

11217

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado
Hospital General Dr. Gonzalo Castañeda

38
2ej



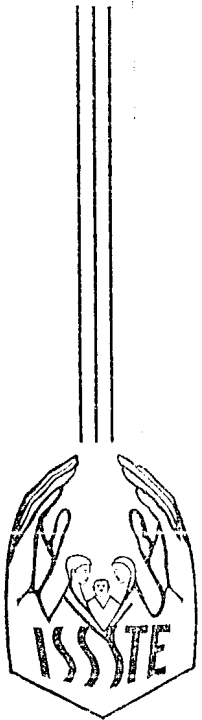
ESTUDIO COMPARATIVO CON TRATAMIENTO DE
5-FLUOROURACILO EN PACIENTES CON VIRUS
DEL PAPILOMA HUMANO (HPV) Y CRIOTERAPIA

Tesis de Posgrado

Que para obtener el título de
especialista en:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P r e s e n t a :

Dr. Manuel Chávez Castañeda



México, D. F.

Noviembre de 1994

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

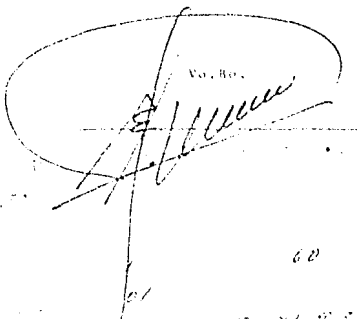
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

DR. LUIS BAYARDI PETRICCIOLI
Coordinador del Servicio de
Gineco-Obstetricia y profes-
sor titular de la especiali-
dad.

Vo.Bo.


DR. EFRAIN PALACIOS QUINTERO
Coordinador de Enseñanza e -
Investigación del Hospital -
General "Dr. Genzalo Castañe-
da".

Vo.Bo.


60

15-XI-93

DR. MANUEL CENICEROS MALDONADO
Médico adscrito del Servicio de
Gineco-Obstetricia, encargado -
del Servicio de Colposcopia y -
ASESOR DE TESIS.

Vo.Bo.


DR. ALFREDO ALANIE SANCHEZ
Jefe de Quirófano del Servi-
cio de Gineco-Obstetricia y
Coordinador de Tesis.

Vo.Bo.


DEDICO ESTA TESIS CON GRAN CARIÑO:

A MIS QUERIDOS PADRES:

MI más profundo agradecimiento por sus sacrificios para lograr la culminación de mi carrera de especialidad.

A MIS HERMANOS:

Por su apoyo y comprensión.

A MI ESPOSA:

Por su paciencia, amor y apoyo moral.

A MIS HIJOS:

Porque son el real motivo para lograr realizar mi carrera de especialidad.

Al más sincero agradecimiento al
Dr. LUIS BAYARDI ORTIZ PETRICCIOLI
Por su gran calidad humana y porque en base a
su gran experiencia me dió enseñanza.

EL DR. JESUS CARMONA REDIN
Porque gracias a sus enseñanzas y a su bién proyectada
disciplina supo imponer un orden.

EL Dr. SUSANO GOMEZ
Porque a parte de sus enseñanzas supo ser un
gran amigo.

EL Dr. JUAN FCO. RAMIREZ ROLDAN
Por sus enseñanzas, consejos e imponer gran
respeto entre los compañeros.

¡ CADA UNO DE LOS ADSCRITOS DEL SERVICIO DE GINECO-OBSTETRICIA:
Por su comprensión, enseñanza y paciencia.

¡ TODOS MIS COMPAÑEROS RESIDENTES Y ENFERMERAS
Gracias.

I N D I C E

	Págs.
AGRADECIMIENTOS	2
INDICE	4
RESUMEN ESPAÑOL	5
RESUMEN INGLÉS	6
INTRODUCCION	7
JUSTIFICACION	13
HIPOTESIS	14
OBJETIVOS	14
MATERIAL Y METODOS	15
RESULTADOS	17
CONCLUSIONES	25
DISCUSION	27
BIBLIOGRAFIA	28

RESUMEN

Se seleccionaron 50 pacientes femeninos derechohabientes - del Hospital "Dr. Gonzalo Castañeda" en el servicio de colposcopia, con un rango de edad entre 25 y 40 años con diagnóstico de virus - del papiloma humano en cérvix uterino. 25 tratadas previamente con Crioterapia y 25 sin tratamiento previo alguno. Se realizaron 10 inbrocaciones en cérvix (3-5 G.) de 5-Fluorouracilo una vez por semana previo estudio colposcópico; Papanicolaou y biopsia dirigida al final del tratamiento.

De las 50 pacientes tratadas con 5-FU 34 (68%) se curaron, 16 (32%) no se curaron. De las 25 pacientes con Crioterapia 20 - (80%) se curaron, y 5 (20%) no se curaron. De las 25 pacientes - sin Crioterapia previa o tratamiento alguno, 14 (56%) se curaron y 11 (44%) no se curaron.

Concluimos que el 5-FU tópico es efectivo en HPV de cérvix uterino, presentando mayor eficacia, en relación a estos estudios, las tratadas previamente con Crioterapia; y que para obtener resultados más óptimos, probablemente, se necesitan más pacientes.

S U M M A R Y :

It was selected from "Dr. Gonzalo Castañeda" Hospital 50 - females patients, in Colposcopy Service, With the age between 25 - and 40 year old with Human papillomavirus of the uterine cervical-prognosis. 25 treated previously with Cryotherapy and 25 patients with out any previous treatment. Rated ten apply into - cervical (3-5 g) of 5-Fluorouracil oncetime a week with previus col - poscopic studies; Papanicolaou and biopsy to direct to the and - from the treatment.

Of the 50 patients treated with 5-FU, 34 (68%) were cured - an 16 (32%) were not. Of the 25 patients Cryotherapy 20 (80%) - were cured and 5 (20%) were not. Of the 25 patients with out Cry - therapy previous or some treatments, 14 (56%) were cure and 11 - (44%) were not.

We conclude that the 5-FU topic is effective in HPV of - uterine cervical, to presented the major efficiency in relation of this study, the Cryotherapy previous treatment; and that for to ob - tain result more beste, to probability, we need more patients.

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

Las verrugas genitales ya se conocían desde la antigüedad - siendo llamadas condilomas o higos. Dándoles una etiología por - causas inespecíficas como suciedad, secreciones genitales, siendo - hasta 1949 cuando se demostró su etiología viral, mediante micros- copia electrónica. Y en 1954 se afirmó su transmisión sexual por Barret y Cois. (6-12).

El virus del papiloma humano representa un grupo complejo de pequeños virus nucleares de DNA que pertenecen al género "A" - (6). El HPV aparece con mayor frecuencia en personas sexualmente- activas más frecuente en raza blanca, promiscuidad sexual, embara- zo, uso de anticonceptivos orales, hábitos de fumar, estado socioe- cónomico bajo, asombrga, mala higiene de genitales externos postcoi- tales y/o compañeros no circuncidados parece ser de gran importan- cia en una población con alta prevalencia de infección por HPV y - cáncer genital (6-21).

Se ha demostrado que 60 a 66% de los compañeros sexuales - de personas con verrugas genitales los desarrollan después de un periodo de incubación de tres meses (tres semanas a ocho meses) co- mo promedio (18).

Sin tratamiento las infecciones por HPV pueden persistir -

sin cambios, crecer o involucionar espontáneamente (6).

A la fecha se han identificado más de 65 subtipos de HPV.- Los condilomas acuminados, (exofíticos del tracto genital) son causados por los tipos 6 y 11 y proporcionan un medio favorable para el desarrollo de las lesiones premalignas (displasias) o infección por virus de alto riesgo como son el HPV16, 18, 31, 35 entre otros. - La mayor parte de infección por HPV son subclínicas (18). La infección por HPV puede ser detectada por citología, colposcopia, - examen histopatológico, biopsia dirigida o inmunocitoquímica.

El ácido ribonucleico marcado con fósforo 32 se usa para los HPV tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33 y 35 (7).

El informe del citopatólogo debe señalar si encontró coilocitos, disqueratosis, (Patognomónicos). (11, 13, 20)

Hay otras características diagnósticas en el frotis citológico, que suelen relacionarse con una infección por HPV, aunque no son patognomónicos. Entre ellas está la presencia de dos o más núcleos de queratohialina, paraqueratosis e hiperqueratosis, aumentando la sensibilidad de esta prueba (14, 16).

Se ve frecuentemente en asociación con infección con HPV - las bacterias cocoides, clamidia tracomatis, virus de herpes sim--

ple y tricomonas vaginales (15).

Los aspectos colposc6picos at6picos se subdividen en los que afecta el epitelio y los que afectan los vasos subyacentes. Los primeros incluyen el epitelio acetoblancos, observ6ndose al aplicar 6cido ac6tico al 5% al c6rvix; y leucoplasia que es un color blanco por exceso de formaci6n de queratina en las capas superficiales produciendo una lesi6n captada a simple vista. Los cambios vasculares incluyen puntillado, mosaico y vasos at6picos (17, 18, 19, 20).

Entre los tratamientos para el HPV del c6rvix uterino tenemos al 5-FLUOROURACILO, el cual se ha destacado como una clase nueva de compuesto inhibidos tumoral desde 1957. La administraci6n t6pica de 5-FU y otros agentes citost6ticos para tratar lesiones precancerosas y neoplasias superficialmente invasoras en piel y mucosa, fue muy estudiada por Klein y otros durante el decenio 1960- (6).

El 5-FU t6pico ha sido utilizado para tratar enfermedades ginecol6gicas durante los 6ltimos 20 a6os.

Aunque el 5-FU se ha usado para tratar condilomas de pene, ano y uretra desde hace m6s de quince a6os su uso para condilomas valvares y vaginales no se se6al6 en forma significativa sino hasta 1984.

La experiencia ha demostrado que el 5-FU da mejor resultado y es bien tolerado en el tratamiento de neoplasia intraepitelial vaginal y condilomas vaginales, con cifras señaladas en recesión de más del 80%, y en vulva 50 a 75%.

El 5-FU es un análogo de pirimidina fluorado que compete por la timidilato sintetasa e impide así la síntesis de DNA y la división celular. (6)

También puede impedir la síntesis de RNA, ya que compete con enzimas de uracilo activas y evita la incorporación de uracilo al ácido.

Cuando se incorpora al RNA, el 5-FU causa la producción de proteínas falsas, que originan pérdida de la función celular y tal vez una mayor detección y respuesta inmunitaria a las proteínas extrañas de la pared celular. La reacción de hipersensibilidad tardía resultante puede aumentar los efectos citotóxicos de 5-FU.

El 5-FU se absorbe fácilmente de la superficie lisa en las mucosas, la cantidad (7.5 a 15 mg.) presente en las dosis tópica usual de 1.5 a 5 g. de la crema al 5%. El principal efecto secundario es la molestia local por la quimioinflamación. El 5-FU en mucosa puede causar extensas erosiones epiteliales con solo una o dos aplicaciones. Hipersensibilidad aguda en 1 a 2% de los casos.

Preparados disponibles para Ginecología; crema al 5% con base hidrófila presente en el comercio en tubos de 25 g. (crema - EFUDIX Roche Laboratorios). (1, 2, 3, 4, 5, 6)

También se dispone de la CRIOTERAPIA para el HPV de cérvix, entre otros, la cual consiste en la destrucción térmica con nitrógeno líquido, CO2 sólido o instrumentos metálicos enfriados con óxido nitroso, se realiza de manera conveniente en el consultorio.

No suele requerirse de anestesia local o general.

Hay poco control de la profundidad y la formación de tejido cicatrizal puede ser problema.

El tiempo de exposición del óxido nitroso es de 6 minutos pudiendo también aplicarse 3 minutos, descansar 5 minutos y aplicar nuevamente por 3 minutos (6).

Se han obtenido resultados de curación con tratamiento de crioterapia y Laser-CO2 (con Laser-CO2 49 de 77 pacientes 63.6%) y (con Crioterapia 22 de 42 pacientes 52.4%) (21).

En un estudio realizado en 20 pacientes con lesiones con HPV asociadas en vagina y cérvix fueron tratadas con CO2 Laser seguidas por ocho semanas con 5-FU tópico obteniéndose resultados óptimos 85% (15 de 17) presentaron biopsia vaginal normal, y 59% (10

de 17) biopsia cervical normal. Los fracasos fueron los subtipos- 16,18,31,35 y 51. (8)

La energía laser del dióxido de carbono es grandemente absorbida por la célula, por el agua intracelular que es instantáneamente vaporizada. El material resultante son desechos celulares - parcial o totalmente termocoagulados (10).

En otros protocolos se han obtenido resultados satisfactorios con el INTERFERON eligiendo el consensus y el alfa 2a presentando curación 21 de 49 pacientes. (9)

En otros estudios recientes efectuados con tratamiento con crioterapia en VEV cervical se han obtenido resultados satisfactorios de curación en 46 pacientes de 51 seguidas a seis meses posterior al tratamiento con crioterapia. (22)

J U S T I F I C A C I O N

La justificación de realizar este estudio, es saber la eficacia del 5-FLUOROURACILO EN PACIENTES FEMENINOS con infección de HPV en cérvix uterino (25 pacientes con crioterapia previa y 25 pacientes sin crioterapia previa).

Como es sabido en estudios hechos, el 5-FU tópico es efectivo en otras áreas genitales de la mujer, como vagina y vulva, no encontrándose protocolos de tratamiento de 5-FU en cérvix, solo en forma concomitante con otros tratamientos.

Por lo antes descrito el tratamiento con 5-FU tópico en pacientes con herpes papiloma virus (HPV) en cérvix uterino será efectivo en el tratamiento del (HPV), siendo de aplicación fácil, rápido en la consulta externa. No requiriendo de hospitalización, con bajo costo y con buenos resultados a corto plazo. Y debido que es un problema de salud pública y que teniendo en cuenta la alta incidencia que se reporta a nivel mundial se decidió aplicar 5-FU.

H I P O T E S I S :

El 5-FLUOROUACILO es un medicamento inhibidor tumoral por su acción inhibidora en la síntesis del DNA y del RNA, así como acción inmunestimulante por lo que debe de brindar resultados satisfactorios en el tratamiento para la infección de herpes papiloma virus (HPV) en cérvix.

O B J E T I V O S :

OBJETIVO GENERAL:

Demostrar la efectividad del 5-Fluorouacilo para erradicar el virus del papiloma humano del cérvix uterino en pacientes derechohabientes del hospital "Dr. Gonzalo Castañeda", en el servicio de colposcopia tratadas previamente con crioterapia comparándolas con las que no han recibido tratamiento previo alguno.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Para conocer el resultado de la eficacia en el tratamiento con 5-Fluorouacilo en la infección del virus del papiloma humano nivel del cérvix uterino.

Integrar un protocolo específico en el tratamiento para la infección del HPV con el manejo de 5-FU en cérvix uterino. Y que el 5-Fluorouacilo es otra alternativa en el tratamiento en la infección de HPV

MATERIAL Y METODOS :

Se efectuó un estudio prospectivo, comparativo seleccionando 50 pacientes femeninas derechohabientes del Hospital general "Dr. Gonzalo Castañeda" en el servicio de colposcopia, con un rango de edad entre 25 y 40 años con diagnóstico de HPV en cérvix uterino. 25 tratadas previamente con crioterapia y 25 pacientes sin tratamiento previo alguno. Se realizó 10 inbrocaciones en cérvix (3 a 5 granos) de 5-FU una vez por semana previo estudio colposcópico; con papanicolaos de control y biopsia dirigida al final del tratamiento.

El material utilizado fue: Mesa de exploración ginecológica con pierneras, luz, banco giratorio, espejo vaginal de Graves, guantes de látex, pinzas de Forester, gasas, algodón, solución de lugól, ácido acético al 5%, pinza de biopsia, recipientes, laminillas y fijador, crema 5-FU (EFUDIX), pasta de lassar en caso de quemadura, equipo de Colposcopia marca WOLF, sol benzal.

Técnica.- Se colocó a la paciente en posición de litotomía, se colocó espejo vaginal de Graves sin lubricante, aseó de cérvix con sol de benzal, aplicamos ácido acético al 5% por 3 minutos y observamos al colposcopio aplicando posteriormente el 5-FU tópico. Previamente el aseó del cérvix se tomaron los papanicolaos (endo y ectocervix).

Para la toma de biopsia de cérvix se aplicó solución de Iodol y se tomó en forma dirigida. El 5-FU se aplicó con isoposendo y ectocervix llegando hasta fondos de saco.

Al esposo de la paciente se indicó también el 5-FU tópico en pene (glande y uretra), aplicándoseles algunos en el servicio de colposcopia con la ayuda de isopos, otros preferían aplicárseles en su domicilio, se desconocen los resultados, la mayoría ya no se presentaron.

Es importante puntualizar que algunos esposos de las pacientes se les realizó estudio colposcópico citándoseles posteriormente para PAP los cuales ya no acudieron, mas sin embargo, se le indicó la aplicación del 5-FU tópico por diez aplicaciones con intervalo de siete días cada una. Como ya se mencionó se desconocen los resultados del tratamiento.

También se les indicó el uso de preservativo (condón) durante el tratamiento del 5-FU tópico.

Es también importante mencionar que se les indicó a todos los pacientes presentarse a cualquier hora al servicio de urgencias en caso de presentar irritación importante en el sitio de aplicación del 5-FU, para su tratamiento antiinflamatorio inmediato.

Fuente.- La cédula de recolección de datos de las pacientes de este estudio fue tomada de febrero 92 - abril 93.

R E S U L T A D O S :

Del grupo de pacientes tratadas con 5-FU (50), presentaron curación 34 que corresponde al 68%. (fig. 5).

Como ya se mencionó previamente se clasificaron en 2 grupos:

Grupo 1.- 25 pacientes sin crioterapia previa de las cuales presentaron curación 14 (56%); y 11 (44%) no se curaron (fig. 1, 1a, 5b).

Grupo 2.- 25 pacientes con crioterapia previa de las cuales presentaron curación 20 (80%); y 5 (20%) no se curaron. (fig. 2, 2a, 5a.) (Tabla 1).

La edad media de todas las pacientes fue de 35 años, presentando una moda de 40 años. (fig. 3 y 4).

De las pacientes con crioterapia previa tratadas con 5-FU tópicos dos, (31 y 40 años de edad), presentaron quimioinflamación importante local. Una de ellas la de 31 años de edad se le asoció *Candida Albicans*; y la otra es diabética e hipertensa. Estas pacientes no presentaron curación.

Tabla 1.- Resultado de curación en pacientes con HPV en cérvix uterino, tratados con 5-FU con o sin crioterapia previa.

GRUPOS	PACIENTES	\bar{x} EDAD	CURACION		SIN CURACION	
			No.	%	No.	%
GRUPO 1	25	35 años	14	56	11	44
GRUPO 2	25	35 años	20	80	5	20

Grupo 1.- Sin crioterapia previa.

Grupo 2.- Con crioterapia previa.

Fuente.- La cédula de recolección de datos de las pacientes de este estudio fue tomada en el Servicio de Colposcopia del Hospital General "Dr. Gonzalo Castañeda", de febrero 92 a abril 93.

AUTORES	TRATAMIENTO	PACIENTES	CURACION
Merja Yliskoski 1989 Finlandia	CRIOTERAPIA	42	22 (53.7%)
Winceclaus St. 1988 Londres	CRIOTERAPIA	51	46 (90%)
Merja Yliskoski 1989 Finlandia	LASER	49	27 (36.4%)
Stanley A Gilli 1991 Kentucky	INTERFERON	46	21 (43%)
Michael Brodman 1992 New York	LASER Y 5-FU	17	10 (59%)

Tabla 2.- Resultados de otros autores.

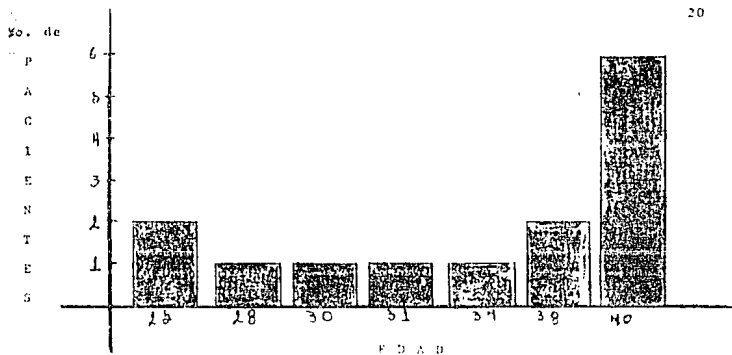


Fig. 1.- Pacientes con HPV en cérvix (14) sin crioterapia previa CURADAS CON 5-FU tópico.

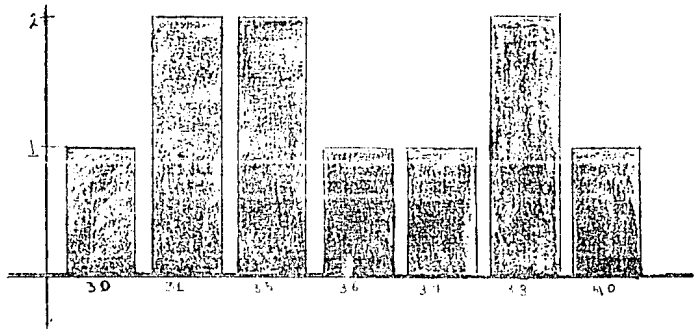


Fig. 1a.- Pacientes con HPV en cérvix (11) sin Crioterapia previa. 50 CURADAS CON 5-FU tópico.

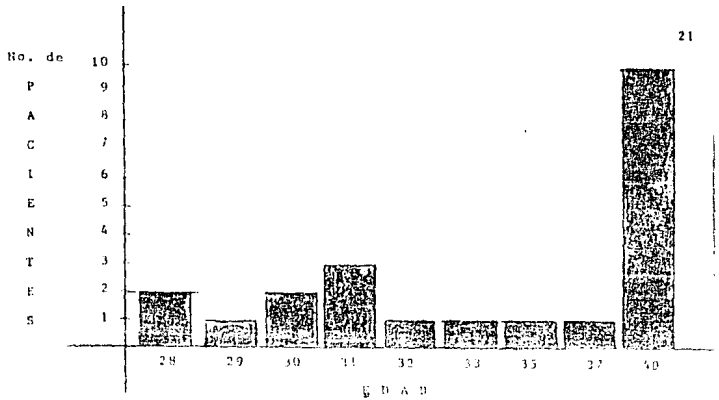


Fig. 2.- Pacientes con HPV en cérvix (20) con crioterapia previa CURADAS CON 5-FU.

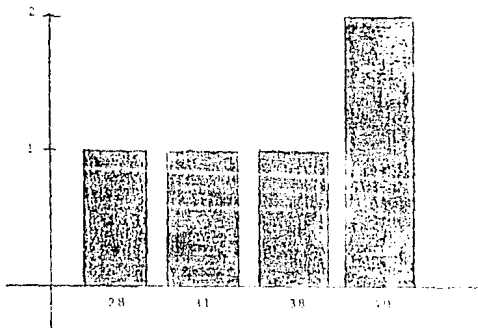
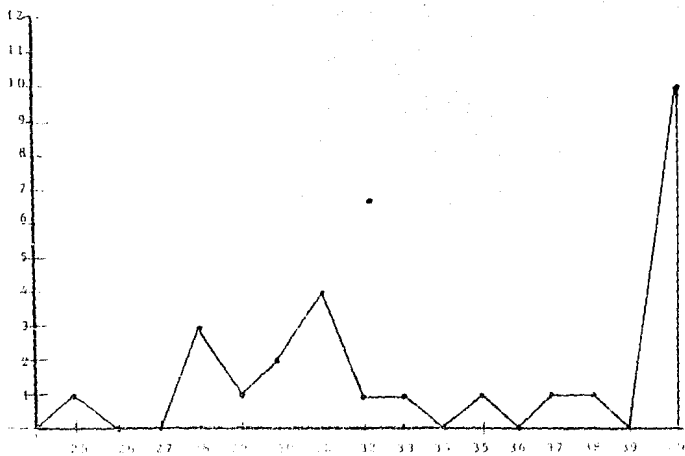


Fig. 2a.- Pacientes con HPV en cérvix (5) con crioterapia previa NO CURADAS CON 5-FU.



DÍAS

Fig. 1.- Pacientes con infección de HPV en cérvix con quimioterapia previa; para tratamiento con 5-FU.

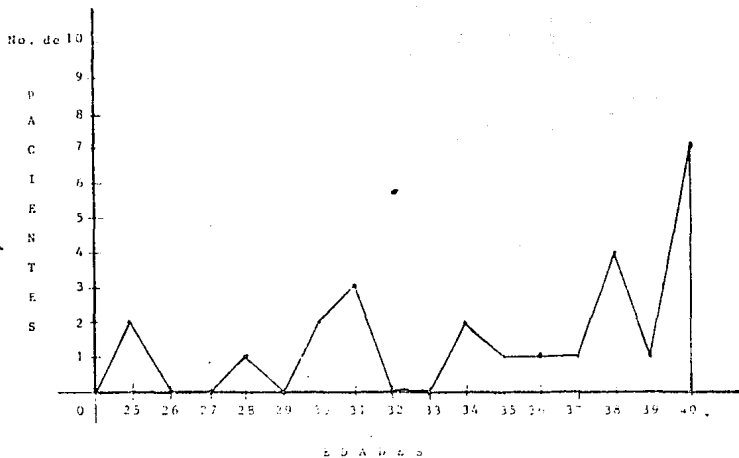


Fig. 4.- Pacientes con infección de HPV en cérvix sin quimioterapia previa, para tratamiento de 5-FU tópico.

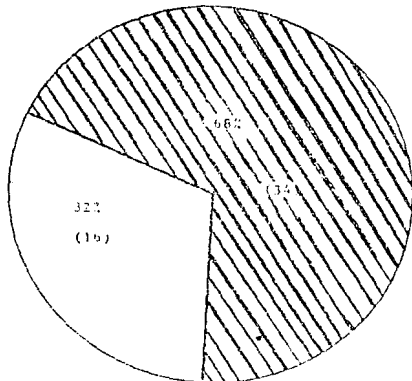


Fig. 5.- Total de pacientes curados con 5-FU

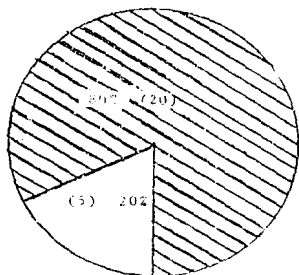
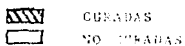


Fig. 5a.- Con crioterapia previa.

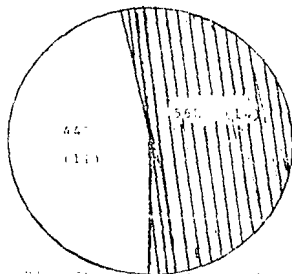
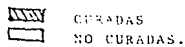
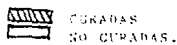


Fig. 5b.- Sin crioterapia previa.



En la infección por HPV como es sabido por la literatura, existen cofactores concomitantes con esta infección como: tabaquismo, anticonceptivos orales, inmunosupresión entre otros. En estas pacientes con HPV cervical tratadas con 5-FU tópico la mayoría presentaron antecedentes de: una sola pareja sexual no circuncidada, cervicovaginitis por tricomonas siendo tratadas previamente a la aplicación del 5-FU; la cantidad de pacientes con tabaquismo positivo fue baja, la mayoría en planificación familiar con métodos orales.

Las dos pacientes que presentaron quimioinflamación importante probablemente se debió a inmunosupresión importante, ya que una de ellas se le asoció, durante el tratamiento, candida albicans vaginal, y la otra es diabética. Y que también pudieran tener algún subtipo de HPV oncogénico, ya que en la literatura se menciona de algunas pacientes no curadas con tratamientos específicos encontrando por hibridación molecular subtipos de HPV con potencial oncogénico con 16-18-31 entre otros. En nuestro medio este tipo de estudios sólo se realizan en 2 instituciones, ya que es caro y se necesita de personal y laboratorios especializados.

D I S C U S I O N :

En base a los resultados obtenidos, hubo un porcentaje de curación con 5-FU tópico satisfactorio (68%); pero nos damos cuenta que la mayor incidencia de curación fue en las pacientes tratadas previamente con Criocirugía (80%) y que el porcentaje pudiera ser mayor si la muestra fuera más alta y se obtuviera mejor control de los contactos.

Por otra parte sería conveniente detectar los subtipos oncogénicos únicamente y tratarlos con 5-FU y Criocirugía u otros tratamientos y ver si en realidad obtenemos buenos resultados pero sería muy difícil ya que como se mencionó antes no tenemos los medios suficientes para detectar estos subtipos (laboratorios y personal especializado).

Por otro lado, es importante que el Patólogo tenga la suficiente capacidad para detectar las características patológicas del HPV u otras alteraciones celulares para no dar falsas positivas o negativas, ya que esto conllevaría errores de tratamiento; claro que como se mencionó previamente, en los subtipos oncogénicos probablemente el tratamiento sería más difícil.

En relación a lo que coniere a la presentación del 5-FU - debería traer un aplicador graduado ya que la dosis es de 1.5-5 gramos. En este estudio la dosis no se calculó exactamente.

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

- 1). Ahmed El-TahtaWy and Walter Wolf
In vivo measurements of intratumoral metabolism, modulation, and pharmacokinetics of 5-fluorouacil, using 19 F nuclear magnetic resonance spectroscopy I. (CANCER RESEARCH 51 5806-5812 november 1, 1991 pág. 5806-11).

- 2). Hans E Krebs, MD Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia With laser and topical 5-FU.
Obstetrics and Gynecology Vol. 73, No. 4 april 1989, pág. 657-60.

- 3). Jean-luc Guerquin-Vern, Francois Leteuvre, Alain C.
Ph dependense 5-FU uptake observed by in vivo 31 P and 19 F - nuclear magnetic resonance spectroscopy.
Cancer research 51, 5770-5773, October 15, 1991.

- 4). Kenneth D.Hitch, Md. Vulvovaginal humano papilloma virus infection: clinical implication and management.
Am J obstet Gynecol 1991; 165: pág. 1183-8.

- 5). Lawrence D.Odom, MD, Leo plouffe, and J. butler, MD.
5-FU exposure during the period of conception: report on two cases. (Am J obstet Gynecol 1990; 163 pág 76-7).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

29

- 6). Ginecología y Obstetricia temas actuales, Interamericana, HPV
VO.. 2/1987 pág. 462-71.
- 7). Pekka Nieminen, Valeria R.X. Soares, MSc, Markky Aho.
Cervical human papillomavirus deoxyribonucleic acid and Cytologic evaluations in gynecologic outpatients.
Am J Obstet Gynecol 1991; 164:1265-9).
- 8). Michael Brodman, Peter Dottino, Frederick Friedman, Jr.
Human Papillomavirus Associated Lesions of the Vagina and Cervix Treatment with a laser and Topical 5-FU.
The journal of reproductive medicine Vol. 37, november 5/may -
1992 pág. 453-6.
- 9). Stanley A. Gall, Lisa Constantine and Boris Koukol.
Therapy of persistent human papillomavirus disease with two different interferon species.
(AM J Obstet Gynecol 1991; 164:130-4)
- 10). Alex Ferenczy, Christine Bergeron, and Ralph M. Richards.
Carbon dioxide laser energy disperses human papilloma virus deoxyribonucleic acid onto treatment fields.
(AM J Obstet Gynecol 1999, 163:1271-4).
- 11). Attila T. Lorincz, Mark H. Schiffman, William J.J.
Temporal associations of human papillomavirus infection with

cervical cytologic abnormalities.

(AM J Obstet Gynecol 1990; 162:645-51).

- 12). Richard Reid, Mitchell Greenberg, Bennett Jenson, MD.,
Sexually transmitted papillomavirus infections.
(AM J Obstet Gynecol 1987; 156:212-22).
- 13). Ross Pagano, William Chanen, Robert M. Rome and Neil R.
The significance of human papillomavirus atypia ('Wart virus-
infection') found alone on cervical cytology screening.
Aust NZ J Obstet Gynecol 1987; 27: 136-39.
- 14). Robert M. Rome, William Chanen and Ross Pagano.
The natural history of human papillomavirus (HPV) atypia of -
the cervix.
Aust NZ J Obstet Gynecol. 1987; 27:287-90.
- 15). Iannettaf, Abulawattergana, Elisabeth Rees.
Screening for cervical dysplasia in department of genitourina-
ry medicine.
Genitourin Med. 1988; 64:255-8.
- 16). J Kinross, C Brown B T Goh.
Managing women with papillomavirus changes in cervical cyto-
logy.
Genitourin Med. 1988; 64:259-62.

- 17). Michele M. Follen, Richard U. Levine, Ellen Carillo.
Colposcopic correlates of cervical papillomavirus infection.
(AM J Obstet Gynecol 1987; 157:809-14).
- 18). Silvia Cecchini, Anna Iossa, Stefano Ciatto, Lucia B.
Routine colposcopic survey of patients with squamous atypia.
The international of Cytology. volume 34 number 6 november-de
cember 1990 pag 778-80.
- 19). Elisabeth Bodin, Magnus Evander, Lars Bjersing.
Detection of human papillomavirus in Women referred for colpos
copy.
Acta Obstet Gynecol Scand 1990; 69:153-59.
- 20). Mark Spitzer, Janet L. Bransma, Ph.D. Bettie Steinberg.
Detection of conditions related to human papillomavirus
Comparison of cytology, colposcopy, histology and hybridizat
The Journal of Reproductive Medicine 1990;35:697-703.
- 21). Merja Yliskoski, Seppo Tuurikoski, Sari Levanen.
Cryotherapy and CO₂-lase vaporization in the treatment of cervical and vag
nal human papillomavirus (HPV) infections.
Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 68:619, 1989
- 22). Wineslaus SJ; Brown C; Goh BT.
Managing women with human papillomavirus changes in cervical cytology.
Geniturin-med; 61 (4); P 259-62, 1988.