

11217

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

95



FACULTAD DE MEDICINA

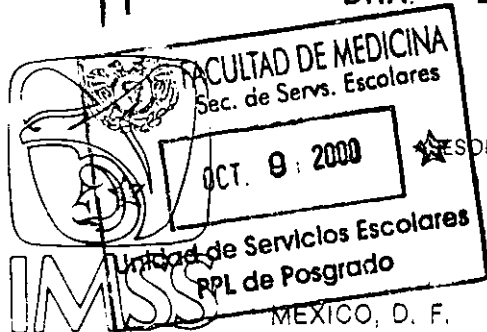
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"
JEFATURA DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA

INTERFERON BETA EN EL TRATAMIENTO DE LA
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

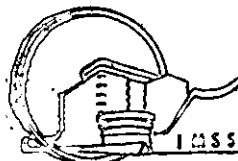
293090

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
**ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA**
P R E S E N T A :
DRA. BEATRIZ OLIVO ROSALES



RESOR DR JOSE LUIS GONZALEZ SANCHEZ



FEBRERO DE ~~2000~~

2001

EN N ZA
"LUIS CASTELAZO AYALA"
IMSS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

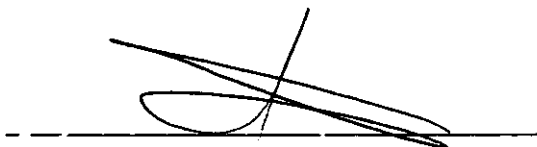
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

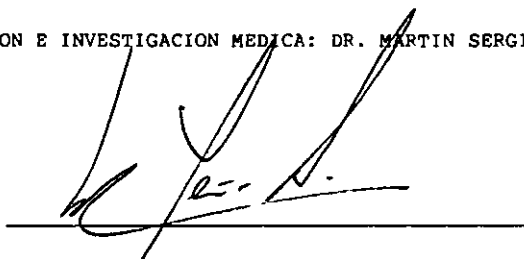
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

INTERFERON BETA EN EL TRATAMIENTO DE LA
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

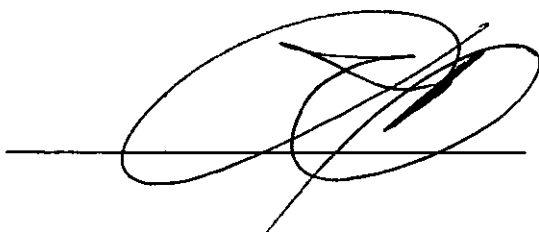
DIRECTOR: DR. FERNANDO ALFONSO RIOS MONTIEL

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke, positioned above a solid horizontal line.

JEFE DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA: DR. MARTIN SERGIO PEÑA SANDOVAL

A handwritten signature in black ink, featuring a large, stylized initial 'M' and 'S' followed by a horizontal line, positioned above a solid horizontal line.

COORDINADOR DE TESIS: DR. JOSE LUIS GONZALEZ SANCHEZ

A handwritten signature in black ink, characterized by large, overlapping loops and a long horizontal stroke, positioned above a solid horizontal line.

MEXICO, D.F., FEBREPO DE 1998.

EN OCASIONES EL ALEJARSE
DE AQUELLOS QUE NOS
VIERON CRECER
DUELE MUCHO!

PERO ELLOS SABEN
QUE SI ES POR EL BIENESTAR
DE NOSOTROS ,
LO COMPRENDEN.
GRACIAS !
POR APOYARME
EN LOS MOMENTOS
MAS DIFÍCILES.
LOS QUIERO MUCHO

BETV

TITULO: Interferon beta en el tratamiento de la Neoplasia Intracervical (NIC).

OBJETIVO: Determinar la eficacia de la aplicación intramuscular del interferon beta en la terapéutica de la NIC .

MATERIAL Y METODO: Se estudiaron a 11 pacientes con diagnóstico de NIC sólo o asociado a VPH, por citología, colposcopia y estudio histopatológico en la valoración inicial. Se administró a cada paciente 3 millones UI diarias de interferon beta (INF-B) intramuscular por 5 días con dos días de descanso por 3 semanas, posterior a este tratamiento las pacientes tuvieron un seguimiento a los 90 y 180 días mediante citología, colposcopia y biopsia de cérvix, además de controles de laboratorio en cada cita que incluía biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática y a los 180 días se tomó como control definitivo la conización del cérvix.

RESULTADOS: En el primer control efectuado a los 90 días del término de la terapia, del total de las 11 pacientes tratadas 4(36%)mostraron regresión completa de la lesión, 1(9%) con regresión parcial y 6 (55%) no tuvo variación en la lesión. A los 180 días el cono cervical, encontró 4 (36%) normales con regresión completa de la lesión, 3 pacientes con NIC más VPH y 4 pacientes con NIC III; en estas 7 últimas pacientes (64%) hubo fracaso del tratamiento.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN: Los resultados obtenidos en el presente estudio mostraron que la administración intramuscular del INF-B como forma de tratamiento para el NIC es poco eficaz, similar a resultados de otros autores en otro tipo de población.

INDICE

ANTECEDENTES	1
MATERIAL Y METODOS	7
RESULTADOS	8
DISCUSION Y CONCLUSIONES	10
TABLAS	12
BIBLIOGRAFIA	16

ANTECEDENTES

La facilidad de acceso al cuello uterino para el estudio de las células, los tejidos y para el examen físico directo ha permitido una investigación exhaustiva de la naturaleza de las lesiones malignas que allí asientan. A pesar de que nuestro conocimiento es incompleto las investigaciones han demostrado que la mayoría de estos tumores tienen un desarrollo gradual y no fulminante. Los precursores preinvasores, pueden existir en una forma reversible de la enfermedad superficial e "in situ" durante varios años, a pesar de que esto puede ser cambiante al menos en algunas pacientes.

A pesar de que las primeras fases puedan ser asintomáticas, son detectables por medios comúnmente disponibles. Es posible evitar la mayoría de las muertes causadas por el carcinoma cervical, usando las técnicas de diagnóstico y tratamiento de las que hoy se disponen.

NIC, es el término usado para encuadrar todas las anomalías epiteliales del cuello uterino. A pesar de que el NIC reconoce arbitrariamente tres subdivisiones, sugiere que es un precursor neoplásico único. Se divide en grados I, II, III; según la extensión de la aberración, de la estratificación celular en el epitelio. La NIC III se caracteriza por la presencia de elementos de tipo superficial e intermedio, junto con células parabasales discarióticas, estas por lo general se encuentran aisladas, rara vez agrupadas, presentan un grupo 2-3 veces mayor a lo normal, con cromatina granular. Se encuentra también un aumento del agrupamiento nuclear con disminución de los puentes intercelulares y del

volumen citoplasmático. En el estrato parabasal, el tejido pierde el aspecto en empalizada, mientras que los núcleos se presentan anomalías, las mitosis parecen circunscritas a el epitelio escamoso.

Numerosos estudios epidemiológicos, registrados en la literatura, han establecido una asociación positiva entre el carcinoma del cuello uterino y muchos factores sociales interdependientes. Se ha llegado a la firme conclusión de que el coito a temprana edad y la promiscuidad sexual aumentan la posibilidad de desarrollar NIC, denominador común final, parece ser no solo el comienzo de la actividad sexual regular antes de los 20 años, sino también con la exposición continua a múltiples parejas sexuales.

Recientemente han recibido gran atención el papel del papiloma humano (VPH) en el desarrollo de la neoplasia cervical. Fue a mediados de la década de los 70' se sugirió que el virus del papiloma humano era un posible candidato como agente etiológico del carcinoma cervical, ya que se trataba como un agente de transmisión sexual, que podía causar neoplasia en el tracto genital.

A pesar de que no se ha podido comprobar una relación de causa-efecto, hay evidencias de que el virus es importante como posible agente etiológico en la neoplasia pavimentosa. Richart publicó recientemente: el carcinoma pavimentoso del cuello uterino, contiene VPH en un 90-95% de los casos (1).

La historia natural de la displasia cervical es incierta, puede regresar o progresar espontáneamente haciendo así más difícil decidir sobre la necesidad

de tratamiento quirúrgico, especialmente en las mujeres jóvenes. La infección del epitelio escamoso del tracto genital femenino por VPH produce un amplio espectro de fenómenos morfológicos. El tratamiento de las lesiones clínicas aparentes está indicado para disminuir la tendencia de la infección. El tratamiento de las lesiones subclínicas está indicado cuando los hallazgos morfológicos celulares revelan cambios preneoplásicos. La infección latente es un estadio potencialmente incierto y deberá ser tratada (2,3).

En 1957 Isaacs y Lindemann acuñaron el término de interferon (INF) para describir un factor no dializable, que protegía a las células eucariotas de infecciones vírales. Con el paso de los años se ha demostrado que el interferon es una especie de proteína específica con diversas propiedades biológicas y químicas. Diferentes tipos pueden producir INF en respuesta a la infección viral y otros factores inductores. En el humano hay tres tipos mayores de INF han sido caracterizado: alfa, beta y gama. S amplio rango de actividad biológica es mediado directamente por receptores localizados en la superficie celular (4).

El interferon tiene propiedades inmunomoduladoras y antiproliferativas que pueden contribuir a la inmunidad antitumoral y antiviral específica y no específica. También puede producir incremento en la actividad de células T citotóxicas, células natural killer, citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células y macrófagos. La exposición al interferon puede resultar en un incremento de expresión de marcadores de histocompatibilidad así como altos niveles de receptores proteicos (4,5,6).

La administración intramuscular o subcutánea de INF-B no produce niveles plasmáticos detectables, lo que resulta de alta afinidad tisular o rápida inactivación local y sistémica (7). Los efectos biológicos de los diversos INFs en estudios clínicos no han sido necesariamente correlacionados como concentraciones plasmáticas. Algunos autores sin embargo han demostrado que la administración intramuscular de INF-B produce incremento de la 2'5' oligoadenilato sintetasa y en los niveles de leucocitos sanguíneos, indicativo de la respuesta sistémica en ausencia de niveles detectables de INF.

El tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical asociada con virus del papiloma humano es el mismo que se indica para la neoplasia intraepitelial pura, dada su precisión, rápida y completa curación sin dejar cicatrices, el LÁSER de CO2 es considerado como el método de tratamiento más satisfactorio, pues se ha determinado una curación después del tratamiento primario del NIC II y III en más del 80% de los casos. Dada la actividad antiviral y antiproliferativa de los interferones, existen razones para el tratamiento con ellos del NIC asociado a VPH.

Algunos datos tomados de la literatura parecen confirmar que la aplicación tópica del INF sobre todo intralesional y perilesional, podría ser un tratamiento útil. Además de la acción antiviral y antineoplásica ya señalada, la inyección intralesional y perilesional determinará la proliferación de tejido conectivo que obstaculiza el crecimiento neoplásico infiltrativo y estimularía la reacción local inmune por la infiltración linfocitaria del estroma adyacente al tumor. El INF más

útil para este plan de tratamiento en el INF-B por su liberación lenta de la zona de administración (1,8,9).

Muchos autores han reportado la eficacia del INF-B en el tratamiento del NIC administrado principalmente por vía intraperilesional o tópica (10) y sólo en pocos casos por vía intramuscular. En el estudio de Aloysio (11), referente al manejo del NIC II asociado al VPH y tratados con dosis de 1000 000 UI de INF vía intramuscular, se reportan los siguientes resultados: regresión, persistencia y progresión de la patología en un 38.4%, 54.4% y 9.1% respectivamente.

Poca literatura registra la capacidad del INF-B, Costa y colaboradores observaron remisión completa o parcial en sólo el 50% de las lesiones cervicales con VPH (12). Choo y cols. (13) por inyección translesional de INF-B encontró un 40% de remisión completa del NIC. De Palo y Stefanon (10) mediante aplicación intraperilesional y/o aplicación de crema de INF-B encontró una serie de 10 respuestas completas en su estudio de 17 pacientes.

La primera descripción de la eficacia potencial del INF-B en el manejo de la infección por el VPH es en 1974 por Strander y Cantell. En 1979 Scott y Csonka en un estudio controlado demostró la inhibición del crecimiento de verrugas seguido a dosis bajas del INF-B inyectado directamente en la base de los condilomas (14). S Chonfeld y cols. Encontraron que la administración intramuscular es más práctica y eficaz que la administración tópica o perilesional en el manejo de los condilomas (15).

Las mayores limitantes del uso del INF-B, son sus múltiples efectos colaterales y su toxicidad. Los efectos colaterales dependen del tipo de INF, dosis empleada y vía de administración. (16,17). Síntomas generales, tales como fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias y artralgias son frecuentes. Los efectos colaterales más comunes, resultan con el uso de INF-B por largo tiempo y son fatiga, anorexia, debilidad muscular y ocasionalmente pérdida ponderal; menos comunes son los síntomas gastrointestinales, alopecia y problemas neuropsiquiátricos (6). Altas dosis de INF tales como 5 000 000 por día, pueden producir náuseas, vómito, diarrea, hipotensión, la cual ocurre frecuentemente y puede ser difícil de controlar. La terapia con INF está contraindicada en aquellas pacientes con enfermedad cardiovascular significativa. Las alteraciones de laboratorio más comunes incluyen elevación transitorias de las enzimas hepáticas, anemia, leucopenia y trombocitopenia (5).

El deseo de encontrar una terapia adecuada para la eliminación del virus del papiloma humano, ocasiona que se realicen investigaciones que traten de buscar la terapéutica más eficaz, accesible y barata para la aplicación en la población general. En el presente estudio se trata de determinar el beneficio del uso del INF-B como terapéutica en el manejo de la NIC.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó de enero de 1996 a mayo de 1997 en la Clínica de Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior del Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala", del IMSS; un estudio prospectivo, descriptivo, longitudinal, experimental no controlado en el cual se estudiaron a 11 pacientes con diagnóstico de NIC sólo o asociado a VPH, que se realizó por citología, colposcopia y estudio histopatológico, las cuales cubrían los siguientes criterios de inclusión: pacientes que tenían NIC por colposcopia y biopsia cervical dirigida, con legrado endocervical (LEC) o cepillado negativo, y sin tratamiento previo de NIC. Se excluyeron a las pacientes que están bajo tratamiento con ácido acetil salicílico, indometacina, otros antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos-progestágenos, corticoides, inmunosupresores, enfermedad cardíaca, hepática o renal, embarazadas. Se pidió consentimiento escrito de las pacientes y su aprobación incondicional para la realización y seguimiento de este estudio.

En la valoración inicial se tomaron exámenes de laboratorio consistentes en biometría hemática, plaquetas, pruebas de función hepática y química sanguínea. Se les administró a cada una de ellas 3 millones UI de INF-B intramuscular diario por 5 días, con dos días de descanso por 3 semanas. Tuvieron un seguimiento a los 90 y 180 días mediante citología cervico vaginal, colposcopia, además de controles de laboratorio. A los 180 días como control definitivo se realizó cono cervical para diagnóstico histopatológico preciso de la lesión posterior al tratamiento. Todas las exploraciones colposcópicas fueron realizadas por el

mismo colposcopista y los diagnósticos histopatológicos fueron emitidos por el mismo patólogo. Se aplicó el análisis estadístico de X² para homogeneidad y valoración de una población expuesta a un factor, con un valor de significancia de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos se clasificaron en remisión completa esto es que el NIC se evolucionara a desaparición de la lesión. Regresión parcial, en donde la paciente con NIC y VPH quede sólo con VPH o lesión menor de la NIC. Persistencia es que después del tratamiento en ambos controles se encontraran los mismo resultados. Progresión de la lesión es cuando los reportes asignados indique aumento del NIC o Ca Cu microinvasor.

De las 11 pacientes tratadas con INF-B a dosis establecidas tuvieron un promedio de edad de 30 años (23-46 años), con un inicio de vida sexual en promedio a los 19 años (15-24 años), el tabaquismo estaba positivo solo en el 27% (3). Tabla I.

Al inicio del estudio la evaluación de las pacientes en cuanto a sus lesiones mostró por las que se remitieron al servicio de Colposcopia se encontró que no correspondían con la histología de los controles que se tomaron al ingreso ya que se encontró por citología una paciente normal, además que las pacientes con

grados bajos de NIC, I o II, estaban asociados a VPH, mientras que el grado III no se asociaba a VPH. A los 90 días los controles demostraron que 3 pacientes se reportaban como normales mientras que 8 continuaban con algún grado de lesión a NIC. Pero a los 180 días se encontró que las mismas pacientes reportadas como normales seguían así. Mientras que comparando a las pacientes entre los controles de 90 y 180 días se observó que el 100% de pacientes con NIC I y VPH remitieron, al igual que las pacientes con NIC II y VPH remiten en un 63%, y en un 100% remiten las pacientes de NICII. Tabla II.

Los diagnósticos emitidos por citología, colposcopia y biopsia fueron estadísticamente significativos, con una $p < 0.05$. Comparando los diagnósticos iniciales con los resultados obtenidos al final del tratamiento no se observó significancia estadística ($p > 0.05$), en cuanto a la curación de la lesión.

El primer control efectuado a los 90 días del término de la terapia nos mostró de las 11 pacientes tratadas, 4 (36%) tenían regresión completa de la lesión, 1 (9%) con regresión parcial y 6 (55%) sin variación en la lesión ($p < 0.05$).

A los 180 días el control y definitivo mostró regresión completa de la lesión en 4 pacientes (36%), y fracaso en el tratamiento en 7 pacientes (64%). Tabla III y IV.

Respecto a los efectos colaterales reportados durante el empleo de INF-B, no fue referido ninguno por las pacientes en estudio, durante la administración del mismo, siendo bien tolerado, no siendo necesaria la interrupción de alguno de los

tratamientos aplicados por esta razón. Tampoco se observó modificación alguna durante la monitorización de sus pruebas de laboratorio durante el tratamiento con respecto a los valores básaes.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

La historia natural de la displasia cervical es incierta, pues puede progresar o regresar espontáneamente, lo cual hace más difícil la decisión en la forma de tratamiento, principalmente en mujeres jóvenes. Los resultados obtenidos en el presente estudio mostraron que la administración intramuscular del INF-B como forma de tratamiento para el NIC es poco eficaz, además de mostrar un bajo grado de efectividad contra la infección del VPH.

Al final del estudio (180 días) 4 de las 11 pacientes incluidas en el mismo, en el manejo con INF-B mostraron remisión completa de la enfermedad y 7 sin evidencia alguna de mejoría de la lesión. El porcentaje de recuperación de la lesión observado fue del 36%.

Actualmente son pocos los estudios referidos en la literatura que consideran la administración intramuscular del INF-B como una adecuada forma de tratamiento (7,12,18). Costa y cols (11) en su estudio reportaron remisión completa o parcial en sólo el 50 % de las lesiones cervicales por VPH y en lesiones de VPH

asociadas a NIC. Al manejar a sus pacientes con IF-B por vía intramuscular, en su estudio Domenico De Aloysio y cols. , observaron un porcentaje de recuperación de la lesión en un 38.4%. Sin embargo, son más los estudios reportados con mejores resultados durante la terapéutica con INF-B administrado de forma local (intra o perilesional). Choo y cols.(13) con la administración perilesional de INF-B, encontró 40% de remisión completa de NIC II-III; De Palo y Stefanon (10) en su estudio con administración perilesional y/o aplicación en crema de INF-B, encontraron remisión completa en 10 de sus 17 pacientes. Otro estudio es el de Micheletti (19), que reporta un 60% de remisión total en sus pacientes bajo tratamiento con INF-B administrado de forma perilesional.

En base a la experiencia obtenida en los diferentes estudios y con los resultados del presente, se puede concluir que el tratamiento con INF-B no debe ser aplicado de manera indiscriminada como terapéutica del NIC asociado al VPH, por el alto costo económico social que representa y por la respuesta escasa lograda en las pacientes en cuanto a las lesiones. Debido a que todavía no se ha establecido una correcta estrategia terapéutica con esta forma de tratamiento para el NIC. Sin embargo, también en base a los reportes de estudios con mejores resultados obtenidos con respecto a esta forma de tratamiento se puede concluir que el tratamiento con dosis bajas de INF-B puede ser una buena terapéutica para el NIC, aunque poco satisfactoria en el manejo del VPH, aún así, es una forma de tratamiento que requiere un riguroso seguimiento, es caro en comparación con otros, que se encuentran como forma principal de tratamiento en el manejo de NIC asociada a VPH. (19,20,21,22,23,24,25).

TABLA I

PACIENTES CON NIC Y VPH			
CASO	EDAD	IVSA *	TABAQUISMO
PPN	26 a	23 a	+
CCR	29 a	16 a	-
GHM	28 a	20 a	-
MSA	23 a	17 a	-
TLC	34 a	20 a	-
CAL	25 a	15 a	+
HCG	30 a	21a	-
VRE	38 a	24 a	-
BAR	46 a	22 a	-
MHC	23 a	18 a	-

* IVSA : Inicio de vida sexual activa

TABLA II

TRATAMIENTO CON IF-B DE NIC ASOCIADO O NO A VPH								
	INGRESO			CIT	90 DIAS			180 DIAS
	CIT	COLP	BX		COLP	BX	BX/ CONO DX	
NORMAL	1	-	-	4	5	3	4	
VPH	1	3	-	1	-	1	-	
NIC I + VPH	-	1	1	2	2	1	-	
NIC I	1	-	-	1	-	-	-	
NIC II + VPH	-	5	8	1	2	4	3	
NIC II	8	2	1	1	2	-	-	
NIC III + VPH	-	-	-	-	-	-	-	
NIC III	-	-	1	1	-	2	4	
Total	11	11	11	11	11	11	11	

VPH: Virus del Papiloma Humano
 NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical
 CIT: Citología
 Colp: Colposcopia
 BX: Biopsia

TABLA III

RESULTADO DEL TRATAMIENTO CON INTERFERON					
	REMISION COMPLETA	REMISION PARCIAL	FRACASO DEL TRATAMIENTO	TOTAL	p*
90 DIAS	4(36%)	1(9%)	6(55%)	11(100%)	NS
180 DIAS	4(36%)	-	7(64%)	11(100%)	NS

NS: No Significativo

p*: > 0.05

TABLA IV

TRATAMIENTO CON INTERFERON BETA DE LA NIC				
	BX Ingreso	Cono Cervical	Remisión	
			No.	%
NORMAL	-	4	-	-
NIC I + VPH	1	-	1	100
NIC I	-	-	-	-
NIC II + VPH	8	3	5	63
NIC II	1	-	1	100
NIC III + VPH	-	-	-	-
NIC III	1	4	-	-
Total	11	11	7	63

VPH: Virus del Papiloma Humano
 NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical
 Bx : Biopsia

BIBLIOGRAFIA

1. De Palo Giuseppe. Colposcopia y Patologia del Tracto Genital Inferior. De Panamericana 2 de;1990 235-275.
2. Hatch KD. Clinical appearance and treatment strategies for human papillomavirus: a gynecologic perspective. Am J Obstet Gynecol 1995;172(4):1340-43.
3. Di Saia Philips. Ginecologic Oncology De. Panamericana 3 de; 1989 10-30.
4. Pestka S, Langer J. Interferons and their actions. Am Rev Biochem 1987;56:727-77.
5. Trofatter K. Interferon. Obstetric and Gynecology Clinics of North America 1987;11(2):569-79.
6. Tying S. Interferons: biochemistry and mechanisms of action. Am J Ostet Gynecol 1995;172:1350-3.
7. Fallani MG, Penna C, Sonni L, Gordigiani R, Cioffi M, Cesareo L. Trattamento della condilomatosi genitale femminile con beta interferone per via intramuscolare. Minerva Ginecol 1991;43:595-9.
8. Dunham AM, McCartney JC, McCance DJ, Taylor RW. Effect of perilesional injection of alpha interferon on cervical intraepithelial neoplasia and associated human papillomavirus infection. J R Soc Med 1990;83(8):490-2.
9. Frost L, Skajaak, Hviridman LE, Fay SJ, Larsen PM. No effect of intralesional injection of interferon on moderate cervical intraepithelial neoplasia. Br J Obstet Gynecol 1990;(7):626-30.
10. De Palo G, Stefano R, Rilke M. Activity of human fibroblasts interferon by intraperilesional injection in cervical intraepithelial neoplasm associated with papillomavirus infection. Raven Press 1985;297-302.
11. De Aloysio D, Miliffi L, Lannicelli T, Penacchioni P, Bottiglioni F. Intramuscular interferon beta treatment of cervical intraepithelial neoplasia II associated with human papillomavirus infection. Acta Obstet Gynecol Scand 1994;73:420-40.
12. Costa S, Terzano P, Poggi MG, Fiorentini D, La Torre P, Palnisano L, et-al. Interferon treatment of human genital papillomavirus lesions with emphasis on VPH typ. The cervix and low female tract 1988:203-12.
13. Choo T, Sato V. Cervical intraepithelial neoplasia treated from perilesional injection of interferon. Br J Obstet Gynaecol 1986;93:373-79.
14. Paredes EM, Scott LM. Tratamiento de 32 pacientes con carcinoma cervico uterino con ácido 13-cis retinoico e interferon alfa. Obstet Gynecol Mex 1995;7(1):13-15.

15. Puligheddo A. Activity of interferon beta in condylomata with dysplastic lesion of the uterine cervix. *Eur J Gynaec Oncol* 1988;9(2):161-2.
16. Trofatter K. Interferon treatment of anogenital human papillomavirus related diseases. *Dermatology Clinics* 1991;9(2):323-52.
17. García RE, Alemán HD. Tratamiento de las lesiones genitales por herpes simple y papiloma en la mujer. Estudio comparativo del efecto del interferon beta vs ribavirina. *Clin Hematol Med Int. Hospital Regional del ISSSTE, Puebla* 1995:3-8.
18. Grismandi G, Marini A, et-al. Human fibroblasts interferon therapy alone and human fibroblast interferon combined with thymostimulin in genital papillomavirus infection associated with cervical intraepithelial neoplasia. *Minerva Ginecol* 1991;43(12):581-3.
19. Micheletti L, Barbero M, Preti M, Zanoto MC, Nicolaci P, Corbella L. Intralesion administration of beta interferon in the treatment of CIN associated with HPV infection. *Minerva Ginecol* 1992;44(6):329-34.
20. Bemasoni F, Galli F, Ersetigh G, Arienti S. The treatment with intramuscular interferon of female genital condylomatosis: beta-IFN vs alfa 2a-IFN: *Minerva Ginecol* 1995;47(4):147-54.
21. Mojana G, Carinelle S, Borroni R, Bounaguidi A, Luzzu A, Milesi M. The diagnosis and therapy of HPV associated genital lesions: the role of systemic beta-interferon treatment. *Minerva Ginecol* 1995;47(1-2):31-7.
22. Baron M, Tying S, Fleischmann R, Copenhaver D, Nieser D, Klimpel G, et-al. The interferons, mechanisms of action and clinical applications. *JAMA* 1991;266(10):1375-83.
23. Sruzziero E, Corbo M. Beta interferon in clinical practice. *Minerva Ginecol* 1994;46(6):487-9.
24. Yliskoski M, Cantell K, Syjanen K, Syrjanen S. Topical treatment with human leukocyte interferon of HPV 16 infection associated with cervical and vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1990;36(3):353-7.
25. Schonfeld A. Intramuscular human interferon-beta injections in treatment of condylomata acuminata. *Lancet* 1984:38-42.