

---

SIMPOSIO. LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

## EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (HPV) CAUSA NECESARIA PARA EL CÁNCER DE CÉRVIX

O. Falcón Vizcaino

*Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria*

---

El cáncer de cérvix, la manifestación mas importante de la infección genital por el virus del papiloma humano (HPV), es el segundo en frecuencia en la mujer en todo el mundo con una incidencia global estimada de 480.000 nuevos casos cada año y una mortalidad aproximada de 280.000 muertes anuales. Si bien es verdad que la mayoría de ellos (alrededor del 80%) ocurre actualmente en los países en desarrollo, no es menos cierto que las tasas de este tipo de cáncer, antes de la introducción del cribado, en la mayor parte de Europa, América del Norte y Japón, eran muy similares a las que se ven actualmente en los países en vías de desarrollo. Sin embargo, todavía actualmente, el cáncer de cuello uterino es el segundo en frecuencia en las mujeres entre 15 y 49 años en Europa, por detrás del cáncer de mama, siendo el más frecuente en mujeres de 15-29 años y apareciendo el 34% de los nuevos casos en mujeres menores de 45 años.

Tras una importante mejoría en la supervivencia en la primera mitad del siglo XX, no se ha apreciado un progreso importante en este sentido en los últimos años. Las tasas de supervivencia por este tipo de cáncer no han mostrado variación cuando los datos se comparan por estadios lo que evidencia que se dispone de tratamientos adecuados y equivalentes. Parece pues paradójico que, si se han establecido programas de screening en determinadas poblaciones, esto no redunde en una mejoría de la supervivencia. Esto se debe fundamentalmente a que se mantiene una proporción de mujeres a las que se les diagnostica el tumor en estadios tardíos debido a que, o bien son mujeres a las que es difícil llegar en los programas de cribado, o bien porque han sido sometidas a un screening inadecuado o no se han

sometido a screening en absoluto. A pesar de que, hasta el momento actual, la principal estrategia en la prevención del cáncer de cérvix ha sido la implementación de los programas de cribado (tanto poblacional como oportunista) mediante la utilización de la citología exfoliativa (test de Papanicolaou), ésta tiene una baja sensibilidad y se le considera responsable del 30% de todos los cánceres de cérvix.

Desde hace algo mas de una década se sabe que el cáncer de cérvix es el resultado poco común de una infección de transmisión sexual muy común, infección que necesariamente debe ser persistente y que está producida por un virus de una de las varias especies del género papillomavirus de la familia papovaviridae, denominado «papiloma humano» (HPV) y de los que solo un reducido número de genotipos, los denominados de «alto riesgo», tiene relación causal con el cáncer de cérvix. También se sabe que existe un notable aumento en la prevalencia de esta infección tanto en sus formas clínicas o condilomas, como en sus formas de expresión subclínica (identificables por los cambios en la citología y/o en la colposcopia).

Mediante biología molecular se ha evidenciado, además, la presencia de ADN del HPV en la mayoría de las lesiones neoplásicas intraepiteliales del tracto genital inferior y en más del 99% de los cánceres invasores de cérvix. Por otro lado, se ha demostrado la expresión de las proteínas oncogénicas virales de los tipos de alto riesgo producidas por los genes E6 y E7 del HPV en el tejido neoplásico, pero no en el tejido sano. Estos oncogenes tienen capacidad transformadora por bloqueo efectivo de las pro-

teínas reguladoras del ciclo celular (p53 y pRb) y su expresión mantenida es requisito indispensable para mantener el fenotipo maligno de las células cancerosas. Estos hechos tienen una evidente repercusión en la práctica clínica y obligan a replantear el paradigma por el que se rigen los profesionales de la salud en la prevención del cáncer cervical.

Considerando que el cáncer de cérvix representa, tras el de mama, el segundo en frecuencia y reconociendo que ciertos HPV son los principales agentes etiológicos de éste cáncer, hablar del HPV supone que estamos hablando, ni más ni menos, que del carcinógeno más importante entre las mujeres dado que la causa principal del cáncer de mama está aún por identificar. Este hecho adquiere más relevancia si consideramos que el desarrollo de las técnicas de biología molecular y su amplia utilización en estudios epidemiológicos ha permitido estimar que alrededor de un 20% de la población femenina mundial es portadora oculta del HPV en el cuello uterino.

La asociación entre HPV y cáncer de cérvix tiene unas características únicas; ningún otro cáncer humano importante tiene **UNA ÚNICA CAUSA NECESARIA**. El riesgo relativo de cáncer de cérvix tras la infección por HPV constituye la relación causal más potente identificada hasta la fecha en la epidemiología del cáncer. Por todo lo anteriormente expuesto se deduce que, en ausencia de una infección viral persistente, no es esperable que se desarrolle un cáncer de cérvix; por lo tanto, las estrategias preventivas basadas en la detección del HPV o la vacunación profiláctica, deberían ser el objetivo de la lucha contra, virtualmente, todos los cánceres de cérvix. El establecimiento de esta relación causal entre HPV y cáncer de cérvix ha impulsado la investigación para desarrollar una vacunación preventiva frente a los tipos más frecuentes de este tipo de virus asociados a la enfermedad (HPV 16 y 18) así como frente a los tipos 6 y 11 responsables del 90% de las verrugas genitales. El HPV es también el principal agente causal de otros cánceres anogenitales.

Ante la comercialización de vacunas profilácticas para el VPH se abre la esperanza de una notable reducción de las tasas de cáncer de cérvix y de sus lesiones precursoras entre las poblaciones va-

cunadas en los próximos años. Al mismo tiempo se inicia un intenso debate sobre las condiciones de vacunación (edad, aplicabilidad, indicación a varones, composición según área geográfica, necesidad de revacunación, aceptación), coste-eficacia, modificación de las condiciones de cribado y disponibilidad y accesibilidad a ellas.

La primera generación de vacunas HPV evaluadas en ensayos clínicos utilizaron sistemas de producción basados en levadura. Estudios iniciales (en fase I) realizados en voluntarios sanos demostraron que la inyección de 20-100 microgramos de L1-VLP (virus-like particles) en 3 dosis durante 6 meses generaba títulos altos de anticuerpos anti-L1 (proteína estructural mayor del papilomavirus humano). Además de la seguridad de la vacuna se evidenció un elevado poder inmunógeno con una respuesta de anticuerpos de la subclase IgG1 varias veces superior a la conseguida por la infección natural.

En ensayos clínicos controlados y aleatorizados (fases II y III) realizados con 2 prototipos de vacunas profilácticas se ha demostrado su eficacia en la prevención de infecciones cervicales incidentes transitorias y persistentes causadas por los VPH 16 y 18 así como para alteraciones citológicas y lesiones cervicales asociadas a dichos virus además de frente a la neoplasia vulvar intraepitelial (VIN), neoplasia vaginal intraepitelial (VAIN) y las verrugas genitales.

Gracias al uso de la secuenciación del ADN se han identificado, hasta la fecha, alrededor de 200 tipos de VPH<sup>1</sup>. Aproximadamente 35 de estos virus infectan el epitelio del tracto genital. No todos los HPV tienen el mismo potencial oncogénico y los datos procedentes de numerosos estudios sobre la asociación entre la infección por HPV y cáncer de cérvix han identificado 3 tipos virales: de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82); tipos de probable alto riesgo o de riesgo intermedio (26, 53 y 66) y tipos de bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 y 81). Los tipos nuevos de virus del papiloma se definen cuando su homología en los genes E6, E7 y L1 con los tipos conocidos del VPH es menor del 90%.<sup>2</sup>

Aproximadamente el 70% de los cánceres de cérvix<sup>3,4</sup> y entre el 50% a 60% de las neoplasias cervicales intraepiteliales de alto grado (HSIL)<sup>5</sup> son

causados por los HPV tipo 16 o 18, Además se sabe que, aproximadamente del 80% al 90% de los cánceres anales son causados por los HPV 16 vs 18<sup>6,7</sup>. Asimismo, por lo menos, el 40% de los cánceres de vulva (75–100% de los carcinomas basaliodes y verrugosos y 2–23% de los carcinomas queratinizantes) están relacionados con estos genotipos<sup>8,9</sup> y, en proporción variable también están relacionados los cánceres de pene<sup>10</sup>, vagina<sup>11</sup>, uretra<sup>12</sup> y cabeza y cuello<sup>13</sup>. La papilomatosis laríngea juvenil, tumor benigno que puede producir obstrucción respiratoria y caracterizado por ser altamente recurrente y con frecuencia precisar de múltiples intervenciones para su exéresis quirúrgica, está relacionada con los HPV 6 y 11, con algunos estudios que sugieren que el tipo 11 se asocia con más frecuencia a su progresión a cáncer<sup>14</sup>.

Los virus del papiloma contienen una única molécula de ADN de doble cadena superenrollado de aproximadamente 8.000 pares de bases de longitud.<sup>15</sup> El virión es pequeño y carece de envoltura, es decir, no está rodeado por una membrana viral, aunque dispone de una cubierta proteica (o cápside) formada por dos proteínas estructurales (L1 y L2) y tiene una simetría icosaédrica.<sup>15</sup>

Todos los virus del papiloma son muy epiteliotrópicos, dependen de la célula huésped para su replicación, transcripción y traducción y tienen una organización genómica similar. El genoma del virus del papiloma contiene un número muy reducido de genes; los **E** o tempranos (**Early**) que codifican las funciones tempranas (E1 a E7) y los **L** o tardíos (**Late**), L1 y L2, que codifican las proteínas estructurales del virus.

Los genes tempranos (E) se expresan cuando el virus entra en la célula huésped y codifican funciones importantes para establecer la infección e iniciar la replicación vírica. E1 y E2 desempeñan un papel destacado en la replicación del ADN vírico y en la conservación del episoma (estado latente). E2 también es importante para la regulación de la transcripción de la región de control larga del virus (la región no codificadora que contiene elementos reguladores de la replicación y de la transcripción) y la represión del promotor p97.<sup>3</sup> E4 está implicado en la desestabilización de la estructura de citoqueratina para la liberación de partículas virales.<sup>15</sup>

**E5, E6 y E7 tienen actividad que estimula la proliferación.** La célula huésped recibe el estímulo de iniciar la fase en la que se replica su propio ADN, lo que conduce a la producción de enzimas necesarias para la síntesis del ADN. A continuación se replica el ADN viral.<sup>15</sup> E5 es una oncoproteína que interacciona con factores de crecimiento y actúa de mediadora en señales mitógenas activando la MAP (proteína activada por mitógenos) -cinasa.<sup>15,16</sup> Los oncogenes E6 y E7 están implicados en la transformación maligna debido a sus interacciones con proteínas celulares que regulan la progresión del ciclo celular. E6 interacciona con la proteína supresora tumoral p53 y bloquea su actividad, lo que produce resistencia a la apoptosis (muerte celular controlada) y aumento de la inestabilidad cromosómica. E7 interacciona y degrada otra proteína supresora tumoral, la pRB (proteína del retinoblastoma), lo que produce una cascada de actividad. El resultado neto es la aneuploidía (generación de múltiples cromosomas) de las células que expresan E7, lo que contribuye a la oncogénesis.

**Los genes tardíos (L) se expresan para encapsular el virión.** Codifican las proteínas de la cápside viral (L1 y L2), cuya expresión normalmente se retrasa hasta después de la amplificación del ADN viral. Sin embargo, la expresión génica tardía desaparece o disminuye sustancialmente en lesiones oncogénicas de alto grado<sup>17</sup>. L1 es la proteína principal (externa) de la cápside. La cápside está constituida por 72 pentámeros de la proteína L1. L2 es la proteína secundaria (interna) de la cápside, necesaria para la encapsidación del genoma vírico. Las proteínas tardías encapsulan el virus circulante. Las células de las capas epidérmicas superiores, con un estado avanzado de diferenciación, son el lugar de expresión final de los genes. A continuación puede producirse el ensamblaje del virus y la descamación

Los viriones del virus del papiloma infectan las células basales a través de microabrasiones, inflamaciones inespecíficas o una infección causada por otro patógeno o, en el caso del cuello uterino, a través de la unión escamo-columnar (llamada también zona de transformación) del epitelio de la mucosa en la región comprendida entre la vagina y el ectocérvix. Para infectar al huésped, el virus debe

acceder a los queratinocitos basales, que no están diferenciados y se encuentran en proceso de replicación. Cuando logra el acceso puede permanecer en forma episomal o bien puede iniciarse la replicación vírica expresando sus genes de forma secuencial; en primer lugar, los genes tempranos (E1-E7) en las capas basales y, posteriormente, en capas superficiales del epitelio diferenciado, expresan sus proteínas tardías (L1 y L2) que formaran la cápside y permitirán el ensamblaje de las nuevas partículas virales.

Las cápsides víricas pasan al conducto genital a través de las células epiteliales descamadas. Estas cápsides son detectadas por la respuesta inmunitaria humoral. El inicio de la producción de anticuerpos frente a la infección del virus del papiloma requiere tiempo, a menudo más que con otros virus conocidos. La inmunidad humoral es desencadenada por la producción de anticuerpos frente a la proteína L1. Sin embargo, los anticuerpos L1 no suelen estar implicados en la eliminación de las lesiones, sino que son eficaces frente a la infección si están presentes en número suficiente durante la misma. El ADN del virus puede continuar en forma episomal (circular) o integrarse en el ADN de la célula huésped.

Cuando el genoma vírico se integra en el ADN hospedador, la célula infectada está predispuesta a la transformación celular. El tumor invasivo rompe la membrana basal e invade el tejido subepidérmico. Las proteínas del virus se expresan en la superficie de las células y pueden ser detectadas por la respuesta mediada por células del huésped. La inmunidad celular está implicada en la eliminación tanto del virus como de la lesión. En varios estudios se ha demostrado que la inmunidad celular se asocia a regresión de las verrugas, con desaparición de las lesiones aproximadamente en el 20% de los pacientes al cabo de un mes. Los objetivos y mecanismos naturales de la inmunidad celular específica no se conocen en profundidad ya que son difíciles de evaluar mediante marcadores sanguíneos o pruebas de laboratorio adecuadas. La inmunidad celular frente a E6 y E7 es la respuesta inmunitaria principal asociada a la regresión de las lesiones y a la destrucción del virus.

Después de que desaparezca la lesión, la infección subclínica puede persistir de por vida, fenómeno

no evidenciado por la reaparición de verrugas genitales y de neoplasias cervicales intraepiteliales. Se piensa que, debido a los bajos niveles de expresión de las proteínas víricas, los virus del papiloma pueden evitar la respuesta inmunitaria y de este modo alterar los mecanismos de presentación y procesamiento de antígenos.

**Verrugas genitales.** Hasta el 95% de las verrugas genitales se asocian a los tipos 6 y 11 del VPH. Los VPH también se relacionan con los papilomas bowenoides, las verrugas queratóticas y los tumores de Buschke-Loewenstein<sup>18</sup>. Las lesiones se detectan mediante inspección clínica, la prueba del ácido acético, la prueba de Collin (solución acuosa de azul de toluidina 1–2%) o evaluación citológica<sup>7</sup>. Las verrugas genitales son blandas, carnosas y vasculares y se localizan principalmente en la entrada de la vagina y en las regiones perianales<sup>19</sup>. Las verrugas papulosas son lesiones elevadas, lisas y circunscritas<sup>20</sup> que pueden visualizarse externamente. Cuando se localizan en la mucosa, tanto las pápulas no pigmentadas como las verrugas pequeñas son transparentes. Muestran un punteado vascular claro en la parte superior, lo que las diferencia de las pápulas perladas. Las verrugas cervicales planas se localizan principalmente en el cuello uterino y a menudo confluyen en grupos numerosos. Estas verrugas son difíciles de detectar a simple vista por lo que para su detección se precisa de la colposcopia<sup>21</sup>.

Las verrugas genitales no suponen un riesgo para la vida y pueden ser asintomáticas. Sin embargo, producen desfiguración estética y pueden provocar sufrimiento psicológico. Si no se tratan, aumentan de número y tamaño. Asimismo, su tratamiento puede ser difícil y doloroso, con tendencia a la recidiva. En una encuesta internacional de pacientes con verrugas genitales, más del 50% de los pacientes estaban «bastante preocupados» o «muy preocupados» por la presencia de estas verrugas<sup>22</sup>. Aproximadamente a un tercio de los pacientes les preocupan las alteraciones emocionales/sexuales relacionadas con las verrugas genitales. La transmisión y la reaparición también eran motivos de preocupación frecuentes<sup>23</sup>. Aproximadamente dos tercios de los pacientes modificaron su estilo de vida (relaciones sexuales) y pensaban que la presencia de las verrugas genitales conllevaba riesgos; el riesgo iden-

tificado con más frecuencia era la relación con el cáncer. El diagnóstico y el tratamiento de las verrugas genitales se acompaña de un elevado nivel de ansiedad.

Los tratamientos actuales para las infecciones anogenitales causadas por el VPH se agrupan en cuatro categorías: ablación (crioterapia, extirpación con tijera, láser y electrocirugía), citotóxicos, tratamiento fotodinámico e inmunomoduladores. Algunos tratamientos, como la ablación, suelen ser dolorosos aunque eficaces a corto plazo. Sin embargo, las tasas de recidiva pueden ser elevadas ya que sólo se elimina la lesión visible, persistiendo latentes los queratinocitos infectados.

En las lesiones cutáneas benignas asociadas al virus del papiloma, el virus está presente en el citoplasma celular como un plásmido del episoma. Se replica por separado, con independencia de los cromosomas. Sin embargo, en las lesiones cutáneas malignas, el ADN del VPH se integra en el cromosoma de la célula huésped debido a la rotura del genoma viral (que se produce en las proximidades de la región E1/E2). El resultado es que desaparece la función de los genes E1 y E2 y, por consiguiente, E2 deja de regular la expresión de E6 y E7, lo que produce la transformación de la célula. La proteína E6 se asocia a la proteína supresora tumoral p53 y estimula la destrucción proteolítica de la proteína. Esto conduce a la transformación maligna y a la pérdida del crecimiento celular programado. La proteína E7 se asocia a la proteína del retinoblastoma (pRB), que inactiva la función restrictiva del ciclo celular de esta proteína<sup>1</sup>. La carga vírica media también se puede utilizar para predecir la frecuencia y el alcance de las lesiones del cuello uterino. La cuantificación de la carga viral del virus del papiloma mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha revelado que cuanto mayor es el número de copias víricas por célula, mayor es el riesgo de desarrollar lesiones intraepiteliales escamosas (LIE). Las mujeres sin lesiones tienen, por término medio, 2,6 copias víricas por célula. Las mujeres que han desarrollado 3 o más LIE en 6 años de seguimiento tienen como promedio 15,1 copias víricas por célula.

Las vacunas profilácticas frente a los VPH se basan en las partículas virales (PV). Las PV son

«esferas vacías» de la proteína de la cápside del VPH, que simulan la cápside vírica real. Las vacunas profilácticas se basan en la hipótesis de que la provocación de la formación de anticuerpos neutralizantes contra moléculas expuestas en la superficie del virus será eficaz para prevenir la infección por el VPH. La inmunidad humoral (anticuerpos) contra los VPH es desencadenada con más intensidad por L1 que por L2. Por ello, durante el desarrollo de vacunas preventivas contra el VPH se han preparado VLPs (virus-like particles) de L1. Las vacunas terapéuticas tratarían las infecciones persistentes, recurrentes o crónicas y los trastornos premalignos, en los que la intervención farmacológica es ineficaz o subóptima, situaciones en las que los patógenos intracelulares han creado mecanismos para evitar el sistema inmunitario (respuestas de latencia y/o modulación). Con respecto a las vacunas terapéuticas, el patrón de expresión génica del VPH indica que deben estar dirigidas a E6 y/o E7 una vez que se expresan en la célula huésped.

Para valorar la eficacia de la vacuna, dado que el cáncer de cérvix puede prevenirse a través de la detección precoz y el tratamiento de las lesiones precursoras, tomar como objetivo final (end point) el desarrollo de cáncer es éticamente impracticable. Por tanto se han buscado objetivos alternativos que representen aspectos relevantes de la enfermedad y permitan valorar igualmente la eficacia de la vacuna. Hay dos potenciales objetivos virológicos: la infección incidente (transitoria) por el HPV y la infección persistente (definida como la detección del mismo tipo viral entre dos visitas espaciadas como mínimo 6 meses), puesto que la persistencia de la infección se considera el más potente predictor del ulterior desarrollo de neoplasia intraepitelial de alto grado (CIN II-III) y cáncer. Los objetivos clínicos son la detección de las lesiones CIN II-III (verdaderas precursoras del cáncer cervical) dado que, si la vacuna impide la aparición de dichas lesiones, se puede asumir que también previene el desarrollo del cáncer. La FDA ha apoyado la indicación de «prevención del cáncer» pues se ha demostrado la prevención de las lesiones precursoras obligadas (CIN II-III).

La primera generación de vacunas HPV evaluadas en ensayos clínicos utilizaron sistemas de pro-

ducción basados en levadura. Estudios iniciales (en fase I), realizados en voluntarios sanos, demostraron que la inyección de 20-100 microgramos de L1-VLP (virus-like particles) en 3 dosis durante 6 meses generaba títulos altos de anticuerpos anti-L1 (proteína estructural mayor del papilomavirus humano). Además de la seguridad de la vacuna se evidenció un elevado poder inmunógeno con una respuesta de anticuerpos de las subclase IgG1 varias veces superior a la conseguida por la infección natural.

En ensayos clínicos controlados y aleatorizados (fases II y III) realizados con 2 prototipos de vacunas profilácticas se ha demostrado su eficacia en la prevención de infecciones cervicales incidentes transitorias y persistentes causadas por los VPH 16 y 18 así como para alteraciones citológicas y lesiones cervicales asociadas a dichos virus (CIN) además de frente a la neoplasia vulvar intraepitelial (VIN), neoplasia vaginal intraepitelial (VAIN) y las verrugas genitales.

- Ante la comercialización de vacunas profilácticas para el VPH se abre la esperanza de una notable reducción de las tasas de cáncer de cérvix y de sus lesiones precursoras entre las poblaciones vacunadas en los próximos años. Al mismo tiempo se inicia un intenso debate sobre las condiciones de vacunación (edad, aplicabilidad, indicación a varones, composición según área geográfica, necesidad de revacunación, aceptación), coste-eficacia, modificación de las condiciones de cribado y disponibilidad y accesibilidad a ellas. El número de casos nuevos de cáncer de cuello uterino que podrían prevenirse cada año (cifrado en aproximadamente 450.000) pone de relieve el impacto potencial de una vacuna eficaz frente al VPH. La administración oportuna a gran escala de vacunas seguras y eficaces frente al VPH supondrá el segundo gran hito (tras la citología) en la lucha contra el cáncer de cérvix (así como frente al resto de las lesiones HPV-relacionadas) y una gran diferencia en los años futuros para millones de personas, especialmente en las poblaciones más jóvenes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kuper H, Adami H-O y Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer. *J Intern Med.* 2000;248:171-83.
2. Wieland U, Pfister H. Papillomaviruses in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. En: Gross, Barrasso Eds. *Human Papilloma Virus Infection: A clinical atlas.* Ullstein Mosby; 1997. p1-18.
3. Syrjänen y Syrjänen. *Papillomavirus infections in human pathology.* Wiley & Sons, Chichester; 2000. p.11-46.
4. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-527.
5. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J. Natl Cancer Inst* 1998;87:796-802.
6. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Frascieschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesion and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89:101-5.
7. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004;101:270-80.
8. Schiffman M, Kjaer SK, Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:14-19. Review.
9. Trimble CL, Hildesheim A, Brinton LA, et al. Heterogeneous etiology of squamous carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1996;87:59-64.
10. Muñoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gismann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24(sup):S1-S10.
11. Rubin MA, Kleter B, Zhou M, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple inde-

- pendent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol* 2001;159:1211-18.
12. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 2002;84:263-70.
  13. Cupp MR, Malek RS, Goellner JR, et al. Detection of human papillomavirus DNA in primary squamous cell carcinoma of the male urethra. *Urology* 1996;48:551-5.
  14. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types y head and neck squamous cell carcinoma worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2005;14:467-75.
  15. Lele SM, Pou AM, Ventura K, et al. Molecular events in the progression of recurrent respiratory papillomatosis to carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1184-88.
  16. Zur Hausen, H. Papillomavirus and cancer: From basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:342-50.
  17. Stanley M. Capítulo 17: Genital human papillomavirus infections – current and prospective therapies. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;31:117-24.
  18. Wieland U and Pfister H. Papillomaviruses in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. En: *Human papillomavirus infection: A clinical atlas*. Ullstein Mosby, Berlin Weisbaden 1997. p. 1-18.
  19. Gross GE y Barrasso R. External genitalia: Diagnosis. En: *Human papillomavirus infection: A clinical atlas*. Ullstein Mosby, Berlin Weisbaden 1997. p. 296-309.
  20. Handsfield HH. Clinical presentation and natural course of anogenital warts. *Am J Med*. 1997;102:16-20.
  21. Barrasso R y Guillemotonia A. Cervix and vagina: Diagnosis. En: *Human papillomavirus infection: A clinical atlas*. Ullstein Mosby, Berlin Weisbaden 1997. p. 147-273.
  22. Maw RD, Reitano M y Roy M. An international survey of patients with genital warts: perceptions regarding treatment and impact of lifestyle. *Int J STD AIDS*. 1998;9:571-8.
  23. Stanley M. Capítulo 17: Genital human papillomavirus infections – Current and prospective therapies. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;31:117-24.
  24. Stern PL, Brown M, Stacey SN y cols. Natural HPV immunity and vaccination. *J Clin Virol*. 2000;19:57-66.
  25. Roden R y Wu T-C. Preventative and therapeutic vaccines for cervical cancer. *Expert Rev Vaccines*. 2003;2:495-516.
  26. Schiffman M y Kjaer SK. Capítulo 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;31:14-19.
  27. Gillison Ml y Lowy DR. A causal role for human papillomavirus in head and neck cancer. *Lancet*. 2004;363:1488-9.