

11217

144

2e)



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL
GENERAL DE DIVISION "MANUEL AVILA CAMACHO"
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 36



**TITULO: CORRELACION CITOLOGICA, COLPOSCOPICA
ANATOMO PATOLOGICA Y SU ASOCIACION CON EL
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
GINECOOBSTETRICIA
P R E S E N T A
DRA. TERESA QUIROZ MADRID

A S E S O R :
DR. AURELIO V. MENDOZA GARCIA

PUEBLA, PUE.

1994



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

DRA. TERESA QUIROZ MADRID

RESIDENTE III AÑO

GINECOOBSTETRICIA

TEMA:

NIC: CORRELACION CITOLOGICA, COLPOSCOPICA,
ANATOMO PATOLOGICA Y SU ASOCIACION CON
EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

ASESOR:

DR. AURELIO V. MENDOZA GARCIA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
ANATOMIA PATOLOGICA.

DICIEMBRE, 1993

INDICE

1.- INTRODUCCION.	1
2.- OBJETIVO GENERAL.	3
3.- OBJETIVO PARTICULAR.	3
4.- HIPOTESIS.	3
5.- GENERALIDADES.	4
6.- MATERIAL Y METODOS.	19
7.- RESULTADOS.	20
8.- CONCLUSIONES.	44
9.- BIBLIOGRAFIA.	46

I N T R O D U C C I O N

La nomenclatura y clasificación de lesiones escamosas intraepiteliales del cérvix tienen una historia controversial (1) que actualmente se han complicado más debido a la introducción de nuevas terminologías asociadas a infecciones virales (VHP-HERPES) (2), la terminología clásica separa lesiones cervicales no invasoras dentro de 2 grupos: DISPLASIA Y CACU IN SITU (CIS), implicando una distinción biológica entre estas entidades y que pueden ser reproduciblemente - distinguidas histológicamente, en la nomenclatura citológica usando - este sistema, Displasia es considerada como una lesión benigna con posible atipia epitelial, mientras CIS es designada como positiva para células malignas. En 1961 en el 1er Congreso Nacional de Citología Exfoliativa el comité para terminología de lesiones del cérvix uterino definió CIS como sólo aquellos casos (3) que pueden ser clasificados como CIS cuando en ausencia de invasión muestran el epitelio superficial con pérdida de la maduración celular en todo su espesor, el proceso puede involucrar el revestimiento de las glándulas cervicales. Displasia del cérvix fue definida como cualquier otro tipo de lesión o desdiferenciación celular pero que no incluía los cambios vistos en el CIS. Estos se pueden caracterizar como de alto o bajo grado, términos que son preferentemente utilizados como sospechoso y no sospechoso, términos que fueron propuestos para describir la apariencia histológica y no para expresar su opinión, debido al problema en el manejo con la clasificación de Displasia y CIS y la incapacidad para distinguir la reproducibilidad entre displasia severa y CIS, los investigadores dieron una definición biológica de precursores de cáncer cervical basada en el comportamiento de estas lesiones, algunos estudios demostraron que los cambios celulares de displasia y CIS fueron cualitativamente similares y permanecieron constantes a través del espectro histológico. Ambas displasia y CIS pueden ser definidas como proliferaciones monoclonales de células epiteliales escamosas anormales con un contenido de una nuclear aneuploide (8) (9). Diferencias cuantitativas en la extensión de maduración y rangos variables del ciclo celular fueron evidencias de diferentes grados de diferenciación pero fueron de valor limitado en el manejo clínico (10).

De estos estudios un concepto unificado de una sola enfermedad fue desarrollado y llamado Neoplasia Cervical Intraepitelial (NIC) (11). NIC se define como un espacio de cambios histológicos que tienen en común su Etiología, Biología e historia natural (12). El uso de el término diagnóstico NIC implica que hay una lesión precursora de malignidad presente, que si no es tratada tiene un alto riesgo individualmente desconocido de desarrollar carcinoma invasor en el futuro (8) (9) (12). Como corolario se presume que cuando los cambios

histológicos de NIC son diagnosticados y la lesión es tratada adecuadamente, el desarrollo de CA invasor puede ser prevenido. El uso de Sistema NIC enfatiza el grado de la lesión y provee un racional acercamiento al manejo del paciente (1) (13) (14), basado en una correlación citológica e histológica y determinación colposcópica del tamaño de la lesión y su distribución (15) (16).

En años recientes ha habido una virtual exposición acerca de la infección por virus de papiloma humano (VHP) en región genital como un germen sexualmente transmitido de una gran importancia epidemiológica y como un posible virus oncogénico en la patogénesis de NIC y Carcinoma cervicouterino invasor, desafortunadamente la identificación de VHP en condilomas cervicales como en NIC y carcinoma invasor han complicado la nomenclatura y clasificación como se mencionó en párrafos anteriores (17) (2) (18), términos sinónimos tales como Condiloma Plano y Verruga Atípica proliferaron en la literatura complicando los principios básicos (18). Las llamadas lesiones de transición y Condiloma Atípico se agregaron a esta gran confusión.

Todo clínico debe tener en mente que la infección por VHP de cérvix independientemente de su asociación con Carcinoma Invasor representa una enfermedad sexualmente transmitida de proporciones epidémicas que puede ser controlada con tratamientos efectivos de individuos infectados y sus parejas sexuales, en suma hay un consenso que el incremento en el uso del término diagnóstico de Condiloma y Colocitosis pueden llevar a un tratamiento inadecuado con una recrudesciente elevación del cáncer cervical en el futuro.

Durante los últimos 40 años ha disminuido la incidencia del carcinoma cervicouterino, y la mortalidad ha aminorado 71%. La razón principal ha sido el empleo de técnicas como la Citología Cervicovaginal y las exploraciones ginecológicas regulares. Sin embargo a pesar de los resultados probados, muchas mujeres no acuden a los programas regulares de detección primaria de cáncer, se sabe, y particularmente en grupos socioeconómicos bajos, que aún cuando el estudio sea gratuito, prácticamente 50% de las que debieron hacerlo no se someten a él. En un estudio de mujeres con cáncer invasor, se advirtió que 61% nunca se habían sometido a un frotis de papanicolaou.

OBJETIVO GENERAL .

Conocer la epidemiología de la neoplasia intraepitelial cervical en el H83 No 36 CMN MAC del I.M.S.S.

OBJETIVO PARTICULAR .

Realizar un estudio con la finalidad de observar la concordancia que existe entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico histopatológico en las pacientes a quienes se les diagnosticó NIC así como demostrar la frecuencia en la asociación de NIC con infección por VPH y con otro tipo de gérmenes.

HIPOTESIS .

I.- De nulidad:

- No existe asociación de NIC con infección de VPH.
- No existe correlación citológica e histopatológica de NIC.

II.- Afirmativas:

- Es frecuente la asociación de NIC con infección por VPH.
- Es frecuente la correlación citológica e histopatológica de NIC.

GENERALIDADES.

EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGIA.

NIC y condiloma cervical son enfermedades de mujeres jóvenes con un amplio espectro de factores de riesgo de una enfermedad sexualmente transmitida. Mas del 65% de pacientes con verrugas genitales están en una edad que varía de 15-29 años, y el grupo de riesgo más alto es de los 20-24 años, tanto en hombres como en mujeres (19) (20). La incidencia de infección por VHP del tracto genital como manifestación clínica se ha incrementado hasta seis veces en las últimas dos décadas y en 1983 el centro de control de enfermedades en Atlanta estimó una incidencia inicial de dos millones de personas (19) la prevalencia de infección por VHP continúa incrementándose, de tal manera que entre 60-85% de socios sexuales de individuos infectados con VHP desarrollan condilomas genitales (6), el periodo de incubación varía entre dos y tres meses (21). La incidencia citológica de infección por VHP cervical es detectada hasta en un 3% de mujeres sobre los 30 años de edad. (19) (22). Sin embargo, DNA de VHP fue recientemente encontrado hasta en un 10% de Frotis Citologicamente normales, (23) (24) implicando una enorme fuente para la propagación de la enfermedad.

FACTORES EPIDEMIOLOGICOS DE RIESGO PARA NIC.

ACTIVIDAD SEXUAL.

Variables Independientes:

- Actividad sexual temprana (Especialmente en menores de 16 años)
- Múltiples compañeros sexuales.
- Pareja sexual masculina de alto riesgo.
- Tabaquismo.

Variables Dependientes:

- Embarazos múltiples.
- Primer embarazo en edad temprana.
- Primer matrimonio en edad temprana.
- Historia natural inestable.
- Bajo nivel socioeconómico.

ENFERMEDADES SEXUALMENTE TRANSMITIDAS.**INDEPENDIENTES DE LA ACTIVIDAD SEXUAL:**

-Papiloma virus humano.

DEPENDIENTES DE LA ACTIVIDAD SEXUAL:

-Herpes simple virus
 -Chlamydia
 -Gonorrea
 -Sífilis
 -Tricomonas

INMUNOSUPRESION

Aunque ha habido significativamente disminución en la incidencia y la mortalidad de Carcinoma invasor del cérvix, ambos el Carcinoma y sus precursores permanecen como un problema mayor de salud (25).

El comportamiento de NIC como una enfermedad transmitida sexualmente es fuertemente sostenido por la caracterización epidemio lógica del varón de alto riesgo. Estos estudios documentan la relevancia de la historia del socio sexual masculino en determinantes para que una mujer desarrolle NIC y Carcinoma Cervical y sostiene la idea de Neoplasia Transmisibile.

CARACTERIZACION EPIDEMIOLOGICA DEL COMPAÑERO SEXUAL MASCULINO DE ALTO RIESGO.

-Historia de Carcinoma Genital (Especialmente Carcinoma Peneano)
 -Historia de Enfermedad Sexualmente Transmitida (Especialmente Condiloma Peneano o Uretral)
 -Historia de NIC o Carcinoma cervical en su primera esposa
 -Bajo Nivel Socioeconómico
 -Múltiples compañeras sexuales

ASPECTOS VIROLOGICOS BASICOS DE LOS VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.**TAXONOMIA.**

Los virus del Papiloma son virus DNA de doble filamento. Debido a similitudes superficiales en el aspecto que se observa al microscópio electrónico y propiedades biológicas, se clasificaron originalmente en la familia de virus de Polioma, denominado a este grupo Papovavirus.

Sin embargo los virus del papiloma (Genero A) tienen un cromosoma mas grande (7900 en contraposición de 5200 pares de bases), una capsida más grande de virión (55 nm en contraposición con 44nm) y una organización genómica por completo diferente. En consecuencia, es mejor considerar a los papovavirus como familia distinta y singular. Los virus del papiloma humano son el grupo más grande; se conocen 66 tipos.

Cuarenta tipos distintos de VPH han sido caracterizados y su expresión clínica y morfológica forman grupos característicos (26) (27) (28), de tal manera que tipos específicos de VPH han sido asociados con enfermedades clínicamente benignas mientras que otras han sido relacionadas a neoplasias malignas (29) (30) (31).

La patogénesis del condiloma cervical y neoplasia es multifactorial. La expresión viral completa lleva a una infección productiva de células escamosas cervicales y se caracteriza por proliferación (efecto del gen viral temprano), maduración, replicación viral (efecto del gen viral tardío) y la formación de condilomas ordinarios. VHP 6 y 11 son encontrados en muchos condilomas ordinarios. La expresión viral incompleta lleva a la proliferación celular, inmaduración (los genes tardíos no funcionales) en los cuales la integración viral dentro de los cromosomas de la célula huésped son adheridos. Las clonas de las células son producidas en el DNA viral donde pueden ser amplificadas (el efecto promocionado del vph) y son transformadas a enfermedades neoplásicas intraepiteliales e invasivas, por iniciador carcinogénético VPH 16 y 18 son encontrados en la mayoría de neoplasias cervicales. Regresión, persistencia y progresión a neoplasia es probablemente influenciada por la inmunocompetencia del huésped.

La correlación entre infección por VHP y NIC fueron ampliamente descritos desde 1977 por Meisels y Cols. (19) Mencionando las características patológicas del condiloma cervical, de tal manera que 80% de las lesiones previamente clasificadas como NIC (Displasia leve), (33) actualmente son consideradas como condilomas ordinarios o clínicamente como condiloma plano.

La evidencia clínico patológica y epidemiológica para una asociación entre condiloma y NIC esta bien fundamentada. Estas características coexistentes son vistas en 25 a 50 % de lesiones de alto grado (NIC III).

Un reservorio insospechado de infección por VPH en hombres ha sido detectado. La alta incidencia de infección por VPH no fue previamente aceptada debido a que las lesiones son pequeñas, planas, o lesiones papulares del pene cerca de la uretra distal y que son visibles en muchas ocasiones sobre magnificación colposcópica de tal manera que hasta en un 60-80% de hombres parejas de mujeres con neoplasias del tracto genital femenino se pueden identificar.

Los métodos anticonceptivos de barrera, particularmente condones y diafragmas, al parecer, decrecen el riesgo de neoplasia cervical, se ha reportado que las usuarias de anticonceptivos orales tienen un aumento en la incidencia de NIC y Carcinoma Cervical. Las correlaciones entre la exposición prenatal al dietilestilbestrol y la neoplasia cervicovaginal intraepitelial han sido contradictorias.

Los estudios epidemiológicos han sugerido que el tabaquismo puede estar asociado, independientemente de la actividad sexual, con un mayor riesgo de NIC y que el riesgo puede ser dependientemente de la duración y dosis en mujeres que fuman más de media cajetilla de cigarros al día. Es posible, aunque no se ha demostrado, que los carcinógenos del tabaco pueden actuar junto con los promotores del carcinoma cervical, como ciertos VHP, conduciendo desarrollo de neoplasia cervical, por lo que respecta a la dieta se ha documentado y especulado que las deficiencias de vitaminas A y C EN MUJERES CON NIC interactúan en el epitelio metaplásico de la zona de transformación. La deficiencia de folato se ha implicado en la génesis de las anomalías citológicas cervicales y es una causa documentada de citomegalia en los epitelios escamosos y columnares.

Nuestro entendimiento de la carcinogénesis se basa actualmente en la interacción de iniciadores y promotores. El sistema inmune del hospedero desempeña un papel importante en este proceso multifactorial. La infección por VPH se incrementa en frecuencia en individuos inmunosuprimidos, la progresión del condiloma a la neoplasia intraepitelial y carcinoma invasivo ocurre con mayor frecuencia en el paciente inmunosuprimido. La neoplasia vulvovaginal, NIC y carcinoma cervical son más comunes en pacientes bajo terapia inmunosupresora, se ha propuesto que los efectos citostático y citotóxico de los agentes terapéuticos, como la azatioprina, corticosteroides y agentes alquilantes, potencian los efectos de la regulación inmune ya comprometida.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTORIA NATURAL

Condiloma Cervical.

Hasta el 90% de los condilomas cervicales ocurren en la forma plana, requiriendo aplicación de ácido acético y colposcopia para delimitarlos. Estos condilomas planos son poco prominentes bien circunscritos, en forma de placas irregulares con una superficie granular ondulada o acuminada. Después de aplicar ac. acético al 5% en su superficie, toman apariencia blanquecina, a un grado que depende del grosor de la superficie hiperqueratósica asociada. Estos condilomas son comúnmente multifocales y pueden afectar el epitelio escamoso maduro de la porción cervical externa así como el epitelio escamoso inmaduro de la zona de transformación, incluyendo el epitelio escamoso metaplásico que reemplaza las glándulas endocervicales, puede ocurrir extensión hacia el canal endocervical. La infección difusa del epitelio del tracto anogenital inferior por VHP puede producir enfermedad multicéntrica cuando se identifican condilomas floridos de la vulva, las lesiones vaginales internas o cervicales son detectables en más del 70% de las pacientes, los condilomas acuminados, con su patrón de desarrollo exofítico y papilar, son características del epitelio cornificado del perineo y vulva y son raros en el epitelio escamoso no queratinizado de la vagina y cérvix.

La historia natural del condiloma cervical conteniendo VHP 6 y 11 implica regresión espontánea, buena respuesta a la terapia conservadora, recurrencia impredecible y frecuente persistencia si no se trata. La regresión de las lesiones o la cura aparente después de la biopsia ocurre en el 20-65% de las pacientes, mientras que hay persistencia en el 35-80%

El VHP DNA detectable en el frotis cervical de mujeres citológicamente libres de enfermedad puede presagiar el desarrollo subsecuente de lesiones cervicales e indica latencia en el cérvix colposcópicamente normal. La progresión de condiloma cervical a NIC y carcinoma microinvasivo se ha observado en un 10% de pacientes en un periodo de seguimiento de dos a tres años.

La historia natural de los condilomas genitales puede ser modificada por factores del hospedero, notablemente la inmunosupresión y los niveles de hormonas esteroideas. La recurrencia del condiloma al inicio y en el segundo trimestre del embarazo se

reporta comúnmente, con las lesiones incrementando su tamaño y multifocalidad hasta el término. Después del nacimiento, la regresión espontánea de los condilomas es la regla; existe un consenso creciente acerca de la infección genital por VHP durante el embarazo, debido a la posibilidad de transmisión vertical de la infección al feto y neonato (20).

NEOPLASIA CERVICAL INTRAEPITELIAL.

Se ha demostrado que la NIC ocurre en el labio cervical anterior con una frecuencia de dos veces mayor que la del labio posterior y se observa raramente en los ángulos cervicales laterales. La distribución de la NIC es similar a la del epitelio endocervical evertido y la zona de transformación durante el periodo post-parto.

La NIC puede expandirse horizontalmente y afectar por completo la zona de transformación, pero se detiene abruptamente en la unión con el epitelio nativo de la porción externa. En consecuencia el área de la zona de transformación, predetermina la distribución y extensión de la NIC sobre la porción expuesta del cérvix. Algunos creen que la NIC se disemina por transformación celular normal a neoplásica en una dirección vertical. Otros han sugerido que se disemina horizontalmente, a lo largo de la membrana basal por elevación de las células adyacentes escamosas normales y las células columnares endocervicales. La expansión mecánica de la NIC no se confina al endocérvix, ya que puede extenderse a lo largo del canal endocervical afectando raramente la cavidad endometrial.

Hay variación de opiniones sobre el origen multicelular o unicelular, quienes proponen la teoría multicelular sugieren que la NIC se origina en un campo o campos predeterminados en el epitelio de la zona de transformación conteniendo una población celular anormal. Esta lesión primaria, originada de epitelio metaplásico o células subcilíndricas del endocérvix, progresa eventualmente en modo vertical transformando el epitelio normal adyacente en epitelio neoplásico o mediante coalescencia de múltiples campos neoplásicos predeterminados, produciendo una lesión mayor. La teoría unicelular propone que la NIC se origina en una sola célula o en su mayoría en un grupo extremadamente circunscrito de células.

El seguimiento colposcópico de las pacientes con pequeñas lesiones de NIC ha demostrado que las lesiones se expanden centrifugamente por desplazamiento mecánico y eventualmente reemplazando el epitelio benigno escamoso o endocervical adyacente.

Actualmente no hay opinión unánime sobre el origen celular de la NIC. Las observaciones colposcópicas, colpomicroscópicas e histológicas han mostrado que virtualmente todas las NIC inician en la unión escamocolumnar de la zona de transformación, con un borde de la lesión delimitando el epitelio columnar endocervical, a partir de estas observaciones se ha propuesto que la mayoría de las NIC se originan en las células basales del epitelio de la zona de transformación, el cual esta formado por la coalescencia de epitelio metaplásico escamoso con epitelio escamoso nativo.

La historia natural de la NIC se ha estudiado extensamente. Los estudios en gran escala con seguimiento usando citología y colpo microscopía, sin biopsia que altere el curso natural de la enfermedad son los mas útiles. La ausencia de progresión en algunas mujeres y la regresión espontánea en otras puede ahora justificar la reclasificación de al menos alguna de estas lesiones como condilomas planos; las exámenes al seguimiento mostraron que la tasa de progresión se incrementó y el tiempo transcurrido llegó a acortarse al incrementarse la severidad de NIC, en consecuencia, la probabilidad de que una NIC no tratada, de bajo grado, progrese a NIC III depende directamente del grado de la lesión.

Los datos prospectivos del seguimiento concuerdan con las investigaciones epidemiológicas de pacientes con NIC I_II y NIC III. La prevalencia de NIC I_II decrece proporcionalmente con la edad nuevas lesiones se originan en la forma de NIC I en vez de NIC III determinando por cálculos en la tasa de incidencia, y existe una incidencia anual 1000-2000 veces mayor de NIC III en mujeres con hallazgos citológicos normales.

Debe enfatizarse que estas observaciones se aplican sólo a un conglomerado (un gran grupo de mujeres), y no proveen de medios objetivos para predecir el potencial de regresión o persistencia de la NIC o su progreso a una forma más severa de NIC o a la invasión en una paciente individual, ya que es posible predecir cuales pacientes progresarán hacia la invasión con un NIC dada a un tiempo determinado, una lesión de NIC, una vez detectada independientemente de el grado de severidad morfológica, debe ser tratada inmediatamente para prevenir el desarrollo de carcinoma invasivo (34).

D I A G N O S T I C O .

CARACTERISTICAS PATOLOGICAS

CONDILOMA.

Los efectos citopáticos más característicos de la infección por VPH son la vacuolización citoplasmática perinuclear o koilocitosis, la presencia de células epiteliales escamosas superficiales o intermedias con anisocitosis y picnosis nuclear o hipercromaticidad. Citológicamente, los koilocitos son células intermedias o superficiales alargadas con un borde citoplasmático irregular, una zona distintiva perinuclear de aclaramiento citoplasmático, y una zona periférica de citoplasma denso. Los cambios nucleares de los koilocitos son variables, pero en su mayoría son degenerativos en naturaleza. Están caracterizados por picnosis, marginación cromatinica y fragmentación. El alargamiento nuclear, núcleos gigantes y binucleación o multinucleación son comunes en las lesiones koilocitóticas y pueden producir un incremento en la proporción núcleo citoplasma que no puede ser distinguida rápidamente de la NIC I. Aunque la koilocitosis es un efecto citopático relativamente específico del VPH, esto puede ocurrir como una reflexión de degeneración vacuolar relacionada con atrofia (en mujeres postmenopáusicas) o en infecciones no relacionadas con VPH, como la tricomoniasis, G. Vaginalis y Candidiasis. En consecuencia, la koilocitosis, debe ser considerada como un marcador de la infección por VPH solo cuando se presenta junto con anomalías de arquitectura y epitelio asociadas con VPH.

La queratinización es una característica prominente, aunque no específica, de la infección por VPH. Esto se manifiesta por cantidades variables de disqueratosis (queratinización celular individual) e hiperqueratosis y paraqueratosis de superficie. La hipergranulosis puede estar o no presente y puede estar marcada.

Los estudios ultraestructurales de las células koilocitóticas del condiloma cervical han confirmado la presencia de viriones VPH intranucleares. Las partículas virales pueden ser detectadas en el 30-60% de los condilomas planos cervicales. Los viriones se disponen típicamente en arreglos cristalinos, algunas veces en asociación con filamentos y distribuidos totalmente o en parte del nucleoplasma.

El agrupamiento cromatinico y la reducción del tamaño nuclear características de la cariopicnosis son frecuentemente demostrables y son consistentes con daño celular irreversible e infección viral productiva. Son comunes también la irregularidad nuclear, el crecimiento, binucleación y polilobulación. La zona clara perinuclear es pobre en organelos celulares, conteniendo sólo ribosomas aislados

y partículas esparcidas de glucógeno.

NEOPLASIA CERVICAL INTRAEPITELIAL.

En contraste con los condilomas, en la NIC, se pierde la polaridad basal, acompañándose por un patrón de desarrollo basal imbricado y saturado y desorientación celular generalizada. Las anomalías citológicas características de la NIC incluyen hiperromaticidad, distribución anormal de cromatina, pleomorfismo nuclear y un incremento en la proporción núcleo citoplasma. Los bordes nucleares son irregulares y la cromatina es gruesa, granular o filamentososa dentro de la masa nuclear. Los patrones cromatinicos anormales son los factores más importantes de la identificación histológica de la NIC y sirven para distinguirla de lesiones que imitan neoplasia intraepitelial, la frecuencia incrementada de actividad mitótica a todos los niveles epiteliales y la presencia de mitosis morfológicamente anormales son típicos de la NIC y son importantes criterios de diagnóstico, se encuentran alteraciones nucleares consistentes con neoplasia en todos los niveles del epitelio independientemente del grado de maduración citoplásmica.

NIC I, II y III pueden demostrar koilocitosis, cuyo grado es proporcional al grado o número de neoplasias en las cuales el VPH se puede replicar y producir cambios citopáticos visibles, sin embargo, la presencia de koilocitosis no debe ser considerada como diagnóstico de condiloma cuando se asocia con cambios nucleares de neoplasia, en su lugar, deben usarse términos diagnósticos, como NIC I-II o III, notando la presencia de koilocitosis, el espectro de alteraciones epiteliales que comprende la NIC puede ser clasificado semi cuantitativamente en tres categorías:

-NIC I.- Células basaloides neoplásicas ocupando el tercio inferior de el epitelio.

-NIC II.- Células basaloides ocupando del tercio inferior hasta dos tercios del epitelio.

-NIC III.- Células basaloides ocupando de dos tercios hasta el grosor completo del epitelio.

Las alteraciones ultraestructurales de la NIC, las características más notables es la ausencia de microsurcos de superficie y la presencia de abundantes microvellosidades.

Las lesiones de la NIC III son clasificados por algunos investigadores en tres grandes subtipos citológicos: pequeñas células anaplásicas, queratinización de células grandes y no queratinización de células grandes. La variedad de células pequeñas se encuentra usualmente dentro del orificio externo o en el canal endocervical se compone de células malignas pequeñas e indiferenciadas de tipo basal. La lesión de queratinización de células grandes se origina sobre la porción expuesta del cérvix y muestra puentes intercelulares prominentes, macronucleolos y extensa queratinización de superficie. Las lesiones de la no queratinización de células grandes son con mucho, las más frecuentes de todos los carcinomas intraepiteliales del cérvix y son encontradas dentro de la zona de transformación a nivel cervical. El epitelio esta compuesto de células indiferenciadas del tamaño de células parabasales normales. Puede encontrarse queratinización celular individual.

La malla capilar plana, la cual se encuentra debajo del epitelio cervical normal llega a la tortuosidad y se comprime verticalmente por el epitelio neoplásico, con extensión hacia la superficie, produciendo un patrón colposcópico de punteado, la proliferación adicional e interconexión de masas proliferantes de tejido neoplásico causa compresión de la malla vascular hacia estructuras en forma de cesto que rodean el epitelio neoplásico, produciendo un mosaico colposcópico, debido a la severa compresión, algunos de los capilares eventualmente desaparecen ocasionando un incremento en la distancia intercapilar, en el carcinoma invasivo y por debajo de la superficie del epitelio neoplásico; esto se conoce como malla capilar horizontal.

DIAGNOSTICO CITOLOGICO.

La técnica de muestreo precisa combina el uso de un aspirador para tomar un espécimen desde el orificio externo y una espátula para obtener una muestra de la porción expuesta del cérvix, debe enfatizarse el empleo de una pera grande de goma para provocar una succión adecuada, con una pipeta de punta estrecha, la punta del aspirador se coloca en el orificio externo, se aspira el contenido del canal y el material obtenido se coloca en una laminilla aplicando la punta de la pipeta en un ángulo de 45 grados y presionando la pera de goma hasta la recuperación completa de la muestra. En caso de estenosis cervical severa o desecación del orificio externo del cervix, puede usarse un aplicador de algodón humedecido en solución salina. Después de la aspiración, sigue un raspado circunferencial de la porción expuesta del cérvix con una espátula.

El espécimen obtenido se mezcla cuidadosamente con la muestra de aspiración, extendiendo en la misma laminilla fijando inmediatamente. Esta combinación de muestreo hace que se alcance una exactitud diagnóstica del 98%. Usando por separado las técnicas de aspirado y raspado, la exactitud disminuye a 93% y 85% respectivamente. (35).

COLPOSCOPIA.

El colposcopio no es un instrumento de diagnóstico y debe suplementarse con citología y biopsia para lograr resultados reproducibles. Este método de diagnóstico consume tiempo y es caro, requiriendo personal con experiencia. Sin embargo, al combinarse con la citología, evaluando un frotis anormal, su eficacia diagnóstica puede alcanzar el 100%. El colposcopio provee de una imagen ampliada del cérvix, tridimensional de las superficies tisulares de la vulva, vagina e incluso cérvix.

La aplicación de solución de ácido acético al 4-5% en las superficies a examinar remueve moco y células deshidratadas. En áreas con queratinización anormal, hiperplasia epitelial o hiperdensidad nuclear, la mucosa desecada pierde su transparencia y aparece blanquecina. Esta aplicación de ácido acético, o test de Hinselman, es esencial para el procedimiento. La examinación colposcópica del cérvix se limita a la porción del tercio externo del canal endocervical y es inadecuada para la evaluación de las neoplasias endocervicales. El patrón de reconocimiento en el diagnóstico colposcópico se basa en la evaluación del contorno de la superficie, el tono del color (grado de opacidad) y claridad de la demarcación de las lesiones. La visualización del sistema capilar subepitelial permite la evaluación adicional de los patrones vasculares y la distancia intercapilar. Debido a la alta resolución del colposcopio, la distribución y grado de las lesiones cervicales puede determinarse con precisión y las áreas anormales pueden ser seleccionadas para biopsia directa.

TEST DE TINCION.

Al aplicar una solución acuosa débil de yodo, la membrana mucosa se tiñe de café caoba profundo (áreas positivas a yodo o a oscuramiento de shiller), lo cual es causado por la presencia de glucógeno intracelular. Las áreas de epitelio escamoso de aparición clínicamente anormal que no se tiñen (resultado negativo) pueden estar compuestas de epitelio neoplásico, desprovisto de glucógeno.

Este test se usa ampliamente para ayudar a delinear áreas sospechosas para biopsia. El inconveniente radica en que no todas las áreas del cérvix que no se tiñen representan focos de neoplasia, ya que el epitelio columnar, las regiones inflamatorias y las regiones metaplásicas no se tiñen y un cierto número de neoplasias cervicales siguen siendo positivas a yodo. En vista de la tasa relativamente alta de falsas negativas, el test de shiller debe usarse en combinación con gran experiencia clínica en la delimitación de la zona de transformación, ya que los límites de la NIC estarán dentro de los límites de esta zona.

BIOPSIA EN SACABOCADOS.

Las áreas con la anomalía colposcópica más pronunciada son delineadas y muestreadas representativamente mediante biopsia en sacabocados, usando un pequeño instrumento, como lo es la pinza de biopsia en sacabocados de mandíbula cuadrada kevorkian.

CURETAJE ENDOCERVICAL.

El curetaje endocervical (ECC) se realiza para evaluar la distribución y morfología de la lesión dentro del canal endocervical y para excluir la presencia de carcinoma invasivo, contribuye grandemente a la exactitud diagnóstica de la evaluación colposcópica, particularmente en las pacientes en las cuales ninguna lesión exocervical puede visualizarse o en las cuales la unión escamocolumnar radica en el canal endocervical, el ECC debe realizarse en todas las pacientes antes del manejo como externas. Ayuda también al seguimiento posttratamiento para evaluar la presencia de persistencia o enfermedad recurrente, el espécimen consiste en fragmentos de tejido endocervical, sangre, mucus y cuando es positivo, tiras de epitelio neoplásico.

Si la paciente cursa con NIC I, II o III o epitelio condilomatoso en el espécimen de ECC, debe realizarse una conización diagnóstica para excluir enfermedad invasiva asociada. Si el cono contiene lesiones no invasivas, debe considerarse también como terapéutico, consecuentemente, el término más apropiado que indique al clínico proceder con conización diagnóstica es tiras de epitelio escamoso neoplásico o condilomatoso, cuando un ECC contiene solo pocos fragmentos de epitelio neoplásico, es preferible reexaminar a el paciente mediante colposcopia en vez de proceder directamente con la conización (36).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

La hiperplasia epitelial inespecifica, la cervicitis y la atipia reparativa pueden producir lesiones que imitan condilomas. Frecuentemente contienen vacuolización citoplásmica degenerativa que puede confundirse con koilocitosis. Puede hacerse la diferenciación de condiloma notando la ausencia de irregularidades citoesqueléticas, la anisocitosis generalizada la picnosis nuclear y las anomalías epiteliales y en la arquitectura, que comprenden la constelación de hallazgos asociadas con la infección por VHP. Las lesiones escamosas imaduras del cervix, incluyendo la metaplasia escamosa con o sin koilocitosis o atrofia, deben diferenciarse de la NIC III, aunque estas lesiones no tienen el proceso normal de maduración, están desprovistas de las anormalidades cromatiniconucleares, las mitosis anormales, el pleomorfismo citonuclear y la desorganización epitelial observadas en el neoplasia intraepitelial.

TRATAMIENTO.

A) Pacientes con hallazgos colposcópicos normales.- En este grupo, la unión escamocolumnar es completamente visible y no hay evidencia colposcópica de lesiones cervicales, vaginales o vulvares. Cuando no hay evidencia de enfermedad en frotis repetidos, colposcopia y ECC, la paciente debe seguirse con citologías cada 3-4 meses por un año y, si los frotis siguen siendo negativos, con periodicidad anual. Debe hacerse una revisión del frotis anormal original para determinar la naturaleza de la anomalía referida. Las pacientes con atipia reactiva pueden beneficiarse con un manejo para cervicitis infecciosa, incluyendo cultivos endocervicales.

b) Pacientes con hallazgos colposcópicos anormales.- Si no hay evidencia citológica, colposcópica o histológica de invasión y la lesión esta confinada al exocervix con un ECC negativo, la paciente puede manejarse efectivamente con una terapia ablativa local sobre una base de paciente externa. Esto puede incluir electrofulguración, criocirugía o terapia con láser de bióxido de carbono. Los pacientes son seguidas con citologías trianuales en el primer año para descartar enfermedad persistente, o anualmente para detectar recurrencia, las complicaciones y costos de la criocirugía son menores comparados con la conización. La criocirugía se prefiere a la electrocauterización debido a que es menos dolorosa y no interfiere con la fertilidad.

La terapia con láser de CO2 es la modalidad más nueva de tratamiento para las neoplasias no invasivas del cervix, vagina y vulva, el haz de láser puede apuntarse a una región pequeña produciendo en este lugar una densidad de muy alta energía, la cual es absorbida por el agua intra y extracelular en los tejidos, elevándose la temperatura por arriba de los 100 grados centígrados causando explosión y evaporación de las células, por lo que se produce considerablemente menos necrosis que con la criocirugía, permitiendo una cicatrización más rápida sin cicatriz y menos descarga vaginal como la asociada a la criocirugía.

Si la paciente tiene evidencia colposcópica de una lesión exocervical que se extiende hacia el canal endocervical y el límite de la lesión no puede ser visualizada con el colposcopio, debe siempre realizarse una conización diagnóstica. Si el espécimen de conización revela enfermedad no invasiva, la paciente puede ser seguida citológicamente cada 3-4 meses el primer año y posteriormente anualmente, mientras persista la negatividad.

c) Pacientes con colposcopia insatisfactoria.- Aquí se indica una conización diagnóstica, el cono si contiene NIC, las pacientes pueden seguirse con frotis repetidos de papanicolaou, colposcopia y ECC. En pacientes con un diagnóstico histológico de carcinoma invasivo, el tratamiento dependerá de la fase de la enfermedad, incluyendo histerectomía, cirugía radical, radioterapia y quimioterapia.

CONIZACION CERVICAL.

En ausencia de evidencia de carcinoma invasivo, la elección de la conización debe ser cuidadosamente considerada en base a la distribución y tamaño de la lesión, sin ser una reacción ante un diagnóstico de NIC III o carcinoma in situ, no obstante, la histerectomía es el tratamiento de elección cuando la paciente con NIC tiene asociado un proceso patológico endometrial, se encuentra en alto riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica y no desea más embarazos o la NIC se extiende al endometrio.

El seguimiento post conización con citología y ECC sirve como medio confiable para identificar neoplasia recurrente o residual y reduce la necesidad de histerectomía inmediata, las tasas de recurrencia en paciente tratadas con conización cervical varían de 5-7%. (37).

MANEJO DEL CONDILOMA CERVICAL.

El enfoque racional es doble:

- 1.-Prevenir la diseminación de una enfermedad infecciosa con alta transmisibilidad sexual.
- 2.- Disminuir el riesgo (presumiblemente bajo) de progresión a NIC y cáncer invasivo.

Los protocolos de manejo para el condiloma cervical son similares a los de la NIC. Las tasas de cura con láser o criocirugía son comparables a las de la NIC. Esto se realiza con el tratamiento simultáneo de las lesiones penéneas en el compañero masculino de manera simultánea. El uso del método de barrera puede ser efectivo para prevenir la reinfección. En mujeres con condilomatosis endocervical, esta indicada la conización cervical, como en la NIC, para descartar carcinoma invasivo asociado.

MATERIAL Y METODOS.

Se estudiaron 50 casos consultados en la clínica de displasias del HGR No. 36 con MAC.

Se excluyeron pacientes con resultados de PAP clase I o II y también las que recibieron tratamiento previo fuera de la unidad.

El análisis también consideró otros datos como Edad, Menarca IVSA, Paridad, uso de anticonceptivos incluyendo hormonales o DIU y exudado cervicovaginal positivo a agentes infecciosos.

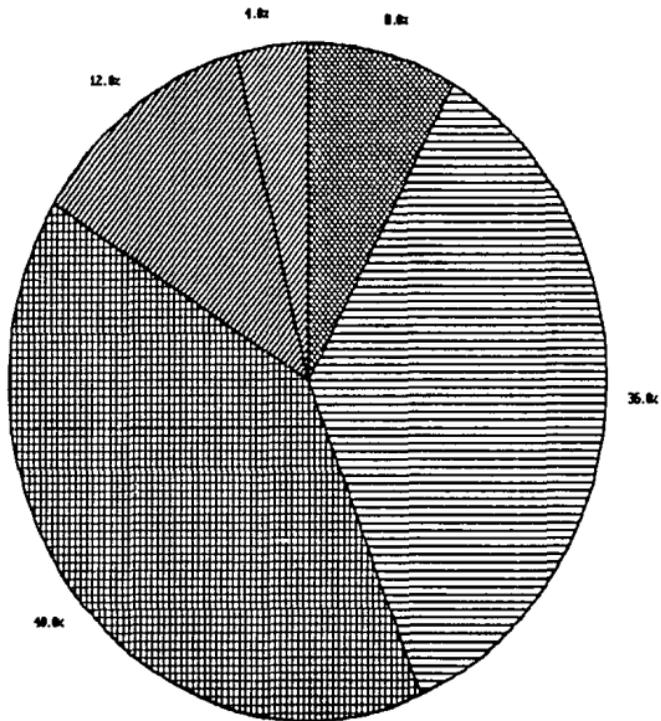
R E S U L T A D O S.

La población total estudiada fueron 50 casos enviados de su UMF con diagnóstico de displasia, en quienes fueron hallados los siguientes resultados:

Los casos se clasificaron por grupo de edad, inicio de menarca-VSA:

GRUPO DE EDAD	NO. DE CASOS	PORCENTAJE
21-30	4	8%
31-40	18	36%
41-50	20	40%
51-60	6	12%
61-70	2	4%
TOTALES	50	100%

GRUPPO DE 1989

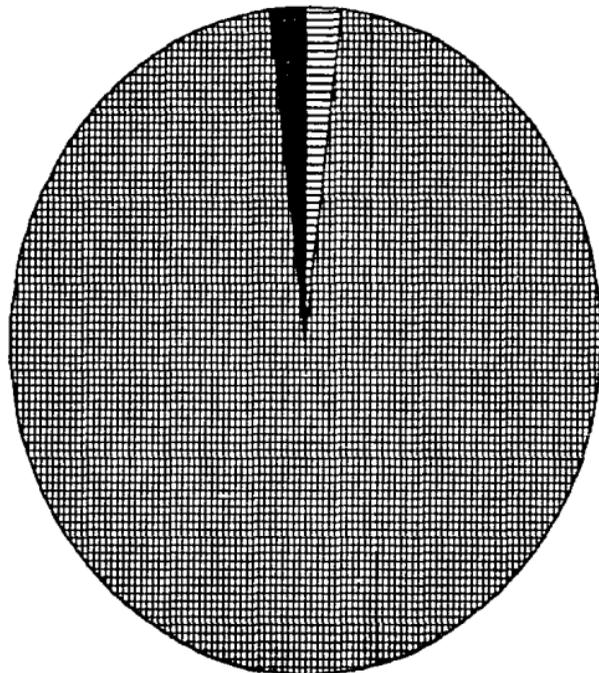


21
1

INICIO DE MENARCA	NO. DE CASOS	PORCENTAJE
Menos de 11 años	1	2%
11-15 años	48	96%
Mayor de 15 años	1	2%
TOTALES	50	100%

INICIO DE MENARCA

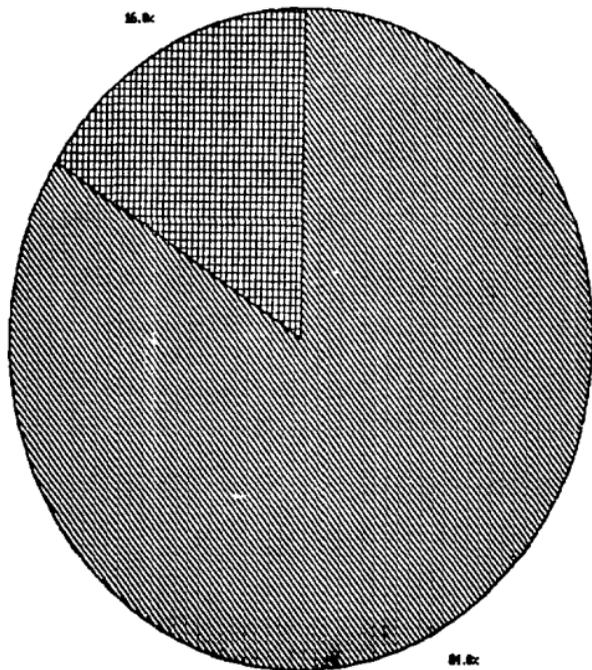
2.8x 2.8x



96.8x

IVSA	NO. DE CASOS	PORCENTAJE
15-20 AÑOS	42	86%
Mas de 20 años	8	14%
TOTALES	50	100%

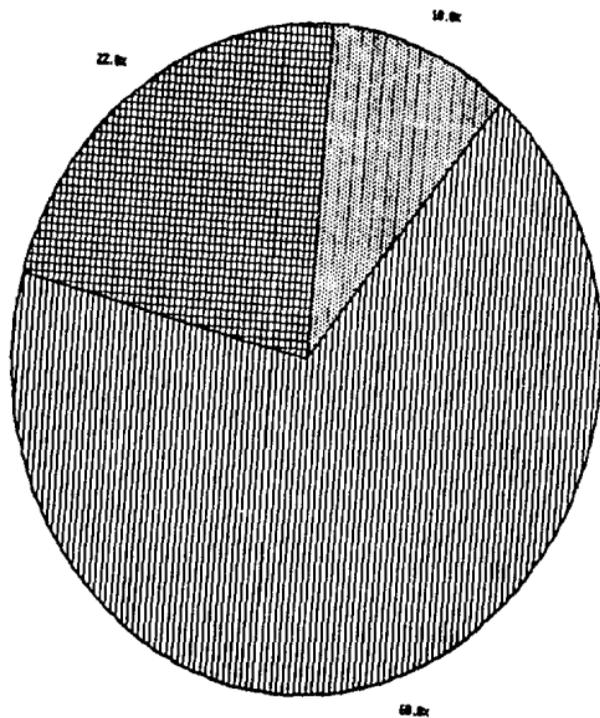
INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA



También se tomo en cuenta la paridad, No. de parejas sexuales y métodos anticonceptivos utilizados por las pacientes estudiadas.

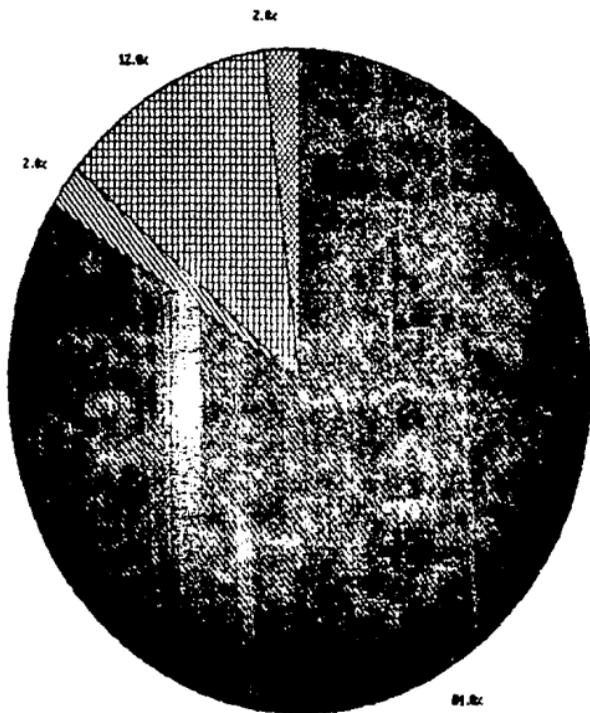
PARIDAD	NO. DE CASOS	PORCENTAJE
Menos de 3 hijos	5	10%
3-6 hijos	34	63%
Más de 6 hijos	11	27%
TOTALES	50	100%

PARIDAD



No. DE PAREJAS SEXUALES	NO. DE CASOS	PORCENTAJE
1	42	84%
2	6	12%
3	1	2%
Mas de 3	1	2%
TOTALES	50	100%

NUMERO DE PAREJAS SEXUALES



PPF	NO. DE CASOS	PORCENTAJE
Ningún método	6	12%
Hormonales	30	60%
DIU	5	10%
OTB	9	18%
TOTALES	50	100%

PROGRAMA DE PLANEACION FAMILIAR

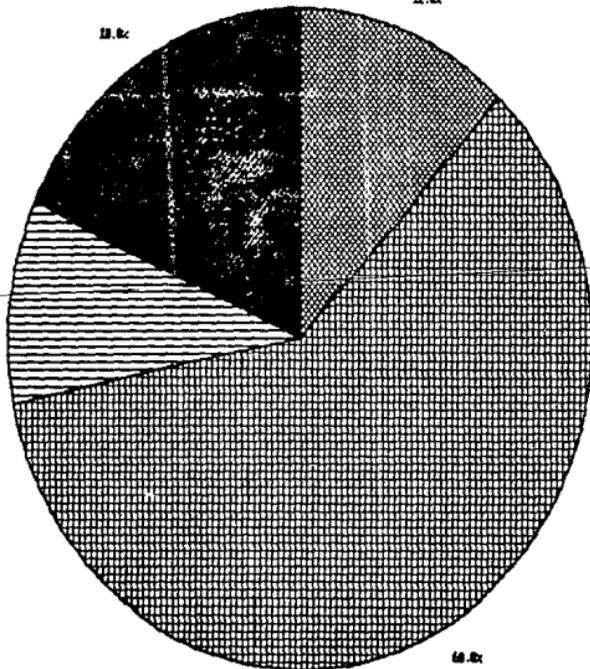
31

14.8%

18.8%

12.8%

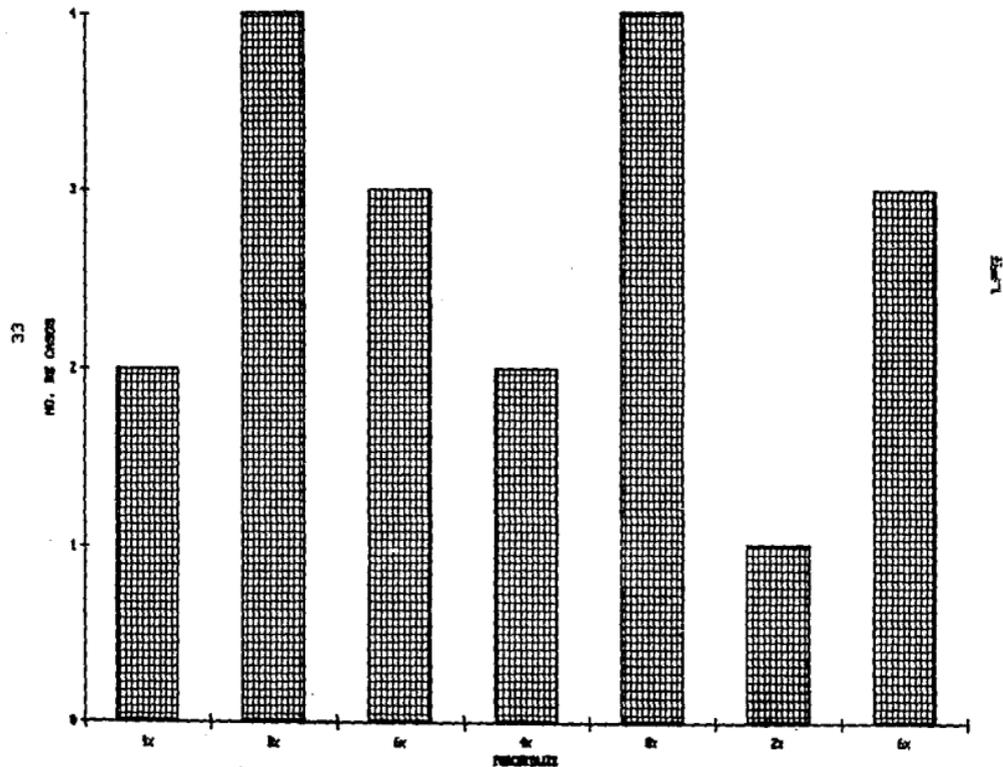
56.8%



LOS GERMENES REPORTADOS EN EL ECV FUERON LOS SIGUIENTES:

ECV	NO. DE CASOS	PORCENTAJE
CANDIDA	2	4%
TRICHOMONA	4	8%
GARDNERELLA	3	6%
CHLAMYDIA	2	4%
E.COLI	4	8%
PROTEUS	1	2%
KLEBSIELLA	3	6%
TOTALES	19	38%

GERMENES REPORTADOS EN EL ECV

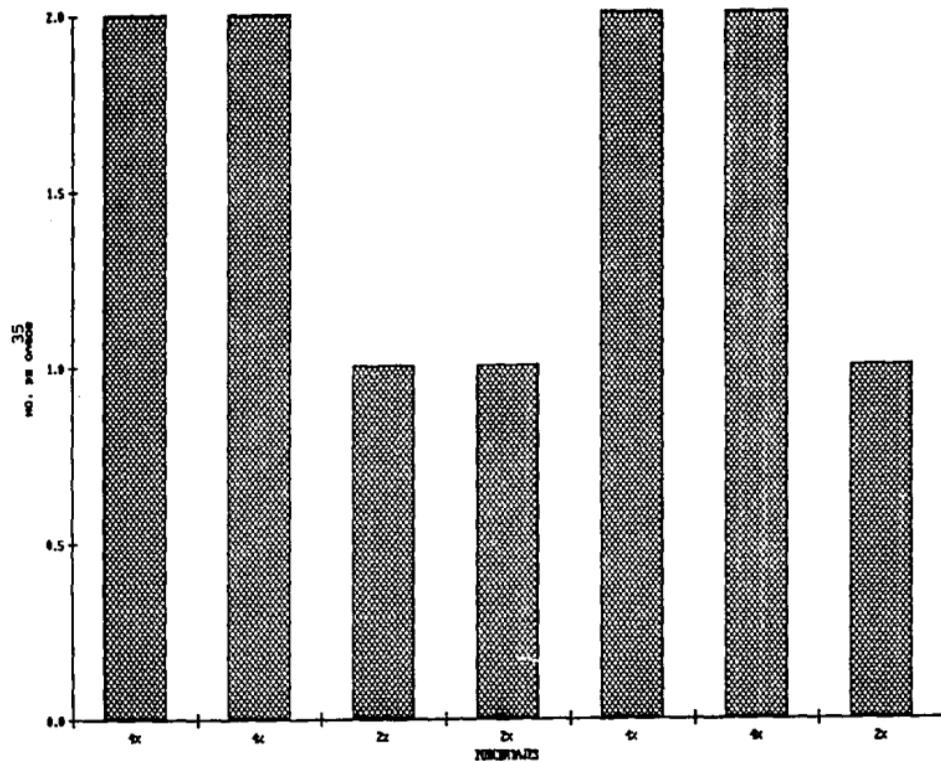


1.000

TAMBIEN SE REPORTARON GERMENES ASOCIADOS:

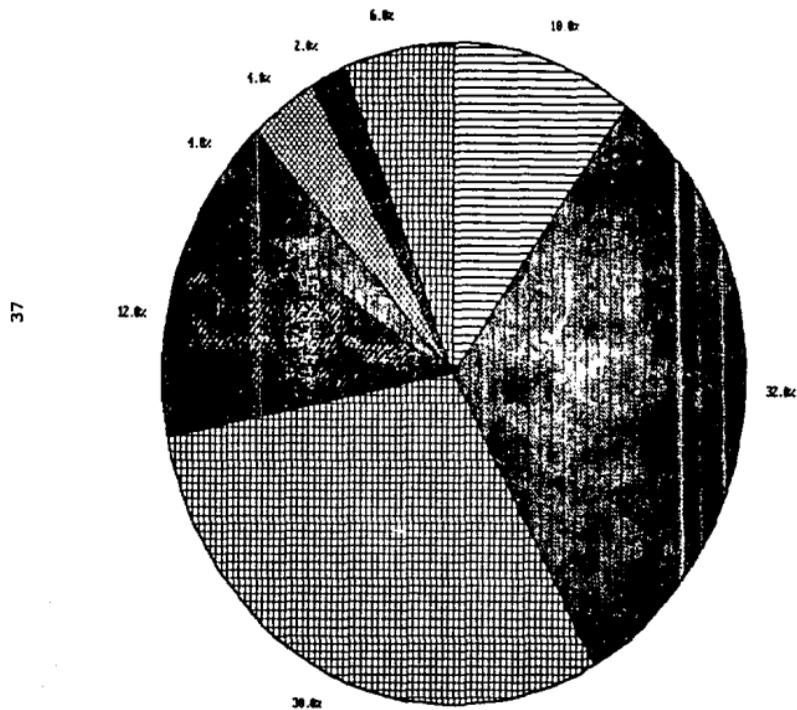
ECV	NO. DE CASOS	PORCENTAJE
PROTEUS-CANDIDA	2	4%
PROTEUS-TRICHOMONA	2	4%
PROTEUS-KLEBSIELLA	1	2%
CANDIDA-TRICHOMONA	1	2%
CANDIDA-GARDNERELLA	2	4%
CANDIDA-E. COLI	2	4%
CHLAMYDIA-KLEBSIELLA	1	2%
TOTALES	11	22%

GERMENES ASOCIADOS EN EL ECV



DX.CITOLOGICO	NO.DE CASOS	PORCENTAJE
DL	5	10%
DM	16	32%
DS	15	30%
CACU IN SITU	6	12%
DL MAS VPH	2	4%
DM MAS VPH	2	4%
DM MAS CONDILOMA PLANO	1	2%
DS MAS VPH	3	6%
TOTALES	50	100%

DX. CITOLOGICO



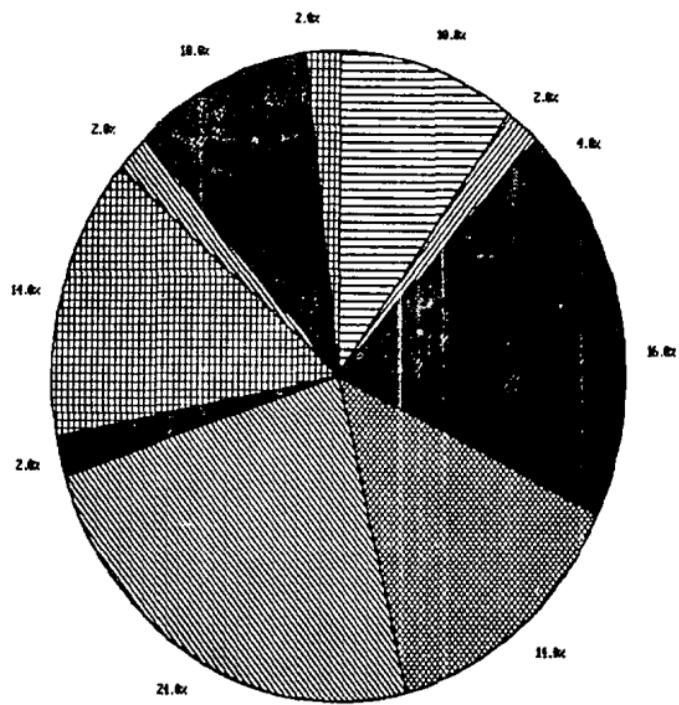
REPORTE DE ANOTAMIA PATOLOGICA.

DX.HISTOPATOLOGICO	NO.DE CASOS	PORCENTAJE
CERVICITIS	5	10%
CERVICITIS MAS VPH	1	2%
CERVICITIS MAS CONDILOMA	2	4%
DL	---	---
DM	8	16%
DS	7	14%
CA CU IN SITU	12	24%
DL MAS VPH	---	---
DL-M MAS CONDILOMA	1	2%
DM MAS VPH	7	14%
DS MAS VPH	5	10%
DS-CACU IN SITU MAS VPH	1	2%
CACU IN SITU MAS VPH	1	2%
TOTALES	50	100%

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

REPORTE DE ANATOMIA PATOLOGICA

M. ESTIVARRELLA

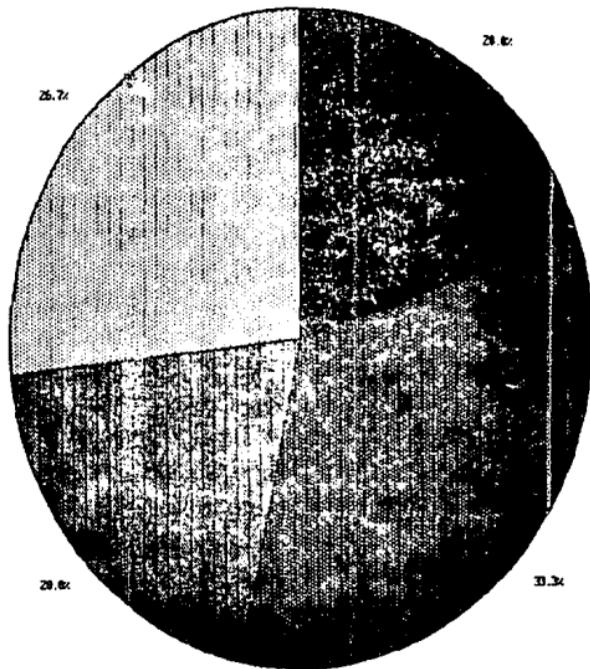


EL MANEJO PROPORCIONADO FUE:

MANEJO	NO. DE CASOS	PORCENTAJE
CRIOterapiA	3	6%
CRIOterapiA MAS OTRO MEDIAMENTO	5	10%
CRIOterapiA MAS 5 FLUORACIDO	3	6%
CRIOterapiA MAS % FLUORACILO MAS M.4		8%

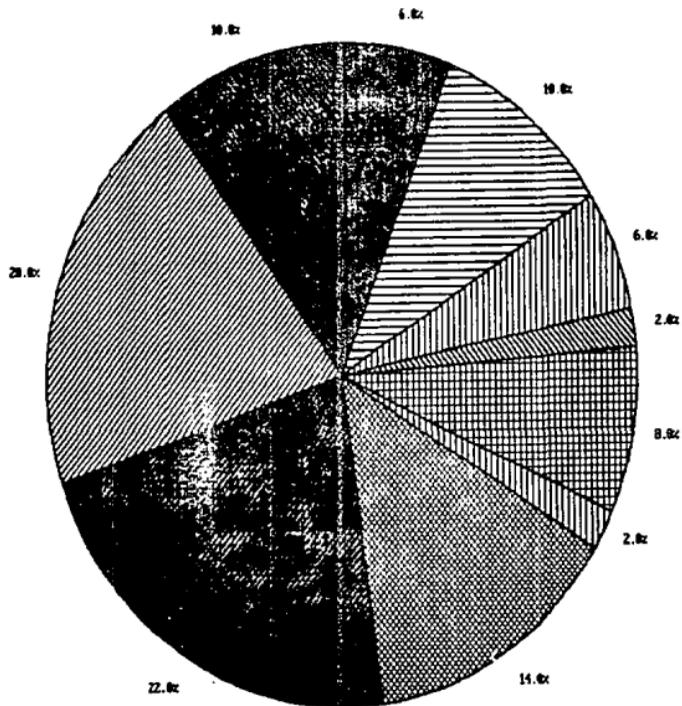
MANEJO

41



MANEJO	NO.DE CASOS	PORCENTAJE
5 FLURACIDO	1	2%
5 FLURACIDO MAS OTRO MEDICAMENTO	1	2%
OTRO MEDICAMENTO	7	14%
CONO	11	22%
CONO Y HTA POSTERIORMENTE	10	20%
HTA	5	10%
TOTALES	50	100%

MANEJO



CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados observados el grupo de edad predominante fue de los 31 a 50 años, la Menarca en el 96% de los casos fue de los 11 a 15 años.

En el 84% el inicio de vida sexual activa (IVSA) fue de los 15 a los 20 años.

En lo que a la paridad se refiere la que predominó en el 63% fue de 3 a 6 productos, la mayoría de las pacientes incluidas en el estudio tenían una pareja sexual (84%), el 12% dos parejas sexuales y el restante 4% tres o más.

El método anticonceptivo utilizado en el 60% de los casos fueron los hormonales (orales e inyectables).

De los gérmenes reportados los que predominaron fueron tricomonas y E. Coli y de los asociados fueron proteus y cándida, estos se hallaron con otros gérmenes.

Del total de casos analizados el 60% se halló con exudado cervicovaginal positivo.

En el presente estudio uno de los objetivos era ver la correlación clínico-colposcópica e histopatología, observando que en ninguno de los casos analizados se llegó a un diagnóstico colposcópico definitivo, por lo cual no fue posible llevar a cabo el análisis por este método diagnóstico.

Con lo que respecta al diagnóstico e histopatológico sólo hubo correlación en el 45% de los casos.

En cuanto a la asociación de NIC a infección por VPH, por diagnóstico citológico se observó en el 14%, pero por diagnóstico histopatológico hubo un incremento notable al 36% del total de casos.

El manejo definitivo se proporcionó de acuerdo al resultado histopatológico, observando que en el 20% de las pacientes a quienes se les realizó conización cervical terminaron en histerectomía abdominal por hallar en el reporte histopatológico bordes quirúrgicos con lesión.

Se ha dicho que dentro de los factores de riesgo que influyen para que las pacientes presenten NIC están la Menarca precoz, IVSA a temprana edad, aumento en el número de parejas sexuales, así como la

multiparidad y la presencia de infecciones cervicovaginales repetitivas, sin embargo dentro de los factores de riesgo que se observaron en este estudio fueron: IVSA a temprana edad, multiparidad y la presencia de infecciones cervicovaginales (incluyendo entre estas a la infección por VPH).

B I B L I O G R A F I A .

- 1.- BUCKLEY CH BUTLER EB, FOX H (1982) CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA, LANCET 1:1389
- 2.- CRUM CP, LEVINE RU (1984) HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION AND CERVICAL NEOPLASIA: NEW PERSPECTIVES. INT J GYNECOL PATROL 3:376
- 3.-NEID G L (1961) PROCEEDINGS OF THE FIRST INTERNATIONAL CONGRESSES ON EXFOLIATIVE CYTOLOGY, 1ST ED. PHILADELPHIA, J.B. LIPPINCOTT.
- 4.-CENTERS FOR DISEASE CONTROL (1983) MORBIDITY MORTALITY WEEKLY REPT 32:306.
- 5.-MEISELS A, ROY M, FORTIER M, ET AL (1981) HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) INFECTIONS OF THE CERVIX: THE ATYPICAL CONDYLOMA ACTA CYTOL 25:7.
- 6.-VILLIERS E M, WAGNER D, ET AL (1992) HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN WOMEN WITHOUT AND WITH CYTOLOGICAL ABNORMALITIES: RESULT OF A 5 YEAR FOLLOW UP STUDY GYNECOLOGIC ONCOLOGY 44, 33-39.
- 7.-MEISELS A, MORIN C ET AL (1981) HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND CANCER OF THE UTERINE CERVIX. GYNECOLOGIC ONCOLOGY 12, S111-123-
- 8.-FU YS, REAGAN JW, RICHART RM (1981) DEFINITIONS OF PRECURSORS. GYNECOL ONCOL 12 S220.
- 9.-FU YS, REAGAN JW, RICHART RM (1983) PRECURSORS OF CERVICAL CANCER. CANCER SURV 2:359.
- 10.-RICHART RM LERCH V, BA (1967) A TIME LAPSE CINEMATOGRAPHIC STUDY IN VITRO OF MITOSIS IN NORMAL HUMAN CERVICAL EPITHELIUM, DISPLASIA AN CARCINOMA IN SITU. J NATL CANCER INST 39:571.
- 11.-BARRON BA, RICHART RM (1968) A SATISFACTORY MODEL OF THE NATURAL HISTORY OF CERVICAL CARCINOMA BASED ON A PROSPECTIVE STUDY OF 557 CASES. J NATL CANCER INST 41:1343.
- 12.-RICHART RM (1973) CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA. IN: SOMMERS SC (ED) PATHOLOGY ANNHAL. NEW YORK, APPLETON-CENTURY-CROFTS, PP 301-328.
- 13.-BUCKLEY CH, BUTLER EB, FOX H (1983) CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA, LANCET 1: 1389.
- 14.-RICE RH, PINKUS GS, WARHOL MJ, ANTONIOLI DA (1984) INVOLUCRIN BIOCHEMISTRY AND IMMUNOHISTOCHEMISTRY. IN: CHICAGO, YEAR BOOK MEDICAL PUBLISHERS, PP 111-125.

- 15.-RITCHART RM (1980) THE PATENT WITH AB ABNORMAL PAP SMEAR: SCREENING TECHNIQUES AND MANAGEMENT. M ENGL J MED 302:332.
- 16.-TOWNSEND DE, RICHART RM (1983) CRYOTHERAPY AND CARBON DIOXIDE LASER MANAGEMENT OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA. A CONTROLLED COMPARISON. OBSTET GYNECOL 61:75.
- 17.-BINDE MA, CATES GW, EMSOM HE ET AL (1985) THE CHANGING CONCEPTS OF CONDILOMA. A RETROSPECTIVE STUDY OF COLPOSCOPICALLY DIRECTED CERVICAL BIOPSIES. AM J OBSTET GYNECOL 151:213.
- 18.-FLETCHER S (1983) HISTOPATHOLOGY OF PAPILLOMAVIRUS INFECTION OF THE CERVIX UTERI: THE HISTORY, TAXONOMY, NOMENCLATURE AND REPORTING OF KOILOCYTOTIC DISPLASIAS. J CLIN PATHOL 36:616.
- 19.-MEISELS A, FORTIN R, ROY M (1977) CONDYLOMATOUS LESIONS OF THE CERVIX II. CYTOLOGIC, COLPOSCOPIC AND HISTOPATHOLOGIC STUDY. ACTA CYTOL 21:379.
- 20.-MEISELS A, ROY M, FORTIER M, AL (1981) HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV) INFECTIONS OF THE CERVIX: THE ATYPICAL CONDYLOMA. ACTA CYTOL 25:7.
- 21.-ORIEL JD (1971) NATURAL HISTORY OF GENITAL WARTS BR J VENER DIS 47:1.
- 22.-MEISELS A, MORIN C, CASES CORDERO M (1982) HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION OF THE CERVIX UTERINE. INT J GYNECOL PHATLOGY : 75.
- 23.-LORINCE AT, TEMPLE GF, PATTERSON JA, ET AL (1986) CORRELATION OF CELLULAR ATYPIA AND HUMAN PAPILLOMAVIRUS DNA SEQUENCES IN EXFOLIATED CELLES OF THE UTERINE CERVIX. OBSTET GYNECOL 68:508.
- 24.-WAGNER D, IKENBERG H, BOEHM N, GISSMAN L (1984) IDENTIFICATION OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN CERVICAL SWABS BY DEOXYRIBONUCLEIC ACID IN SITU HIBRIDIZATION. OBSTET GYNECOL 64:767.
- 25.-DE VESA SS (1984) DESCRIPTIVE EPIDEMIOLOGY OF CANCER OF THE UTERINE CERVIX. OBSTET GYNECOL 63:605.
- 26.-GROSS G, IKENBERG H, GRISMAN L, HAGEDORN M (1985) PAPILLOMAVIRUS INFECTION OF THE ANOGENITAL REGION: CORRELATION OF A NEW NOMENCLATURE. J INVEST DERMATOL 85:147.
- 27.- GROSS G, PFISTER H, HAGEDORN M, GISSMAN L (1982) CORRELATION BETWEEN HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) TYPE AND HISTOLOGY OF WARTS. J INVEST DERMATOL 78:160

28.-HOWLEY PM (1982) THE HUMAN PAPILLOMAVIRUSES. ARCH PHATOL LABMED 106:429.

29.-DURTS M, KLEINHEINZ MH, GISSMANN (1985) THE PHYSICAL STATE OF HUMAN PAPILLOMA VIRUS TYPE 16 DNA IN BENIGN AND MALIGNANT GENITAL TUMORS. J GEN VIROL 66:1515.

30.-CRTH G, FAVRE M, BREITBURG F, ET AL (1980) EPYDEMODYSPLASIA VERRUCIFORMIS: A MODEL FOR THE ROLE OF PAPILLOMAVIRUS IN HUMAN CANCER. IN ESSEX M, TODARO G, ZUR HAUSEN H, (EDS). VIRUSES IN NATURALLY OCCURRING CANCER. COLD SPRING HARBOR, N.Y., COLDESPRING HARBOR LABORATORY PRESS, VOL. A, P 259.

31.- ZUR HAUSEN H, GISSMAN L, BOSHART M, ET AL (1984) PRESENCE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN GENITAL TUMORS. J INVEST DERMATOL 83: 265.

32.-PUROLA E, SAVIA E (1977) CYTOLOGY OF GYNECOLOGIC CONDYLOMA ACUMINATUM. ACTA CYTOL 21:26.

33.-SYRJANEN KJ, HEINONEN UM, KAURANIEMI T (1981) CYTOLOGIC EVIDENCE OF THE ASSOCIATION OF CONDYLOMATOUS LESIONS WITH DYSSPLASTICCE OF THE AND NEOPLASTIC CHANGES IN THE UTERINE CERVIX, ACTA CYTOL 25:17.

34.- SUGIMORI H, MATSUMAYA T, KASHIMURA M, ET, AL. (1979) HISTOLOGICAL STUDY OF MICROINVASIVE CARCINOMA OF THE UTERINE CERVIX, GYNECOL ONCOL 7:153.

35.-RICHART RM, VAILLANT HW (1955) INFLUENCE OF CELL COLLECTION TECHNIC UPON CYTOLOGIC DIAGNOSIS, CANCER 18:1474.

36.-HATCH KD, SINGLETON HM, ORR JW, ET AL. (1985) ROLE OF ENDOCERVICAL CURETTAGE IN COSCOPY. OBSTET GYNECOL 65:403.

37.-ERICK SOEGAARD ANDERSEN, MD ET AL. (1992) CRYO SURGERY FOR CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA: 10 YEAR FOLLOW UP GYNECOLOGIC ONCOLOGY 45: 240-242.