

Factores asociados a la identificación del cáncer de cuello uterino en la citología, colposcopia y biopsia en la liga santandereana de lucha contra el cáncer de 2002 a 2003

Associated factors in the identification of cervix cancer in cytology, colposcopy and biopsy in the Liga Santandereana de Lucha contra el Cancer. 2002-2003

Ernesto García Ayala¹, Julio Alexander Díaz Pérez², Mario Alexander Melo²,
Fabián Adolfo Parra Fuentes², Lina María Vera³, José Fidel Latorre⁴

RESUMEN

Objetivos: Determinar la prevalencia de las lesiones patológicas en la citología, colposcopia y biopsia, y su asociación con el diagnóstico final de carcinoma invasor de cuello uterino. **Material y métodos:** Diseño: estudio corte transversal. Emplazamiento: Liga de Lucha Contra el Cáncer en Santander, Colombia. Participantes el universo del estudio lo conformaron 2.088 pacientes, de las cuales se seleccionaron 454 citologías, 454 colposcopias y 346 biopsias de cuello uterino de las pacientes con alteraciones patológicas epiteliales. Intervención: Revisión de historias clínicas e informes anatomopatológicos. **Resultados:** La edad de las mujeres varió entre 17 y 87 años. Se encontró asociación en el análisis univariado con el diagnóstico final de cáncer invasor según el informe histopatológico con las variables edad (RP=1,07; p=<0,01), menopausia (RP=7,62; p=<0,01); con los hallazgos de hemorragia (RP=37,1; p=<0,01), cáncer invasor (RP=62,5; p=<0,01), lesión glandular (RP=27,5; p=0,02), las lesiones intraepiteliales de alto grado (RP=1,87; p=<0,01) y las lesiones intraepiteliales de bajo grado (RP=47,63; p=<0,01) en los informes citológicos; con los diagnósticos colposcópicos de cáncer invasor (RP=314,3; p<0,01), unión E/C visible (RP=14,79; p=<0,01), inflamación (RP=0,15; p=0,008) y NIC (RP=0,1; p=<0,01); y con el hallazgo de metaplasia escamosa (RP=0,13; p=<0,01) en la histopatología. Y en el análisis multivariado la edad (RP=1,04; p=0,04), los hallazgos de hemorragia (RP=14,21; p=0,014) y carcinoma invasor (RP=6,21; p=<0,01) en la citología, en la colposcopia unión escamocolumnar no determinada (RP=10,02; p=0,032). **Conclusiones:** Se observó asociación significativa entre las lesiones encontradas en la citología, colposcopia y biopsia y el diagnóstico final de cáncer escamocelular. Esto ayuda a refinar la probabilidad diagnóstica de cáncer según los hallazgos en los exámenes de tamizaje.

Palabras clave: cáncer de cuello uterino, citología, colposcopia, biopsia, corte transversal.

SUMMARY

Aim: Determine the prevalence of the pathological lesions in the cytology, colposcopy and biopsy, and their association with the final diagnosis of carcinoma invader of uterine cervix. **Material and methods:** Design: cross sectional study. Location: League of Fight Against the Cancer in Santander, Colombia. Participants: The study included 2088 patients. 454 cytologies, 454 colposcopies and 346 biopsies of cervix were selected from the patients with epithelial alterations. Intervention: Review of anatomopathologic information and clinical histories. **Results:** The age of the women varies between 17 and 87 years. There is a positive association with the final diagnosis of invading cancer in the sociodemographic variables: age (p=0.0001) and menstrual cycles (p=0.0009); in cytologies: hemorrhages (RP=36.8; p=0.000001), invading cancer (RP=62.2; p<0.0001), and glandular lesion (RP=27.5; p=0.024); in the colposcopic diagnoses: invading cancer (RP=314.3; p<0.001) and visible squamous/cellular union (RP=15.0; p=0.001); and in the histopathologic diagnoses none. There is negative association in the cytology: the flora (RP=0.1; p=0.0077) and LIE of low degree (RP=0.1; p=0.001); in the colposcopy: inflammation (RP=0.15; p=0.008) and NIC (RP=0.1; p=0.007); and in biopsy: the squamous metaplasia (RP=0.13; p=0.004). **Conclusions:** There are significant associations of the lesions found in the cytology, colposcopy and biopsy with the final diagnosis of squamous cell cancer. This helps increasing cancer diagnostic probability according to the screening findings.

Key words: Cervix cancer, cytology, colposcopy, biopsy, cross-sectional study.

Rev Esp Patol 2007; 40 (1): 33-39

Recibido el 7/4/06. Aceptado el 24/8/06.

¹ Médico patólogo. Departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander UIS. Colombia.

² Médico Universidad Industrial de Santander UIS. Colombia.

³ Médico MSc en epidemiología. Universidad Industrial de Santander UIS. Colombia.

⁴ Médico pediatra. MSc en epidemiología. Director de Investigaciones de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander UIS. Colombia. patuis@universia.net.co

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es el problema de salud reproductiva femenina mas importante y una enfermedad prevenible de alta significación en salud pública en el mundo (1-4). De acuerdo a los estudios realizados por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), se estima que en el año 2003 se produjeron 5.000.000 de casos nuevos de cáncer en mujeres, de los cuales 500.000 eran de cuello uterino (5); el 80% de esas neoplasias ocurrieron en países en vías de desarrollo (6). El cáncer junto con las enfermedades cardiovasculares y la violencia son las principales causas de mortalidad en Colombia (7), donde el cáncer de cuello uterino presenta una tasa de incidencia de 35/100.000 mujeres-año, constituyéndose en una de las más altas del mundo (8). Esta enfermedad, antes de presentar manifestaciones clínicas, puede detectarse con técnicas sencillas, poco invasivas y de bajo costo (9). Dentro de dichas técnicas se encuentran aceptadas la citología cervicouterina, la colposcopia y el estudio histopatológico de muestras obtenidas por biopsia. En el área urbana de Colombia la cobertura de la población, con estas pruebas, se encuentra sólo alrededor del 69% (10), a pesar del descenso demostrado sobre la mortalidad y la morbilidad en otros países (11,12). A pesar de anterior su rendimiento se ha discutido (36), por tanto creemos que el rendimiento de estas técnicas en el diagnóstico de cáncer puede incrementarse, además en la población santandereana no se encuentran estudios que permitan conocer la asociación entre los hallazgos de los exámenes de tamizado y la presencia de esta patología. Por esta razón, el objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de algunas alteraciones patológicas en la citología, colposcopia y biopsia, y establecer su asociación con el diagnóstico final de carcinoma escamo-celular invasor de cuello uterino, para así determinar cuales de estas alteraciones están asociados en forma positiva y negativa al diagnóstico de cáncer, para así mejorar el rendimiento de estas pruebas en el diagnóstico con la implementación de dichos indicadores.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño, población de estudio y aspectos éticos

Se realizó un estudio de corte transversal. La población fue seleccionada de las mujeres usuarias de la Liga de Lucha Contra el Cáncer en Santander (LLCCS). Se revisaron las historias de todas las pacientes a quienes se les realizó citología cervicouterina durante enero de 2002 a diciembre de 2003, posteriormente se seleccionaron las clasificadas citológicamente con alteraciones patológicas en el cuello uterino; se excluyeron las

pacientes sin seguimiento en la institución y sin datos sociodemográficos y se incluyeron en el estudio todas las demás pacientes. Se recogió la información utilizando un formato diseñado para este objetivo. Se empleo como método de clasificación de los informes el sistema Bethesda (13). Se verifico la calidad de la información realizando revisiones seriadas de la base de datos cada 100 individuos, además de la comparación con las estadísticas de la LLCCS (35).

La realización de este proyecto recibió aprobación de las directivas de la LLCCS y se catalogó como una investigación sin riesgo, de acuerdo con las disposiciones legales vigentes.

Variables

Las variables exploradas se dividieron en 4 secciones: **Identificación:** Edad: en años cumplidos al momento de la toma de la citología. Lugar de procedencia: municipio de procedencia. Ciclos menstruales: numero de ciclos al año. Factores ampliamente reconocidos como la infección por VPH, los antecedentes sexuales y otros no se evaluaron. **En la citología:** ASCUS: atipias de células escamosas de significado indeterminado; AGUS: atipias de células glandulares de significado indeterminado; inflamación; hemorragia; flora: normal o anormal, anormal dada por: hongos, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomona vaginalis*, y herpes; lesión intraepitelial escamosa (LIE) de bajo grado; LIE de alto grado; carcinoma escamo-celular invasor y lesión glandular. **En la colposcopia:** se dividieron en normal, inflamatorio, NIC, carcinoma invasor. También se incluyeron las observaciones: la unión escamocolumnar es completamente visible, la alteración no es completamente visible. Además del sitio de la biopsia ya fuere exocérvis, endocérvis, unión escamo/columnar, cono, endometrio y otro. **En la histopatología:** cervicitis, metaplasia escamosa.

Análisis estadístico

Para la búsqueda de asociaciones se realizo inicialmente un análisis univariado en el que se tomo como variables independientes las descritas anteriormente y como variable dependiente el diagnóstico histopatológico de cáncer escamocelular invasor. Se utilizaron como pruebas estadísticas para establecer asociación: χ^2 y la prueba exacta de Fisher en las variables nominales, y t de student en las variables continuas. Se asumió un nivel de significación de 0,05. Se determinaron Razones de Prevalencias (RP). Con los datos recolectados se ensamblaron tablas de contingencia para cada una de las variables estudiadas, como se indica a continuación:

Observados	Expuestos		
	Sí	No	Total
Enfermos	A	B	M1=A+B
Sanos	C	D	M0=C+D
Total	N1=A+C	N0=B+D	T

Siendo: A, B, C, D = número de sujetos en cada grupo. N1, N0 = número total de expuestos/no expuestos. M1, M0 = número total de enfermos/sanos. T = total de sujetos.

La asociación entre enfermedad y exposición se expreso por medio de la RP que se calculo a partir de la tabla de contingencia. En nuestro trabajo utilizamos la RP ya que no proporciona un valor sobreestimado de la asociación entre el factor y la enfermedad (especialmente en enfermedades no esporádicas) como lo hace el Odds Ratio.

$$RP = \frac{\frac{A}{N1}}{\frac{B}{N0}} = \frac{A \cdot N0}{B \cdot N1} = \frac{A \cdot (B + D)}{B \cdot (A + C)}$$

Se estimó el Intervalo de Confianza (IC) de RP con una probabilidad del 95% por el método de aproximación basado en pruebas (χ^2): La fórmula aplicada a la tabla de contingencia es:

$$\chi = \frac{A - \frac{M1 \cdot N1}{T}}{\sqrt{\frac{M1 \cdot M0 \cdot N1 \cdot N0}{(T-1) \cdot T^2}}}$$

Entonces el IC de RP se calcula como:

$$RP^{1 \pm \frac{Z}{\chi}}$$

Posteriormente se realizó un análisis multivariado de las distintas variables que se asociaron inicialmente con el diagnóstico final de cáncer escamo-celular invasor por medio de regresión binomial. Para el manejo estadístico de los datos se utilizó el programa Epi Info versión Abril 2004 (CDC, USA) (14), el programa Win Episcope Versión 2.0 (University of Edinburgh) (15) y el programa STATA Versión 8.0.

RESULTADOS

La edad de las mujeres incluidas en el estudio vario entre 17 y 87 años con una mediana de 38 años. Las pacientes estudiadas provenían de Bucaramanga el 55,9%, de Floridablanca el 10,1%, de Girón 6,4%, de otros municipios de Santander el 18,1%, y de poblacio-

TABLA 1. Características sociodemográficas/cáncer escamo-celular invasor

Sociodemografia	Pacientes con cáncer	Pacientes sin cáncer	RP (IC 95%)	P
Edad ¹	53 (43-59)	38 (30-45)	1,07 (1,03-1,11)	0,0001
Menopausia	7 63,6%	63 14,2%	7,62 (2,02-28,72)	0,003

¹ Edad Mediana en años, () 25% y 75%.

nes fuera del departamento el 9,5%. El 51,1% presentaban ciclos regulares, el 33,5% presentaban ciclos irregulares, y el 15,4% eran menopáusicas. La tabla 1 muestra la asociación de las anteriores características con el diagnóstico final de cáncer escamo-celular invasor.

Diagnóstico citológico

Se estudiaron 454 informes con anomalías epiteliales correspondientes al mismo número de mujeres, se determinaron los valores de las asociaciones de las variables citológicas y el diagnóstico final de cáncer tabla 2.

Diagnóstico colposcópico

Se estudiaron 454 informes colposcópicos correspondientes al mismo número de mujeres, se muestran las asociaciones de las variables de estos informes y el diagnóstico final de cáncer escamocelular invasor en la tabla 3.

Diagnóstico histopatológico

Se encontró que este examen fue realizado en el 76,2% (346 pacientes) de los casos en forma inicial (menos de 30 días de la toma de la citología), posteriormente se realizó en los casos restantes (en periodos de tiempo de 30 a 90 días); los valores de las asociaciones de los diagnósticos histopatológicos y cáncer escamocelular invasor se observan en la tabla 4.

Las asociaciones significativas del análisis multivariado de las variables con significancia en el estudio univariado se muestran en la tabla 5.

DISCUSIÓN

El cáncer de cuello uterino es un problema creciente en países en vía de desarrollo, a pesar que desde hace años se cuenta con estrategias de tamizaje para su identi-

TABLA 2. Diagnósticos citológicos/Cáncer escamo-celular invasor

Diagnóstico citológico		Pacientes con cáncer	Pacientes sin cáncer	RP	IC 95%		p
					Min	Max	
ASCUS	Sí No	1 10	123 320	0,26	0,04	1,76	0,15
AGUS	Sí No	1 11	86 356	0,34	0,05	2,36	0,09
Inflamación	Sí No	7 4	194 249	2,20	0,65	7,47	0,19
Hemorragia	Sí No	10 1	87 356	36,80	10,63	127,40	< 0,01
Herpes	Sí No	1 4	10 228	4,76	0,75	30,43	0,09
LIE bajo grado	Sí No	1 11	202 240	0,10	0,02	0,53	< 0,01
LIE alto grado	Sí No	3 8	73 370	1,86	0,51	6,78	0,27
CA invasor	Sí No	5 6	1 442	62,22	33,32	116,20	< 0,01
Lesión glandular	Sí No	1 10	1 443	27,58	10,41	73,07	0,02

ASCUS: Atipias Celulares de Significado no determinado; AGUS: Atipias Glandulares de significado no determinado; LIE: Lesiones Intra-Epiteliales; CA: Cáncer.

TABLA 3. Diagnósticos colposcópicos/Cáncer escamo-celular invasor

Diagnóstico colposcópico		Pacientes con cáncer	Pacientes sin cáncer	RP	IC 95%		p
					Min	Max	
Normal	Sí No	10 1	381 62	1,95	0,27	14,06	0,19
Inflamatorio	Sí No	1 11	158 284	0,15	0,03	0,88	0,01
NIC	Sí No	1 10	218 225	0,11	0,02	0,57	0,01
CA Invasor	Sí No	10 1	4 439	314,30	162,20	609	<0,01
Unión E/C visible	Sí No	11 5	136 302	4,59	1,82	13,06	<0,01
Lesión visible	Sí No	10 5	192 247	2,49	0,89	6,92	0,07
Sitio de biopsia	—	—	—	—	—	—	0,05

NIC: Neoplasia Intra-epitelial Cervical; CA: Cáncer; E/C: Escamo Columnar.

TABLA 4. Diagnósticos histopatológicos/Cáncer escamo-celular invasor

Diagnóstico histopatológico		Pacientes con cáncer	Pacientes sin cáncer	RP	IC 95%		p
					Min	Max	
Cervicitis	Sí	1	156	0,19	0,03	1,16	0,011
	No	10	287				
Metaplasia escamosa	Sí	1	172	0,14	0,02	0,75	<0,01
	No	11	270				

ficación (1,23), en el tamizaje y diagnóstico definitivo se utilizan pruebas como la citología, la colposcopia y el estudio histopatológico de biopsia, el rendimiento de estas pruebas a sido discutido en varias ocasiones, como el caso de la citología donde según estimados se considera que su sensibilidad se encuentra entre el 20 al 30 por ciento y su especificidad entre el 80 al 90 por ciento (36), con el fin de mejorar estos parámetros de rendimiento fue diseñado este estudio, se buscaron indicadores que muestren una mayor (positivos) o una menor (negativos) factibilidad de estar ante la presencia de un caso de cáncer escamocelular invasor de cuello uterino. Al comparar la presencia de cáncer en las distintas edades se encontró que la media de esta variable en pacientes sin cáncer es inferior a la media de pacientes con cáncer, mostrando una asociación estadísticamente significativa e independiente, entre la presencia de cáncer y mayor edad de las pacientes, lo cual es universalmente reconocido (16-19).

Teniendo en cuenta la variable de ciclos menstruales se encontró una fuerte asociación entre la presencia de menopausia y la presencia de cáncer, dato que es fácilmente justificable debido a la correlación entre esta con la mayor edad de las pacientes (24).

Al analizar los datos del informe citológico no se encontró asociación de los diagnósticos de ASCUS, AGUS, Inflamación, LIE de alto grado con el diagnóstico final de cáncer. Por otro lado, diagnósticos como el de cáncer invasor, hemorragia, presencia de herpes (la demás flora estudiada no se encontró asociación significativa) y lesión glandular se asociaron positivamente con el diagnóstico final de cáncer y diagnóstico como LIE de bajo grado se asociaron en forma negativa con el diagnóstico final de cáncer.

El hecho de la fuerte asociación encontrada entre el diagnóstico de cáncer en citología y su diagnóstico final confirma el paralelismo de esta prueba en la identificación de este tipo de patología (25,26).

En cuanto a los informes colposcópicos se encontró que los diagnósticos: cuello uterino normal, y lesión visible no se asociaron significativamente con la presencia de cáncer en el diagnóstico final. Este dato es relevante ya que el hecho de que la lesión sea visible es un parámetro importante en la práctica clínica, para que el médico tratante no realice otros estudios confirmatorios (27-

TABLA 5. Análisis multivariado de las variables con asociación estadísticamente significativa

Variable	RP	IC 95%		p
		Min	Max	
Edad	1,04	1,00	1,09	0,047
Hemorragia en la citología	14,21	1,71	117,81	0,014
Unión escamocolumnar visible	5,17	0,62	42,60	0,126
Unión escamocolumnar no definida	10,02	1,21	82,59	0,032
Carcinoma invasor en citología	6,21	2,46	15,63	<0,01

29). Por lo tanto el hecho de no encontrar lesión visible no debe constituir un criterio para la exclusión de pacientes candidatas a la realización de otros estudios que pudieran confirmar posible patología neoplásica sospechada.

Diagnósticos como el de cáncer invasor, unión escamo columnar visible se asociaron positiva y significativamente con la presencia de cáncer en el diagnóstico final de estas pacientes. Estos datos confirman la asociación del diagnóstico sospechado por colposcopia con el diagnóstico confirmado final. Además, se encontró que tener una lesión visible se asocio con el diagnóstico final de cáncer (30-32). Por todo lo anterior, se puede concluir que si bien sus distintos diagnósticos están asociados a la presencia final de cáncer, es una prueba dependiente de observador.

Otros diagnósticos, como el de inflamación y el de neoplasia intracervical (NIC), mostraron asociación negativa con el diagnóstico final.

Cabe resaltar que el sitio anatómico del cuello uterino en el cuál fue realizada la biopsia mostró una asociación significativa con la detección final de cáncer, hecho que sugiere la alta responsabilidad del ginecólogo encargado de hacer la biopsia colpodirigida en la detección final de este tipo de neoplasia (33). En los informes histopatológicos se encontró que la presencia de cervicitis no se asociaba con el diagnóstico final de cáncer, mientras el diagnóstico de metaplasia escamosa lo hacia en forma negativa.

Finalmente se concluye que existen asociaciones positivas y negativas de las alteraciones patológicas encontradas en la citología, la colposcopia y el estudio

histopatológico de biopsia con el diagnóstico final de cáncer escamo-celular invasor, demostrando así su utilidad. Su presencia puede ayudar a inferir o descartar un diagnóstico de cáncer escamo-celular de cuello uterino. Los métodos diagnósticos actualmente utilizados son eficaces. Pero se debe mejorar su rendimiento con la utilización de indicadores como los anteriormente nombrados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kiviat NB, Koutsky LA. Do our current cervical cancer control strategies still make sense? *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 317-8.
2. Salmerón J, Lazcano EC, Hernández M. Programa de Detección Oportuna de Cáncer en instituciones de seguridad social. Una alternativa organizacional. *Rev Inst Nal Cancerol (Mex)* 1996; 42: 159-65.
3. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effects of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999; 318: 904-8.
4. Melnikow J, Nuovo J. Reducing mortality due to cervical cancer. PAPNET fails the test. *Arch Fam Med* 1999; 8: 56-7.
5. IARC International Agency For Research On Cancer. Cancer of the cervix. BIENNIAL REPORT 2002-2003. Disponible en: <http://www.iarc.fr>.
6. Brewster WR, Disaia PJ, Monk BJ, Ziogas A, Yamada SD, Anton-Culver H. Young age as a prognostic factor in cervical cancer: results of a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1464-7.
7. Departamento administrativo nacional de estadística DANE. Estadísticas vitales 2003. Disponible en: http://www.dane.gov.co/inf_est/vitales.htm.
8. Instituto Nacional de Cancerología. Registro institucional de cáncer del instituto nacional de cancerología, Empresa social del estado. Resultados principales, año 2001. *Revista Colombiana de Cancerología* 2002; 6: 4-49.
9. Johannesson G, Geirsson G, Day N. The effect of mass screening in Iceland, 1965-74, on the incidence and mortality of cervical carcinoma. *Int J Cancer* 1978; 21: 418-25.
10. Lucumí DI, Gómez LF. Accesibilidad a los servicios de salud en la práctica de citología reciente de cuello uterino en una zona urbana de Colombia. *Rev Esp Salud Pública* 2004; 78: 367-77.
11. Benedet JL, Anderson HG, Matisic JP. A comprehensive program for cervical cancer detection and management. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1254-9.
12. Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL, Lawson HW, Kerlikowske K, Melnikow J, et al. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Engl J Med* 2003; 349: 1501-9.
13. Kurman R.J, Solomon D. The Bethesda System for reporting cervico/vaginal cytologic diagnosis: definitions, criteria, and explanatory notes for terminology and specimen adequacy. New York: Springer-Verlag; 1994.
14. CDC. Division of Public Health Surveillance and Informatics, Epi Info™ Version 3.2.2. Disponible en: <http://www.cdc.gov/epiinfo/>.
15. Departament of Animal Husbandry of Wagenigen Agricultural University (The Netherlands), Royal (Dick) School of Veterinary Studies of the University of Edinburgh and the Aragon Government. Win Episcope Version 2.0. Disponible en: http://eie.unizar.es/RATIO/soft_sp.htm.
16. Cisneros MT, Espinosa R, Pineda BE, González A. Mortalidad por cáncer de la mujer mexicana. *Salud Publica Mex* 1987; 29: 299-312.
17. Escandón-Romero C, Benítez-Martínez MG, Navarrete-Espinoza J, Vázquez-Martínez JL, Martínez-Montañez OG, Escobedo-de la Peña J. Epidemiología del cáncer cervico-uterino en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud Publica Mex* 1992; 34: 607-14.
18. Sierra R, Parkin DM, Leiva GM. Cancer in Costa Rica. *Cancer Res* 1989; 49: 717-24.
19. Brisson J, Morin C, Fortier M, Roy M, Bouchard C, Leclerc J, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low- and high-grade lesions. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 700-10.
20. Johnston GM, Boyd CJ, MacIsaac MA. Community-based cultural predictors of Pap smear screening in Nova Scotia. *Can J Public Health* 2004; 95: 95-8.
21. Yoshikawa H, Nagata C, Noda K, Nozawa J, Yajima A, Sekiya S, et al. Human papillomavirus infection and other risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in Japan. *Br J Cancer* 1999; 80: 621-4.
22. Schmolling Guinovart Y, Barquín Solera JJ, Zapata Ingelmo A, Merino Segovia R, Rodríguez Martínez B, León González E. Anomalías citológicas de cérvix y lesiones precancerosas subsecuentes en un área sanitaria. *Aten Primaria* 2002; 29: 223-9.
23. Waggoner SE. Cervical Cancer. *Lancet* 2003; 361: 2217-25.
24. Saminathan T, Lahoti C, Kannan V, Kline TS. Postmenopausal squamous-cell atypias: a diagnostic challenge. *Diagn Cytopathology* 1994; 11: 226-30.
25. Anorlu RI, Abdul-Kareem FB, Abudu OO, Oyekan TO. Cervical cytology in an urban population in Lagos, Nigeria. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23: 285-8.
26. Ordoñez M. Vaginal citology. Prevention and good health. *Survey. Profamilia* 1995; 12: 59-72.
27. Belinson JL, Pretorius RG, Zhang WH, Wu LY, Qiao YL, Elson P. Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 441-4.
28. Huh WK, Cestero RM, Garcia FA, Gold MA, Guido RS, McIntyre-Seltman K, et al. Optical detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in vivo: results of a 604-patient study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1249-57.
29. Basu PS, Sankaranarayanan R, Mandal R, Roy C, Das P, Choudhury D, et al. Visual inspection with acetic acid and cytology in the early detection of cervical neoplasia in Kolkata, India. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 626-32.
30. Denny L, Kuhn L, Pollack A, Wright TC Jr. Direct visual inspection for cervical cancer screening: an analysis of factors influencing test performance. *Cancer* 2002; 94: 1699-707.
31. Lonky NM, Mann WJ, Massad LS, Mutch DG, Blanco JS, Vasilev SA, et al. Ability of visual tests to predict underl-

- ying cervical neoplasia. Colposcopy and speculoscopy. J Reprod Med 1995; 40: 530-6.
32. Bhatla N, Mukhopadhyay A, Joshi S, Kumar A, Kriplani A, Pandey RM, et al. Visual inspection for cervical cancer screening: evaluation by doctor versus paramedical worker. Indian J Cancer 2004; 41: 32-6.
33. Schumann JI, O'Connor DM, Covell JL, Greening SE. Pap smear collection devices: technical, clinical, diagnostic and legal considerations associated with their use. Diagn Cytopathol 1992; 8: 492-503.
34. García E, Díaz JA, Melo MA, Parra FA, Latorre JF. Alteraciones citológicas, colposcópicas e histopatológicas del cuello uterino en una población colombiana. En el XXXV Congreso Nacional de Patología, Cartagena de Indias Colombia 2004.
35. Uribe CY. Cáncer de cuello uterino en la liga santandereana de lucha contra el cáncer. Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología, Colombia. 2004.
36. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. Am J Epidemiol 1995; 141: 680-9.