

# Lesión intraepitelial cervical asociada a virus papiloma humano

Dras. María Scuceces, Ana Paneccasio

Hospital Central de Maracay y Ambulatorio "María Teresa Toro". Maracay, Estado Aragua

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar el tipo de lesión cervical en pacientes portadoras de infección por virus papiloma humano, mediante citología y examen histológico.

**Método:** Estudio prospectivo, descriptivo y longitudinal de 39 pacientes con lesión intraepitelial cervical asociada con virus papiloma humano.

**Ambiente:** Consultas de Ginecología y Prenatal, Hospital Central de Maracay y Unidad de Patología de Cuello Uterino del Ambulatorio "María Teresa Toro".

**Resultados:** El promedio de edad fue 32,86 años. La detección de virus papiloma humano se realizó por citología y biopsia dirigida en 20 casos (51,3%). Dieciocho pacientes (46,2%) eran portadoras de genotipos de virus del papiloma humano diferentes a los clasificados con riesgo epidemiológico. En 12 casos (30,7%) se detectaron lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado seguidas por 11 casos (28,2%) de lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado y 1 caso tuvo carcinoma epidermoide. Veintiseis pacientes (53,1%) con lesión por virus papiloma humano a la biopsia dirigida y de las 7 pacientes con serotipos de virus del papiloma humano de alto riesgo el 42,9% (03) presentó lesión por virus del papiloma humano a la biopsia dirigida.

**Conclusiones:** El análisis de los resultados evidenció las características y la modalidad de infección por virus papiloma humano. Asimismo los resultados evidencian que la reacción en cadena de la polimerasa permite identificar el riesgo y los precursores del carcinoma invasor.

**Palabras clave:** Lesión intraepitelial cervical. Virus papiloma humano. Factores de riesgo. Métodos moleculares.

## SUMMARY

**Objective:** To evaluate the type of cervical lesion in patients carrying the infection by human papilloma virus using cytology and histological examination.

**Method:** Prospective, descriptive and longitudinal study of 39 patients with cervical intraepitelial lesions associated to human papilloma virus.

**Setting:** Outpatient clinics of Gynecology and Prenatal Care of The "Hospital Central de Maracay" and the Uterus Cervical Pathology Unit of the "Maria Teresa Toro" Ambulatory.

**Results:** The mean age was 32.86 years. Human papilloma virus was detected by cytology and directed biopsy in 20 cases (51.3%). Eighteen patients (46.2%) were carriers of human papilloma virus different from the classified as epidemiological risk. In 12 cases (30.7%) were detected high risk squamous intraepitelial lesions followed by 11 cases of low risk squamous intraepitelial lesions and 1 case had epidermoid carcinoma. Twenty six patients (53.1%) with lesion for human papilloma virus at the directed biopsy and from the 7 patients with serotypes of high risk human papilloma virus, 3 (42.9%) presented lesion for human papilloma virus at the directed biopsy.

**Conclusion:** The analysis of the results showed the characteristics and the type of human papilloma virus infections. Likewise, the results showed that the polymerase chain reaction allows the identification of the risk and precursors of the invader carcinoma.

**Key words:** Cervical intraepitelial lesion. Human papilloma virus. Risk factors. Molecular methods.

El presente trabajo fue realizado con la colaboración del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH) de la Universidad de Carabobo.

Recibido: 23-03-00

Aceptado para publicación: 07-02-01

## INTRODUCCIÓN

El diagnóstico preclínico y el tratamiento de las lesiones displásicas ha reducido los casos de neoplasia invasiva. Por otra parte, la hipótesis de una

infección viral por herpes virus 2 (HSV2) y/o papovirus (VPH) en la etiopatogénesis del carcinoma de cuello uterino, suscita cada vez más interés.

El rol carcinogénico desarrollado por las infecciones de virus papiloma humano (VPH) está demostrado por la asociación con lesiones displásicas o francamente neoplásicas del cuello uterino. De los 68 tipos de VHP identificados, 23 son responsables de infecciones genitales. Los VPH 6, 11, 42 se relacionan con el 80%-90% de las lesiones condilomatosas vulvoperineales y con el 40%-60% de las lesiones cervicales de bajo grado histopatológico (NICI). Los VPH 16, 18, 31, 33, 38, y 39 han sido evidenciados en las lesiones cervicales preinvasivas (NIC II y III) o fracamente invasivas (1,2).

El presente trabajo se propone detectar y tipificar VPH mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en pacientes portadoras de la infección.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo es prospectivo y longitudinal. Se seleccionan 39 pacientes portadoras de infección por VHP detectada, tanto por citología como por biopsia dirigida, de febrero a agosto de 1998. Las pacientes provenían de la consulta de Ginecología y Pre-natal patológica del Hospital Central de Maracay y de la Unidad de Patología de Cuello Uterino del Ambulatorio "María Teresa Toro".

El procedimiento de recolección de datos se realizó mediante la historia clínica. La recolección de la muestra cervical para la tipificación del VPH se realizó mediante hisopo estéril colocado en un medio de transporte a temperatura ambiente (Tubo Eppendorf de 2 ml). El protocolo empleado para la detección y tipificación de VPH utilizó el Kit PVH Fast (Pharmagen S.A.).

Los datos se agruparon, ordenaron y clasificaron en cuadros y gráficos y se analizaron a través del porcentaje. Se calcularon las medias aritméticas, la desviación estándar, la varianza y la prueba del Chi cuadrado.

### Características de la muestra estudiada

Las pacientes en estudio muestran que el 58,9% (23 casos) posee menos de 35 años de edad con una media de 32,86 años. En 41% (16 pacientes) posee entre 3 y 5 hijos. En el 46,2% (18 casos) habían tenido su menarquía entre 13 y 15 años. En el 53,8% (21 de los casos), la sexarquía de las pacientes se

presentó en un rango de edad entre 16 y 20 años y, asimismo, de las 4 pacientes con serotipos 16 y 18, el 50% tuvo sus primeras relaciones sexuales en ese mismo rango de edad. En 46,2% (18 de las pacientes) tuvieron una pareja y de las 5 pacientes con serotipos 16 y 18 el 80%, 4 casos, refieren una sola pareja. En el presente trabajo, 27 pacientes negaron el consumo de cigarrillos (69,2%). El 48,9% (24 pacientes) tomó anticonceptivos orales (ACO) y de las 7 pacientes con serotipos de VPH 16 y 18 el 57,2% (4 casos) utilizó anticonceptivos orales. En el 87,2% (34 casos) provienen del Estado Aragua. En lo concerniente al sistema de detección morfológica de la infección por VPH en 6 casos (15,4%) se utiliza la citología, en 11 casos (28,3%) se emplea la biopsia dirigida, en 20 casos (51,3%) se utilizan ambas técnicas y sólo 2 pacientes (5,1%) tenían alteraciones clínicas.

## RESULTADOS

La PCR mostró que el 51,2%, 20 casos, eran portadoras de genotipos de VPH clasificados por riesgo epidemiológico según la reacción en cadena de la polimerasa: el 25,6% (10 casos) presentaron los serotipos 6-11 (bajo riesgo); el 12,8% (5 casos) presentaron los serotipos 32-33-35 (mediano riesgo) y el 12,8% (5 casos) presentaron los serotipos 16-18 (alto riesgo; en las 18 pacientes restantes (48,8%) se reportaron serotipos diferentes a los anteriores.

Según la clasificación de Bethesda en el 30,7%, 12 de los casos, se detectó lesión intraepitelial de alto grado, seguido por un 28,2%, 11 pacientes, con lesión intraepitelial de bajo grado. Una paciente que representa el 2,6%, presentó carcinoma epidermoide. Del grupo de pacientes con serotipos de VPH 16-18, (20%), una, presentó citología con lesión intraepitelial escamosa de alto grado y otro 20% presentó citología con carcinoma epidermoide.

Según el tipo de lesión detectada por biopsia dirigida el 53,1% (26 pacientes) presentaron infección por VPH. Asimismo de las 7 pacientes portadoras de los serotipos 16-18 el 42,9%, 3 de ellas, presentaron lesión por VPH a la biopsia dirigida.

## DISCUSIÓN

De acuerdo con los datos registrados en la lista de casos del programa de control de cáncer cérvico-uterino del servicio de atención médica de la Corporación de Salud del Estado Aragua (Corpo-

Salud), para 1997, se registran 1 119 casos de cáncer en todo el Estado.

Las infecciones por VPH desempeñan un rol predominante bien sea por su incidencia como por su acción en la génesis de la patología maligna del tracto genital.

El curso de las lesiones inducidas por los virus papiloma humano varía en relación al tipo de virus, a la región infectada y a la capacidad del sistema inmunitario de reconocer y eliminar el virus mismo. Las lesiones por VPH-6-11 poseen bajo riesgo de progresión, aquellas por VPH 31-33 el riesgo es intermedio y las producidas por VPH 16-18 poseen un riesgo alto de progresión a cáncer invasor (1,3).

El posible rol del VPH en la génesis del carcinoma cervical ha sido propuesta en los años 70 y confirmada sólo después de un decenio (1).

La incidencia del carcinoma cervical está estrechamente relacionada con la edad de las primeras relaciones sexuales y puede correlacionarse con el número de compañeros sexuales (1,4,5).

Las técnicas de biología molecular han permitido identificar la presencia de VPH de tipo 16 en más del 80% de las neoplasias intraepiteliales cervicales de tercer grado (6,7).

Si bien los VPH poseen un rol importante en la oncogénesis, la sola infección no puede ser la causa de la transformación neoplásica.

La interacción entre contraceptivos orales y carcinoma cervical es un argumento ampliamente estudiado, bien sea desde el punto de vista biológico como clínico. En efecto, el tejido cervical posee receptores hormonales y la administración de asociaciones de estroprogestágenos puede determinar alteraciones de tipo histológico (4).

Por otra parte, si bien el VPH es el agente etiológico mayormente implicado en la génesis de la displasia cervical, se ha propuesto que el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) puede favorecer la manifestación clínica de una infección por VPH en estado latente o subclínica a través de una alteración de la respuesta inmunitaria local (5).

La infección por VPH, es suficiente para hacer aparecer lesiones condilomatosas o neoplásicas intraepiteliales cervicales de bajo grado, pero el paso de la neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado a la de alto grado o al carcinoma es un proceso más complejo, que se concreta en el curso de los años y está influenciado por el tipo de virus y la participación de otros agentes como el humo del cigarrillo, otros virus (herpes), factores genéticos, hormonales e inmunitarios (1-3,6,7).

Al analizar los resultados encontramos varios elementos de profundización.

De las 39 pacientes estudiadas portadoras de infección por VPH, el 58,9% tiene menos de 35 años, con edad promedio de 32,86 años. Es evidente la mayor frecuencia de lesión preinvasiva en mujeres jóvenes. Ello concuerda con lo obtenido por otros autores. Es probable que exista un vínculo con los patrones de conducta sexual, contracepción y procreación como lo reporta la literatura (1,3,5,6) (Ver Cuadro 1).

Cuadro 1

Distribución de la frecuencia de la lesión intraepitelial cervical asociada a VPH según la edad de las pacientes

Edad (años)	Nº de casos	%
16 - 25	12	30,8
26 - 35	11	28,2
36 - 45	12	30,8
46 - 51	04	10,2
Total	39	

Hubo 35 pacientes multíparas, lo que representa el 89,7%. Según algunos autores la frecuencia de estas lesiones aumenta al incrementarse el número de partos, probablemente debido a la acción traumática determinada de los mismos (7,8). Por otra parte, algunos estudios sugieren que la inmunosupresión o bien los cambios hormonales producidos en la gestación pueden aumentar la susceptibilidad a la infección o la capacidad oncógena del virus (6,8) (Ver Cuadro 2).

Cuadro 2

Paridad

Edad (años)	Nº de casos	%
Nulípara	04	10,3
< 2	15	38,4
3 - 5	16	41
Más de 5	04	10,3
Total	39	

El 87,2% tuvo la menarquía en edades comprendidas entre los 10 y los 15 años. No existe relación entre este factor y la lesión preinvasiva cérvico-uterina. Es probable que este dato requiera la participación de cofactores como: las escasas nociones de higiene, la mayor frecuencia de infecciones bacterianas y virales, la mayor libertad en el inicio de las relaciones sexuales, así como puede representar un período de mayor susceptibilidad del cuello uterino a la acción de los carcinógenos (6,8,9) (Ver Cuadro 3). Asimismo, existe relación estadísticamente significativa entre esta edad y el estado de VHP según PCR. La relación entre la edad temprana del primer coito y la neoplasia cérvico-uterina puede explicarse porque durante la adolescencia no se ha verificado la completa estratificación del epitelio escamoso. Por otra parte, al epitelio aún no maduro, probablemente se suma la acción de toxas carcinogénicas como el esmegma o algunas proteínas nucleares del espermatozoide (1-3,8) (Ver Cuadro 4).

Cuadro 3  
Menarquía

Edad (años)	Nº de casos	%
Menor igual de 9	02	5,1
10 - 12 años	16	41
13 - 15 años	18	46,2
16 o más	03	7,7
Total	39	

Cuadro 4

Edad de las primeras relaciones sexuales		
Edad (años)	Nº de casos	%
Menos de 16	12	30,8
16 - 20	21	53,8
21 - 25	04	10,3
26 y más	02	5,1
Total	39	

Los resultados obtenidos no permiten afirmar que exista concordancia absoluta entre el número de parejas de la paciente y la lesión intraepitelial cervical asociada a VPH. Tal vez ello se deba al reducido número de casos, y a la falta de inves-

tigación de la conducta sexual del compañero. No existe, además, relación estadísticamente significativa entre el número de parejas y el estado de VPH según PCR (Ver Cuadro 5).

Cuadro 5  
Números de parejas

Edad (años)	Nº de casos	%
01	18	46,2
02	13	33,3
3 o más	08	20,5
Total	39	

No se toma en cuenta el número de parejas del varón.

Se ha observado un aumento de la incidencia de cérvico-carcinoma en las segundas esposas de hombres cuya primera esposa había fallecido por este tumor (6). Por otra parte, la multiplicidad de compañeros sexuales es factor de riesgo para la lesión intraepitelial cervical asociada a VPH (3). Es necesario prestar, probablemente, más atención al papel del compañero sexual masculino como factor de riesgo (6). Finalmente, la mayoría de los estudios basados en la identificación de VPH según PCR han sugerido que el número de parejas sexuales representa un factor de riesgo determinante para la infección por VPH (3).

El 69,2% de las pacientes no había fumado. Si bien es cierto que en la literatura se reportan estudios bioquímicos que señalan la presencia de nicotina, cotinina y mutágenos en el moco cervical de mujeres expuestas al humo del tabaco, existen discrepancias en los estudios epidemiológicos con respecto al tabaquismo como factor de riesgo. Son necesarios estudios más concluyentes al respecto (3,6) (Ver Cuadro 6).

Cuadro 6  
Hábitos tabáquicos

Hábitos tabáquicos	Nº de casos	%
Nunca ha fumado	27	69,2
Menos de 15 cigarrillos	06	15,4
Más de 15 cigarrillos	02	5,1
Exfumadora	04	10,3
Total	39	

## LESIÓN INTRAEPITELIAL CERVICAL

El 48,9% de las pacientes usó contraceptivos orales. Se intentó establecer correlación entre el uso de contraceptivos orales y el estado de VPH, sin lograr demostrarse una correlación significativa desde el punto de vista estadístico (Ver Cuadro 7). Al uso prolongado de contraceptivos orales (más de 6 años) se le atribuye un efecto de hiperactividad de células basales, fenómenos de paraqueratosis, atipias escamo-epiteliales, hiperplasia celular y glandular. Sin embargo, los estudios epidemiológicos son controvertidos (3,6). Las alteraciones celulares se detectan usualmente en un 51,3% de los casos mediante la prueba de Papanicolaou y la biopsia dirigida (3,8,9) (Ver Cuadro 8.)

Cuadro 7  
Métodos contraceptivos

Contraceptivo	Nº de casos	%
Oral	24	48,9
DIU	11	22,4
Barrera	01	2,1
Otros	01	2,1
Ninguno	12	24,5
<b>Total</b>	<b>49</b>	

Hay pacientes que han usado más de un método contraceptivo.

Cuadro 8  
Sistema de detección morfológica

Métodos morfológicos	Nº de casos	%
Citologías	06	15,4
Biopsias	11	28,3
Ambas	20	51,3
Clínica	02	5,1
<b>Total</b>	<b>39</b>	

El 51,2% de las pacientes presentó genotipos de VPH con riesgo oncogénico para cérvico-carcinoma: VPH 6-11 (bajo riesgo) en el 25,6% (10); VPH 31-33-35 (mediano riesgo) en el 12,8% (05); VPH 16-18 (alto riesgo) en el 12,28% (05) (Ver Cuadro 9). La literatura reporta a la PCR como una técnica sensible y específica en la detección del VPH (1,3).

Un hallazgo importante fue la detección de los serotipos de VPH 16-18 (alto riesgo de pacientes (2/

5) con citología negativa (falsos negativos), lo que representa el 12,9% (3,8,10,1) (Ver Cuadro 10). Por otra parte, en dos pacientes cuya citología reportaba células escamosas atípicas de origen indeterminado, lo que representa el 5,1%, se detectó estado de VPH según PCR. Ello concuerda con lo reportado por la literatura (6).

Cuadro 9

Reacción en cadena de la polimerasa con infección por VPH

PCR (Riesgo)	Nº de casos	%
6 - 11 (Bajo riesgo)	10	25,6
31 - 33 - 35 (Mediano riesgo)	05	12,8
16 - 18 (Alto riesgo)	05	12,8
Ninguno de los anteriores	19	48,8
<b>Total</b>	<b>39</b>	

En el presente ensayo la PCR estudia los genotipos de VHP con mayor importancia epidemiológica. Existen otros genotipos que son analizados.

Cuadro 10

Tipo de lesión de acuerdo a la Clasificación de Bethesda

Tipo de lesión	Nº de casos	%
ASCUS	02	5,1
Lesión intraepitelial de bajo grado	11	28,2
Lesión intraepitelial de alto grado	12	30,7
Carcinoma	01	2,6
Citología negativa	05	12,9
<b>Total</b>	<b>31</b>	

En efecto, se señala en los estudios, que mujeres con citología normal y cuyas células exfoliadas contienen ADN de VPH 16/18 poseen una mayor frecuencia de progresión a NIC II y III en un período de 3 años, en comparación a las pacientes VPH negativas (3). Asimismo el término ASCUS (*Atypical squamous cells of undetermined significance*) define un grupo citológico de alto riesgo para desarrollar subsecuentemente lesión intraepitelial escamosa. El manejo de los casos con diagnóstico de ACSUS debería ser tan agresivo como el de las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (12-16) (Ver Cuadro 11).

Cuadro 11

Frecuencias de la lesión intraepitelial cervical asociada a VPH, según la Clasificación de Bethesda, de acuerdo a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Clasificación de Bethesda Tipo de lesión	Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Riesgos)										Total		
	6 -11		31 - 33 - 35		16- 18		53		Ning de los anter.				
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	
Ascus	1	10								1	5,6	2	5,1
Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado	3	30	4	80			1	100	3	16,6	11	18,2	
Lesión intraepitelial de alto grado	3	30			1	20			8	44,4	12	30,7	
Carcinoma epidermoide					1	20					1	2,6	
Citología negativa	1	10	1	20	2	40			1	5,6	5	12,9	
Citología desconocida	2	20			1	20			5	27,8	8	20,5	
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>100</b>	<b>18</b>	<b>100</b>	<b>39</b>	<b>100</b>	

Cuadro 12

Biopsia dirigida

Tipo de lesión	Nº de casos	%
VHP	26	53,1
NIC I	03	6,1
NIC II	05	10,2
NIC III	06	12,2
No tiene	09	18,4
<b>Total</b>	<b>49</b>	

La detección viral por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) relevó ser un complemento útil en la pesquisa ginecológica para detectar, además de falsos negativos citológicos e infecciones ocultas, lesiones con mayor riesgo de persistencia y/o progresión a cáncer invasor (3,6,17) (Ver Cuadros 12, 13).

La muestra es mayor debido a que hay pacientes que poseen lesiones combinadas.

Cuadro 13

Frecuencia de la lesión intraepitelial cervical asociada AVPH, según la Clasificación de Bethesda, de acuerdo a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Tipo de lesión	Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Riesgos)										Total	
	6 - 11		31 - 33 - 35		16 - 18		53		Ning de los anter.			
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%
VPH	7	58,4	5	71,4	3	42,9	1	100	10	45,5	26	53,1
NIC I					1	14,3			2	9,1	3	6,1
NIC II	3	2,5	1	14,3					1	4,5	5	10,2
NIC III	1	8,3	1	14,3	2	28,6			2	9,1	6	12,2
No tiene	1	8,3			1	14,2			7	31,8	9	18,4
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>100</b>	<b>7</b>	<b>100</b>	<b>7</b>	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>100</b>	<b>22</b>	<b>100</b>	<b>49</b>	<b>100</b>

La muestra es mayor debido a que hay pacientes a que poseen lesiones combinadas.

REFERENCIAS

1. Redolfi Livio A, Zaffagnini S, Verdi F, Cattani P, Diani F. Infezioni genitali da human papilloma virus e ruolo del ' alfa interferone nella terapia delle lesioni vulvari. *Giorn It Ostet Ginecol* 1996;8(3):169-175.
2. Verdi F, Cattani P, Redolfi Livio A, Zaffagnini S, Diani F. II Ruolo dell' Herpes Simplex. Virus e delle infezioni associate nella carcinogenesis cervicale. *Giornn. It Ostet Ginecol* 1996;18(3):161-168.
3. Rincón Morales F. Conceptos básicos de la relación virus y cáncer del cuello uterino. En: Rincón Morales F, editor. *Ginecología* 96. Caracas: Gráfica León SRL.; 1996; 83-146.
4. Ragonesi FP, Capi C, Martino A, Maglioni I, Lomasstro F. Contraccezione orale e neoplasia intraepiteliale cervicale: la nostra esperienza. *Giorn It Ostet Ginecol* 1997;19(3):169-171.
5. Pisani G, Facioni L, Benardi G, Fiorani F, Pisani G, Delfini R, Fortini E. Displasia cervicale e infezione da HIV. *Giorn It Ostet Ginecol* 1997;19(6):336-338.
6. Morris M MA, Tortolero-Luna G, Malpica A, Baker V, Cook E, Johnson E, Mitchell M. Neoplasia intraepitelial y cáncer cérvico-uterino. *Clín Ginecol Obstet* 1996; (2):316-373.
7. Britton de Crespo R,M. Lesiones preinvasoras del cuello uterino. En: Rodríguez Armas O, Santiso Galvez R, Calventi V, editores. Libro de texto del FLASOG. Caracas: Editorial Ateproca; 1996.p.293-311.
8. Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D, Ragni, N. Tumori del collo uterino. En: Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D, Ragni N, editores. *Manuale de ginecología e obstetricia*. Roma: Societá Editrice Universo; 1989. p.468 -491.
9. Platz-Cristensen JJ, Sundstrom E, Larsson PG. Bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Obstet Ginecol Scand* 1994;73(7):586-588.
10. Hernández-Avila M, Lazcano-Ponce EC, Berumen-Campos J, Cruz-Valdez A, Alonso De Ruiz PP, González-Lira G. Human papilloma virus 16-18 infection and cervical cancer in México: A case-control study. *Arch Med Res* 1997;28:265-271.
11. Kitagawa K, Yoshikawa H, Onda T, Kawana T, Taketani I, Yoshikura H, Iwamoto A. Genomic organization of human papilloma virus type 18 in cervical cancer specimens. *Japan J Cancer Res* 1996;87(3):263-268.
12. Willians ML, Rimm DL, Pedigo MA Trable WL. Atypical squamous cells of undetermined significance: Corelative histologic and follow up studies from an academic medical center. *Diagnostic Cytopathol* 1997;16(1):1-7.
13. Griro R, Porpiglia M, Piacentino R, Machino GL. Intramuscular beta-interferon in the treatment of cervical intraepihelial neoplasia (CIN) associated with human papilloma virus (HPV) infection. *Min Ginecol* 1996; 46 (10):579- 582.
14. Villani L. Clínica e terapia delle lesioni precancerose della cervice uterina. En: Gaglione R, editor. *Ginecología e obstetricia*. Roma: Verduci Editore; 1992.p.361-364.
15. Raju K, Henderson E, Trehan A. A study comparing LETZ and CO<sub>2</sub> laser treatment for cervical intraepithelial neoplasia with and without associated human papilloma virus. *Eur J Gynecol Oncol* 1995;16(2):92-96.
16. Quereux C, Hour de Quin P, Sainez D, Remy G. Pathology of the uterine cervix and immunodeficiency. *Contraception Fertilité Sexualite* 1994;22(12):771-776.
17. Park TW, Fujiware H, Wright TC. Molecular biology of cervical cancer and its precursors. *Cancer* 1995;76 (Suppl 10):1902-1913.