

172 **F. Puig^a**
V. Echavarren^a
T. Yago^b
R. Crespo^a
P. Montañés^a
M. Palacios^a
R. Lanzón^a

^aServicio de Ginecología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

^bCentro Municipal de Promoción de la Salud. Ayuntamiento de Zaragoza. Zaragoza. España.

Correspondencia:

Dr. F. Puig Ferrer.
 Avda. Ilustración, 35; casa 182.
 50012 Zaragoza. España.
 Correo electrónico: estarlux@arrakis.es

Fecha de recepción: 1/09/04

Aceptado para su publicación: 14/01/05

Prevalencia del virus del papiloma humano en una muestra de población urbana en la ciudad de Zaragoza

Prevalence of human papilloma virus in a random sample of an urban population in the city of Zaragoza (Spain)

RESUMEN

Objetivo: Valorar la prevalencia del virus del papiloma humano (VPH) en una muestra de población urbana en la ciudad de Zaragoza.

Sujetos y métodos: Estudio basado en 298 pacientes reclutadas en centros urbanos de diagnóstico precoz de cáncer genital femenino y en consultas de anticoncepción de la ciudad de Zaragoza. Se excluyen los casos con citología anómala en los 6 meses previos al comienzo del estudio y las pacientes que habían recibido tratamiento por este motivo. A cada una de ellas se le realizó citología vaginal y test de detección de ADN del VPH, y además respondieron a un formulario acerca de sus antecedentes y hábitos de vida. Las pruebas estadísticas utilizadas han sido el test no paramétrico de Kruskal-Wallis, el test de la χ^2 y la regresión logística.

Resultados: La prevalencia del VPH en la población estudiada es del 10,6%. Las variables asociadas más significativas de infección por el VPH son el número de compañeros sexuales por mes en el último año (*odds ratio* [OR] = 2,1; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,05-3,42; $p < 0,01$) y la frecuencia de relaciones sexuales por vía vaginal y

mes en el último año (OR = 1,9; IC del 95%, 1,09-2,96; $p < 0,01$).

Conclusión: Conocer la prevalencia del VPH en cada medio y los factores relacionados con su infección nos va a permitir identificar los grupos de riesgo y adoptar estrategias para prevenir dicha infección.

PALABRAS CLAVE

Prevalencia. Virus del papiloma humano. Factores de riesgo.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the prevalence of human papilloma virus (HPV) in an urban population in the city of Zaragoza (Spain).

Subjects and methods: We studied HPV infection in 298 patients attending female genital cancer screening and contraception clinics in the city of Zaragoza. Patients with abnormal cytological results in the 6 months prior to the beginning of the study and those who had received treatment for this

reason were excluded. All patients underwent a personal interview on lifestyle and antecedents, a Pap smear, and cervical swabs for HPV DNA detection using a Hybrid Capture II technique. Statistical analysis was performed using the non-parametric Kruskal-Wallis test, χ^2 test and logistic regression.

Results: The prevalence of HPV infection in the population studied was 10.6%. The main risk factors for HPV infection were the mean number of sexual partners per month in the previous year (odds ratio [OR] = 2.1; 95% CI, 1.05-3.42; $p < 0.01$) and the mean frequency of vaginal sexual intercourse per month in the previous year (OR = 1.9; 95% CI, 1.09-2.96; $p < 0.01$).

Conclusion: Determining the prevalence of HPV in each environment and risk factors for infection can be useful in identifying risk groups and adopting strategies to prevent this infection.

KEY WORDS

Prevalence. Human papilloma virus. Risk factors.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual viral más frecuente en la actualidad y probablemente la enfermedad de transmisión sexual más común. Se estima que hasta un 50% de la población sexualmente activa ha podido estar infectada por él, que al menos el 15% de las mujeres tienen evidencia molecular de infección genital por el VPH y que más del 50% presenta anticuerpos que muestran infecciones pasadas con anterioridad¹⁻³. Además, los estudios de Bosch et al⁴ evidenciaron que existe una relación causal entre la infección persistente por el VPH y el cáncer de cuello uterino.

Por otro lado, las técnicas que confirman la presencia del VPH son cada día más sensibles, específicas y fáciles de realizar, por lo que el diagnóstico molecular de la infección viral puede ser de utilidad en diferentes campos, como el cribado primario del carcinoma cervical y sus lesiones precursoras, el se-

guimiento de las lesiones cervicales ya tratadas y como método diagnóstico complementario en las anomalías citológicas.

Para su utilización rutinaria, es de gran valor conocer su prevalencia y dado que en nuestra ciudad no disponemos de un registro acerca de la infección por el VPH, hemos desarrollado este estudio en una muestra de población urbana de Zaragoza.

SUJETOS Y MÉTODOS

Estudio prospectivo realizado en la ciudad de Zaragoza entre los meses de enero y diciembre de 2002. Incluye 298 mujeres asintomáticas que acudieron a los centros urbanos de diagnóstico precoz del cáncer genital femenino dependientes del Servicio Aragonés de Salud y a la consulta de anticoncepción del Centro Municipal de Promoción de la Salud dependiente del Ayuntamiento de Zaragoza.

A cada mujer se le realizó citología vaginal y test de detección de ADN del VPH mediante la técnica del Hybrid Capture II, que permite la búsqueda de 5 tipos de VPH de bajo riesgo (6, 11, 42, 43 y 44) y 13 de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68). Se descartaron las que tenían resultados citológicos anómalos en los 6 meses previos al comienzo del estudio y las que habían recibido con anterioridad tratamiento por anomalías citológicas. Las pacientes que fueron incluidas firmaron un consentimiento informado, se les asignó un número identificativo y, a través de una profesional sanitaria, ginecóloga o matrona, contestaron a un formulario sobre sus antecedentes y hábitos de vida incluyendo historia sexual, tipo de anticoncepción, paridad y hábito tabáquico.

Las que en el examen citológico presentaron anomalías fueron remitidas a la Unidad de Diagnóstico Precoz del Cáncer Genital Femenino del Servicio de Ginecología del Hospital Universitario Miguel Servet para ampliar su estudio, y se les realizó: colposcopia, biopsia cervical dirigida y legrado endocervical, según los casos.

Para el manejo estadístico de los datos hemos utilizado el paquete estadístico SPSS versión 8.0, y las pruebas estadísticas aplicadas han sido el test no paramétrico de Kruskal-Wallis en el caso de variables que siguen una distribución no normal, el test de la χ^2 para el estudio de significación estadística en va-

Tabla 1 Prevalencia del virus del papiloma humano (VPH) distribuida por grupos de edad

Edad	VPH(+) AR	VPH(+) BR	VPH(+) AR y BR	VPH(-)	Total	VPH(+) (%)	VPH(-) (%)
17-24	9	2	1	56	68	17,6	82,3
25-29	8	0	1	50	59	15,2	84,7
30-34	3	0	0	42	45	6,6	93,3
35-39	2	1	0	31	34	8,8	91,1
40-44	1	1	0	32	34	5,8	94,1
44-49	1	0	0	22	23	4,3	95,6
50-54	1	0	0	16	17	5,8	94,1
55-59	0	0	0	8	8	0	100
60-64	0	0	0	4	4	0	100
Muestra insuficiente					6 casos		
TOTAL	25	4	2	261	298	10,6	89,4

VPH(+) AR: positividad para el VPH tipos de alto riesgo; HPV(+) BR: positividad para el VPH tipos de bajo riesgo; VPH(+) AR y BR: positividad para el VPH de ambos tipos.

riables categóricas y la regresión logística para el análisis estadístico multivariante. Un valor de $p < 0,05$ se ha considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

En la tabla 1, se describe la prevalencia del VPH en cifras absolutas y porcentajes en nuestro medio. De las 292 pacientes en las que se ha estudiado el ADN del VPH, 261 (89,4%) no estaban infectadas y 31 (10,6%) sí lo estaban. De las infectadas, 25 presentaban positividad para tipos de alto riesgo oncogénico, 4 para tipos de bajo riesgo oncogénico y 2 para ambos tipos. En 6 mujeres la muestra para realizar el estudio fue insuficiente y no se pudo emitir diagnóstico. Pensamos que la existencia de sólo 4 casos de positividad aislada para tipos virales de bajo riesgo oncogénico (1,3% del grupo de estudio) no permite realizar valoraciones significativas.

Hemos correlacionado estos resultados con los datos recogidos en el cuestionario realizado a la paciente y observamos que con respecto a la edad existe un pico de máxima frecuencia entre los 17 y los 29 años, y el 16,5% de las pacientes de este grupo de edad son portadoras del VPH ($p < 0,02$); por encima de los 30 años aparece una disminución progresiva de la prevalencia del virus, alcanzándose una prevalencia nula a partir de los 55 años. La diferencia entre la media de edad de las pacientes infecta-

das (27,6 años) y de las no infectadas (33,8 años) es estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

La edad de la primera relación sexual es ligeramente inferior en el grupo de las pacientes infectadas, pero sin diferencias estadísticamente significativas con la de las pacientes no infectadas ($p > 0,089$).

El hábito tabáquico sí que se comporta como un factor significativo. Hay un aumento muy claro del porcentaje de pacientes infectadas en el grupo de las fumadoras que se encuentra estrechamente relacionado con la importancia del tabaquismo ($p < 0,001$). Después del análisis estadístico (χ^2), existe una diferencia significativa respecto a la infección por el VPH entre las fumadoras y las no fumadoras ($p < 0,00001$).

La anticoncepción, independientemente del método utilizado, no muestra diferencias estadísticamente significativas con el grupo de pacientes que no utilizaba métodos anticonceptivos ($p = 0,075$).

Utilizando un modelo de regresión logística no encontramos asociación entre la infección por el VPH y la paridad, el uso de métodos anticonceptivos y la edad de la primera relación sexual; sin embargo, en un segundo modelo de regresión, que incluye la edad, el número de compañeros sexuales por mes en el último año y el número de relaciones sexuales por vía vaginal y mes en el último año, comprobamos que tienen valor como variables independientes el número de compañeros sexuales por mes en el último año (*odds ratio* [OR] = 2,1; in-

Tabla 2 Resultados citológicos

Normal	283 (94,9%)
ASCUS	7 (2,3%)
L-SIL	7 (2,3%)
H-SIL	1 (0,3%)

ASCUS: atipia de células escamosas de significado incierto; L-SIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; H-SIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado.

tervalo de confianza [IC] del 95%, 1,05-3,42; $p < 0,01$) y la frecuencia de relaciones sexuales por vía vaginal y mes en el último año (OR = 1,9; IC del 95%, 1,09-2,96; $p < 0,01$). Por lo tanto, podemos considerarlas como variables asociadas a la infección por el VPH.

Los resultados del estudio citológico se muestran en la tabla 2, y se observa que en 283 (94,9%) mujeres fue normal, mientras que en las 15 (5,1%) restantes se detectó algún tipo de anomalía: ASCUS (atipia de células escamosas de significado incierto) en 7 (2,3%), L-SIL (lesión escamosa intraepitelial de bajo grado) en 7 (2,3%) y H-SIL (lesión escamosa intraepitelial de alto grado) en 1 (0,3%). No tuvimos ningún caso de cáncer invasivo.

En la tabla 3 se muestra la relación del VPH con los resultados citológicos: el 7,7% de las mujeres con citología normal presentan positividad para el ADN del VPH, así como el 71,4% de las mujeres con L-SIL, el 42,8% de los casos de ASCUS y el único caso de H-SIL. De las 7 mujeres con L-SIL, 5 presentaron positividad para tipos de alto riesgo oncogénico y 2 fueron negativas para el VPH; en cuanto a las mujeres con ASCUS, 3 presentaron positividad para tipos de alto riesgo oncogénico y 4 fueron negativas; la única mujer con H-SIL presentaba positividad para grupos de alto riesgo oncogénico. Ningún diagnóstico citológico anómalo se asoció con positividad para tipos del VPH de bajo riesgo oncogénico.

Las 15 mujeres con anomalías citológicas fueron remitidas para ampliación de estudio con colposcopia, biopsia cervical dirigida y legrado endocervical, según los casos. De las 7 mujeres con ASCUS, 5 tuvieron como diagnóstico final normalidad y las 2 restantes fueron diagnosticadas de L-SIL; de las 7 mujeres con diagnóstico citológico inicial de L-SIL, 2 tuvieron como diagnóstico final normalidad, en 4 se

Tabla 3 Resultados citológicos y virus del papiloma humano (VPH)

	VPH(+)	VPH(-)	Total
Normal	22 (7,7%)	261 (92,3%)	283
ASCUS	3 (42,8%)	4 (57,2%)	7
L-SIL	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7
H-SIL	1 (100%)	0 (100%)	1
Total	31	267	298

VPH(+): positividad para el virus del papiloma humano; VPH(-): negatividad para el virus del papiloma humano.

Tabla 4 Relación entre el resultado citológico y el estudio anatomopatológico

Citología	Anatomía patológica		
	Normal	L-SIL	H-SIL
ASCUS	5	2	0
L-SIL	2	4	1
H-SIL	0	0	1
Total	7	6	2

ASCUS: atipia de células escamosas de significado incierto; L-SIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; H-SIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado.

mantuvo el diagnóstico inicial de L-SIL y 1 paciente fue diagnosticada de H-SIL; el único caso de H-SIL citológico mantuvo el diagnóstico inicial. A las 2 mujeres con diagnóstico final de H-SIL se les realizó conización con asa diatérmica, manteniéndose el mismo diagnóstico tras estudio anatomopatológico del espécimen del asa. La tabla 4 muestra la relación entre el estudio citológico y el diagnóstico anatomopatológico final.

DISCUSIÓN

La historia natural de la infección por el VPH muestra que la mayoría de las mujeres infectadas erradican el virus entre 6 y 36 meses después de producirse la infección; este hecho se confirma porque el ADN viral pasa a ser indetectable⁵⁻⁷. Por otro lado, la persistencia del virus en el organismo, especialmente los tipos de alto riesgo oncogénico, se asocia a un incremento del riesgo para desarrollar

176 H-SIL entre 14 y 40 veces superior al que tienen las mujeres que no están infectadas^{5,6}. Se piensa que la persistencia del virus se debe a un fallo en la respuesta inmunitaria; Nakagawa et al⁸ indican que en las mujeres con SIL es más frecuente la falta de respuesta frente al VPH por parte de los linfocitos T citotóxicos. Un estudio reciente⁹ confirma que esta falta de respuesta se asocia a una persistencia de la infección por el VPH.

La prevalencia del VPH en la población estudiada por nosotros es del 10,6%, cifra similar a la presentada por otros autores¹⁰⁻¹⁶; en función de los distintos grupos de edad obtenemos un pico de incidencia entre los 17 y los 29 años, cifra semejante también a la presentada por otros autores^{12,15-18}. No obstante, Womack et al¹⁹ presentan una prevalencia del 48,5% y un pico de incidencia entre los 25 y los 34 años, aunque probablemente las características de la población estudiada expliquen estas diferencias. A partir de los 30 años se produce una disminución progresiva en los porcentajes de infección, con cifras del 4,8% a los 35 años en el estudio de Meijer y Van den Brule²⁰, del 9,6% en la misma edad según Sellors et al¹² y del 5,3% a partir de los 56 años en el caso de Giuliano et al¹⁶; en nuestra serie observamos un descenso en la tasa de infección a partir de los 30 años, con incidencia nula a partir de los 55.

Nos parece importante señalar que, dado que las pacientes han sido reclutadas en centros urbanos de diagnóstico precoz del cáncer genital y en consultas de anticoncepción, no podemos hablar de una muestra aleatoria sino de pacientes en cierto modo seleccionadas; por lo tanto, la prevalencia que hemos obtenido (10,6%) podría presentar algún sesgo con respecto a la prevalencia que realmente tiene la infección por el VPH en la ciudad.

Por otro lado, encontramos 3 factores que presentan una relación significativa con la infección por el VPH: el hábito tabáquico, el número de compañeros sexuales por mes en el último año y la frecuencia de relaciones sexuales por vía vaginal al mes en el último año; conclusiones similares obtienen los estudios de Hildesheim et al²¹ y Kjaer et al²².

Sin embargo, no encontramos relación con la paridad, la edad de la primera relación sexual y el método anticonceptivo, incluido el preservativo; con respecto a este método, nos parece importante el estudio de Thiry et al²³ que muestra el efecto protector del preservativo frente a la infección por el VPH y el riesgo de displasia cervical. Sin embargo, estudios más recientes de Kjaer et al²⁴ y Young et al²⁵ presentan conclusiones diferentes puesto que, a pesar del uso de preservativo, encuentran porcentajes elevados de infección por el VPH después de un ajuste por otros factores; una posible explicación a estos hallazgos sería el uso del preservativo exclusivamente con fines anticonceptivos y no como método de barrera frente a enfermedades de transmisión sexual; es decir, el preservativo se usaría sólo al final de la relación a fin de evitar el embarazo, pero no durante ésta, por lo que en algún momento de la relación la mujer podría entrar en contacto con el virus de su pareja e infectarse.

Respecto a la prevalencia del VPH en función de los resultados citológicos, observamos que el 7,7% de nuestras pacientes con citología normal presentan infección por el VPH, así como el 71,4% de las pacientes con L-SIL y el 42,8% de los casos de ASCUS y la única paciente con H-SIL. Cifras semejantes presentan Sellors et al¹², Riethmuller et al²⁶ y Harlicot²⁷. El seguimiento que estamos llevando a cabo sobre el grupo de pacientes con citología normal e infección por el VPH probablemente nos aportará datos a tener en cuenta en un futuro próximo.

Un mejor estudio de los factores relacionados con la infección por el VPH nos va a permitir identificar a los grupos de riesgo y aportar estrategias para prevenir tanto la infección viral como las lesiones precursoras del cáncer genital. De ahí la importancia de conocer la prevalencia del VPH en cada medio y los factores relacionados con ella ya que, como muestran los trabajos de Kadish et al²⁸ y Lacey et al²⁹, la detección de los casos asintomáticos es la variable que consigue una reducción mayor en el número de nuevas infecciones, puesto que estos casos son el reservorio fundamental del virus.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Homographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Vol 64. Human papillomaviruses. Lyon, France: IARC; 1995.
2. Kotsky LA. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997;102 Suppl:3-8.
3. Kiviat NB, Kotsky LA, Critchlow MS. Prevalence and cytologic manifestations of human papillomavirus (HPV) tipos 6,11,16,18,31,33,35,42,43,44,51 and 56 among 500 consecutive womwn. *Int J Gynecol Path.* 1992;11:197-203.
4. Bosch FX, Marros M, Muñoz N, Sherman M, Jansen A, Peto J, et al; the IBSCC study group. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:796-802.
5. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L. Natural history of cervico-vaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998;338:423-8.
6. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr.* 1998; 132:277-84.
7. Evander M, Edlund K, Gustafsson A. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis.* 1995;171:1026-30.
8. Nakagawa M, Stites DP, Farhat S. Cytotoxic T lymphocyte responses to E6 and E7 proteins of human papillomavirus type 16: relationship to cervical intraepithelial neoplasia. *J Infect Dis.* 1997;75:927-31.
9. Nakagawa M, Stites DP, Patel S. Persistence of human papillomavirus 16 infection is associated with lack of cytotoxic T lymphocyte response to the E6 antigen. *J Infect Dis.* 2000;182:595-8.
10. Shin HR, Lee DH, Herrero R. Prevalence of human papillomavirus infection in womwn in Busan, South Korea. *Int J Cancer.* 2003;103:413-21.
11. Schiffan M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S. HPV DNA testing in cervical cancer screening; results from womwn in a high risk province of Costa Rica. *JAMA.* 2000;283:87-93.
12. Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S. Prevalence and predictors of human papilloma virus infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ.* 2000;163:503-8.
13. Elfgrén K, Bistoletti P, Dillner J. A population-based five-year follow-up study of cervical human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:561-7.
14. Hildesheim A, Herrero R. HPV-cofactor related to the development of cervical cancer: results from a population based study in Costa Rica. *Br J Cancer.* 2001;84:1219-26.
15. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Lustritz S, Khune-Heide R, Nindl I. Screening for high grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer by testing for high risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer.* 2000;89:529-34.
16. Giuliano AR, Papenfuss M, Abrahamsen M, Denman C, De Zapien JG, Henze JL. Human papillomavirus infection at the United-States-Mexic border: implications for cervical cancer prevention and control. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:1129-36.
17. Ludcke F, Stalberg A, Vassilakos P, Major AL, Campana A. High and intermediate-risk human papillomavirus infection in sexually active adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2001;14:171-4.
18. Lazcano-Ponce E, Herrero R, Muñoz N, Cruz A, Shah KV, Alonso P. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer.* 2001;91:412-20.
19. Womack SD, Chirenje ZM, Beumonthal PD, Gaffikini L, McGrath JA, Chipatot T. Evaluation of a human papillomavirus assay in cervical screening in Zimbabwe. *Br J Obstet Gynecol.* 2000;207:33-8.
20. Meijer CJ, Van den Brule AJ. Detection of human papillomavirus in cervical scrapes by the PCR in relation to cytology: possible implications for the cervical screening. *IARC Scientific Publications;* 1992. p. 271-82.
21. Hildesheim A, Gravitt PE, Schiffman MH. Determinants of genital human papillomavirus infection in low income women in Washington DC. *Sex Transm Dis.* 1993;20:279-85.
22. Kjaer SK, Svare EI, Worm AM, Meijer CJ, Walboomers JM, Van den Brule AJ. Genital human papillomavirus infection in prostitutes from Copenhagen. 14th International Papillomavirus Conference. July 23-28. Quebec City. Quebec 1995. p. 11.
23. Thiry L, Vokaer R, Detremmerie O, De Schepper N, Herzog A, Bollen I. Cancer du col uterin, virus du papillome, contraception et tabac. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1993;22:477-86.
24. Kjaer SK, Van den Brule AJ, Bock JE. Determinants for genital human papillomavirus (HPV) infection in 1000 randomly chosen young Danish women wiyh normal Papsmear: are thure different risk profiles for oncogenic and monogenic HPV types? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997;6:799-805.
25. Young TK, McNicol P, Beauvais J. Factors associated wiyh human papillomavirus infection detected by polymerase chain reaction among urban Canadian aboriginal and no-aboriginal women. *Sex Transm Dis.* 1997;6:759-61.
26. Riethmuller D, Gay C, Bertrand X, Bettinger D, Schaal JP, Carbillet JP. Genital human papillomavirus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for col-

- 178** poscopy determined by HC2 and PCR. *Diagn Mol Pathol.* 1999;8:152-64.
27. Harlicot JP. *Memoire de DES de gynecologie obstetrique.* Amiens: Hpt; 2001.
28. Kadish AS, Ho GY, Burk RD. Lymphoproliferative cell-mediated immune responses to human papillomavirus (HPV) type 16 proteins E6 and E7: outcome of HPV infection and associated neoplasia. *J Natl Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997;89:1285-93.
29. Lacey JV, Brinton LA, Abbas FM. Oral contraceptives as risk factors for cervical adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8:1079-85.