colonización viral de la población general (25)(26). Destacamos también que todos los casos HPV conocidos tienen una afectación preinvasiva de la patología, por lo que se deduce un buen control de las pacientes en dicho seguimiento tras una primera detección viral. Existen pocos casos recogidos de otras infecciones que pudieran comportarse como cofactores de la infección HPV.

Un factor importante a tener en cuenta ha sido la edad de inicio de relaciones sexuales, cuyo análisis ha dado como resultado que el carcinoma invasor tiene una edad media de comienzo mayor que el carcinoma in situ, de lo que se deduce que la precocidad de relaciones incide en mayor medida sobre el carcinoma in situ que sobre el invasor, resultados que dieron significación estadística. Dichos resultados son comparables a lo reflejado en la bibliografía, y pueden ser interpretados por una mayor vulnerabilidad del epitelio cervical inmaduro para la infección, lo cual

desencadena la alteración celular que conlleva a la displasia celular (12)(49)(50)(51). A ello se le suma un condicionante sociocultural en las pacientes con carcinoma invasor, que están incluidas en una edad generacional una o dos décadas posteriores, con un inicio de relaciones sexuales más tardío, en un gran número de ocasiones paralelo al enlace matrimonial, y con una conducta más monogámica.

En cuanto al uso de anticoncepción los datos reflejan una mala recogida a la hora de entablar la entrevista de su historia clínica, resultado de un escaso rigor científico, cuando nos encontramos ante una entidad clínica en la que el uso de métodos de barrera puede prevenirla y, por contra, el consumo de anticoncepción hormonal pueda incrementarla. Con todo ello no podemos dar datos epidemiológicos que puedan confirmar o desmentir lo que ya refleja la diversa literatura revisada (48)(56)(57)(58)(59); sin embargo destacamos la importancia del estadiaje encontrado en todos los casos, que fue el de carcinoma in situ, pues el que las pacientes que refieren tomar anovuladores sean diagnosticadas en estadio subclínico es indicativo de que los anticonceptivos hormonales favorecen la aparición de displasia cervical por encima del carcinoma invasor, y de la eficacia de los sistemas de control citológico de estas pacientes gracias a sus revisiones periódicas.

Por otro lado no podemos dejar pasar por alto el que en cualquier historia clínica, sea cual sea la especialidad a tratar, deben interrogarse los hábitos tóxicos de la paciente, entre los que se incluyen como estandarizados el alcohol, tabaco y drogas o fármacos, máximo cuando influyen sobre la patología ginecológica, como es el tabaco para el carcinoma cervical. A este respecto debemos decir que en ningún momento son reflejados en la historia clínica de nuestras pacientes y que por tanto no podemos ofrecer datos de su incidencia.

La paridad de la paciente es un factor de riesgo relacionado ampliamente por la bibliografía para el carcinoma de cérvix (50)(51)(74). Nuestros datos son paralelos a lo publicado con anterioridad, siendo claramente superior las multíparas en el carcinoma invasor con respecto a la displasia cervical, diferencias significativas. Los factores relacionados con tal dato indican una influencia directa con respecto a una mayor precocidad en las relaciones si el primer embarazo ha sido temprano, una edad superior en las pacientes con carcinoma invasor, y un mayor número de casadas en este grupo, lo que favorece la aparición de pacientes que sean multíparas a la hora de estudiar el grupo II. Por el contrario es difícil valorar la existencia o no de interrupción voluntaria del embarazo y su posible implicación con la neoplasia cervical; por un lado la paciente encubre este posible dato en una sociedad en la que un aborto voluntario está mal considerado, por connotaciones religiosas y culturales, y que ha sido legalizado recientemente en una trayectoria histórica persecutoria. Además la existencia de IVEs se relaciona indirectamente con una determinada conducta sexual, con prácticas de riesgo que pueden desencadenar displasia cervical, ya que el embarazo no deseado va tradicionalmente ligado a una práctica sexual sin adecuada planificación, existencia de múltiples compañeros sexuales y precocidad en las relaciones, algo que lamentablemente afecta más a las clases sociales menos favorecidas y con un acceso más precario a los servicios sanitarios. Quizás tales cánones estén cambiando pero los condicionantes culturales aún son muy acentuados y enmascaran la fidelidad de los datos obtenidos.

En cuanto a la patología ginecológica previa no existen datos que revelen una influencia directa sobre el cáncer de cuello uterino; mención especial merece la existencia de los casos de carcinoma cervical sobre muñón de cérvix restante en los casos de Histerectomía Subtotal previa por otras causas. La intención discutida de preservar el cérvix para una mejor sustentación del suelo pélvico, así como una mayor satisfacción en la

relación sexual, contrasta con la incidencia de carcinoma uterino en estas pacientes, que por desconocimiento descuidan sus controles posteriores. Podría ser válida, para aquellos que así lo defiendan, la actitud de dejar el cérvix en aquellas pacientes con patología de cuerpo uterino a las que se les va a practicar una histerectomía, siempre que se les provea a la mujer de una adecuada información que exige una adecuada revisión periódica, que incluye la práctica de la colpocitología, y asumiendo una dificultad técnica incrementada si por cualquier alteración epitelial la paciente tuviera que ser intervenida quirúrgicamente. Consideramos por tanto que la histerectomía subtotal supone una práctica no aconsejable a nivel general, a no ser que se deba a una dificultad técnica encontrada en el transcurso de una histerectomía total, por la escasa consistencia de los argumentos que la sustentan y los escasos beneficios encontrados, frente a una drástica disminución del riesgo del cáncer cervical en aquellas pacientes a las que se les extirpó el cuello durante la histerectomía.

V.C.- ENFERMEDAD ACTUAL:

Especial mención haremos en torno al motivo de consulta, pues la conclusión a la que nos lleva el análisis de los datos es la escasez de clínica que ofrece la neoplasia de cérvix, sobre todo en fases preinvasivas. El Carcinoma in situ prácticamente sólo es detectable en una revisión rutinaria en la que la paciente se realiza una citología de control, al igual que en un amplio porcentaje de casos de Carcinoma Invasor en los primeros estadios. De tales resultados se deduce la importancia que cobran los programas de screening en la patología a tratar, pues el pronóstico se ensombrece en relación inversa al grado de invasión y extensión en el que diagnostiquemos la enfermedad.

Existe un claro predominio histológico en nuestra serie de Carcinoma Epidermoide, tal y como se describe en la literatura. Sin embargo vemos un porcentaje importante de Adenocarcinoma entre nuestras pacientes, que llega a alcanzar el 20% dentro del carcinoma invasor, lo cual puede corresponder a la tendencia actual europea de incremento de esta variante anatómica, tal y como apuntábamos en la introducción (46). Por otro lado es de esperar que los falsos negativos obtenidos durante la realización de la biopsia pertenezcan sobretudo a fases preinvasivas del carcinoma, en las que no existe una lesión macroscópica biopsiable y en las que la muestra para el estudio histológico se obtiene en un gran número de casos a través de la toma a ciegas en los cuatro cuadrantes. Así mismo el adenocarcinoma provoca una dificultad diagnóstica añadida por proceder de células del canal endocervical, y por tanto va a producir una alta tasa de falsos negativos en la citología, como hemos visto en los resultados, y en la mayoría de ocasiones no va a ser accesible a la visualización directa (102)(103)(104).

Queremos destacar la alta sensibilidad de la colposcopia como método diagnóstico en fases preclínicas, también demostrado en nuestra serie, aunque la literatura refleja un detrimento de la especificidad, dato que no podemos confirmar por no contar con un grupo control de personas sanas; nada destacable del resto de pruebas diagnósticas realizadas.

El interés de la rentabilidad diagnóstica de todas estas pruebas, algunas de ellas enmarcadas dentro de lo que conocemos como diagnóstico precoz, tiene como objetivo el detectar la enfermedad en fases precoces, para de este modo poder incrementar la tasa de supervivencia, así como disminuir su morbimortalidad. Actualmente en nuestra área el porcentaje de tumoraciones in situ es del 61'7%, siendo deseable el incrementar tal proporción, en base a una mejora de las campañas de screening, con una mayor participación en las mismas; hemos de señalar que la mayoría de las

pacientes en estadíos invasivos, que son el 38'3% de nuestra serie, no existían revisiones rutinarias previas de una forma regular, y su visita al médico se produce en fases clínicas y avanzadas de la tumoración.

Por otro lado la afectación de los ganglios en los distintos estadíos introduce un nuevo factor pronóstico ya postulado en distintos foros, que supone el incluir como dato de estadíaje, en el estudio de extensión, la invasión linfática. Está actualmente establecido el debate, respecto a nuevos factores pronósticos, para volver a revisar la clasificación de Bethesda, y un gran punto de controversia es precisamente la introducción del estado ganglionar como estadíaje postquirúrgico. Tal vez el estado de invasión de los ganglios no pueda ser un dato objetivo, por no poder aplicarse a todos los estadíos, puesto que sólo vamos a obtener muestras de linfadenectomía hasta el estadío clínico IIa. No obstante los estudios parecen ir encaminados a establecer la posible relación pronóstica entre la invasión del espacio linfovascular estromal del cérvix y el control de la tumoración, tanto local como sistémico, mediante el análisis posterior de las cadenas linfáticas, los órganos a distancia y el intervalo libre de enfermedad sin recidiva tumoral. En nuestra serie, la clara diferencia de afectación linfática entre los estadíos quirúrgicos en los que hemos podido analizar el estado ganglionar, nos induce a pensar que deben ahondarse en el análisis de dicho factor, estudiando el espacio linfovascular de la pieza, para volver a reestadiar a la paciente en base a un nuevo pronóstico.

No entramos a valorar los distintos tratamientos aplicados a las pacientes por no contar con datos de supervivencia de las enfermas, ya que no es el objetivo de nuestro análisis.

V.D.- DEMORA

Es de suponer que las pacientes con carcinoma in situ tengan menor sintomatología subjetiva, por ser alteraciones histológicas de larga evolución que inciden sobre un grupo poblacional que cuenta aun con menstruación más o menos regular. Por tanto dichas mujeres, fuera de revisión periódica de control, no suelen acudir con brevedad a la consulta médica, tras un leve sangrado esporádico. La poca información disponible sobre el intervalo de demora entre el 1º síntoma y 1ª consulta médica, debido a la escasez de clínica del cáncer de cérvix, hace que no podamos ofrecer resultados concluyentes sobre posibles diferencias entre ambos grupos de estudio, pues con carcinoma in situ sólo contamos con 10 pacientes en las que los síntomas presentados las lleve a consultar a un médico, lo que supone un 5'7 de las mujeres incluidas en dicho grupo; incluso de las pacientes con enfermedad invasiva sólo el 60% presenta sintomatología perceptible por la propia paciente. De esta forma intentar establecer alguna diferencia entre ambos grupos resulta poco productivo y relevante, debido a la escasez de casos.

Por otro lado hemos intentado establecer diferencias en el perfil sociodemográfico de la paciente con relación al intervalo antes referido, y los resultados nos reflejan que aunque no existe significación respecto a la edad y el hábitat de la mujer, sí encontramos diferencias en cuanto al estado civil. El que las pacientes casadas y viudas tengan una demora menor que las solteras está influenciado por muchos factores que pueden sesgar tal resultado, ya que el predominio en las pacientes solteras de enfermedad no invasiva, con menor sintomatología, sumado al hecho de que suelen ser de menor edad y con actividad menstrual, es decir, no menopáusicas, hace que su demora en acudir al médico por un sangrado cervical sea mayor que en casadas y viudas.

Como hemos comentado no existen diferencias con respecto al hábitat y la edad de la paciente, por lo que no encontramos los condicionantes socioculturales y religiosos que aparecen en la bibliografía reflejados (53)(130)(131); así mismo, si el hábitat no determina una demora mayor nos hayamos ante un acceso a la atención médica similar en cualquier zona de nuestra área sanitaria, para aquellas pacientes que desean asistencia, lo cual habla a favor de nuestro Sistema Sanitario. Sin embargo del hallazgo antes referido de un predominio relativo del carcinoma invasor en el área rural y marginal se deduce que las pacientes que viven en dichas zonas no acuden al médico hasta no tener una sintomatología florida, lo que determina un cierto fracaso del screening en determinadas áreas geográficas, asociado, como no, a determinantes socioculturales, tal y como refleja la literatura (14)(15)(48).

En segundo lugar hemos hallado diferencias significativas en el intervalo de demora establecido entre la consulta médica y el establecimiento de un diagnóstico histológico positivo a carcinoma cervical, dependiendo de si la enfermedad es in situ o invasiva. El hallazgo de que el tiempo transcurrido en dicho intervalo sea mayor en el grupo I es debido a la propia institución sanitaria, pues la sospecha diagnóstica de carcinoma invasor se realiza en la mayoría de ocasiones con la simple inspección, en la especuloscopia de las primeras visitas ginecológicas, y es conducida de esta forma hacia su diagnóstico y tratamiento con carácter preferente, mientras que la displasia preinvasiva es derivada con menor urgencia. Así mismo hay que reflejar que el diagnóstico histológico del carcinoma in situ se realiza en muchas ocasiones tras la realización de la conización, por la baja rentabilidad diagnóstica relativa de las biopsias previas, que alcanza en nuestra serie hasta el 11% de falsos negativos, mientras que la tumoración invasiva cervical es fácilmente biopsiable.

Por otro lado no hemos hallado diferencias en cuanto a la estirpe histológica, en relación a una dificultad diagnóstica añadida al adenocarcinoma, tal y como recogen algunas publicaciones (102)(103)(104).

Por último, el intervalo de demora establecido entre el establecimiento de un diagnóstico definitivo y el inicio de tratamiento, la llamada Demora Terapéutica, oscila en la mayoría de ocasiones entre un mes y mes y medio, tiempo de evolución aceptable considerando que durante ese transcurso de tiempo se realiza el estudio preanestésico de la paciente, comparable además con algunas series publicadas (162). Además no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio, por lo que se deduce que la patología tumoral cervical es tratada con la misma premura quirúrgicamente, bien sea invasiva o preinvasiva, o bien sea de entrada derivada a la unidad de Radioterapia.

VI.- CONCLUSIONES

1. En el área sanitaria Virgen del Rocío la incidencia de cáncer de cérvix, en el período estudiado es de 26 a 27 casos por 100.000 mujeres/año, correspondiendo de 16 a 17 casos de Carcinoma In Situ y a 10 casos de Carcinoma Invasor.
2. A pesar de la buena fiabilidad de la Citología como método de Screening, en cuanto a su relación coste - beneficio, creemos conveniente la realización de dicha prueba con una periodicidad anual, para así disminuir los errores diagnósticos consecuentes a la tasa de falsos negativos, intrínseco al citado test diagnóstico.
3. El Carcinoma in Situ es diagnosticado preferentemente entre los 30 a 40 años de edad y fundamentalmente en el ámbito urbano, a diferencia del Carcinoma Invasor donde la edad de presentación mayoritaria es entre los 40 y 50 años y predomina en el ámbito rural. El resto de las características epidemiológicas son similares, como por ejemplo el que ambos grupos se den mayoritariamente en mujeres casadas o con pareja sexual estable, aunque con un predominio relativo mayor en el Carcinoma Invasor, y que ambos tengan una edad de inicio de relaciones sexuales temprana, aunque con una edad menor para el Carcinoma In Situ.
4. En el Carcinoma In Situ la Demora debida a la paciente es inexistente, dado que el diagnóstico mayoritariamente se realiza en campañas de detección precoz. La Demora debida a la institución sanitaria es relativamente aceptable, considerando esta patología como una lesión

preinvasiva, ya que el 50% de las pacientes tarda en tratarse de 1 a 4 meses, no repercutiendo en la supervivencia de la paciente al no incrementarse el estadio en dicho período.

5. En el Carcinoma Invasor la Demora debida a la paciente está sesgada por una serie de hechos acompañantes, como es el dato de que al aparecer en un período premenopáusico la sintomatología quede enmascarada por las características propias de dicho período vital. Sin embargo en cuanto a la Demora Institucional destacaremos el buen funcionamiento de los órganos competentes, ya que resulta bastante aceptable un retraso entre la primera consulta y el tratamiento entre 1 y 3 meses, demora que no es debida a la falta de eficacia en el diagnóstico por parte del médico, sino por los trámites administrativos a seguir en dichos casos.

VII.- BIBLIOGRAFIA

1. Keerti V., Sha M.D., *"Human Papillomaviruses and anogenital Cancers"*, N Engl J Med, 1997; 337: 1386-8.
2. Rios J., Correa P., Heenszel W., *"Morbidity from Cancer in La Paz, Bolibia"*, Int J Cancer 1981; 28: 307-14.
3. Hensen D.E., *"Meeting Highlights. Conference and Workshop on Cancer epidemiology in Latin America"*, J Nat Cancer Inst 1983; 70: 979-85.
4. De San Jose S., Bosch F.X., Muñoz N., *"Social Differences in Sexual Behaviour and Cervical Cancer"*, IARC Sci Publ 1997; 138: 309-17.
5. Dietz J., Prolla J.C., Polmann P.R., *"Mortality from Uterine Cervix in Rio Grande do Sul"*, Rev Assoc Med Bras 1993; 39: 146-50.
6. Ponten J., Adami H.O., Bergström R., *"Strategies for Global Control of Cervical Cancer"*, Int J Cancer 1995; 60: 1-26.
7. Schaffer P., *"Epidemiology of Cervical and Endometrial Cancer"*, Bull Acad Natl Med 1997; 181: 1347-64.
8. Gimeno Ortiz A., Jimenez Romano R., Camps Perez del Bosque J. R., *"Cervical Cancer of the Uterus, Analytic Epidemiology"*, Rev Sanid Hig Publica 1993; 67: 217-25.
9. Krishnamurthy S., Yecole B.B., Jussawalla D.J., *"Uterine Cervical Adenocarcinomas and Squamous Carcinomas in Bombay 1965-1990"*, J Obstet Gynaecol Res 1997; 23: 521-7.

10. Naguib S.M., Lundin J., *"Relation of various epidemiologic factors to Cervical Cancer as determined by Screening program"*, *Obstet Gynecol* 1966; 28: 451-9.
11. Benedet J.L., Miller D.M., Nickerson K.G., *"The Results of Cryosurgical Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia at one, five and ten years"*, *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 268-73.
12. Wang P.D., Lin R.S., *"Age Period cohort analysis of Cervical Cancer Mortality in Taiwan 1974-1992"*, *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 697-702.
13. Wang P.D., Lin R.S., *"Epidemiology of Cervical Cancer in Taiwan"*, *Gynecol Oncol* 1996; 62: 344-52.
14. Garrido Victoria S., Font Angel I., Fabregat Miguel B., *"Epidemiology of Cervical Invasive Cancer in the Gerona Health Area in 1980-1989. Cancer Registry of Gerona"*, *Rev Esp Salud Publica* 1997; 71: 19-26.
15. Devesa S.S., Diamond E.L., *"Association of Breast Cancer and Cervical Cancer incidences with income and education among whites and blacks"*, *J Nat Cancer Inst* 1980; 65: 515-28.
16. Bosch F.X., Muñoz N., San Jose S., *"Risk Factors for Cervical Cancer in Colombia and Spain"*, *In J Cancer* 1992; 52: 750.
17. Strickler H.D., Kirk G.D., Figueroa J.P., *"HPV16 antibody Prevalence in Jamaica and the United States reflects differences in Cervical Cancer Rates"*, *Int J Cancer* 1999; 80: 339-44.

18. Svare E.I., Kjaer S.K., Smits H.L., "Risk Factors for HPV detection in Archival Pap Smears. A population based Study from Greenland and Denmark", *Eur J Cancer* 1998; 34: 1230-4.
19. Virtej P., Matei M., Badea M., "Cervical Intraepithelial Neoplasia and HPV Infection", *Eur J Gynecol Oncol* 1998; 19: 179-81.
20. Chichareon S., Herrero S., Muñoz N., "Risk Factors for Cervical Cancer in Thailand: a Case Control Study", *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 50-7.
21. Dillner J., Lehtinen M., Bjorge T., "Prospective Seroepidemiologic Study of Human Papillomavirus infection as a Risk Factor Invasive Cervical Cancer", *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1293-9.
22. Frisch M., Fenger C., Van den Brule A.J., "Variants of Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal and Perianal Skin and their relation th Human Papillomaviruses", *Cancer Res* 1999; 59: 753-7.
23. Melbye M., Frisch M., "The Role of Human Papillomaviruses in Anogenital Cancers", *Semin Cancer Biol* 1998; 8: 307-13.
24. Blackledge D., Russell R., "HPV effect in the Female Lower Genital Tract. A Community Study", *J Reprod Med* 1998;43: 929-32.
25. Ho Gy, Bierman R., Beardsley L., "Natural History of Cervicovaginal Papillomavirus Infection in young Women", *N Engl J Med* 1998; 338: 423-8.
26. Southern S.A., Herrington C.S., "Molecular Events in Uterine Cervical Cancer", *AADE Ed J* 1998; 74: 101-9.

27. Kenney J.W., "Risk Factors Associated with Genital HPV infection", *Cancer Nurs* 1996; 19: 353-9.
28. Rossini S., Cattagirone S., Tallini G., "Depletion of Stromal and Intraepithelial antigen-presenting Cells in Cervical Neoplasia in Human Immunodeficiency Virus infection", *Hum Pathol* 1996; 27: 834-8.
29. Helland A., Olsen A.O., Gjoen K., "An Increased Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade II-III among Human Papillomavirus Positive Patients with the HLA-DQA1 *0102 - DQB1 *0602 Haplotype: a Population Based Case Control Study of norwegian Women", *Int J Cancer* 1998; 76: 19-24.
30. Apple R.J., Erlich H.A., Klitz W., "HLA DR-DQ associations with Cervical Carcinoma show Papillomavirus-type Specificity", *Nat Genet* 1994; 6: 157-62.
31. Apple R.J., Becker T.M., Wheeler C.M., "Comparison of Human Leukocyte Antigen DR-DQ Disease Associations found with Cervical Dysplasia and Invasive Cervical Carcinoma", *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 427-36.
32. Muñoz N., Castellsague Y., Bosch F.X., "Difficulty in Elucidating the Male Role in Cervical Cancer in Colombia, a High-Risk for the Disease", *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1068-75.
33. Bosch F.X., Muñoz N., De San Jose S., "Importance of Human Papillomavirus Endemicity in the Incidence of Cervical Cancer: an Extension of the Hypothesis on Sexual Behaviour", *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 375-9.

34. Bosch F.X., Castellsangue X., Muñoz N., "Male Sexual Behaviour and Human Papillomavirus DNA: Key Risk Factors for Cervical Cancer in Spain", J Natl Cancer Inst 1996; 88: 1060-7.
35. Santin A.D., Hermonat P.L., Ravaggi A., "Retinoic Acid up-regulates the expression of Major Histocompatibility Complex Molecules and adhesion/costimulation molecules (specifically, intercellular adhesion molecule ICAM-1) in Human Cervical Cancer", Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1020-5.
36. Bosch F.X., Manos M.M., Muñoz N., "Prevalence of Human Papillomavirus in Cervical Cancer: a Worldwide Perspective. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group", J Natl cancer Inst 1995; 87: 796-802.
37. Walboomers J.M., Meijer C.J., "Do HPV Negative Cervical Carcinomas Exist?", J Pathol 1997; 181: 253-4.
38. Ngelangel C., Muñoz N., Bosch F.X., "Causes of Cervical Cancer in the Philipines: a Case Control Study", J Natl Cancer Inst 1998; 90: 43-9.
39. Hernadi Z., Sapy T., Konya J., "Follow up of High Risk, Human Papillomavirus HPV-positive Patients with Cancer of the Uterine Cervix", Orv Hetil 1997; 138: 1249-53.
40. Cui M., Zheng P., Huang B., "Comparison of Human Papilloma Virus-DNA in Condyloma Acuminatum, Cervical Cancer and the Female Genital Tract", Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chin 1996; 31: 163-5.
41. Arndt O., Johannes A., Zeise K., "High Risk HPV Types in Oral and Laryngeal papilloma and Leukoplakia", Laryngorhinootologia 1997; 76: 142-9.

42. Schachter J., Hill E.C., King E.B., "*Chlamydia Trachomatis and Cervical Neoplasia*", JAMA 1982; 248: 2134-8.
43. Stenback F., Curtis G., Jacobs A.J., "*Viral Agents in Two-Stage cervical Carcinogenesis: an Experimental Study in Mice*", Gynecol Oncol 1989; 32: 218-23.
44. Zur Hansen H., "*Human Genital Cancer Synergism between two Virus Infections or Synergism between a Virus Infection and initiating Events*", Lancet-2 1982; 1370-2.
45. Rosenthal A.N., Ryan A., Al-Jehani R.M., "*P53 Codon 72 Polymorphism and Risk of Cervical Cancer in UK*", Lancet 1998; 352: 871-2.
46. Gostout B.S., Podratz K.C., McGovern R.M., "*Cervical Cancer in Older Women: a Molecular Analysis of Human Papillomavirus Types, HLA Types and P53 Mutations*", Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 56-61.
47. Pillai M.R., Lakshmi S., Sreekala S., "*High Risk Human Papillomavirus Infection and E6 Protein Expression*", Pathobiology 1998; 66: 240-6.
48. Jones C.J., Brinton L.A., Hamman R.F., "*Risk Factors for in Situ Cervical Cancer: Results from a Case Control Study*", Cancer Research 1990; 50: 3657-62.
49. Parazzini F., chatenoud L., La Vecchia C., "*Determinants of Risk of Invasive Cervical Cancer in Young Women*", Br J Cancer 1998; 77: 838-41.

50. Castañeda Iñiguez M.S., Toledo Cisneros R., Aguilera Delgadillo M., *"Risk factors for Cervico Uterine Cancer in Women in Zacatecas"*, *Salud Publica Mex* 1998; 40: 330-8.

51. Vazquez Palomo A., *"Valoración de Factores de Riesgo y Sociodemográficos en el Cáncer de Cuello Uterino"*, Tesis Doctoral - Universidad de Sevilla; 1998: 2-15.

52. Harris R.W.C., Brinton L.A., Cowdell R.H., *"Characteristics of Women with Dysplasia or Carcinoma in Situ of the Cervix Uteri"*, *Br J Cancer* 1980; 42: 359-69.

53. Rankow E.J., Tessano I., *"Cervical Cancer Risk and Papanicolau Screening in a Sample of Lesbian and Bisexual Women"*, *J Fam Pract* 1998; 47: 139-43.

54. Smith P.G., Kinlen L.J., White G.C., *"Mortality of Wives of Men Dying with Cancer of the Penis"*, *Br J Cancer* 1980; 41: 422-8.

55. Turner M.J., Brietenbch V., White J.O., *"Contraceptive Practiques of Patients Referred for Colposcopy with an Abnormal Cervical Smear"*, *Ir Med J* 1989; 82: 62-3.

56. Beral V., Hermon C., Kay C., *"Mortality Associated with Oral contraceptive use: 25 year follow up or Cohort of 46.000 Women from Royal College of general Practitioners'oral Contraception Study"*, *BMJ* 1999; 318: 96:100.

57. La Vecchia C., Decarli A., Fasoli M., *" Oral Contraceptives and Cancers of the Breast ond of the Female Genital Tract. Interim results from a Case Control Study"*, *Br J Cancer* 1986; 54: 311-7.

58. Schlesselman J., "Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States", *Obstet Gynecol* 1995; 85: 793.
59. Lowy D.R., Schiller J.T., "Papillomaviruses: Prophylactic Vaccine Prospects", *Biochim Biophys Acta* 1999; 1423: 121-8.
60. Negrini B.P., Schiffman M.H., Kurman R.J., "Oral Contraceptive use, Human Papillomavirus Infection, and Risk of early cytological abnormalities of the Cervix", *Cancer Research* 1990; 50: 4670-5.
61. Parazzini F., La Vecchia C., Negri E., "Case Control Study of Oestrogen Replacement Therapy and Risk of Cervical Cancer", *BMJ* 1997; 315: 85-8.
62. Brock K.E., Maclennan R., Brinton L.A., "Smoking and Infections Agents and Risk of in Situ Cervical Cancer in Sydney, Australia", *Cancer Research* 1989; 49: 4925-8.
63. Brinton L.A., Schairer C., Haenszel W., "Cigarette Smoking and Invasive Cervical Cancer", *JAMA* 1986; 255: 3265-9.
64. Greenberg E.R., Vessey M., McPherson K., "Cigarette Smoking and Cancer in the Uterine Cervix", *Br J Cancer* 1985; 51: 139-41.
65. Slattery M.L., Robinson L.M., Schuman K.L., "Cigarette Smoking and exposure to Passive Smoke are Risk Factors for Cervical Cancer", *JAMA* 1989; 261: 1593-8.
66. Layde P.M., "Smoking and Cervical Cancer Cause or Coincidence?", *JAMA* 1989; 261: 1631-2.

67. Trevathan E., Layde P.M., Webster L.A., "Cigarette Smoking and Dysplasia and Carcinoma in Situ of the Uterine Cervix", JAMA 1983; 250: 499-502.
68. Schiffman M.H., Haley N.J., Felton J.S., "Biochemical Epidemiology of Cervical Neoplasia: Measuring Cigarette Smoke Constituents in the Cervix", Cancer research 1987; 47: 3886-8.
69. Schneider V., Kay S., Lu H.M., "Immunosuppression as a High-Risk Factor in the Development of Condyloma Acuminatum and Squamous Neoplasia of the Cervix", Acta Cytol 1983; 27: 220-4.
70. Boyd J.T., Doll R., "A Study of the Etiology of Carcinoma of the cervix Uteri", Br J Cancer 1964; 18: 419-34.
71. Graham S., Schotz W., "Epidemiology of Cancer of the Cervix in Buffalo, New York", J Natl Cancer Inst 1979; 63: 23-7.
72. Acs J., Hiddesheim A., Reeves W.C., "regional Distribution of Human Papillomavirus DNA and other Risk Factors for Invasive Cervical Cancer in Panama", Cancer Research 1989; 49: 5725-9.
73. Brinton L.A., Reeves W.C., Breres M.M., "the Male factor in the Etiology of Cervical Cancer among Sexually Monogamous Women", Int J Cancer 1989; 44: 199-203.
74. Coibion M., Guarnier C., Milow A., "The Value of Screening using Cervicography in Dysplasia and Neoplasm of the Uterine Cervix" Rev Med Brux 1990; 11: 16-20.

75. Berstein A., Harris B., *"The Relationship of Dietary and Serum Vitamin A to the Occurrence of Cervical Intraepithelial Neoplasia in Sexually Active Women"*, Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 309-12.

76. La Vecchia C., Franceschi S., Decarli A., *"Dietary Vitamin A and the Risk of Invasive Cervical Cancer"*, Int J Cancer 1984; 34: 319-22.

77. Peng Y.M., Peng Y.S., Childers J.M., *"Concentrations of carotenoids Tocopherols and Retinol in Paired Plasma and Cervical Cancer, Precancer and Noncancerous Disease"*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998; 7: 347-50.

78. Palan P.R., Mikhail M.S., Goldberg G.L., *"Plasma Levels of Beta Carotene, Lycopene, Canthaxantin, Retinol, and Alpha and Tau Tocopherol in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cancer"*, Clin Cancer Res 1996; 2: 181-5.

79. Baird D.T., Glasier A.F., *"Hormonal Contraception"*, N Engl J Med 1993; 328: 1543.

80. Blair A., Stewart P.A., Tolbert P.E., *"Cancer and other causes of Death among a Cohort of Dry Cleaners"*, Br J Ind Med 1990; 47: 162-8.

81. Duggan M.A., Mc Gregor S.E., Stuart G.C., *"Predictors of Co-incident CIN II/III amongst a Cohort of Women with CIN I detected by Screening Pap Test"*, Eur J Gynaecol Oncol 1998; 19: 209-14.

82. Fox C.H., *"Biologic Behaviour of Dysplasia and Carcinoma in Situ"*, Am J Obstet Gynecol 1967; 99: 960-5.

83. Richart R.M., Bauron B.A., *"A Follow up Study of Patients with Cervical Dysplasia"*, Am J Obstet Gynecol 1969; 105: 386-97.

84. Hall J.E., Walton L., *"dysplasia of the Cervix. A Prospective Study of 206 Cases"*, Am J Obstet Gynecol 1968; 100: 662-71.
85. Christopherson W.M., Parker J.G., Mendez W.M., *"Cervix Cancer Death Rates and Mass Cytologic Screening"*, Cancer 1970; 26: 808-11.
86. Benedet J.L., Miller D.M., Nickerson K.G., *"Results of Conservative Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia"*, Obstet Gynecol 1992; 79: 105.
87. Richart R.M., Wright T.C., *"Controversies in the Management of Low Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia"*, Cancer 1993; 71: 1413.
88. Richart R.M., *"A Modified Terminology for Cervical Intraepithelial Neoplasia"*, Obstet Gynecol 1990; 75: 131.
89. Levi F., Randimbison L., La Vecchia C., *"Incidence of Invasive Cancers Following Carcinoma in Situ of the Cervix"*, Br J Cancer 1996; 74: 1321-3.
90. Sastre-Garau X., Asselain B., Bergeron C., *"Precancerous and Cancerous Involvement of the Uterine Cervix. Results of a Survey Conducted by the Genital Cancers Group of Ile-de-France, May 1990 – May 1992, based on 8805 biopsies"*, Bull Cancer 1996; 83: 400-6.
91. Petersen O., *"Spontaneous Course of Cervical Precancerous Conditions"*, Am J Obstet Gynecol 1956; 72: 1063-71.
92. Kottmeier H.L., *"Evolution et traitement des Epitheliomas"*, Rev Fr Gynec Obstet 1961; 56: 821-6.

93. Koss L.G., Stewart F.W., Foote F.W., "*Some Histological Aspects of Behaviour of Epidermoid Carcinoma in Situ and Related Lesions of the Uterine Cervix*", *Cancer* 1963; 16: 1160-1211.
94. Kolstad P., "*Carcinoma of the Cervix Stage Ia*", *Am J Obstet Gynecol* 1969; 104: 1015-22.
95. Field C.A., Dockerty M., Symmonds R.E., "*Small Cell Cancer of the Cervix*"; *Am J Obstet Gynecol* 1964; 88: 447-51.
96. Milliez J., "*Non Surgical Prevention of Uterine Cancer*", *Bull Acad Natl Med* 1997; 181: 1415-31.
97. Foulks M.J., "*The Papanicolau Smear: Its Impact on the Promotion of Women's Health*", *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1998; 27: 367-73.
98. Schneider D.L., Herrero R., Bratti C., "*Cervicography screening for Cervical Cancer among 8460 Women in a High Risk Population*" *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 290-8.
99. Mobitüs G., "*Cytological Early Detection of cervical Carcinoma: Possibilities and Limitations. Analysis of Failures*", *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 119: 513-21.
100. Slater D.N. et al., "*Audit of Deaths from Cervical Cancer: Proposal for an essential Component of the National Screening Program*", *J Clin Pathol* 1994; 47: 27-8.
101. Rubio C.A., "*The False Positive Smear*", *Acta Cytol* 1975; 19: 212-3.

102. Robertson J.H. et al., "Negative Cytology Preceding Cervical Cancer: Causes and Prevention", *J Clin Pathol* 1993; 46: 700-2.
103. Montz F.J. et al., "Natural History of the Minimally abnormal Papanicolau Smear", *Obstet Gynecol* 1992; 80: 385-8.
104. Zhang W.H., "Preliminary Experience with Colposcopic Diagnosis of Cervical Adenocarcinoma", *Chung Hua Chung Liu Tsa Chin* 1993; 15: 218-20.
105. Kern W.H., Zirolich M.R., "the Accuracy and Consistency of the Citologic Classification of Squamous Lesions of The Uterine Cervix", *Acta Cytol* 1977; 21: 519-23.
106. Martin P.L., "How Preventable is Invasive Cervical Cancer?. A Community Study of Preventable Factors", *Am J Obstet Gynecol* 1972; 113: 541-8.
107. Wield G.L., "Tutorial on Clinical Cytology". Universal City, C.A., Feb 25, 1995.
108. Vincent A.L., Greene J.N., Hoercherl S., "Women at Risk: Papanicolau Smear Screening in Florida", *J Fla Med Assoc* 1997; 84: 302-7.
109. Suarez L., Roche R.A., Nichols D., "Knowledge, Behaviour, and Fears Concerning Breast and Cervical Cancer Among Older Low-Income Mexican-American Women", *Am J Prev Med* 1997; 13: 137-42.
110. Sanchez V., Rohlfs I, Borrás J.M., "Cancer Prevention and Control Unit, catalan Institute of Oncology (ICO), Spain" *Eur J Cancer Prev* 1997; 6: 31-7.

111. Jones D.E.D. et al., *"Evaluation of the Atypical Pap Smear"*, Am J Obstet Gynecol 1987; 157: 544-9.
112. Foster J.D., Hollard B., Louriá D.B., *"In Situ/ Invasive Cervical Cancer Ratios. Impact of Cancer Education and Screening"*, J Cancer Educ 1988; 3: 121-5.
113. Lynge E., Madsen M., Engholm G., *"Effect of Organized Screening on Incidence and Mortality of Cervical Cancer in Denmark"*, Cancer research 1989; 49: 2157-60.
114. Elovaino L., Nieminen P., Miller A.B., *"Impact of Cancer Screening on Women's Health"*, Int J Gynecol Obstet 1997; 58: 137-47.
115. Mashburn J., Scharbo- De Haan M., *"A Clinician's Guide to Pap Smear Interpretation"*, Nurse Pract 1997; 22: 115-8/ 124-7/ 130.
116. Hermens R.P., Hak E., Hulscher M.E., *"Do General Practitioners Adhere to Organizational Guidelines for Effective Cervical Cancer Screening"*, Fam Pract 1998; 15: 112-8.
117. Forsmo S., Buharg H., Skjeldestad F.E., *"Treatment of Pre-invasive Conditions during Opportunistic Screening and its Effectiveness on Cervical cancer Incidence in one Norwegian County"*, Int J Cancer 1997; 71: 4-8.
118. Zappa M., Cecchini S., Ciatto S., *"Measurement of the Cost of Screening for Cervical cancer in the District of Florence, Italy"*, tumori 1998; 84: 631-5.
119. Martin R.E., *"A Review of a Prison cervical Cancer Screening Program in British Columbia"*, Can J Public Health 1998; 89: 382-6.

120. Sherlaw-Johnson C., Gallivan S., Jenkins D., *"Withdrawing Low Risk Women from Cervical Screening Programmes: Mathematical Modelling Study."*, BMJ 1999; 318: 356-60.
121. Megevand E., Van Wyk W., Knight B., *"Can Cervical Cancer be Prevented by a See, Screen, and Treat Program?. A Pilot Study."*, Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 923-8.
122. Van Ballegooijen M., Van den Akker- Van Marle M.E., Warmerdam P.G., *"Present Evidence on the Value of HPV Testing for Cervical Cancer Screening: a Model Based Exploration of the Cost-Effectiveness"*, Br J Cancer 1997; 76: 651-7.
123. Rozendaal L., Walboomers J.M., Van der Linden J.C., *"PCR Based High Risk HPV Test in Cervical cancer Screening Gives Objective Risk Assessment of Women with Cytomorphologically Normal Cervical Smears"*, Int J Cancer 1996; 68: 766-9.
124. Mitchell M.F., Cantor S.B., Ramanujam N., *"fluorence Spectroscopy for Diagnosis of Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix"* , Obstet gynecol 1999; 93: 462-70.
125. Mitchell M.F., Cantor S.B., Brookner C., *"Screening for Squamous Intraepithelial Lesions with Fluorescence Spectroscopy"*, Obstet Gynecol 1999; 94: 889-96.
126. Utrera-Barillas D., Salcedo-Vargas M., Gariglio-Vidal P., *"H-Ras and Nm23-H1 Gene Expression and Proteolytic Activity in Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix"*, Arch Med Res 2000; 31: 172-81.

127. Barbati A., Mariani L., Porpora M.G., "Serum Evaluation of P53 Protein in patients with Gynaecological Cancer", *Anticancer Res* 2000; 20: 1033-5.
128. Uemura Y., Pak S.C., Luke C., "Circulating Serpin Tumor Markers SCCA1 and SCCA2 are not Actively Secreted but Reside in the Cytosol of Squamous Carcinoma Cells", *Int J Cancer* 2000; 89: 368-77.
129. Coleman R.L., Lindberg G., Muller C.Y., "Ectopic Production and localization of Beta-Human Chorionic Gonadotropin in Lymphoepithelioma-Like Carcinoma of the Cervix: a case Report", *Int j Gynecol Pathol* 2000; 19: 179-82.
130. Howe S.L., Delfino R.J., Taylor T.H., "the risk of Invasive Cervical Cancer among hispanics: Evidence for Targeted Preventive Interventions", *Prev med* 1998; 27: 674-80.
131. Wells B.L., Horm J.W., "Targeting the Underserved for Breast and Cervical Cancer Screening: The Utility of Ecological Analysis Using the National Health Interview Survey", *Am J Public health* 1998; 88: 1484-9.
132. "National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Cervical Cancer, April 1996", *Gynecol Oncol* 1997; 66: 351-61.
133. Creasman W.T., Zaino R.J., Major F.J., "Early Invasive Carcinoma of the Cervix (3 to 5 mm Invasion): Risk Factors and Prognosis. A Gynecological Oncology Group Study", *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 62-5.
134. Hart K., Han I., Deppe G., "Postoperative Radiation for Cervical Cancer with Pathologic Risk Factors", *Int J Radiant Oncol Biol Phys* 1997; 37: 833-8.

135. Giardina G., Richiardi G., Danesse S., *"Weekly Cisplatinium as Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Cervical cancer: a Well-Tolerated Alternative"*, Eur J Gynaecol Oncol 1997; 18: 173-6.
136. Geard C.R., Jones J.M., *"Radiation and Taxol Effects on Synchronized Human Cervical Carcinoma Cells"*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 29: 565-9.
137. Potish R.A., Twigg L.B., *"On the Lack of Demonstrated Clinical Benefit of Neoadjuvant Cisplatinium Therapy for Cervical Cancer"*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 27: 975-9.
138. Orth G., Croissant O., *"Human Papillomaviruses and Carcinogenesis of the Uterine Cervix: future Prospects in the Domain of Detection and Prevention"*, Bull Acad Natl Med 1997; 181: 1365-92.
139. Sonnex C., *"Human Papillomavirus Infection with Particular Reference to Genital Disease "*, J Clin Pathol 1998; 51: 643-8.
140. Wright T.C., Sun X.W., *"Anogenital Papillomavirus Infection and Neoplasia in Immunodeficient Women"*, Obstet Gynecol Clin North Am 1996; 23: 861-93.
141. Sun X.W., Kuhn L., Ellerbrock T.V., *"Human Papillomavirus Infection in Women Infected with the Human Immunodeficiency Virus"*, N Engl J Med 1997; 337: 1343-9.
142. Sun X.W., Ellerbrock T.V., Lungu O., *"Human Papillomavirus Infection in Human Immunodeficiency Virus-Seropositive Women"*, Obstet Gynecol 1995; 85: 680-6.

143. Maiman M., Fruchter R.G., Guy L., "*Human Immunodeficiency Virus Infection and Invasive Cervical Carcinoma*", *Cancer* 1993; 71: 402-6.
144. Holocomb K., Abulafia O., Matthews R.P., "*The Significance of ASCUS Cytology in HIV Women*", *Gynecol Oncol* 1999; 75: 118-21.
145. Wright T.C., Moscarella R.D., Dole P., "*Significance of Mild Cytologic Atypia in Women Infected with Human Immunodeficiency Virus*", *Obstet Gynecol* 1996; 87: 515-9.
146. Fink M.J., Fruchter R.G., Maiman M., "*The Adequacy of Cytology and Colposcopy in Diagnosing Cervical Neoplasia in HPV-Seropositive Women*", *Gynecol Oncol* 1994; 55: 133-7.
147. Wright T.C., Koulos J., Schnoll F., "*Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women with the Human Immunodeficiency Virus: Outcome after Loop Electrosurgical Excision*", *Gynecol Oncol* 1994; 55: 253-8.
148. Kerner H., Lichtig C., "*Mullerian Adenosarcoma Presenting as Cervical Polyps: A Report of Seven Cases and Review of the Literature*", *Obstet Gynecol* 1993; 81: 655-9.
149. Lee K.R., Minter L.J., Granter S.R., "*Papanicolaou Smear Sensitivity for Adenocarcinoma in Situ of the Cervix. A Study of 34 Cases*", *Am J Clin Pathol* 1997; 107: 30-5.
150. Plaxe S.C., Saltzstein S.L., "*Estimation of the Duration of the Preclinical Phase of Cervical Adenocarcinoma Suggest that there is Ample Opportunity for Screening*", *Gynecol Oncol* 1999; 75: 55-61.

151. Azodi M., Chambers S.K., Ruthenford T.J., "Adenocarcinoma in Situ of the Cervix: Management and Outcome", *Gynecol Oncol* 1999; 73: 348-53.
152. Kruczyinski D., Schaffer U., Beck T., "Intrafascial Hysterectomy (CISH Method; Cervical Intrafascial Semm Hysterectomy) Can the Risk of cervix Stump Carcinoma be Calculated", *Zentralbl Gynakol* 1996; 118: 1-5.
153. Hannoun-Levi J.M., Peiffert D., Hoffstetter S., "Carcinoma of the Cervical Stump: Retrospective Analysis of 77 Cases", *Radiother Oncol* 1997; 43: 147-53.
154. Sale J.M., de Leon A.D., "Treatment of Carcinoma of the Cervical Stump", *Radiology* 1963; 81: 300-6.
155. Moss W.T., Brand W.N., Battifora H., (eds.): *Radiation Oncology. "Rationale, Technique, Results"*. Pp 408-453. St. Louis, C.V. Mosby, 1973.
156. Sturgeon S.R., Curtis R.E., Johnson K., "Second Primary Cancers after Vulvar and Vaginal Cancers", *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 929-33.
157. Basta A., Adamek K., Pawlak M., "Incidence of Precancerous States and Carcinomas of the Vulva in Young Women", *Przegl Lek* 1999; 56: 20-2.
158. Spitzer M., "Lower Genital Tract Intraepithelial neoplasia in HPV Infected Women: Guidelines for Evaluation and Management", *Obstet gynecol Surv* 1999; 54: 131-7.
159. Rose P.G., Fraire A.E., "Multiple Primary Gynecologic Neoplasms in a Young HIV Positive Patient", *J Surv Oncol* 1993; 53: 269-72.

160. Palefsky J., "Human Papillomavirus-Associated Malignancies in HIV-Positive Men and Women", *Curr Opin Oncol* 1995; 7: 437-41.
161. Petry K.V., Kochel H., Bode V., "Human Papillomavirus is Associated with the Frequent Detection of Warty and Basaloid High-Grade Neoplasia of the Vulva and Cervical Neoplasia among Immunocompromised Women", *Gynecol Oncol* 1996; 60: 30-4.
162. Mackillop W.J., Fu H., Quirt C.F., "Waiting for Radiotherapy in Ontario", *Int J Radiant Oncol Biol Phys* 1994; 30: 221-8.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de
D. ADOLFO JOSE LOPEZ GOMEZ
titulada ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS DEL
CANCER DE CUELLO UTERINO

acordó otorgarle la calificación de SOBRESALIENTE
"CUM LAUDE" POR UNANIMIDAD

Sevilla, 20 de ABRIL 2004

El Vocál,

El Presidente

El Vocál,

El Secretario,

El Vocál,

El Doctorado,