

PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

Epidemiología de las lesiones precancerosas y verrugas genitales asociadas a infección por virus del papiloma humano en España

Xavier Castellsagué^{a,*}, María San Martín^b, Antonio González^b y Miguel Ángel Casado^c

^a Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer, Institut Català d'Oncologia, IDIBELL, CIBER-ESP, Barcelona, España

^b Departamento Médico Sanofi Pasteur MSD, Madrid, España

^c Pharmacoconomics & Outcomes Research Iberia, Madrid, España

Recibido el 8 de julio de 2009; aceptado el 27 de julio de 2009

Accesible en línea el 27 de enero de 2010

PALABRAS CLAVE

Virus de papiloma humano;
Neoplasia intraepitelial cervical;
Verrugas genitales;
Epidemiología;
España

KEYWORDS

Human papilloma virus;
Cervical intraepithelial neoplasia;
Genital warts;

Resumen

Objetivo: El objetivo del estudio fue estimar el número de citologías y diagnósticos de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) y verrugas genitales realizados anualmente en España.

Material y métodos: Se realizaron dos estudios transversales retrospectivos a partir de datos suministrados por una muestra de ginecólogos, dermatólogos y urólogos en 6 Comunidades Autónomas consideradas representativas de la población española. Los datos se extrapolaron a la población general teniendo en cuenta la distribución de edad y sexo de la población española.

Resultados: A partir de los resultados del estudio se estima que el número de casos de verrugas genitales que ocurren anualmente en España sería de 56.400. Además, en España se realizarían un total de 7,6 millones de citologías anuales y se diagnosticarían cada año 40.530, 26.243 y 28.423 casos de CIN 1, CIN 2 y CIN 3, respectivamente.

Conclusiones: Las lesiones asociadas a la infección por virus del papiloma humano (VPH) suponen una considerable morbilidad en España.

© 2009 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Epidemiology of precancer lesions and genital warts associated with Human papilloma virus infection in Spain

Abstract

Objective: The objective of this study was to estimate the number of cytologies and diagnoses of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and genital warts performed annually in Spain.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xcastellsague@iconcologia.net (X. Castellsagué).

Epidemiology; Spain

Material and methods: Two cross-sectional studies based on retrospective data were conducted among a sample of gynaecologists, urologists and dermatologists in 6 Autonomous Regions considered to be representative of the Spanish population. Study data were extrapolated to the general population, taking into account the age and sex distribution of the Spanish population. **Results:** Based on the study results, the estimated number of cases of genital warts that occur annually in Spain was 56,400. It was, also, estimated that 7.6 million cytologies were performed annually in Spain and that 40,530, 26,243 and 28,423 women are annually diagnosed with CIN 1, CIN 2 and CIN 3, respectively.

Conclusions: Lesions related to human papilloma virus (HPV) infection cause substantial morbidity burden in Spain.

© 2009 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Diversos estudios epidemiológicos han establecido la relación causal entre la infección por ciertos genotipos del virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer de cuello de útero¹⁻³ y sus lesiones precursoras. El VPH es, además, causante de las verrugas genitales (VG) o *condyloma acuminata*. Los tipos de VPH de alto riesgo 16 y 18 se asocian a alrededor del 70% de los cánceres de cuello de útero, el 50% de las lesiones cervicales de alto grado y el 25% de las lesiones neoplásicas intraepiteliales cervicales de bajo grado. Los tipos del VPH de bajo riesgo 6 y 11 son causantes del 10% de las neoplasias intraepiteliales cervicales de bajo grado y del 90% de las VG³⁻⁷.

El cáncer de cuello de útero es un importante problema sanitario en todo el mundo, con una incidencia que ocupa el segundo lugar en el ranking de tumores femeninos, después del cáncer de mama. En España, cada año se diagnostican aproximadamente, 2.100 nuevos casos, un 28% de ellos en mujeres de 15 a 44 años de edad, y se registran 740 muertes por este cáncer, lo que supone el 2% de todas las defunciones asociadas a tumores⁸.

Por otro lado, se estima que el 1% de la población sexualmente activa de EE. UU. y Europa tienen VG⁹, y que su prevalencia está aumentando en las últimas décadas (Reino Unido y Francia)^{10,11}.

En los países desarrollados, los programas organizados de cribado han demostrado su eficacia en la reducción de la incidencia del cáncer de cuello de útero, desplazando la carga de la enfermedad del manejo de la morbimortalidad del cáncer al manejo de las lesiones precancerosas. En España, sin embargo, se ha observado que la incidencia del carcinoma escamoso invasor de cuello de útero registra un incremento anual del 1% y la mortalidad está aumentando, especialmente en mujeres de 25-49 años¹²⁻¹⁶. Este aumento podría ser consecuencia de que no existe un programa poblacional de cribado de cáncer de cuello de útero y los distintos programas oportunistas adoptados por las Comunidades Autónomas (CC. AA.) alcanzan coberturas próximas al 76% en mujeres de 18 a 65 años de edad¹⁷.

En España, la epidemiología del cáncer de cuello de útero está bien descrita. Sin embargo, existe poca información sobre la carga de enfermedad que representan las lesiones precancerosas y las VG. El objetivo del presente trabajo fue estudiar la frecuencia anual de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) y VG y estimar el número de citologías realizadas anualmente en España.

Material y métodos

Descripción del diseño

Se realizaron dos estudios retrospectivos, transversales, multicéntricos, en paralelo, en centros sanitarios públicos de 6 CC. AA. (Andalucía, Cataluña, Galicia, Madrid, País Vasco y Valencia), que representan el 69% de la población española. Se asumió que las muestras de médicos participantes en los estudios, así como de los pacientes incluidos en ellos, eran representativas de la práctica médica y de la distribución de pacientes con estas patologías en España.

Verrugas genitales

El número de investigadores necesarios se calculó en base a una prevalencia estimada de VG de 0,5%, una desviación estándar del 1% y una precisión del 0,2%. El resultado fue de 200 investigadores: 80 ginecólogos, 85 dermatólogos y 35 urólogos (asumiendo que la proporción de pacientes con VG que son tratados por las distintas especialidades médicas es de: 65% dermatólogos y 35% urólogos en los varones y de 80% ginecólogos y 20% dermatólogos en las mujeres). Mediante la revisión de historias clínicas, se extrajeron datos sobre el total de casos de VG que habían acudido a su consulta durante un período de un año (enero-diciembre 2005). Para la recogida de datos se estratificaron los casos en VG de nuevo diagnóstico (pacientes sin un diagnóstico previo de VG), VG recurrentes (pacientes con un episodio previo de VG) y VG resistentes (pacientes con VG que persisten a pesar del tratamiento).

Neoplasia intraepitelial cervical

El número de investigadores participantes se calculó sobre la base de una prevalencia estimada de HSIL (lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado) del 0,102%¹⁸, con un intervalo de confianza (IC) del 95%, un error alfa de 0,05 y una precisión del 0,005. Según estos datos, se calculó que se necesitaría una muestra de 52 ginecólogos para alcanzar los objetivos del estudio. Para compensar una potencial baja tasa de respuesta, se contactó con 80 ginecólogos, que recogieron datos sobre: a) el total de citologías realizadas en el período de 1 año que comprende el estudio (octubre 2004-octubre 2005), diferenciando entre citologías de cribado rutinarias y citologías repetidas y su resultado (únicamente se tuvieron en cuenta para el análisis los resultados proporcionados según la clasificación de Bethesda); b) el tipo

y el número de procedimientos realizados después de un resultado citológico anómalo (biopsia, legrado o colposcopia), y c) los resultados de las biopsias realizadas (normal, CIN 1, CIN 2 y CIN 3).

Análisis estadístico

La incidencia de VG se calculó a partir del número de casos de VG de nuevo diagnóstico y recurrentes, mientras que la prevalencia se calculó a partir del número total de casos de VG (incluidas también las resistentes). En ambos casos, para realizar el cálculo se utilizó como denominador el número de personas asignadas a los investigadores participantes y se ajustó a la proporción teórica de pacientes tratados por cada una de las especialidades médicas participantes en el estudio. El número total de VG obtenido por los investigadores se extrapoló al resto de las CC. AA. no incluidas en el estudio, teniendo en cuenta la población adulta de 14 a 65 años de edad en cada una de las CC. AA. (población de riesgo).

A partir del número de diagnósticos de CIN 1, 2 y 3 recogidos por los investigadores participantes en el estudio, se calculó la incidencia de estas lesiones considerando como denominador el número total de mujeres asignadas a los ginecólogos participantes en el estudio. Para la extrapolación del número de citologías y el número de diagnósticos de CIN a la población española se utilizó como denominador la población de mujeres ≥ 20 años en cada CC. AA. (datos del Instituto Nacional de Estadística para el año 2005) multiplicado por el porcentaje de mujeres que acuden a ginecólogo en cada CC. AA. El punto de corte de edad se eligió teniendo en cuenta que, según las recomendaciones actuales¹⁹, la primera citología se debe hacer en los 3 primeros años posteriores al inicio de las relaciones sexuales, que según una reciente encuesta en las mujeres españolas sería a los 20,9 años²⁰. El número total de citologías y diagnósticos de CIN para las CC. AA. no incluidos en el estudio se estimaron aplicando la proporción de mujeres que se realizaron una citología y la proporción de mujeres con un diagnóstico de CIN 1-3 obtenida a partir de la muestra del estudio, al número de mujeres que acuden al ginecólogo en estas CC. AA., asumiendo que las 6 CC. AA. incluidas en el estudio eran representativas del conjunto de España.

Resultados

Verrugas genitales

Un total de 133 investigadores aportaron datos válidos para este estudio epidemiológico (55 ginecólogos, 55 dermatólogos y 23 urólogos). Se recogieron datos de 7.400 pacientes: 4.795 fueron casos nuevos y 2.605 casos prevalentes (1.733 recurrentes y 872 resistentes).

La prevalencia estimada de VG fue de 182 casos por 100.000 habitantes (203 por 100.000 en varones y 162 por 100.000 en mujeres). La incidencia de casos de VG de nuevo diagnóstico fue de 118 por 100.000 habitantes/año, casi 3 veces superior a la incidencia de lesiones recurrentes (43 por 100.000 habitantes/año). La prevalencia de VG resistentes al tratamiento fue de 22 por 100.000 habitantes/año (fig. 1). Después de extrapolar estos resultados a la población española de 14-64 años, se estima que el número total de

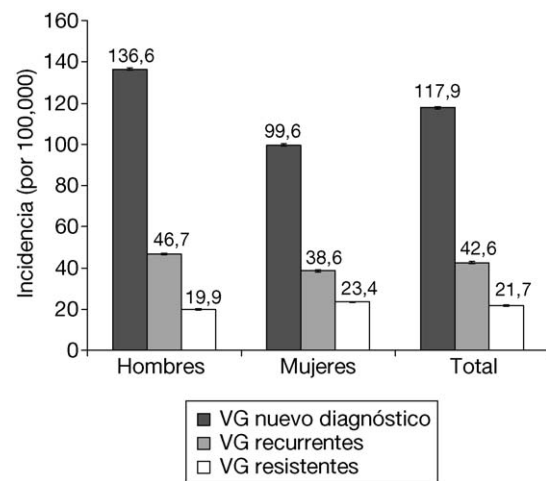


Figura 1 Estimación de la incidencia anual de verrugas genitales en España (casos anuales por 100.000 habitantes). Estimación obtenida mediante extrapolación de los resultados de la muestra del estudio a la población general española. VG: verrugas genitales.

pacientes con VG en España supera los 56.400 casos; más del 55% de los sujetos serían varones. El número estimado de casos de VG y su distribución por terciles para cada CC. AA. se resume en la figura 2.

Neoplasia intraepitelial cervical

Durante el período de un año, se recogió información de 362.052 mujeres atendidas por 65 ginecólogos. En este período se realizó un total de 201.265 citologías, de las que la mayoría (94%) fueron citologías rutinarias de cribado. Del total de citologías rutinarias, para las que los investigadores proporcionaron resultados de acuerdo con la clasificación de Bethesda (104.449 citologías realizadas por 45 ginecólogos), 3.617 (3,5%) presentaban alguna anomalía. La distribución de los resultados anómalos notificados fue la siguiente: células escamosas atípicas de significación indeterminada (ASCUS), 37%; lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), 35%; HSIL, 19%, y células glandulares atípicas de significación indeterminada (AGUS), 9%. La proporción de anomalías en las citologías repetidas ($n = 6.038$) fue mayor (24,4%), pero las proporciones de lesiones de alto y bajo riesgo fue similar a las de las citologías rutinarias: un 17% de HSIL y un 48% de LSIL.

Cincuenta y dos ginecólogos proporcionaron datos sobre los procedimientos utilizados tras un resultado de citología anormal ($n = 11.815$). De los procedimientos notificados, el 55% fueron colposcopias, el 32% biopsias y el 13% legrados. La distribución de resultados de las biopsias realizadas fue la siguiente: el 42,6% normal (1.597/3.748); el 24,1% CIN 1 (903/3.748); el 15,2% CIN 2 (571/3.748), y el 15,1% CIN 3 (566/3.748). El 2,6% fueron diagnosticadas con cáncer de cuello de útero. El número de biopsias realizadas es mayor que el número de citologías anómalas porque en algunos casos no se pudo especificar si las biopsias realizadas fueron posteriores a una citología rutinaria o repetida. Para evitar casos duplicados, el número de diagnósticos de CIN 1-3

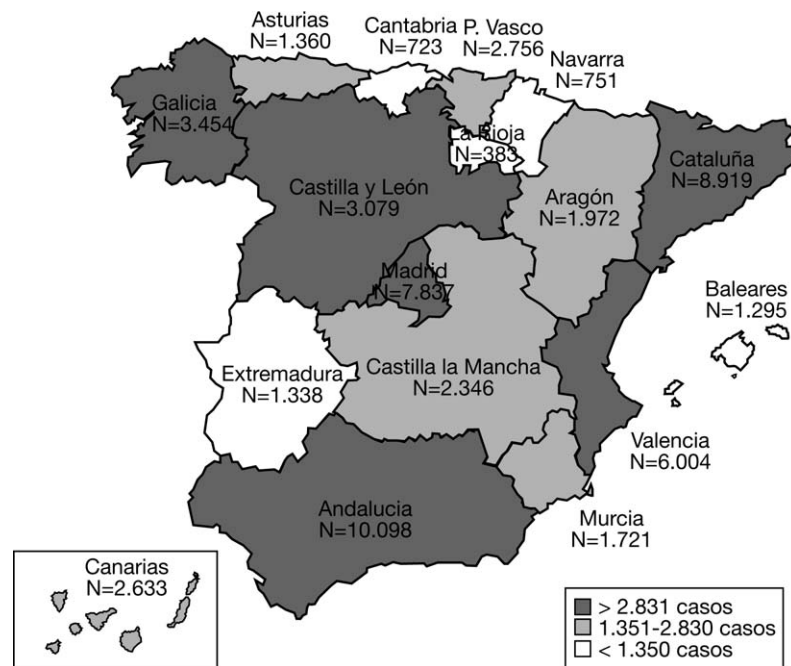


Figura 2 Distribución en terciles del número de casos de verrugas genitales en la población española entre 14 y 64 años por Comunidad Autónoma. Estimación obtenida mediante extrapolación de los resultados de la muestra del estudio a la población general española.

obtenidos se corrigió restándole el número estimado de pacientes con biopsias repetidas proporcionado por los investigadores. De esta manera, la incidencia de diagnósticos de CIN 1, 2 y 3 calculado fue de 299, 193 y 210 por 100.000 mujeres/año, respectivamente.

A partir de los resultados anteriores se estima que, en España, al 52,5% de las mujeres que acuden al ginecólogo se

le realizaría una citología de rutina en el período de 1 año. Extrapolando este resultado a la población de mujeres de ≥ 20 años, el número de citologías realizadas anualmente sería de 7.613.389 (7.179.682 de rutina y 420.645 de repetición). Del mismo modo, se estima que en España se diagnosticarían cada año 95.497 casos de CIN: 40.530 de CIN 1, 26.243 de CIN 2 y 28.423 de CIN 3. El número extrapolado de citologías y

Tabla 1 Estimaciones del número de citologías, colposcopias, biopsias y legrados realizados anualmente en España por Comunidad Autónoma

Comunidad Autónoma	N.º citologías*	N.º colposcopias*	N.º biopsias*	N.º legrados*
Andalucía	1.358.476	54.765	31.597	12.530
Cataluña	710.907	57.560	33.209	13.169
Galicia	664.991	21.959	12.670	5.024
Madrid	1.727.220	52.137	30.081	11.929
País Vasco	414.323	17.917	10.337	4.099
Comunidad Valenciana	419.541	35.970	20.753	8.230
Aragón	228.480	9.952	5.742	2.277
Asturias	201.862	8.792	5.073	2.012
Baleares	169.940	7.402	4.271	1.694
Canarias	375.447	16.353	9.435	3.742
Cantabria	90.619	3.947	2.277	903
Castilla y León	411.778	17.936	10.348	4.104
Castilla-La Mancha	289.585	12.613	7.277	2.886
Ceuta y Melilla	19.419	846	488	194
Extremadura	153.950	6.706	3.869	1.534
La Rioja	55.447	2.415	1.393	553
Murcia	215.139	9.371	5.407	2.144
Navarra	106.275	4.629	2.671	1.059
Total España	7.613.399	341.270	196.898	78.083

* Estimación obtenida mediante extrapolación de los resultados de la muestra del estudio a la población general femenina española.

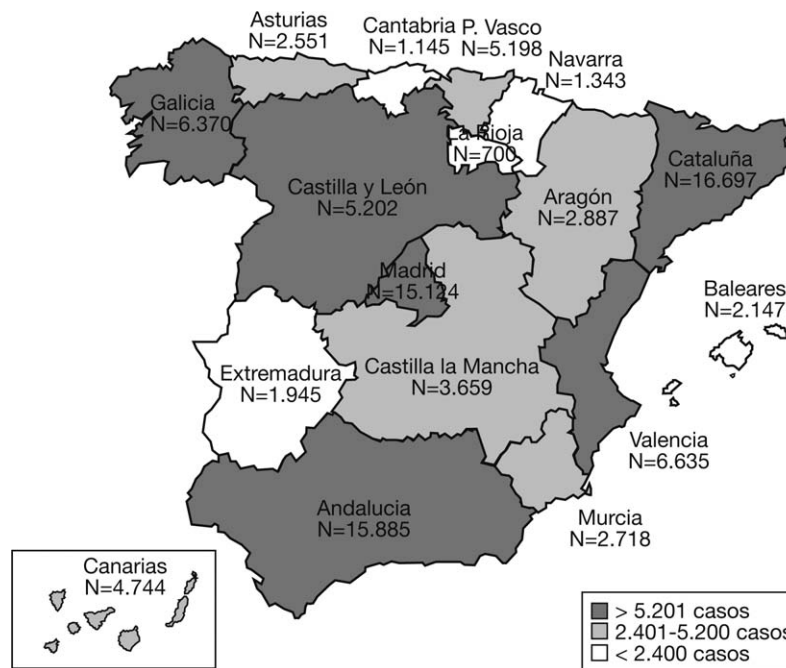


Figura 3 Distribución en terciles del número de casos de neoplasia intraepitelial cervical CIN diagnosticados anualmente en España por Comunidad Autónoma. Estimación obtenida mediante extrapolación de los resultados de la muestra del estudio a la población general femenina española.

otros procedimientos posteriores a un resultado citológico anómalo por CC. AA. se resumen en la [tabla 1](#). En la [figura 3](#) se muestra la distribución por terciles del número estimado de diagnósticos de CIN para cada CC. AA. En la [tabla 2](#), se muestra el número estimado de diagnósticos de CIN 1, 2 y 3 que se realizarían anualmente en cada CC. AA.

Tabla 2 Estimaciones del número de diagnósticos de CIN 1, 2 y 3 realizados anualmente en España por Comunidad Autónoma

Comunidad Autónoma	CIN 1	CIN 2	CIN 3
Andalucía	6.763	4.379	4.743
Aragón	1.229	796	862
Asturias	1.086	703	762
Baleares	914	592	641
Canarias	2.020	1.308	1.416
Cantabria	487	316	342
Castilla y León	2.215	1.434	1.553
Castilla-La Mancha	1.558	1.009	1.092
Cataluña	7.109	4.603	4.985
Comunidad Valenciana	2.825	1.829	1.981
Extremadura	828	536	581
Galicia	2.712	1.756	1.902
Madrid	6.439	4.169	4516
Murcia	1.157	749	812
Navarra	572	370	401
País Vasco	2.213	1.433	1.552
La Rioja	298	193	209
Ceuta y Melilla	104	68	73
Total	40.529	26.243	28.423

CIN: neoplasia intraepitelial cervical.

Discusión

En nuestro estudio, la incidencia anual de VG de nuevo diagnóstico fue de 118 casos/100.000 habitantes, 137 casos/100.000 en varones y 100/100.000 en mujeres. En otros países europeos se han observado datos epidemiológicos de VG similares. En el Reino Unido, en 2005, la incidencia fue de 135/100.000 habitantes/año (124/100.000 en mujeres) con una considerable variación geográfica²¹. En Alemania, la incidencia anual se sitúa en 114/100.000 habitantes²². En un estudio realizado en Francia²³ en población femenina entre 15-65 años, la incidencia fue superior, con 176 nuevos casos por 100.000 habitantes/año. Aunque los resultados son consistentes con los de estos países europeos, hay que tener en cuenta las limitaciones en nuestro estudio. Por ejemplo, el hecho de que los médicos especialistas que tratan pocos casos de VG pudiesen estar probablemente, poco representados en la muestra de investigadores participantes podría contribuir a una sobreestimación de la incidencia. Sin embargo, el hecho de que el estudio se realizase exclusivamente en el sector sanitario público y que sólo hayan participado ginecólogos, dermatólogos y urólogos excluiría a aquellos pacientes con VG tratados en el ámbito privado o por médicos de otras especialidades, como la medicina de familia, lo que contribuiría a una infraestimación de la incidencia.

Según los resultados, el 52,5% de las mujeres que acuden al ginecólogo se realizaron una citología en el período de un año, lo que supone que el número de citologías realizadas anualmente en España es de 7,6 millones. Este número, aparentemente elevado, es plausible en el contexto del cribado oportunista, que se asociaría a un empleo excesivo de la citología en una parte de la población. Así, en un estudio

realizado recientemente en nuestro país, se observa que, aunque globalmente la cobertura del cribado (entendido como porcentaje de mujeres que se han realizado una citología en los últimos 3 años) en España es elevada (76%), esta se puede considerar insuficiente en mujeres mayores de 55 años (66%) de áreas rurales (66%) y con bajo nivel socioeconómico (65%)¹⁷. Por tanto, la población de pacientes evaluada por los ginecólogos participantes en el estudio no podría considerarse completamente representativa de la población femenina española, si se tiene en cuenta el cumplimiento del cribado de cáncer de cuello de útero de carácter oportunista.

El porcentaje de resultados anómalos en las citologías (3,5%) es similar al descrito en otros países de nuestro entorno, como Francia (entre el 3,0 y el 3,9%)^{24,25} e Italia (2,5%)²⁶, aunque inferior al observado en el Reino Unido (8%), posiblemente debido a la existencia de un programa de cribado poblacional en ese país²⁷. En un estudio realizado en Alemania, los resultados fueron notablemente inferiores (1,1%)²⁸, lo que puede deberse a que en este país utilizan unos criterios de clasificación histológica diferentes a la hora de evaluar las citologías (clasificación histológica de Munich) y a que la estrategia seguida para extrapolar los datos a la población total fue diferente (a partir de un estudio previamente publicado)²⁹.

El porcentaje de biopsias positivas obtenido a partir de este estudio (57%) es comparable con el de otros estudios realizados en Francia (51%) e Italia (54%)^{24,30}. El número de diagnósticos de CIN obtenido en este estudio (96.196) es mayor que el obtenido en otros países como Francia (39.775)²⁴ e Italia (entre 28.290 y 38.617, datos no publicados). Sin embargo, estas cifras podrían estar infraestimadas debido a las fuentes de información utilizadas y las diferencias metodológicas no permiten hacer comparaciones directas de los resultados.

El diseño del estudio tiene diversas limitaciones potenciales que deberán tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados extrapolados a la población general española. La principal es el grado de representatividad de los médicos especialistas participantes en el estudio, a pesar de que la selección de los investigadores fuese representativa en términos de distribución territorial. La elección de las 6 CC. AA. incluidas en el estudio se basó en la asunción de que estas CC. AA. eran representativas de la población española; sin embargo, posiblemente sean regiones más industrializadas que el resto del país. Además, en España no está disponible un listado público completo de los médicos que ejercen las distintas especialidades y, por tanto, no se pudo realizar una selección aleatoria. La inclusión únicamente del sector sanitario público también influiría en la representatividad de los investigadores. Además, la naturaleza retrospectiva de la recogida de datos ha podido influir en la calidad de la información.

En conclusión, las lesiones asociadas a la infección por VPH suponen una considerable carga de morbilidad en España.

Conflicto de intereses

María San Martín y Antonio González, coautores del manuscrito, trabajan para Sanofi Pasteur MSD España.

Bibliografía

- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer A, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189:12–9.
- Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2003;89:101–5.
- Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodríguez AC, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology.* 2005;337:76–84.
- Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:1157–64.
- Muñoz N, Bosch FX, De Sanjose S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518–27.
- Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2003;88:63–73.
- Gissmann L, Wolnik L, Ikenberg H, Koldovsky U, Schnürch HG, Zur Hausen H. Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1983;80:560–3.
- Ferlay J, Bray F, Pisan P, Parkin D. GLOBOCAN: 2002 Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Lyon: IARC. 2004.
- Wilson FX. Emerging therapies for human papillomavirus infection. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2001;6:199–207.
- Langley PC, Tying SK, Smith MH. The cost effectiveness of patient-applied versus provider-administered intervention strategies for the treatment of external genital warts. *Am J Manag Care.* 1999;5:69–77.
- The UK Collaborative Group for HIV and STI Surveillance. A Complex Picture. HIV and other sexually transmitted infections in the United Kingdom: 2006. London: Health Protection Agency, Centre for Infections; 2006.
- Documento de consenso de las sociedades científicas. Vacunas profilácticas frente a VPH. Enero 2007. Disponible en: http://www.vacunasaep.org/pdf/2007/consenso_sociedades_vacuna%20_vph.pdf
- Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Moller H, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:677–86.
- Vizcaíno AP, Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Barros-Dios XM, Borrás J, et al. International trends in incidence of cervical cancer: Squamous-cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2000;86:429–35.
- Suris JC, Dexeus S. Survival in cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1998;19:11–3.
- Llorca J, Rodríguez-Cundin P, Dierssen-Soto T, Prieto-Salceda D. Cervical cancer mortality is increasing in Spanish women younger than 50. *Cancer Lett.* 2006;240:36–40.
- Puig-Tintoré LM, Castellsagué X, Torné A, De Sanjosé S, Cortés J, Roura E, et al. Coverage and factors associated with cervical cancer screening: results from the AFRODITA study: a population-based survey in Spain. *J Low Genit Tract Dis.* 2008;12:82–9.
- Cantor SB, Atkinson EN, Cardenas-Turanzas M, Bénédict JL, Follen M, MacAulay C. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis. *Acta Cytol.* 2005;49:405–15.
- Puig-Tintoré LM, Cortés J, Castellsagué X, Torné A, Ordi J, De Sanjosé S, et al. Prevención del cáncer de cuello uterino, ante la vacunación frente al virus de papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol.* 2006;49(Suppl 2):5–62.

20. De Sanjosé S, Cortés X, Méndez C, Puig-Tintoré L, Tomé A, Roura E, et al. Age at sexual initiation and number of sexual partners in the female Spanish population. Results from the AFRODITA survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;140:234–40.
21. Health Protection Agency Centre for Infections. Diagnoses and rates of selected STIs seen at GUM clinics: 2001-2005. National & Regional Level Summary tables. 22-11-2006.21-5-2007. Ref Type: Internet Communication.
22. Hillemanns P, Breugelmans JG, Giesecking F, Bénard S, Lamure E, Littlewood KJ, et al. Estimation of the incidence of genital warts and the cost of illness in Germany: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2008;8:76.
23. Monsonogo J, Breugelmans JG, Bouée S, Lafuma A, Bénard S, Rémy V. Anogenital warts incidence, medical management and costs in women consulting gynaecologists in France. *Gynecol Obstet Fertil.* 2007;35:107–13.
24. Bergeron C, Breugelmans JG, Bouée S, Lorans C, Bénard S, Remy V. Cervical cancer screening and associated treatment costs in France. *Gynecol Obstet Fertil.* 2006;34:103642.
25. Bergeron C, Cartier I, Guldner L, Lassalle M, Savignoni A, Asselain B. Precancerous lesions and cervical cancer diagnosed by cervical Pap smear, Ile-de-France, Crisap survey [Lésions précancéreuses et CCs du col de l'utérus diagnostiqués par le frottis cervical], 2002. *BEH.* 2005; 2:5-6. Disponible en: http://www.invs.sante.fr/beh/2005/02/beh_02_2005.pdf
26. Giorgi-Rossi P, Langeron N, Cohet C, Palazzo F, Mennini FS, Furnari G, Federici A, Valle S. Impact and cost of cervical cancer prevention in Italy. Abstract. 4th Annual Meeting of Health Technology Assessment International (HTAi), Barcelona, Spain, 2007.
27. Brown RE, Breugelmans JG, Theodoratou D, Bénard S. Costs of detection and treatment of cervical cancer, cervical dysplasia and genital warts in the UK. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:663–70.
28. Petry KU, Breugelmans JG, Bénard S, Lamure E, Littlewood KJ, Hillemanns P. Cost of screening and treatment of cervical dysplasia in Germany. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008;29:345–9.
29. Petry KU, Menton S, Menton M, Van Loenen-Frosch F, De Carvalho Gomes H, Holz B, et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer.* 2003;88:15707.
30. Volante R, Ronco G. National survey of the quality of 2nd level in screening for cervical cancer. *Epidemiol Prev.* 2006;30(Suppl 3): 51–7.