

TÍTULO

Características epidemiológicas de una población que accedió al Programa de Prevención del Cáncer de cuello uterino en el Uruguay.

Dr. Guillermo Rodríguez

Ex Profesor Adjunto de clínica ginecotológica "C"

**Coordinador del Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino
Comisión Honoraria de Lucha contra el cáncer.**

Dr. Enrique Barrios

Profesor Agregado de Biofísica, Facultad de Medicina

**Programa de Vigilancia Epidemiológica de la Comisión Honoraria de
Lucha contra el Cáncer.**

Dr. Juan Vasallo

**Coordinador del Programa de Vigilancia Epidemiológica de la Comisión
Honoraria de Lucha contra el Cáncer.**

**INSTITUCION RESPONSABLE: Comisión Honoraria de Lucha contra el
Cáncer**

Autor responsable: Dr. Guillermo Rodríguez

Brandzen 1961 Piso 12

CP 11200 - Montevideo

E-Mail: ppccu@urucan.org.uy

Pedidos de apartados: Dr. Guillermo Rodríguez

Brandzen 1961 Piso 12

CP 11200 - Montevideo

E-Mail: ppccu@urucan.org.uy

Resumen

Se analiza por primera vez en nuestro país una muestra de población de 96858 mujeres que accedió a un Programa de Prevención del cáncer de Cuello Uterino con el objeto de obtener una caracterización epidemiológica. En la población estudiada se encontró una prevalencia de resultados con diferente grado de relación con el cáncer de cuello uterino del 1.20%. Los factores epidemiológicos que se asociaron con mayor frecuencia a resultados de Papanicolaou vinculados con el cáncer de cuello uterino fueron las enfermedades de transmisión sexual HPV (Virus del Papiloma Humano) y HIV (Virus de Inmunodeficiencia Humana), el hábito de fumar y la ausencia de controles preventivos previos.

Se plantea la necesidad de aumentar la cobertura preventiva en la población de mujeres carente de recursos.

Palabras claves: Cáncer de cuello, Lesiones precancerosas, Prevención, Screening, Mortalidad

Introducción

El cáncer de Cuello Uterino ocupa el tercer lugar en incidencia en las mujeres del Uruguay después del Cáncer de mama y colon y recto.(1) Es responsable de la muerte de más de 100 mujeres por año. (2)

Estas muertes hubieran podido ser evitables, si se hubiera realizado el diagnóstico y el tratamiento de las lesiones precursoras en forma oportuna y adecuada. La selección correcta de la población en riesgo, la identificación de las probables portadoras de lesiones y el oportuno y adecuado tratamiento de las lesiones precursoras del cáncer de cuello constituyen los objetivos centrales de los Programas de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino.

El comportamiento biológico del cáncer de cuello uterino es bien conocido y su aparición se produce a partir de lesiones precancerosas perfectamente conocidas. Desde su descripción inicial las displasias severas y el carcinoma "in situ" se consideraron como los verdaderos precursores del cáncer de cuello uterino. (3)(4) La nomenclatura de estas lesiones precursoras ha variado en posteriores clasificaciones llamándose neoplasia intraepitelial grados 2 y 3 (5)(6) y últimamente Lesiones intraepiteliales de alto grado. El conocimiento y la identificación de éstas lesiones precursoras y el correcto tratamiento de las mismas con métodos adecuados evitan la aparición del cáncer de cuello uterino, por lo tanto la muerte de la mujer. En muchos casos se puede conservar su aparato genital íntegro, manteniendo su fertilidad y una vida sexual plena. (7)

Las lesiones precursoras y el cáncer de cuello comparten reconocidos factores de riesgo, hallándose su mayor prevalencia en mujeres que provienen de un medio socioeconómico con necesidades básicas insatisfechas, carentes de asistencia médica mutua y usuarias de los servicios de asistencia médica del Ministerio de Salud Pública (MSP).

El Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino en el Uruguay (PPCCU) iniciado por la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer (CHLCC) en el año 1994 está dirigido a una población blanco que son las usuarias del MSP que son captadas en la consulta gineco-obstétrica de sus dependencias y/o mediante la citación de las mujeres en riesgo a sus domicilios por agentes comunitarios y asistentes sociales. La selección de las probables portadoras de lesiones precursoras se realiza mediante la colpocitología oncológica o test de Papanicolaou. A las pacientes portadoras de colpocitologías patológicas se les realiza complementariamente la biopsia dirigida por colposcopia. El tratamiento de las lesiones precursoras así como los cánceres invasores detectados se realiza en las dependencias del MSP, del interior del país o Montevideo según su complejidad.

Los resultados de las colpocitologías oncológicas, así como los resultados de los diagnósticos histológicos se ingresan a una base de datos centralizada en la CHLCC. Una vez por año se hace el seguimiento de las pacientes portadoras de cáncer invasor y lesiones precursoras comprobando si

completaron su tratamiento, si llevaron a cabo sus controles periódicos y si eventualmente se han registrado fallecimientos.

Objetivo general: Caracterizar los factores epidemiológicos de la población usuaria del MSP, proveniente de los centros que participan del PPCCU, que se sometieron a screening en el período comprendido desde Agosto de 1995 a Diciembre de 2002. (ver apéndice) En particular determinar la asociación con los factores de riesgo más relevantes y conocidos de esta patología. (11)

Material y Método

Se analizaron los resultados citológicos correspondientes a 96858 pacientes usuarias de los servicios del MSP de Montevideo y el Interior del país, desde Agosto de 1995 a Diciembre de 2002. En aquellos casos en que la usuaria se había realizado más de un extendido citológico fue seleccionado el estudio que expresó la patología de más alto grado.

Se consideraron resultados patológicos o vinculados a cáncer de cuello a todos aquellos que fueron informados como Lesiones intraepiteliales de alto grado (H-SIL) o cáncer. Los demás resultados se consideraron como no vinculados a cáncer de cuello, debido a su baja probabilidad de evolucionar a cáncer de cuello. (8)

Se analizó la edad promedio de la muestra y el número de controles que se habían realizado las usuarias.

Dentro de los datos epidemiológicos se analizaron la edad, el hábito de fumar, el método anticonceptivo utilizado, el comportamiento sexual informado y los antecedentes de enfermedades de transmisión sexual y la edad de la primera relación sexual.

Métodos estadísticos

Las pruebas de independencia para variables cualitativas se llevaron a cabo utilizando el test de chi 2. Cuando fue necesario se utilizó la corrección de Yates y eventualmente el test exacto de Fisher. El nivel de significación estadística fue establecido en un 5%. La intensidad de la asociación entre variables cualitativas se expresó a través de los Odds Ratio, acompañados por sus correspondientes intervalos de confianza del 95%.

Luego del análisis univariado, el estudio fue completado con un análisis multivariado. En este último se estudió el riesgo de padecer lesiones de alto grado (H-SIL) o cáncer, en relación a las variables previamente referidas (factores de riesgo). Este análisis se llevó a cabo a través del ajuste de un modelo de regresión logística. (9)

Los cálculos estadísticos se llevaron a cabo utilizando el software SAS 6.12. (10)

Resultados

La edad promedio fue de 36.6 años con una mínima de 16 y una máxima de 98 años. (ver tabla I) En un 0.38% de los registros la variable edad no fue consignada o el dato fue considerado erróneo, de este modo el análisis de la distribución de edades se realizó sobre 96488 registros. En nuestros resultados el promedio de edad de las lesiones de alto grado fue de 34.3 y para el cáncer invasor fue de 49.0.

En la Tabla II se muestra la distribución porcentual de los resultados del diagnóstico citológico. Se encontraron 1122 (1.20%) de extendidos patológicos y con algún grado de vinculación con cáncer de cuello uterino. En la tabla III se muestra el número de colpocitologías previas a la actual realizadas en la población de mujeres captadas por el Programa. El número promedio de controles por paciente fue de 1.29. La edad promedio de la primera relación sexual fue de 17.67 años.

En la tabla IV se expone la relación existente entre el hábito de fumar y el resultado la colpocitología patológica entre las mujeres captadas por el Programa. Se observa una asociación estadísticamente significativa entre el hábito de fumar y el carácter patológico del extendido de papanicolaou. ($p=0.001$, $OR=1.51$, $IC95\%: 1.31, 1,74$).

La tabla V detalla la frecuencia del antecedente de infecciones de transmisión sexual. Se observa (Tabla VI) una asociación que resultó estadísticamente significativa entre el antecedente de HPV y la presencia de citología patológica ya sea para cáncer o H-Sil ($p=0.001$, $OR=3.28$, $IC95\%: 2.55,4.20$). También se observó una asociación estadísticamente significativa entre la infección por HIV y la presencia de citología patológica ($p=0.001$, $OR=6.71$, $IC95\%: 3.26,13.81$) véase tabla VII.

En la muestra analizada las variables: antecedentes de infección por Herpes, Sífilis y enfermedad inflamatoria pélvica no resultaron asociarse significativamente al riesgo de padecer colpocitologías patológicas.

En la tabla VIII se muestran los métodos anticonceptivos más utilizados. La píldora, el dispositivo intrauterino y el condón, fueron los más frecuentes en esta población. Se destaca que un 35% de la población estudiada no usaba ningún método anticonceptivo.

En la tabla IX se muestra la relación entre el método anticonceptivo (MAC) utilizado y la presencia de colpocitologías patológicas. La categoría "Otros" incluye una variada gama de métodos anticonceptivos. Si se excluye esta categoría por su heterogeneidad, puede verse que el mayor porcentaje de PAPs patológicos se observa en aquellas pacientes que no utilizaban ningún MAC.

A los efectos de analizar si en conjunto la utilización de algún método anticonceptivo se asociaba a la presencia de PAP patológico, se agruparon todas las pacientes que utilizaban al menos uno y se contrastaron con aquellas

que no utilizaban ningún MAC. Estos resultados se muestran en la tabla X que indica que a pesar de que la proporción de mujeres con PAP patológico que usan al menos un método anticonceptivo (1.13% , n=711) es menor que aquellas que no usan ninguno (1.22%, n=411), esta diferencia no resultó estadísticamente significativa ($p=0.197$).

Los resultados del análisis multivariado se muestran en la TABLA XI. En este modelo se explora la relación existente entre el riesgo de padecer una lesión de alto grado o cáncer (variable dependiente) y un conjunto de variables relevantes (co-variables). Estas co-variables fueron previamente evaluadas y seleccionadas en el análisis multivariado. Todas las co-variables definidas en el modelo fueron definidas como dicotómicas (presencia o no del factor referido). Allí puede observarse que las variables que resultaron estar significativamente asociadas al riesgo de padecer lesión de alto grado o cáncer son algunas infecciones genitales (HIV y HPV) y el hábito de fumar. La existencia de HIV presentó un OR de 5, siendo por lejos el más alto. Luego el OR para el HPV es de 2.92 y por último el correspondiente al tabaquismo está en 1.48. La inclusión de términos de interacción entre las co-variables fue explorada pero no mejoró significativamente el ajuste del modelo a los datos observados.

Discusión

La aparición del carcinoma epidermoide de cuello uterino va precedido por lesiones intraepiteliales escamosas conocidas como displasia moderada, severa y carcinoma "in situ". De acuerdo a estudios de seguimiento de pacientes estas lesiones son los verdaderos precursores del cáncer de cuello uterino. No se comprueba que tengan ese atributo las lesiones HPV, que no han demostrado evolutividad al cáncer de cuello uterino en un lapso de cinco años. (8) El carcinoma "in situ" en la gran mayoría de los casos antecede a la aparición del cáncer invasor en aproximadamente 15 años(11). Esto está de acuerdo con nuestros resultados, como fue mencionado antes, el promedio de edad de las lesiones de alto grado fue de 34.3 y para el cáncer invasor fue de 49 años.

La implementación de Programas de detección de la enfermedad preinvasora de cuello uterino mediante el test de Papanicolaou se acepta como la herramienta eficaz para la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino. Un aspecto en el cual no hay acuerdo es en la frecuencia con que deben repetirse estos estudios para que sea efectivo como método de prevención.(11)

De acuerdo a los resultados que mostramos en la tabla II referida a los antecedentes de controles previos podemos apreciar que más de la mitad de las pacientes nunca se habían realizado un examen de Papanicolaou.

El inicio precoz de las relaciones sexuales se conoce como uno de los factores predisponentes de la aparición del cáncer de cuello uterino. (7) Entre los aspectos que podrían influir en esa relación , se han tenido en cuenta el contacto del semen con el tejido de la zona de transformación del cuello uterino

de la adolescente, pero sobre todo la adquisición temprana de la infección por el Papiloma Virus Humano.

La infección por el virus del Papiloma (HPV) es una infección muy común de transmisión sexual en humanos tanto en hombres como en mujeres. El riesgo de infección depende del comportamiento sexual de ambos miembros de la pareja, siendo el número de compañeros sexuales un reconocido factor de riesgo (12).

Existen tipos específicos de HPV que están vinculados a la aparición de esta neoplasia. Dentro de ellos los más comunes son el HPV 16 y 18. Se estima que según el tipo de población alrededor del 3 al 10% de los hombres y mujeres son portadores de lesiones HPV y son los verdaderos integrantes de la población de riesgo. La asociación es igualmente importante para los carcinomas epidermoides que para los adenocarcinomas (13)(14)

Entre los resultados hallados en los antecedentes de la población estudiada por el programa nos encontramos que el HPV fue la infección de transmisión sexual hallada con mayor frecuencia. La asociación con infección del virus del HIV fue muy significativa con la presencia de un resultado de colpocitología patológico. Las demás infecciones estudiadas exceptuando al HIV no tuvieron una asociación significativa.

Existen otros factores adicionales al HPV que actuarían como predisponentes a la aparición del cáncer de cuello uterino como son el uso de anticonceptivos orales a diferencia de los métodos de barrera, sobre todo en pacientes portadoras de infecciones HPV como lo han demostrado estudios de la International Agency for Research on Cancer (IARC). (15) En nuestros resultados se halló una asociación mayor entre las pacientes que no utilizaron ningún método anticonceptivo y la aparición de un resultado patológico en la colpocitología. Existen publicaciones que tienden a vincular la ingesta prolongada de anticonceptivos orales con una mayor prevalencia de cáncer de cuello uterino. (16)(17)(18)(19) Este aspecto es controvertido por otros autores por los múltiples factores epidemiológicos que acompañan a la aparición de este cáncer. (20)(21)(22) No se han encontrado diferencias significativas entre las usuarias de anticonceptivos orales y los dispositivos intrauterinos (DIU). (23)(24)(25) Se necesitarían estudios epidemiológicos especiales para poder determinar el impacto de los anticonceptivos orales como factor independiente determinante del cáncer de cuello uterino. (26)

En la bibliografía nacional no se encontraron publicaciones que aborden el estudio diferencial del tipo de método anticonceptivo y la aparición de cáncer de cuello uterino.

Otro de los factores que se han asociado con la aparición de cáncer de cuello uterino han sido el número de embarazos de término. En la literatura se refieren 4 veces más cáncer en mujeres que han tenido 7 o más embarazos de término. (En nuestro trabajo este aspecto no fue analizado)

El hábito de fumar se asocia con una frecuencia 2 veces mayor de aparición de cáncer de cuello uterino y se le considera como un factor de riesgo independiente para la aparición de cáncer de cuello uterino. (27) Resultado similar se halló en el presente trabajo.

Conclusión

En la muestra analizada se halló una frecuencia de pacientes portadoras de lesiones precursoras y cáncer de cuello uterino del 1.20%. La edad promedio del cáncer invasor superó en 15 años la edad promedio de las lesiones precursoras. Esto concuerda con estimaciones ya publicadas. En la muestra analizada de nuestro país los factores predisponentes como las infecciones de transmisión sexual HPV, HIV, el hábito de fumar, la falta de uso de métodos anticonceptivos de barrera y la ausencia de exámenes preventivos previos se asocian con mayor frecuencia con resultados del examen de Papanicolaou vinculados al cáncer de cuello uterino. Estos resultados nos indican la necesidad de aumentar la cobertura del Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino para aquella población que no puede acceder a los exámenes preventivos. Resulta evidente también que esto debería ser complementado con el desarrollo de programas de educación poblacional, con verdadero impacto en las comunidades de riesgo a fin de promover la salud sexual.

APENDICE

Unidades del MSP cuyas policlínicas aportaron muestras de colpocitología oncológica a la base de datos del Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino.

Artigas: Centro de Salud (MSP)
Canelones: Hospital (MSP)
Canelones: Intendencia Municipal
Chuy: Hospital (MSP)
Ciudad de la Costa: (MSP)
Colonia: Hospital (MSP)
Fray Bentos: Hospital (MSP)
Lascano: Hospital (MSP)
Las Piedras: Hospital (MSP)
Maldonado: Hospital (MSP)
Maldonado: Intendencia Municipal
Montevideo: Intendencia Municipal
Montevideo: (SSAE) Servicio de Salud de Asistencia Externa (MSP)
Montevideo: Hospital de Clínicas
Montevideo: Hospital Saint Bois
Montevideo: Hospital Pereira Rossell
Paysandú: Hospital (MSP)
Rivera: Hospital (MSP)
Salto: Hospital (MSP)
Tacuarembó: Hospital (MSP)
Treinta y Tres: Hospital (MSP)
Young: Hospital (MSP)

TABLAS

Tabla I - Distribución de edades según diagnóstico citológico.

	N	Edad Promedio	DS(*)	Rango
NO VINCULADO	95366	36,6	13,6	(16-98)
H-SIL	865	34,3	10,5	(14-79)
CANCER INVASOR	257	49	14,3	(17-84)
TOTAL	96488	36,6	13,6	(16-98)
<i>(*) DS: Desvío Estándar.</i>				

Tabla II - Distribución de los resultados de las colpocitologías de acuerdo al diagnóstico citológico.

Diagnóstico citológico	Número	%
No vinculados a cáncer	95366	98,80%
H-Sil	865	0,90%
Cáncer	257	0,30%

Tabla III – Número de controles de colpocitologías previas a la actual, realizadas por las mujeres captadas por el Programa.

Número de controles	Mujeres
0 control	51354
1 control	21010
2 controles	8983
3 controles	5398
Más de 3 controles	10113
	96858

Tabla IV – Distribución de las mujeres captadas por el Programa en relación al hábito de fumar y el resultado de la colpocitología oncológica.

Diagnóstico citológico	Fuma	No Fuma	Total
Vinculados a Cáncer	441	365	806
No Vinculados a Cáncer	24023	30236	54259
Total	24464	30601	55065

Tabla V – Frecuencia de antecedentes de enfermedades de transmisión sexual.

Enfermedades	%
HPV	2,1
Infección Genital alta	1,7
Sífilis	0,7
Herpes	0,4
HIV	0,1

Tabla VI -Distribución de las mujeres captadas por el Programa en relación a la infección por HPV

Diagnóstico citológico	HPV	NO HPV	Total
Vinculado a Cáncer	72	1050	1122
No Vinculados a Cáncer	1968	93398	95366
Total	2040	94448	96488

Tabla VII - Distribución de las mujeres captadas por el Programa en relación a la infección por HIV

Diagnóstico citológico	HIV	NO HIV	Total
Vinculado a Cáncer	8	1114	1122
No Vinculados a Cáncer	102	95264	95366
Total	110	96378	96488

Tabla VIII – Métodos anticonceptivos más utilizados

Método anticonceptivo	Nº	%
Ninguno	33585	35%
Píldora	17331	18%
Embarazo actual	12256	13%
Diu*	11842	12%
Condon	11819	12%
Otros	9655	10%
Total	96488	100%

* DIU dispositivo intrauterino

Tabla IX – Asociación entre método anticonceptivo utilizado y la frecuencia relativa de patología en la colpocitología oncológica.

Método anticonceptivo	Número	FR de pap patol.
Píldora	193	1,11%
Ninguno	411	1,22%
Condón	117	0,99%
Diu	107	0,90%
Otros	294	1,34%
Toda la muestra	1122	1,16%

Tabla X - Uso de método de anticoncepción y citología patológica.

PAP	MAC*	No MAC**
Patológico	711	411
No Vinculado	62192	33174
Totales	62903	33585

* MAC= Método anticonceptivo, (utilización de cualquier método anticonceptivo).

** No MAC No usa ningún método anticonceptivo.

TABLA XI

Riesgo de padecer lesión de alto grado o cáncer en función de factores de riesgo seleccionados. Modelo de regresión logística (ver texto).

Variable	Parámetro (*)	Error Std.	p (**)	OR	IC (95%) (***)
Tabaquismo	0.39	0.07	0.0001	1.48	(1.29,1.70)
HIV	1.62	0.39	0.0001	5.01	(2.38,10.8)
HPV	1.07	0.14	0.0001	2.92	(2.21,3.89)
SIFILIS	0.31	0.31	0.3186	1.36	(0.74,2.51)
HERPES	-0.37	0.59	0.5248	0.68	(0.21,2.20)
ACO	-0.08	0.07	0.2543	0.92	(0.79,1.06)

Todas las variables fueron definidas dicotómicamente. OR: Odds Ratio. El modelo se ajustó sobre 54263 pacientes que poseían las variables especificadas.

(*) Estimación del parámetro correspondiente.

(**) Significación estadística según el test de Wald.

(***) Intervalo de confianza del 95%.

Bibliografía

- (1) Vasallo J, Barrios E, De Estefani E, Ronco A. II atlas de Incidencia en el Uruguay 1996 - 1997 Incidencia del Cáncer en el Uruguay, Localizaciones más frecuentes, Montevideo, Estilográfica SRL, 2001, Pag 16
- (2) Vasallo J, Barrios E, II atlas de mortalidad por cáncer en el Uruguay. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, 1999, Pag. 246.
- (3) Reagan JW, Seidemann IL, Saracusa Y: Celular morphology of carcinoma "in situ" and dysplasia or atypical hyperplasia of uterine cervix. *Cancer* 6:224, 1953.
- (4) Broders AC: Carcinoma "in situ" contrastes with benign penetrating epithelium. *JAMA* 99: 1670, 1932).
- (5) Richart RM: Cervical intraepithelial neoplasia: A review. In Sommers SC (ed): *Pathology Annual*, Vol 8. Norwalk, Connecticut. Appleton Century-Crofts, 1973, p 301
- (6) The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop, *JAMA* 1989, 262, 931-4
- (7) Vasallo J, Barrios E. Actualización ponderada de los factores de riesgo del cáncer. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, 2003 Pag. 87.
- (8) Ostor AG Natural history of cervical intraepithelial neoplasia –a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-192
- (9) Hosmer DW and Lemeshow L. *Applied Logistic Regression*. Wiley Series of Probability and Mathematical Statistics, 1999
- (10) S.A.S. Institute Inc. Cary, NC. Reference guide. Versión 6.12, 1998
- (11) Cramer y Cutler. Citados por Di Saia P, Creasman W, en: *Enfermedad Preinvasora del Cuello Uterino. Oncología Ginecológica Clínica*. 5º Ed. Edit. Harcourt Brace, 1999, Pag. 1.
- (12) Schottenfeld, D. and Fraumeni, J.F. *Cancer Epidemiology and Prevention*. Capítulo 50, pp 1090-1116, Oxford Press, 1996.
- (13) Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin Pathol* 2002; 55:244-65

- (14) Munoz N, Bosch FX, de sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ.
Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer.
N Engl J Med 2003; 348:518-27
- (15) Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Neijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, Herrero R, Franceschi S. International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of Oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case control study .
Lancet 2002; 359:1085-92
- (16) Smith J, Green J, Berrington A, Appleby P, Peto J, Plumier M, Franceschi S, Beral V.
Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. IARC
Lancet 36: 9364, 1159-67, 2003
- (17) Valente PT, Hanjani P
Endocervical neoplasia in long term users of oral contraceptives: Clinical and pathologic observations.
Obstet Gynecol 6(5), 695-704, 1986
- (18) Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Maggi R
Oral contraceptive use and invasive cervical cancer
Int J Epidemiol 19(2), 259-263, 1990
- (19) Delgado M, Sillero M, Martin JM, Galvez R
Oral contraceptives and cancer of the cervix uteri. A meta analysis.
Acta Obstet Gynecol Scand 7:5, 368-376,1992
- (20) Hellberg D, Valentin J, Nilsson S
Long term use of oral contraceptives and cervical neoplasia: an association confounded by other risk factors?
Contraception 3(4), 337-346, 1985
- (21) Brinton L
Oral contraceptives and cervical neoplasia.
Contraception 4(6), 581-595, 1991
- (22) Miller K, Blumenthal P, Blanchard K
Oral contraceptives and cervical cancer: critique of a recent review.
Contraception 69 (5): 347-51, 2004

- (23) Fuenzalida S, Paez Avalos G, Gutiérrez L, Rodríguez J, Pobrete C, Ureta C, Orellana O.
Citología cervical en dos estratos socioeconómicos
Bol Hosp. San Juan de Dios 40(3): 160-3, 1993
- (24) Cortés E, Rojas M, Reyna R, Garza R, Leal C
Algunos factores epidemiológicos en el cáncer cérvico uterino.
Rev Med IMSS, 33(2): 177-82, 1995
- (25) Dabancens A, Lopez J, Molina R, Thomas D
Análisis de las asociación entre uso previo de anticonceptivos e
Incidencia de cáncer cervico uterino en mujeres del área norte de
Santiago.
Rev. Chil Obstet Ginecol, 51(2): 188-94, 1986
- (26) Huggins G, Zucker P
Oral contraceptives and neoplasia: 1987 update.
Fertil Steril 41(5), 733-761, 1987
- (27) Acladius NN, Sutton C, Mandal D, Hpkins R, Zaclama M, Kitchner H
Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of
of failure of treatment of cervical intraepitelial neoplasia.
Int J Cancer 2002; 98:435-9