

Documento

CANCER CERVICOUTERINO: EPIDEMIOLOGIA, HISTORIA NATURAL Y ROL DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO. PERSPECTIVAS EN PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO*

Dr. *Felipe Serman*

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital de Carabineros

Se estima que el cáncer cervicouterino causa alrededor de 500.000 muertes al año en el mundo. En países en desarrollo, su incidencia llega hasta 40 por 100.000 mujeres (1). En Chile se estima una incidencia de 30 por 100.000 mujeres; anualmente se diagnostican 1.500 casos y fallecen alrededor de 900, siendo la tasa de mortalidad de 9,6 por 100.000 (2).

En los últimos años se ha ido atenuando la marcada declinación en la mortalidad lograda hasta mediados de la década del 80, lograda principalmente en los países desarrollados gracias al aumento de disponibilidad de programas de screening con frotis de Papanicolaou (3, 4). La incidencia, a su vez, muestra una tendencia al aumento en los años recientes entre mujeres menores de 50 años en USA y Europa, que podría ser real o estar reflejando un aumento de detección por el uso de nuevas técnicas diagnósticas, tales como test de HPV y cervicografía. También podría estar afectada por un aumento en la frecuencia de los adenocarcinomas y carcinomas adenoescamosos. La sobrevida está fuertemente influenciada por el factor socio-económico (5), lo que reflejaría la posibilidad de acceso a programas organizados de detección precoz y tratamiento. Especialmente en las regiones en desarrollo, el control de este cáncer y de sus lesiones precursoras debiera tener un importante impacto en la salud pública.

La historia natural de esta enfermedad implica la progresión gradual por etapas intraepiteliales

preinvasoras (neoplasias intraepiteliales-NIE-I, II y III o carcinoma *in situ* -CIS-, de acuerdo a la proporción del grosor del epitelio cervical comprometido (6, 7). La prevalencia global de estas lesiones preinvasoras es de 10 a 15%. Las edades de máxima prevalencia son entre los 15 y 30 años para la NIE I, 30 a 34 años para NIE II, y 35 a 49 para NIE III. La tasa de progresión de la neoplasia intraepitelial cervical se encuentra entre el 6% y el 34% (8, 9, 10), explicándole la amplitud de este rango por las condiciones de diferentes países, distintas estrategias de detección precoz en distintas poblaciones, diferentes medios socioculturales y distintos estándares de atención sanitaria.

Según distintos estudios, la NIE I regresa en cerca del 70% de los casos (9, 10, 11), mostrando en cambio la NIE III una tasa de progresión a carcinoma invasor de hasta 70% y una tasa de regresión de 32% (10). La NIE II muestra tasas de progresión a CIS o neoplasia más severa de 25%, siendo su riesgo relativo de progresión a CIS de 4,2 y a neoplasia más severa de 2,5 (12). Debido a estos diferentes comportamientos evolutivos, se considera al NIE I como NIE de bajo grado y a las NIE II y III como de alto grado.

La etiopatogenia de esta enfermedad ha podido ser investigada en forma detallada gracias a avances en biología celular, molecular e inmunología. Estos avances han permitido conocer el rol del virus papiloma humano en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino y han

*Documento recibido en agosto de 2002 y aceptado para publicación por el Comité Editor en septiembre de 2002.

tenido importantes implicancias en la metodología de screening, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad (13).

Infección por virus papiloma y cáncer cervicouterino

Los virus papiloma son un género de virus agrupados juntos por su tumorigenicidad y homogeneidad de DNA, que afectan a vertebrados. Actualmente se conocen más de 70 tipos de virus papiloma humanos (HPV), mostrando cada tipo un tropismo particular por sitios anatómicos específicos, siendo comunes las infecciones de piel y de mucosas del tracto oral, respiratorio y anogenital (14). La International Agency for Research on Cancer (IARC) de la OMS los clasifica como "carcinogénicos" (tipos 16 y 18), "probablemente carcinogénicos" (tipos 31 y 33), y "posiblemente carcinogénicos" (otros excepto 6 y 11) (15).

Se ha encontrado una fuerte asociación entre infección anogenital por HPV y desarrollo de neoplasia cervical intraepitelial y cáncer cervicouterino invasor. En 2.600 frotis cervicales se encontró DNA del tipo virus altamente oncogénico 16 en el 47% de las NIE de alto grado y en el 47% de los cánceres cervicouterinos invasores (16). En un estudio prospectivo en más de 18.000 mujeres se encontró, mediante técnicas de inmunología molecular, que la presencia de anticuerpos contra HPV16 confiere un riesgo 12 veces mayor que el resto de la población de desarrollar cáncer cervicouterino o carcinoma *in situ*, encontrándose además que el riesgo es más alto para las neoplasias desarrolladas 5 años o más después de la toma de muestra sanguínea para el estudio de anticuerpos, lo que apoya fuertemente al concepto de que la infección persistente por HPV16 (y probablemente por cualquier HPV oncogénico) está implicada casualmente en la etiología del cáncer cervicouterino (17).

Desde el punto de vista genómico, el DNA del HPV se divide funcionalmente en 2 tipos de genes: los tempranos (E), y los tardíos (L). Los tempranos son responsables de la replicación del DNA, regulación transcripcional, y transformación del DNA de la célula infectada. Los genes tardíos codifican las proteínas de la cápside viral. Los productos de los genes tempranos actúan como oncoproteínas. Estas, expresadas en todos los tumores, inactivan a los productos génicos celulares supresores de tumores p53 y pRb, causando proliferación celular descontrolada (17, 18). En los cánceres cervicouterinos asociados con HPV frecuentemente se encuentra una pérdida o disminución de la expresión

alélica de las críticas moléculas clase I del complejo mayor de histocompatibilidad, que están íntimamente involucradas en el reconocimiento y presentación de antígenos de superficie. Su downregulation causada por el HPV podría explicar por qué algunos cánceres escapan a la vigilancia inmunológica mediada por células (18).

La infección por HPV clínica y subclínica es la enfermedad de transmisión sexual (ETS) más común actualmente. La infección asintomática del cuello uterino por HPV se detecta en el 5 a 40% de las mujeres en edad reproductiva (19). La infección por HPV es un fenómeno transitorio o intermitente; sólo a una pequeña proporción de mujeres positivas para un determinado tipo de HPV se le encuentra el mismo en especímenes posteriores (20, 21). El riesgo de NIE subsecuente es proporcional al número de especímenes positivos para HPV (22), lo que sugiere que el desarrollo carcinogénico resulta de infecciones persistentes. Actualmente está bien establecido que el principal factor causa de cáncer cervicouterino es la infección por HPV (23, 24). La mayoría de la investigación epidemiológica de los años recientes se ha focalizado en la comprensión del rol de factores de riesgo que influirán en la adquisición de infección persistente por tipos oncogénicos de HPV, o el de factores coexistentes que mediarían la progresión en el continuo de los grados de lesión. Entre éstos tenemos: tabaquismo, polimorfismo del HLA o del gen p53, uso de anticonceptivos orales, paridad, otras ETS, y déficit nutricionales (1).

El riesgo relativo de la asociación entre infección por HPV y neoplasia cervicouterina es de alta magnitud, en el rango de 20 a 70. Este rango es mayor que para la asociación entre tabaquismo y cáncer pulmonar y es comparable solamente al de la asociación entre hepatitis B crónica y cáncer hepático, relaciones causales que son indiscutibles (25). Evidencia reciente usando meticulosos tests con reacción de cadena de polimerasa en una gran colección de especímenes de cáncer cervicouterino ha mostrado que el DNA del HPV está presente en el 99,7% de los casos (26, 27, 28). Este hallazgo indica que la infección por HPV podría constituir una causa necesaria de neoplasia cervicouterina, evidencia con obvias implicancias para la prevención primaria y secundaria.

Screening citológico

Pese a su éxito, la citología tiene limitaciones importantes, siendo los falsos negativos la principal (cerca de la mitad de los frotis son falsos negati-

vos); cerca de un tercio de ellos atribuibles a errores en su interpretación y dos tercios a la toma de muestra y preparación de la placa (29). En nuestro país aparentemente estos problemas serían de baja magnitud, existiendo una citología de buena calidad, siendo su problema principalmente la cobertura (ideal: 80% de la población susceptible, real: 64%) (2).

La terminología recomendada actualmente para reportar los resultados de la citología cervical —el sistema de Bethesda— considera la información referente a HPV como parte de los criterios citológicos para definir los grados de lesión. Además, se ha creado una nueva categoría de lesiones borderline: células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS). Estos cambios han resultado en un aumento proporcional de lesiones de bajo grado (LSIL), las que, combinadas con ASCUS dan cuenta de hasta el 30% de los frotis (30). En el seguimiento, la mayoría de estas anomalías regresan a normal, y en algunos casos constituyen lesiones de bajo grado persistentes o lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) oculta (20% de las de bajo grado y 10% de las ASCUS) (12). Existe gran debate sobre si el manejo de LSIL debiera ser conservador o intervencionista (31). El NIH está coordinando una serie grande para determinar si el test de HPV podría mejorar la detección de HSIL oculta entre mujeres con diagnóstico inicial de ASCUS o HSIL.

Test de HPV como método adicional de screening

Si la infección por HPV es un precursor temprano de la neoplasia cervicouterina, ¿debiera usarse el test de HPV en el screening para cáncer cervicouterino? De acuerdo a la conclusión de paneles del consenso de la IARC y OMS existe bastante justificación para evaluar el test de HPV como adyuvante en el screening con frotis de papanicolaou en cáncer cervicouterino (32, 33). Estudios recientes en población de alto riesgo han demostrado que la adición del test de HPV a la citología cervical en el screening aumenta la sensibilidad en la detección de NIE de alto grado y cáncer cervicouterino (34).

TRATAMIENTO

Una vez efectuado el diagnóstico por citología, colposcopia y biopsia dirigida por colposcopia, las opciones de manejo para NIE de bajo grado varían ampliamente en el mundo, destaca la simple observación hasta terapias excisionales. Pacientes con NIE de bajo grado persistentes debieran ser trata-

das, principalmente con el uso de terapias ablativas ambulatorias. Las guías de manejo para NIE de alto grado están bien establecidas. Se recomienda curetaje endocervical de no existir lesión visible en el ectocérvix. En toda paciente con NIE de alto grado confirmado por biopsia debe realizarse conización con bisturí frío o electroconización para excluir enfermedad invasora.

En mujeres con cáncer invasor, se requieren tests adicionales para establecer la etapa de la enfermedad. El tratamiento depende primariamente de la extensión de la lesión, y también de factores como la edad, el deseo de conservar la fertilidad y presencia de otras condiciones médicas (35).

Virtualmente todas las pacientes con etapa IA1 sin compromiso de espacios vasculares se curan con histerectomía tipo I, o, si existe deseo de preservación de fertilidad, por conización si los márgenes están libres de enfermedad. El tratamiento recomendado para la etapa IA2 es la histerectomía radical tipo II con linfadenectomía pélvica. Como alternativa a la cirugía, las etapas IA se podrían tratar con radioterapia intracavitaria exclusiva (2). En los demás estadios iniciales (IB1 y IIA), los resultados terapéuticos son buenos con cirugía (histerectomía radical tipo III con linfadenectomía pélvica) y con radioterapia pélvica externa e intracavitaria (36), con porcentajes de control a 5 años de 70 a 90% (37), siendo la primera el tratamiento de elección en mujeres jóvenes, sin obesidad ni enfermedad grave asociada (37). En algunos casos la cirugía permite conservar la función ovárica por la rareza de las metástasis en este órgano procedentes del cérvix. Estudios recientes de fase III randomizados que incluyeron pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado, etapas IB2-IVA, y pacientes con enfermedad en etapa IB1 o IIA con linfonodos pélvicos metastásicos demostraron beneficios significativos en la sobrevida con el uso combinado de quimioterapia con cisplatino y radiación postcirugía primaria, con una reducción de la mortalidad de 30-50% (38, 39, 40). En base a estos estudios la recomendación actual es quimioradioterapia en todos los casos en que exista indicación para usar radioterapia en el tratamiento del cáncer cervicouterino (2, 37).

Investigación actual y futura

El reconocimiento de que la infección por HPV es la causa central de neoplasia cervicouterina ha creado nuevos frentes en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad. Mediante la prevención y control de la infección genital por HPV se

podría lograr la prevención primaria del cáncer cervicouterino. La prevención de la infección genital por HPV se podría conseguir con estrategias de promoción de la salud dirigidas a un cambio en el comportamiento sexual teniendo como blanco todas las ETS de significado en salud pública (41).

La vacunación contra HPV podría tener gran valor en países en desarrollo, en los cuales ocurre el 80% de los nuevos casos de cáncer cervicouterino mundiales anuales, y donde los programas de screening con PAP han sido inefectivos por largo tiempo. Actualmente están en desarrollo dos principales tipos de vacunas: profilácticas para prevenir la infección por HPV y consecuentemente los diversos tipos de enfermedades asociadas al virus, y terapéuticas para inducir la regresión de lesiones precancerosas o la remisión de cáncer cervical avanzado.

Se ha encontrado que partículas virus-like libres de DNA sintetizadas por autoensamblaje de proteínas de fusión del antígeno mayor de cápside viral L1 inducen una fuerte respuesta inmune humoral con anticuerpos neutralizantes (42). Así, estas partículas virus-like son los mejores inmunógenos candidatos para estudios de vacunas para HPV. La protección parece ser tipo específica, lo que requeriría desarrollar partículas virus-like para varios tipos oncogénicos. Se están evaluando tales vacunas en estudios fase I y II en diferentes poblaciones. Se ha reportado también que la inyección de fragmentos peptídicos de genes tempranos en ratas inducen respuesta inmune celular protectora contra la formación de tumores (43). La estimulación de la respuesta inmune mediada por células es una estrategia terapéutica atractiva para inducir rechazo tumoral y regresión tumoral.

También se ha encontrado utilidad de la determinación de RNAm y DNA de HPV en pacientes con cáncer cervicouterino por su asociación con el pronóstico de la enfermedad (44, 45, 46), y de la determinación de anticuerpos contra HPV en pacientes con cáncer cervicouterino como predictores de sobrevida (47).

Con la progresiva revelación de los mecanismos celulares y moleculares responsables de la carcinogénesis y su relación con la infección por virus papiloma humano, se harán realidad estrategias dirigidas a prevención y tratamiento de la enfermedad basadas en regulación génica o de expresión proteica o modificación de la respuesta inmune humoral o celular para conseguir prevención de la enfermedad, y rechazo de tumores (13).

Los programas organizados de screening citológico, si bien han tenido efecto benéfico en países

desarrollados, en países en desarrollo han carecido de cobertura, accesibilidad, efectividad y aceptabilidad. Es difícil que esta situación pueda cambiar en el corto plazo debido a las prioridades de salud pública de estos países. La mejoría global del estatus socioeconómico y nivel educacional de la población tiende a tener un efecto positivo en el riesgo de cáncer cervicouterino alterando algunos de los factores de riesgo conocidos como edad del matrimonio, paridad, y comportamiento de búsqueda de cuidados sanitarios. Se necesita determinar el costo-beneficio de otras estrategias tales como screening citológico de baja intensidad (por ej. un PAP cada 10 años en mujeres mayores de 35) e inspección visual, en estudios randomizados controlados (48).

En los años recientes se han desarrollado 3 nuevos tests de laboratorio para screening primario y secundario de cáncer cervicouterino y sus precursores. Estos son citología en capa líquida fina, test de DNA de HPV y citología automatizada asistida por computador. Todas aprobadas por la FDA para uso clínico.

Estudios en curso de la epidemiología de la persistencia viral podrán ayudar a establecer la utilidad del test de HPV como herramienta de screening para cáncer cervicouterino. Las prioridades en la investigación en HPV debieran relacionarse con: refinamiento de los métodos diagnósticos; definición precisa de la incidencia de HPV en la población; estudio de los riesgos asociados con ciertos genotipos de HPV para progresión de cáncer; identificación de factores coexistentes que influirán en la transmisión de HPV y en su rol carcinogénico; tratamiento de la infección por HPV; desarrollo de vacunas y estudio de eficacia y costo-efectividad del screening de infección por HPV.

BIBLIOGRAFIA

1. Franco EL, Franco ED, Ferenczy A: Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ* 2001; 164(7).
2. Suárez E, Prieto M, Rojas I y cols: Programa nacional de cáncer cervicouterino. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2001; 66(6): 480-91.
3. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E: Effect of screening on incidence of and mortality from cervical cancer in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999; 318: 904.
4. MacGregor JE, Campbello MK, Mann EM, Swanson KY: Screening for cervical intraepithelial neoplasia in north east Scotland shows fall in incidence and mortality from invasive cancer with concomitant rise in preinvasive disease. *BMJ* 1994; 308: 1407-11.

5. Gorey KM, Holowaty EJ, Fehringer G y cols: An international comparison of cancer survival: Toronto, Ontario and Detroit, Michigan, metropolitan areas. *Am J Public Health* 1997; 87: 1156-63.
6. Richart RM: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1967; 10: 748-84.
7. Richart RM: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 131-3ç
8. Hellberg D y cols: Positive cervical smear with subsequent normal colposcopy and histology. Frequency of CIN in a long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 148-51.
9. Nasiell K y cols: Behavior of mild cervical displasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 665-9.
10. Ostör AG: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-92.
11. Baldauf JJ y cols: Comparison of the risk of cytologic surveillance of women with atypical cels of low-grade abnormalities on cervical smear: review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 76: 193-9.
12. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T: Natural History of Displasia of the Uterine Cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(3): 252-8.
13. Hines JF, Ghim SJ, Bennet Jenson A: Human Papillomavirus infection. *BMJ* 1996; 312: 522-23.
14. Jensen AB, Lancaster WD: Papillomavirus and human cancer. Boca Raton: CRC Press, 1990.
15. IARC Working Group on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Human Papillomavirus. Vol 64 of IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to humans. Lyon: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 1995.
16. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB y cols: Human Papillomavirus Infection of the cervix: relative risks association of 15 common anogenital tipos. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 328-37.
17. Lethinen M, Dillner J, Kmekt P y cols: Serologically diagnosed infection with human papillomavirus type 16 and risk for subsequent development of cervical carcinoma: a nested case-control study. *BMJ* 1996; 312: 537-9.
18. Shlegel R: Papillomaviruses and human cancer. *Seminars Virology* 1990; 297-306.
19. Franco EL, Villa LL, Richardson H y cols: Epidemiology of cervical human papillomavirus infection. En: Franco EL, Monsonégo J (eds). *New Developments in Cervical Cancer Screening Prevention*. Oxford, UK: Blackwell Science 1997; 14-22.
20. Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE y cols: Persistence of type specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis* 1994; 169: 235-40.
21. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP y cols: Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infeciton in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999; 180: 1415-23.
22. Ho GYF, Burk RD, Klein S y cols: Persistent genital human papillomavirus infections as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1365-71.
23. Muñoz N, Bosch FX, Desanjose S y cols: The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992; 52: 743-9.
24. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN y cols: Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 958-64.
25. Franco EL: Cancer causes revisited: Human papillomavirus and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 779-80.
26. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N y cols: Prevalence of human papilloma virus in cervical cancer: A worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 796-802.
27. Walboomers JMM, Meijer CJLM: Do HPV negative cervical carcinomas exist? *J Pathol* 1997; 181: 253-4.
28. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM y cols: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-9.
29. McCrory DC, Matchar DB, Bastian L y cols: Evaluation of cervical cytology. Evidence report-technology assesment no 5; AHCPR publ n99-E010. Rockville, MD: Agency For Health Care Policy Res 1999.
30. Results of the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program. *MMWR* 1994; 43: 530-4.
31. Solomon D: Screening for cervical cancer: prospects for the future. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1018-9.
32. Franco EL: Summary and discussion: epidemiology of HPV and anogenital neoplasms. En: Muñoz N, Bosch FX, Shah KV, Meheus A (eds). *The Epidemiology of Human Papillomavirus and Cervical Cancer*. Oxford, UK: Oxford University Press 1992; 283-4.
33. Franco EL, Syrjäen K, De Wolf C y cols: Meeting Report: new developments in cervical cancer screening and prevention. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev* 1996; 5: 853-6.
34. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A y cols: HPV DNA testing in Cervical Cancer Screening. *JAMA* 2000; 283: 87-93.
35. Cervical Cancer: NIH Consensus Statement 1996; 14(1): 1-38.
36. Bevers MW, Bodurka DC, Wolf JK: Gynecologic cancers. En: Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM: *The MD Anderson Surgical Oncology Handbook*, 2nd ed. Lippincott: Williams & Wilkins 1999; 384.
37. González-Merlo J, González E, Biete A y cols: Cáncer de cérvix. En: González-Merlo J, González J y cols: *Ginecología*. 2^a ed. Masson 2000; 150-67.
38. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB y cols: Cisplatin,

- radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154-61.
39. Morris M, Eifel PJ, Lu J y cols: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137-43.
 40. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB y cols: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144-53.
 41. Meheus A: Prevention of sexually transmitted infections through health education and counselling: a general framework. En: Franco EL, Monsonog J (eds). *New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention*. Oxford, UK: Blackwell Science 1997; 84-90.
 42. Suzich JA, Ghim S, Palmer-Hill EI y cols: Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. USA: *Proc Natl Acad Sciences* 1995; 92: 11533-7.
 43. Feltkamp MC, Smits HL, Vierboom MP: Vaccination with cytotoxic T lymphocyte epitopecontaining peptide against a tumor induced by human papillomavirus type 16-transformed cells. *Eur J Immunol* 1993; 23: 2242-9.
 44. Pao CC, Hor JJ, Yang FP y cols: Detection of human papillomavirus mRNA and cervical cancer cells in peripheral blood of cervical cancer patients with metastasis. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1008-12.
 45. Chih-Jen Tseng, Chia C, Pao, Jen Daw Lin y cols: Detection of human papillomavirus types 16 and 18 mRNA in peripheral blood of advanced cervical cancer patients and its association with prognosis. *J Clin Oncol* 1999; 17(5): 1391.
 46. Schwartz SM, Daling JR, Shera KA y cols: Human papillomavirus and prognosis of invasive cervical cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 2001; 19(7): 1906-15.
 47. Viladu P, Bosch FX, Castellsague X y cols: Human papillomavirus DNA and antibodies to human papillomavirus 16 E2, L2 and E7 peptides as predictors of survival in patients with squamous cell cervical cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 610-19.
 48. Sankaranarayan R *et al*: Visual inspection of the uterine cervix after the application acetic acid in the detection of cervical carcinoma and its precursors. *Cancer* 1998; 83: 2150-6.
-