
Beneficios del diagnóstico anatomopatológico temprano del cáncer, para su tratamiento curativo.

Benefits of the early anatomicopathological diagnosis of cancer for its curative treatment.

Gustavo Rubio Coronel *

RESUMEN

Es importante el diagnóstico temprano del cáncer, por la consecuente extirpación de la zona afectada. Valiéndose de la interrelación de exámenes histopatológicos, con hallazgos de colposcopia y endoscopia. Y las consecuencias de las conductas terapéuticas quirúrgicas son curativas. Los órganos estudiados, en el desarrollo de lesiones precursoras precancerosas, incluyen el estómago y el cuello uterino. En el caso del primero, la endoscopia digestiva alta detecta lesiones sospechosas exofíticas, plana o excavada. La gastritis crónica atrófica, con metaplasia intestinal por *Helicobacter pylori*, que provocan displasia severa y desarrollan carcinoma in situ. El carcinoma precoz (mucosa y submucosa sin metástasis), puede tratarse por vía endoscópica o por gastrectomía parcial, siendo estos curativos. En el caso del cuello uterino, el Virus de papiloma humano VPH de serotipos 16, 18, 31 son oncogénicos, desarrollando una fase no infiltrante precancerosa (Neoplasia intraepitelial cervical – NIC I, II o III) que si es detectada por Papanicolaou, colposcopia y biopsia con el diagnóstico histopatológico, conllevan a la extirpación por conización y su curación.

Palabras clave: Gastritis crónica atrófica metaplásica. *Helicobacter pylori*. Displasia severa. Carcinoma in situ. Virus de papiloma humano.

SUMMARY

The early diagnosis of cancer is important for the consequent extirpation of the affected area, through the interrelation of histopathological exams, helped by the new findings in colposcopy and endoscopy. The consequences of the surgical therapeutic behavior are healing. The organs studied in the development of precancerous precursory lesions include the stomach and cervix. In the first case, a high digestive endoscopy detects suspicious exophytic lesions; they can be plane or cupped. The chronic atrophic gastritis with intestinal metaplasia produced by the *Helicobacter pylori*, provokes severe dysplasia and develops carcinoma in situ. The premature carcinoma (mucus and sub mucus without metastasis) can be treated via endoscopy or through a partial gastrectomy, being all of them healing. In the case of the cervix, the Human Papilloma Virus of 16, 18, 31 serotypes are oncogenic, developing a no undermining pre-cancerous phase (cervical intraepithelial Neoplasia– NIC I, II o III) which if it is detected by a Pap test, colposcopy and biopsy with the histopathologic diagnosis, it gives as a result the extirpation through conization and its healing.

Keywords: Chronic Atrophic Gastritis. Metaplastic. *Helicobacter pylori*. Severe Dysplasia. Carcinoma in situ. Human Papilloma Virus.

Introducción

Las lesiones precancerosas son un punto importante de partida para el diagnóstico eficaz en la profilaxis de cáncer. En los casos de cáncer de cuello uterino, las lesiones precursoras constituyen neoformaciones papilares o verrucosas relacionadas con el virus de papiloma humano (HPV) y en los casos de cáncer gástrico, los adenomas displásicos y las gastritis erosivas crónicas con metaplasia, atrofia glandular y displasia severa, provocados por la infección crónica y recidivante por *Helicobacter pylori*, son factores desencadenantes precursores del carcinoma en estadio incipiente o in situ.

Cáncer gástrico

El cuadro clínico del cáncer gástrico suele ser asintomático en estadios iniciales. Sus síntomas más importantes incluyen pérdida de peso, dolor abdominal, anorexia, vómito, alteración del hábito intestinal, disfagia, síntomas de anemia y hemorragia^{9,10,16,19,22}. Los factores asociados a una incidencia mayor de carcinoma gástrico son^{17,18,19}:

Ambientales

1. Dieta: Por ejemplo, al consumir de manera excesivo conservas que contienen preservantes como los nitritos derivados de los nitratos que si se observa en las etiquetas los ingredientes de

* Médico Patólogo, Clínica “Kennedy – Samborondón”. Catedrático de Anatomía Patológica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Catedrático de Patología General – Carrera de Odontología, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador.

éstos, se pueden establecer los niveles del contenido de los derivados del nitrato. El exceso de ingesta de alimentos ahumados y salados o vegetales encurtido, exceso de acidez son factores que desequilibran la acidez gástrica y desprotegen a la mucosa para que transformen el ácido nucleico de las células epiteliales o de los linfocitos y contribuyan a activar factores de crecimiento tumoral, con mutación del oncogen RAS. Además se relaciona con la falta de consumo de micronutrientes que beneficiarían la digestión, tales como frutas y vegetales frescos con carotenos, vegetales y vitaminas²³.

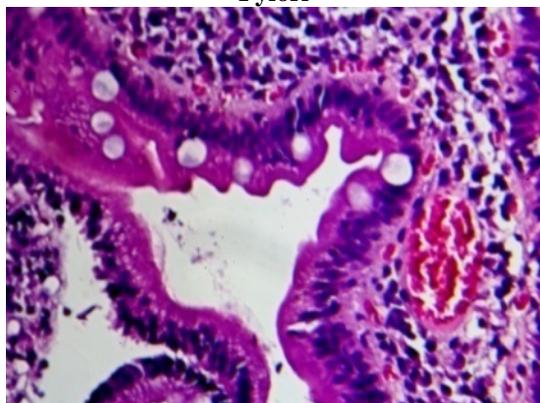
2. Bajo nivel socioeconómico, debido al desbalance nutricional con déficit inmunológico que facilitan y exacerban la respuesta a la agresión e infección de los antígenos como los del *H. pylori*.

3. Tabaquismo.

Factores de huésped

1. Gastritis crónica: hipoclorhidria, metaplasia intestinal, figura 1.

Figura 1
Gastritis erosiva crónica con atrofia moderada y etaplasma intestinal, moderada cantidad de *h. Pylori*



Mucosa del cuerpo gástrico con infiltrado inflamatorio crónico difuso en la lámina propia con células plasmáticas y linfocitos, acompañado de neutrófilos y eosinófilos. Hay edema intersticial, erosión epitelial, proliferación fibroblástica, focos de hemorragia con capilares dilatados y congestivos. Presenta etaplasma intestinal con células caliciformes endócrinas y en cepillo, atrofia glandular moderada y cambios inflamatorios. A la tinción de gram y H&E presenta moderada cantidad de *h. pylori*.

Fuente: autor.

2. *H. pylori*. La ingesta de alimentos contaminados (agua no hervida, frutas y verduras contaminadas sin limpieza adecuada, carnes sin cocción adecuada), pueden ser portadoras de *Helicobacter pylori* o en los casos de usar vasos

o cubiertos mal lavados contaminados con secreciones de saliva de pacientes portadores, o falta de higiene de las manos. Todos estos son factores que el huésped al infectarse generarían una gastritis crónica que en caso de no ser tempranamente diagnosticada y tratada avanzaría la enfermedad hacia una etaplasma intestinal (transformación de la mucosa gástrica a una displasia que cambiaría el medio a alcalina intestinal) junto a hipoclorhidria que predispone a la infección por *H. pylori*^{5,6,11,13,14}.

A continuación se presentan las estadísticas encontradas acerca de la cantidad de *H. pylori* en las biopsias gástricas analizadas en el año 2008. tabla y gráfico 1.

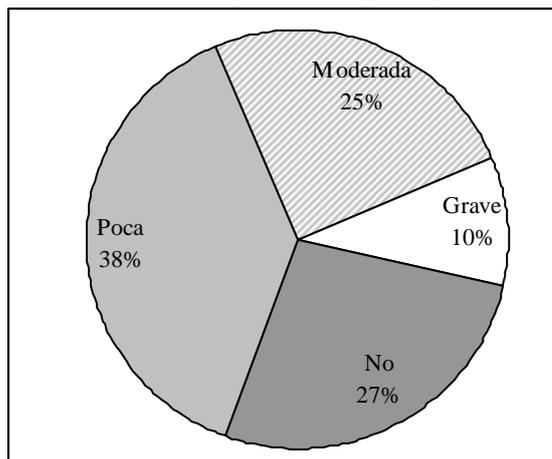
Tabla 1
Cantidad de *h. Pylori* en biopsias gástricas

Cantidad	Cantidad	Porcentaje
Poca	141	38
Moderada	94	25
Gran	38	10
No	102	27
Total	375	100

Se encontró que entre las biopsias analizadas, el mayor porcentaje (38%) correspondió a poca cantidad de *h. pylori*, mientras que un 27% en cambio no se encontró dicha bacteria.

Fuente: Laboratorio de patología. Dr. Gustavo Rubio C.

Gráfico 1
Cantidad de *h. Pylori* en biopsias gástricas



Fuente: Laboratorio de patología. Dr. Gustavo Rubio C.

3. Gastrectomía parcial: reflujo bilioso y alcalino intestinal.

4. Adenoma gástrico.

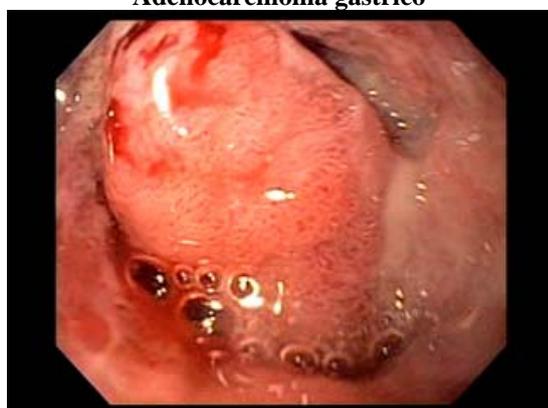
5. Esófago de Barrett: unión gastroesofágica.

Genéticos: grupo sanguíneo tipo A, antecedentes familiares, síndrome de cáncer hereditario de colon sin poliposis.

Entre los anteriores, la dieta es el factor principal que predispone a la aparición de éste cáncer.

El éxito para la curación de un cáncer gástrico es en el diagnóstico precoz. El gastroenterólogo por vía endoscópica, figura 2 y 3, sospecha de una lesión exofítica hacia la luz, o lesión deprimida o excavada un poco más profunda que la erosión, se puede realizar una biopsia y con el análisis del patólogo al revisar los cortes histopatológicos poder diagnosticar en estadio temprano una lesión sospechosa, con este procedimiento se puede diagnosticar con certeza que la lesión tumoral maligna está limitada a la mucosa o submucosa que sería el estadio precoz o temprano del cáncer.

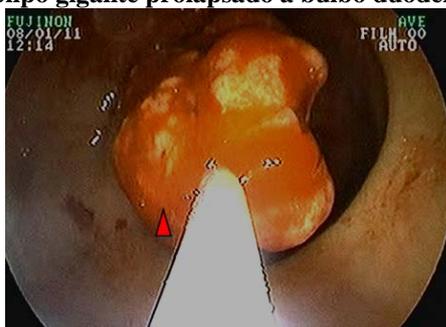
Figura 2
Adenocarcinoma gástrico



Se observa lesión tumoral infiltrativa, polipoide, friable que ocupa las 2/3 partes del lumen a nivel antral correspondiente a Borrmann tipo I.

Fuente: cortesía, Dr. Luis Frugone, Clínica Kennedy – Samborondón.

Figura 3
Polipo gigante prolapsado a bulbo duodenal



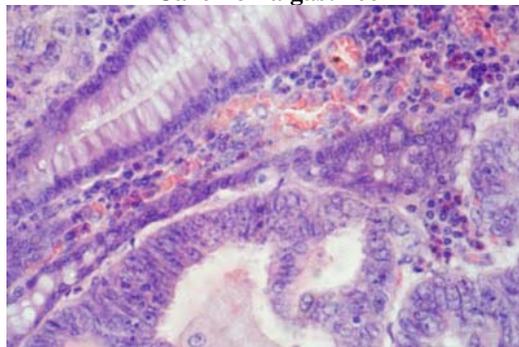
La mucosa es congestiva con puntillado petequial. Cuerpo: buena distensibilidad. La arquitectura de los pliegues es conservada. La mucosa es congestiva con puntillado petequial. Antro: la mucosa es congestiva. Se observa base de polipo pediculado que se prolapsa a bulbo duodenal.

Fuente: cortesía, Dr. Jimmy Siguencia – Unidad de estudio gastrointestinal clínico quirúrgico.

El pronóstico del cáncer gástrico, figura 4, 5 y 6 dependerá fundamentalmente del grado de profundidad de la infiltración y de la extensión de

las metástasis ganglionar regional o si hubiese o no una infiltración metastasica a distancia^{4,12}.

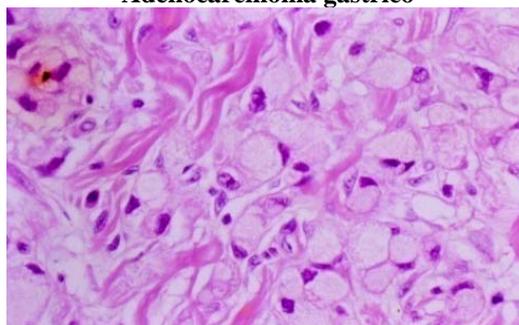
Figura 4
Carcinoma gástrico



Obsérvese una infiltración difusa de un adenocarcinoma de tipo intestinal con glándulas intestinales neoplásicas que se parecen al adenocarcinoma de colon, que infiltra la pared gástrica y crece a lo largo de frentes cohesivos de manera expansiva.

Fuente: autor.

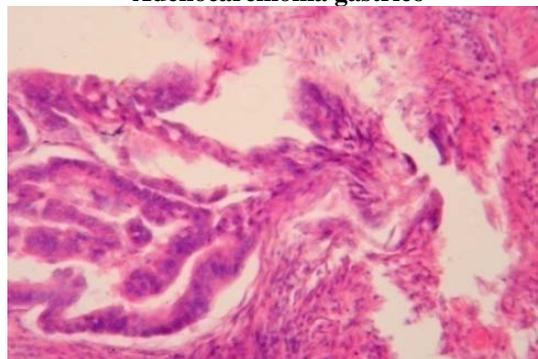
Figura 5
Adenocarcinoma gástrico



Obsérvese formaciones de mucina que expande a las células malignas y empuja el núcleo hacia la periferia, donde da lugar a una imagen en anillo de sello

Fuente: autor.

Figura 6
Adenocarcinoma gástrico



Obsérvese la infiltración de células epiteliales cilíndricas malignas que forman glándulas polimórficas con núcleos poliestratificados hipertróficos hiperromáticos, hacia la muscular de la mucosa, comenzando la invasión a la submucosa

Fuente: autor.

Tratamiento y prevención de cáncer gástrico

Luego de la selección por endoscopia gástrica de la zona sospechosa, y el diagnóstico histopatológico de la lesión temprana de cáncer gástrico, podemos observar el grado de invasión tumoral.

En el cáncer gástrico temprano o precoz, la tasa de supervivencia a los 5 años es del 90 al 95%; pero en los casos de cánceres avanzados con metástasis a distancia, la sobrevida es menor, en estos casos de estadios avanzados al momento del diagnóstico, la sobrevida de 5 años es inferior al 15%^{1,3,10,16,22}.

Si hay infección por *h. pylori* no hay que dejarla avanzar. En el 80% de los pacientes asintomáticos tienen *h. pylori*.

Los factores de riesgo para gastritis aguda son: consumo excesivo de AINES, alcohol, tabaco, hiperazoemia, salmonelosis, quemaduras, traumatismos, cirugía, isquemia, shock, consumo de ácidos y álcalis y sobretudo *Helicobacter pylori*. Todos estos relacionados a un aumento de la secreción de ácido con difusión retrógrada, disminución de bicarbonato, interrupción de la capa de moco y lesión directa.

Entre los síntomas de la gastritis se incluye al dolor epigástrico, náusea, vómito, hematemesis o melena.

Las lesiones producidas en el epitelio en la gastritis, pueden convertirse en displásicas, constituyendo un terreno fértil para el desarrollo de anaplasia y carcinoma.

H. pylori se encuentra en el 90% de los pacientes con gastritis crónica de localización antral. Las tasas de colonización aumentan con la edad, alcanzando al 50% de adultos asintomáticos estadounidenses mayores a 50 años.

En cuanto a las úlceras alrededor del 70% de pacientes con úlceras gástricas tienen *H. pylori*., generando enzimas que lesionan el epitelio y generan una reacción inflamatoria crónica. Además de éste bacilo también influyen el consumo de tabaco, hiperacidez, alcohol y posiblemente la personalidad y estrés psicológico²⁴.

Entre la sintomatología característica de las úlceras se incluye al dolor que empeora en las noches, cede con álcalis, náusea, vómitos, flatulencias, anemia, hemorragia. Si no es tratada la úlcera puede llegar a perforarse en el 5% de los pacientes.

En caso de una transformación maligna ,ningún cáncer con ningún tipo de tratamiento tiene cura. El tratamiento es quirúrgico local con o sin quimio o radioterapia.

El cáncer de diagnóstico temprano puede ser susceptible de extirpación local con un margen de seguridad dando como consecuencia la curación completa y la salvación de vidas muy valiosas.

Como terapéutica se practica una recesión endoscópica de la lesión o una gastrectomía subtotal o parcial, dependiendo del grado de infiltración del tumor en el momento del diagnóstico.

Cáncer de cuello uterino (cérvix)

El diagnóstico precoz de procesos cancerosos ha aumentado por la eficacia de la prueba citológica del Papanicolaou, que diagnostica lesiones precancerosas y la colposcopia y biopsia. Esto ha aumentado la detección de carcinomas potencialmente curables, como la detección y erradicación de lesiones preinfiltrantes.

Los factores relacionados con la aparición de cáncer de cerviz incluyen^{17,18,19}, figura 7:

3. Edad temprana del primer coito.
4. Numerosas parejas sexuales⁷.
5. Pareja masculina con muchas parejas sexuales previas.

Otros menos conocidos:

4. Anticonceptivos orales.
5. Tabaco.
6. Número de partos.
7. Antecedentes familiares de cáncer de cuello uterino.
8. Infecciones genitales: Chlamydias, Herpes tipo 2.
9. Falta de circuncisión.

Figura 7
Carcinoma de tipo ulcerado infiltrante



Lesión preinfiltrante. Con cambios morfológicos cuyas fronteras están mal delimitadas.

Fuente: autor.

Uno de los factores que actualmente se consideran como importante es al VPH. El ADN de éste virus ha sido hallado en el 85-90% de los casos de lesiones precancerosas y cáncer de cérvix respectivamente^{10,16,22}.

Existen variantes del HPV relacionadas más con el cáncer de cérvix, tales como los tipos 16, 18, 31, y otros de bajo riesgo tales como 6, 11, 42, 44. Una oncoproteína E6, se encuentra en los tipos 16, 18, se relacionan con el p53 acelerando su degradación²³.

Otros factores que incluyen son: estado inmunológico de la paciente y nutrición.

El cuadro clínico se caracteriza por:

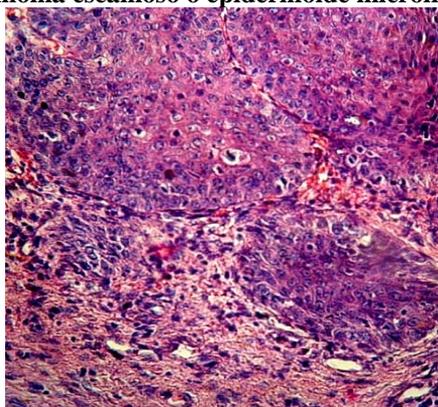
- Descamación de células anómalas del cérvix en las lesiones precancerosas.
- El examen citológico da la posible presencia de una lesión precancerosa o cáncer pero no hace un diagnóstico final, sino la biopsia⁸.
- La colposcopia muestra lesiones NIC (Fig. 9) como placas blancas en el cérvix luego de colocar ácido acético.
- Suelen manifestarse con hemorragia vaginal irregular, leucorrea, dolor o sangrado en el coito o disuria.

EL tratamiento depende del grado de la lesión:

- Lesiones precursoras: seguimiento, crioterapia, láser o escisión y biopsia en cono.
- Cáncer infiltrante, figura 8: histerectomía.
- Lesiones avanzadas: radioterapia.

Figura 8

Carcinoma escamoso o epidermoide microinvasor



Lesión preinfiltrante. Con cambios morfológicos cuyas fronteras están mal delimitadas. Tumor bien diferenciado que produce queratohialina, perlas epiteliales y células espinosas.

Fuente: autor.

En la actualidad la neoplasia intrapitelial cervical (NIC) en la que la displasia va a ser relacionada con NIC de bajo grado o NIC I y las lesiones de carcinoma in situ se la denomina NIC III, figura 9.

Ciertas interpretaciones se reducen a dos denominaciones, las lesiones de bajo grado y las de alto grado^{10,16,22}. A continuación se presentan las estadísticas encontrados al analizar biopsias cervicales en cuanto a la presencia de NIC (Neoplasia intraepitelial cervical) o cáncer en el año 2008. Tabla y gráfico 2.

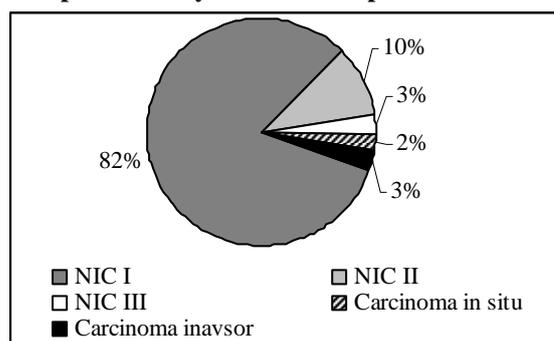
Tabla 2
Tipos de NIC y cáncer en biopsias cervicales

Tipo	#	%
NIC I	238	82.07
NIC II	29	10
NIC III	8	2.76
Carcinoma in situ	6	2.07
Carcinoma invasor	9	3.10
Total	290	100

Se encontró que entre las biopsias analizadas el 82% correspondió a NIC I, mientras que solo un 3% correspondió a carcinoma invasor

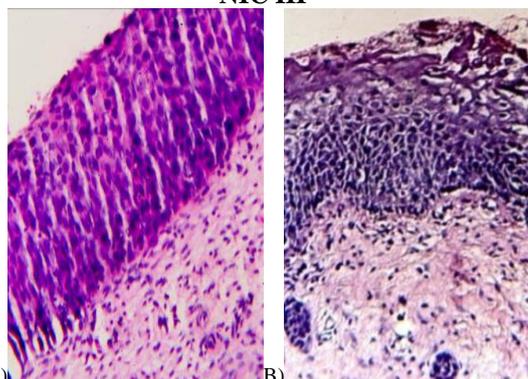
Fuente: Laboratorio de patología. Dr. Gustavo Rubio C.

Gráfico 2
Tipos de NIC y cáncer en biopsias cervicales



Fuente: Laboratorio de patología. Dr. Gustavo Rubio C.

Figura 9
NIC III

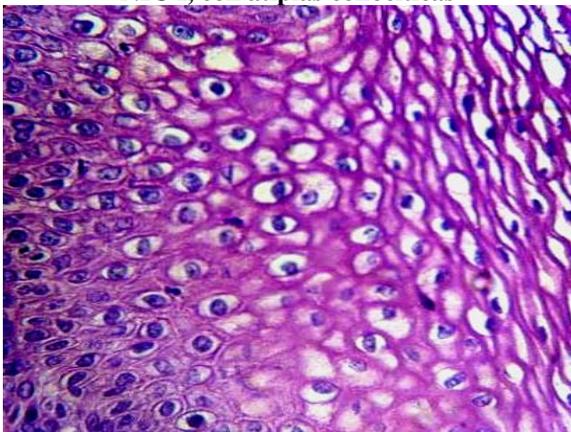


A. Epitelio inmaduro e indiferenciado en la que no se distinguen los distintos estratos del epitelio escamoso y forma una masa epitelial que está constituida por células profundas o intermedias pequeñas que han perdido la polaridad. B. la capa parabasal está notablemente engrosada, su citoplasma es muy escaso, produciendo una gran densidad celular con mitosis muy frecuentes, hay anisocariosis y núcleos hiper cromáticos y voluminosos en todo el grosor del epitelio.

Fuente: autor.

Las lesiones precancerosas pueden ser interpretadas en el espectro de cambio morfológico en que las lesiones histológicamente indistinguibles de condiloma acuminado que pueden tener el aspecto elevado, figura 13; acuminado, figura 14; o maculoso o condiloma plano. Estas lesiones muestran atipia coilocítica, figura 10, 11 y 12; que corresponde al efecto citopático del virus (HPV) con escasas alteraciones en las otras células del epitelio y que entran dentro de la interpretación del NIC I^{4,12,15,19}.

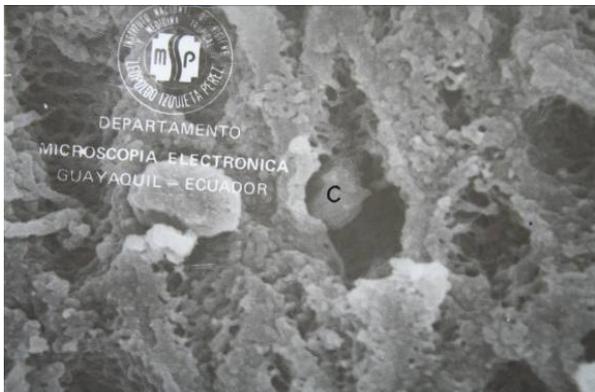
Figura 10
NIC I, con atipias coilocíticas



Se observa lesiones maculosas, condilomatosas, planas que presenta una maduración alterada. Notándose una desorganización discreta del epitelio e hiperplasia de las células basales. Hay la presencia de glucógeno en las células intermedias. Los núcleos están más voluminosos, hipertróficos, hiper cromáticos, edematosos con cromatina granular irregularmente distribuida y halos perinucleares con atipias coilocíticas.

Fuente: autor.

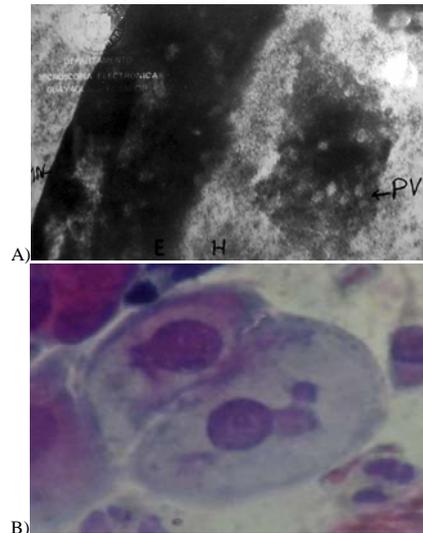
Figura 11
Células coilocíticas



Células coilocíticas dentro de un condiloma acuminado de cuello uterino que contiene partículas virales dentro del dna del núcleo. Micrografía electrónica tipo Scanning.

Fuente: Laboratorio de Microscopía Electrónica - Instituto Nacional de Higiene "Leopoldo Izquieta Pérez".

Figura 12
Células coilocíticas



A. ultraestructura del núcleo de una célula coilocítica donde se ven las partículas virales en la heterocromatina en forma de panal. Micrografía electrónica de transmisión 25000 x. B. en el papanicolaou se observa células coilocíticas con citoplasma vacuolado con halo perinuclear y núcleo edematoso periférico que corresponde a coilocitos, esta lesión es provocada por los ácidos nucleicos del vph.

Fuente: Laboratorio de Microscopía Electrónica - Instituto Nacional de Higiene "Leopoldo Izquieta Pérez".

Ellas suelen contener abundante ADN del VPH y son interpretados como el tipo de bajo riesgo del mismo virus (6, 11, 42, 44) con poblaciones celulares genéticamente diploides o poliploides^{21,25}. El efecto más avanzado del virus de alto riesgo 16, 18 consiste en la aparición de células atípicas en las capas inferiores del epitelio escamoso hacia capas de células espinosas queratinizadas². Las células atípicas tienen una alteración en la relación núcleo citoplasma, con cromatina irregular grumosa adquiriendo características de células malignas notándose una pérdida de diferenciación que afecta a todas las capas del epitelio, sustituyendo éstas por células inmaduras atípicas y anaplásicas cancerosas²⁴.

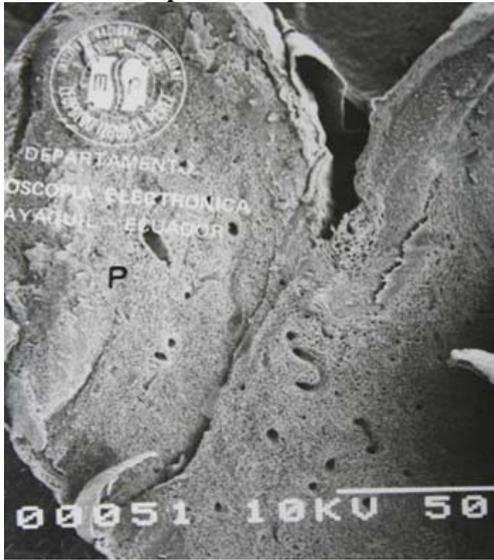
Figura 13
Carcinoma de tipo exofítico fungoso



Lesión preinfiltrante. Con cambios morfológico cuyas fronteras están mal delimitadas. Papiloma verrucoso.

Fuente: autor.

Figura 14
Papiloma verrucoso



Papiloma verrucoso que forma pápulas con pedículo conjuntivovascular alargado, tapizado por epitelio malpighiano acantósico que presentan células coilocíticas que contienen virus de papiloma humano.

Fuente: Laboratorio de Microscopía Electrónica - Instituto Nacional de Higiene “Leopoldo Izquieta Pérez”.

Tratamiento y Prevención de cáncer de cuello uterino

Luego del diagnóstico por Papanicolaou y de la interpretación de la biopsia colposcópica de cuello uterino, podemos establecer la estadificación de la lesión²⁰.

En cáncer de cuello uterino temprano o precoz, en estadio 0 - Carcinoma in situ (NIC III), o estadio I – Carcinoma confinado al cuello uterino, la carcinoma preclínico, Ia1 infiltración microscópica mínima del estroma, Ia2 infiltración microscópica de la estroma menor de 5 mm de profundidad (microinfiltrante), Ib carcinoma histológicamente infiltrante. En estos estadios tempranos de cáncer cervical, se practica: la crioterapia, el láser, escisión con asa de alambre y la biopsia en cono, constituyen el tratamiento curativo^{1,3}.

Entre las formas de prevención que se conocen para reducir la incidencia de cáncer de cuello uterino se incluyen: monogamia, uso de preservativos, no comenzar a tener relaciones en edad muy temprana, no fumar (y si se lo hace realizarlo en una cantidad menor a 5 cigarrillos diarios), vacuna para el HPV para prevenir la infección (Gardasil, Cervarix).

En cuanto a las vacunas disponibles, cabe recalcar que son netamente preventivos, no curativos, es decir, son útiles en personas con ausencia de papilomas, e impide el desarrollo futuro en caso de tener contacto con alguien infectado. Se recomienda su uso en mujeres entre los 16 y 29 años de edad, aunque esto varía de acuerdo a los países donde se encuentra disponible.

Referencias bibliográficas

1. Ackerman Rosai: Patología Quirúrgica. 6ta. Edición. Editorial Médica Panamericana. Páginas 435-457.
2. Alani RM, Munger K: Human papillomaviruses and associated malignancies. J Clin Oncol 16:330, 1997.
3. Banks: Patología para el cirujano. McGraw Hill. Mexico. Páginas 262-263. 1998.
4. Berman: Atlas de Histopatología. Editorial Marban. Páginas 237-245. 2001.
6. Blaser MJ: Helicobacter pylori and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. J Infect Dis; 161:626. 1990.
7. Dekigai H, et al: Mechanism of H. pylori-associated gastric mucosal injury. Dig Dis Sci 40:1332, 1995.
8. Herrero R, et al. Sexual behavior, venereal diseases, hygiene practices and invasive cervical cancer in a high-risk population. Cancer 65. 380, 1990.
9. Jean de Brux: Histopatología ginecológica. Editorial masson. 2da edición, 109-132. 1983.
10. Kelley JR, Duggan JM: Gastric cancer epidemiology. J Clin Epidemiol 56:1, 2003
11. Levison: Patología de Muir. McGraw Hill. 14º Edición. Páginas 240-244. Mexico. 2009.
12. Martin DF, et al: Campylobacter pylori NSAIDs, and smoking: risk factors for peptic ulcer disease. Am J Gastroenterol 84:1268-1272, 1989.

13. Milikowski: Atlas de histopatología. Editorial Marban. Páginas 243-245. España 2001.
14. Morgan DR: Symposium on Helicobacter pylori: a cause of gastroduodenal disease, Rev Infect Dis 8 (suppl 13): 655-722, 1991.
15. Nauman M, et al: Helicobacter pylori induced epithelial cell signaling in gastric carcinogenesis. Trends Microbiol 12:29, 2004.
16. Nauth: Citodiagnóstico ginecológico. Editorial Médica Panamericana. Páginas 214-235. 2005.
17. Netter: Anatomía Patológica. Editorial Masson. Páginas 105-111. 2006.
18. Robbins & Cotran: Patología Estructural y Funcional. 6ta. Edición. McGraw – Hill. Carcinoma gástrico. Páginas 826-830, Neoplasia escamosa intraepitelial e infiltrante, Carcinoma escamoso 1077-1083.
19. Rubin: Patología. Editorial Médica Panamericana. Carcinoma gástrico Argentina. Páginas 862-865. 1990.
20. Rubio-Huaman: Patología general para el odontólogo. 1º Edición. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Ecuador. Neoplasias malignas (Cancer). Páginas 107 a 116. 2008.
21. Saslow D, et al: American cancer society guidelines for the early detection of cervical neoplasia and cancer. Ca J Clin. 52: 342-362. 2002.
22. Smotkin D, et al. human papillomavirus DNA in adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the uterine cervix. Obstetrics.
23. Stevens-Lowe: Anatomía Patológica. 2da. Edición. Editorial Harcourt. Páginas 250-254.
24. Tashiro H, et al: p53 gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. Am J Pathol 150:177, 1997.
25. Wheater: Histopatología Básica. 4ta. Edición. Editorial Elsevier. Páginas 138-142
26. Who/Rhr: Cervical cancer, human papillomavirus (HPV), and HPV vaccines, Key points for policy-makers and health professionals, 2007.

Dr. Gustavo Rubio Coronel

Teléfono: 593-09-480647

Correo electrónico: drgrubio@yahoo.com

Fecha de presentación: 26 de febrero de 2009

Fecha de publicación: 15 de diciembre de 2009

Traducido por: Estudiantes de la Carrera de Lengua Inglesa, Mención traducción, Facultad de Artes y Humanidades. Responsable: Srta. Jamilet Loayza Romero.



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL