

11217
200
20j

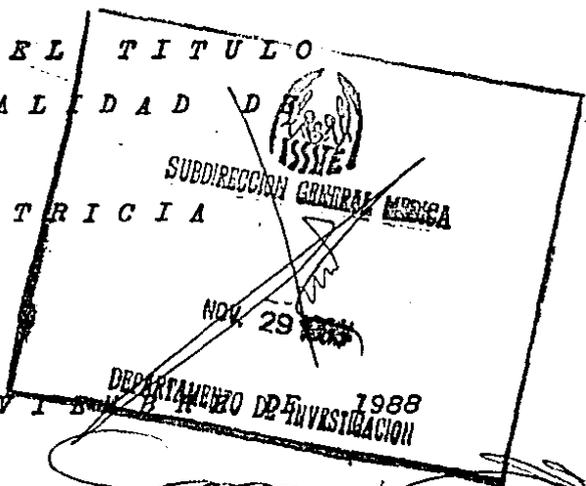
UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL REGIONAL " LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS "
I . S . S . S . T . E .

" MANEJO QUIRURGICO CONSERVADOR DE NIC Y
NIVU ASOCIADOS A CONDILOMATOSIS " .
(NIC Y NIVU= Neoplasia Intraepitelial Cervical y Vulvar)

TRABAJO DE TESIS I S. QUE PRESENTA EL
DR:

JULIO USTA DUMAR

PARA OBTENER EL TITULO
EN LA ESPECIALIDAD DE
GINECOBSTERICIA



MEXICO D.F. A 30 DE NOVIEMBRE

Dr. Ricardo Lopez Franco
V.Bo. Jefe de CAPADESA

TESIS CON
FALLA DE CRECIMIENTO

Dr. Nicolás Casanova Álvarez
V.Bo. Prof. Titular del curso



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

<i>CONTENIDO</i>	<i>pag.</i>
<i>1.- RESUMEN</i>	
<i>2.- INTRODUCCION.....</i>	<i>1</i>
<i>3.- OBJETIVO.....</i>	<i>9</i>
<i>4.- MATERIAL, METODOS Y PACIENTES.....</i>	<i>9</i>
<i>5.- RESULTADOS.....</i>	<i>12</i>
<i>6.- DISCUSION.....</i>	<i>13</i>
<i>7.- CONCLUSIONES.....</i>	<i>14</i>
<i>8.- BIBLIOGRAFIA.....</i>	<i>16</i>

R E S U M E N

Durante 1987 se efectuó un muestreo colposcópico a 82 pacientes que acudieron a la consulta ginecológica del Hospital Regional "Lic. Adolfo Lopez Mateos" por motivos no relacionados con infección genital por papilomavirus. Se demostró histológicamente una gran incidencia de infección por VPH. Veinticinco por ciento de las pacientes tenían lesiones en el cervix y 60 % en la vulva. La infección vaginal por VPH fue escasa comparada con la del cervix y la vulva por lo que no se consideró. Las lesiones fueron reportadas como infección por VPH con o sin NIC o HIVU.

Durante 1988 se reunió a un grupo de 52 pacientes para tratamiento. Veinte pacientes tenían lesiones tanto en cervix como en vulva, 16 sólo en cervix y 16 sólo en vulva. Se practicó crioterapia y laserterapia alternativamente a las lesiones del cervix y de la vulva. Los resultados del tratamiento no fueron significativamente diferentes para las lesiones cervicales: 12.5 % de fallas para crioterapia y 10 % para laserterapia. Para las lesiones vulvares el índice de curación fue significativamente bajo ambos métodos: 27.3 para crioterapia y 57.2 % para laserterapia.

S U M M A R Y

Eighty two patients during 1987 viewed in the gynecologic consult from the Hospital Regional "Lic. Adolfo Lopez Mateos" by different reason, other one papillomavirus genital infection, were sampled colposcopically study. It was showed a high incidence by HPV infection histologically. Of all twenty five and sixty percent of patients have lesions in the cervix and vulva respectively. The HPV-vaginal infection was insignificant than cervix and vulva reason they were no considered. The lesions were reported like HPV infection with or not CIN or VIN.

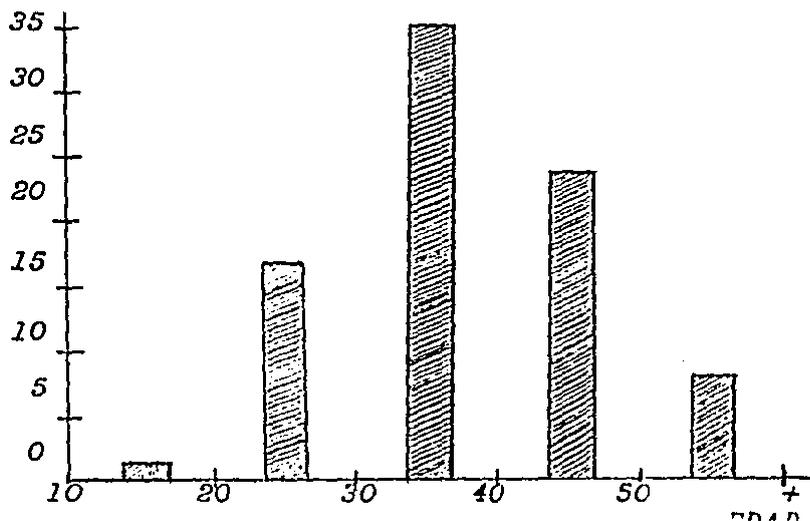
A fifty two patients group during 1988 were call for treated; twenty patient had lesions as in cervix as in vulva. Sixteen patient show lesions only in cervix and vulva each one. It was given cryo and laser-therapy alternately to the cervix and vulva lesions. The treatment outcomes were not significantly different for the cervical lesions: there were not succes full outcome in 12.5 % and 10 % for cryo and laser-therapy respectively. It was significantly low for vulvar lesions: 27.3 and 57.2 % cure rate respectively both treatment.

I N T R O D U C C I O N

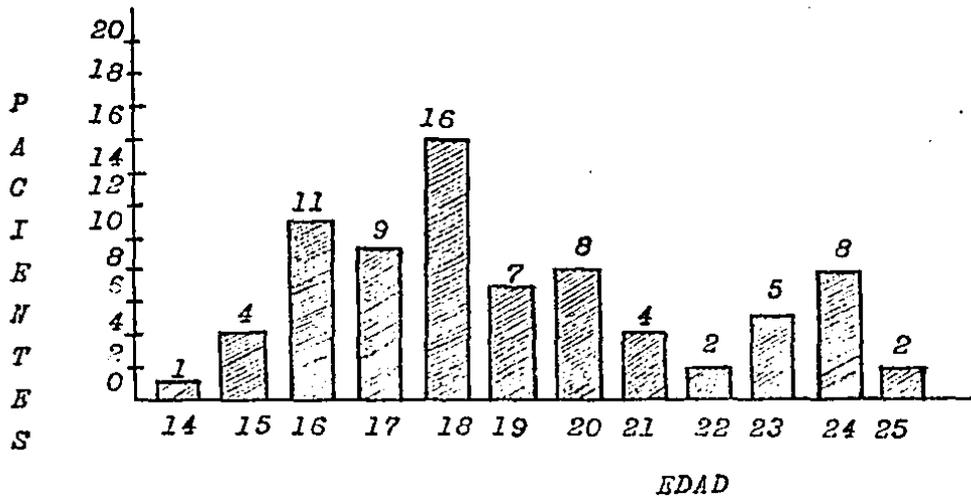
Motivado por la información de que recientes investigaciones por medio de citología, inmunoquímica, hibridación de DNA y serología se comprobó que existe una asociación muy importante entre el cáncer genital y el virus del papiloma humano (VPH) y de que las campañas y métodos de detección masiva son poco confiables para detectar modificaciones celulares tempranas (El Dr. Hoisel y el Dr. Reid detectaron la presencia de VPH únicamente en 1.3 % de frotis citológicos de rutina), surge la idea de estudiar la incidencia de infección por VPH del cérvix, vagina y vulva de nuestras pacientes en el Hospital Regional " Lic. Adolfo Lopez Mateos" del ISSSTE y es por eso que en 1987 se efectúa un muestreo citológico, colposcópico e histológico de pacientes aparentemente sanas que acudían a la consulta externa ginecológica del hospital por padecimientos distintos a patologías relacionadas con infección genital por VPH y fue así como se completo un grupo de 82 pacientes a las cuáles se les tomo citología exfoliativa, se les realizó colposcopia de vulva, vagina y cervix utilizando ácido acético al 3 % y solución de lugol con toma de biopsias de todas las lesiones sospechosas las cuáles se procesaron en el servicio de patología como muestras de rutina.

La edad de las pacientes incluidas en el grupo tuvo una variación de 15-52 años con un pico de incidencia entre los 30-40 años y una edad promedio de 33.5 años.

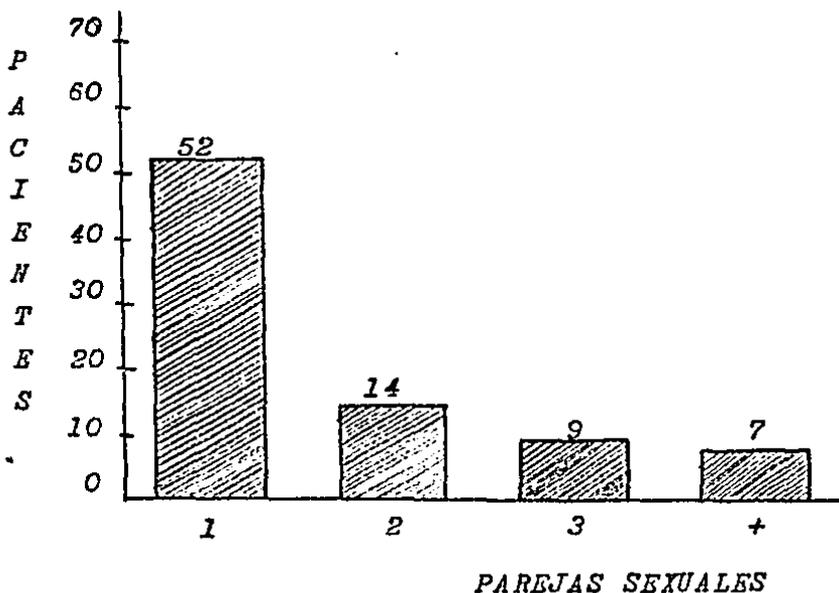
RANGO DE EDADES



La iniciación de las relaciones sexuales oscilo entre los 14-25 años con un promedio de 19.5 años.



Cincuenta y dos pacientes tuvieron una sola pareja sexual; 14--pacientes tuvieron dos parejas sexuales; 9 tres parejas y única mente 7 pacientes reconocieron más de 3 parejas sexuales.



De las citologías tomadas al momento del estudio

5 fueron Negativo I

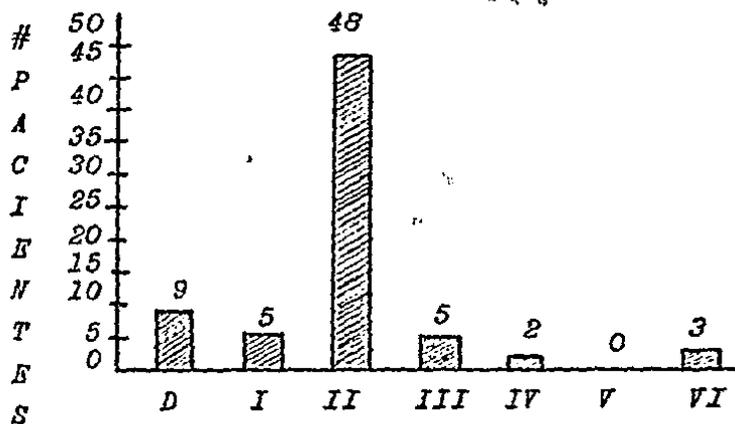
48 fueron Negativo II

5 fueron Negativo III o sospechoso

2 fueron Positivo IV

3 con inclusiones citoplasmáticas sugestivas de infección viral

9 con displasia.



D= Displasia

I= Negativo I

II= Negativo II

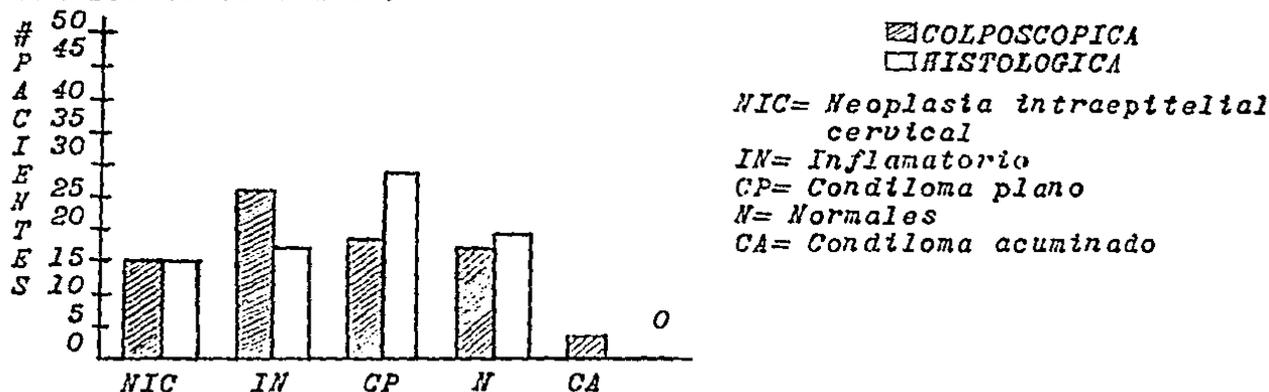
III= Negativo III o sospechoso

IV= Positivo IV

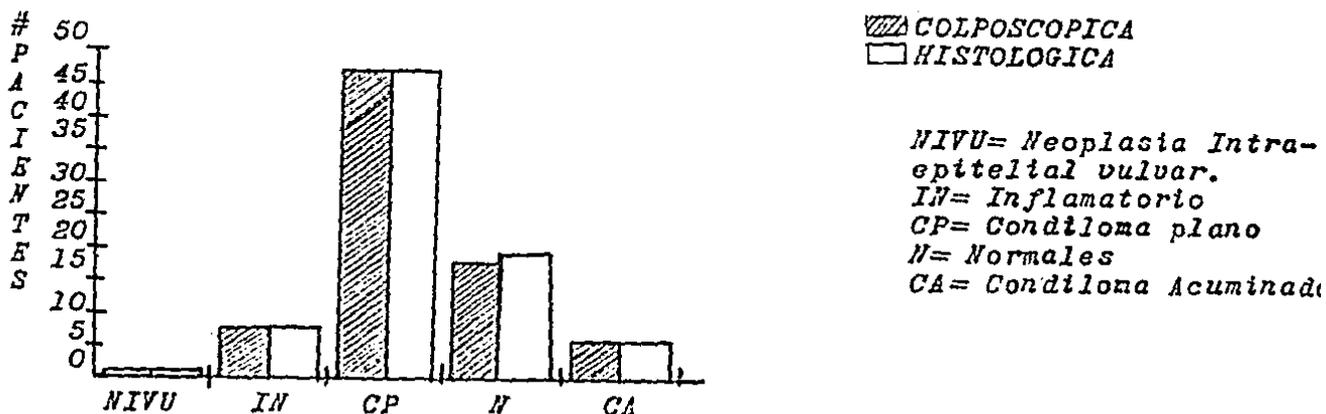
V= Positivo V

VI= Viral.

En cuanto al diagnóstico colposcópico del cervix comparado con el diagnóstico histológico de la biopsia tomada vemos que la neoplasia intraepitelial cervical se diagnosticó colposcópicamente en 15 pacientes y se corroboró histológicamente en todos los 15, se obtuvieron datos colposcópicos de inflamación (Cervicitis aguda o crónica) en 26 pacientes para los cuales el servicio de patología sólo nos confirmó esto en 18 pacientes, con condiloma plano 19 contra 29 del histológico; con condiloma acuminado 4 y corroborado por histología 0 y considerados como normales 18 contra 20.



En cuanto a la vulva tuvimos una paciente que colposcópica - mente la consideramos como NIVU y que fue confirmada con histopatología, vimos 8 vulvitis colposcópica y nos reportaron 8 vulvitis histológica, nuestro hallazgo sorprendente: 47 pacientes con condiloma plano para lo cual el reporte histopatológico estuvo de acuerdo. Con condiloma acuminado 6 y comprobado por histología 6, y normales 18 contra 19 con comprobación histológica.



En resumen se trató de un grupo de mujeres jóvenes, la mayoría en época reproductiva con iniciación de vida sexual temprana, propia de la región donde la edad promedio del matrimonio es menor de 20 años, 65 % monógamas y 35 % habían tenido más de un compañero sexual, lo que no demuestra el grado de promiscuidad sexual de nuestra población ya que no se considera al esposo.

Se observa que la frecuencia de condiloma es muy alta, al rededor del 50 % de los cuales 25 % estaban en cervix y 60 % en la vulva, comparado con grandes series internacionales que oscilan alrededor del 20 % (60 % en cervix y 15 % en vulva).

Superando con mucho los reportes de otros autores cuestionamos nuestros resultados y tratamos de ubicar posibles causas de error:

- a) Mala técnica de muestreo
- b) Defectos en la fijación y conservación de la muestra de biopsia.
- c) Sobrediagnóstico por parte de anatomía-patológica.
- d) Población reducida con probabilidades de mayor riesgo que la población abierta.

EL TRATAMIENTO.

En 1988 consideramos que debíamos tratar de conseguir un método de tratamiento adecuado y accesible para nuestros pacientes que según nuestro reporte preliminar era de un número elevado. Se hace entonces una revisión de los métodos de tratamiento de lesiones precursoras de cáncer genital especialmente los relacionados con infección por VPH encontrando los siguientes:

- 1) Podofilina
- 2) Acido tricloroacético
- 3) 5- Fluoracilo
- 4) Inmunoterapia (Interferon)
- 5) Electroditermocoagulación
- 6) Criocirugía
- 7) Laserterapia.

PODOFILINA: Se ha usado desde hace mucho tiempo, especialmente para el condiloma acuminado. Es un agente químico para uso tópico que tiene propiedades citodestructivas. Se utiliza una solución al 25 % en tintura de Benzoina que se aplica con hisopo -

focalmente sobre las lesiones y unos milímetros de la piel circundante. Ampliamente utilizado en nuestro servicio, últimamente se ha desechado su uso debido al desarrollo de nuevas lesiones a partir de virus en incubación no detectados, efectos tóxicos por su fácil absorción a la circulación general que además - lo contraindica en embarazadas y a quemaduras extensas en vulva y pene cuando se ha dejado la aplicación en manos de los propios pacientes.

ACIDO TRICLOROACETICO: Cuando se usa en solución de agua al 50% actúa como coagulador de proteínas.

Se ha usado en lesiones vaginales y externamente teniendo a la mano solución neutralizante de Bicarbonato de Sodio para contr restar quemaduras extensas, razón por la cual no se usa en - nuestro servicio, por lo que nuestra experiencia con el agente - mencionado es nula.

5- FLUORACILO: Es un antimetabolito antagonista de las pirimidinas. Se integra dentro del RNA formando nucleótidos anormales y también inhibe la Timidin sintetasa que es un prerequisite para la síntesis de DNA.

El Dr. Alex Ferenzy en Canada en 1984 demostró una efectividad de alrededor del 90 % para el condiloma acuminado y de - 66 % para el condiloma plano en vagina.

Las ventajas de su uso son la facilidad de la aplicación ya que ésta puede ser aplicada por el paciente mismo y pocos efectos - colaterales. Se contraindica su uso durante el embarazo y meses antes del mismo.

En nuestro servicio se ha usado como tratamiento de lesiones ac tivas con resultados no valorados aún estadísticamente. Se ha - usado además como profiláctico en compañeros sexuales de pare - jas que estan en tratamiento en un intento de evitar reinfeccio - nes.

INMUNOTERAPIA (INTERFERON): El Interferon en forma de cremas - para aplicación topica; ha sido usado con éxito para condiloma - tosis cervicovaginovulvar en Finlandia y Yugoslavia a dosis - variables de alrededor de 12 millones de UI/día de 8-12 semanas en total con intervalos de 1 semana sin aplicación, por cada - dos semanas de tratamiento.

El efecto del interferon podría estar basado en la inhibición -

de la replicación del papilomavirus, sobre la inhibición del crecimiento de Colocitos o sobre el mejoramiento de los mecanismos de defensa induciendo una respuesta inflamatoria inespecífica. Aún en investigación se cuestiona si el interferón sería capaz de revertir las lesiones precursoras que no estuviesen asociadas a VPH.

ELECTRODIATERMOCOAGULACION: La técnica en cuestión comprende la destrucción física de la fase precancerosa por medio de calor. Para la destrucción de la superficie del cuello uterino y de las glándulas profundas se utilizan electrodos de agujas y esferas. La experiencia de 15 años del Dr. William Chanen en Australia muestra erradicación de la lesión precancerosa en 97.3% de los casos. El inconveniente principal es que requiere anestesia general, produce secreción sanguinolenta durante 4 semanas y ocasionalmente infección y estenosis del orificio cervical.

CRIOCIRUGIA: Comprende el congelamiento del tejido por medio de la expansión de un gas previamente comprimido que se hace llegar a la lesión por una Unidad a manera de pistola con puntas de sonda intercambiable.

Los gases usados en Criocirugía son el Nitrógeno, Dióxido de Carbono, Freon 22 y Oxido nitroso; los cuáles tienen una temperatura de congelación por debajo de los -75 C.

La técnica incluye la firme aplicación de la sonda directamente a la superficie con la formación de un anillo de hielo de 4 mm alrededor de la periferia de la sonda.

Los mecanismos descritos para explicar los efectos destructivos de la crioterapia son:

1. Deshidratación y concentraciones tóxicas de electrolitos debidos a la remoción del agua de solución.
2. Cristalización con ruptura de las membranas celulares.
3. Desnaturalización de las proteínas de la membrana celular.
4. Choque térmico
5. Estasis vascular.

Varia técnicas de aplicación de crioterapia se han usado en los últimos 40 años que incluyen Congelación única por 3 minutos, 7 minutos con repetición de la aplicación 6 semanas después y congelación-deshielo -congelación de 3 minutos en cada fase, con índices de curación que oscilan entre 27-96%.

Como ventajas del método se citan el uso en pacientes ambulatorios ya que no requiere anestesia, el bajo costo del tratamiento comparado con otros métodos y escasos o nulos efectos sobre la fertilidad.

Como desventajas: durante la aplicación la paciente puede presentar vahído y mínimos cólicos abdominales, produce escurrimiento transvaginal importante de secreción acuosa que se prolonga por dos a tres semanas y puede haber exacerbación de alguna infección pélvica intercurrente.

LASERTERAPIA: El Laser transforma energía como calor, la luz o la electricidad en energía radiante, con una longitud de onda específica, que depende del tipo de Laser. Por ejemplo el Laser de Dióxido de carbono produce energía con longitud de onda de 10.6 μm que es la porción infraroja del espectro invisible para el ojo humano. Dicha energía por un sistema de espejos y lentes puede enfocarse en una zona específica de 1.5 a 2 mm de diámetro y el foco laser libera enorme cantidad de energía. Cualquier tejido en el foco laser es vaporizado con la rapidez de la luz. Para visión directa del operador el propio Laser se une al colposcopio.

Las ventajas son que la cicatrización es más rápida ya que no destruye los tejidos vecinos, la remodelación de la unión escamocilíndrica es adecuada y el conducto endocervical es accesible.

Tiene un índice elevado de curación primaria en límites de 95%. Las desventajas son alto costo, entrenamiento adecuado y gran experiencia del operador, en ocasiones requiere anestesia general y puede producir hemorragia postoperatoria hasta 2 semanas después. Al parecer no hay complicaciones en nuevos embarazos en las mujeres tratadas.

OBJETIVO:

Identificar entre los diferentes métodos de tratamiento el que sea más adecuado, valorando grado de eficacia, accesibilidad al método, tolerancia, costo-beneficio y efectos colaterales.

Por la disponibilidad en el servicio se consideran inicialmente criocirugía y laserterapia.

MATERIAL, METODOS Y PACIENTES:

PACIENTES: La gran mayoría de las pacientes fueron seleccionadas de las que habían sido diagnosticadas en el estudio preliminar. También se incluyeron algunas pacientes a las cuáles se les había hecho el diagnóstico en la consulta diaria de Colposcopia-Criocirugía y Laserterapia independientes del estudio antes mencionado.

Las pacientes debían reunir los siguientes criterios de inclusión:

Dar su consentimiento del protocolo de estudio que incluía la realización del tratamiento (Criocirugía o laserterapia) y toma de biopsia de control con un mínimo de 4 meses posterior a la aplicación del mismo.

Tener todas una citología, Colposcopia satisfactoria con límites de la lesión visibles y biopsias previas que indicaran la presencia de infección por VPH y NIC o NIVU asociados a VPH; excluyendo así un cáncer invasor.

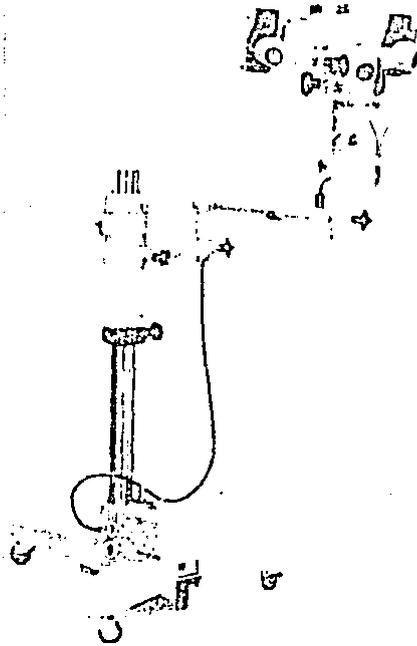
Los criterios de exclusión fueron:

Pacientes que tuvieran lesiones que colposcópicamente penetraran en canal endocervical (a las cuáles se les tomó legrado endocervical y se incluyeron en otro protocolo de manejo).

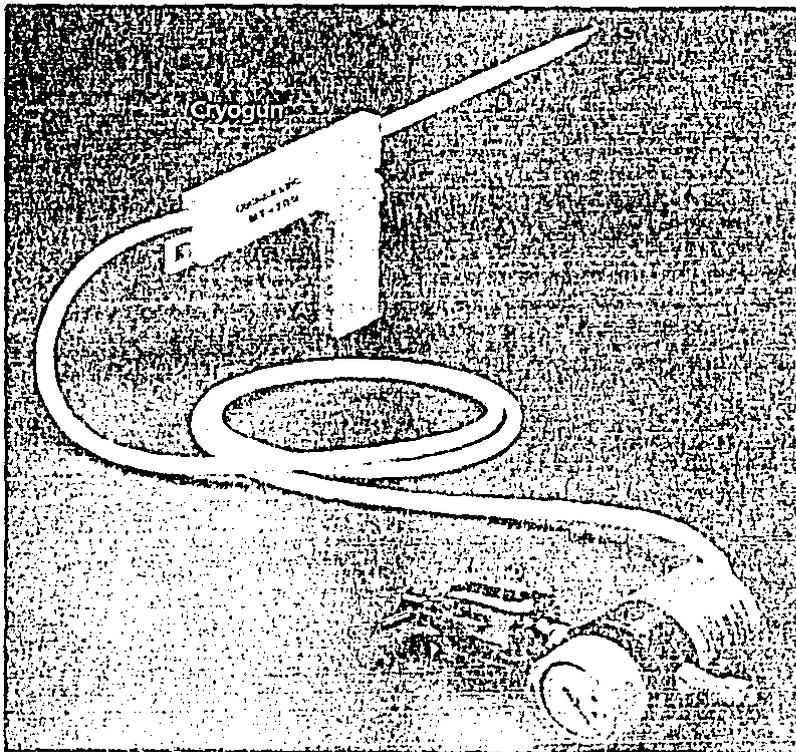
Escasa o nula colaboración de la pareja sexual.

Abandono por parte de la paciente.

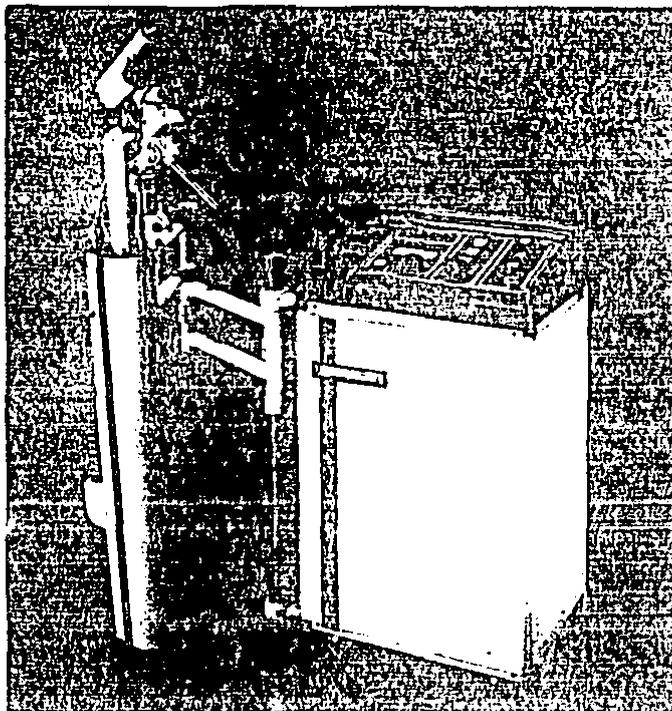
MATERIAL: Se uso un colposcopio de la marca Zeiss de 40 aumentos provistos de filtros de color verde y 2 intensidades de Luz. Pinzas de biopsia Articuladas y Sacabocadas.



Pistola de criocirugia: Marca Cryomedics, INC. MT 700 conectada a un cilindro de Oxido nitroso a presion. Sondas con puntas Planas, Conicas y cilindricas intercambiables (de plata).



Laser: Laser de CO₂ Sharplan 721 con colposcopio integrado.



METODO:

La criocirugía se lleva a cabo de la siguiente manera:

Cervix: Congelación-Deshielo-Congelación, 3 minutos en cada fase con halo de hielo de 4-5 mm. Un sólo ciclo de tratamiento. Se uso sonda con punta plana de 2 cm. de diámetro.

Vulva: Aplicaciones de 3 minutos. En lesiones extensas aplicaciones múltiples que en ocasiones fueron sobrepuestas. Un sólo ciclo de tratamiento.

Se uso sonda con punta cilíndrica para mejor adaptación a horquilla y labios menores. Halo de hielo de 4 mm, aproximadamente.

Se realizó Laserterapia como se indica a continuación:

Cervix: Vaporización de un cilindro plano con una profundidad de aproximadamente 6 mm. (cráter), con un diámetro lateral que se estableció según la amplitud de la lesión a destruirse, siempre con ablacion de la zona de transformación.

Vulva: Vaporización de 1-3 mm. de profundidad por debajo de la -

piel o las superficies mucosas guiados por el colposcopio y las características acetoblancas de las lesiones al agregar ácido acético.

La densidad de potencia para NIC fue de 750-2000 Vatios/cm².

La densidad de potencia para Vulva fue de 350-1000 Vatios/cm².

A todas las pacientes se les dieron indicaciones de acudir a urgencias en caso de complicaciones inmediatas, se les revisó colposcópicamente a las 6 semanas conjuntamente con su pareja sexual, durante éste período se suspendieron las relaciones sexuales permitiéndoseles posteriormente si estaban asintomáticas con preservativos.

RESULTADOS:

Se completo un grupo de 52 pacientes. En 20 pacientes coexistieron lesiones tanto cervicales como vulvares. Hubo 16 pacientes con lesiones cervicales exclusivamente y 16 pacientes sólo con lesiones vulvares.

Debido a la escasa frecuencia no se consideraron lesiones vaginales.

Se formaron 2 grupos de pacientes:

36 Lesiones cervicales (Cuadro I)

C E R V I X	LESION	# DE PACIENTES
		Condiloma
	NIC I	8
	NIC II	8
	NIC III	6
	TOTAL	36

De los cuales a 16 se les practicó Criocirugía y 20 Laserterapia. (Cuadro II)

C E R V I X	CRIOTERAPIA			LASERTERAPIA		
	LESION	# TRATADOS	FALLAS	# TRATADOS	FALLAS	
			# %		# %	
	Condiloma	6	1 16.6	8	2 25	
	NIC I	2	0 -	6	0 -	
	NIC II	4	0 -	4	0 -	
	NIC III	4	1 25	2	0 -	
	TOTAL	16	2 12.5	20	2 10	

36 Lesiones vulvares (Cuadro III)

	LESION	# PACIENTES
V	Condiloma	32
U	NIVU I	4
L	NIVU II	0
V	NIVU III	0
A		
TOTAL		36

De los cuales a 22 se les practicó criocirugía y 14 Laserterapia (Cuadro IV)

c. v. o.

	CRIOterapia			LASERterapia			
	LESION	# TRATADOS	FALLAS		# TRATADOS	FALLAS	
			#	%		#	%
V	Condiloma	20	14	70	12	4	33.3
U	NIVU I	2	2	100	2	2	100
L	NIVU II	0	-	-	0	-	-
V	NIVU III	0	-	-	0	-	-
A							
TOTAL		22	16	72.7	14	6	42.8

El índice de curación con criocirugía para las lesiones cervicales fue de 87.5 % mientras que con laser fue de 90.0 %.

El índice de curación con criocirugía para las lesiones vulvares fue de 27.3 % mientras que con laserterapia fue de 57.2 %.

Doce pacientes tratadas con Criocirugía cervical presentaron secreción acuosa durante 2 semanas; un paciente tratada con Criocirugía vulvar presento edema intenso con secreción amarilla fétida abundante al segundo día posttratamiento que requirio internamiento y aplicación intravenosa de antimicrobianos.

No hubo complicaciones con laserterapia. No se valoran efectos sobre la fertilidad futura.

DISCUSION:

En lo que se refiere a los resultados obtenidos con Criocirugía y Laserterapia de las lesiones de las lesiones cervicales -

consideramos que si bien estan por debajo de los resultados obtenidos en grandes series son aceptables ya que oscilan al rededor del 90 % para ambos métodos que significa un alto índice en precisamente la zona donde por existir un epitelio de cambio constante ocurre con mayor frecuencia la progresion hacia la enfermedad invasora.

Con relacion a la Vulva, a pesar de que las lesiones precursoras no presentan una rápida progresión hacia la invasión los resultados son preocupantes, porque como ya se indica en nuestro estudio preeliminar o tenemos un problema de salud social o un error diagnóstico que persiste aún en el control posttratamiento.

Lo anterior nos lleva a hacer las siguientes consideraciones:

Las alteraciones epiteliales y celulares como collocitosis y atipias nucleares son muy sutiles lo que se prestaria a confusion en un servicio de patologia donde las muestras son revisadas por distintos patologos.

La vulva por su ubicación esta expuesta a estímulos mecánicos, físicos y químicos que producen hiperplasia y edema por inflamación crónica que vendrían a complicar más el problema diagnóstico tanto colposcópico (la gran mayoría de las pacientes estudiadas presentaron lesiones acetoblancas vulvares aún después de realizado el tratamiento) como Histológico.

A falta del método de Hibridización molecular para comprobar si los cambios histológicos corresponden a la presencia de material viral deberían tratarse sólo a aquellas pacientes sintomaticas, que presentaran lesiones colposcópicas evidentes o con diagnóstico histológico de condilomatosis con Atipias (NIC, NIVA, NIVU y aún NIPE), reservando para observación citológica, colposcópica e histológica los pacientes con condiloma ordinario.

CONCLUSIONES:

La criocirugía es un método eficaz, bien tolerado, poco costoso y accesible para el tratamiento de las lesiones precursoras cervicales asociadas a VPH.

El laser presenta mayor efectividad tanto para las lesiones cervicales como vulvares y menos efectos colaterales con el inconveniente de su costo y adquisición previa de gran experiencia para su manejo.

El diagnóstico histológico debe complementarse con hibridación molecular.

B I B L I O G R A F I A

- Townsend D; Richart R; Cryotherapy and Carbon Dioxide Laser - Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia; A Controlled-Comparison. *Obstet Gynecol* 61:75, 1983.

- Ferenczy A: Comparison of 5 Fluoracil and CO₂ Laser for treatment of Vaginal Condilomata. *Obstet Gynecol* 64:773, 1984.

- Kaufman R; Irwin J; The Cryosurgical Therapy of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Am J. Obstet Gynecol.* 131:381, 1978.

- Walten L; Cryosurgery for the treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia During the reproductive years. *Obstet Gynecol* 55:353, 1980.

- Micha J; Silva O; Condiloma acuminado e infecciones relacionadas con VPH. *Infectología, Año 6, No. 11 Noviembre 1986.*

- Figge D; Creasman W; Cryotherapy in the treatment of cervical Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol* 62:353, 1983.

- Ferenczy, A : Treating Genital Condyloma During pregnancy with Carbon Dioxide Laser. *Amer. J. Obstet Gynecol* 148: 9-12, 1984.

- Wright V; Laser Cylindrical Excision To replace Conization. - *Am J Obstet Gynecol*; 150: 704-9, 1984.

- Vesterines E; Meyer B; Topical Treatment of Flat Vaginal Condyloma with Human Leukocyt Interferon. *Obstet Gynecol*, 64: 535 1984.

- Reid R; Temple G; Sexually Transmitted Papillomaviral Infections, *Am J Obstet Gynecol*; 156:212-22, 1987.

- Kenneth D; Role of Endocervical Curettage in Colposcopy. *Obstet Gynecol* 65:102, 1985

- Wagner D. Ikenberg H. Identification of Human Papillomavirus in Cervical Smears By Deoxiribonucleic Acid in situ Hybridization. *Obstet Gynecol* 64:767, 1984.

- Reid. R: A Practical Guide To Laser Safety. *Colposcopy Gynecol Laser Surgery* 2:121-132, 1986.

- Ferenczy A. Cryosurgery and CO₂ Laser therapy in the prevention of Cervical Cancer. *Infections in Surgery*. Octobre 1985.

- Ferenczy A. Using the Laser to treat vulvar condylomata acuminata and intraepidermal neoplasia. *The Canadian Medical association journal* Vol 128, Enero 1983.

- Ferenczy A. Evaluation and Management of Male Partners of Condyloma Patients. *Colposcopy and Gynecologic Laser Surgery* ; 2: 15, 1986.

- Reid R. Symposium on cervical neoplasia. V Carbon dioxide laser ablation. *Colposcopy Gynecol Laser Surg* 1: 291-297, 1984.

- Krebs HB: Prophylactic topical 5 fluorouracil following treatment of human papillomavirus-associated lesions of the vulva and vagina. *Obstet Gynecol* 68:837-841, 1986.

- Gall SA, Hughes CE, et al : Efficacy of human lymphoblastoid interferon in the therapy of resistant condyloma acuminata. *Obstet Gynecol* 67:643, 1986.

- Roy M: How to treat patients with condyloma. *Contemp Obstet-Gynecol* 20:185, 1982.