

11217

108

rej

I. S. S. S. T. E.

SUBDIRECCION GENERAL MEDICA

UNIDAD MEDICA: HOSPITAL GENERAL DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO

PROTOCOLO DE INVESTIGACION:

TITULO: RELACION ENTRE LESIONES COMPATIBLES CON INFECCION POR PAPILOMAVIRUS HUMANO Y LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

INVESTIGADOR: DR. PORFIRIO ROLEDO RODRIGUEZ

ASESOR: DR. ALBERTO CHAVEZ MERLOS

JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL:

DR. CARLOS LOPEZ ROSALES

JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA:

DR. JORGE HUGO CISNEROS LUGO

**TESIS CON FALTA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TITULO: RELACION ENTRE LESIONES COMPATIBLES DE INFECCION POR  
PAPILOMAVIRUS HUMANO Y LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL  
CERVICAL.

### RESUMEN

EL PRESENTE ESTUDIO FUE REALIZADO PARA DETERMINAR SI EXISTE RELACION ENTRE LESIONES COMPATIBLES CON INFECCION POR PAPILOMAVIRUS HUMANO Y LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL. SE ESTUDIARON 50 PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DR. DARIO FERNANDEZ FERRER I.S.S.S.T.E. CON LESIONES COMPATIBLES DE LESION VIRAL A NIVEL CERVICAL POR HPV, CON METODO DE BIODIAGNOSTICO DIRIGIDA POR PRUEBA DE SCHILLER. SE APLICARON SIETE PARAMETROS HISTOPATOLOGICOS PARA INFECCION POR HPV: HAZAS CAPILARES INTRAEPITELIALES, HIPERPLASIA DE CELULAS BASALES, ACANTOSIS, VACUOLIZACION KOILOCITITICA COTOPLASTICA, CAMBIOS NUCLEARES KOILOCITITICOS, BINUCLEACION Y DISQUERATOSIS. LOS RESULTADOS OBTENIDOS DEMUESTRAN UNA RELACION DEL 42% PARA LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL.

PALABRAS CLAVE : PAPILOMAVIRUS HUMANO  
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

## INTRODUCCION:

Información reciente sobre el Papilomavirus humano sugiere fuertemente una asociación íntima de ciertos tipos de papilomavirus humano con la Neoplasia intraepitelial cervical y con carcinomas cervicales francamente invasivos (Crum & Coles 1984; Crawford 1984; Fu & Coles - 1983; Dürst & cols 1983; Franceschi & cols 1983; Gissmann & cols - 1983; McCance & cols 1983; Syrjänen & cols 1983; Zur Hausen 1977). La evidencia ha sido dada por reportes de asociación frecuente de lesiones del papilomavirus humano (condilomas planos, invertidos y papilomatosos) con la neoplasia intraepitelial cervical (Brux & cols - 1981; Fu & cols 1983; Syrjänen 1979, 1983, 1984; Zur Hausen 1977), y por estudios epidemiológicos, los cuales revelan factores de riesgo comunes de la infección del papilomavirus humano y el cancer cervical, ambos siendo comunmente relacionados como enfermedades transmitidas sexualmente (Franceschi & cols 1983; Fu & cols 1983; Sadeghi & cols 1984; Syrjänen & cols 1984). Más aún, proteínas estructurales del papilomavirus humano (antígenos PVH) han sido repetidamente demostrados por técnica de inmunoperoxidasa-PAP en un porcentaje substancial de biopsias de NIC (Brux & cols 1983; Fu & cols 1983; Syrjänen & cols 1983, 1984). Además, secuencias de DNA de papilomavirus humano 16 y 18 fueron recientemente descubiertas por hibridización de DNA en lesiones de neoplasia intraepitelial cervical y en carcinomas cervicales invasivos (Crum & cols 1984; Dürst & cols 1983; Okagaki & cols 1983).

A pesar de la evidencia circunstancial, la demostración final del papilomavirus humano como agente etiológico en el cancer cervical aún debe ser establecida (Zur Hausen 1977; Crawford 1984; Syrjänen 1984).

Una de las maneras para elucidar ésta situación es por estudios prospectivos de seguimiento de la historia natural de las infecciones del papilomavirus humano cervicales, no afectadas por cualquier clase de intervención terapéutica (Syrjänen 1984). Esto ha sido retrasado mucho, aunque la historia natural de la neoplasia intraepitelial cervical ha sido bien caracterizada por muchos autores (Richard & Barron 1969; Sedlis & cols 1970; Sondheimer & cols 1983; Starreveld & cols 1983). De acuerdo a sus observaciones las lesiones de la neoplasia intraepitelial cervical puede persistir un periodo variable de tiempo, puede sufrir regresión o progresar a una forma más severa de NIC, a carcinoma in situ y eventualmente a un carcinoma invasor (Koss & cols 1963; Nasiell & cols 1983), lo cual, nos da un mejor entendimiento de la biología de éstas infecciones (Syrjänen 1984).

La información acumulada en los últimos 20 años y obtenida de microscopía corriente, microscopia electrónica (Shingleton & cols, 1968), Autorradiografía (Richard, 1963), microespectrofotometría -- (Wilbanks & cols, 1967), cultivo de tejidos (Richard & cols, 1967) y citogénica (Kirkland & cols, 1967; Spriggs & cols, 1971) ha demostrado que las células de displasia y el carcinoma in situ son prácticamente idénticas, que no hay bases para insistir en el concepto de que son dos procesos patológicos diferentes. Las anomalías epiteliales del cuello uterino constituyen un "espectro continuo" de una sola enfermedad, continuo representado por el concepto de Burghardt (1973) de la enfermedad como una escala o espectro infinitamente variable en que cada anomalía se fusiona de manera imperceptible con la siguiente; las diferencias entre las células del epitelio en una parte del espectro, en comparación con la otra, son cuantitativas.

El concepto anterior del continuo no es compatible con subdivisiones rígidas en grados, aunque las subdivisiones pudieran ser útiles como pautas de orientación en el tratamiento.

De las alternativas que se han sugerido como términos para describir las anomalías en cuestión, la más aceptada ha sido la de neoplasia intraepitelial cervical (CIN o NIC) (Richart, 1967). Se acostumbra a dividirla ya en tres grados: el grado 1, que corresponde a la displasia mínima; el 2 a la moderada, y el 3, a displasia grave y carcinoma in situ.

Hasta ahora solamente observaciones fragmentadas basadas en un seguimiento a corto tiempo de un número limitado de lesiones cervicales del papilomavirus humano son valederas, sugirientes de similitudes en su comportamiento con las del NIC clásico (Sadeghi & cols, 1984; Syrjänen & cols 1984).

Por las implicaciones anteriores el presente estudio trata de hacer una relación entre lesiones compatibles por infección de papilomavirus humano, la neoplasia intraepitelial cervical y el cancer de cervix por estudio anatomopatológico de biopsias dirigidas (Prueba de Schiller) en pacientes correspondientes a nuestro Hospital. Pudiendo apreciar que nos faltaría un estudio prospectivo de seguimiento de pacientes a corto, mediano y largo plazo, colposcopia y estudios de hibridación del DNA del papilomavirus humano en células cervicales.

Lo que se puede lograr en nuestro país con métodos de diagnóstico modernos (colposcopia y biopsia dirigida de lesiones sospechosas) en la detección de etapas precancerosas tempranas, lo cual, nos forzaría a aplicar métodos terapéuticos más avanzados, para disminuir la morbilidad y mortalidad, así como prevenir y tratar el carcinoma cervical.

## EPIDEMIOLOGIA:

Hasta muy recientemente los condilomas fueron considerados lesiones aparentemente benignas y sin importancia alguna, pero en los pasados siete años el condiloma y componente infectante: el papilomavirus humano han asumido gran importancia. El término de papilomavirus humano o virus del condiloma, es usado para describir un grupo heterogeneo de virus DNA pequeños; de 24 tipos, de los cuales cuatro son específicos del tracto urogenital. Cada tipo de virus usualmente produce lesiones con características distintas histológicas y topográficas; por ejemplo, el PVH-1 causa condilomas plantares y el PVH-6, condiloma acuminado. Recientemente, la atención ha sido enfocada en el papel que juega el papilomavirus humano en la neoplasia intraepitelial cervical. Esta información está basada en reportes morfológicos, inmunohistoquímicos y de hibridización molecular, que muestran evidencia de que el papilomavirus humano es en la vasta mayoría el responsable de la neoplasia intraepitelial cervical invasiva.

Un tópico corriente es enfocado en la parte en que el papilomavirus humano puede jugar en la causa del cancer genital, especialmente del cervix, y como el patron de cambio de lesiones precancerosas y del cancer genital pueden ser relacionadas a la duplicación de la frecuencia de condilomas genitales clínicamente obvios en los pasados diez años. La prevalencia de esas lesiones puede ser una sub-estimación, como la mayoría no son reportados porque los condilomas planos o preclínicos que ocurren en el cervix son visibles con la amplificación del colposcópico. Meisels & cols en 1982 reportaron que el 3% de los estudios citológicos en la población general mostrarán evidencia de infección por papilomavirus humano. En un tercio de los estudios colposcópicos muestran evidencia de lesión asociada al PVH. El incremento en la frecuencia del condiloma coincide con un incremento dramático similar del 60% en los 15 últimos años en la prevalen

cia nacional de lesiones cervicales precancerosas, especialmente en las mujeres jóvenes. En el grupo de edad de los 25 a 34 años, el número de estudios citológicos tomados aumentó solamente 11% mientras que aumentó en 117% el carcinoma in situ. Un estudio reciente de Aylesbury reportó un aumento de cuatro veces más en carcinoma in situ en edades de 30-39 años en un periodo de 15 años, lo cual hace pensarse que estamos en una "epidemia de cancer cervical". Más tragico es el incremento en la mortalidad por debajo de los 35 años, la cual se ha duplicado en los pasados 12 años. En suma, hay estudios que sugieren que los estudios citológicos pueden no detectar las lesiones precancerosas o cancerosas sino hasta que sea tarde. El reporte de Bamford & cols del Margaret Pyke Centre in London en 100 mujeres con carcinoma in situ comprobado, mostró que cerca de 60 de las mujeres había tenido reportes citológicos negativos cuatro años o más antes de que la lesión fuera diagnosticada y además 27 habían tenido estudios negativos 24 meses antes del diagnóstico. Esto sugiere que algunas de éstas lesiones se han desarrollado rapidamente y puede ser la evidencia de un proceso infectante.

Nosotros no conocemos que potencial maligno tienen las lesiones asociadas a infección por papilomavirus humano, pero suponemos que altos grados de premalignidad estan incrementados.

El grado menor ( displasia mínima) presenta un gran dilema para los clínicos. Esas lesiones usualmente se encuentran en mujeres jóvenes, tienen un alto grado de regresión, y estan universalmente infectadas por papilomavirus humano. Su manejo es controversial. En la practica solamente unas pocas de esas lesiones tienen distribución nuclear de DNA aneuploide o poseen figuras mitoticas anormales, dos características que indican su progresión al carcinoma ( principalmente en PVH del tipo 16 y 18). Singer & cols creen que esas lesiones deben ser destruidas por las siguientes razones: esas mujeres con displasia

leve tener un riesgo alto de desarrollar grados mayores de premalignidad y de ahí al carcinoma del cervix, especialmente si la lesión afecta una area grande del cervix. Las lesiones son practicamente fáciles de tratar con Láser o electrodiatermia con alto nivel de curabilidad del 97%.

Kurman y cols en 1983 reportaron cambios morfológicos de infección del papilomavirus humano hasta en un 80% de las neoplasias intraepiteliales cervicales, antígenos del papilomavirus humano estan presentes en cerca del 50% de las displasias y estudios de hibridización han revelado secuencias de DNA del papilomavirus humano en el 73% de todos los grados de displasia (Lancaster & cols, 1983). Biopsias del cancer cervical han demostrado también secuencias de DNA del PVH. Gissmann & cols, en 1983 primero demostraron secuencias de DNA del PVH-11 en 5 de 27 canceres cervicales (tres invasores y dos in situ). El genoma de otro virus, PVH-16, el cual fué obtenido de una biopsia de carcinoma invasor del cervix ha estado presente en 19 de 41 (46%) de canceres cervicales de pacientes en Alemania, Africa y Brasil. En suma, el DNA de otro virus, PVH-18, ha sido molecularmente clonado de un carcinoma cervical y esas secuencias estuvieron presentes en 11 de 51 (22%) de biopsias de Carcinoma cervical de mujeres de Africa, Alemania y Brasil.

La prevalencia de infección del papilomavirus humano es aproximadamente del 1.3 al 2.5% en la población general como lo demostraron Reid & cols, en 1980 cuando 92 de 7261 estudios de papanicolau (1.3%) tenían evidencia de infección por papilomavirus humano.

Estos estudios epidemiológicos y clínicos remarcan la importancia de la asociación entre el papilomavirus humano y la neoplasia intraepitelial cervical como posible agente causal. Y si en un futuro se logra demostrar con certeza su relación se podrán idear métodos terapéuticos más efectivos, tempranos y/o profilácticos.

ESTA COPIA DE ESTE DOCUMENTO NO DEBE SER REPRODUCIDA

## HISTOPATOLOGIA DE LAS LESIONES DEL PVH DEL CERVIX Y SU RELACION CON LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL Y CON EL CARCINOMA DEL CERVIX.

La infección con el PVH da lugar a tres apariencias del cervix; el condiloma exofítico, C. Plano y C. invertido. Varios términos han sido usados para describir éstos cambios del epitelio por el PVH. Meisels & cols usaron el término condiloma plano, Reid & cols, 1982 prefirieron el término Infección del papilovavirus subclínica (ISP). Las principales características de la infección subclínica del papilomavirus así como las más comunes son: la atipia koilocitótica, la queratinización celular individual y la multinucleación (Kirkup & cols. 1982; Meisels & cols 1982 y Reid & cols 1982). Las menos comunes son; La proliferación capilar submucosa, la hiperplasia celular basal la acantosis. Una célula con koilocitosis tiene un halo claro prominentemente alrededor del núcleo, el cual es hipercromático e irregular. Las células que muestran atipia koilocitótica están usualmente en las áreas más superficiales del epitelio, parece que los cambios inducidos por el virus no se expresan sino hasta que la célula ha alcanzado cierto grado de maduración.

Las características histológicas de la infección subclínica del papilomavirus pueden ser asociadas con la neoplasia intraepitelial cervical en dos formas; primero, la ISP y la NIC pueden estar en áreas adyacentes del epitelio, pero separadas. Segundo, una área del epitelio puede mostrar las características de la ISP y la NIC en el mismo tejido, de tal forma que las apariencias de una están superpuestas en la otra; la atipia koilocitótica, la multinucleación y la queratinización celular individual son vistas juntas con anomalías nucleares en las capas basales, figuras mitóticas anormales y pérdida de la maduración. Varios nombres han sido usados para describir ésta lesión combinada, tales como condiloma atípico (Meisels & cols, 1982) y NIC con infección del PVH no condilomatosa. Esta lesión combinada es común y parece ser más frecuente cada día.

Los reportes repetitivos de la asociación común de la NIC y la ISP apoyan fuertemente el argumento de que el virus juega una parte del desarrollo de la neoplasia cervical.

La koilocitosis (células halo. Koss y Durfee, 1956) es aceptada como patognomónica de infección por papilomavirus humano. Se debe tener en cuenta otras características típicas pero no específicas de la infección viral condilomatosa de la mucosa escamosa del cervix. Además de que la koilocitosis sólo se detecta en el 20.5% de las lesiones por lo que se requiere de mejores métodos de detección. Así en el presente estudio se definiran precisamente siete parametros histológicos de la infección del papilomavirus tomada en consideración en relación con la neoplasia intraepitelial cervical; (Raid & cols).

1.- Proliferación capilar submucosa; a) sospechoso; Asas capilares ocasionales que se extienden dentro del epitelio superficial. b) definitivo; capilares intraepiteliales multiples, muchos de los cuales se proyectan en el epitelio cervical.

2.- Hiperplasia celular basal; a) Sospechoso; una sección bien orientada del epitelio contiene areas de leve engrosamiento de la pared basal. b) Definitivo; Se encuentran más de cuatro capas de células basales, algunas de las cuales pueden ser hiper cromáticas.

3.- Acantosis; a) Sospechosas Engrosamiento parabasal moderado (hasta 2/3), sin incremento de la celularidad. b) Definitivo Marcado engrosamiento (más de 2/3) o hiper celularidad de la capa parabasal, puentes intercelulares estan comunmente presentes, el núcleo es más grande que lo normal y el citoplasma puede estar limitado.

4.- Vacuolicación citoplasmica koilocitótica; a) Sospechoso; Atenuación del patrón de canasta, con focos con células con vacuolas citoplásmicas. Ocasionalmente células globos (células vacías, expandidas con núcleo contraído) o con halos perinucleares característicos. b) Definitivo; se encuentra un epitelio sin patrón de canasta en la capa

intermedia, debido a la presencia de células de forma irregular, pobremente glicogenadas. Se encuentran cuando menos el 10% de células globo o con halos perinucleares.

5.- Cambio nuclear koilocitótico; a) Sospechoso; La capa intermedia del núcleo muestra falta de maduración superficial, mientras que el citoplasma nuclear (nucleoplasma) mantiene una tinción homogénea. tales núcleos son frecuentemente irregulares y alargados. b). Definitivo La pared nuclear intermedia es marcadamente irregular en sus propiedades de tamaño, forma y tinción. El virus induce una degeneración de la cromatina dando una apariencia aglutinada y granular, con márgenes nucleares acentuados y partes de clarificación de la paracromatina. Estas células presentan núcleos con bordes angulares o estrellados y colapsados.

6.- Binucleación; a) Dudoso; si se encuentra binucleación rara b) Definitivo; Binucleación prominente ( en más de dos células de cualquier campo de poder alto microscópico).

7.- Disqueratosis; a) Sospechoso; Queratinización celular individual rara. b) Definitivo; Queratinización celular individual prominente (más de dos células en dos campos de poder alto microscópico).

CIN 1; 2/3 del epitelio superior del cervix muestran diferenciación satisfactoria. 1/3 inferior muestra cambios mínimos nucleares (escasas figuras mitóticas).

CIN 2; La mitad superior del epitelio muestra maduración y diferenciación. Las anormalidades de los núcleos son más intensas. 2/3 basales con figuras mitóticas.

CIN 3; 1/3 superior del epitelio muestra maduración, o falta de la misma. Anormalidades nucleares en todo el epitelio (mitosis).

## MATERIAL Y METODO;

La población estudiada fué de 50 pacientes de nuestro hospital Dr. Darío Fernández Fierro y/o referidas al mismo de sus clínicas de ascripción por presentar estudios citológicos sospechosos de alteraciones displásicas ( estudio de Papanicolau del II al V ). Y que cumplieran con factores de riesgo alto tales como; Carga genética, laceraciones cervicales, esmegma del varón, actividad sexual, cervicitis crónica, infección viral, nivel socioeconómico bajo, edad del primer coito, promiscuidad sexual, factores raciales.

Las 50 pacientes fueron examinadas en forma clínica íntegra y con biopsia dirigida con prueba de Schiller, de las zonas sospechosas para NIC. Se excluyeron pacientes que aún no se reportaba resultado de patología y aquellas a las que no se les realizó.

Las edades de las pacientes estudiadas fluctuaron de los 26 a los 58 años con un promedio de 42 años.

El 62% tenían más de tres gestaciones (partos), el 30% tres partos y el 8% menos de tres partos.

El método anticonceptivo varió desde la abstinencia periódica o método de Ogino-Knaus (18%), preservativo (9%), Anovulatorios hormonales orales (64%) y Dispositivo intrauterino (9%).

El criterio histopatológico ya fué descrito, pero en general se tomaron en cuenta las alteraciones descritas para el papilomavirus humano; Hasas capilares intraepiteliales, hiperplasia de células basales, acantosis, vacuolización koilocitótica citoplásmica, cambios nucleares koilocitóticos, binucleación y disqueratosis. Además los criterios ya descritos para la neoplasia intraepitelial cervical.

La edad del primer coito fué en un 83% antes de los 20 años .

Diez pacientes (20%) tenían historia de leucorrea multitratada en forma crónica.

Todas las pacientes estudiadas tenían datos de sospecha para infección viral por papilomavirus humano.

Hubo correlación citología biopsia en el 72% de los casos.

## RESULTADOS;

Los siguientes cuadros muestran el análisis histopatológico de las biopsias cervicales de las 50 pacientes estudiadas;

Cuadro I: Relación del papilomavirus humano con las displasias y el carcinoma in situ;

TIPO DE LESION	No.DE PACIENTES	PACIENTES CON LESIONES COMPATIBLES CON PVH
Displasia leve	7	2 (28.57%)
Displasia moderada	15	4 (26.66%)
Displasia severa	22	10 (45.45%)
Carcinoma in situ	<u>6</u>	<u>5</u> (71.42%)
Total	50	21 (42.00%)

Los resultados de éste estudio como muestra el cuadro anterior , indican que tiene la Neoplasia intraepitelial cervical (displasia leve, moderada y severa así como el Carcinoma in situ) una gran asociación con lesiones compatibles con infección del papilomavirus humano siendo el total de las pacientes hasta del 42%, lo cual tiene relación con artículos bibliográficos publicados con anterioridad.

El siguiente cuadro muestra los resultados obtenidos de igual forma, pero en relación al concepto de Neoplasia intraepitelial cervical (NIC-1, NIC-2, NIC-3) y Carcinoma in situ.

Cuadro 2: Relación entre NIC y lesiones compatibles con PVH.

TIPO DE LESION	No DE PACIENTES	PACIENTES CON LESIONES COMPATIBLES CON INFECCION PVH
NIC - 1	7	2 (28.57%)
NIC - 2	15	4 (26.66%)
NIC - 3	28	15 (53.57%)
TOTAL	50	21 (42.00%)

## CONCLUSIONES;

- 1.- Con los resultados obtenidos se encuentra una alta relación entre las lesiones compatibles con infección por papilomavirus humano y la neoplasia intraepitelial cervical, siendo hasta de un 42% del total de las 50 pacientes, y hasta de un 53.57% en el NIC-3. Y con en carcinoma in situ, aunque el número de pacientes no sea significativo - 5 de 6 pacientes (71.42%).
- 2.- Por lo anterior y por lo que se ha demostrado de que el papilomavirus humano está asociado con siete veces más riesgo de NIC (Reid & cols) Se debe dirigir la atención a analizar el posible papel del papilomavirus humano en la patogénesis del NIC y cancer cervical. Así como hacer un seguimiento de las pacientes que presenten condilomas aparentemente benignos, debido a que hasta el 10% de las mujeres en edad reproductiva tienen PVH de los tipos de alto riesgo (16,18 y 31).
- 3.- Se requieren mejores métodos diagnósticos para la detección del NIC, debido a que el papanicolau muestra hasta un 55% de falsas negativas.
- 4.- La actividad sexual temprana, la promiscuidad sexual y el bajo nivel socioeconómico son los factores de más alto riesgo para la NIC y el carcinoma cervical.
- 5.- La pareja sexual circuncidada o no, no tuvo valor significativo a NIC o cancer cervical en éste estudio.
- 6.- El conocimiento de la probable causa etiológica y el diagnóstico temprano en la NIC y cancer del cervix son factores muy importantes en la prevención y tratamiento oportuno del mismo.

## BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Wayne, B. A., Lancaster, W. D., Kurmen, J. R. Human papillomavirus deoxyribonucleic acid in cervical carcinoma from primary and metastatic sites. *Am. J. Obstet Gynecol* January 1986 pp 115-19
- 2.- Syrjänen, K., Väyrynen, M., Saarikoski, S. Natural history of cervical human papillomavirus infections based on prospective follow-up. *British J. Obstet and Gynaecol* Nov 1985 Vol 92 pp 1086-92.
- 3.- Reid L. R. The causation of cervical cancer. *Clinics in obstetrics and Gynecology* Vol 12 No 1 March 1985 pp 1-18.
- 4.- Baird, P. The causation of cervical cancer part II *Clinics in Obstetrics and Gynecology* vol 12 No 1 March 1985 pp 53-65.
- 5.- Reid, R., Stanhope, R., Herschman, R. B., and Smith, P. J. Genital Warts and cervical cancer I; Evidence of an association between subclinical papillomavirus infection and cervical malignancy. *Cancer* July 1982 Vol 50 No 2 pp 377-87.
- 6.- Reid, R. Genital Warts and cervical cancer II Is human papillomavirus infection the trigger to cervical carcinogenesis? *Gynecol Oncol* Vol 15 1983 pp 239-52.
- 7.- Reid, R., Crum, P. C., Herschman R. B., Braun, L., and Stanhope, R. Genital warts and cervical cancer; *Cancer* Vol 53 No 4 Feb 1984 pp 943 - 53.
- 8.- Reid, R., Fu, S. Y., and Stanhope R. C. Genital warts and cervical cancer VI; The relationship between aneuploid and polyploid cervical lesions in association with PVH. *Am Obstet Gynecol* Sept 15 1984 vol 150 pp 189-99.
- 9.- Syrjänen, J. K., Human papillomavirus lesions in association between cervical dysplasias and neoplasias, *Obstet and Gynecol* vol 62 No 5 Nov 1983 pp 617-24.
- 10.- Syrjänen, K., Väyrynen, M., Jastén, O., and Yliskoski, M. Morphological and immunohistochemical evidence of human papillomavirus involvement in the dysplastic lesions of the uterine cervix. *Int J. Gynaecol Obstet* Vol 21 No 4 Aug. 1983 pp 261-9.
- 11.- A. Meisels, C. Morin. Problems in cytological screening from condylomatous lesions of the cervix; *Clinics in obstetrics and Gynaecology* Vol 12 No 1 March 1985 pp 53-65
- 12.- Franceschi S., Doll R., Gallway J., and Spriggs I. A., Genital warts and cervical neoplasia; An epidemiological study *Br J. Cancer* 1983 vol 48 pp 621-8.
- 13.- Zoler L. M.. Medical News Human papillomavirus linked to cervical and other cancers *J. A. M. A.* Vol 249 No 22 Jun 1983 pp 2997-9.
- 14.- Winkler B., Crum P. C., Boon M., Braun L. and Lancaster D. W. Koilocytotic lesions of the cervix (The relationship of mitotic abnormalities to the presence of papillomavirus antigens and nuclear DNA content) *Cancer* March 1 1984 Vol 53 No 5 PP 1081-7.

- 15.-Fujii T., Crum.P.C., Winkler B., and Richart M.R.  
Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia Histopatology and DNA content ~~and~~ Obstet and gynecol Vol 63 No 1 jan 1984.
- 16.-Walker G.P., Singer A., Shah V.K., and Coleman V.D. Colposcopy in the diagnosis of papillomavirus infection of the uterine cervix; Br J. Obstet Gynaecol Vol 90 Nov 1983 pp 1083-6.