



ARTÍCULO DE REVISIÓN

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO: ESTADO DEL ARTE

Epidemiology of cancer of the uterine cervix: state of the art

*Miguel Ángel Castro-Jiménez, M.D.**, *Lina María Vera-Cala, M.D., MSc***,
*Héctor Jaime Posso-Valencia, M.D., MSc****

Recibido: mayo 10/06 - Revisado: julio 17/06 - Aceptado: julio 25/06

RESUMEN

El objetivo de este artículo es describir el conocimiento actual en cáncer de cuello uterino desde una perspectiva epidemiológica. El carcinoma cervical invasivo es una enfermedad prevenible que afecta con mayor frecuencia a los países en desarrollo (83,1% de casos y 85,5% de muertes). El grado de lesión de una citología de base está asociado con el riesgo de desarrollar posteriormente esta enfermedad. El virus del herpes simple tipo 2 y otros agentes infecciosos han sido estudiados como posibles causas de esta enfermedad pero sólo algunos virus del papiloma humano (VPH) han demostrado cumplir los criterios de causalidad. Algunas características clínicas pueden afectar la supervivencia de las mujeres que padecen esta enfermedad.

Palabras clave: neoplasias de cuello uterino, epidemiología, pronóstico, virus del papiloma humano

SUMMARY

This review was aimed at summarising the current state of knowledge about cervical cancer using epidemiological information. Invasive cervical cancer is a potentially preventable disease involving a disproportionate burden in developing countries (83.1% of cases and 85.5% of deaths). Women's pap smear histories are related to the risk of subsequent cervical cancer. Herpes simplex virus type 2 and other infectious agents have been evaluated in causality studies related to cervical cancer; however, only some types of human papillomavirus have been shown to fulfill the criteria of causality. Clinical factors change survival rates.

Key words: cervical carcinoma, epidemiology, prognosis, human papillomavirus.

INTRODUCCIÓN

Aunque el cáncer invasivo de cuello uterino es una enfermedad potencialmente prevenible sigue siendo un problema de salud pública debido a que afecta con una frecuencia desproporcionada a los países menos desarrollados (83,1% de casos y 85,5% de muertes).^{1,2} Globalmente, esta entidad se diagnostica a 490.000 mujeres y causa 273.000 muertes anuales.² Los programas de tamizaje que introdujeron a la citología del cuello uterino como herramienta

* Candidato a Magíster en Epidemiología Departamento de Salud Pública. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Centro de Investigaciones Epidemiológicas UIIS. Carrera 32 No. 29-31. Telefax: (57-7)6345781. Móvil: (57)3156753127. Correo electrónico: mcastro2505@yahoo.es Bucaramanga. Colombia

** Magíster en Epidemiología. Profesor Auxiliar del Departamento de Salud Pública. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Carrera 32 No. 29-31. Telefax: (57)-7-6345781 Bucaramanga. Colombia.

*** Magíster en Epidemiología. Profesor Auxiliar. Dirección de Postgrados. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Carrera 5 No. 49-00 Bogotá. Colombia.

fundamental en las actividades de prevención, ya han demostrado su efectividad en los países desarrollados.³ La probabilidad de cambio con el tiempo de una lesión observada en una citología es dependiente de su grado de compromiso inicial. El pronóstico de las mujeres con cáncer de cuello uterino varía según las características del tumor, del agente y de la paciente. El objetivo de este artículo es realizar una revisión de la información actual sobre algunos aspectos del cáncer cervical invasivo desde una perspectiva epidemiológica.

Frecuencia y distribución del cáncer de cuello uterino

1. Según el grado de desarrollo: Se estima que más del 80% de los casos y muertes atribuibles al cáncer del cuello uterino ocurre en las regiones en desarrollo.^{2,4,5} Las tasas crudas de incidencia son de 16,6 casos nuevos por 100.000 mujeres-año en las regiones menos desarrolladas y de 13,6 por 100.000 en las más desarrolladas; mientras que las de mortalidad son de 9,5 y 6,4 muertes por 100.000, respectivamente. Luego de comparar sus tasas estandarizadas por edad, los países con menos desarrollo tienen 1,8 veces más incidencia y 2,8 veces más mortalidad que los más desarrollados.²

2. Según el país: Las tasas crudas de incidencia varían entre 1,4 (Siria) y 64,7 (Haití) casos nuevos por 100.000 mientras que las de mortalidad lo hacen entre 0,7 (Siria) y 37,6 (Lesotho) muertes por 100.000.² La **tabla 1** muestra las tasas crudas de incidencia y mortalidad de algunos países seleccionados y sus razones de tasas estandarizadas. Para el cálculo de estas razones, los autores de esta revisión utilizan como cifras de comparación las tasas estandarizadas de Colombia informadas en la base Globocan 2002.²

Historia natural de la enfermedad

Los estudios del cambio de las displasias con el tiempo han mostrado que las probabilidades de regresión a citología normal y de progresión a carcinoma in situ e invasivo son dependientes del grado de lesión obtenido en el examen de base. Según Holowaty⁶ existe una mayor probabilidad de progresión y de regresión de las lesiones citológicas durante los primeros dos años de seguimiento, en su estudio se observó un mayor riesgo de progresión a “al menos” carcinoma in situ en las mujeres con displasia moderada (riesgo relativo (RR) 8,1 IC95% 6,1-10,6) y severa (RR 22,6 IC95% 16,0-32,1) que en aquellas con displasia leve; después de dos años, los riesgos de progresión fueron 2,5 (IC95%

Tabla 1. Tasas crudas de incidencia (TCI) y mortalidad (TCM) de cáncer de cuello uterino y razones de tasas estandarizadas de diferentes países con Colombia como referente. (Tasas por 100.000)

País	TCI ^a	Razón de TIE ^b	TCM ^a	Razón de TME ^b
Colombia	31,0	1,0	15,0	1,0
Cuba	24,0	0,6	10,1	0,5
Estados Unidos	9,0	0,2	3,6	0,1
México	24,4	0,8	11,2	0,8
Haití	64,7	2,4	34,6	2,1
Perú	40,4	1,3	19,9	1,4
Brasil	22,2	0,6	9,4	0,6
Alemania	14,7	0,3	7,1	0,2
China	7,3	0,2	4,1	0,2
Bolivia	42,0	1,5	22,6	1,7

^a datos tomados de referencia 2, ^b las razones de tasas de incidencia estandarizadas (TIE) y de mortalidad estandarizadas (TME) fueron calculadas por los autores usando como dato de comparación a las informadas para Colombia en referencia 2.

2,1-3,0) y 4,1 (IC95% 3,0-5,7), respectivamente. En cuanto a progresión a carcinoma invasivo durante los primeros dos años, se encontraron RR de 4,5 (IC95% 1,9-10,3) en mujeres con displasia moderada y 20,6 (IC95% 7,7-55,5) en aquellas con severa; después del período inicial, los riesgos de carcinoma invasivo fueron 2,0 (IC95% 1,3-3,1) y 5,6 (IC95% 2,8-11,6), respectivamente. En total, durante los dos primeros años, el 2,1% (IC95% 1,7%-2,4%) de las mujeres con displasia leve y el 16,3% (IC95% 15,0%-17,7%) de las mujeres con displasia moderada progresaron “al menos” a displasia severa. En este estudio, los riesgos pueden estar subestimados debido a pérdidas durante el seguimiento o a problemas inherentes a la toma y lectura de citologías. La descripción de la historia natural del cáncer de cuello uterino propuesta por los autores de esta revisión se presenta en la **figura 1** siguiendo los conceptos de historia natural de la enfermedad.^{7,8}

Causalidad

Los virus del papiloma humano (VPH) de alto (tipos 16 y 18) y de mediano riesgo (tipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59) cumplen con los criterios de causalidad.⁹⁻¹¹ Los de alto riesgo fueron reclasificados como carcinogénicos aunque se sugirió incluir también a los de mediano riesgo y a los tipos 68, 73 y 82 y denominar a los tipos 26, 53 y 66 como probablemente carcinogénicos.¹² Los criterios de causalidad pueden ser analizados de la siguiente forma:

- **a) intensidad:** La exposición a VPH de alto riesgo es mínimo 15 veces mayor en mujeres con cáncer de cérvix⁹ y, según su tipo, los riesgos oscilan entre 66 y 119 para carcinoma escamoso y entre 6,6 y 63 para adenoescamoso y adenocarcinoma;^{10,13}
- **b) consistencia:** La asociación se ha observado en países de alto y bajo riesgo y en mujeres de diferentes edades y culturas informándose virtualmente en todos los estudios;¹³⁻¹⁷
- **c) especificidad:** Más del 90% de los casos pueden atribuirse a VPH de alto riesgo,⁹ además no existen hipótesis biológicas alternativas para explicar su etiología;¹⁷

- **d) secuencia temporal:** Ante la evidencia inicial de la asociación con VPH, el siguiente paso fue demostrar que la infección precedía a la neoplasia usando estudios de cohortes;^{14,17}

- **e) gradiente biológico:** Los niveles elevados de material genético del VPH16 tienen alto valor predictivo en la progresión de la enfermedad. El riesgo de neoplasia cervical es proporcional al número de infecciones por VPH y existe una curva dosis-respuesta que muestra que sólo la exposición persistente a la infección puede producir carcinogénesis;^{15,18}

- **f) verosimilitud:** El potencial oncogénico de los VPH de alto riesgo ha sido demostrado tanto in vitro como en animales^{9,17} y en estudios de cohortes que buscan establecer la historia natural de la enfermedad;¹⁴

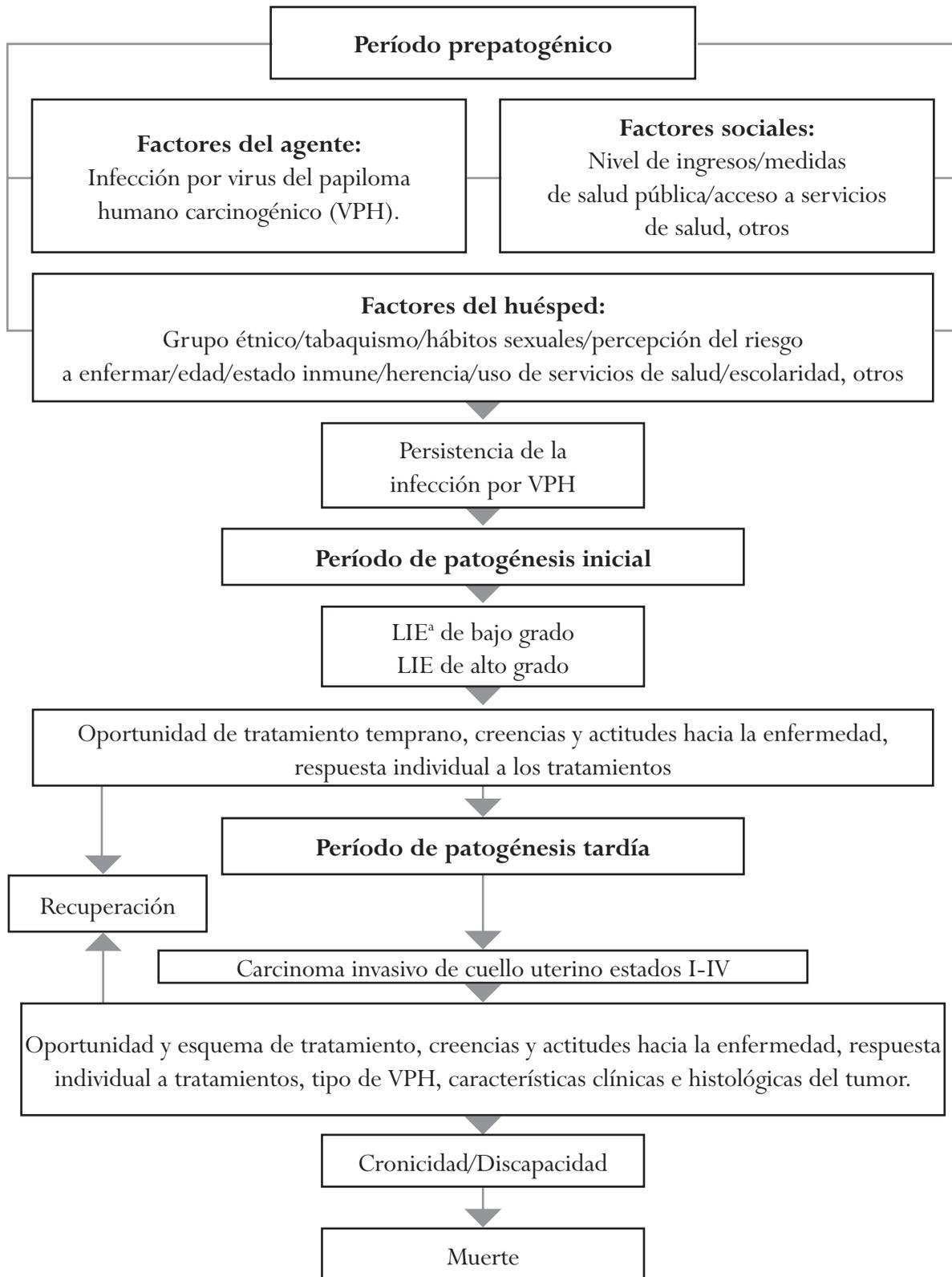
- **g) coherencia:** Las mujeres con actividad sexual de inicio reciente y negativas al VPH que luego adquieren una infección por VPH16 desarrollan posteriormente neoplasia cervical.¹⁴ En términos generales, el virus interfiere con los mecanismos de regulación del crecimiento celular, de reparación del DNA e inmunológicos;^{9,19}

- **h) experimento:** La investigación de vacunas contra el VPH ha demostrado que el control de esta infección puede traducirse en el control del cáncer;²⁰

- **i) analogía:** Más del 15% de neoplasias involucran agentes infecciosos que podrían inducir carcinogénesis. Según las revisiones de Kuper²¹ y Mueller²² se deduce que la asociación entre el VPH y el cáncer de cuello uterino es análoga con las descritas para otros agentes y carcinomas.

Aunque la evidencia epidemiológica ha sugerido que el VPH es causa necesaria para el desarrollo del cáncer de cuello uterino, no ha podido demostrar que sea también causa suficiente.^{9,19} Por el contrario, diferentes cofactores que ayudan a definir grupos de riesgo se involucran en el proceso de carcinogénesis formando parte de la red de causalidad y, dependiendo de su acción, pueden clasificarse en directos (aquellos que por

Figura 1. Historia natural del cáncer de cuello uterino



^a lesión intraepitelial escamosa

mecanismos propios ayudan a la transformación celular) e indirectos (aquellos que aumentan el riesgo de infección por VPH).

Dentro del grupo de factores directos se encuentran el tabaquismo, la influencia hormonal, la infección por *Chlamydia trachomatis*, el tipo de HLA, la inmunosupresión y la susceptibilidad genética. Los carcinógenos del tabaco pueden encontrarse en el moco cervical de las mujeres fumadoras y, por tanto, el consumo de tabaco es una variable obligatoria en los estudios de causalidad.^{23,24} La asociación entre el uso de contraceptivos orales y el carcinoma cervical no es consistente²⁴⁻²⁶ y pierde significación cuando se ajusta por la presencia de infección por VPH.¹⁰ La *C. trachomatis* actuaría como cofactor del VPH considerándose de alto riesgo a sus tipos I, D y G.^{27,28} La dieta y la actividad física no han mostrado asociación causal.²⁹⁻³¹ Otros agentes virales como herpes simple tipo 2, citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr tampoco han mostrado asociación causal con el cáncer de cuello uterino.^{9,32}

Los factores indirectos más frecuentemente estudiados son el inicio temprano de la actividad sexual, el número de compañeros sexuales, el tener un compañero sexual de alto riesgo, el antecedente de enfermedades sexualmente transmitidas, el estado civil y el antecedente de citología anormal.^{33,34} En un estudio de poblaciones de alto riesgo se concluyó que el riesgo del cáncer cervical aumentaba con el inicio precoz de la actividad sexual, el número de compañeros sexuales y el antecedente de infección gonocócica.³⁴ La escolaridad muestra una asociación fuerte con el cáncer de cuello uterino hasta el punto de considerarse una forma para definir grupos de riesgo.³⁵

Factores pronósticos

La probabilidad de supervivencia de las mujeres con cáncer de cuello uterino es afectada por el tipo de VPH, la tensión de oxígeno tumoral, la presión del fluido intersticial tumoral, el subtipo histológico, el estadio clínico al diagnóstico, la profundidad de invasión tumoral, la presencia de invasión vascular,

las metástasis a nódulos linfáticos, la edad y el esquema de tratamiento.³⁶⁻⁴²

Las mujeres infectadas con VPH18 tienen un pronóstico más pobre como consecuencia de mayor compromiso nodal y mayor profundidad de invasión del estroma.³⁶ La baja tensión de oxígeno tumoral antes de iniciar el tratamiento puede inducir resistencia a la radiación.³⁷ El tiempo libre de enfermedad a tres años es del 34% en las pacientes con presión de líquido intersticial mayor a 19 mmHg y aumenta a 68% si esa presión es menor; esta variable sigue siendo significativa después de ajustar por la presencia de nódulos linfáticos positivos y el tamaño tumoral.³⁸

La supervivencia es menor en pacientes con carcinomas indiferenciados y de células pequeñas y mixtas comparadas con las que tienen subtipos endocervicales o de células en anillo de sello.^{39,40} Según el estudio de Alfsen,⁴⁰ la mortalidad de las mujeres con cáncer de cuello uterino aumenta 1,8 veces después de los 35 años; su supervivencia a 5 años es del 76% en estadio I, 46% en estadio II, 19% en estadio III y 0% en estadio IV; además el autor encontró que la mortalidad aumenta dos veces si hay infiltración del cuerpo uterino, 2,2 veces si hay invasión vascular, 1,8 veces si hay hasta dos nódulos linfáticos positivos y 4,7 veces si son más. Thoms⁴¹ encontró una supervivencia de 66% a 26 meses en pacientes en estadio IB tratadas con radioterapia mientras que el 100% de las que fueron intervenidas quirúrgicamente seguían vivas. Wang⁴² observó que al comparar con radioterapia, el tratamiento con quimioterapia disminuía en un 38% el riesgo de muerte de las pacientes con enfermedad recurrente. En una revisión sistemática se concluyó que la quimiorradiación aumentaba la supervivencia general (hazard ratio (HR)=0,71), la supervivencia libre de progresión (HR=0,61) y que disminuía la recurrencia local (HR=0,61) y distante (HR=0,57) con efectos más significativos en las mujeres tratadas en estadios iniciales de la enfermedad.⁴³

CONCLUSIONES

El cáncer invasivo de cuello uterino es una enfermedad que, a pesar de ser susceptible a la prevención secundaria, sigue siendo un problema de salud pública en los países en desarrollo debido a su baja capacidad para organizar programas de tamizaje adecuados.

Existe evidencia de una relación entre el grado de displasia informado en un examen citológico de base y el riesgo de progresión o regresión de la lesión durante el seguimiento, de forma que hay mayor probabilidad de progresión a cáncer y menor de regresión a la normalidad en las displasias moderadas y severas que en las leves. Sin embargo, debido a las características inherentes a la citología, los estudios que se basan en este examen no están exentos de errores de clasificación de las lesiones iniciales y siguientes, lo cual produce variaciones de los riesgos calculados con respecto a los reales.

La asociación observada entre algunos tipos de VPH y el cáncer de cuello uterino cumple con los criterios de causalidad definidos por Hill.¹¹ Actualmente, algunas investigaciones se han dirigido a encontrar vacunas que sirvan como medida preventiva. Aunque ya se conoce por qué no es causa suficiente, el uso de las vacunas contra el VPH podría demostrar si este virus es o no una causa necesaria única para la enfermedad, es decir, esta medida preventiva ofrecería la oportunidad de evaluar cuáles exposiciones tienen o no la capacidad de iniciar un proceso maligno en el cuello uterino cuando el virus está controlado.

El pronóstico de una paciente con cáncer de cuello uterino es dependiente de las características de la paciente (por ejemplo, edad), del tumor (por ejemplo, estadio clínico al momento del diagnóstico) y del esquema de tratamiento. Un factor que puede afectar el pronóstico de las pacientes con cáncer de cuello uterino, pero que hasta el conocimiento de los autores no ha sido estudiado, es el retraso en el inicio del tratamiento o su intermitencia una vez iniciado, por causas administrativas del sistema de salud o por creencias de la mujer y su pareja.

Por último, aunque los programas de tamizaje ya demostraron disminuir la incidencia y la mortalidad

por cáncer invasivo de cuello uterino es necesario que en los países en desarrollo se garanticen los recursos necesarios para cumplir con los dos objetivos principales de estos programas: aumentar la cobertura del examen citológico y resolverles a las usuarias sus problemas de anormalidad.

REFERENCIAS

1. Cannistra SA, Niloff JM. Cancer of the uterine cervix. *N Engl J Med* 1996;334:1030-8.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 2.0. IARC Cancer Base N.º 5. Lyon, France: IARC Press; 2004.
3. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bull World Health Organ* 2001;79:954-62.
4. Restrepo HE, González J, Roberts E, Litvak J. Epidemiología y control del cáncer de cuello uterino en América Latina y el Caribe. *Bol Oficina Sanit Panam* 1987;102:578-93.
5. World Health Organization. Cervical cancer control in developing countries: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1996;74:345-51.
6. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:252-8.
7. Leavell HR, Clark EG. Preventive medicine for the doctor in his community: an epidemiologic approach. New York: McGraw-Hill Company; 1965. p. 14-38.
8. Beaglehole R, Bonita R, Kjellstrom T. Epidemiología básica. Washington: OPS;1994.
9. Arends MJ, Buckley CH, Wells M. Aetiology, pathogenesis, and pathology of cervical neoplasia. *J Clin Pathol* 1998;51:96-103.
10. Chichareon S, Herrero R, Munoz N, Bosch FX, Jacobs MV, Deacon J, et al. Risk factors for cervical cancer in Thailand: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:50-7.
11. Hill AB. Ambiente y enfermedad: ¿Asociación o causación? *Bol Oficina Sanit Panam* 1992;113:233-42.
12. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types

- associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
13. Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S, et al. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. Survey of HPV in Ontario Women (SHOW) Group. *CMAJ* 2000;163:503-8.
 14. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357:1831-6.
 15. Cuzick J, Terry G, Ho L, Hollingworth T, Anderson M. Type-specific human papillomavirus DNA in abnormal smears as a predictor of high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 1994;69:167-71.
 16. Schiffman MH. New epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1345-7.
 17. 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.
 18. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Desy M, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999;180:1415-23.
 19. Villa LL. Vaccines against papillomavirus infections and disease. *Salud Publica Mex* 2003;45 suppl 3:S443-8.
 20. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-51.
 21. Kuper H, Adami HO, Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer. *J Intern Med* 2000;248:171-83.
 22. Mueller N. Overview: viral agents and cancer. *Environ Health Perspect* 1995;103 Suppl 8:259-61.
 23. Prokopczyk B, Cox JE, Hoffmann D, Waggoner SE. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:868-73.
 24. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ* 2001;164:1017-25.
 25. Ursin G, Peters RK, Henderson BE, d'Ablaing G III, Monroe KR, Pike MC. Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. *Lancet* 1994;344:1390-4.
 26. Madeleine MM, Daling JR, Schwartz SM, Shera K, McKnight B, Carter JJ, et al. Human papillomavirus and long-term oral contraceptive use increase the risk of adenocarcinoma in situ of the cervix. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:171-7.
 27. Anttila T, Saikku P, Koskela P, Bloigu A, Dillner J, Ikaheimo I, et al. Serotypes of *Chlamydia trachomatis* and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. *JAMA* 2001;285:47-51.
 28. Smith JS, Munoz N, Herrero R, Eluf-Neto J, Ngelangel C, Franceschi S, et al. Evidence for *Chlamydia trachomatis* as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. *J Infect Dis* 2002;185:324-31.
 29. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet* 2002;360:861-8.
 30. Ziegler RG, Weinstein SJ, Fears TR. Nutritional and genetic inefficiencies in one-carbon metabolism and cervical cancer risk. *J Nutr* 2002;132:2345S-2349S.
 31. Friedenreich CM. Physical activity and cancer prevention: from observational to intervention research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:287-301.
 32. Lehtinen M, Koskela P, Jellum E, Bloigu A, Anttila T, Hallmans G, et al. Herpes simplex virus and risk of cervical cancer: a longitudinal, nested case-control study in the nordic countries. *Am J Epidemiol* 2002;156:687-92.
 33. Stuver S, Adami HO. Cervical cancer. En: Adami HO, Hunter DJ, Trichopoulos D, eds. *Textbook of Cancer Epidemiology*. Oxford: Oxford University Press; 2002. p. 340-58.
 34. Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Tenorio F, de Britton RC, et al. Sexual behavior, venereal diseases, hygiene practices, and invasive cervical cancer in a high-risk population. *Cancer* 1990;65:380-6.
 35. Corral F, Cueva P, Yépez J, Montes E. La baja escolaridad como factor de riesgo en el cáncer de cuello de útero. *Bol Of Sanit Panam* 1996;121:511-7.
 36. Im SS, Wilczynski SP, Burger RA, Monk BJ. Early stage cervical cancers containing human papillomavirus type 18 DNA have more nodal metastasis and deeper stromal invasion. *Clin Cancer Res* 2003;9:4145-50.
 37. Lyng H, Sundfor K, Trope C, Rofstad EK. Disease control of uterine cervical cancer: relationships to tumor oxygen tension, vascular density, cell density, and frequency of mitosis and apoptosis measured before treatment and during radiotherapy. *Clin Cancer Res* 2006;6:1104-12.

38. Milosevic M, Fyles A, Hedley D, Pintilie M, Levin W, Manchul L, et al. Interstitial fluid pressure predicts survival in patients with cervix cancer independent of clinical prognostic factors and tumor oxygen measurements. *Cancer Res* 2001;61:6400-5.
39. Grisaru D, Covens A, Chapman B, Shaw P, Colgan T, Murphy J, et al. Does histology influence prognosis in patients with early-stage cervical carcinoma? *Cancer* 2001;92:2999-3004.
40. Alfsen GC, Kristensen GB, Skovlund E, Pettersen EO, Abeler VM. Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: a population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer* 2001;92:2471-83.
41. Thoms WW, Unger ER, Carisio R, Nisenbaum R, Spann CO, Horowitz IR, et al. Clinical determinants of survival from stage Ib cervical cancer in an inner-city hospital. *J Natl Med Assoc* 1998;90:303-8.
42. Wang CJ, Lai CH, Huang HJ, Hong JH, Chou HH, Huang KG, et al. Recurrent cervical carcinoma after primary radical surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:518-24.
43. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001;358:781-6.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.