

Aspectos clínicos de las lesiones precursoras y del cáncer de cérvix

A. Torné

Profesor Asociado de Ginecología y Obstetricia. Sección de Ginecología Oncológica. Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y Neonatología (ICGON). Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona.

CONCEPTO DE LESIÓN PREMALIGNA DEL CUELLO UTERINO Y CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES INTRAEPITELIALES. NOMENCLATURA

La neoplasia cervical invasiva se inicia como una lesión intraepitelial (premaligna) en la zona de metaplasia escamosa, localizada en la unión de los epitelios escamoso y cilíndrico del cérvix. Microscópicamente estas lesiones premalignas o preinvasivas se caracterizan por la desdiferenciación o atipia de las células epiteliales, del estrato basal en las lesiones iniciales más leves y con afectación progresiva ascendente de todo el espesor epitelial en las lesiones más avanzadas.

Tras constatar la presencia de epitelio atípico en los márgenes del carcinoma invasor¹ se introdujo el concepto de "carcinoma *in situ*"². Durante años se utilizaron numerosos términos referidos a lesiones con alteraciones celulares de menor grado y significado pronóstico incierto. Papanicolaou en 1949 propuso el término displasia y Reagan en 1953 difundió esta denominación para las lesiones que no involucran todo el espesor epitelial y que mantienen cierto grado de estratificación normal³.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en los años 60, clasificó a las lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino en dos entidades: a) displasia: parte del epitelio escamoso cervical que contiene células con grados variables de atipia, dividiéndola en displasia leve, moderada y grave, y b) carcinoma *in situ*: ausencia total de diferenciación epitelial con características histológicas propias del carcinoma pero sin signos de invasión⁴.

El sistema dualista "displasia/carcinoma *in situ*" fue abandonado a principios de los años 70 al considerar que las alteraciones preneoplásicas formaban parte de un fenómeno unitario y un espectro continuo de lesiones con capacidad de progresar neoplasia cervical intraepitelial o CIN (grados 1, 2 y 3 correspondientes a displasia leve, moderada y

grave o carcinoma *in situ*)⁵. Esta terminología sigue vigente actualmente para describir los hallazgos histológicos.

La necesidad de mejorar el sistema de clasificación citológico llevó en 1989 a la introducción del sistema Bethesda, revisado y modificado en 2001 (tabla 1)⁶.

La fuerte asociación entre lesiones precancerosas y virus del papiloma humano (VPH) motivó que los cambios citopáticos producidos por infecciones subclínicas se clasificasen como *low grade squamous intraepithelial lesion* o lesiones intraepiteliales de bajo grado (L-SIL), conjuntamente con las lesiones de displasia leve o CIN-1. Por otro lado, las lesiones de CIN-2 (displasia moderada) y CIN-3 (displasia severa/carcinoma *in situ*) se clasificaron conjuntamente como *high grade squamous intraepithelial lesion* o lesiones intraepiteliales de alto grado (H-SIL) dado que constituyen un grupo homogéneo en cuanto al potencial de progresión. Este sistema incluyó también las lesiones intraepiteliales del epitelio glandular o adenocarcinoma *in situ* y reconoció la existencia de atipias de significado incierto, en las que la valoración morfológica no permite una correcta categorización como lesiones premalignas o reactivas. Dichas atipias se describen tanto en células escamosas (ASC) subdivididas en atipias de significado incierto (ASC-US) y atipias que no permiten descartar H-SIL (ASC-H) como en células glandulares (AGC).

Biológicamente las lesiones de CIN-2 y 3 son lesiones pre-neoplásicas con un alto riesgo de progresar a carcinoma invasor y por tanto tributarias de tratamiento. Por el contrario, las lesiones de la CIN-1 con mucha frecuencia constituyen la expresión de una infección transitoria producida por el VPH con una tasa de regresión espontánea del 60-80%. En la figura 1 se reflejan las distintas clasificaciones y su relación⁷.

COLPOSCOPIA EN EL DIAGNÓSTICO DE LESIONES PREMALIGNAS

Dado que la citología es una técnica de cribado, cualquier resultado anormal requiere confirmación diagnóstica. La colposcopia es el único método capaz de identificar y va-

Correspondencia: A. Torné
Ginecología y Obstetricia.
Hospital Clínic.
c/ Villarroel, 170
08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: aureli@comb.es

Tabla 1. Clasificación citológica, Bethesda 2001**Idoneidad de la muestra**

Satisfactoria para evaluación (señalar la presencia o ausencia de células endocervicales o

Insatisfactoria para valoración (especificar el motivo)

Muestra rechazada o no procesada (especificar el motivo)

Muestra procesada y examinada, pero insatisfactoria para valoración de anomalías epiteliales debido a.... (especificar el motivo)

Categorización general (opcional)

Negativa para lesión intraepitelial o malignidad

Células epiteliales anormales

Otras

Interpretación/resultado*Negativa para lesión intraepitelial o malignidad*

Organismos

*Trichomonas vaginalis*Hongos morfológicamente compatibles con *Candidas*

Flora sugestiva de vaginosis bacteriana

Bacterias morfológicamente compatibles con *Actinomyces*

Cambios celulares compatibles con virus del herpes simple

Otros hallazgos no neoplásicos (opcional)

Cambios celulares reactivos asociados a

Inflamación (incluye reparación típica)

Radiación

Dispositivo intrauterino

Células glandulares post-histerectomía

Atrofia

Células epiteliales anormales

Células escamosas

Células escamosas atípicas (ASC) de significado indeterminado (ASC-US) no puede excluir lesión escamosa intraepitelial de alto grado (ASC-H)

Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (L-SIL). Incluye: cambios por virus del papiloma humano/displasia leve/neoplasia cervical intraepitelial (CIN)-1

Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (H-SIL). Incluye: cambios por displasia moderada y severa, carcinoma *in situ*, CIN-2 y CIN-3

Carcinoma escamoso

Células glandulares

Células glandulares atípicas (AGC) (especificar endocervical, endometrial o sin especificar)

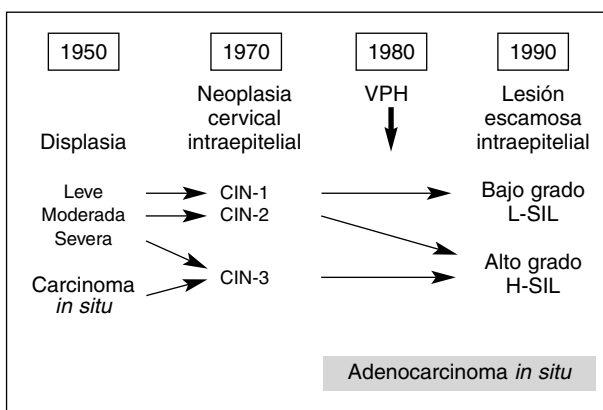
Células glandulares atípicas, posible neoplasia (especificar endocervical o sin especificar)

Adenocarcinoma *in situ* endocervical (AIS)

Adenocarcinoma

Otros

Células endometriales en la mujer de 40 años

Lectura automatizada y técnicas auxiliares (incluir si precisa)**Notas didácticas y sugerencias (opcional)****Figura 1.** Evolución del conocimiento de las lesiones precancerosas del cuello uterino. CIN: neoplasia cervical intraepitelial; L-SIL: lesiones intraepiteliales de bajo grado; H-SIL: lesiones intraepiteliales de alto grado; VPH: virus del papiloma humano.

lorar las características de la lesión (tamaño, bordes, contornos, localización y extensión) seleccionando las lesiones más significativas y realizar biopsias dirigidas. Es

imprescindible identificar la unión escamoso-cilíndrica y la zona de transformación, y en aquellos casos en los que ésta no sea visible la colposcopia debe considerarse no satisfactoria y debe estudiarse el canal endocervical. La colposcopia también permite realizar un examen exhaustivo de todo el tracto genital inferior (vulva, vagina y periné) y diagnosticar lesiones multicéntricas. La adecuada correlación de los resultados de la colposcopia, la citología y la biopsia permitirán establecer un plan terapéutico⁷.

CONDUCTA ANTE UNA CITOLOGÍA ANORMAL

Atipia de células escamosas de significado indeterminado

Entre el 0,5 y el 5% de todas las citologías resultan ser ASC-US. El estudio definitivo demuestra menos del 20% de lesiones intraepiteliales en estos casos y la selección de los mismos representa un reto sociosanitario. Se admiten tres opciones válidas⁸: a) colposcopia y biopsia dirigida si existe lesión; b) control mediante citología (2 citologías repetidas, a los 6 y 12 meses; si ambas son negativas, se remite a la mujer al programa de cribado, y ante una segunda

citología con ASC-US o SIL se le realizará una colposcopia, y c) determinación del ADN del VPH y colposcopia selectiva en los casos positivos. El elevado valor predictivo negativo permite descartar con seguridad una lesión intraepitelial y remitir a cribado rutinario a los casos con resultado negativo en la prueba del VPH.

Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado

La conducta en las mujeres con una citología que revela la presencia de L-SIL es controvertida, dado que aproximadamente el 70% presentarán una regresión espontánea, un 15% persistirán y otro 15% mostrarán una lesión más grave (progresión o infradiagnóstico)⁹. En general, se aceptan dos posibilidades: a) seguimiento citológico a los 6 y 12 meses, especialmente en menores de 25 años, dado que con frecuencia las L-SIL son la expresión de una infección transitoria por el VPH con posterior negativización de las citologías, y b) colposcopia inmediata y eventual biopsia (valorar el beneficio de descartar una lesión más avanzada frente al inconveniente de realizar sobrediagnóstico y sobretratamiento en pacientes con muy bajo riesgo de que la lesión derive en cáncer)¹⁰.

Atipia en células escamosas sugestivas de lesión de alto grado, lesión escamosa intraepitelial de alto grado, carcinoma escamoso, células glandulares atípicas y adenocarcinoma *in situ* o adenocarcinoma

En todas estas circunstancias debe realizarse una colposcopia con biopsia dirigida, dada la elevada probabilidad de confirmar la presencia de una lesión significativa o un carcinoma microinvasivo. Además, en los casos con AGC o adenocarcinoma debe estudiarse el endocérnix y en ocasiones el endometrio⁷.

TRATAMIENTO DE LAS LESIONES INTRAEPITELIALES Y CONTROL POSTRATAMIENTO

La conización cervical con bisturí frío fue el primer tratamiento conservador de las lesiones precancerosas cervicales. En las décadas de los años 70 y 80 se introdujeron tratamientos destructivos como la electrocoagulación, la crioterapia o el láser de CO₂. La principal limitación de estos métodos estriba en la imposibilidad de realizar un estudio histológico definitivo de la lesión y, por consiguiente, en la destrucción de un pequeño porcentaje de carcinomas microinvasores no sospechados. Por tanto, cualquier tratamiento destructivo debe cumplir las siguientes condiciones: lesión poco extensa, totalmente visible mediante colposcopia, y ausencia de extensión endocervical confirmada mediante biopsia o cepillado. Aun así, la electrocoagulación está actualmente abandonada y la crioterapia no debería utilizarse nunca en lesiones de CIN-2-3 ya que la profundidad de la destrucción no alcanza los fondos glandulares comúnmente afectados¹¹.

A principios de los años 90 se introdujo la conización electroquirúrgica con asa diatérmica y actualmente este procedimiento ha desplazado a cualquier sistema de trata-

miento conservador y es el método escisional de elección. Las principales ventajas son: su facilidad (puede realizarse con anestesia local de forma ambulatoria), la excelente cicatrización que mantiene visible la unión escamo-cilíndrica en prácticamente el 90% de los casos y su bajo coste. Con esta técnica puede realizarse una exéresis simple de la zona de transformación (LLETZ) o una exéresis cónica, con doble escisión del exocérnix y endocérnix (en sombrero de copa)⁷.

Tras una conización con asa por CIN-2-3 entre el 5 y el 30% de los casos presentan una enfermedad residual o recurrente. La afectación de los márgenes de resección, especialmente el endocervical, constituye un factor de riesgo de recidiva. Sin embargo, dado que en más del 60% de los casos con márgenes afectos no se observa una lesión residual, esta circunstancia no debe motivar un retratamiento sistemático^{12,13}.

El control o seguimiento postratamiento de las pacientes tratadas tiene por objeto detectar la posible existencia de una lesión residual o recurrente. La mayoría de los protocolos incluyen la práctica de citologías periódicas con o sin colposcopia. Últimamente, distintos estudios han demostrado la utilidad de los test del VPH en la predicción de la recidiva, con un valor predictivo negativo próximo al 100%¹⁴⁻¹⁸. Recientemente un documento de consenso realizado por varias Sociedades Científicas y publicado en España aconseja realizar una citología, una colposcopia y un test de ADN del VPH a los 6 meses del tratamiento⁷. Las mujeres en las que persiste el VPH después de cumplido el tratamiento deben realizar un control más exhaustivo con el fin de detectar precozmente la posible recurrencia. Por el contrario, las mujeres con citología y test para el VPH negativos deben considerarse de muy bajo riesgo y pueden continuar con el cribado rutinario.

CÁNCER DE CÉRVIX, EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de cérvix uterino causa el 6% de todas las neoplasias malignas entre las mujeres y es el segundo cáncer más frecuente en el mundo (unos 500.000 nuevos casos/año y 200.000 muertes anuales)¹⁹. En los últimos 50 años las campañas de detección precoz mediante cribado citológico han permitido el diagnóstico de lesiones precursoras y la disminución del 70% de la mortalidad ajustada por edad para dicha neoplasia. Ello justifica que en los países desarrollados el cáncer cervical sólo represente el 3,6% de los nuevos casos de cáncer, con un riesgo acumulado (edades 0-64) del 0,8%²⁰. A pesar de todo, actualmente en la Unión Europea dicho cáncer sigue siendo el cuarto en incidencia (26.500 nuevos casos anuales) tras las neoplasias de mama, colon-recto y endometrio, y el séptimo en mortalidad (12.800 fallecimientos anuales) tras las neoplasias de mama, colon-recto, pulmón, estómago, ovario y páncreas²¹.

En España el cáncer de cuello uterino afecta anualmente a unas 2.100 mujeres y causa unas 750 muertes. Los datos españoles procedentes de 10 registros poblacionales ofrecen una tasa media de incidencia ajustada por edad del 7,6

Tabla 2. Clasificación histológica de las neoplasias de cérvix**Tumores escamosos**

Carcinoma escamoso o epidermoide

Queratinizante

No queratinizante

Verrucoso

Tumores glandularesAdenocarcinoma *in situ*

Adenocarcinoma tipo endocervical

Adenocarcinoma endometriode

Adenocarcinoma de células claras

Otros tumores epiteliales

Carcinoma adenoescamoso

Carcinoma adenoide quístico

Carcinoma de células pequeñas

Carcinoma indiferenciado

Según la diferenciación celular los tumores se catalogan en: grado 1 (bien diferenciado), grado 2 (moderadamente diferenciado), grado 3 (pobremente diferenciado).

por 100.000 mujeres al año, con una amplia variación regional (elevada incidencia en Mallorca [12,05] y Tarragona [9,03] y muy baja en Navarra [3,74] y Cuenca [3,36])²². La tasa media de mortalidad ajustada por edad es del 2,2 por 100.000 mujeres al año. Aunque España se sitúa entre los países de Europa con menor incidencia y mortalidad, datos recientes indican una clara tendencia a aumentar dicha incidencia junto con Finlandia, Eslovenia y Eslovaquia²¹.

ASPECTOS CLÍNICOS DEL CÁNCER DE CÉRVIX

Clínicamente se presenta en forma de tumor exofítico (65%) o endofítico-ulcerativo (35%) con un aspecto friable-sangrante, indurado-pétreo o en forma de masas necróticas. Cuando el crecimiento expansivo es de predominio endocervical con aparente normalidad del exocervix se denomina *barrel*. La edad de máxima incidencia se sitúa entre los 45-50 años. El síntoma principal de las lesiones invasivas es el sangrado vaginal anormal (coitrorragia, me-

trorrágia, rodorra). Cuando existe una enfermedad avanzada la paciente suele referir dolor o molestias pélvicas, ciatálgia, sintomatología urinaria o rectal y eventualmente edema en las extremidades inferiores.

El diagnóstico definitivo requiere un estudio histológico (biopsia exocervical o endocervical). La conización está indicada si la biopsia dirigida es incapaz de confirmar invasión o para definir el grado de microinvasión. Las principales indicaciones de conización son: lesión intraepitelial, carcinoma *in situ*, atipia en AGC, adenocarcinoma *in situ* o sospecha de microinvasión. La conización con bisturí frío se ha abandonado progresivamente a favor de métodos más conservadores basados en la electrocirugía, como la conización con asa diatérmica. Independientemente de la técnica, es importante evitar la fragmentación de la pieza, o la excesiva lesión térmica que dificulta la correcta valoración histológica²³.

El tipo histológico más frecuente es el carcinoma escamoso (80%). La tabla 2 expone la clasificación histológica simplificada.

Tabla 3. Estadificación del cáncer de cuello uterino. Clasificación FIGO**Estadio I: carcinoma estrictamente limitado al cérvix**

Estadio IA: invasión del estroma con una profundidad máxima de 5 mm y no más de 7 mm en superficie

Estadio IA1: invasión inferior a 3 mm en profundidad y 7 mm en superficie

Estadio IA2: invasión superior a 3 mm pero inferior a 5 mm en profundidad e inferior a 7 mm en superficie

Estadio IB: lesiones clínicas limitadas al cuello uterino

Estadio IB1: lesiones clínicas inferiores a 4 cm de tamaño

Estadio IB2: lesiones clínicas mayores de 4 cm de tamaño

Estadio II: carcinoma que se extiende más allá del cérvix uterino, pero sin alcanzar la pared pélvica, o con afectación de la vagina pero sin llegar al tercio inferior

Estadio IIA: afectación de la vagina hasta dos tercios de la parte superior

Estadio IIB: afectación parametrial, pero sin llegar a la pared pélvica lateral

Estadio III: carcinoma extendido hasta la pared pélvica o hasta el tercio inferior de la vagina. Incluye todos los casos con hidronefrosis o con insuficiencia renal

Estadio IIIA: extensión al tercio inferior de la vagina

Estadio IIIB: extensión a la pared pélvica, hidronefrosis o insuficiencia renal

Estadio IV: carcinoma extendido más allá de la pelvis o que afecta la vejiga o el recto

Estadio IVA: propagación del tumor a órganos adyacentes a la pelvis

Estadio IVB: propagación a órganos distantes

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

La estadificación del cáncer de cérvix (tabla 3) según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)²⁴ se basa en la colposcopia, biopsia, conización, evaluación clínica, cistoscopia y rectosigmoidoscopia. Los estudios de imagen más complejos (tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear, tomografía por emisión de positrones) o los procedimientos quirúrgicos no intervienen en la estadificación, pero pueden ser útiles para diseñar las opciones terapéuticas.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CÉRVIX

El tratamiento primario del cáncer de cérvix puede ser quirúrgico (conservador o radical), radioterápico o quimiorradioterápico (incorporando quimioterapia radiosensibilizante). Existen diversos consensos y guías clínicas que permiten estandarizar el tratamiento en función del estadio^{24,25}.

El carcinoma microinvasivo estadio IA1 no presenta riesgo de extensión extrauterina (afectación linfática inferior al 1%), por lo que dependiendo de la edad y los deseos reproductivos puede realizarse una conización amplia con márgenes libres o una histerectomía extrafascial simple. En las pacientes con estadio IA2, dada la posible afectación ganglionar, está indicada la linfadenectomía pelviana e histerectomía radical abdominal (Wertheim-Meigs) o vaginal (intervención de Schauta). Ambos procedimientos pueden realizarse mediante laparoscopia. Las pacientes con estadio IB pueden tratarse tanto con radioterapia radical como con histerectomía radical y linfadenectomía (en manos expertas ambos procedimientos ofrecen una curación del 85 al 90% para pacientes con enfermedad poco voluminosa). En pacientes jóvenes se prefiere la cirugía como primera elección, ya que permite preservar la función ovárica y condiciona menos efectos secundarios sobre el tracto genital inferior y la función sexual que la radioterapia. En pacientes seleccionados con deseo gestacional y estadios IA2 y IB1 no voluminoso (menor de 2 cm) es posible conservar la función uterina realizando una traquelectomía radical y una linfadenectomía laparoscópica.

Las pacientes con enfermedad limitada al cérvix voluminosa (superior a 4 cm) o con afectación extracervical (estadios IIA bulky, IIB, III o IVA) deben tratarse con quimiorradioterapia concomitante (quimioterapia semanal con cisplatino 40 mg/m² + radioterapia externa 50 Gy, en fracciones de 180-200 Gy, durante 5-6 semanas, seguida de braquiterapia intracavitaria 30-40 Gy [dosis total 80-90 Gy en punto A y 55-60 Gy en punto B]).

La mayoría de las recurrencias tras el tratamiento primario con cirugía o quimiorradioterapia se producen en los 2 primeros años de seguimiento, y presentan un mal pronóstico, con una supervivencia media de 7 meses. En función del tratamiento previamente efectuado se realizará quimiorradioterapia, cirugía ultraradical exenterativa o quimioterapia paliativa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bajardi F. Symposium on malignant cervical lesions (nomenclature of the atypical epithelium). *Acta Cytol.* 1961;5:344-8.

2. Broders AC. Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. *J Am Med Assoc.* 1932;99:1670-4.
3. Reagan JW, Seidemann JL, Saracusa Y. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer.* 1953;6:224-5.
4. OMS. Rapport du groupe d'études sur la classification des tumeurs utérines. Geneve, 1968.
5. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 1990;75:131-3.
6. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002;287:2114-9.
7. Puig Tintoré LM, Cortés J, Castellsagué X, Torné A, Ordi J, De Sanjosé S, et al. Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol.* 2006;49 Supl 2:5-62.
8. Wright T Jr, Cox T, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA.* 2002;287:2120-9.
9. Schenck U. Management of the patient with an abnormal cervical smear. En: European guidelines for quality assurance in cervical screening. 2003. [Consultado el 20 de junio de 2006]. Disponible en: http://www.cancer-network.de/cervical/sp_index.htm
10. Smith JHF. Can the management of mild dyskaryosis be refined? *Cytopathology.* 2005;16:273-6.
11. Ferenczy A. Management of patients with high-grade squamous intraepithelial lesions. *Cancer.* 1995;76:1923-8.
12. Cox T. Management of cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet.* 1999;353:857-9.
13. Nuovo J, Melnikow J, Willan AR, Chan BK. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;68:25-33.
14. Zielinski GD, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Berkhof J, Snijders PJ, Risse EJ, et al. HPV testing can reduce the number of follow-up visits in women treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Gynecol Oncol.* 2003;91:67-73.
15. Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, Esteve R, Quinto L, Campo E, et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecol Oncol.* 2006;103:631-6.
16. Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, Esteve R, Quinto L, García S, et al. High-risk cervical epithelial neoplasia grade 1 treated by loop electrosurgical excision: follow-up and value of HPV testing. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;194:359.
17. Paraskevaidis E, Arbyn M, Sotiropoulos A, Diakomanolis E, Martin-Hirsch P, Koliopoulos G, et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 2004;30:205-11.
18. Davies P, Arbyn M, Dillner J, Kitchener HC, Meijer CJ, Ronco G, et al. A report on the current status of European research on the use of human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *Int J Cancer.* 2006;118:791-6.
19. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. *Cancer Incidence in five Continents.* Lyon: IARC Scientific Publications; 2002.
20. Ferlay F, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide.* IARC CancerBase N° 5. Version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004.
21. Bray F. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: Changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:677-86.
22. Puig-Tintoré LM, de Sanjosé S, Méndez C, Cortés X, Torné A, Roura E, et al. Situación actual del cribado del cáncer de cuello uterino en España. En: *El virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención.* 3ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología, EMISA SEE 2006.
23. European Cervical Cancer Screening Network. European guidelines for quality assurance in cervical screening [citado 17 de abril de 2006]. Disponible en: http://www.cancer-network.de/cervical/sp_index.htm
24. Benedet JL, Hacker NF, Ngan HYS, editors. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet.* 2000;70:207-312.
25. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – cervical cancer v.1.2007. Disponible en: www.nccn.org