

Estudio comparativo de los tratamientos tópicos para las lesiones vulvares por el virus del papiloma humano

Comparative study of the topical treatments for human papilloma virus infection of the vulva

**Silvia Pilar González Rodríguez
Ángel García-Iglesias
Silvia García Valle (1)
Alexandra Henríquez Linares
Luz María Jiménez Losa
Ana Villalba Yarza
Juan Luis Lanchares Pérez**

(1) Licenciada en Farmacia
Universidad de Salamanca

Departamento de Ginecología y Obstetricia
Hospital Clínico Universitario de Salamanca
Paseo de San Vicente 58-182
37007 Salamanca

Correspondencia:

Silvia P. González Rodríguez
Dpto. de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario de Salamanca
Pso. San Vicente 58-182
37007 Salamanca
Tfno. 923291424
Correo-e: silviapgonzalez@yahoo.es



Resumen

Introducción: La infección por papilomavirus, que afecta a diferentes áreas de tracto genital inferior, presenta gran prevalencia en la población femenina en edad fértil, en la cual se ha relacionado con el desarrollo de procesos malignos y premalignos. El objetivo de este estudio es conocer los efectos terapéuticos y adversos que se derivan de la utilización tópica de 5-fluorouracilo e imiquimod en el tratamiento de los papilomas vulvares tanto clínicos como subclínicos. **Método:** Se realizó un estudio cuasiexperimental a 3 años sobre 330 pacientes (198 tratadas con imiquimod y 132 con 5-fluorouracilo) diagnosticadas vulvoscópicamente de padecer lesiones por papilomavirus y cuyo seguimiento incluyó entrevista y exploración vulvoscópica cada 2 semanas o al referir efectos adversos (prurito, ardor, dolor y escozor). **Resultados:** En ambos grupos se apreció que la mayor respuesta al tratamiento se producía en las 4 primeras semanas, sin observarse diferencias significativas entre ellos. Entre los efectos adversos, el grupo tratado con imiquimod presentó prurito como síntoma más frecuente (52,02 %) asociándose al ardor (46,46 %) y al escozor (44,44 %), mientras que en las pacientes tratadas con fluorouracilo predominaron el escozor (46,21 %) y el ardor (44,69%) como prioritarios, así como el dolor con intensidad moderada. **Conclusiones:** Tanto el 5-fluorouracilo como el imiquimod son igualmente efectivos en la resolución de las lesiones vulvares producidas por el virus del papiloma humano, siendo el perfil de seguridad de ambos similar, si bien los efectos locales en el lugar de su aplicación suelen ser más intensos con el 5-fluorouracilo.

Palabras Clave

Imiquimod. 5-fluorouracilo. Virus papiloma humano. HPV

Abstract

Introduction: Infection by papilloma virus, which affects different areas of the lower genital tract, has great prevalence in the female population in fertile age, in which it has been related to the development of malignant and premalignant processes. The objective of this study is to know the therapeutic and adverse effects derived from the topic use of 5-fluorouracil and imiquimod in the treatment of both clinical and subclinical vulvar papillomas. **Method:** A quasi-experimental 3 year study was carried out with 330 patients (198 treated with imiquimod and 132 with 5-fluorouracil) who had been diagnosed vulvoscopically as suffering lesions caused by papillomavirus, and whose follow-up included an interview and a vulvoscopic exploration every two weeks, or in the case of any adverse effects (pruritus, burning sensation, pain or stinging sensation). **Results:** In both groups it was seen that the best response to the treatment was during the first 4 weeks, with no significant differences observed between them. Among the adverse effects the group treated with imiquimod presented pruritus as the most common symptom (52.02%) associated with a burning sensation (46.46%) and stinging sensation (44.44%), while in the patients treated with fluorouracil stinging (46.21) and burning sensation (44.69%) were the predominant effects as well as moderate pain. **Conclusions:** Both 5-fluorouracil and imiquimod are equally effective in the treatment of vulvar lesions caused by the human papilloma virus, the safety profile of both of them being similar, even though the local effects in the application area are usually more intense in the case of 5-fluorouracil.



Key Words

Imiquimod. 5-fluorouracil. Human papilloma virus.

Introducción

Los papilomavirus, que forman un género dentro de la familia *Papoviridae*, son virus de pequeño tamaño y estructura icosaédrica con una capsida compuesta por 72 capsómeros, que encierra un genoma de ADN circular de doble banda (1). Al no disponerse de métodos de cultivo in vitro ni modelos animales, no ha sido posible el estudio de los papilomavirus hasta el advenimiento de las técnicas de biología molecular, que han permitido conocer y comprender la organización genómica y mecanismo de multiplicación de estos virus (2). Es conocido que estos agentes inducen la formación de verrugas (papilomas) en una amplia serie de vertebrados, incluyendo al ser humano, mostrando un gran tropismo celular selectivo, infectando sólo el epitelio escamoso superficial de piel y mucosas, y determinando en ellos la formación de tumores benignos subclínicos y clínicos. Asimismo, en las últimas décadas se ha reconocido su implicación en la aparición del cáncer de cérvix (3, 4). Las infecciones que afectan al cérvix y la vagina suelen ser asintomáticas, mientras las que afectan a la vulva suelen presentar prurito de mayor o menor intensidad. El aumento en los últimos años de la patología cervical, vaginal y vulvar como consecuencia de las infecciones por este agente han desarrollado protocolos con la finalidad de detectar y tratar las lesiones premalignas y malignas que pudiera desarrollar (5), de tal forma que en las localizadas en la vulva y periné, se han utilizado técnicas destructivas como la utilización del Láser de CO₂, criocoagulación, Lletz o tratamientos tópicos locales de tipo farmacológico aplicados sobre los papilomas (6).

El objetivo de este estudio es conocer los efectos terapéuticos y adversos que se pudieran derivar de la utilización tópica del 5-fluorouracilo y del imiquimod en el tratamiento de los papilomas vulvares tanto clínicos como subclínicos.

Métodos

Diseño de la investigación: Estudio analítico cuasiexperimental a 3 años, 2 para la recogida de datos y 1 para evaluar la respuesta al tratamiento. Al grupo A se le prescribió una aplicación cada 48 horas de crema de Imiquimod al 5 %, mientras que al grupo B se le administró 5fluorouracilo a la misma concentración y posología, también en crema, para el tratamiento de los papilomas vulvares. Esta pauta se realizó durante 4 semanas y hasta un máximo de 12 semanas.

Población del estudio: Se trataron un total de 330 pacientes (198 en el grupo A y 132 en el B) diagnosticadas de micropapilomatosis vulvar única o múltiple, de variedad clínica o subclínica, con edades comprendidas entre los 18 y los 44 años. La detección del virus se realizó mediante reacción en cadena de la polimerasa, y del mismo modo se estableció el tipaje en "alto" y "bajo" riesgo. Las pacientes incluidas no habían estado sometidas a otros tipos de tratamiento tópicos ni destructivos locales. Se excluyeron las pacientes que presentaban alteraciones renales o hepáticas significativas, las gestantes o en periodo de lactancia, inmunodeficientes (serología de VIH negativa solicitada en todos los casos) o hipersensibles al fluorouracilo o imiquimod, y las que pudieran estar recibiendo tratamiento tópico con



inmunoterapia o antivirales por vía tópica o sistémica. Las pacientes fueron informadas y autorizaron la inclusión en el estudio.

Procedimiento: Las pacientes habían sido previamente diagnosticadas de micropapilomatosis mediante vulvoscopy después de haber pincelado la vulva con una solución de ácido acético al 5%. Con las imágenes observadas se realizó el correspondiente mapa colposcópico, entregándose a la paciente una copia, para que pudiera realizar la aplicación tópica de los fármacos. La asignación a los grupos de tratamiento fue realizada por las propias pacientes después de haber sido informadas de las características de los fármacos, efectos adversos que pudieran dar lugar, y coste.

Todas las pacientes fueron sometidas a exploración física general y exploración ginecológica que comprendía: exploración vulvar, vulvoscopy, visión del cérvix que comprendía además, citología triple toma, toma de muestra para detectar virus del papiloma y colposcopy. Igualmente, se practicó tacto combinado bimanual complementado con ecografía transvaginal.

Las pacientes incluidas en ambos grupos se sometieron a la misma pauta de tratamiento, consistente en aplicar en zonas señaladas en el mapa vulvoscopy, a días alternos y al acostarse, una capa fina de la crema, sin extenderla fuera de la zona afecta por los papilomas, manteniéndola durante al menos 8 horas. Se prescribió igualmente el lavado con agua y jabón las zonas de aplicación la mañana siguiente a la administración del producto. Se les instó a que acudieran a la consulta cada 2 semanas para valorar, mediante vulvoscopy, la evolución de las lesiones, y se les informó de que en caso de aparecer efectos adversos deberían acudir de inmediato a la consulta. El profesional encargado de realizar las revisiones era el mismo que efectuaba la primera visita, el cual desconocía el tratamiento concreto seguido por cada paciente, la cual era informada en el consentimiento para participación en el estudio de que no debía revelar hasta el final cuál de los fármacos había elegido.

La seguridad se evaluó a través de las comunicaciones sobre efectos adversos referidas durante las visitas a la clínica, efectuando en estos casos estudio hematológico, de coagulación, y de función hepática y renal.

Criterio de eficacia: El criterio en el que se basó la estimación de la muestra estadística, fue el tiempo transcurrido desde la inclusión hasta la desaparición de las lesiones. Se asumió que el riesgo era proporcional al tamaño de la muestra (198 pacientes tratadas con imiquimod y 132 con 5-fluorouracilo), que proporcionó un nivel de confianza del 80% en la detección de riesgos relativos con un rango de 1.84 o mayor ó 0.54 o menor con un nivel de significación del 0.05. El tamaño de la muestra permitía una proporción de abandonos del 21%. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de Fisher, mediante el programa informático SPSS versión 10 implementado para PC.



Resultados

El estudio reclutó finalmente 198 pacientes tratadas con imiquimod y 132 con 5-fluorouracilo. En la comparación de las características de ambos grupos no se observaron diferencias significativas en cuanto a talla, peso ni edad (datos no mostrados).

En la Tabla 1 se describen los principales factores relacionados con la infección por virus papiloma humano (HPV) en los dos grupos. Se puede apreciar con relación a la anticoncepción que el método más empleado en ambos grupos era la anticoncepción hormonal con un 48,44 % para las tratadas con imiquimod y 68,93 % en el grupo del 5- fluorouracilo. La citología del cérvix uterino fue negativa en el primer grupo con un 78,78 % y un 67,42 % en el segundo, presentando el resto de las pacientes alteraciones celulares. Se detectó infección por genotipos de HPV de bajo riesgo en el 93,93 % y 84,09 % de las pacientes, respectivamente, siendo las restantes portadoras de virus de alto riesgo. Los papilomas se localizaron con mayor frecuencia en los labios menores, mientras que la localización menos frecuente fue el borde uretral.

Tabla 1. Estudio descriptivo de la muestra.

Características epidemiológicas y clínico-biológicas más relevantes.

	Imiquimod n= 198	5-Fluorouracilo n= 132
ANTICONCEPCIÓN		
Oral	96 (48.48%)	91 (68.93%)
DIU	7 (3.53%)	4 (3.03%)
Barrera	24 (12.12%)	16 (12.12%)
Ninguna	77 (38.88%)	21 (15.90%)
CITOLOGÍA		
Negativa	156 (78.78%)	89 (67.42%)
CIN I	16 (8.08%)	29 (21.96%)
CIN II	21 (10.60%)	12 (9.09%)
CIN III	5 (2.52%)	2 (1.51%)
TIPAJE HPV		
Alto riesgo	12 (6.06%)	21 (15.90%)
Bajo riesgo	186 (93.93%)	111 (84.09%)
LOCALIZACIÓN		
Labios mayores	13 (6.56%)	21 (15.90%)
Labios Menores	153 (72.27%)	96 (72.72%)
Horquilla vulvar	26 (13.13%)	12 (9.09%)
Periuretral	6 (3.03%)	3 (2.27%)



La Tabla 2 recoge las imágenes observadas por vulvoscopía, predominando las imágenes de micropapilomas en ambos grupos con el 66,16% en las tratadas con imiquimod y el 44,69 % para el grupo del fluorouracilo. Los condilomas clínicos estaban presentes en el 10,60 % y 20,45 % de las pacientes, respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Tabla 2. Clasificación de las lesiones según imágenes vulvoscópias

	Imiquimod	5-Fluorouracilo
Micropapilomas	131 (66.66%)	59 (44.69%)
Pápulas pequeñas	36 (18.18%)	28(21.21%)
Papilomas sesiles	10 (5.05%)	18 (13.63%)
Condilomas clínicos	21(10.60%)	27 (20.45%)
Total	198	132

En la Figura 1 se representa la respuesta al tratamiento de ambos grupos de pacientes estudiadas. Se aprecia que la mayor respuesta al tratamiento se produce en las 4 primeras semanas, siendo a partir de este momento menor la desaparición de los papilomas. No se han observado diferencias significativas en la respuesta de ambos grupos. Los efectos adversos son descritos en la Tabla 3. En el grupo tratado con imiquimod se determina el prurito como síntoma más frecuente (52,02 %) asociándose al ardor (46,46 %) y al escozor (44,44 %) en algunas ocasiones, siendo el dolor menos frecuente. En las pacientes tratadas con fluorouracilo predominan el escozor (46,21 %) y el ardor (44,69%) como prioritarios, así como el dolor con intensidad moderada, siendo el prurito escasamente frecuente. Todas estas diferencias observadas son estadísticamente significativas ($p < 0.05$) y no condicionaron el abandono terapéutico en ningún caso.

Figura 1. Respuesta a ambos tratamientos en función del tiempo

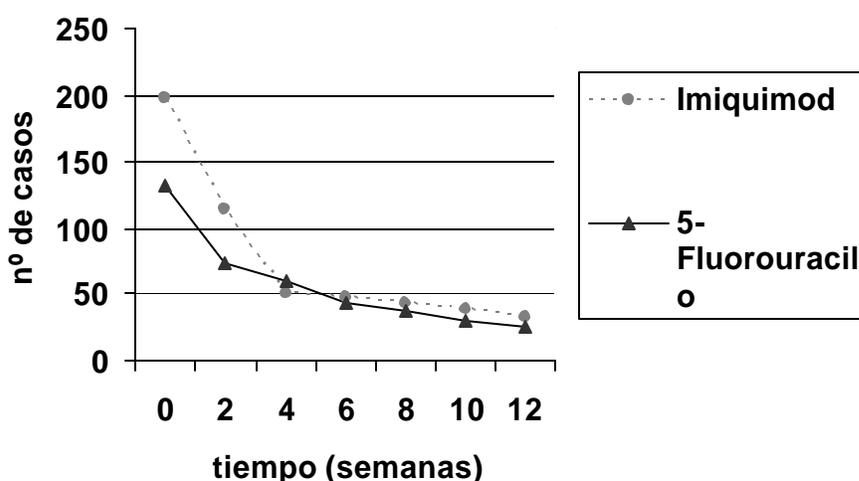


Tabla 3. Incidencia de efectos adversos. Estudio comparativo entre ambos tratamientos

	Imiquimod n= 198	5-Fluorouracilo n= 132
PRURITO		
Ausente	22 (11.11%)	109 (82.57%)
Leve	103 (52.02%)	21 (15.90%)
Moderado	67 (33.83%)	8 (6.06%)
Intenso	6 (3.03%)	0
DOLOR		
Ausente	71 (35.85%)	16 (12.12%)
Leve	68 (34.34%)	38 (28.78%)
Moderado	42 (21.21%)	76 (37.57%)
Intenso	11 (5.55%)	22 (16.16%)
ARDOR		
Ausente	16 (8.08%)	11 (8.33%)
Leve	71 (35.85%)	28 (21.21%)
Moderado	92 (46.46%)	59 (44.69%)
Intenso	14 (7.07%)	34 (25.75%)
ESCOZOR		
Ausente	23 (11.61%)	9 (6.81%)
Leve	88 (44.44%)	32 (24.24%)
Moderado	81 (40.90%)	61 (46.21%)
Intenso	6 (3.03%)	30 (22.72%)

Discusión

La utilización del tratamiento local en los papilomas vulvares subclínicos y clínicos, constituye el tratamiento de primera intención y presenta una eficacia similar en ambos casos, aun cuando las lesiones descritas en ambos grupos eran de tamaños estadísticamente diferentes. El imiquimod actúa modificando la respuesta inmune, ya que se ha podido comprobar en modelos animales (7) como un inductor de las citoquinas. Aunque el mecanismo farmacocinético no es bien conocido, se piensa que se une a los receptores de la superficie de células del sistema inmune tales como monocitos y macrófagos (8). El imiquimod no tiene efecto antiviral directo, aunque sí se ha demostrado actividad antiviral indirecta en modelos de cultivos celulares y en varios modelos de infección animal (9). El 5-Fluorouracilo es un análogo piridínico fluorado, cuyo empleo se basa en que la biosíntesis de la tiamina (5-metiluracilo) fue



elegido como punto crítico para el ataque quimioterápico (10). El fluorouracilo, como tal, no posee actividad inhibitoria importante en los sistemas de los mamíferos, siendo su lugar de acción la sintetasa del timidilato. La poderosa inhibición de esta enzima clave en la síntesis del timidilato explica los efectos citotóxicos del fluorouracilo (11). También impide la síntesis del RNA al competir con enzimas uracilo-activas y evitar la incorporación del uracilo al ácido ribonucleico (12), señalándose que este tratamiento puede sustituir al quirúrgico.

Se trata, por lo tanto, de dos fármacos con farmacocinética distinta que tienen actividad sobre los papilomas vulgares, ya que reúnen las características de eficacia contra la diseminación de las lesiones y el efecto terapéutico local. De esta forma, su eficacia se ha podido comprobar en estudios recientes, observando que la respuesta al tratamiento oscila, según los autores, desde el 55 % hasta el 85 % (13, 14), respondiendo mejor las mujeres que los varones al tratamiento. Este amplio margen de resultados positivos viene determinado, en numerosas ocasiones, por las dificultades que presentan las pacientes para poder aplicar el fármaco sobre la zona donde está la lesión, bien porque son de pequeño tamaño o porque aplican el medicamento en lugares donde no las hay. Con la finalidad de mejorar los resultados es conveniente realizar un mapa vulvosκόpic que se le debe de entregar a la paciente para que conozca el lugar exacto donde debe aplicar el tratamiento.

Los resultados comparativos de bioequivalencia de la utilización de imiquimid y fluorouracilo son similares en los escasos estudios publicados (15), ya que con ambos tratamientos desaparecen las papilas de pequeño tamaño o papilomas subclínicos, mientras que los que presenta mayores dificultades para el tratamiento son los condilomas de tamaño superior a 50 mm. y que se encuentran muy queratinizados (16). El tiempo que tardan en desaparecer las lesiones no presenta diferencias entre ambos fármacos, de modo que la respuesta terapéutica se produce en la gran mayoría de los casos entre la segunda y cuarta semana de tratamiento. Después de este momento, la regresión es menor, además de que aumentan de forma considerable los efectos locales derivados de la medicación tópica (17). Estos efectos adversos suelen manifestarse con ambos productos desde las primeras épocas del tratamiento, dependiendo la intensidad, en numerosas ocasiones, de las dificultades que tienen las pacientes para aplicarlo. La aplicación o extensión del medicamento a las mucosas multiplica la morbilidad e incluso, la aplicación en capas muy gruesas, aunque los efectos son diferentes según el producto farmacológico utilizado.

El imiquimod presenta como manifestación adversa más frecuente el prurito, que aumenta de forma progresiva cuanto más tiempo se utiliza, pudiendo estar asociado en menor nivel al escozor o a la sensación de quemazón (18). Los efectos derivados del tratamiento con fluorouracilo son de mayor intensidad, predominando la irritación y escozor (19). Estos efectos adversos sólo se han detectado a nivel local, desapareciendo al suspender o finalizar el tratamiento. No se han observado otras manifestaciones a nivel general u orgánico, pues en el caso del imiquimod prácticamente no existe absorción transdérmica, y los estudios de penetración cutánea muestran una exposición sistémica de <0,9 %, no presentado concentraciones cuantificables en suero. Posiblemente, las reacciones dérmicas locales estén producidas tanto por el mecanismo de acción del medicamento como por la reducción del tejido (20). Con la finalidad de mejorar los resultados y de prevenir las recurrencias, se ha empleado la asociación de 5-fluorouracilo y posteriormente imiquimod, pero ésta no mejora sensiblemente los resultados. Por otra parte, se aprecia un aumento considerable de los efectos locales (21). Además, se



ha propuesto últimamente la utilización de 5-fluorouracilo asociado a lidocaina y epinefrina inyectadas en la lesión, habiendo obtenido una respuesta de remisiones del 70 %, con menos efectos adversos y sin afectación sistémica (22) .También se ha asociado el 5-fluorouracilo al ácido pirúvico (23), sin mejorar su eficacia. Otro tipo de asociación en el tratamiento de los condilomas es la utilización en primer lugar del 5-fluorouracilo y posterior destrucción con láser de CO₂ de los restos y/o los papilomas que no hubieran desaparecido, desconociéndose hasta el momento la efectividad que este tratamiento pudiera tener sobre la posibilidad de reaparición de las lesiones (24).

Se ha comprobado que en los lugares de aplicación tópica persisten durante algún tiempo manifestaciones leves de sequedad y ligera irritación, que suelen desaparecer al poco tiempo o con la utilización de hidratantes.

A tenor de estos resultados, se puede concluir de que tanto el 5-fluorouracilo como el imiquimod son igualmente efectivos en la resolución de las lesiones vulvares producidas por el virus del papiloma humano, siendo el perfil de seguridad de ambos similar, si bien los efectos locales en el lugar de su aplicación suelen ser más intensos con el 5-fluorouracilo.



Bibliografía:

1. **Beutner KR, Tyring S.** *Human Papillomaviruses and human disease.* Amer J Med 1997;102:9-15.
2. **Gloria YF, Bierman R, Beardsley L, et al.** *Natural history of cervico-vaginal papillomavirus infection in young women.* New England J Med 1998; 338:423-428.
3. **Koutsky L.** *Epidemiology of genital human papillomaviruses infection.* Amer J Med. 1997; 102: 3-8.
4. **Kreider JW, Howertt MK, Stoler MH, Zaino RJ, Welsh P.** *Susceptibility of various human tissues to transformation in vivo with human papillomavirus type 11.* Int J Cancer. 1987;39:459-465.
5. **Walboomers JM, Meijer CJ.** *Do HPV negative cervical carcinoma exist ?* J. 1997;181: 253-254.
6. **Beutner KR, Ferenczy A.** *Therapeutic approaches to genital Warts.* Amer J Med 1997; 102:28-37.
7. **Jacobs S; Grussendorf EI, Rosener I, Rubben, A** *Molecular analisis of the effect of topical imiquimod treatment of HPV 2/27/57 induced common warts.* Skin Pharmacol Physiol 2004; 17: 258-266.
8. **Luger T.** *Treatment of immune mediated skin diseases: Future perspectives.* Eur J Dermatol 2001;11: 343-347.
9. **Bernstein DI, Harrison CJ, Tepe ER, Shahwan A, Miller RL.** *Effect of imiquimod as an adjuvant tor immunotherapy of genital HSV in guinea-pigs.* Vaccine 1995; 13:72-76.
10. **Krebs HB.** *The use of topical 5-Fluoracil in the treatment of genital condilómas.* Obst. Gynecol Clin North Am 1987;14:559-564.
11. **Lobe DC, Kreider JW, Phelps WC.** *Therapeutic evaluation of compounds in the SCID-RA papillomavirus model.* Antiviral Res 1998;40:57-71
12. **Bernard HU.** *Established and potencial strategies against papilomavirus infections.* J Antimicrob Chemother 2004; 53:137-139.
13. **Nelson L** *The importance of patient and healthcare provider perceptions in the evaluation of imiquimod and other prior treatments for anogenital warts.* Int J STD AIDS 2002;13:29-35.
14. **Gibbs S, Harvey I, Sterling JC, Stark R.** *Local treatments for cutaneous warts.* Cochrane Database Syst Rev. 2003; 43: 28-39.
15. **Kodner CM, Nasraty S.** *Management of genital warts.* Am Fam Physician. 2004; 70:2335-2342.
16. **Senatori R, Dionisi B, Lippa P, Inghirami P.** *Utilizzo dell-imiquimod nel trattamento della condilomatosi ano-genitale. Nostra esperienza.* Minerva Ginecol 2003;55:541-546
17. **Ries RK, Jaffe C, Comtois KA, Kaichell M.** *Treatment satisfaction compared with outcome in severe dual disorders.* Comm. Ment Health J 1999;35: 213-221.
18. **Kaspari M, Gutzmer R, Kiehl P, Dumke P, Kapp A, Brodersen JP.** *Imiquimod cream in the treatment of human papillomavirus 16 positive erythroplasia of Queyrat.* Dermatology. 2002; 205: 67-69.
19. **Gibbs S, Harvey L, Sterling J, Stark R.** *Local treatment for cutaneous warts systematic review* BMJ 2002; 325:461-463.
20. **Gross G.** *Humane Papillomaviren.* Ther Umsch 2003; 60:595-604.



21. **Feldman SR, Fleischer AB, Williford PM, Jorizzo JL.** *Destructive procedures are the standard of care for treatment of actinic keratoses.* J Am Acad Dermatol 1999 40: 43-47.
22. **Iscimen A, Aydemir EH, Goksugur N, Engin, B.** *Intralesional 5fluorouracil lidocaine and epinephrine mixture for the treatment of verrucae a prospective placebo-controlled single blind randomized study.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2004 ;18:455-458.
23. **Halasz CL.** *Treatment of warts with topical pyruvic acid : with and without added 5-fluorouracil.* Cutis 1998; 62:283-285.
24. **Speck NM, Ribalta J C, Focchi J, Costa RR, Kesselring F, Freitas VG.** *Low-dose 5-fluorouracil adjuvant in laser therapy for HPV lesions in immunosuppressed patients and cases of difficult control.* Eur J Gynaecol Oncol 2004; 25; 597-599.

