

LIFESTYLE HABITS AS RISK FACTORS FOR SQUAMOUS CELL ABNORMALITIES OF THE UTERINE CERVIX

Drage Dabeski

University Clinic for Gynecology and Obstetrics in Skopje, Republic of North Macedonia,

drdabeski@yahoo.com; dr.dabeski@gmail.com

Abstract: Studies have shown a positive correlation between cervical cancer and some lifestyle habits, such as cigarette smoking, alcohol consumption, drug use, and dieting. These risk factors basically increase the likelihood of exposure to a high-risk HPV genotype. The aim of our study was to detect the most common lifestyle habits as risk factors for squamous intraepithelial lesions and squamous invasive cervical cancer. The study is a case-control study. Material is represented by 192 patients aged 20 to 59 years, divided into two groups: examined and control. The study was conducted in the period from March 2019 to September 2020 at the University Clinics for Gynecology and Obstetrics and Radiotherapy and Oncology in Skopje. All women underwent: a survey with a specific questionnaire, and as an indication, all women in the study group and colposcopic cervical biopsy with endocervical curettage for histopathological analysis. The relative risk of squamous intraepithelial lesions and squamous invasive cervical cancer was assessed by calculating the odds ratio (OR, Odds Ratio) with a 95% Confidence Interval (CI, Confidence Interval), using logistic regression. Data analysis showed an association between cigarette smoking (chi-square test = 8.1702, $p = 0.0043$, $p < 0.05$, with a relative risk of 2.45), diet (chi-square test = 4.1739, $p = 0.0411$, $p < 0.05$, with a relative risk of 2.11) and squamous cell abnormalities of the cervix. Our study found that smoking and dieting were potential risk factors for cervical squamous cell abnormalities.

Keywords: lifestyle habits, risk factors, squamous cell abnormalities, uterine cervix

ЖИВОТНИ НАВИКИ КАКО РИЗИК ФАКТОРИ ЗА СКВАМОЗНИ КЛЕТОЧНИ АБНОРМАЛНОСТИ НА ГРЛОТО НА МАТКАТА

Драге Дабески

Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство во Скопје, Република Северна Македонија,

drdabeski@yahoo.com; dr.dabeski@gmail.com

Резиме: Истражувањата покажале позитивна корелација на карциномот на грлото на матката со некои животни навики, како што се: пушењето цигари, пиењето алкохол, употребата на лекови и држењето на диета. Овие ризик ко-фактори во основа ја зголемуваат веројатноста од изложување на високо-ризичен ХПВ генотип. Целта на нашата студија беше да ги детектираме најчестите животни навики како ризик фактори на сквамозните интраепителни лезии и сквамозниот инвазивен карцином на грлото на матката. Студијата претставува case-control студија. Материјал претставуваат 192 пациентки на возраст од 20 до 59 години, поделени во две групи: испитувана и контролна. Студијата беше спроведена во периодот од март 2019 година до септември 2020 година на Универзитетските клиници за гинекологија и акушерство и за радиотерапија и онкологија во Скопје. Кај сите жени се направени: анкета со специфичен прашалник, а по индикација, кај сите жени од испитуваната група и колпоскопска цервикална биопсија со ендоцервикална киретажа за хистопатолошка анализа. Релативниот ризик од сквамозни интраепителни лезии и сквамозен инвазивен карцином на грлото на матката беше проценет со пресметување на соодносот на веројатности (OR, Odds Ratio) со 95% интервал на доверба (CI, Confidence Interval), користејќи логистичка регресија. Анализата на податоците покажа асоцијација помеѓу пушењето на цигари (хи-квадрат тест=8.1702, $p=0.0043$, $p < 0.05$, со релативен ризик од 2,45), диеталната исхрана (хи-квадрат тест=4.1739, $p=0.0411$, $p < 0.05$, со релативен ризик од 2,11) и сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката. Нашата студија покажа дека пушењето цигари и држењето диета се потенцијални ризик фактори за појава на сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката.

Клучни зборови: животни навики, ризик фактори, сквамозни клеточни абнормалност, грло на матка

1. ВОВЕД

Карциномот на грлото на матката е четврт најчест карцином кај жените и седми воопште, со 527 624 нови случаи и со 265 672 смртни случаи во 2012 година, што е 7,5% од сите смртни случаи од карцином кај жените (Stewart, 2014). Сквамозниот карцином на грлото на матката е најчест хистолошки подтип на

карцином на грлото на матката. Околу 90% од случаите на карцином на грлото на матката се сквамозен карцином, 10% се аденокарциноми и мал процент други видови (Scott, 2016). На појавата на карциномот на грлото на матката му претходат различни форми на интраепителни лезии кои опфаќаат низа прогресивни морфолошки промени (Herrington, 2014), од продуктивна ХПВ инфекција-лесен степен на дисплазија па до in situ карцином (American College, 2010). Оваа фаза генерално е асимптоматска и се случува во период од 10 до 20 години (Cantor, 2005). Карциномот и интраепителните лезии на грлото на матката се асоцирани со неколку ризик фактори. Најчест ризик фактор е инфекција со Хуман Папилома Вирусот (ХПВ), особено со високо-ризичните ХПВ генотипови (Bosch, 2002). Истражувањата покажале позитивна корелација на карциномот на грлото на матката со некои животни навики, како што се: пушењето цигари, пиењето алкохол, употребата на лекови и држењето на диета (Jhingran, 2014). Овие ризик ко-фактори во основа ја зголемуваат веројатноста од изложување на високо-ризичен ХПВ генотип (Hacker, 2016). Целта на нашата студија беше да ги детектираме најчестите животни навики како ризик фактори на сквамозните интраепителни лезии и сквамозниот инвазивен карцином на грлото на матката.

2. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Дизајн на студијата: Студијата претставува case-control студија.

Материјал: Материјал претставуваат 192 пациентки на возраст од 20 до 59 години, поделени во две групи: испитувана и контролна.

Испитувана група: Испитуваната група вклучи 128 сексуално активни жени со абнормален цервикален цитолошки наод, односно наод на ПАП тест, кој покажува постоење на сквамозна интраепителна лезија или сквамозен инвазивен карцином на грлото на матката.

Контролна група: Контролната група вклучи 64 сексуално активни жени со нормален цервикален цитолошки наод, односно ПАП тест.

Критериуми за исклучување: Во студијата не беа вклучени: бремени жени, жени со претходни операции на грлото на матката (конизации, јаглерод двооксид ласерски вапоризации и тотални хистеректомии) и жени со претходни абнормални цитолошки и хистопатолошки наоди на грлото на матката.

Период на реализација: Студијата беше спроведена во периодот од март 2019 година до септември 2020 година на Универзитетските клиники за гинекологија и акушерство и за радиотерапија и онкологија во Скопје.

Методи: Кај сите жени се направени: анкета со специфичен прашалник, а по индикација, кај сите жени од испитуваната група и колпоскопска цервикална биопсија со ендоцервикална киретажа за хистопатолошка анализа.

Цитолошка анализа: Цитолошките резултати беа класифицирани според ревидираната Bethesda класификација (Zerat, 2002 & Solomon, 2002), како: атипични сквамозни клетки со недетерминирано значење (ASC-US, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance); атипични сквамозни клетки кои не исклучуваат сквамозна интраепителна лезија од висок степен (ASC-H, Atypical Squamous Cells cannot exclude a High-grade squamous intraepithelial lesion); сквамозна интраепителна лезија од низок степен (LSIL, Low grade Squamous Intraepithelial Lesion, CIN 1, Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 1); сквамозна интраепителна лезија од висок степен (HSIL, High grade Squamous Intraepithelial Lesion, CIN 2, Cervical Intraepithelial Neoplasia grade 2, CIN 3, Cervical Intraepithelial Neoplasia grade 3, CIS, Carcinoma In Situ) и сквамозен инвазивен карцином.

Хистопатолошка анализа: Според морфологијата детерминирана во биоптичните примероци, цервикалните наоди беа карактеризирани како: нормален наод (неспецифичен цервицитис); сквамозна интраепителна лезија од низок степен (LSIL, Low grade Squamous Intraepithelial Lesion) - лесен степен на дисплазија, плоснат кондилом (flat condyloma), хронично вирусно воспаление на грлото на матката (cervicitis chronica virosa); сквамозна интраепителна лезија од висок степен (HSIL, High grade Squamous Intraepithelial Lesion) - умерен и тежок степен на дисплазија, in situ сквамозен карцином и инвазивен сквамозен карцином (Carcinoma planocellulare cervicis uteri invasivum) (Kurman, 2014).

Анкетен прашалник: Прашалникот беше слободно дизајниран и содржи прашања за демографските карактеристики на жените и за најчестите животни навики (пушење цигари, пиење алкохол, употреба на лекови и држење диета), како ризик фактори за сквамозните интраепителни лезии и сквамозниот инвазивен карцином на грлото на матката.

Статистичка анализа: Податоците беа внесени во стандарден софтвер за база на податоци (Excel). Статистичката анализа на формираните статистички серии беа спроведени со статистичкиот програм Статистички пакет за општествени науки (SPSS -, Statistical Package for Social Sciences), верзија 23.0. Структурата на статистичките серии со атрибутивни белези беше анализирана со одредување на пропорции

и стапки. Структурата на нумеричките белези беше анализирана со одредување на мерки на централна тенденција и мерки на дисперзија. Процената на нормалноста на нумеричките серии се направи со помош на хи-квадрат тест. Аналитичката фаза се состои од следните постапки: анализа на односи (постоење на асоцијација) меѓу две серии со атрибутивни варијабли се направи со помош на хи-квадрат тест; анализа на односи меѓу две серии со нумерички варијабли (корелација) се направи со помош на регресиона анализа и коефициент на линеарна корелација. Тестирањето на разликите меѓу споредуваните групи (нивните дистрибуции, аритметички средини и пропорции) се направи со помош на Student-ов t-тест. Релативниот ризик од сквамозни интраепителни лезии и сквамозен инвазивен карцином на грлото на матката беше проценет со пресметување на соодносот на веројатности (OR, Odds Ratio) со 95% интервал на доверба (CI, Confidence Interval), користејќи логистичка регресија. Статистички значајни се сметаа податоците кај кои p вредноста беше <0.05 . Резултатите се прикажани табеларно.

3. РЕЗУЛТАТИ

Табела 1. Дистрибуција на пациентките според возрастни групи

Возрасна група	Испитувана	Контролна
	Број (%)	Број (%)
20-29	28 (21,87)	13 (20,31)
30-39	38 (29,69)	22 (34,38)
40-49	30 (23,44)	18 (28,12)
50-59	32 (25,00)	11 (17,19)
Вкупно	128 (100)	64 (100)

Просечната возраст на пациентките од испитуваната група беше $40,50 \pm 10,85$ години, а просечната возраст на пациентките од контролната група беше $39,34 \pm 9,70$ години. Според t-тестот процентуалната разликата помеѓу просечната возраст помеѓу двете групи е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ ($p = 0.4722$, $t = 0.7204$, 95%CI: -2.01-4.32) (Табела 1).

Табела 2. Дистрибуција на пациентките според цитопатолошката дијагноза

Испитувана група Цитопатолошка дијагноза	Број	(%)
ASC-US	13	(10,16)
ASC-H	7	(5,47)
LSIL CIN 1	31	(24,22)
HSIL CIN 2	20	(15,62)
CIN 3	21	(16,41)
In situ сквамозен карцином	15	(11,72)
Инвазивен сквамозен карцином	21	(16,40)
Вкупно	128	(100)

Легенда: ASC-US, атипични сквамозни клетки со недетерминирано значење; ASC-H, атипични сквамозни клетки кои не исклучуваат сквамозна интраепителна лезија од висок степен; LSIL, сквамозна интраепителна лезија од низок степен; HSIL, сквамозна интраепителна лезија од висок степен; CIN, цервикална интраепителна неоплазма

Табела 3. Дистрибуција на пациентките според хистопатолошката дијагноза

Испитувана група Хистопатолошка дијагноза	Број	(%)
Нормален наод (неспецифичен цервицитис)	9	(7,03)
LSIL лесна дисплазија плоснат кодилум (Flat condyloma) хронично вирусно воспаление на грлото на матката (cervicitis chronica virosa)	19 2 20	(14,84) (1,56) (15,63)
HSIL умерена дисплазија тешка дисплазија in situ сквамозен карцином	15 23 16	(11,72) (17,97) (12,50)
Инвазивен сквамозен карцином	24	(18,75)
Вкупно	128	(100)

Легенда: LSIL, сквамозна интраепителна лезија од низок степен; HSIL, сквамозна интраепителна лезија од висок степен

Табела 4. Животни навики како ризик фактори

	Испитувана Група (n=128)	Контрол-на Група (n=64)	Вкупно (n=192)	Коефициент на сооднос-Odds Ratio (OR)	95% Интервал на доверба (CI- Confidence Interval)	p
	Број (%)	Број (%)	Број (%)			
Пушење цигари да не	72 (56,25) 56 (43,75)	22 (34,37) 42 (65,63)	94 (48,96) 98 (51,04)	2.45 1.00	1.3165-4.5762	0.0043
Пиене алкохол да не	11 (8,59) 117 (91,41)	5 (7,81) 59 (92,19)	16 (8,33) 176 (91,67)	1.11 1.00	0.3684-3.3412	0.8625
Употреба на лекови да не	25 (19,53) 103 (80,47)	11 (17,19) 53 (82,81)	36 (18,75) 156 (81,25)	1.17 1.00	0.5346-2.5581	0.6985
Диета да не	42 (32,81) 86 (67,19)	12 (18,75) 52 (81,25)	54 (28,13) 138 (71,87)	2.11 1.00	1.0218-4.3832	0.0411

Легенда: ИГ, испитувана група; КГ, контрола група; n, број; OR, коефициент на сооднос; CI, интервал на доверба

Анализата на податоците покажа асоцијација помеѓу пушењето на цигари (хи-квадрат тест=8.1702, $p=0.0043$, $p<0.05$, со релативен ризик од 2,45), диеталната исхрана (хи-квадрат тест=4.1739, $p=0.0411$, $p<0.05$, со релативен ризик од 2,11) и сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката (Табела 4).

4. ДИСКУСИЈА

Жените кои пушат цигари имаат четири пати поголем ризик од карцином на грлото на матката, отколку непушачите. Дури и жените кои испушиле само 100 цигари во текот на нивниот живот, имаат двојно поголем ризик од карцином на грлото на матката. Ризикот кај жените е поголем под 30-годишна возраст, отколку кај тие над оваа возраст (Rakel, 2016).

Составните елементи на чадот од цигарите, вклучувајќи мутагени и карциногенот 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) се детектирани во цервикалната лигавица на пушачите, во дози за 40 до 50 пати поголеми отколку оние во серумот. Пушењето е ризик-фактор за сквамозни интраепителни лезии и сквамозен инвазивен карцином на грлото на матката идентично и кај ХПВ-позитивните и кај ХПВ-негативните жени. Релативниот ризик за карцином на грлото на матката е за два до четири пати поголем за сегашни или поранешни пушачи во споредба со тие кои никогаш не пушеле цигари (U.S. Departments of Health and Human Services, 2006).

Податоците од 23 епидемиолошки студии, работени на 13 541 жена со карцином на грлото на матката и 23 017 жени без карцином на грлото на матката, покажале сигнификатно поголем ризик за сквамозен карцином на грлото на матката кај пушачите отколку кај непушачите; (RR=1,60; 95% CI: 1,48-1,73) (International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, 2006). Нордиската ретроспективна студија од 2009 година покажала ризик од 2,7 за жените со никотин во серумот, после контрола за присуство на ХПВ-16/18 антитела (Кареу, 2009).

Пушењето цигари е еден од почестите ризик-фактори за појава на сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката. Поврзаноста помеѓу катранот и карциномот на грлото на матката е покажана уште во 1950 година. Нашата студија покажа дека пушењето цигари за 2,45 пати го зголемува ризикот за појава на сквамозни клеточни абнормалности на грлото на матката (OR=2,45; 95%CI=1,3165-4,5762). Асоцијација помеѓу сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката и пушењето цигари, детектирана е и во некои претходно објавени студии: британската студија на Collins и сор. од 2010 година, работена на 1 485 жени, покажала дека пушењето цигари за 2,21 пати го зголемува ризикот за појава на сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката (HR=2,21; 95%CI: 1,19-4,12, p-trend=0,008) (Collins, 2010); во студијата на Gadducci и сор. од 2011 година прикажана е асоцијација помеѓу пушењето цигари и сквамозните интраепителни лезии на грлото на матката (p<0,05), со релативен ризик од 2,50 (Gaddicci, 2011), како и во бразилската студија на Fedrizzi и сор. од 2015 година, работена на 55 жени со хистопатолошка дијагноза за SIL (p=0,027) (Fedrizzi, 2015).

Диеталната исхрана сиромашна со зеленчук и овошје, особено со жолта и портокалова боја, сиромашна со семкасти и јаткасти плодови, сиромашна со незаситени масни киселини, го зголемува ризикот од интраепителни лезии и од инвазивен карцином на грлото на матката. Од хранливите материи најзначајна улога имаат: бета-каротенот, фолната киселина, лутеинот, витамините А, С, Е, В6 и В12. Кај 67% од жените со карцином на грлото на матката е детектирано ниско ниво на барем еден од овие хранливи материи, додека кај 38% е детектирано ниско ниво на повеќе хранливи материи (Hudson, 2013). Во бразилската студија на Tomita и сор. од 2009 година, била најдена негативна асоцијација помеѓу карциномот на грлото на матката и високото серумско ниво на бета-каротен (Tomita, 2009). Во американската студија на пресек од 2008 година, работена во Бафало на 239 жени со сквамозен инвазивен карцином на грлото на матката, била најдена асоцијација помеѓу карциномот на грлото на матката и диеталната исхрана сиромашна со алфа и бета каротен, лутеин, фолна киселина и витамините А, С и Е (Ghosh, 2008).

Анализата на податоците од нашата студија покажа и асоцијација помеѓу сквамозните интраепителни лезии и сквамозниот инвазивен карцином на грлото на матката и диетата (OR=2,11; 95%CI: 1,0218-4,3832). Студијата на Seo и сор. од 2016 година, работена на 65 жени со CIN и 72 контролни жени без CIN, покажала зголемен ризик за CIN кај жените кои биле на диетална исхрана (OR=3,44; 95%CI: 1,11-10,70; p=0,03) (Seo, 2016). Кинеската студија на Wang и сор. од 2017 година, покажала асоцијација помеѓу сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката и диетата (p<0,001) (Wang, 2017).

Анализата на податоците од нашата студија покажа непостоење на асоцијација помеѓу појавата на сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката и пиењето алкохол (p=0,8625; OR=1,1; 95%CI: 0,5346-2,5581). Египетската студија на El-Moselhy и сор. од 2016 година, покажала зголемен ризик за карцином на грлото на матката кај жените кои често пијат алкохол (OR=4,34). (El-Moselhy, 2016).

5. ЗАКЛУЧОК

Нашата студија покажа дека пушењето цигари и држењето диета се потенцијални ризик фактори за појава на сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката.

ЛИТЕРАТУРА

- Avery, K.N.L., Bosch, J.L.H.R., Gotoh, M., Naughton, M., Jackson, S., Radley, S.C., et al. (2007). Questionnaires to assess urinary and anal incontinence: review and recommendations. *J Urol*. 177:39–49
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2010). ACOG Practice Bulletin No99: Management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol*, 2008, 112(6), 1419-1444. Reaffirmed 2010.

- Bosch, FX., Lorinez, A., Munoz, N., Meijer, CJ. & Shah, KV. (2002). The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 55(4), 244-265.
- Cantor, SB., Athinson, EN., Cardenas-Turanzas, M., Benedet, JL., Follen, M. & Mac Aulay, C. (2005). Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis. *Acta Cytol*, 49(4), 405-415.
- Collins, S., Rollason, TP., Young, LS. & Woodman, CBJ. (2010). Cigarette smoking is an independent risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in young women: a longitudinal study. *Eur J Cancer*, 405-411.
- El-Moselhy, EA., Borg, HM. & Atlam, SA. (2016). Cervical cancer: sociodemographic and clinical risk factors among adult Egyptian females. *Adv Oncol Res Treat*, 1, 1.
- Fedrizzi, EN., Ribeiro, AF., de Aguiar, FG., Capora, I FT., Sommacal, LF. & Gomes, LR. (2015). Oncogenic high-risk human papillomavirus detection and evaluation of risk factors in the cervical intraepithelial neoplasia. *J Bras Doencas Sex Transm*, 27(3-4), 79-85.
- Gadducci, A., Barsotti, C., Cosio, S., Domenici, L. & Genazzani, AR. (2011). Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. *Gynecol Endocrinol*, 27(8), 597-604.
- Ghosh, C., Baker, J. & Moysich, K. (2008). Dietary intakes of selected nutrients and food groups and risk of cervical cancer. *Nutrition and Cancer*, 60, 331-341.
- Hacker, NF. (2016). Cervical dysplasia and cancer. In: Hacker, NF., Gambone, JC., Hobel, CJ., editors. *Hacker & Moore's Essentials of Obstetrics and Gynecology*. 6th ed. Philadelphia, USA, Elsevier, 429-439.
- Herrington, CS., Baak, JPA. & Mutter, L. (2014). Cervical squamous intraepithelial lesions. In: Mutter, GL., Prat, J., editors. *Pathology of the female reproductive tract*. 3rd ed. Philadelphia, USA, Elsevier, 200-231.
- Hudson, T. & Murray, MT. (2013). Cervical Dysplasia. In: Pizzorno, JE. & Murray, MT., editors. *Textbook of Natural Medicine*. 4th ed. St. Louis, Missouri, 1285-1292.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, 2006. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer: Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13 541 women with carcinoma of the cervix and 23 017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer*, 118:1481-1495.
- Jhingran, A., Russell, AH., Seiden, MV., Duska, LR., Goodman, AK., Lee, SI., Digumarthy, SR. & Fuller AF. Cancers of the cervix, vulva and vagina. In: Niederhuber JE, Armitose JO, Doroshow, JH., Kastan, MB., Tepper, JE., editors. *Abelff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, USA, Saunders, 1534-1574.
- Kapeu, AS., Luostarinen, T. (2009). Jellum E. Is smoking an independent risk factor for invasive cervical cancer? A nested case-control study within Nordic biobanks. *Am J Epidemiol*, 169(4), 480-488.
- Kurman, RJ., Carcangin, ML., Herrington, CS. & Young, RH. (2014). World Health Organization Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. 4th ed. Lyon, France: IARC Press.
- Rakel, RE. & Houston, T. (2016). Nicotine addiction. In: Rakel, RE., Rakel, DP., editors. *Textbook of Family Medicine*. 9th ed. Philadelphia, USA: Saunders, 1133-1151.
- Scott, M. (2016). The pathology of cervical cancer. In: Ayhan, A., Reed, N., Gulterin, M., Dursun, P., editors. *Textbook of Gynaecological Oncology*. 3rd ed. Ankara, Turkey, Gunes Publishing, 376-380.
- Seo, SS., Oh, HY., Lee, JK., Kong, JS., Lee, DO. & Kim MK. (2016). Combined effect of diet and cervical microbiome on the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Nutrition*, 35(6), 1434-1441.
- Solomon, D., Davey, D. & Kurman R. (2002). The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*, 287, 2114-19.
- Stewart, BW. & Wild, CP. (2014). World Cancer Report. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
- Tomita, L., Filho, A. & Costa, M. (2009). Diet and serum micronutrients in relation to cervical neoplasia and cancer among low-income Brazilian women. *Int J Cancer*, 126, 703-714.
- U.S. Departments of Health and Human Services, 2006. U.S. Departments of Health and Human Services: The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Departments of Health and Human Services.
- Wang, Z., Wang, J., Fan, J., Zhao, W., Yang, X., Wu, L., Li D., Ding, L., Wang, W., Xu, J., Stram, M., Zhao, C. & Hao, M. (2017). Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in Chinese women: large study in Jiexiu, Shanxi Province, China. *J Cancer*, 8, 924-932.
- Zerat, L. (2002). La nouvelle terminologie de Bethesda: quellschangements? *Rev Prat Gynecol Obstet. Numero Special*, 3-10.