

L.M. Torres  
M. Navarro  
A. Narváez

## Infección subclínica por virus del papiloma humano dentro o fuera de la zona de transformación. ¿Es interesante su discriminación?

Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior. Servicio de Ginecología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

### *Subclinical human papilloma virus infection inside or outside the transformation zone. Is this distinction useful?*

**Correspondencia:**  
Dr. L.M. Torres García.  
Servicio de Obstetricia y Ginecología.  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves.  
Avda. de las Fuerzas Armadas, s/n. 18014 Granada. España.  
Correo electrónico: lmtorres@hvn.sas.cica.es

*L.M. Torres, M. Navarro y A. Narváez. Infección subclínica por virus del papiloma humano dentro o fuera de la zona de transformación. ¿Es interesante su discriminación?*

Fecha de recepción: 12/02/03  
Aceptado para su publicación: 02/09/03

## RESUMEN

**Objetivos:** Contrastar si la identificación colposcópica de presuntas lesiones subclínicas del virus del papiloma humano dentro o fuera de la zona de transformación es relevante respecto a la patología histológica de la propia zona de transformación.

**Material y métodos:** Durante los años 1995-2001 se estudió a 239 pacientes con enfermedad cervical en la Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior (TGI) del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. Ciento noventa y seis pacientes presentaban sospecha colposcópica de lesión subclínica por virus del papiloma humano dentro de la zona de transformación, mientras que 43 planteaban dicha sospecha en el epitelio pavimentoso original. Todas fueron documentadas citológicamente e incluyen estudio biopsico de la zona de transformación.

**Resultados:** Se apreciaron diferencias significativas en los siguientes casos: *a)* cuando hubo sospecha colposcópica de lesión subclínica fuera de la zona de transformación, la valoración colposcópica de la propia zona fue menos grave (cambios menores); *b)* la extensión de la zona de transformación es más reducida cuando se sospecha lesión por virus del papiloma humano en el epitelio original; *c)* las imágenes blancas sobreelevadas son más frecuentes cuando la sospecha colposcópica de virus del papiloma humano se encuentra dentro de la zona de transformación, y *d)* las biopsias de la zona de transformación indican que las lesiones intraepiteliales escamosas son más frecuentes cuando la sospecha colposcópica de virus del papiloma humano se sitúa dentro de la zona de transformación.

**Conclusión:** Los resultados demuestran la necesidad de identificar colposcópicamente las lesiones sospechosas de virus del papiloma

482 humano, fuera o dentro de la zona de transformación, ya que provee diferencias importantes en la gravedad histológica de la lesión cervical.

#### PALABRAS CLAVE

VPH. Colposcopia. SIL. Zona de transformación. Multicéntrico.

#### SUMMARY

**Objectives:** To determine the importance of discriminating between colposcopically identified subclinical human papilloma virus (HPV) lesions found within or outside the transformation zone.

**Material and methods:** From 1995 to 2001, 239 patients with cervical abnormalities in the Lower Female Genital Tract Pathology Unit of the Virgen de las Nieves University Hospital in Granada were included in this study. A total of 196 patients had subclinical lesions of HPV within the transformation zone and 43 had lesions outside transformation zone (native epithelium). All patients were evaluated by cytology including biopsy of the transformation zone.

**Results:** Significant differences were found in the following cases: Subclinical HPV lesions in native epithelium were correlated with transformation zones with low grade (minor changes). The transformation zone was smaller when the suspected HPV lesion was found outside the transformation zone.

Elevated white images were more frequent when the suspected HPV lesion was within the transformation zone.

Biopsies of the transformation zone indicated that squamous intraepithelial lesions were more frequent when the suspected HPV lesion was found within the transformation zone.

**Conclusion:** The results of this study demonstrate the need for colposcopic identification of suspected HPV lesions inside or outside the transformation zone because this information indicates important

differences in the histological seriousness of the cervical lesion.

#### KEY WORDS

HPV. Colposcopy. SIL. Transformation zone. Multicentric.

#### INTRODUCCIÓN

La colposcopia es una técnica de imagen con la que es posible reconocer, delimitar y diagnosticar los diferentes aspectos normales y anormales del tramo genital inferior. El estudio colposcópico ofrece la posibilidad de estudiar *in vivo* el comportamiento biológico del revestimiento epitelial del cuello uterino, así como el mecanismo de transformación de la ectopia, origen de la mayoría de las lesiones pre-malignas y malignas del cérvix<sup>1-3</sup>. Presenta como ventajas la posibilidad de localizar exactamente las muestras para biopsia, efectuar con mayor precisión los tratamientos locales (crioterapia, laserterapia), controlar a distancia los resultados de tratamientos locales y confirmar procesos inflamatorios asintomáticos. Por otra parte, la posibilidad de reconocer la presencia de modificaciones de carácter viral, sobre todo manifestaciones subclínicas de virus del papiloma humano (VPH), ha ampliado sus indicaciones y le ha dado mayor importancia<sup>4,5</sup>.

El VPH es un ADN virus perteneciente a la familia de los *Papovavirus* con especificidad exclusiva para el epitelio pavimentoso de la piel y para las mucosas. En el cuello uterino, la infección subclínica es la forma más frecuente de presentación, y se describe colposcópicamente como un área no papilomatosa, localizada dentro o fuera de la zona de transformación (ZI), rara vez extendida al canal endocervical, acetorreactiva, de color blancuzco, transparente o blanco nieve, con bordes recortados y superficie irregular<sup>1,6</sup>.

Dado el papel reiteradamente ponderado de la infección por el VPH en el desarrollo de las lesiones intraepiteliales y neoplásicas del cérvix uterino<sup>7</sup>, parece relevante cualquier esfuerzo en pos de interpretar y ponderar las manifestaciones morfológicas de tal infección en los epitelios del tramo genital inferior.

## OBJETIVOS

Dada la idoneidad de la técnica colposcópica para localizar lesiones subclínicas por VPH dentro y fuera de la ZT, se trató de argumentar la importancia de la localización uni o multicéntrica de estas manifestaciones en el cérvix. Esta recomendación discriminatoria según la topografía lesional fue recogida en la Clasificación Colposcópica de Roma<sup>8</sup>; este estudio se planteó tratando de verificar su oportunidad, correlacionando la apreciación colposcópica de la lesión subclínica dentro o fuera de la ZT con sus aspectos morfológicos, con la expresión orgánica citológica y, en definitiva, con los estudios histológicos de la ZT.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizó a 239 pacientes con enfermedad cervical en cuya colposcopia se describiera la sospecha de lesión subclínica inducida por VPH durante los años 1995-2001 en la Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior (TGI) del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. Ciento noventa y seis pacientes presentaban lesiones subclínicas sospechosas de VPH exclusivamente dentro de la ZT (VPH en ZT), mientras que 43 lo hacían también fuera de dicha zona, en el epitelio pavimentoso original del cuello uterino (VPH en epitelio pavimentoso original, EO).

Todas las mujeres estaban documentadas citológicamente en los aspectos orgánicos e inflamatorios<sup>9</sup>. La técnica colposcópica incluía observación con fijación de ácido acético y tinción con Lugol. Las lesiones subclínicas de VPH<sup>1,10</sup> se describieron fuera de la ZT como: punteado invertido, imágenes blancas sobre elevadas y condilomas. Se sospechó VPH en ZT ante punteados asimétricos, irregulares o mosaicos con punteados intercalados y tinciones con Lugol-yodo positivas débiles o "en caparazón de tortuga". Se estimó satisfactoria la colposcopia que visualizaba en su totalidad la unión escamocilíndrica e insuficiente, cuando ésta se involucionaba en el canal endocervical. Se aplicó inicialmente la clasificación colposcópica de Coppleson en 3 grados de ZT atípica<sup>11</sup>, reconvirtiéndose a la normativa colposcópica de Roma según las indicaciones expuestas en la Reunión de la Sociedad de Patología Cervical y

Colposcopia de Santiago de Compostela (1998). Se especifican también los caracteres estables o agravados de las leucoqueratosis encontradas. La extensión de la ZT se catalogó en: mínimos epitelios acetoblanco (A), epitelios blancos extendidos a uno de los labios cervicales (B), epitelios blancos en ambos labios (C) y epitelios blancos cervicales extendidos a la vagina (D)<sup>12</sup>. Se evaluó igualmente la afección vaginal y vulvar en los casos en que las lesiones por el VPH fueron evidentes.

Los estudios histológicos evaluativos de la patología cervical se basaron tanto en biopsias dirigidas colposcópicamente (únicas o múltiples) de la ZT, mediante pinzas sacabocados, como en legrados endocervicales y, en ciertos casos, piezas de conización (61; la mayoría obtenidas mediante electrocirugía) e hysterectomías (10). Se aceptó como diagnóstico histológico definitivo el más grave, de entre las diferentes biopsias de las que cada paciente pudiera ser objeto.

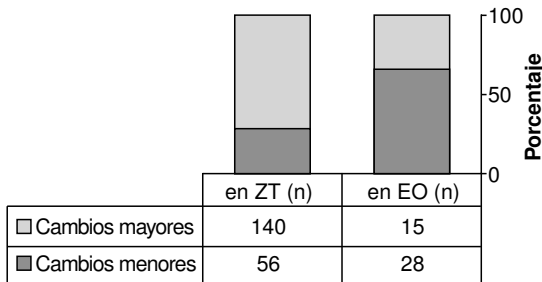
Los datos de todas las pacientes fueron procesados informáticamente en una base de datos File-Maker, utilizando el programa Excel para el análisis gráfico y estadístico. Posteriormente, se aplicó el método cuantitativo estadístico de test de hipótesis de la  $\chi^2$  con 2 muestras.

## RESULTADOS

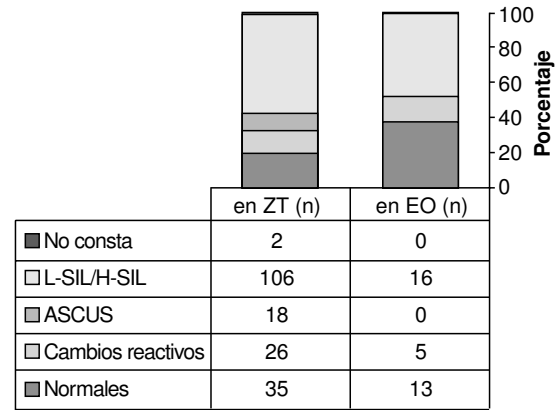
Las citologías informadas orgánicamente como negativas (normales) son más frecuentes cuando hay sospecha colposcópica de VPH en EO (variable VPH en EO: 38,2%) que cuando la sospecha recae sólo dentro de la ZT (VPH en ZT: 19,1%) ( $p = 0,07$ ) (fig. 1). La sospecha citológica de VPH se da en el 61,9% de las apreciaciones colposcópicas de VPH fuera de la ZT, frente al 49,2% de las realizadas dentro de ésta.

Resulta significativo ( $p < 0,01$ ) cómo la localización del VPH en el epitelio original se acompaña de ZT colposcópicas menos graves, con cambios menores en los epitelios acetoblanco (el 44,1 frente al 28,5% para ZT con extensión AI). Bien al contrario, las ZT más complejas acompañan a la sospecha viral exclusivamente dentro de la propia ZT (el 58,6 frente al 25,5% para ZT con extensión AII) (fig. 2).

También se ha comprobado estadísticamente ( $p < 0,01$ ) la diferencia respecto a la extensión de la ZT colposcópica, ya que la manifestación periférica del



**Figura 1.** Colposcopia de la zona de transformación (ZT) (n = 239) (p < 0,01). EO: epitelio pavimentoso original. Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior. (Servicio de Ginecología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.)



**Figura 2.** Citología (n = 222) (p = 0,07). ZT: zona de transformación; EO: epitelio pavimentoso original.

VPH se relaciona con las ZT más reducidas (el 42,5% de ZT con extensión A en la variable VPH en EO frente al 16,3% en VPH en ZT) (fig. 3).

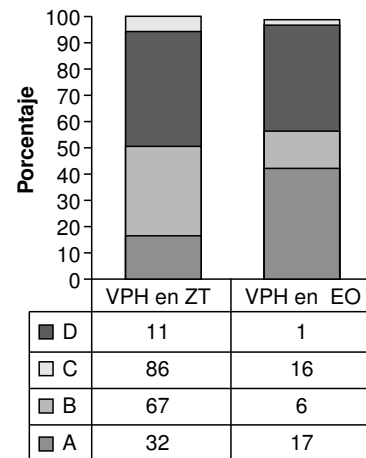
No se han encontrado diferencias entre la suficiencia de la visualización de la unión escamocilíndrica (el 54 frente al 55,8%) (p = 0,24).

Resultó más frecuente encontrar leucoqueratosis de menor densidad, superficie lisa, bordes netos y lejos del canal endocervical en la variable de VPH en EO que en la de VPH en ZT (el 74,4 frente al 56,1%) (p = 0,06). Por el contrario, caracteres de agravación de las leucoqueratosis objetivables por la técnica colposcópica fueron más frecuentes en VPH en ZT que en EO (el 43,8 frente al 32,3%).

Las imágenes blancas, maculopapilares, sobreelevadas, frecuentemente con el eje capilar central en asa, los condilomas planos y el punteado invertido se distribuyeron desigualmente de forma significativa (p < 0,01) para ambas variables (imágenes blancas sobreelevadas en el 55,8% en VPH en EO frente al 75,5% en VPH en ZT) (fig. 4).

En los rangos estudiados la incidencia de patología o antecedentes quirúrgicos cervicales asociados tampoco es diferente (p = 0,06). El factor vaginal, tanto en su aspecto de colpitis, sospechosa o no de VPH, como en su localización, tampoco mostró ser diferente en relación con la sospecha viral dentro o fuera de la ZT (p = 0,30 y 0,17, respectivamente).

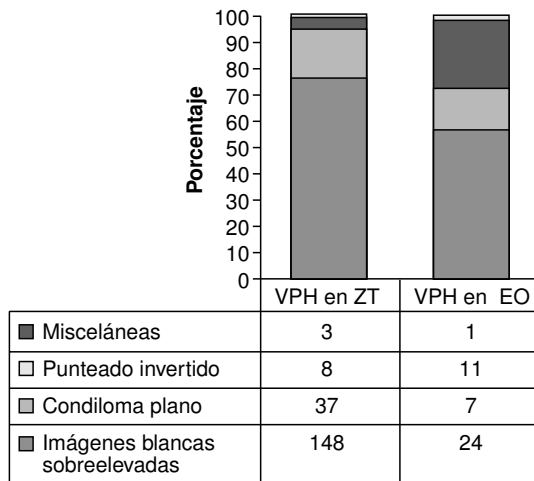
En los casos en que se apreció el estado vulvar, la presencia de diversas papilomatosis de introito o la apreciación de diferentes morfologías de condilomas



**Figura 3.** Extensión de la zona de transformación (ZT) (p = 0,001). VPH: virus del papiloma humano; EO: epitelio pavimentoso original.

vulvares tampoco se relacionaron con las variables objeto de este estudio (p = 0,19 y 0,60, respectivamente).

La valoración definitiva de la patología cervical se basó en 434 estudios histológicos para el rango de sospecha de VPH dentro de la ZT y 78 para el de sospecha de VPH en el EO, procedentes de biopsias sacabocados dirigidas, únicas o múltiples, legrados endocervicales y piezas de conización e hysterecto-



**Figura 4.** Morfología del virus del papiloma humano (VPH) ( $p < 0,001$ ). ZT: zona de transformación; EO: epitelio pavimentoso original.

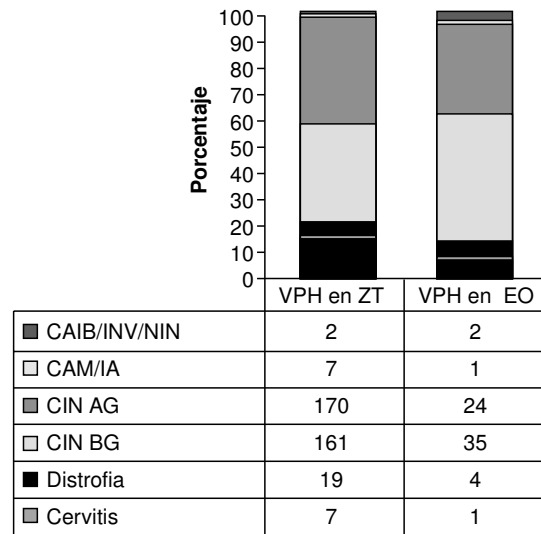
mías. Se dieron criterios histológicos de presencia de VPH en el 93,3% de los casos con sospecha colposcópica del VPH en ZT y en el 92,7% de los correspondientes al VPH en EO (fig. 5).

La patología histológica subyacente para los casos de sospecha colposcópica VPH dentro de la ZT se distribuye en un 37,7% de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (L-SIL), un 39,9% de lesión intraepitelial escamosa de alto grado (H-SIL), un 1,6% de carcinomas microinvasores, frente a un 48,6, un 33,3 y un 1,3%, respectivamente, en los casos de sospecha VPH en epitelio pavimentoso original. Estas variaciones resultan estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ) (fig. 5).

## DISCUSIÓN

La colposcopia, una vez más, se mantiene como un método sensible y asequible para el diagnóstico de lesiones intraepiteliales del tracto genital inferior imputables a la infección por el VPH, sin necesidad de acudir a métodos biomoleculares que, si bien son más específicos, también son más costosos y, por tanto, indicados en otras situaciones más concretas<sup>13-17</sup>.

La confirmación histológica de VPH, mediante los criterios anatomopatológicos de presencia viral<sup>18-20</sup>, ratifica que la sospecha colposcópica estuvo correctamente orientada (fig. 5) a través de los cambios mor-



**Figura 5.** Biopsia de cérvix ( $p < 0,01$ ). ZT: zona de transformación; EO: epitelio pavimentoso original.

fológicos evidenciados en los epitelios del cérvix uterino<sup>17,18,20,21</sup>, siendo así que la colposcopia se ofrece como una herramienta muy accesible y eficaz para la orientación diagnóstica de infección viral<sup>17,22</sup>. Aunque el concepto de "lesión subclínica colposcópica de VPH" no esté suficientemente aceptado, hemos seguido las indicaciones morfológicas de diversos autores, como De Palo, Comino, etc., y hemos encontrado aceptables grados de sensibilidad.

El análisis de los diferentes parámetros citohistológicos concomitantes trata de contrastar el interés discriminatorio del diagnóstico de sospecha colposcópica viral dentro o fuera de la ZT, tal y como se marca en el Comité de Nomenclatura de la Sociedad Internacional de Patología Cervical y Colposcopia celebrado en Roma<sup>8</sup>.

Si las sospechas colposcópicas de VPH se limitan a la ZT, es mayor la probabilidad de encontrarse con alteraciones orgánicas en la citología (fig. 1). Por el contrario, si la lesión subclínica sospechada se halla en el EO, la citología se muestra menos sensible para la sospecha de SIL. Este hecho casi alcanza significación estadística ( $p = 0,07$ ) en nuestro estudio y, aunque partamos de la premisa de los errores (falsos positivos y falsos negativos) inherentes a la técnica citológica<sup>23</sup> es razonable que este sesgo fuese

486 homogéneo para ambas variables, al proceder del mismo laboratorio de citología, por lo cual creemos sostenible su validación. Es entendible que la mayor proporción de citologías SIL se dé en la categoría de la sospecha colposcópica viral dentro de la ZT, ya que en este caso es donde se concentra la patología histológica más grave (fig. 2) y las lesiones colposcópicas más extensas (fig. 3), extremos éstos que también obtienen significación estadística ( $p < 0,01$ ). Podrían deducirse ante ello varios razonamientos: en primer lugar, que la sensibilidad de la citología para el diagnóstico de SIL es mayor cuanto más extensa es la ZT y más acusada es la lesión histológica intraepitelial, aspectos contrastados suficientemente en la bibliografía<sup>24,9</sup>. Pero, por otro lado, los hallazgos colposcópicos multifocales, fuera de la ZT, se relacionan con lesiones intraepiteliales en la ZT menos graves y menos extensas que cuando la sospecha viral se circunscribe a la ZT, pudiendo establecerse un valor pronóstico según la discriminación del hallazgo colposcópico, o sea, un valor añadido a la sensibilidad del método colposcópico en el diagnóstico de las lesiones intraepiteliales de cérvix uterino<sup>25,26</sup>.

La sospecha citológica de VPH no es diferente para cualquiera de las 2 categorías de nuestro estudio, lo cual es lógico al tratarse de la misma enfermedad infectiva<sup>27-32</sup>, pero parecería paradójico pensar que el grado de sospecha citológica es el mismo siendo diferentes las 2 categorías respecto a la extensión de la ZT. Es posible que la multifocalidad de

las lesiones subclínicas fuera de la ZT compense la menor extensión de ésta, resultando similar la sensibilidad citológica.

La morfología de los cambios epiteliales colposcópicamente aducibles a la infección por VPH ha sido suficientemente referenciada en la bibliografía médica<sup>33-36</sup> y en nuestra casuística concuerdan las leucoqueratosis más agravadas (cambios colposcópicos mayores) cuando la sospecha de VPH recae dentro de la ZT ( $p = 0,06$ ). Por el contrario, si tal sospecha se hace en el epitelio original pavimentoso, las leucoqueratosis suelen ser de menor densidad, superficie lisa, bordes netos y lejos del canal endocervical (el 74,4 frente al 56,1%). La confirmación del origen viral de las lesiones sospechadas colposcópicamente viene dada por los estudios histológicos de la ZT que concluye criterios de presencia viral en casi todos los casos (el 93,2 frente al 92,7%).

En nuestra serie, la incidencia de patología o antecedentes quirúrgicos cervicales asociados tampoco es diferente ( $p = 0,06$ ). El factor vaginal, tanto en su aspecto de colpitis, sospechosa o no de VPH, como en su localización, tampoco mostró ser diferente en relación con la sospecha viral dentro o fuera de la ZT ( $p = 0,17, 0,30$  y  $0,60$ , respectivamente).

## CONCLUSIÓN

Se confirma la utilidad de la colposcopia para el

diagnóstico de sospecha de lesión subclínica por VPH. La localización de dichas lesiones traduce cambios de distinta gravedad histológica en la ZT.

## BIBLIOGRAFÍA

1. De Palo G. Colposcopia y patología del tracto genital inferior. Madrid: Editorial Panamericana, 1992; p. 152-3.
2. Coppleson M, Pixley EC, Reid BL. Colposcopy. A scientific and practical approach to the cervix, vagina, and disease. Springfield: Charles C. Thomas editions, 1986; p. 3.
3. Ferrer M. Colposcopia, penoscopia y microhisteroscopia del VPH. En: Fresnadillo A. Infecciones víricas de transmisión sexual. Terrasa: Instan Gràfic, 1992; p. 48-54.
4. Monsonog J. Infections genitor-anales a papillomavirus. *Impacta medicin. Les Dossiers du Practicien* 1994;227:6-7.
5. Husseinzadeh N, Guoht JG, Jayawardena DS. Subclinical cervicovaginal human papillomavirus infections associated with cervical condylomata and dysplasia. Treatment outcomes. *J Reprod Med* 1994;39:777-80.
6. Champion MJ, Maccance DJ, Cuzick J, Singer A. Prograssive potential of mild cervical atypia: prospective cytological, colposcopic and virological study. *Lancet* 1986;22:237-40.
7. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJL, Shah KV. The cau-

- sal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-68.
8. Staffl A, Wilbanks GD. An international terminology of colposcopy. Report of the nomenclature committee of the international federation of cervical pathology and colposcopy. *Obstet Gynecol* 1991;77:313-4.
  9. Tabbara S, Saleh ABDM, Andersen WA, Barber SR, Taylor PT, Crum CP. The Bethesda classification for squamous intraepithelial lesions: histologic cytologic and viral correlates. *Obstet Gynecol* 1992;79:338-44.
  10. Colombo JA. Colposcopia en la infección por HPV. En: Comino R, editor. *Infección por papilomavirus en ginecología*. Madrid: ARKE, 1995; p. 144.
  11. Coppleson M. The new colposcopic terminology. *J Reprod Med* 1976;16:224.
  12. Hernández F. Colposcopia. En: *Protocolos de procedimientos de la SEGO*. Madrid: Comunicación y Servicio, 1995; p. 149-55.
  13. Cestero RM, Harer WB Jr. Efficient triage of the "screen-positive" at-risk patient. *J Clin Epidemiol* 2002;55:1025.
  14. Howard M, Sellors J, Kaczorowski J. Optimizing the hybrid capture II human papillomavirus test to detect cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2002;100:972-80.
  15. Flores Y, Shah K, Lazcano E, Hernández M, Bishai D, Ferris DG, et al. Morelos HPV Study Collaborators. Design and methods of the evaluation of an HPV-based cervical cancer screening strategy in Mexico: the Morelos HPV Study. *Publica Mex* 2002;44:335-44.
  16. Gamzu R, Almog B, Levin I, Fainaru O, Niv J, Lessing JB, et al. Clinical and economic implications of adding HPV tests to the routine cytology follow-up and management of patients with histologically defined cervical intraepithelial neoplasia grade 1. *Gynecol Oncol* 2002;86:129-33.
  17. Dexeus S, Cararach M, Dexeus D. The role of colposcopy in modern gynecology. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23:269-77.
  18. Monsonogo J, Zerat L, Catalan F, Coscas Y. Genital human papillomavirus infections: correlation of cytological, colposcopic and histological features with viral types in women and their male partners. *Int J STD AIDS* 1993;4:13-20.
  19. Roteli-Martins CM, Alves VA, Santos RT, Martínez EZ, Syrjanen KJ, Derchain SF. Value of morphological criteria in diagnosing cervical HPV lesions confirmed by in situ hybridization and hybrid capture assay. *Pathol Res Pract* 2001;197:677-82.
  20. Perovic M, Berisavac M, Kuljic-Mapulica N, Jovanovic T. Correlation between atypical colposcopy findings and detection of human papillomavirus (HPV) infection of the uterine cervix. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23:42-4.
  21. Russo A, Delli Ponti D, Ammaturo FP, Passaro M, Cassese E, Cecere F, et al. HPV infection. Clinical features and treatment. *Minerva Ginecol* 2001;53(Suppl 1):129-33.
  22. Papillomavirus Research Update. Highlights of the Barcelona HPV 2000 International Papillomavirus Conference.
  23. Davidson JM, Marty JJ. Detecting premalignant cervical lesions. Contribution of screening colposcopy to cytology. *J Reprod Med* 1994;39:388.
  24. Mateos Burguillo JF, Rodríguez Zarauz R, Uguet de Resayre C, Bo Arenas JM. Diagnosis, treatment and follow-up of HPV-CIN. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995;16:48-53.
  25. Hilgarth M, Menton M. The colposcopic screening. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;65:65-9.
  26. Jonsson M, Karlsson R, Evander M, Gustavsson A, Rylander E, Wadell G. Acetowhitening of the cervix and vulva as a predictor of subclinical human papillomavirus infection: sensitivity and specificity in a population-based study. *Obstet Gynecol* 1997;90:744-7.
  27. Wright TC, Goldie SJ, Cain JM, Howett MK. Screening for cervical cancer. *Science* 2000;290:1651.
  28. Cochand-Priollet B, Le Gales C, De Cremoux P, Molinie V, Sastre-Garau X, Vacher-Lavenu MC, et al. 20 Monolayers French Society of Clinical Cytology Study Group. Cost-effectiveness of monolayers and human papillomavirus testing compared to that of conventional. *J Clin Pathol* 2001;54:163-75.
  29. Cochand-Priollet B, Le Gales C, De Cremoux P, Molinie V, Sastre-Garau X, Vacher-Lavenu MC, et al. Papanicolaou smears for cervical cancer screening: protocol of the study of the French Society of Clinical Cytology. *Diagn Cytopathol* 2001; 24:412-20.
  30. Shireman TI, Tsevat J, Goldie SJ. Time costs associated with cervical cancer screening. *Int J Technol Assess Health Care* 2001; 17:146-52.
  31. Fahey MI, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995;14:680-9.
  32. McCrory DC, Mather DB, Bastian L, et al. Evaluation of cervical cytology. Evidence Report/Technology Assessment no. Vopr Onkol 2002;48:43-6.
  33. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritz S, Kuhne-Heid R, Nindl I, et al. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000;89:529-34.
  34. Peroni M, Visci P. Colposcopy in human papilloma virus infections of the distal uro-ano-genital tract. *Minerva Ginecol* 2000; 52(Suppl 1):59-67.
  35. Kumar B, Gupta S. The acetowhite test in genital human papillomavirus infection in men: what does it add? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:27-9.
  36. Eppel W, Wörda C, Frigo P, Ulm M, Kucera E, Czerwenka K. Human papillomavirus in the cervix and placenta. *Obstet Gynecol* 2000;96:337-41.