

11201
1
rej-

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POST-GRADO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MEDICO LA RAZA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

RELACION CONDILOMA - CARCINOMA CERVICOUTERINO

EN 163 CASOS CONSECUTIVOS EN UNA AÑO

TESIS PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD

DE ANATOMIA PATOLOGICA

PRESENTA

DRA. MARCELA ALAMILLO VERA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO D.F.

1992



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.

**RELACION CONDILOMA - CARCINOMA CERVICOUTERINO
EN 163 CASOS EN UN AÑO**

OBJETIVOS DE LA TESIS:

- 1) Determinar el número de piezas quirúrgicas y biopsias con Carcinoma Cervicouterino.
- 2) Determinar el número de piezas quirúrgicas y biopsias con displasia.
- 3) Conocer el número de piezas quirúrgicas y biopsias con displasia y carcinoma cervicouterino con relación y frecuencia con el condiloma cervical
- 4) Establecer la relación y asociación estadística entre condiloma cervical y displasia
- 5) Establecer la relación de asociación estadística entre condiloma cervical y carcinoma cervicouterino.
- 6) Mejorar el manejo de pacientes con Condiloma cervical, evitando la evolución hacia displasia y/o cáncer.
- 7) Utilizar este trabajo como medio para recibir mi grado en Anatomía Patológica.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La papilomatosis genital es una enfermedad considerada de transmisión sexual que se conoce desde la medicina antigua; es llamada por los griegos "CONDILOMA". Es en 1917 cuando Walesh inicia experimentos sobre la condilomatosis inoculando en humanos material de condiloma no filtrado lograndose observar un periodo de incubación de 6 semanas a 8 meses; seis años despues en 1923 se logra demostrar el origen viral de la enfermedad al inocular a voluntarios con material filtrado. A fines de la decada de los 60's se logra identificar al virus por medio del microscopio electrónico descubriendo particulas icosaédricas con un diametro entre 45 y 55 nanómetros constituidos por 72 capsómeros. Antes de 1975 se creía que todas las verrugas humanas (vulgares, plantares y genitales) eran producidas por el mismo tipos de virus del papiloma. Con la aplicación de nuevas técnicas de hibridación molecular en el decenio de los 70's se hizo posible el descubrimiento de estas variedades del virus del papiloma humano VPH, de los 60 identificados, al mence 20 estan relacionados con la presencia de infección genital.

Actualmente se reconocen las características citológicas e histológicas producidas por los virus de verrugas

genitales del cuello uterino, en 1956 Koss y Durfee, (1), fueron los primeros en describirlas, pero éstas se creyeron que eran una variante de displasia y no una manifestación de las verrugas. Fue hasta 1970 que Meisels y Fostin (8) relacionaron los cambios característicos de la infección por virus de verrugas y los descubrimientos realizados por Jenson y colaboradores (9), sobre la replicación viral la que se encuentra relacionada con la proliferación hiperplásica de células basales y parabasales (acantosis), vacuolización citoplásmica generativa (collocitosis) y engrosamiento variable de las capas mas superficiales (hiperqueratosis, paraqueratosis).

La infección por VPH de vías genitales es una de las infecciones virales mas frecuentemente transmitidas por vía sexual; estudios realizados en la decada de los 70's en Cánada reportaron un total de 400 000 frotis citológicos durante un programa de detección de cáncer cervicouterino, se reportaron datos citológicos de infección cervical, por VPH en 40 casos aproximadamente. Otros estudios citológicos recientes demuestran que los porcentajes han variado de 1.9 a 2.5 % siendo la edad mas afectada el grupo de 20 a 42 años. Se observó que la relación entre el VPH y la edad era inversa, a mayor edad menor presencia de infección pero mayor número de cambios celulares.

Estudios realizados en Estados Unidos según datos demográficos sobre pacientes con verrugas genitales demues-

tran que el número de consultas aumento 6.7 veces entre 1966 a 1984 de 169 mil a 1 millón 156 mil pacientes, demostrando una mayor incidencia en el grupo de edad de 20 a 24 años y determinando factores de riesgo para una mujer; inicio temprano de relaciones sexuales, promiscuidad, estrato socioeconómico bajo y tabaquismo. En México el Instituto Nacional de Perinatología ha reportado una frecuencia de 0.4 % en todos los estudios citológicos realizados en un lapso de 6 años coincidiendo en el perfil epidemiológico con respecto a los factores que engloban a una mujer de alto riesgo, con la literatura norteamericana. (7,8,11,12).

A partir de 1980 gracias a las nuevas técnicas de tinción para la detección de antígeno de VPH e hibridación de ADN, se ha demostrado en forma general en más de un 90 % de las neoplasias cervicales contienen VPH oncógeno, la asociación de condiloma con neoplasia intracervical (NIC) muestra una frecuencia variable de 26 a 55 % de los casos NIC I y del 50 a 70 % de NIC II son infecciones por VPH (1,2,8,11).

Durante los últimos años, la producción de clones de nuevos tipos de ADN de VPH extraídos de tumores malignos de genitales, han proporcionado datos que permiten establecer una asociación coherente entre papilomavirus y cáncer genital.

Se piensa por la experiencia obtenida en diversos estu-

dios de la participación de coofactores que en el aparato genital femenino aumenta la potencialidad oncogénica de las lesiones por VPH, en estos factores se incluyen; el tabaquismo, infecciones por otros agentes microbianos e inmunosupresión (17,21,23).

El papilomavirus reconocido como el agente causal de la condilomatosis, es un virus perteneciente al grupo Papova virus, constituido por tres grupos; 1) virus del papiloma humano (VPH), 2) virus del pilioma y 3) virus vacuolizante simiano.

Es un virus de ADN con peso molecular de 54 mil daltons, contiene partículas icosaédricas y simétricas, su tamaño es de 45 a 55 nm, su núcleo cápside contiene 72 capsómeros, los viriones son ensamblajes de proteínas sin lípidos ni membrana, las proteínas desnaturalizadas de la cápside muestran reacción cruzada antigénicamente, la cual es la base para su descubrimiento. Existen subtipos de virus correlacionados con alteraciones epiteliales cervicales; 6,10,11,16,18,30,31,33,35,42 y 43) los cuales producen en general lesiones reconocidas amplia y comúnmente como condilomas, los subtipos 16 y 18 son identificados con un alto poder oncógeno relacionados con lesiones epiteliales, incluyen todos los grados de NIC y al carcinoma cervicouterino (3,4,8,9,11,13,15,22 - 24).

La infección por papiloma virus humano inicia con la inoculación durante el coito con un compañero infectado, ocurre principalmente en sitios de traumatismo microscópico. Al cruzar el virus el glicocalix y la membrana celular, las proteínas transformadoras inducen ciertas funciones de la células hospedaria, las proteínas especificadas por los genes virales tempranos producen un brote inicial de replicación en que aparecen otros genomas virales, por lo tanto durante el período de incubación que varía de epitelio ano-genital con una infección de VPH estable.

Un gran porcentaje de estos individuos expuestos se mantienen con infección latente durante un período prolongado. En huéspedes susceptibles, la colonización viral va seguida de la expresión viral activa, donde se produce alteración prolongada del crecimiento celular con la aparición de efectos citopáticos virales y aumento notorio de la velocidad de replicación viral.

Morfológicamente la expresión activa se caracteriza por proliferación epitelial y capilar rápida que puede durar de 3 a 6 meses. La proliferación epitelial produce acantosis, hiperchromasia y aumento de la actividad mitótica.

Con el crecimiento vascular extenso se observan proyecciones del estroma a simple vista en forma de papilomas exofíticos. Se sabe poco de la evolución natural de la

infección genital por VPH. En el pasado raras veces se detectaron y vigilaron infecciones asintomáticas por ello, la información actual se basa sobre todo en estudios de mujeres sintomáticas o identificadas por estudios citológicos sistemáticos cervicouterinos de detección. Cuando se considera la evolución natural de dicha infección, es importante recordar que la desaparición de condilomas visibles no significa la desaparición del virus del papiloma (2,5).

La evolución natural por infección cervical por HPV detectada mediante citología relacionada con la aparición de neoplasia intraepitelial cervical, se ha estudiado en tres grupos de mujeres. Se informó de la evolución de colilocitos a neoplasia intracervical NIC I, se observaron 30 casos de carcinoma in situ, se encontro que mujeres con infección por PVH 16 concomitante con NIC I evolucionaron a NIC III. En este tipo de infección viral es de gran importancia la zona de transición; ya que el cuello uterino humano es un cilindro de tejidofibromuscular con longitud promedio de 3.5 cm y diámetro promedio de 2,5 cm. Los tercios superior y medio del conducto cervical superior y medio estan revestidos por epitelio cilindrico que se extiende proximalmente hasta el endometrio. La porción periferica del ectocérvix esta cubierta por epitelio plano que se une con la piel vulvar en sentido caudal en la mayoría

de las mujeres esta unión generalmente se localiza en la porción cervical. La exposición del epitelio cilíndrico frágil al medio ácido de la vagina produce metaplasia escamosa en esa zona conocida como de transición.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El condiloma cervical es un factor predisponente para el desarrollo de displasia y cáncer cervicouterino.

HIPOTESIS

La condilomatosis cervical es un factor predisponente para el desarrollo de carcinoma cervicouterino.

ESPECIFICACION DE LOS INDICADORES DE LAS VARIABLES

El atributo medible es la presencia de condiloma y la presencia de condiloma en cáncer cervicouterino.

ESCALAS DE MEDICION DE LAS VARIABLES

Variables nominales

TIPO DE ESTUDIO

Transversal. Observacional. Descriptivo. Retrospectivo. y Prospectivo.

MATERIAL Y METODOS

1. UNIVERSO DE TRABAJO

Todos los reportes del Departamento de Anatomía Patológica, de piezas quirúrgicas y biopsias, con Carcinoma cervicouterino, displasias y de condiloma cervical, en el periodo comprendido de julio de 1990 a julio de 1991, de las pacientes derechohabientes del I.M.S.S. que les corresponde el Hospital de Ginecoobstetricia Tlatelolco.

2. CARCATERISTICAS DEL GRUPO EXPERIMENTAL Y DEL GRUPO CONTROL

Fue al azar, pacientes a las que se les dió consulta durante un año, sin necesidad de grupo control.

3. PROCEDIMIENTO PARA OBTENER LA MUESTRA

Recabar reportes de estudios quirúrgicos y biopsias con diagnósticos de Cáncer cervicouterino, displasia Displasia y Condiloma, en el Departamento de Anatomía Patológica

4. SISTEMA DE CAPTACION DE LA INFORMACION

Sabana de recolección de datos, la cual contempla los siguientes parametros;

a) Nombre

b) No. de Afiliación

c) Edad

d) Diagnóstico

e) No. de pieza quirúrgica y biopsia

f) Fecha en que se realizó el estudio

5. ANALISIS ESTADISTICO DE LA INFORMACION OBTENIDA

Hipótesis General;

El condiloma cervical es un factor predisponente para el desarrollo de cáncer cervicouterino.

Hipótesis Estadística

HO : No existe diferencia entre los pacientes con condilomatosis cervical y sin ella, en el desarrollo de cáncer cervicouterino

Determinar tipo de estudio;

HO A = B Hi A > E

Decidir alfa;

alfa = 0.05

Elegir la prueba de ensayo de hipótesis apropiada al estudio;

X en base a; variables nominales y $n > 30$.

X critica = 2.706

HO sera rechazada si X experimental es > que 2.706 o si P es < a 0.05

6. AMBITO GEOGRAFICO EN EL QUE SE DESARROLLO LA INVESTIGACION

Se realizo en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Gineco-Obstetricia Tlatelolco del Instituto Mexicano del Seguro Social en México D.F.

7. RECURSOS MATERIALES

Procesador automático de tejidos

Afilador y depósito de parafina

Eloques de inclusión

Tren de tinciones (H y E)

Microtomo

Microscopio de luz

Computadora

Fotomicroscopio

PAS para membrana basal

Retículo para diferenciación entre Carcinoma epidermoide y adenocarcinoma poco diferenciado

Portaobjetos

Cubreobjetos

8. LIMITE DE TIEMPO PARA LA INVESTIGACION

Fecha de Inicio; 15 de enero de 1991

Fecha de finalización 15 de enero de 1992

TABLA 1.

PIEZAS QUIRURGICAS ANALIZADAS EN EL
PERIODO DE JULIO DE 1990 A JULIO DE 1991

DISPLASIA	CaCus	TOTAL
138	25	163

Cancer cervicouterino.

RESULTADOS:

Durante el lapso comprendido entre julio de 1990 a julio de 1991, se revisaron 2668 estudios histopatológicos los cuales 163 tuvieron como diagnóstico hiatopatológico; Condiloma Plano ordinario, Condiloma Atípico, asociados a Displasia, que van de leve a severa, así como Carcinoma in situ e invasor. Estas alteraciones son producidas por el Papilomavirus humano (HPV).

De los 163 estudios analizados que correspondieron al universo del estudio de estos; 138 (84.6 %) presentaron displasia y 25 (15.3 %) presentaron carcinoma cervicouterino (cuadro 1).

Del total de las 138 piezas con displasia 100 (72.4 %) se asociaron con condiloma cervical, de los 25 con cáncer cervicouterino 6 (24 %) se asociaron con condiloma cervical (cuadro 2). Cabe resaltar que de los 25 carcinomas cervicouterinos 3 correspondían (12 %) a Adenocarcinomas de endocervix que no tienen relación con el condiloma cervical. En cuanto a las edades de presentación se clasificaron por grupos etarios con intervalos de 5 años, dando como resultado en el grupo de edad de menores de 20 años; 1 paciente, de 20 a 34 años; 20 pacientes, de 35 a 39 años; 34 pacientes, de 40 a 45 años; 35 pacientes, de 45 a 49 años; 27 pacientes, de 50 a 54 años; 15 pacientes, y de 55 a 59 años; 10 pacientes, y en el grupo de más de 60 años; 7 pacientes;

Tabla 3.

FRECUENCIA POR EDADES DE PACIENTES QUE PRESENTARON
DISPLASIA Y CANCER CERVICOUTERINO.

GRUPOS ETAREOS	NUMERO DE PACIENTES
Menos de 20	1
20 a 24	3
25 a 29	11
30 a 34	20
35 a 39	34
40 a 44	33
45 a 49	27
50 a 54	15
55 a 59	10
Más de 60	7
TOTAL	163

TABLA 2.

ASOCIACION DE DISPLASIA Y CANCER CERVICOUTERINO
 CON LA PRESENCIA DE CONDILOMA CERVICAL

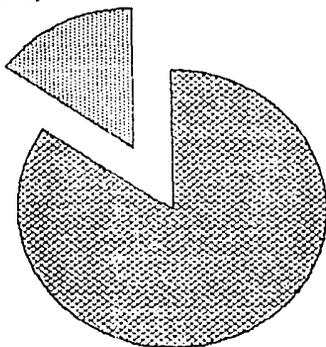
	SIN COND	CON COND*	TOTAL
C. Cervic	19	6	25
DISPLASIA	38	100	138
TOTALES	57	106	163

* Condilioma cervical.

*. Cancer cervicouterino.

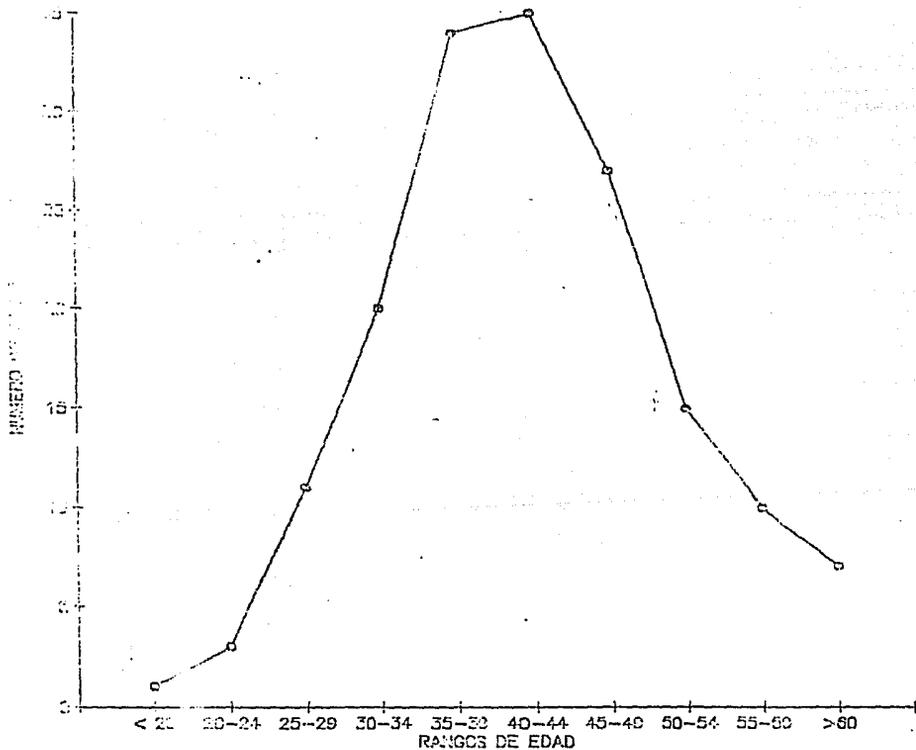
**PIEZAS QUIRURGICAS ANALIZADAS EN EL
PERIODO DE JULIO 1990 A JULIO 1991**

CaCU (15.3%)

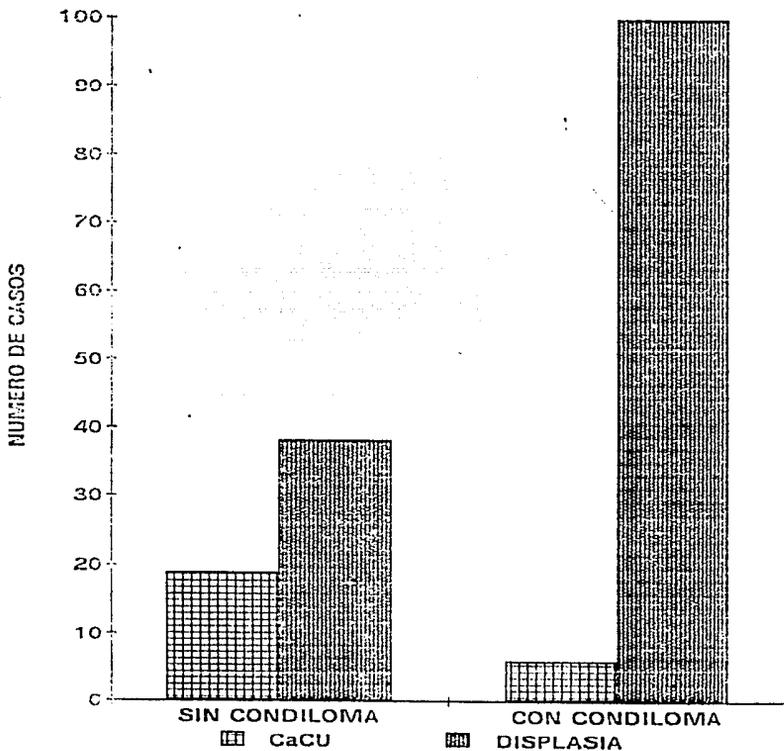


DISPLASIA (84.7%)

**INTERVALOS DE EDAD DE PACIENTES QUE
PRESENTARON DISPLASIA Y CaCU**



ASOCIACION DE DISPLASIA Y CaCU
CON PRESENCIA DE CONDILOMA CERVICAL



Obteniendose una edad promedio de 35 a 44 años, con una media de 41 años. (cuadro 3)

Los resultados de las diferentes displasias observadas y asociadas a condiloma fue la siguiente; de los 138 casos se reportaron como; Displasia leve 96 casos, de estos estaban asociados a condiloma 76. Displasias moderadas 12 de los cuales 8 estaban asociadas con condiloma. Displasias severas 30, 16 asociadas con condiloma.

De los carcinomas diagnósticados (25 casos) tres correspondían a adenocarcinomas que iban de poco a bien diferenciados de endocervix; carcinomas epidermoides in situ 15 y asociados con condiloma 4; de los carcinomas epidermoides invasores diagnosticados fueron 8 de estos 2 asociados a condiloma. Cabe mencionar que esta baja frecuencia de condilom asociada a carcinoma posiblemente se deba a que no se realizó hibridación in situ, ya que los reportes utilizando este metodo, observarón que la sensibilidad de esta prueba en tejidos fijados en formalina buferada es cerca del 95 % de certeza para lesiones condilomatosas, por lo que se refiere, que el microscopio de luz sin esta tecnica, tiene del 10 al 30 % de diagnóstico de certeza (25,26,27).

De los 19 carcinomas que aparentemente no tienen relación con el condiloma la probabilidad de que este

asociado con este es muy alta, pero esto con nuestro método de estudio no pudo ser probado.

Debido a que es un estudio retrospectivo y prospectivo dentro del Departamento de Patología, y dadas las características del Hospital, no se pudo tener mas datos acerca de los factores de riesgo de cada una de las pacientes estudiadas.

CONCLUSIONES

El carcinoma cervicouterino es la neoplasia maligna mas común en México, por lo que reviste de importancia el estudio de la frecuencia y los posibles factores de riesgo (condilomatosis) que condicionan, siendo en nuestro medio una causa alta de morbi-mortalidad, el presente estudio se ocupo de este análisis captando 163 pacientes del total de reportes de biopsias y piezas quirúrgicas en el transcurso de un año, que cumplían con los criterios de inclusión y tomando en consideración la presencia de condiloma cervical, ya que esta infección en los últimos doce años se ha incrementado, gracias a que se conoce la histología del virus y a mejores metodos de identificación, con el conocimiento citológico e histológico de los cambios inducidos por virus, por la microscopia electronica, inmunoperoxidasa, los nuevos metodos de hibridación. Esta importancia se debe a que las infecciones producidas por tipos de HPV que pueden ser oncógenos no necesariamente producen anomalías epiteliales y solo en raras ocasiones cáncer. Sin embargo un alto número de infecciones por HPV y el estudio de precursores del cáncer contribuyen a que casi el 20% de las muertes mundiales de mujeres por cáncer tienen relación con este virus (28). En cuanto a los factores de riesgo no se tienen estudios a fondo, todas las infecciones por HPV genitales productoras de verrugas. Se ha observado una asociación con las verrugas genita-

les, las cuales se presentan en pacientes sexualmente activas, de 20 a 24 años de edad, de raza blanca, promiscuidad sexual, el hábito de fumar y el uso de anticonceptivos orales (29,30).

Estas verrugas no suelen relacionarse con las verrugas cutaneas y si con el condiloma cervical. No todas las personas con verrugas genitales o infección por condiloma cervical, presentan displasia o cáncer genital. Sin tratamiento las verrugas genitales y el condiloma pueden persistir sin cambios, crecer o involucionar espontáneamente. Por otro lado se ha demostrado que hasta el 90% de los carcinomas cervicales tienen DNA de HPV; la prevalencia original tambien es muy alta, las publicaciones actuales sugieren una intensa relación entre tipos específicos de DNA de HPV y cáncer cervical pero la interpretación de los estudios esta limitada por la imposibilidad de comparación y frecuentes desviaciones de la metodología. Casi todos los investigadores consideran que el HPV no es el agente causal único del cáncer cervical, sino que se requieren cofactores (29,30) En cuanto a las edades de aparición la mayor frecuencia de pacientes se encontró en un grupo de 35 a 45 años, siendo la media de 40 años coincidiendo con lo reportado en la literatura (2,4,7,8), llama la atención, la aparición de esta entidad en una paciente de 18 años de edad, que sale de la estadística reportada, por otro lado en cuanto a edades mayores el número de pacientes es de-

creciente, encontrándose 7 pacientes en el grupo de mas de 60 años.

A pesar de que el virus del papiloma humano tiene una participación importante en el desarrollo de tumores, tambien se sabe que la infección viral en si no es suficiente para inducir cáncer cervical, la conversión maligna de una célula epitelial normal depende de factores adicionales algo que se apoya en la observación de que el desarrollo de cáncer cervical a partir de una célula infectada por papilomavirus es un proceso muy raro y lento; a) el intervalo entre la infección primaria con papilomavirus genital y la aparición de tumor suele ser de varios decenios, b) estudios epidemiológicos indican que la prevalencia de infecciones genitales con papilomavirus relacionados con el cáncer es al menos del 10 al 30%, en tanto que en los tumores malignos son monoclonales es decir surgen de una sola célula, por ello solo una o unas cuantas del grupo de células positivas a HPV, escapan del control de crecimiento celular normal (31,32,33).

Se4 demostró que la relación entre estas entidades es estadísticamente significativa por lo que la hipótesis de este estudio se comprueba, al condicionar el condiloma cervical como un factor predisponente para el desarrollo de displasia y posteriormente carcinoma cervicouterino.

INDICE

Título	1
Objetivos de la Tesis.....	2
Antecedentes Científicos.....	3
Planteamiento del Problema.....	10
Hipótesis.....	10
Especificación de los Indicadores de las Variables..	10
Escala de Medición de las Variables.....	10
Tipo de Estudio.....	10
Material y Metodos.....	11
Resultados.....	14
Conclusiones.....	17
Bibliografía.....	21
Anexos.....	

BIBLICGRAFIA

1. Barasso R, Coupez F, Ionesco M. Human papilloma viruses and cervical intraepithelial neoplasia; The role of colposcopy. *Gynecol Oncol* 1987; 27:197
2. Bergeron C, Ferenzy A, y cols. Micropapillomatosis labialis appears unrelated to Human Papillomavirus. *Obstet Gynecol* 1990; 76:81-5
3. Busceman J, cols. The predominance of human papilloma virus type 16 in vulvar neoplasia. *Obstet Gynecol* 1988;71:601-5
4. Calderón J. cols. Conceptos actuales en Infectología Perinata. Ed. Mendez Cervantes, 1988; 223-4
5. Campion MJ. Clinical manifestations and Natural History of genital Human papilloma virus Infection. *Obstet Gynecol Clin. NA* 1987;2
6. Creasman C, col. Malignant transformation of Ano Rectal Giant. condyloma. *Journal Sobset* 1989;32 (6);481-7.
7. Dargent D. Pain following the treatment of Vulvo Vaginal condylomatous lesions. *Journal Sobset* 1988;83 (10);663-6
8. Harrison col. *Medicina Interna* McGraw Hill, 1989 Vol. 1 Ed. 10, 1200-3
9. INPer. *Temas Selectos sobre Reproducción Humana*, Ed. Mendez Oteo 1989;730-6
10. Jhon A, cols. Cervical dysplasia and Human papillomavirus. *AM J Obstet Gynecol* 1989;160;916-8
11. Kenberg H. cols. Human papillomavirus DNA in invasive Carcinoma of vagina. *Obstet Gynecol* 1990;76;432-4.
12. Lucas VA. Human Papillomavirus infection; A potentially Carcinogenic sexually transmitted disease. *Nurs-Clean North-A*;1988 (23)4;917-35.
13. Marshburn P, cols. Recurrent condyloma in women over age 40; Association with immunosuppression and malignant disease. *AM J Obstet* 1988;159;429-33
14. Meisels A. Human papillomavirus infection; From cytology to molecular biology to management. *Contemp Ob Gyn* 1986;44

15. Michelle J. cols. Association of human immunodeficiency virus induced immunosuppression with human papilloma virus Infection and cervical Intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol 1989;160;352-3.
16. Morin C, cols. A colposcopic lesions of the uterine Cervix frequently associates with papilloma virus Type 16 as detected by in situ and Southern blod hybridisation Acytohological correlation. Int J Cancer 1988;41;531
17. Novak J. Tratado de Ginecologia, Ed. Interamericana 10a Ed. 1986, 294.
18. Nuñez M. Ginecologia y Obstetricia AM HGO no. 3 IMSS Ed. Francisco Mendez Oteo. 1989;720-3
19. Nuovo G, cols. Human papilloma virus detection in cervical lesion Nondiagnostic for cervical intraepithelial neoplasia; Correlation with Papanicolau smear, colposcopy and ocurrence of cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol 1990;75;1006-10
20. Pfister H. Papiloma Virus Humano. Ginecología y Obstetricia. 1987;2;98-103.
21. Reid R, cols. Genital warts and cancer III; and improved colposcopic index for differentiating benign papilloma viral infections from High grade intraepithelial neoplastic. Am J Obstet Gynecol 1985;153;611
22. Romei Sl. Gynecology and Obstetrics. The Health Care of Woman. McGraw Hill. 1975;112.
23. Selvaggi SM. Espatula cytobrush vs espatula cotton swab detection of cervical condylomatous lesions. J Reprod Med 1989;34(9);629-33
24. Selvaggi SM. Cytologic indicators of condilomatous lesions of the uterine cervix with Histologic correlation; An outpatient laboratory's experience. Diagn-Cythopatol 1988;4(4);277-82
25. Schneider A. Meinhardt G. Sensitivity of the citologic diagnosis of cervial condyloma in comparison with HPV-DNA hybridization studies. Diagn Cytopathol 1987;3;250.
26. Schneider A. Sterzik K. Buck of Villiers EM. Colposcopy is superior to cytology for the detection of early genital human papillomavirus infection. Obstet Gynecol 1988;71;236.

27. Wespi H.J. Colposcopic-histologic correlations in the benign acanthotic nonglycogenated squamous epithelium of the uterine cervix. Colposc Gynecol Laser Surg 1986; 2;147
28. Cancer 60 (1951-1959) 1989.
29. Howley PM On Human papillomavirus. N Engl J Med 1986 315;1089
30. Rando R F. Human papillomavirus implications for Clinical Medicine. An Internal Med 1988 108;628
31. De Villiers E M, Wagner D, Schneider A. Human papillomavirus infections with and abnormal cervical citology. Lancet 1987 2;703
32. Schneider A, Gissman L, unpublished data.
33. Lehn Krieg P, Sawe G. Papillomavirus genomas in human cervical tumors. Analysis for their transcriptional activity. Proc Natl Acad Scq Usa 1985;82;540.