

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

EFICACIA DE LA ELECTROFERESIS COMO TRATAMIENTO
CONSERVADOR DE LAS LESIONES ESCAMOSAS
INTRAEPITELIALES DE BAJO GRADO DEL CERVIX EN EL
SERVICIO DE COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL REGIONAL
LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS. ISSSTE

**TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTA EL
DR. LUIS PEREZ CASAS LOZOYA
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
ESPECIALIDAD DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

ASESOR DE TESIS: OSCAR TREJO SOLORZANO



ISSSTE

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

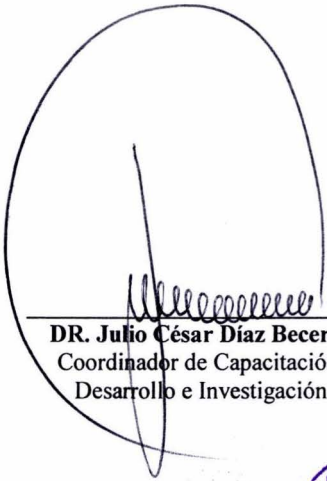


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

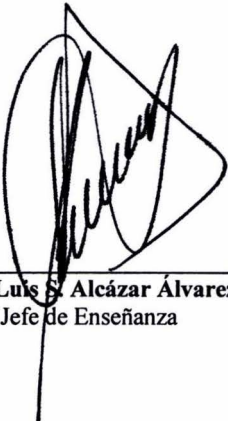
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

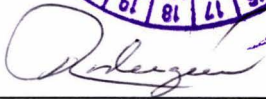
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



DR. Julio César Díaz Becerra
Coordinador de Capacitación,
Desarrollo e Investigación

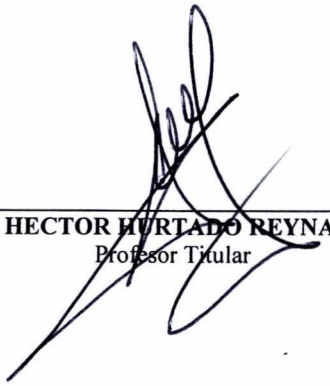


DR. Luis Alcázar Álvarez
Jefe de Enseñanza



M. En C. Hilda Rodríguez Ortiz
Jefe de Investigación






DR. HECTOR HURTADO REYNA
Profesor Titular



DR. OSCAR TREJO SOLÓRZANO
Asesor de Tesis



DR. MIGUEL A. SERRANO BERRONES
Vocal de Investigación

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por darme vida y fortaleza.

A MI PADRE

Por su ejemplo , por inculcarme el espíritu triunfador , de tratar de ser siempre el mejor, es decir tratar de ser como el y darle gracias por su amor y apoyo incondicional tanto en lo emocional , intelectual y lo económico ya que fue pieza fundamental para haber alcanzado esta meta.

A MI MADRE

Por ser la mujer mas maravillosa del universo , por tu inmenso amor , por haber confiado siempre en mi , haberme apoyado en todo momento y ayudarme a tener la fuerza necesaria para aguantar 4 años fuera de mi hogar.

A CARMEN MI ESPOSA

Por estar conmigo en las buenas y las malas, por ser el motor de mi vida que me impulso a llegar hasta el final y no permitirme doblar los brazos. Así como también agradecerle su inmenso amor hacia mi que fue clave para poder soportar 4 años de soledad y de cargar con la responsabilidad de la casa ella sola.

A ANAKAREN MI HIJA

Por ser la razón de mi vida y el impulso de todas mis acciones y además de agradecerle le quiero pedir perdón por haberme perdido 4 años de su niñez , pero te prometo que te lo recompensare con creces.

A MIS HERMANOS JORGE Y DASCHIA

Por el amor y apoyo que recibí de ustedes en todo momento.

AGRADECIMIENTOS

A MI TIA NONA

Por haberme recibido en su casa estos 4 años y ser mi segunda madre.

A MIS SUEGROS GERARDO Y CONCEPCIÓN

Por darme una esposa maravillosa y haberla cuidado estos 4 años de ausencia.

AL DR. OSCAR TREJO SOLÓRZANO

Por su apoyo desde el primer día que pise este hospital y además por haber aceptado continuar con la tradición y ser mi asesor de tesis.

A CHRISTIAN Y MATIAS

Por su amistad y por el apoyo que siempre tuve de su parte para cambiar guardias y así poder ir a ver a mi familia ya que esto fue clave para que yo soportara estos 4 años.

A LAURA, ADRIANA, MAGNOLIA Y PACO

Por su amistad y haber sido mis "hermanitos" estos 4 años.

A ITZEL, SANTOS, VELEZ, JUANITA, GRACIELA, WENDY, JAVIER, MALENA, YAZMIN, MAYRET, LILIA, AUSTRIA, JANNELE, HAZAEL, IRAM Y EL TICO.

Por haber sido como mi familia en diferentes etapas de estos 4 años.

A LOS JEFES: DR. HURTADO, DR.MENESES, DR.PATIÑO Y DR.SERRANO

Por su amistad, apoyo y confianza.

AGRADECIMIENTOS

AL DR. RODRÍGUEZ

Por su amistad, ejemplo y enseñanzas.

A LA DRA. GARCIA Y DR. TOLENTINO

Por su amistad, su confianza y sus enseñanzas.

A MIS DEMAS MAESTROS DEL HOSPITAL

Por ser parte esencial de mi formación como especialista.

AL HR. LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS ISSSTE

Por haberme dado la oportunidad de ser parte de el y proporcionarme los pacientes y los elementos necesarios para llevar a cabo mi entrenamiento como medico especialista.

¡GRACIAS A TODOS!

INDICE

RESUMEN.....	1
SUMMARY.....	2
CONSIDERACIONES GENERALES.....	3
OBJETIVO.....	6
JUSTIFICACION.....	7
MATERIAL Y METODOS.....	8
RESULTADOS.....	9
CONCLUSIONES.....	10
GRAFICAS.....	11
REFERENCIAS.....	14

RESUMEN

OBJETIVO: Este trabajo tiene como objetivo evaluar la eficacia de la electroferesis de la zona de transformación como manejo conservador en el tratamiento de las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEIBG) del cervix. Así como también evaluar la concordancia entre el examen citológico con el colposcópico y este a su vez con el estudio histopatológico obtenido a partir de una biopsia dirigida. **MATERIAL Y METODOS:** Se realizó un estudio observacional retrospectivo durante un periodo de 3 años 6 meses comprendido desde el mes de julio de 1999 al mes de diciembre del 2003 en el servicio de colposcopia del HR. Lic. Adolfo López Mateos de ISSSTE en la ciudad de México D.F. ;en el cual se estudiaron un total de 2466 pacientes de población abierta, de las cuales 2283 pacientes fueron controles sanas , a las cuales se les realizó estudio citológico y colposcópico inicial con reportes normales. Fueron seleccionadas 183 pacientes para realización de tratamiento conservador con electroferesis de la zona de transformación, tomando como criterio de inclusión la correlación de los resultados obtenidos entre la citología , la colposcopia así como la confirmación mediante el reporte histopatológico de lesión intraepitelial de bajo grado obtenido mediante la biopsia dirigida ; como criterio de exclusión se tomo el reporte histopatológico negativo así como lesión en el canal cervical. A todas las pacientes del estudio se les había realizado colposcopia y citología inicial y se evaluaron estos resultados; a aquellas pacientes con alteraciones se les tomo biopsia dirigida por colposcopia para corroborar el grado de atipia.

Toda aquella paciente que se había corroborado lesión intraepitelial de bajo grado del cervix se procedió a dar tratamiento conservador mediante electroferesis, el cual bajo anestesia local, con una esfera de tungsteno, se procede a destruir la lesión abarcando aproximadamente un área de 5mm de diámetro y 7mm de profundidad, con una duración promedio de procedimiento de 55 segundos. Posterior a tratamiento se procedió a la toma de citología y a la realización de colposcopia de control para evaluar la eficacia del tratamiento. Un análisis de significancia estadística entre los resultados de los exámenes realizados fueron evaluados mediante la prueba de Chi-cuadrada; se determinaron los valores correspondientes a sensibilidad, especificidad , valor predictivo negativo y valor predictivo positivo de cada método , así como la exactitud diagnóstica de cada prueba. **RESULTADOS:** Se encontró que sólo el 2.7% de las pacientes tuvo recidiva de la lesión escamosa intraepitelial siendo ésta siempre de bajo grado. La sensibilidad de la citología frente al estudio colposcópico fue del 59%, con especificidad del 79.2%. En cuanto a la colposcopia frente al estudio histopatológico la sensibilidad fue del 100%. El análisis estadístico se realizó con la prueba de chi cuadrada encontrando diferencias significativas ($p < 0.05$) de la citología vs la colposcopia. **CONCLUSIONES:** La electroferesis es una alternativa terapéutica excelente , ya que el riesgo de recidiva es bajo, además de contar con exámenes complementarios con buena sensibilidad y especificidad en caso de que esta se presente.

PALABRAS CLAVES: Lesión intraepitelial de bajo grado , electroferesis .

SUMMARY

OBJECTIVE: This work has as objective to evaluate the effectiveness of the electroferesis of the transformation area like conservative handling in the treatment of the lesions scaly intraepiteliales of low degree (LEIBG) of the cervix. As well as to evaluate the agreement among the exam citologico with the colposcópico and east in turn with the study histopatológico obtained starting from a directed biopsy. **MATERIAL AND METHODS:** Carried out a retrospective observational study during a 3 year-old period 6 months understood from the month of July from 1999 to the month of December of the 2003 in the service of colposcopia of the HR.Lic. Adolfo López Mateos you of ISSSTE in the city of Mexico D.F. ;en which were studied a total of 2466 patients of open population, of which 2283 patients were controls you heal, to which were carried out study citologico and initial colposcópico with normal reports. 183 patients were selected for realization of conservative treatment with electroferesis of the transformation area, taking as inclusion approach the correlation of the results obtained among the cytology, the colposcopia as well as the confirmación by means of the report histopatológico of lesion intraepitelial of low degree obtained by means of the directed biopsy; as exclusion approach I take the report negative histopatológico. To all the patients of the study they had been carried out colposcopia and initial cytology and these results were evaluated; to those patients with alterations are taken biopsy directed by colposcopia to corroborate the atipia degree.

That real patient that lesion intraepitelial of low degree of the cervix had been corroborated you proceeded to give conservative treatment by means of electroferesis, which lower local anesthesia, with a tungsten sphere, you proceeds to destroy the lesion embracing an area of 5mm of diameter and 7mm of depth approximately, with a duration average of procedure of 55 seconds.; later to treatment you proceeded to the taking of cytology and to the realization of control colposcopia to evaluate the effectiveness of the treatment An analysis of statistical significancia among the results of the carried out exams were evaluated by means of the test of Chi-square; the values corresponding to sensibility were determined, specificity, value negative predictivo and value positive predictivo of each method, as well as the exactitud diagnoses of each test. **RESULTS:** It was found that 2.7% of the patients only had relapse of the lesion scaly intraepitelial being always this of low degree. The sensibility of the cytology in front of the study colposcópico was del59%, with specificity of 79.2%. as for the colposcopia in front of the study histopatológico the sensibility was of 100%. The statistical analysis was carried out with the test of square chi finding significant differences ($p < 0.05$) of the cytology vs the colposcopia. **CONCLUSIONS:** The electroferesis is an excellent therapeutic alternative, since the relapse risk is low, besides having complementary exams with good sensibility and specificity in case this it is presented.

KEY WORDS: Lesion intraepitelial of low degree, electroferesis.

CONSIDERACIONES GENERALES

En un programa poblacional de detección de cáncer cervicouterino, el hallazgo de pacientes con anomalías en la citología cervical debe ser seguido de una evaluación colposcópica, la que se realiza en las clínicas de displasias. Estableciéndose allí el diagnóstico definitivo y si se trata de una lesión precursora, se instituye el tratamiento y se capta al paciente para la vigilancia epidemiológica. Por esta razón las clínicas de colposcopia son pilares básicos de los programas para detección oportuna de cáncer cervicouterino (CaCu), mecanismo actual para abatir la mortalidad. (1)

La citología tiene una escala diagnóstica, de acuerdo a la nomenclatura de Bethesda 2001, deben ser referidas de inmediato a una consulta de colposcopia las pacientes con los siguientes resultados: a) de la línea de anomalías de las células escamosas: ASC-H, lesión escamosa intraepitelial de alto grado, cáncer microinvasor o cáncer invasor, b) de la línea de anomalías de las células glandulares: AGC-US, AGC-N, adenocarcinoma in situ y adenocarcinoma invasor. Aquellas con resultados de lesión escamosa intraepitelial de bajo grado y ASC-US, de la línea celular escamosa, deben ser referidas a una consulta de colposcopia cuando este resultado se repita en 3 citología consecutivas, tomadas con diferencia de 6 meses entre cada una, esto es después de un año de observación. (2)

El cáncer cervicouterino es una enfermedad prevenible a condición de diagnosticar y tratar adecuada y oportunamente las lesiones que le anteceden, llamadas estas lesiones pre-malignas o precursoras ocasionadas por una infección persistente por virus del papiloma humano de alto riesgo. (4)

LA COLPOSCOPÍA COMO PRUEBA DE TAMIZAJE :

La colposcopia no es un buen predictor de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), y no debería ser utilizada como una prueba de tamizaje del VPH, enfatizando el papel de un examen colposcópico con biopsia. (4).

El valor de la colposcopia como prueba de tamizaje, a menor escala ha sido analizada en numerosos trabajos. Nathan et al. (3)

Sin embargo, se ha enfatizado que la sensibilidad de la colposcopia es demasiado baja para distinguir con confianza los diferentes grados de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), o NIC de la metaplasia de células escamosas y las infecciones por VPH. En concordancia la colposcopia no puede ser considerada hablando estrictamente como una técnica de diagnóstico, si no como un instrumento que detecta anomalías mucosas sobre la base de sus patrones colposcópicos distintos y como tal, sirve como guía para la biopsia histológica. Sin embargo con esta capacidad para revelar anomalías epitelizadas, también se podría considerar el uso de la colposcopia para el tamizaje de las

lesiones precursoras del-cancer cervical . Se ha sugerido el uso de la colposcopia como una prueba adjunta del tamizaje que complementa la citología tradicional . (5)

LA BIOPSIA DIRIGIDA COMO INSTRUMENTO DE DIAGNOSTICO :

Los signos colposcopicos representan un espectro continuo de cambios morfológicos . un diagnóstico es un ejercicio de poner una lesión correctamente dentro de este espectro . ya que las áreas de cambio colposcopicos más prominente no necesariamente coinciden con las áreas de mayor anormalidad histológica , colposcopistas con poca experiencia tienen el peligro de no seleccionar el sitio más anormal para su biopsia dirigida . Las áreas periféricas de epitelio acetoblanco son a menudo sobreinterpretadas . Los cambios sutiles de la neoplasia intraepitelial de alto grado cercana al canal pueden pasarse por alto . La manera de resolver este problema es efectuar un análisis crítico en vez de intuitivo. Las biopsias representativas son tomadas de todas las áreas significativas del epitelio acetoblanco y esto incluye las áreas mas prominentes de opacidad epitelial y las áreas mas prominentes de atipia vascular. Cada biopsia dirigida debe ser sometida en una muestra separada. Cuando se haya identificado el sitio a biopsiar , es importante que la biopsia se haga bajo visión colposcópica . (6)

LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO :

Las lesiones intraepiteliales de bajo grado (infección por virus del papiloma humano con o sin NIC I ó displasia leve) son infecciones producidas muy frecuentemente ,casi inocuas , que desaparecen espontáneamente en el 70% al 92% , en un termino de 12 a 24 meses (en promedio 8 meses) y son debidas en el 80% de los casos a virus de alta oncogenicidad, mientras que el 20% restante es producida por virus de alto riesgo y bajo riesgo . (6)

Desde un punto de vista citológico e histológico , las lesiones de bajo grado se caracterizan por crecimiento del núcleo celular por lo menos tres veces más que el tamaño del núcleo de una célula intermedia normal. Las células epiteliales también muestran una variación moderada en el tamaño y la forma nucleares , cromatina hipercromática y binucleación frecuente. A menudo , el citoplasma está desplazado hacia la periferia de la célula y origina así el coilocito con su halo perinuclear característico o aclaramiento citoplasmático. En el estudio histológico , se observa una pérdida de la diferenciación celular progresiva normal en el tercio inferior del epitelio , pero una maduración celular progresiva normal en los dos tercios superiores de las capas epiteliales. En cambio , la NIC 2 ó NIC 3 refleja la pérdida de maduración celular progresiva, que se extiende para incluir los dos tercios superiores del epitelio. (7)

SIGNOS COLPOSCOPICOS DE LA LIEBG

Los signos colposcopicos de una LIEBG difieren sólo por el grado de los que se ven en la metaplasia escamosa inmadura. En esta última , múltiples capas de células de reserva con densidad nuclear sustentan las células metaplasicas no glucogenadas inmaduras y los últimos remanentes de la capa cilíndrica . Después de aplicar ácido acético diluido, con frecuencia el epitelio metaplásico con densidad nuclear aparece con un color acetoblanco pálido que es menos denso y más transparente que el que se observa en las lesiones de bajo grado. Igual que la LEIBG , los márgenes son irregulares o imprecisos. También es posible observar patrones de mosaico y punteado finos. Estos cambios acetoblanco son particularmente notorios alrededor de aberturas glandulares y la nueva unión escamocilíndrica. (6)

PRINCIPIOS DE LA ELECTROCIRUGIA:

La electrocirugia es la generación y aplicación de corrientes de radiofrecuencia entre un electrodo activo y otro de dispersión con el propósito de elevar la temperatura de los tejidos en forma adecuada y controlada que permite un corte puro en ellos, así como complementar los fenómenos secundarios de desecación y coagulación . Para la realización de este método terapéutico es necesario conocer correctamente las bases inmunológicas que pueden tener repercusión sobre el tacto genital inferior ,en forma muy especial su relación con el VPH, la geometría y la evolución natural del NIC.(7)

OBJETIVO

Este trabajo tiene como objetivo evaluar la eficacia de la electroferesis de la zona de transformación como manejo conservador en el tratamiento de las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEIBG) del cervix. Si como también evaluar la concordancia entre el examen citológico con el colposcópico y este a su vez con el estudio histopatológico obtenido a partir de una biopsia dirigida.

JUSTIFICACION

Dado que las patologías de origen cervical son frecuentes en nuestro medio, un diagnóstico y tratamiento oportuno son obligatorios de nuestra tarea diaria así como ya iniciada la terapéutica, un seguimiento estrecho para detectar probables recidivas, ofreciendo así mismo los mejores métodos diagnósticos con los que contemos.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo durante un periodo de 3 años 6 meses comprendido desde el mes de julio de 1999 al mes de diciembre del 2003 en el servicio de colposcopia del HR. Lic. Adolfo López Mateos de ISSSTE en la ciudad de México D.F. ; estudiándose un total de 2466 pacientes de población abierta, siendo 2283 pacientes controles sanas , a las cuales se les realizó estudio citologico y colposcopico inicial con reportes normales.

Fueron seleccionadas 183 pacientes para realización de tratamiento conservador con electroferesis de la zona de transformación, tomando como criterio de inclusión la correlación de los resultados obtenidos entre la citología , la colposcopia así como la confirmación mediante el reporte histopatológico de lesión intraepitelial de bajo grado obtenido mediante la biopsia dirigida ; como criterio de exclusión se tomo el reporte histopatológico negativo, así como presencia de lesión endocervical.

A todas las pacientes del estudio se les había realizado colposcopia y citología inicial y se evaluaron estos resultados; a aquellas pacientes con alteraciones se les tomo biopsia dirigida por colposcopia para corroborar el grado de atipia.

; Toda aquella paciente que se había corroborado lesión intraepitelial de bajo grado del cervix se procedió a dar tratamiento conservador mediante electroferesis, el cual bajo anestesia local, con una esfera de tungsteno, se procede a destruir la lesión abarcando aproximadamente un área de 5mm de diámetro y 7mm de profundidad, con una duración promedio de procedimiento de 55 segundos. Posterior a tratamiento se procedió a la toma de citología y a la realización de colposcopia de control para evaluar la eficacia del tratamiento

Un análisis de significancia estadística entre los resultados de los exámenes realizados fueron evaluados mediante la prueba de Chi-cuadrada; se determinaron los valores correspondientes a sensibilidad, especificidad , valor predictivo negativo y valor predictivo positivo de cada método , así como la exactitud diagnostica de cada prueba.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 183 pacientes de las cuales con promedio de edad de 36 años, de las cuales N=28 (15.3%), tuvieron citología negativa con diagnóstico colposcópico de lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG); N=1 (0.5%), con citología negativa con diagnóstico colposcópico de alto grado; N=134 (73.2%), con citología positiva para LIEBG con diagnóstico colposcópico de LEIBG; N=10 (5.4%) con citología positiva para LIEBG con diagnóstico colposcópico de lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG),N=10 (5.4%) citología positiva para LIEAG con diagnóstico colposcópico de LEIBG.

Comparando los resultados por colposcopia y resultado histopatológico, se encontró lo siguiente: N=171 (93.4%) con colposcopia con diagnóstico de LEIBG con resultado histopatológico de LEIBG; N=12 (6.5%) con colposcopia con diagnóstico de LEIAG y resultado histopatológico de LEIBG.

Se encontró para la citología una sensibilidad del 59.1 % y una especificidad del 26.7 %, con valor predictivo positivo del 79.2 % y un valor predictivo negativo del 40.0%. Realizando el análisis estadístico con la prueba de chi cuadrada con valor de 8.4 se encontró que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la citología y la colposcopia ya que $p < 0.05$.

En cuanto a la colposcopia relacionada con el reporte histopatológico encontramos que existe una sensibilidad y especificidad del 100% en cuanto a la LEIBG se refiere, no así con las lesiones de alto grado que fueron reportadas 12 pacientes por estudio colposcópico, reportándose finalmente por histopatología que se trataba de lesiones de bajo grado.

Finalmente únicamente 5 pacientes (2.7%) de las 183 a las que se les realizó manejo conservador con electroferesis presentaron recidiva de la lesión en la evaluación posterior. En las 5 pacientes los 3 parámetros diagnósticos. fueron positivos para LIEBG.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

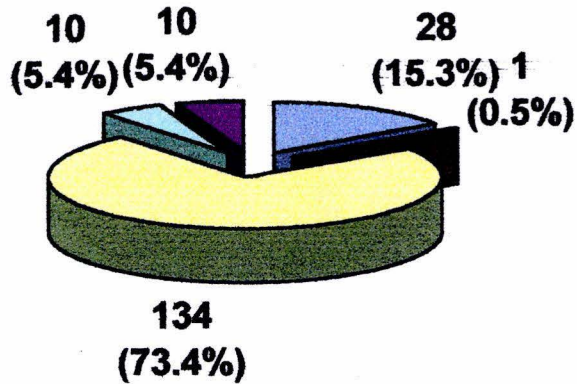
CONCLUSIONES

En la población de nuestro hospital, así como en lo reportado de forma internacional, vemos que existen similitudes en cuanto a la sensibilidad de la citología aunque su especificidad un poco más baja, sin embargo dado el bajo costo y fácil realización de ésta prueba continúa siendo un excelente método de tamizaje en la población general.

La colposcopia ha demostrado ser en las últimas décadas un examen paraclínico excelente, ya que como observamos en nuestro estudio, es posible detectar lesiones que habrían pasado desapercibidas con la citología, ahora, si lo adicionamos con la citología se potencializan sus resultados.

Podemos asimismo concluir que el tratamiento con electroferesis es altamente efectivo ya que sólo el 2.7% tuvo recidiva.

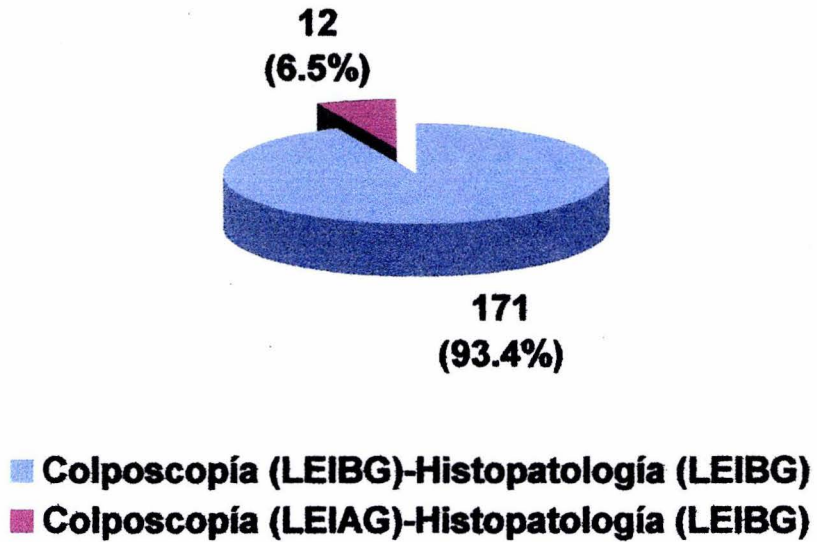
CITOLOGIA VS COLPOSCOPIA



Gráfica 1 Citología vs estudio colposcópico

Fuente: Servicio de colposcopia del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos ISSSTE Cd. De México.

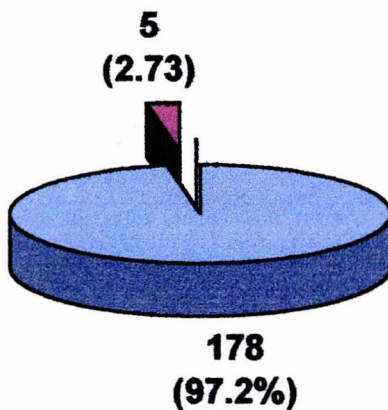
COLPOSCOPIA VS HISTOPATOLOGIA



Gráfica 2. Colposcopia vs histopatología

Fuente: Servicio de colposcopia del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos ISSSTE Cd. De México.

LESIONES RECIDIVANTES CON ELECTROFERESIS



■ Sin recidiva ■ Con recidiva

Gráfica 3. Lesiones recidivantes con electroferesis.

Fuente: Servicio de Coloscopia del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.

REFERENCIAS

1. González DI. Recurrence of dysplasia after loop electrosurgical escisión procedures with long-term follow-up. *Am J Obst and Gynecol.* 2001 184 (3), 123-32.
2. Richard MD. Cytopathology of false negative preceding cervical carcinoma. *Am J Obstet and Gynecol.* 1996. 2 (175). 87-94.
3. Dennis CS. Loop excision for high-grade squamous intraepithelial lesion on cytology: Correlation with colposcopic and histologic findings. *Am J Obstet and Gynecol.* 188 (5), 28-40.
4. Wrigth TC. Comparison of management algorithms for the evaluation of women with low grade cytologic abnormalities. *Am J Obstet and Gynecol* 1995 85: 202-10.
5. Zur Hausen HR. Are human papilomavirus infections not necessary or sufficient causal factors for invasive cancer of the cervix? *Int J Cancer* 1995; 63:315-6.
6. Downey GP. Relation between human papilomavirus type 16 and potential for progretion of minor-grade cervical disease. *Lancet* 1994; 344:432-5.
7. Sun XW. Specific human papilomavirus types as the causal agents of most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer* 1993 85: 934-5.