

11217
55
ZEJ



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3
CENTRO MEDICO LA RAZA I.M.S.S.

ASOCIACION DE DISPLASIA LEVE Y MODERADA E
INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO CON CANCER CERVICOUTERINO

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:



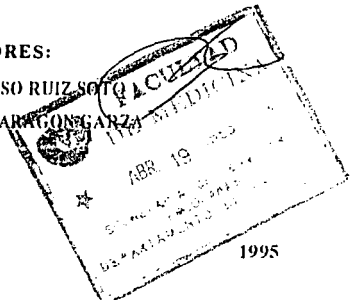
SANDRA FUENTES ESQUINCA

ASESORES:

DR. LUIS ALFONSO RUIZ SOLÍS

DR. FREDIA ELSA ARAGON GARZA

CENTRO MEDICO LA RAZA
Unidad de Ginecología y Obstetricia
Unidad de Enseñanza e Investigación



MEXICO, D.F.

1995



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.

**ASOCIACION DE DISPLASIA LEVE Y MODERADA E
INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO
CON CANCER CERVICOUTERINO EN EL HOSPITAL DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3,
CENTRO MEDICO LA RAZA**

Nombre : SANDRA FUENTES ESQUINCA

**Adscripción: Médico residente del tercer año de la especialidad de Gineco-Obstetricia del Centro Médico
La Raza.**

Nombre del Coordinador:Dr. Luis Alfonso Ruiz Soto

Dra.Fedia Elsa Aragón Garza

**Lugar y desarrollo del proyecto: Consulta externa y servicio de Ginecología del Centro Médico La Raza
H.G.O.3. y Departamento de Patología del H.G.O.3**

**Domicilio del Investigador : Cerrada de Acambaro Núm 3 Colonia Bosques de la Herradura.Huixquilucan
Estado de México.**

Teléfono: 2 95 27 21

INDICE:

AGRADECIMIENTOS	1
TITULO	3
LISTA DE INVESTIGADORES.....	4
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	5
DEFINICIONES	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
HIPOTESIS	12
OBJETIVOS	13
MATERIAL Y METODO	14
RESULTADOS	18
CONCLUSIONES	20
BIBLIOGRAFIA	22

AGRADECIMIENTOS:

A la Dra Fedia Aragón G.

por su amistad ,cariño y

atención incondicionales.

Al Dr. Luis Alfonso Ruiz S.

Por su orientación y apoyo

en la realización de esta tesis.

A mis padres : Hector y Margarita

Porque gracias a ellos la semilla que

con tanto amor ha sembrado y regado

no ha crecido en tierra estéril.

A mi Esposo Juan Carlos Garcia
por su inmenso amor, al que sabrè
corresponder eternamente; por haber
logrado compartir su "todo " al lado
mío.

A mis Hermanos : Cynthia, Javier y Hector
por toda una vida de comprensión y cariño.

TITULO:

ASOCIACION DE DISPLASIA LEVE Y MODERADA E INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO CON CANCER CERVICOUTERINO EN EL HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No.3, CENTRO MEDICO LA RAZA.

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

Dr. Luis Alfonso Ruiz Soto

Médico adscrito al servicio de Ginecología

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

Dra. Fedja Elsa Aragón Garza

Médico adscrito al servicio de Patología

Dra. Sandra Fuentes Esquina

Médico Residente del 3er. año de Ginecoobstetricia

C.M.R.

SERVICIOS PARTICIPANTES:

Servicio de Ginecología y Patología del Hospital de Ginecoobstetricia

C.M.R.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

En 1956 Koss y Durfee acuñaron el término de atipia Colloïctica, que se correlacionó con displasia y carcinoma cervical. En 1960 Ayre postuló que la infección viral podría representar el eslabón entre las células normales y células premalignas y malignas. En el año de 1966 Rous compara la transformación maligna del papiloma del conejo con el condiloma humano y sugiere que pudiera representar un precursor del carcinoma de células planas; compartiendo el premio Nobel por el descubrimiento de los virus como precursores de tumores. Años más tarde en 1970, Hansel Utilizando técnicas de hibridación de ácidos nucleicos estudia el virus del papiloma Humano y su posible participación en carcinomas de células escamosas. En 1976 Mensel postula al colicoito como la célula patognomónica de la infección por virus del papiloma Humano. En el año de 1983 se correlaciona el virus con el cancer cervical utilizando mezclas de Virus de papiloma Humano 8,9,10,11 como sondas. Desde entonces se han encontrado tipos adicionales de virus que se han correlacionado con displasias de alto grado y carcinoma cervical.

Los virus del Papiloma Humano son miembros de la familia papovavirus que contiene un genoma de DNA de doble cadena circular rodeado por una cápsula Icosaédrica. La partícula viral tiene un diámetro de 55 nanómetros, formado por 72 Unidades básicas llamadas capsómeros. No existe membrana lipídica. Las partículas virales contienen una proteína principal de la cápside con un peso molecular de 54 000 daltones, y se ha identificado una más pequeña cuya estructura aún no se define. La partícula viral es termoestable y resiste la desecación. El cromosoma viral consiste en una molécula de DNA de doble cadena cerrada de manera covalente con 7900 pares de bases y con dimensiones de 5.2 millones de daltones. El cromosoma es pequeño y está constituido por una región temprana (E) que está encargada de la replicación y una región tardía (L) que codifica la proteína de la cápside. Las proteínas E6 y E7 del papilomavirus pueden influir en la evolución del carcinoma.

La infección por virus del Papiloma Humano en una enfermedad de transmisión sexual y se ha reportado un rápido incremento en muchos países atribuido a cambios dramáticos en los hábitos sexuales en las últimas décadas. (1,13).

Innumerables estudios epidemiológicos y de biología molecular sugieren que la infección del virus del Papiloma Humano es un evento esencial para el desarrollo de lesiones intraepiteliales y carcinomas del tracto genital bajo. Desde 1974 se sabe que el virus del Papiloma Humano induce lesiones en el tracto genital femenino y que estas se asocian con neoplasia intraepitelial cervical (CIN), carcinoma in situ (CIS) y carcinoma invasor. (1,3,4,5,9,11,16).

Con el desarrollo de la biología molecular se han reconocido más de 60 tipos de virus del papiloma humano en los diez últimos años. (1,13). Más de 10 de estos tipos infectan el tracto genital: 6,11,16,18,31,33,35,39,41,42,43,44,45,50,51,60. (1,3,4,13).

Los diferentes tipos virales se han clasificado como de bajo riesgo: 6,11,42 y de alto riesgo: 16,18,31,33,35,39 y con riesgo significativo para el desarrollo de cáncer invasor. (1,3,4,9,12,16).

Existe evidencia de que el papiloma virus tipo 16/18 se encuentra hasta en un 50% de los cánceres cervicales invasores, y la infección con estos tipos incrementa el riesgo de desarrollar una neoplasia del aparato genital bajo. (12).

Las lesiones cervicales intraepiteliales escamosas se han categorizado en dos tipos histológicos y citológicos siendo de bajo grado aquellas que presentan halos perinucleares y atipia, y de alto grado las caracterizadas por atipia parabasal y desorganización e incremento del índice mitótico. (13).

Se sabe que cierto porcentaje de infección por virus del Papiloma Humano regresa espontáneamente (35%), la mayoría persiste (50%) y un 15% progresa a carcinoma in situ. (I).

Las tasas más altas de progresión se han encontrado en virus del papiloma Humano tipo 16 seguido por el tipo 18 en su frecuencia. Las menores tasas han sido reportadas en el caso de infección por virus tipo 6 y 11. (3). Se considera que el tipo 18 predomina en los casos de adenocarcinoma (4,12). Los tipos 31, 33 y 35 se encuentran asociados con neoplasia cervical intraepitelial, detectándose en el 15% de los carcinomas en exámenes cervicales.

El hombre es el único huésped del virus del papiloma Humano, y el queratinocito es la célula blanco, afectando las células parabasales de la epidermis, induciendo acantosis. (22).

La prevalencia de la infección por virus del papiloma humano manifiesta en la población general se considera de un 2 a 3 %. La incidencia anual se ha incrementado en los últimos 10 años, estimándose que un 15 a 25% de la población estadounidense ha sido expuesta. (11).

Para elucidar la historia natural de la infección por virus del Papiloma Humano se han utilizado estudios prospectivos en mujeres infectadas desde 1981, empleando colposcopia, Papanicolaou y biopsia sin tratamiento de ningún tipo. En países como Finlandia la tasa de incidencia de cáncer cervical ha declinado dramáticamente desde 1950 atribuyéndolo al programa de detección masiva, y lo mismo puede aplicarse a otros países nórdicos.

Fuertes evidencias sugieren que el carcinoma de cérvix deriva de una infección de transmisión sexual. Muchos de los factores de riesgo del carcinoma cervical son similares a los encontrados en mujeres con infección por virus del Papiloma Humano incluyendo inicio de vida sexual temprano, promiscuidad sexual, estado socioeconómico bajo, episodios de múltiples infecciones venéreas. La asociación entre virus

del Papiloma Humano y el carcinoma cervical es convincente, es por esto que debemos enfocar nuestra atención a las lesiones leves y moderadas que pueden mostrar tendencia a progresar inducidas por la infección con virus del Papiloma Humano.

Recientemente se ha encontrado incremento en la prevalencia de displasias moderadas y severas con disminución de la incidencia de Cáncer cervicouterino o cáncer In Situ. Este hecho podría estar dado por la detección temprana de formas leves y moderadas, erradicando y previniendo la progresión. Es importante recordar que estas infecciones pueden presentar periodos prolongados de latencia (1).

No es posible distinguir las lesiones por virus del Papiloma Humano que presentan riesgo incrementado de progresión de aquellas que regresarán espontáneamente. Se ha observado que la citología cervicovaginal teñida con técnica de papanicolaou puede presentar lesión escamosa intraepitelial con mayor frecuencia cuando se asocia con virus del Papiloma Humano oncogénico presentando características citohistológicas que incluyen halos perinucleares y variaciones en el tamaño, forma nuclear y cromaticidad. Se refiere que las formas infectadas con un tipo viral oncogénico favorecen la exfoliación lo que permite que sean recuperadas con mayor facilidad (13)

Varios investigadores han mencionado el empleo de la tipificación viral como una forma de identificar mujeres con riesgo de neoplasia cervical intraepitelial (13).

Estudios científicos sugieren que el tipo de virus del Papiloma Humano puede jugar un papel en el manejo clínico de la neoplasia cervical preinvasora. El genotipo del virus del papilloma humano es un factor pronóstico independiente del cáncer cervical, demostrándose alta recurrencia en el tipo viral 18. En un estudio realizado estas mujeres presentaban con anterioridad una citología reciente normal, lo que sugiere la rápida progresión de una enfermedad premaligna a una enfermedad maligna. (12).

La atipia escamosa detectada por citología se asocia en un 15a 25%a neoplasia cervical intraepitelial.El valor clínico de la tipificación es limitado ,ya que el DNA del virus del Papiloma Humano se presenta en menos de la mitad de las mujeres con neoplasia cervical intraepitelial , y menos del 25% de las mujeres con tipo viral de alto riesgo tienen evidencia de neoplasia cervical intraepitelial.Otros autores no han encontrado correlación entre el tipo viral y la biopsia reportada.Por otra parte la incorporación de estudios de tipificación no es justificable en relación a su costo-efectividad.(12).

La Neoplasia cervical intraepitelial y la condilomatosis pueden ser difíciles de detectar por exámen ginecológico rutinario y citología cervical,por lo que el valor de el diagnóstico por papanicolaou y biopsia dirigida por colposcopia anormal y/o papanicolaou que son reportados como anormales , y con displasia leve a moderada respectivamente es importante.(3).

La colposcopia con biopsia es una de las herramientas más efectivas para el diagnóstico de la neoplasia cervical intraepitelial.Esta combinación es importante ya que la citología con papanicolaou no siempre alcanza la célula displásica, aumentando los resultados falsos negativos.Por tanto el diagnóstico histológico es esencial .

DEFINICIONES

INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO: Es aquella que puede ser demostrada usando una de las técnicas de diagnóstico clínico: colposcopia, papanicolaou, biopsia por punción, dirigida.

INFECCION SUBLINICA POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO: Es aquella que no puede ser visualizada por ninguna de las técnicas de diagnóstico clínico.

AUSENCIA DE INFECCION: Se requiere que todas las técnicas incluyendo métodos de hibridación de DNA resulten negativos.

DISPLASIA: Pérdida de la orientación normal de las células con variación en el tamaño, volumen y forma nuclear con presencia de mitosis en niveles medios e incluso cerca de la superficie.

CARCINOMA IN SITU(CIS): Neoplasia maligna de estirpe epitelial caracterizada por alteración celular del 100% del espesor del epitelio, bien delimitada por la membrana basal, muestra alteración en la relación núcleo citoplasma, núcleos atípicos y abundantes mitosis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por virus del Papiloma Humano es una infección de transmisión sexual cuya frecuencia se ha incrementado en los últimos años. La asociación de esta infección con displasia cervical y carcinoma in situ está claramente establecida. Se considera que ciertos tipos virales, específicamente los denominados de alto grado (16,18,33,35,39) pueden favorecer la progresión de una enfermedad por displasia leve a moderada hasta un carcinoma In Situ o invasor.

Por este motivo consideramos de suma importancia la detección de pacientes con displasia asociada a infección por virus del papiloma Humano para brindar un diagnóstico y tratamiento oportuno, así como un seguimiento efectivo para evitar la progresión y recurrencia de esta enfermedad en dichas pacientes.

HIPOTESIS

H 0 La infección por virus del Papiloma Humano favorece la aparición de displasia y esta a su vez puede evolucionar a Cancer Cervicouterino por lo que esperamos que las pacientes con infección por Virus del Papiloma Humano y displasia presenten una mayor incidencia de cancer cervicouterino

H1 La infección por virus del Papiloma Humano no favorece el desarrollo de displasia y esta a su vez no puede evolucionar a Cancer Cervicouterino por lo que esperamos que las pacientes con infección por Virus del Papiloma Humano y displasia no presenten mayor incidencia de cancer cervicouterino.

OBJETIVOS

GENERALES

- Determinar la frecuencia de infección por virus del Papiloma Humano asociado a un proceso de displasia leve a moderada en el Hospital de Ginecología y obstetricia No.3, Centro Médico La Raza.

- Establecer la asociación entre infección por virus del Papiloma Humano y displasia leve a moderada con cancer cervicouterino en esta unidad.

ESPECIFICOS

- Realizar la detección oportuna de estas pacientes en etapas tempranas para garantizar los mejores resultados de diagnóstico ,tratamiento y pronóstico.

- Prevenir la evolución de casos de displasia leve y moderada asociados a infección por virus del papiloma Humano a carcinoma in situ o invasor.

PROGRAMA DE TRABAJO, MATERIAL Y METODO:

Se realizará un estudio observacional, prospectivo, transversal y descriptivo.

Participarán las pacientes derechohabientes de consulta externa y servicio de Ginecología del Hospital de Gineco-Ostetricia No. 3, Centro Médico La Raza. Se estudiarán en promedio 50 pacientes en el periodo comprendido de mayo a noviembre de 1994.

La evaluación se realizará en consulta externa de Ginecología. Las pacientes serán registradas en Hojas especiales para su estudio que incluirán los datos siguientes:

Nombre

Edad

Filiación

Estado civil

Domicilio

Teléfono

Gestaciones

para

Aborto

Cesarea

FUM

IVSA

No. Compañeros sexuales

No. de compañeras sexuales del compañero sexual

Método anticonceptivo

Antecedente de infecciones de transmisión sexual

Tabaquismo

Reporte de laboratorio, papanicolaou, colposcopia, biopsia y cono.

Todas las pacientes se enviaron a laboratorio para toma de exámenes: (Bh,glucosa,urea,creatinina,E.G.O.,exudado cervicovaginal) Papanicolaou,asi como biopsia dirigida por colposcopia,y como en caso de displasia moderada,reportando resultados en las hojas de control.

Las muestras serán procesadas en el departamento de Patología bajo procedimientos establecidos por rutina y evaluados por médico Patólogo calificado.Este estudio será supervisado por médicos del servicio de ginecología y Patología y coordinadores de tesis apegándose a las normas estipuladas por la institución,previa autorización de la paciente.

HOJA DE CAPTACION DE DATOS

PROTOCOLO: INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, ASOCIACION CON
DISPLASIA LEVE-MODERADA Y CANCER CERVICOUTERINO EN EL HOSPITAL DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3 C.M.L.R.

NOMBRE: _____

EDAD: _____

FILIACION: _____

DOMICILIO: _____

TABAQUISMO: POSITIVO _____ NEGATIVO _____

GESTA (g) _____ PARA (p) _____ ABORTO (a) _____ CESAREA (c) _____

FUM _____

IVSA _____

No. COMPAÑEROS SEXUALES _____

No. COMPAÑERAS SEXUALES DEL COMPAÑERO SEXUAL _____

METODO ANTICONCEPTIVO _____

ANTECEDENTE DE INFECCION DE TRANSMISION SEXUAL: _____

LABORATORIOS:

BH: Hb _____ Hto: _____ CMHB _____

QS: GLU _____ UREA _____ CREATININA _____

E.G.O.: _____

EXUDADOCERVICOVAGINAL _____

PAPANICOLAOU _____

REPORTE

COLPOSCOPICO _____

BIOPSIA

CONO

RESULTADOS

De las 78 pacientes inicialmente captadas, en 59 de ellas no se corroboró el diagnóstico citológico de displasia leve y/o moderada asociada a virus del papilloma Humano durante la revisión de laminillas a la que fueron sometidas siendo eliminadas del estudio. Ingresaron finalmente al protocolo 19 pacientes mismas que fueron sometidas a colposcopia con biopsia dirigida y cono.

El mayor porcentaje de casos se presentaron en las pacientes con edades entre los 41 y 50 años correspondiendo al 36.84%. El menor porcentaje se registró en pacientes con edades entre los 20 y 30 años correspondiendo al 10.52% (gráfica 1). La edad máxima fue de 68 años y la mínima de 25 años, con un promedio de 48.57 años.

los factores de riesgo reportados fueron: tabaquismo positivo en el 26.31% (5/19); La mayoría eran multigestas con un promedio de 6.68 gestas y 5.89 paros; la paridad máxima fue de 11 hijos y la mínima de 2 hijos. El mayor número de gestas fue de 14 y el mínimo de 2

Habían iniciado relaciones sexuales a la edad de 17.5 años, con una mínima de 12 y máxima de 24 años.

El promedio de compañeros sexuales fue de 1.3 parejas por paciente. Máxima de 5 y mínima de 1.

El 15.78% habían empleado DIU, y el 10.52% anticonceptivos orales. Solo una de las pacientes (5.26%) reporto infección venerea (condilomatosis vulvar) (gráficas 2 y 3). Se encontró Klebsiella sp, E coli, Proteus sp, candida albicans y estreptococo B en exudado C. V. de 4 pacientes.

La mayoría de las pacientes de este estudio presentaron un riesgo EIII B (42.10%) en la valoración preanestésica, y eran portadoras de patología asociada, 15.78% diabéticas, 15.78% con miomatosis uterina, 21.05 hipertensión arterial sistémica crónica y el 10.52% con trastornos de la estática pélvica (gráficas 4 y 5).

No fue posible realizar colposcopia en 5 pacientes por cursar con infección cervicovaginal, 4 colposcopias se reportaron no satisfactorias y solo 10 se reportaron como satisfactorias tomándose 18 biosias dirigidas y programándose la no. 19 directamente a cono sin realizar biopsia.

De las 19 pacientes, en 2 de ellas no se realizó cono por cupulización cervical realizando cuñas cervicales en estos casos.

Los Diagnósticos histopatológicos reportados en el cono cervical fueron los siguientes:

Cervicitis crónica inespecífica (57.89%), Displasia Moderada (47.36%), Displasia Leve (26.31%), Condiloma atípico plano (21.05%), Metaplasia Madura (21.05%), CA. CU in situ (15.78%),

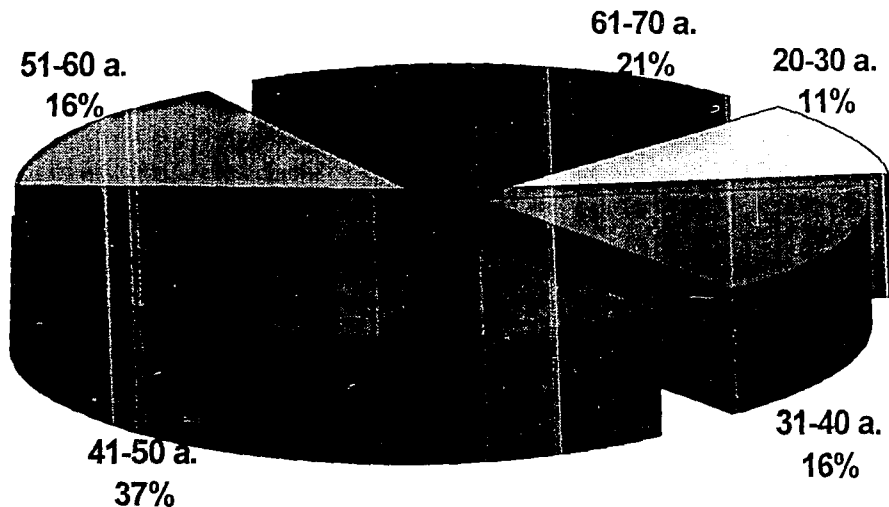
Hiperplasia microquistica glandular (15.78%), Displasia severa (10.52%), Metaplasia Inmadura (10.52%) y Atrofia epitelial (5.26%).

En 3 de las 19 pacientes se encontró asociación de displasia leve y moderada con cancer cervicouterino in situ, correspondiendo al 15.78% de los casos.

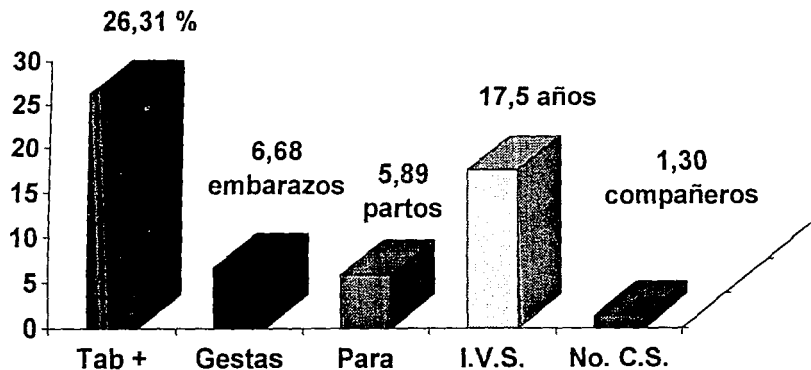
El tiempo promedio requerido para el protocolo de estudio de estas pacientes osciló entre 6 y 8 meses, y el promedio de consultas recibidas antes de la cirugía fue de 6; aproximadamente una por mes.

Todas las pacientes fueron sometidas a controles citológicos hasta su egreso de la unidad a su unidad correspondiente y se programó histerectomía total abdominal en las 3 pacientes en las que se reportó Ca CU in situ.

Distribución por edades IVPH+displasia+CACU

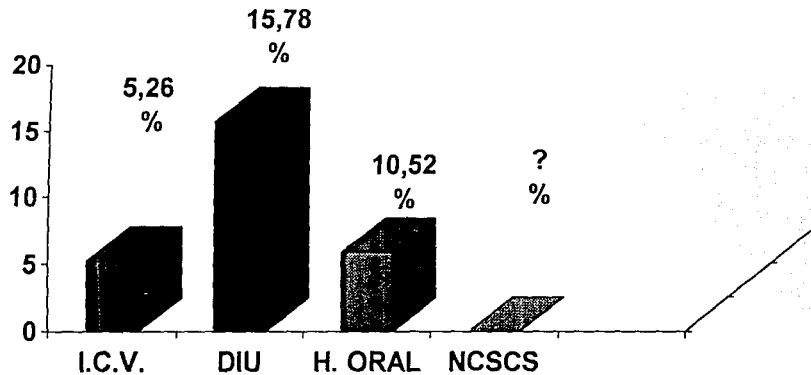


Factores de riesgo IVPH+Displasia+CACU



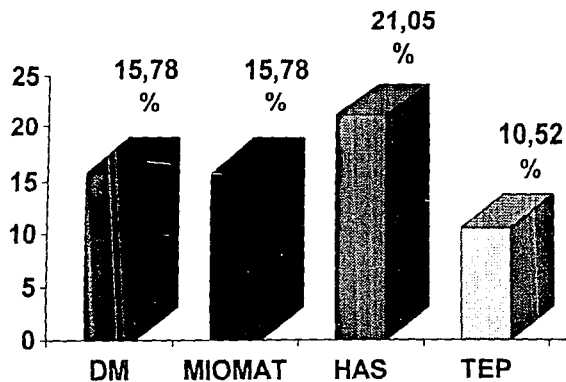
Factores de riesgo

IVPH+Displasia+CACU



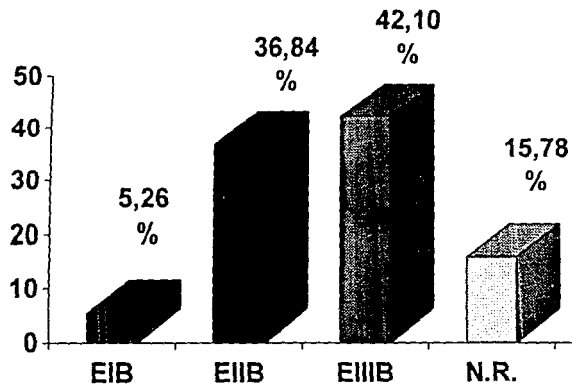
Enfermedad asociada

IVPH+Displasia+CACU

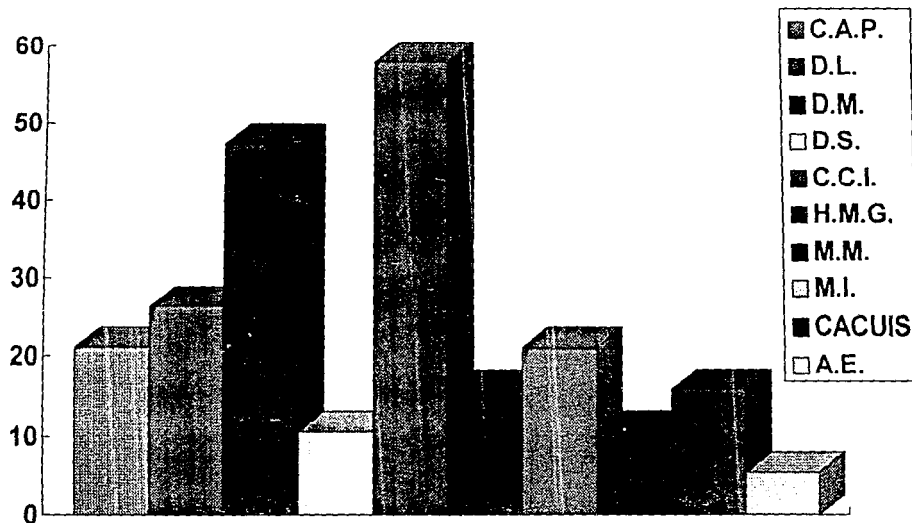


Valoración anestésica

IVPH+Displasia+CACU



Hallazgos histopatológicos CONO IVPH+Displasia+CACU



CONCLUSIONES:

La frecuencia con que se asocia la infección por virus del papilloma humano más displasia a Cáncer cervicouterino in situ es elevada, correspondiendo a un 15.78% (19 casos) lo que si bien es cierto, no constituye una muestra estadísticamente representativa, puede servir como precedente de estudios posteriores con muestras más extensas.

El promedio de edad de las pacientes de nuestro grupo fue de 48.37 años y que se encuentra en un rango más alto que el reportado en la literatura para las lesiones precursoras de el cáncer cervical. Esta variación probablemente tenga relación con lo reducido de la muestra.

En cuanto a los factores de riesgo se encontró tabaquismo positivo en un 26.31% que como es sabido se relaciona con inmunosupresión local, lo que favorece la penetración y replicación viral en el epitelio. Así mismo encontramos alta frecuencia de multiparidad e inicio de vida sexual en edad temprana que son factores conocidos que se asocian con la patología en estudio, llamando la atención que la mayoría solo refirieron un compañero sexual, contrariamente a lo esperado.

La colposcopia reportó zonas de leucoplasia, papilaridad, zonas de transformación alpica así como aumento de la vascularidad en la mayoría de los casos, lo cual concuerda con lo reportado para lesiones de bajo grado y pone en evidencia la importancia de este estudio en el manejo de pacientes con displasia cervical así como en la toma de biopsias de manera dirigida.

Llama la atención el hecho de que si bien en todos las citologías se reportó infección por virus del papilloma humano esta no fue reportada en el cono cervical con Carcinoma in situ recordando que a medida que la lesión aumenta de grado la infección viral se hace morfológicamente menor evidente, debido a que al no completarse el ciclo viral, dejan de proliferar las partículas virales infectadas y comienzan a proliferar las células transformadas que dan lugar a la neoplasia.

En el presente estudio no analizamos la participación de las displasia severas asociadas a infección con virus del papilloma humano y cáncer cervicouterino.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Syrjänen ,Kari; Syrjänen ,Stina.: Epidemiology of Human Papilloma Virus infections and genital neoplasia.Scand J Infect Dis, 69:7-17,1990
- 2.- Sherlock,C.; Anderson,G.: Human Papillomavirus Infection of the Uterine Cervix.Am J Clin Pathol.97:692-698,1992
- 3.- Gitsch,G.; Reinthaller,A.:Diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and Human Papillomavirus infection:punch biopsy versus cervical smear.Arch Gynecol Obstet.249:179-184,1991
- 4.- De Villiers,E.; Wagner,D.: Human Papillomavirus DNA in women without and with Cytological abnormalities: Results of 5 years follow up Study.Gynecol oncol .44: 33-39, 1992
- 5.-Moscicki,Anna.,Paleisky,J.: Colposcopic and histologic findings and Human Papillomavirus DNA Test Variability in Young women positive for HPV DNA. J Infect Dis.166: 951-7,1992
- 6.-Yliskoski,M.;Saarikoski,S.Syrjänen,K.: Conization for CIN associated with Human Papillomavirus Infection.Arch Gynecol Obstet.249:59-65,1991
- 7.- Becker ,T.;Cosette, ,M.:Cervical Papillomavirus infection and cervical Dysplasia in Hispanic ,Native American ,and non Hispanic White women in New Mexico .Am J Public Health.81: 582-586,1991
- 8.- Kulski,J.; Demeter,T.: Survey of histologic Specimens of Human Cancer for Human Papillomavirus types 6/ 11/16/ 18 by filter in situ Hybridization .Am J Clin Pathol.94: 566-570; 1990
- 9.- Borst ,M.;Butterworth,C.: Human Papillomavirus Screening for women with atypical Papanicolaou Smears.J Reprod Med.36:95-99;1991
- 10.- Syrjänen ,K.; Kataja,V.:Natural History of cervical Human Papillomavirus lesions does not substantiate thew biologic relevance of Bethesda system.Obstet Gynecol.79:675-682;1992
- 11.- Goff,B.; Muntz,H.Human Papillomavirus Typing in Patients with Papanicolaou smear showing Squamous Atypia.Gynecol oncol.48:384-388; 1993
- 12.- Nuovo,G.; Walsh,L. Correlation of the papanicolaou Smear and Human papillomavirus type in women with biopsy-proven cervical squamous intraepithelial lesions.Am J Clin Pathol.96: 544-548;1991.

- 13.- Rader,C.; Roscutzweig ,A.:Atypical Squamous Cell.Case-Series Study of the association between papanicolaou smearer results and Human Papillomavirus DNA genotype.J Reprod Med.36:291-297;1991
- 14.-Cox,T.; Schiffman ,M.:An Evaluation of Human Papillomavirus testing as part of referral to colposcopy clinics.Obstet Gynecol.80:389-95;1992
- 15.-Kemp,E.; Hakeneweth,A.:Human Papillomavirus prevalence in pregnancy.Obstet Gynecol.79:649-56;1992
- 16.- Tabbara,S.; Saleh,A.: The Bethesda Classification for Squamous Intraepithelial lesions:Histologic,Citologic and viral correlates.Obstet Gynecol.79: 338-46;1992
- 17.-Millier,K.; Iosh,D.:Evaluation and follow up of abnormal PAP smears.Am Fam Physician.45:143-150;1992
- 18.-Massad,L.; Lonky,N .: Use of speculoscropy in the Evaluation of women with atypical papanicolaou Smears.J Reprod Med.38: 163-169;1993
- 19.-REcid,R.:Biology and colposcopic Features of Human Papillomavirus-associated cervical disease.Obstet Gynecol Clin North Am.20:123-151;1993
- 20.-Ferenczy,A.:Management of tha patient with abnormal papanicolaou test.Obstet Gynecol Clin North Am20:189-201;1993