

# VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CÁNCER

Juan Luis Aboites Lucero / Blanca Estela Vega Reyes / Efraín A. Medina Villaseñor

La onco-virología se ha desarrollado importante-mente en las últimas décadas. Actualmente se sabe que aproximadamente el 15% de los tumores que afectan a los humanos tienen relación con la infección por virus por ejemplo el virus de la hepatitis con el carcinoma hepatocelular, el virus de Epstein-Barr asociado con linfoma de Burkitt, el virus del herpes tipo 8 asociado con sarcoma de Kaposi. Pero uno de los mejores modelos de la infección por virus y carcinogénesis ha sido el del virus del papiloma humano.<sup>1</sup>

Los descubrimientos y conocimiento de la historia natural de la infección del virus del papiloma humano (VPH) que se han generado en las últimas dos décadas ha sido sorprendente, donde se pudo identificar la etiología del cáncer cervicouterino (CaCu) y en poco tiempo lograr el desarrollo de vacunas en contra de este agente. Tomando en cuenta que es un virus que ha acompañado a la humanidad desde la antigüedad. Ya Hipócrates sugería que los condilomas aparecían por transmisión sexual. Pero es hasta principios del siglo XX que Ciuffo describe la naturaleza infecciosa de las verrugas. Aunque unas décadas antes, en 1842 Rigoni y Stern sugirieron una relación entre el CaCu y la actividad sexual, esto al observar que este cáncer era más frecuente en las prostitutas. En 1933 uno de los trabajos más importantes que dieron la pauta para relacionar a los papilomavirus con cáncer fue el de Shope al

demonstrar que virus aislados de papilomas de conejos cola de algodón producían verrugas que degeneraban en carcinoma en conejos domésticos. Es en 1949 cuando se identifica por primera vez el VPH por microscopia electrónica. Pero fueron los estudios de Zur Hausen y Gissman en su laboratorio en Alemania a mediados de los 70 y la década de los 80 los que determinaron la implicación de estos virus en el desarrollo de tumores en los humanos, en particular el cáncer cervicouterino y condilomas; descartando además el papel etiológico del virus del herpes como se había pensado previamente. Durst quien trabajaba en el laboratorio de Zur Hausen fue quien descubrió al genotipo 16 de VPH en una biopsia de un CaCu y su prevalencia en este cáncer. Posteriormente a través de varios estudios epidemiológicos encabezados por Bosch y Schiffman, se pudo concluir contundentemente el papel etiológico que si no el único si el más importante en el desarrollo del CaCu.<sup>2,3,4,5,6,7</sup>

Actualmente los cánceres documentados que tienen como agente principal al VPH son el de cérvix, vulva, vagina, ano, boca y faringe. Sumando en total 923,000 nuevos casos anuales a nivel mundial.<sup>8</sup>

A pesar de que hoy en día es común escuchar hablar del VPH, se pensaría que la mayoría de la población está enterada del conocimiento de este virus y sus implicaciones en la salud. Sin embargo

esto no es así, y esto pasa no solo en países subdesarrollados como lo demuestra un meta-análisis realizado recientemente en Alemania donde solo 3.2% de la población de edades entre los 25 y 75 años conocían y sabían del riesgo del VPH. Resultado similar se encontró en Estados Unidos, donde solo el 2% conocía al VPH como infección de transmisión sexual y 28% de la población solo había escuchado de él. Lo cual nos habla de que se necesita más información acerca de este virus, porque también está la contraparte muchas pacientes acuden atemorizadas con el especialista por que les informaron que tener infección por VPH es igual a tener cáncer.<sup>9</sup>

Papilomas es un término general para las neoplasias de la piel y mucosas como verrugas y condilomas. De ahí el nombre del virus y no solo afectan a los humanos, también a una gran variedad de animales vertebrados. Se han encontrado en mamíferos como conejos, bovinos (en ellos se desarrollaron modelos de carcinogénesis en el tracto gastrointestinal), caballos, perros, gatos, venados, monos, etc. Produciendo en estas especies tumores exofíticos en la piel y mucosas, que pueden ser benignos o malignos. También se han encontrado en aves y reptiles.

Son específicos de especie, por ejemplo, los papilomavirus de conejo no pueden infectar a los caballos. Es muy probable que estos virus hayan evolucionado junto con las especies, por lo que se trata de uno de los virus más antiguos presentes en la actualidad.<sup>3,10</sup>

Ante la universalidad de los papilomavirus, y su transmisión que es básicamente por contacto de piel y mucosas, ahora es fácil entender por qué la infección por virus del papiloma humano está catalogada como la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo. Se piensa que el 80% de las parejas sexualmente activas han presentado por lo menos una vez infección por un genotipo de alto riesgo de VPH y prácticamente todos en el algún momento de nuestra vida algún tipo de VPH ha llegado a nuestro cuerpo por el simple hecho del contacto humano, con un saludo, un beso, una caricia y obviamente una relación sexual.

Pero a diferencia de otras infecciones por virus, estas generalmente son infecciones sintomáticas y la gran mayoría de las veces son pasajeras. Es decir, estamos adaptados a la infección por estos virus y solo en pocos casos la infección persiste y progresa; sobre todo cuando la inmunidad del huésped falla. Esto es, por ejemplo de 1,000,000 de mujeres infectadas por VPH de alto riesgo, 100,000 presentarían un alteración citológica, 8,000 desarrollarían NIC III y solo 1,600 desarrollarían CaCu. Con esta proporción debe quedar claro que presentar una infección por VPH no es igual a cáncer y por que el CaCu prevalece más en países subdesarrollados donde no hay una adecuada cobertura de los sistemas de salud y la desnutrición juega un papel importante en la inmunodeficiencia.<sup>8,10-12</sup>

A la fecha se han identificado más de 100 tipos de VPH, al aislar DNA viral de células infectadas, posteriormente clonadas y secuenciadas. Se pueden dividir en 2 grandes grupos los que infectan la piel y los que infectan las mucosas. De estos de 30 a 40 presentan tropismo ano-genital y de estos alrededor de 15 son los de alto riesgo para el desarrollo de cáncer (16,18,31,35,39,45,51,52,54,56, 58,59,68,73,82). El 16 y 18 son responsables del 70% de los casos de CaCu. El 6 y 11 son los responsables de la mayoría de los condilomas genitales. Los genotipos 1,2,3,4,5,8,10,12 entre otros son los responsables de las verrugas cutáneas simples.<sup>3,8,10-13</sup>

Los VPH pertenecen a la familia papovaviridae donde se encuentran los polyomavirus y los SV 40. Actualmente hay discrepancia si en realidad estos virus deben permanecer a la misma familia por sus características diferentes o ser considerados una familia única de virus.

El VPH mide 55nm. de diámetro, posee 8 000 pares de bases en doble cadena de DNA, circular y súper enrollada, con peso molecular de 5200000 Daltons (Fig. 51-1), su cápside es de 72 unidades de estructura icosaédrica (capsómeros), es resistente a la congelación y desecación, se inactiva a temperatura de 55° C, con detergentes y la formalina; el éter no lo inactiva, su reser-

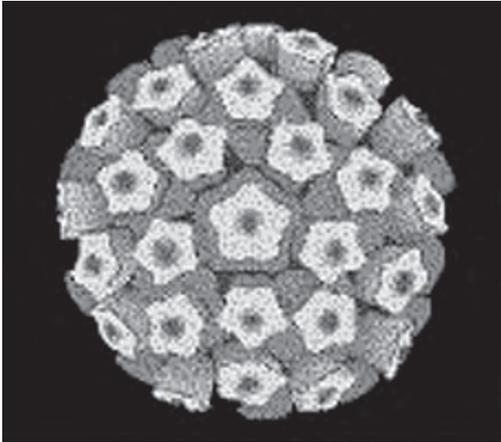


Figura 51-1. Virus del Papiloma Humano.

vorio son los humanos, su distribución es mundial, transmisión por contacto directo con lesiones o fómites, tienen tropismo por piel y mucosas, su periodo de incubación es de 3 semanas a 8 meses, su periodo de latencia es de 5 a 25 años o más.<sup>2,3,8-12,15</sup>

## GENOMA DEL VPH

El genoma del VPH se divide en 3 regiones:

1. Región control, que se encuentra entre la región E y L. De aproximadamente 400 pares de bases, en esta región se regula la transcripción, a través de la producción de proteínas virales y otras partículas virales utilizando las funciones de la célula infectada.

2. Región temprana (Early). Contiene genes que participan en la replicación viral, dispuestos en segmentos llamados ORF (open reading frames). En esta región hay 6 segmentos (E1, E2, E4, E5, E6 y E7).

La expresión de los ORF fue constantemente observada en la transformación in vitro de líneas celulares derivadas de carcinomas de cérvix.

La expresión de los segmentos E1 y E2 es necesaria para la replicación epizona, también regulan la expresión de los segmentos E6 y E7. E4 codifica para proteínas encontradas en el citoplasma celular, afectando las citoqueratinas, pro-

duciendo los cambios característicos vistos en los coilocitos. E5 codifica para una onco-proteína de transformación celular menor. Aumentando las vías de señalización mitogénicas. E6 y E7 han sido los más estudiados, al codificar proteínas que interfieren con el ciclo normal de la célula, inhibiendo la apoptosis (muerte celular programada) ocasionando a la inmortalización de la célula, originando un crecimiento celular desordenado.

3. Región tardía (late). Contiene los segmentos L1 y L2, aquí se encuentran los genes que codifican para proteínas virales que conforman la cápside (Fig.51-2).<sup>1,3,8-15</sup>

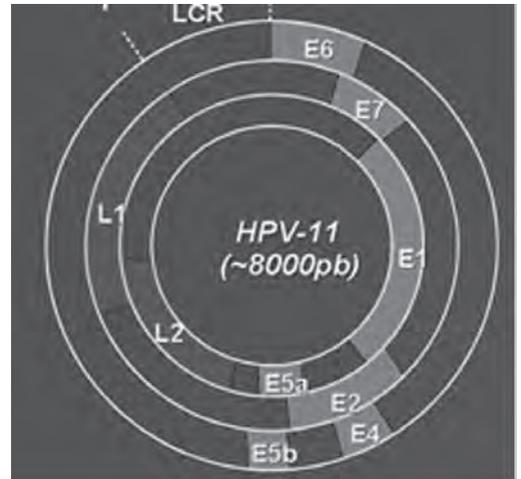


Figura 51-2. Genoma Virus Papiloma Humano.

## HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VPH

Los VPH penetran en el epitelio del huésped a través de microtraumas por ejemplo los que se pueden producir en una relación sexual. Aunque actualmente se piensa el VPH puede penetrar el epitelio integro. Ahora se sabe que no es necesario el coito para que llegue un VPH oncogénico al cérvix uterino, puede bastar la manipulación de los genitales para producirse la infección. Se pue-

den transmitir varios genotipos de VPH al mismo tiempo. Se piensa que el paso de los virus a través de las membranas celulares es por proteínas virales que tienen receptores de membranas en las células blanco, como lo hacen otros virus. La proteína L1 es necesaria para la unión y fijación a la superficie de la célula blanco.

Los virus llegan a las células basales del epitelio. Durante el paso del queratinocito de la membrana basal a la superficie tiene importantes cambios. Estos cambios proveen de un microambiente apto para la replicación viral.

El éxito de la infección requiere el ingreso del genoma viral al núcleo. La replicación de los papilomavirus ocurre en su totalidad dentro del núcleo de la célula huésped. Durante la penetración viral en los queratinocitos basales, se inicia la expresión de genes virales tempranos; posteriormente aprovechándose del mecanismo de replicación de DNA de la célula infectada, donde actúan las proteínas virales E1 y E2, se realiza la replicación del genoma viral. La transcripción de los genes L1 y L2 se realiza en forma tardía en las capas más superiores del epitelio, produciéndose la producción de las proteínas de la cápside del virus ya a nivel de la capa granulosa del epitelio y realizándose el empaquetamiento del genoma viral y por último liberándose células escamosas infectadas y si hay contacto con un nuevo epitelio se presenta nuevamente el ciclo de infección.

Las proteínas virales E6 y E7 alteran el metabolismo celular llevando al desarrollo neoplásico de la célula. E6 se une a p53 una proteína principal en el ciclo de vida celular, que tiene que ver con la reparación del DNA en caso de daño o llevando a la célula a la muerte celular (apoptosis) si el daño es irreparable. La proteína E6 destruye a p53 inhibiéndose la apoptosis, activándose la telomerasa, inmortalizando la célula e iniciando los cambios oncogénicos. La proteína viral E7 actúa de forma similar al unirse y destruir a la proteína celular del gen retinoblastoma (pRb), un importante supresor de tumor. Ocasionando una desregulación transcripcional del ciclo celular y una proliferación celular incontrolada. Ocasionando

mutaciones y complejos cambios moleculares hasta la fecha no bien descifrados.

El grado de expresión de E6 y E7 se correlaciona por ejemplo con el tipo de lesión en el cérvix: en las lesiones de bajo grado E6 y E7 son expresadas a niveles bajos en las células basales y expresadas a niveles altos en las capas más superficiales del epitelio. Mientras que en las lesiones de alto grado E6 y E7 son expresadas en niveles altos en todas las capas del epitelio. En las lesiones de bajo grado el VPH se encuentra de forma episomal en el DNA celular, mientras que en las lesiones de alto grado en VPH puede estar integrado completamente en el DNA celular y no como se pensaba previamente que la integración solo ocurría en el cáncer invasor.<sup>1,8-16</sup>

Se han encontrado factores adicionales en el incremento de presentar tanto lesiones benignas como malignas después de la infección por VPH. El tabaquismo está claramente relacionado con la presencia de lesiones de alto grado y cáncer un punto importante para esto es la disminución de la inmunidad celular ocasionada por el tabaco. El Virus del herpes y Clamidia Trachomatis también se han asociado como cofactores en el incremento de CaCu en personas con VPH. C. Trachomatis se asocia a mayor persistencia de la infección por VPH.<sup>12</sup>

Los resultados obtenidos de animales de experimentación y en humanos han mostrado el rol de la respuesta inmune en la regresión de las lesiones por VPH. Está bien documentado que las verrugas en personas inmunocompetentes desaparecen espontáneamente, mientras que en personas inmunosuprimidas ya sea inherente como en la epidermodisplasia verruciforme o en la adquirida como en el SIDA; hay un incremento en la incidencia y persistencia de la infección de VPH en piel y genitales. Los estudios realizados con el virus de papiloma bovino 4 concluyeron que la inmunosupresión es un factor importante en la carcinogénesis.

La respuesta inmune a VPH esta mediada por células tanto de los linfocitos colaboradores CD4 y los linfocitos citotóxicos CD8, por tanto en una persona inmunocompetente las lesiones por VPH tien-

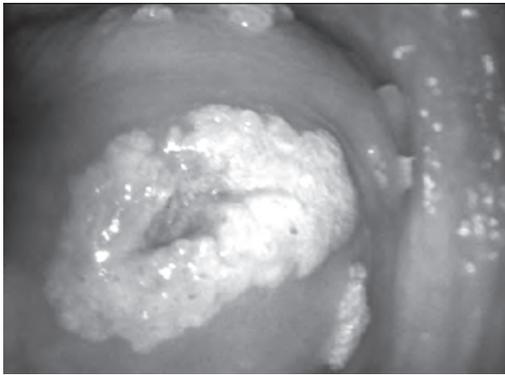


Figura 51-3. Condilomas en Cérvix y Vagina.

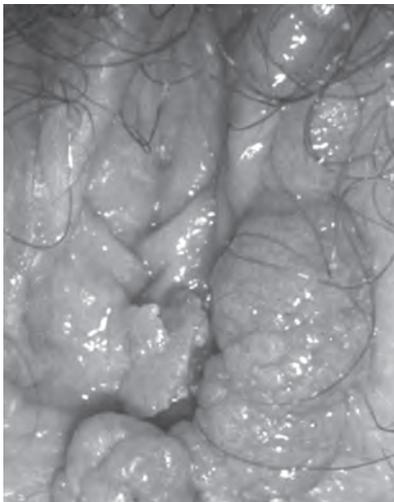


Figura 51-4. Condilomas en Vulva.



Figura 51-5. Cáncer de Vagina

den a desaparecer. En el cáncer cervico-uterino se ha encontrado mayor número de linfocitos CD8. Sin embargo esta respuesta no es capaz de controlar las células cancerosas. La respuesta humoral es menos comprendida ante el VPH, hay reportes que las lesiones cutáneas pueden cursar con infección hematógena, y se han detectado anticuerpos IgA, IgG e IgM contra VPH 6 y 11. De igual forma se han detectado anticuerpos contra E2, E4,E5,E8,E7,L1 y L2 en el cáncer invasor. Aunque el papel de estos anticuerpos no está claro y por que no pueden controlar la enfermedad.<sup>1,13-16</sup>

## ENFERMEDADES ASOCIADAS A VPH

Hasta el momento se ha identificado un espectro de enfermedades benignas y malignas donde el VPH se ha encontrado como principal factor, asociado a otros factores de riesgo.

### Condilomas vulvovaginales

Se pueden observar como los clásicos condilomas en forma de coliflor, en forma de pápulas o condilomas planos (Fig. 51-3, Fig. 51-4). Cuando los condilomas exofíticos se juntan pueden formar el condiloma gigante. Usualmente son asintomáticos, aunque pueden producir prurito, ardor, flujo vaginal o sangrado. El diagnóstico diferencial es con la papilomatosis microglandular, remanente del himen, nevus, molusco contagioso. No pueden distinguirse de una displasia o un carcinoma por lo que siempre es necesaria la biopsia para descartar malignidad (Fig. 51-5).

### Condilomas perianales

25% de las pacientes con condilomas vulvovaginales tienen condilomas perianales también (Fig. 51-6). Aunque las personas que practican sexo anal son más propensas a estas lesiones; la mayoría de las mujeres con condilomas perianales no ha tenido sexo anal, la infección ocurre por las secreciones vaginales. Si permanecen sin trata-



Figura 51-6. Condilomas Perianales.

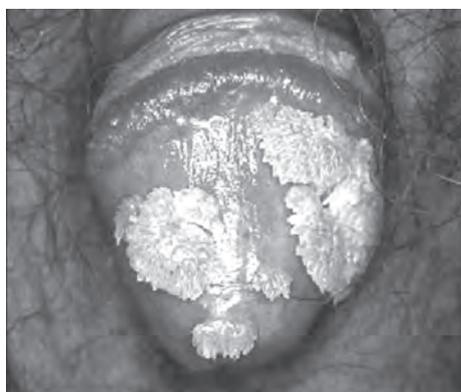


Figura 51-7. Condilomas en Pene.

miento se unen produciendo una gran masa que puede extender hacia el recto.

## Condilomas del pene

Comúnmente afectan el glande, cuerpo del pene y prepucio (Fig. 51-7). Su presencia en el meato y uretra ocurren rara vez. Los tipos de VPH detectados son 6, 11 y 31. Aunque en estudios realizados a hombres sin ninguna lesión evidente con pruebas de VPH-DNA el genotipo más prevalente fue el VPH 16. Es decir, el hombre es reservorio de VPH oncogénico.

## Infección por VPH en niños

La IVPH en niños representa un reto sobre todo por el largo periodo de latencia que puede haber y por la sospecha de abuso sexual en niños con condilomas.

Puede haber transmisión vertical a través de la madre por presencia de lesiones en el canal de parto, sin embargo a través del líquido amniótico también se pueden infectar. Por lo que la cesárea es solo parcialmente efectiva en prevenir la infección, pero ante la presencia de lesiones evidentes la cesárea está indicada. Los bebés infectados por esta vía no solo pueden desarrollar papilomas laríngeos, sino también condilomas, ya que los tipos de VPH aislados mayormente son 6 y 11.

El promedio de edad de aparición de los condilomas en niños es de los 3 a los 6 años. Pueden aparecer como pápulas, o como la clásica lesión en coliflor. En las niñas el sitio más frecuente son los labios mayores y en los niños tanto en pene como escroto. Pueden ser asintomáticos o causar, ardor, prurito o sangrado.

El papiloma laríngeo es el tumor más común de la laringe en la infancia. La prevalencia en estados unidos es de 1.7 a 2.6 x 100,000. La edad promedio del diagnóstico es a los 4 años y muchos niños pueden requerir más de 5 cirugías por presentar recurrencia (papilomatosis recurrente). Se manifiestan por tos, estridor y afonía.

## Cáncer cervico-uterino

Prácticamente se ha encontrado en todos los casos de CaCu (99.7%) algún tipo de VPH oncogénico. El CaCu más frecuente es el epidermoide y se desarrolla en la zona de transformación del cérvix donde el epitelio columnar endocervical es remplazado por epitelio escamoso estratificado a través del proceso de metaplasia epidermoide aprovechándose de esta actividad celular el VPH para replicarse, ocasionando una displasia o neoplasia intraepitelial cervical (NIC) graduada en severidad, ocasionando lesiones intraepiteliales de bajo grado (NIC I) (Fig. 51-8) o de alto grado (NIC II, NIC III) (Fig. 51-9). La persistencia de lesio-

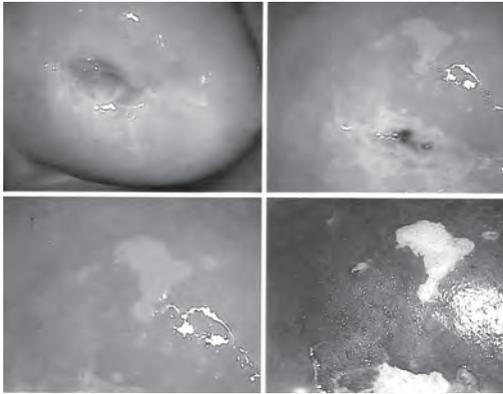


Figura 51-8. Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC). Lesión de Bajo Grado.

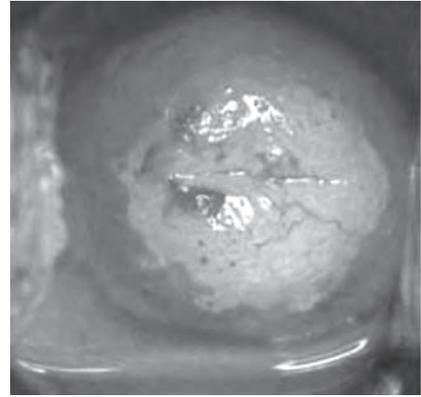


Figura 51-9. Neoplasia Intraepitelial Cervical. Histología NIC3.

nes de alto grado es el factor más importante para el desarrollo del CaCu. La mayoría de las lesiones precursoras se resuelven espontáneamente en el transcurso de 2 años, en promedio en 6 a 18 meses. En promedio deben de pasar 10 años para el desarrollo de cáncer. Las lesiones intraepiteliales de bajo grado son mas prevalentes en pacientes menores de 25 años, por lo que se debe tener especial cuidado en este grupo de edad, ya que en muchos lugares se “sobre-trata” a estas lesiones con tratamientos ablativos y son lesiones que en su gran mayoría van a desaparecer espontáneamente, solo se requiere vigilancia. A diferencia de las lesiones de alto grado que siempre deben ser tratadas al momento de su diagnostico sin importar la edad.

## Cáncer de vulva

La gran mayoría de los casos de cáncer vulvar epidermoide son precedidos por una lesión intraepitelial precursora llamada neoplasia intraepitelial vulvar (VIN por sus siglas en ingles o NIVu en nuestro medio). Graduadas en severidad VIN I, VIN II o VIN III. Aceptada por la Sociedad internacional para el estudio de enfermedades vulvares. La VIN III representa un carcinoma in situ. Las lesiones pueden ser asintomáticas o diferentes en presentación por lo que toda lesión anormal en

vulva debe biopsiarse en sacabocado (Fig. 51-10). Ahora está aceptado que el incremento de la infección por VPH oncogénico ha ocasionado también el incremento en frecuencia de VIN. Encontrando mayormente a los tipos VPH 16 y 18. En el cáncer vulvar en mujeres jóvenes se encontrado mas VPH-DNA en mujeres fumadoras que en mujeres mayores no fumadoras.

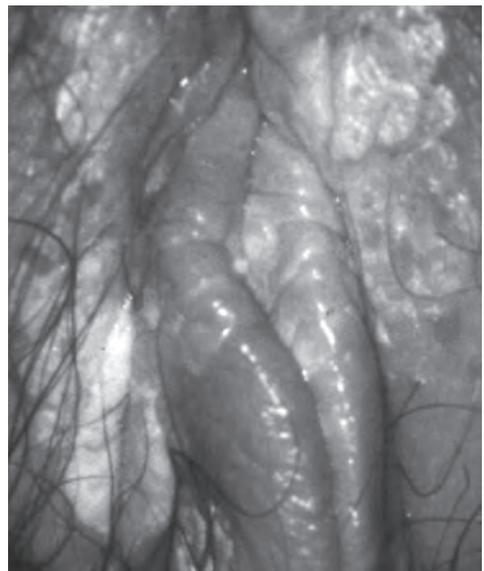


Figura 51-10. Neoplasia Intraepitelial Vaginal (NIVA).

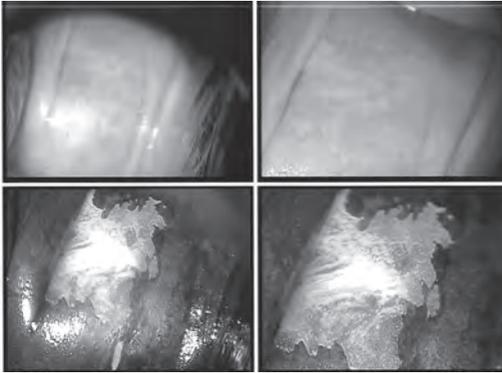


Figura 51-11. Neoplasia Intraepitelial Vulvar (VIN-NIVU).

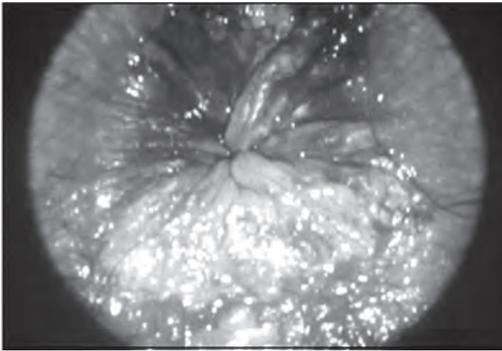


Figura 51-12. Neoplasia Intraepitelial Anal (NIA).



Figura 51-13. Neoplasia Intraepitelial del Pene (PIN).

## Cáncer de vagina

Un cáncer raro, sobre todo porque está asociado a antecedente de cáncer de cérvix o vulva, por lo que determinar un cáncer primario de vagina es difícil. Su precursor es la neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA), asociada a VPH oncogénico. Se han diagnosticado más estas lesiones a través de la colposcopia. Su progresión se asocia a inmunosupresión (Fig. 51-11).

## Cáncer anal

Aunque es raro, en Estados Unidos se ha visto aumento en la incidencia. Históricamente el cáncer anal se creía resultaba de la irritación crónica debida a hemorroides, fisuras o por enfermedad inflamatoria del intestino. En estudios actuales se acepta que la persistencia de genotipos oncogénicos de VPH, displasia de cérvix o CaCu, VIH positivos, baja cuenta de CD4, tabaquismo, sexo anal, inmunosupresión por transplantes, son los factores de riesgo importantes para este cáncer. La lesión precursora, la neoplasia intraepitelial anal (NIA), es usualmente detectada por casualidad durante una hemorroidectomía de rutina o escisión de condilomas, completándose con estudios como la citología y la anoscopia (Fig. 51-12).

## Cáncer de pene

Los factores de riesgo para el cáncer de pene incluyen infección por VPH, tabaquismo, el esmegma, fimosis, tratamiento de la psoriasis, edad avanzada y SIDA. Hay evidencia que sugiere que la circuncisión en la infancia reduce la incidencia de cáncer, sin embargo hay controversia y no se justifica de rutina.

La lesión precursora, la neoplasia intraepitelial del pene (PIN por sus siglas en inglés) (Fig. 51-13), son planas y pueden medir entre 0.2 –3.5cm en diámetro, pueden ser rojas o ligeramente cafés, a veces pueden tener superficie verrucosa (Fig. 51-14). El genotipo comúnmente encontrado es el 16.



Figura 51-14. Cáncer de Pene.

## Cáncer de orofaringe

Este cáncer ocurre típicamente entre la quinta y séptima década de la vida, los hombres tienen una incidencia 3 a 5 veces mayor que las mujeres. 2 precursores han sido identificados la leucoplaquia y eritroplaquia. Esta última es la que mas progresa a carcinoma. El abuso de alcohol y tabaco son los factores de riesgo más significativos para desarrollar este cáncer. El cáncer escamoso es el más frecuente y los pacientes pueden presentar una tumoración en cuello, a dolor en cuello por adenopatía, disfagia, odinofagia, pérdida de peso y sangrado oral. En un estudio de casos y controles de D'souza et al, se encontró que los pacientes con mas compañeras sexuales y a quienes practicaban sexo oral frecuentemente, hubo una asociación mayor con este cáncer y se encontró mayor positividad para VPH-16 en los pacientes con historia de abuso de alcohol y tabaco.

## Cáncer de esófago

En un estudio de Syrjanen encontró que entre 1485 carcinomas de células escamosas del esófago, el 22.9% fueron positivos para DNA-VPH. Lo que sugiere que este virus puede tener un rol en el desarrollo de este cáncer.

## CONCLUSIÓN

Desde hace mucho se conocía el potencial oncogénico de los papilomavirus en mamíferos y aves, se había dificultado el estudio en humanos por su difícil aislamiento. El conocimiento mejor de la historia natural de la infección por VPH y su aislamiento en diferentes partes del cuerpo, nos sugiere que este virus puede estar implicado en más cánceres que afectan a los humanos, por lo que se requiere de seguir investigando la relación VPH - Cáncer. Aunque el VPH es un virus con el que hemos convivido desde hace mucho tiempo; se debe tener en mente que el VPH no basta para desencadenar los cambios oncogénicos, hay factores agregados importantes, algunos de ellos controlables; que la simple modificación de ellos pudiera reflejarse en la disminución del cáncer asociado a VPH; esto aunado a la expectativa del resultado de las vacunas actualmente disponibles y las que se encuentran en desarrollo.<sup>1,2,3,10-19</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kisseljev F.L. Virus-Associated Human Tumors: Cervical Carcinoma and papiloma Viruses. *Biochemistry (Moscow)*2000;. 65(1):68-77.
2. Viscidi R. Epidemiología de las infecciones genitales por papilomavirus humano. En: Apgar BS ed.Colposcopia Principios y Practica. México: McGraw Hill; 2003,p1-23.
3. Consuelo Q. A. Nuevas Alternativas en el Tratamiento del Papilomavirus. 2ª ed. Ed. Prado;2007.
4. Zur Hausen,H.Condylomata Acuminata and Human Genital Cancer.*Cancer Res* 1976;36:794.
5. Durst M., Gissmann L,Zur Hausen H; A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci* 1983; 80: 3812-15.
6. Bosch Fx, Manos MM, Muñoz N, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in Cervical Cancer: A Worldwide Perspective. International biological study on cervical cancer study group. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:796.

7. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, et al: Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:958.
8. Monk B, Tewari k, The spectrum and clinical sequelae of human papillomavirus infection. *Gynecologic Oncology* 2007; 107(suppl):s6-s13.
9. Klug S., Hukelmann M., Blettner M. Knowledge about infection with Human papillomavirus: A systematic review. *Preventive Med* 2008; 46: 87-98.
10. Chang F. Role of papillomaviruses. *J Clin Pathol* 1990;43:2679.
11. Tjalma W. A., Van Waes T.R., Van Den Eeden L.E.M. Role of human papillomavirus in the carcinogenesis of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Best Pract Res Clin Obst Gyn* 2005; 19:469-483.
12. Ault K. Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections in the Female genital Tract. *Inf Dis Obstet Gynecol* 2006;1-5.
13. Schlosser B, Howett. Papilomavirus Humano: aspectos moleculares del ciclo de vida viral y patogenia. En: Apgar SA, Brotzman GL, Spitzer MD (eds). *Colposcopia Principios y Practica*. México: McGraw Hill; 2003, p25-39.
14. Zur Hausen H. Inmortalization of human cells and their malignant conversion by high risk human papillomavirus genotypes. *Sem Cancer Biol* 1999;9:405-411.
15. ZurHausen H. Papillomaviruses Causing Cancer: Evasion from Host Cell Control in Early Events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:9.
16. Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncol* 2007;107(suppl):s2-s5.
17. Schiffman M. Et al. HPV and cervical cancer. *Lancet* 2007:370.
18. Gallegos-Hernandez J. Virus del papiloma humano asociado a cáncer de cabeza y cuello. *Cir Ciruj* 2007;75:151-55.
19. Ault K. Human papillomavirus Vaccines: An Update for Gynecologist. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51: 527-32.