



## Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

**Ginecol. obstet.** 2003; 49 (1) : 53-58

### **INFECCIÓN POR PAPILOMAVIRUS HUMANO Y RIESGO INMUNOLÓGICO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO**

*Jorge Cervantes*

#### **RESUMEN**

El cáncer de cuello uterino se está convirtiendo en un problema importante de Salud Pública en los países en vías de desarrollo. Existe un rol comprobado de ciertos genotipos de papilomavirus humano (HPVs por sus siglas en inglés) en la patogénesis del cáncer cervical. El riesgo de cáncer cervical depende del tipo de HPV y de la población, siendo necesarios tanto factores virales como del hospedero, para el desarrollo de lesiones precancerosas y finalmente de cáncer cervical.

**Palabras Claves:** Cérvix uterino, Cáncer de cérvix; Virus papiloma humano; Lesiones precancerosas.

#### **SUMMARY**

Uterine cervical cancer is becoming an important Public Health problem in developing countries. There is a role of certain human papillomavirus genotypes (HPV) in the pathogenesis of cervical cancer. The risk of cervical cancer depends on the HPV type and on the population, and both viral and host factors are necessary for the development of pre-cancerous lesions and finally cervical cancer.

**Key words:** Uterine cervix; Cervical cancer; Human papilloma virus; Pre-cancerous lesions.

#### **ANTECEDENTES**

Observaciones epidemiológicas iniciales de que el cáncer de cuello uterino era mucho más frecuente en mujeres casadas en Italia, en 1842, su escasa incidencia en monjas católicas<sup>1</sup>, pero alta incidencia en mujeres que contraían matrimonio a temprana edad, y la identificación de aspectos de la conducta sexual como factores de riesgo (tales como el número de parejas sexuales, e inicio temprano de relaciones sexuales)<sup>2,3</sup>, sugerían la presencia de un agente infeccioso en la etiología de esta neoplasia. Luego de que se evaluara numerosos candidatos (entre ellos el virus de herpes tipo 2), se comprobó que se trataba del papillomavirus humano (HPV, Human papillomavirus)<sup>4,6</sup>.

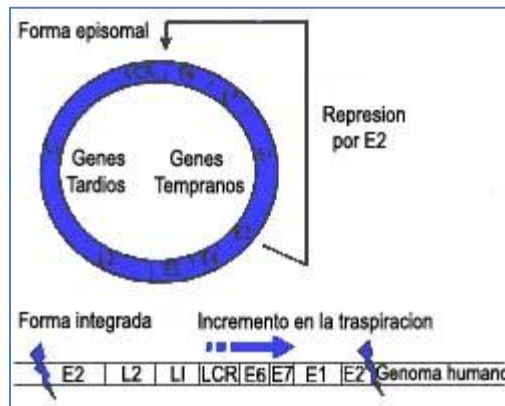


## EL VIRUS

El papilomavirus humano pertenece a la familia Papovaviridae, virus sin cubierta, con genoma compuesto de ADN de doble cadena, circular, de entre 6 800 a 8 000 pares de bases en tamaño.

El genoma del virus consiste básicamente de tres regiones: una región no codificadora y las regiones que codifican los genes tempranos y tardíos (Figura 1). El ADN viral existe, independientemente del ADN cromosomal, en forma de plásmido (forma episomal) en lesiones benignas o premalignas, y se encuentra más bien integrado en el ADN celular en la mayoría de los tumores que ocasional. Cuando el ADN del virus se integra en el genoma del hospedero en lesiones preinvasivas tardías o en cáncer invasivo, activa los genes tempranos E6 y E7, esto lleva a la expresión de dos oncoproteínas (llamadas asimismo E6 y E7), capaces de interferir con dos antioncogenes importantes del hospedero, p53 y pRb, encargados de controlar la replicación celular (Figura 2). La proteína E6 bloquea al antioncogen p53 y la proteína E7 bloquea al antioncogen pRb, con la subsecuente transformación y malignización<sup>9</sup>.

**Figura 1.** Genoma del papilomavirus humano mostrando los genes tempranos (E=early) y tardíos (L=late). En el curso de la carcinogénesis, el genoma viral se integra al genoma humano; entonces, el anillo episomal se abre y causa la interrupción del gen E2, encargada hasta ese momento de reprimir a los genes E6-E7



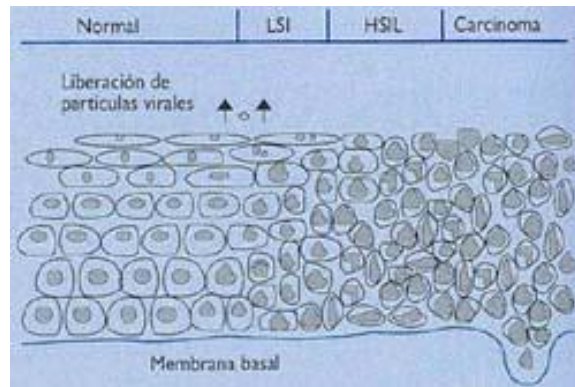
**Figura 2.** Durante el ciclo celular, las células normalmente son detenidas en la fase G1 por dos importantes oncogenes, p53 y pRB, bloqueados por las proteínas E6 y E7 del HPV



El papilomavirus humano es un virus epiteliotrópico, infecta el estrato basal del epitelio, manteniendo la transcripción y replicación de su ADN a niveles muy bajos (Figura 3) El epitelio del tracto anogenital es el blanco de infección de papilomavirus mucosotrópicos<sup>10</sup>. El condiloma acuminado, y casi todas las neoplasias de células escamosas del tracto anogenital, son causados por papilomavirus específicos<sup>11</sup>.



**Figura 3.** Diagrama mostrando el grado de displasia del epitelio cervical



## EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de cuello uterino es un problema importante de Salud Pública en Latinoamérica, donde constituye cerca del 30% del total de neoplasias en la mujer, afectando sobre todo al grupo etario en edad reproductiva y económicamente menos favorecido<sup>12,13</sup>. En el Perú, se ha estimado la incidencia de cáncer cervical en 40/100 000, constituyendo la principal causa de muerte en mujeres<sup>14</sup>.

La infección por HPV es la enfermedad viral de transmisión sexual más común, con prevalencias de infección desde 10% hasta 50% en mujeres sexualmente activas<sup>15</sup>. La infección por ciertos tipos de HPV es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical<sup>11,16-19</sup>. Hasta la fecha, más de cien diferentes genotipos del virus han sido identificados, de los cuales 40 infectan el tracto anogenital<sup>20</sup>. Los genotipos anogenitales están subdivididos de acuerdo a su presunto potencial oncogénico, en tipos de riesgo bajo y tipos de riesgo oncogénico alto<sup>15</sup>. Los tipos de riesgo bajo se les halla en condilomas y lesiones no malignas, mientras que los tipos de riesgo alto, particularmente HPV-16, son hallados preferentemente en cáncer cervical y otras neoplasias anogenitales.

En algunos lugares del mundo distintos de Europa (que brinda gran información desde el inicio), algunos tipos de HPV, diferentes a los clásicos tipos de riesgo alto HPV-16 y HPV-18, pueden tener mayor relevancia. Esto se ha observado en varios países de Asia<sup>21-26</sup> y en reportes de Brasil<sup>11</sup> y Bolivia<sup>27</sup>. En mujeres mexicana<sup>28</sup> y bolivianas<sup>29</sup> con citología normal, se ha reportado HPV-31 incluso en mayor proporción que HPV-18. En el Perú, los HPV-31 y HPV-52 también parecen ser importantes<sup>30</sup>. Estos estudios son de gran información en términos de evaluación del riesgo de desarrollar cáncer cervical por HPV de riesgo alto, así como de nuevos genotipos emergentes. Reportes de secuencias genómicas de HPVs "nuevos" en tribus de la amazonía brasileña<sup>31</sup> estuvieron relacionados a genomas hallados en poblaciones no indígenas del Brasil, norteamérica y el sudeste asiático<sup>32</sup>.

Debemos también prestar atención a las infecciones por múltiples tipos, ya que diferentes tipos pueden tener efectos antagónicos o por el contrario sinérgicos, con respecto a la carcinogénesis<sup>33</sup>.

La infección por el virus antecede al desarrollo del cáncer por varios años<sup>34</sup>. Ya que la persistencia de la infección por HPV juega un papel importante en la etiología del cáncer cervical, la evaluación de la magnitud de la infección por este virus en la población general es importante para la vigilancia epidemiológica del cáncer en países con alta incidencia.



## DETECCIÓN DEL VIRUS Y GENOTIPIFICACIÓN

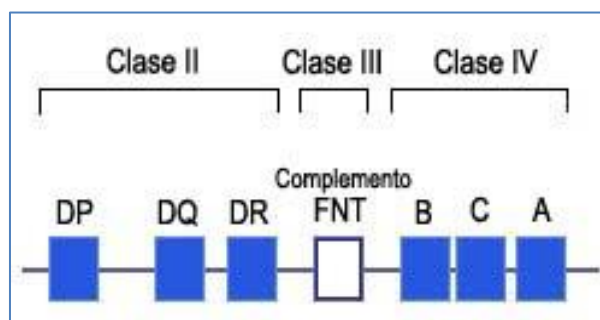
La detección de la presencia de HPV se realiza por métodos de biología molecular, a partir de ADN extraído de hisopados cervicales o biopsias. Existe aún controversia acerca de la sensibilidad de los métodos de detección. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, polymerase chain reaction) puede dar resultados discordantes, dependiendo de la región del genoma que se amplifique. La evaluación de la infección por HPV puede variar según los primers (oligonucleótidos cebadores) utilizados en su detección<sup>35</sup>.

El método de tipificación más común, luego de amplificar un gen (mayormente L1 ó E6), es la hibridación con oligonucleótidos específicos para cada tipo o la digestión de los productos de la amplificación por medio de una batería de enzimas (endonucleasas) de restricción, que dan un patrón de digestión específico para cada tipo (esta técnica es conocida como PCRRFLP, PCR-restriction fragment length polymorphism)<sup>36</sup>.

## EL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

El complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC, human major histocompatibility complex), al cual se le refiere también como HLA (human leukocyte antigen), comprende una familia de genes que controlan la respuesta inmune hacia agentes patógenos, aceptación o rechazo de trasplantes (de ahí el término histocompatibilidad) y vigilancia de tumores.

**Figura 4.** Mapa esquemático del complejo mayor de histocompatibilidad humano que muestra los principales loci genéticos



El MHC ha sido el foco de muchos estudios en las últimas décadas. Su extenso polimorfismo define una "huella dactilar" del sistema inmune de cada individuo, y es por ello que las aplicaciones del HLA van más allá de la medicina (trasplantes) e investigación médica (asociaciones con múltiples enfermedades), siendo también útil en situaciones legales de discusión de paternidad, por ser capaz de excluir el parentesco en casos de falsa acusación<sup>37</sup>, y en antropología molecular, brindando soporte científico acerca de patrones migratorios y evolutivos humanos<sup>38</sup>.

El complejo mayor de histocompatibilidad está codificado en el brazo corto del cromosoma 6 en el humano e incluye por lo menos 200 genes. El complejo se encuentra dividido en tres regiones (Figura 4): clase II (con los genes HLA-DR,-DP y DQ), clases III (que incluye los genes que codifican las proteínas del complemento y factor de necrosis tumoral) y clase I (con los genes HLA-A,-B,-C,-E,-H,-G y-F)<sup>39</sup>.

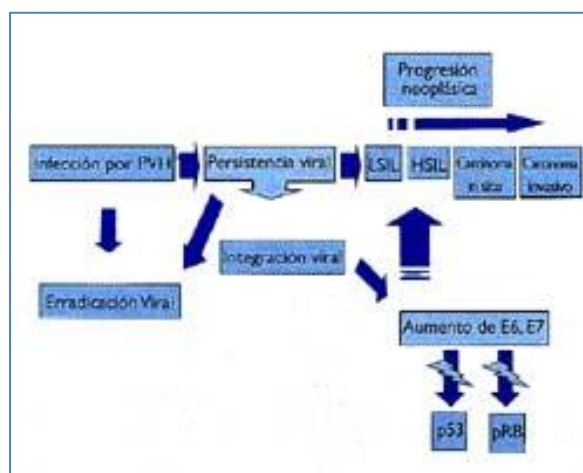


## RIESGO INMUNOLÓGICO

El riesgo de cáncer cervical depende del tipo de HPV<sup>18</sup> y de la población<sup>14</sup>, siendo necesarios tanto factores virales como del hospedero, para el desarrollo de lesiones precancerosas y finalmente de cáncer cervical<sup>40</sup>. Aspectos inmunológicos y genéticos del hospedero juegan también un rol importante en el resultado de la enfermedad asociada con la infección por HPV.

Se ha postulado que la respuesta inmunológica controla la infección por HPV en la mayoría de las mujeres, siendo así estas infecciones transitorias<sup>41</sup>. Sin embargo, en una proporción pequeña de mujeres, la infección deviene en persistente y lleva al desarrollo de lesiones precancerosas y últimamente cáncer<sup>40-42</sup>(Figura 5).

**Figura 5.** Infección por papilomavirus y mecanismo de carcinogénesis



Se ha reportado incrementos en las frecuencias de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y neoplasia cervical en pacientes luego de trasplante renal<sup>43-44</sup>, inmunosupresión<sup>45</sup> e inmunodeficiencias primarias<sup>46</sup>, así como un riesgo incrementado de cáncer cervical en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>47</sup> y reactivación de infección por HPV preexistente en mujeres con cargas virales de VIH altas<sup>48</sup>. Toda esta evidencia apunta hacia el hecho de que la inmunidad hacia el virus juega un papel importante en la prevención del desarrollo de neoplasia cervical.

La respuesta inmune mediada por linfocitos T hacia los antígenos del HPV está restringida por el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). De ahí que ciertos fenotipos de HLA correlacionen con una respuesta inmune efectiva contra el HPV<sup>49</sup>. Ya que el complejo mayor de histocompatibilidad juega un papel importante en la erradicación viral, así como en la vigilancia inmune contra ciertas neoplasias, alguna asociación entre HLA y cáncer cervical o lesiones precancerosas podría significar una relativa inhabilidad de erradicar la infección, o una relativa inhabilidad de proveer vigilancia inmune contra el tejido displásico. La expresión de las moléculas de HLA se ve alterada de muchas maneras en las células cervicales cancerosas<sup>50</sup>. Se ha reportado, además, diferencias en las frecuencias de algunos alelos de HLA de clase II, en pacientes con NIC II y III que no portaban infección por HPV<sup>51</sup>.

Las moléculas de HLA de clase II influyen en la respuesta inmune a epítopes específicos del virus<sup>52</sup>. Un alelo en particular que se encuentre en mayor proporción en sujetos infectados significa que otorga susceptibilidad para dicha infección. Varios alelos y haplotipos HLA de clase II han sido



descritos asociados a susceptibilidad a cáncer cervical e infección por HPV. Sin embargo, los reportes de asociaciones entre polimorfismos de HLA y carcinoma cervical han sido controversiales.

En algunos casos, una mayor prevalencia de un alelo en particular está asociada a estar o no infectado, más que a un estadio histológico. Lo cual tiene mucho sentido, si pensamos que mujeres que portan el alelo en cuestión son incapaces de montar una respuesta inmune apropiada contra el virus, lo que las predispone al desarrollo de cáncer cervical<sup>53</sup>. Por otro lado, el no hallar una asociación estadísticamente significativa entre un alelo previamente reportado, puede deberse tan sólo a una baja prevalencia de éste en la muestra poblacional estudiada.

Otro punto importante es que la mayoría de los estudios que reportan asociaciones de neoplasia cervical con alelos del complejo de histocompatibilidad, han sido realizados en población caucásica europea. Los reportes provenientes de Latinoamérica han sido hechos mayormente en población mestiza, que por llevar aún consigo una serie de alelos caucásicos dan resultados acordes con aquellos de mujeres europeas<sup>54</sup>. Sin embargo, en países andinos, la situación puede ser un tanto diferente. En el vecino país de Bolivia, donde la carga indígena andina de la población es importante, he reportado recientemente la asociación de un alelo de HLA de clase II (HLA-DRB1\*1602) con infección por HPV<sup>55</sup>. Éste es un alelo típico amerindio.

La incidencia de cáncer cervical en los países andinos es muy alta. Prevalencias de infección por HPV bajas han sido reportadas en países con una alta incidencia de cáncer cervical, como México o Bolivia<sup>28,29</sup>. Esta alta incidencia de cáncer cervical puede explicarse por la falta de acceso a los servicios de salud o a programas de detección de cáncer. La detección y el tratamiento de las lesiones premalignas es la base del Papanticoaou, quien ha sido en parte autor de la disminución en la incidencia de cáncer cervical en los Estados Unidos en las últimas décadas<sup>56</sup>. Países latinoamericanos en vías de desarrollo, como el Perú, tienen una gran cantidad de su población rural que vive en lugares donde la detección es reducida o en algunos casos inexistente. La vigilancia de cáncer cervical fuera del sector privado es muy limitada y la cobertura en las mujeres pobres llega escasamente al 5 por ciento<sup>30</sup>.

Existen muchos indicios de que el fondo genético confiere susceptibilidad a la infección por determinados genotipos. Ya que el sistema inmune está genéticamente determinado, es importante investigar si determinados grupos étnicos son en realidad más susceptibles. De hecho, se ha observado ya variación entre grupos étnicos de cofactores de la infección por HPV, tales como el uso de anticonceptivos orales o fumar<sup>57</sup>. Se ha observado, además, que mujeres hispánicas en los EU de A, en comparación con mujeres no hispánicas, tienen un riesgo mayor de desarrollar displasia cervical<sup>58</sup>. La identificación de grupos susceptibles a la infección ayudará en el diseño de vacunas efectivas contra el virus para las poblaciones que más lo necesitan.

Hasta el advenimiento de formas accesibles y eficaces de vacunación, el cáncer cervical debe verse como una enfermedad prevenible<sup>20</sup> y los programas de detección de cáncer deben ser fortalecidos.

## Correspondencia

Correo electrónico: jcervantes@medscape.com

Departamento de Virología, Facultad de Medicina, Universidad de Kagoshima, Japón



## BIBLIOGRAFÍA

1. Fraumeni JF Jr, Lloyd JW, Smith EM, Wagoner JK. Cancer mortality among nuns: role of marital status in etiology of neoplastic disease in women. *J Natl Cancer Inst* 1969; 42(3): 455-68.
2. Kessler II, Kulcar Z, Zimolo A, Grgurevic M, Strnad M, Goodwin BJ. Cervical cancer in Yugoslavia. II. Epidemiologic factors of possible etiologic significance. *J Natl Cancer Inst* 1974 Jul; 53(1):51-60.
3. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=4335647&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=4335647&dopt=Abstract) Pridan H, Lilienfeld AM. Carcinoma of the cervix in jewish women in Israel, 1960-67. An epidemiological study. *Isir J Med Sci* 1971;7:1465-70.
4. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=202434&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=202434&dopt=Abstract) zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol* 1977; 781-30.
5. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=202434&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=202434&dopt=Abstract) zur Hausen H. Papillomaviruses in anogenital cancer as a model to understand the role of viruses in human cancers. *Cancer Res* 1989; 49(17):4677-81.
6. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=202434&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=202434&dopt=Abstract) zur Hausen H. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology* 1991;184:9-13.
7. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2983228&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2983228&dopt=Abstract) Schwarz E, Freese UK, Gissmann L, Mayer W, Roggenbuck B, Strem1au A, zur Hausen H. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature* 1985; 314(6006):111-4.
8. Jeon S, Lambert PF. Integration of human papillomavirus type 16 DNA into the human genome leads to increased stability of E6 and E7 mRNAs: implications for cervical carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Feb 28;92(5):1654-8.
9. Adams M, Borysiewicz L, Fiander A, Man S, Jasani B, Navabi H, Lipetz C, Evans AS, Mason M. Clinical studies of human papilloma vaccines in preinvasive and invasive cancer. *Vaccine* 2001; 19:254956.
10. Tjiong MY, Out TA, Ter Schegget J, Burger MP, Van Der Vange N. Epidemiologic and mucosal immunologic aspects of HPV infection and HPV-related cervical neoplasia in the lower female genital tract: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 1(1):9-17.
11. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2821311&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2821311&dopt=Abstract) Lorincz AT, Temple GF, Kurman RJ, Jenson AB, Lancaster WD. Oncogenic association of specific human papillomavirus types with cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1987;79(4):671-7.
12. Odunsi KO, Ganesan TS. The roles of the human major histocompatibility complex and human papillomavirus infection in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997;9(1):4-13.
13. Ríos Dalenz J, CastroMD. Evaluación de la Situación del Cáncer de Cuello Uterino en Bolivia. Revisión Bibliográfica. OPS/OMS Ministerio de Salud Y Previsión Social Engender Health, Formerly AVSC Intemational. 2001.
14. IARC(1998)Globocan I, Cancer incidence and Mortality Worldwide(IARC Cancer Base N03). International Agency for Research on Cancer:Lyon.
15. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubMed&list\\_uids=11095833&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubMed&list_uids=11095833&dopt=Abstract) Hagensee ME. Infection with Human Papillomavirus: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Infect Dis Rep*2000; 2(1):18-24.
16. zur Hausen H (1994). Human pathogenic papillomaviruses. In 'Molecular Pathogenesis of Cancer of the Cervix and its causation by specifc Human PapillomavirusTypes'. *CurrenyTopics in Microbiology and Immunology CTMI186*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1994, pp 131-56.
17. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11578388&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11578388&dopt=Abstract) Gaarenstroom KN, Melkert P, Walboomers JM, Van Den Brule AJ, Van Bommel PF, Meyer CJ, Voorhorst FJ, Kenemans P, Helmerhorst TJ. Human papillomavirus DNA and genotypes:



- prognostic factors for progression of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 1994;4(2):73-8.
18. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992; 79(3):328-37.
  19. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1328880&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1328880&dopt=Abstract) Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, DeRouen TA, Galloway DA, Vernon D, Kiviat NB. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992; 327(18):1272-8.
  20. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. Review Article. *Can Med Assoc Licensors CMAJ* 2001; 164 (7); 1017-25.
  21. Chan PK, Li WH, Chan MY Ma WL, Cheung JL, Cheng AF. High prevalence of human papillomavirus type 58 in Chinese women with cervical cancer and precancerous lesions. *J Med Virol* 1999;S9:232-8.
  22. Abstract" Chan R, Khoo L, Ho TH, Koh CF Lee IW, Yam KL, Chandra D, Pang M, Chow V. A comparative study of cervical cytology, colposcopy and PCR for HPV in female sex workers in Singapore. *Int J STD AIDS* 2001; 2(3):159-63.
  23. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10895031&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10895031&dopt=Abstract) Wong YF, Chung TK, Cheung TH, Nobori T, Hampton GM, Wang VW, LiYF, Chang AM. p53 polymorphism and human papillomavirus infection in Hong Kong women with cervical cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50:60-3
  24. Chichareon S, Herrero R, Muñoz N, Bosch FX, Jacobs MV, Deacon J, Santamaria M, Chongsuvivatwong V, Meijer CJ, Walboomers JM. Risk factors for cervical cancer in Thailand: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(1):50-7
  25. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11205488&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11205488&dopt=Abstract) Sasagawa T, Basha W, Yamazaki H, Inoue M. High-risk and multiple human papillomavirus infections associated with cervical abnormalities in Japanese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(1):45-52.
  26. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10642935&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10642935&dopt=Abstract) Hwang T. Detection and typing of human papillomavirus DNA by PCR using consensus primers in various cervical lesions of Korean women. *J Korean Med Sci* 1999;14(6):593-9.
  27. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, Schiffman MH, Moreno V, Kurman R, Shah KV. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(11):796-802.
  28. [cgi-cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11169968&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11169968&dopt=Abstract) Lazcano-Ponce E, Herrero R, Muñoz N, Cruz A, Shah KV, Alonso P, Hernández P, Salmeron J, Hernández M. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer*. 2001 Feb 1;91 (3):412-20.
  29. Lema CH, Hurtado LV, Segurondo D, Romero F, Dulon A, Asturizaga D, Panoso W, García G, Fujiyoshi T, Yashiki S, Li LIC, Lou H, Cervantes J, Hurtado L et Sonoda S. Human Papillomavirus Infection among Bolivian Amazonian Women. *Asian Pacific J Cancer Prevention* 2001; 2:135-41.
  30. Santos C, Muñoz N, Klug S, Almonte M, Guerrero L, Álvarez M, Velarde C, Galdos O, Castillo M, Walboomers J, Meijer C, Cáceres E. HPV types and cofactors causing cervical cancer in Peru. *Br J Cancer* 2001; 85:966-71.
  31. Ong C-K, Bernard H-U, Villa LL. Identification of Genomic Sequences of Three Novel Human Papillomavirus Sequences in Cervical Smears of Amazonian Indians. *J Infect Dis* 1994; 170:1086-8.
  32. Bernard HU, Chan SY, Manos MM et al Identification and assessment of known and novel human papillomaviruses by polymerase chain reaction, restriction fragment length polymorphism, nucleotide sequence and phylogenetic algorithms. *J Infect Dis* 1994; 70:1077-85.





33. Silins I, Wang Z, Avall-Lundqvist E, Frankendal B, Vikmanis U, Sapp M, Schiller JT, Dillner J. Serological evidence for protection by human papillomavirus (HPV) type 6 infection against HPV type 16 cervical carcinogenesis. *J Gen Virol* 1999;80 (Pt 11):2931-6.
34. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11919208&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11919208&dopt=Abstract) Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
35. Terris MK, Peehl DM. Human papillomavirus detection by polymerase chain reaction in benign and malignant prostate tissue is dependent on the primer set utilized. *Urology* 1997;50(1):150-6.
36. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1851805&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1851805&dopt=Abstract) Fujinaga Y, Shimada M, Okazawa K, Fukushima M, Kato I, Fujinaga K. Simultaneous detection and typing of genital human papillomavirus DNA using the polymerase chain reaction. *J Gen Virol* 1991;72 (Pt 5): 103 9-44.
37. Bryant, Neville J. The HLA system in An Introduction to Immunohematology. Third Edition 1994.W.B. Saunders Company.pp 256-73.
38. Apple RJ, Erlich HA. HLA class II genes: structure and diversity, in HLA and MHC: genes, molecules and function. Edited by M. Browning and A. McMichael. BIOS Scientific Publishers Limited, 1996 pp97-112.
39. T" Moss DJ, Khanna R. Major histocompatibility complex: from genes to function. *Immunol Today* 1999;20(4):165-7.
40. Cuzick J, Terry G, Ho G, Monaghan J, Lopes A, Clarkson P, Duncan L. Association between high-risk HPV types, HLA DRB1\* and DQB1\* alleles and cervical cancer in British women. *Br J Cancer* 2000; 82(7): 1348-52.
41. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8106758&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8106758&dopt=Abstract) Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, Glass AG, Greer CE, Zhang T, Scott DR, Rush BB, Lawler P, Sherman ME, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis.* 1994 Feb; 69(2):23540.
42. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338(7):423-8.
43. Halpert R, Fruchter RG, Sedlis A, Butt K, Boyce JG, Sillman FH. Human papillomavirus and lower genital neoplasia in renal transplant patients. *Obstet Gynecol* 1986 Aug;68(2):251-8.
44. [72&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7282204&dopt=Abstract)Schneider V, Kay S, Lee HM. Immunosuppression as a high-risk factor in the development of condyloma acuminatum and squamous neoplasia of the cervix. *Acta Cytol* 1983;27(3):220-4.
45. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=393355&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=393355&dopt=Abstract) Kinlen LJ, Sheil AG, Peto J, Doll R. Collaborative United Kingdom Australasian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *Br Med J* 1979;2(6203):1461-6.
46. Koss LG. Cytologic and histologic manifestations of human papillomavirus infection of the female genital tract and their clinical significance. *Cancer* 1987 Oct 15;60(8 Suppl):1 942-50.
47. Serraino D, Carrieri P, Pradier C, Bidoli E, Dorrucci M, Ghetti E, Schiesari A, Zucconi R, Pezzotti P, Dellamonica P, Franceschi S, Rezza G. Risk of invasive cervical cancer among women with, or at risk for, HIV infection. *Int J Cancer* 1999 Jul 30;82(3):334-7.
48. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10037100&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10037100&dopt=Abstract) Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, Levine A, Sacks HS, García P, Young M, Melnick S, Miotti P, Burk R. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)positive and high risk HIV-negative women. *J Natl Cancer Inst* 1999 Feb 3;91(3):226-36.
49. Krul EJ, Schipper GM, Schreuder GJ, Fleuren, GG Kenter, Melief JM. HLA and Susceptibility to Cervical Neoplasia. *Hum Immunol* 1999; 60, 337-342.
50. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10885560&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10885560&dopt=Abstract) Brady CS, Bartholomew JS, Burt DJ, Duggan-Keen MF, Glenville S, Telford N, Little AM, Davidson JA, Jiménez P, Ruiz-Cabello F, Garrido F, Stern PL. Multiple mechanisms underlie HLA dysregulation in cervical cancer. *Tissue Antigens* 2000 May; 55(5):401 -11.



51. Tabrizi SN, Fairley CK, Chen S, Borg AJ, Baghurst P, Quinn MA, Garland SM. Epidemiological characteristics of women with high grade CIN who do and do not have human papillomavirus. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999 Mar 106(3):252-7.
52. Apple RJ, Lin P, Becker TM, Erlich HA, Wheeler CM. Both HLA-B7 and DRBI \*I501 appear to be required to confer risk to HPV-16 associated invasive cancer, but function as independent risk factors for HPV 16 associated severe dysplasia. In : Genetic diversity of HLA. Functional and Medical Implication. Volume I. pp758760 Dominique Charron, Editor EDK Medical and Scientific International Publisher. 1997.
53. Mehal WZ, Lo YM, Herrington CS, Evans MF, Papadopoulos MC, Odunis K, Ganesan TS, McGee JO, Bell JL, Fleming KA. Role of human papillomavirus in determining the HLA associated risk of cervical carcinogenesis. *J Clin Pathol* 1994 Dec;47(12):1077-81.
54. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10374768&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10374768&dopt=Abstract) Silva B, Vargas-Alarcon G, Zuñiga-Ramos J, Rodríguez-Reyna TS, Hernández-Martínez B, Osnaya N, Kofman S, Torres Lobatón A, Granados J. Genetic features of Mexican women predisposing to cancer of the uterine cervix. *Hum Pathol* 1999 Jun;30(6):626-8.
55. Cervantes J, Hurtado LV, Iema C, Andrade R, Hurtado L, Yashiki S, Fujiyoshi T, Sonoda S. HLA-DRB1\*1602 allele association with HPV infection in Bolivian women. *Tissue Antigens* 2002 59(2) :122 P32.12.
56. Lawson HW, Lee NC, Thames SF, Henson R, Miller DS. Cervical cancer screening among low-income women: results of a national screening program, 1991-1995. *Obstet Gynecol.* 1998 Nov;92(5):745-52.
57. Kenney JW. Ethnic differences in risk factors associated with genital human papillomavirus infections. *J Adv Nurs* 1996 Jun;23(6):1221-7.
58. Becker TM, Wheeler CM, Key CR, Samet JM. Cervical cancer incidence and mortality in New Mexico's Hispanics, American Indians, and non-Hispanic whites. *West J Med* 1992 Apr; 56(4):376-9,