

EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN LA ETIOLOGÍA DEL CÁNCER CERVICOUTERINO

N. Muñoz,¹ F. X. Bosch,¹ S. de Sanjosé,¹
P. Viladiu,² J. Tórmo,³ P. Moreo,⁴ N. Asuncion,⁵
L. C. González,⁶ L. Tafur,⁷ M. Gili,⁸ I. Izarzugaza,⁹
E. Guerrero,¹⁰ N. Aristizábal,⁷ M. Santamaría,¹¹
P. Alonso de Ruiz¹² y K. V. Shah¹³

Los objetivos del estudio fueron verificar la hipótesis según la cual el carcinoma invasor del cuello uterino y sus precursores son causados la mayor parte de las veces por infecciones debidas al virus del papiloma humano (VPH), y si otros factores de riesgo intervienen en el proceso neoplásico. Para ello, se realizaron cuatro estudios concurrentes de casos y controles. Dos de ellos incluyeron casos de carcinoma invasor y controles de base poblacional. Los dos restantes incluyeron casos y controles de carcinoma in situ. La investigación se realizó en nueve provincias de España y en Cali, Colombia. La identificación de casos tuvo lugar entre junio de 1985 y junio de 1988. Se incluyeron 436 casos incidentes de carcinoma invasor y 387 controles, seleccionados al azar de las poblaciones correspondientes, y 525 casos de carcinoma in situ y 512 controles apareados por edad, centro de reclutamiento y fecha de toma citológica entre mujeres participantes en programas de tamizaje citológico. La exposición al VPH se detectó mediante pruebas de hibridación tras amplificación por la reacción en cadena de la polimerasa en células cervicales exfoliadas de casos y controles. La exposición al VPH fue el factor de riesgo principal en los cuatro estudios. Para el carcinoma invasor, el riesgo relativo y su intervalo de confianza de 95% fue 46,2 (IC 95% = 18,5–115,1) en España y 15,6 (6,9–34,7) en Colombia; para el carcinoma in situ, 56,9 (24,8–130,6) en España y 15,5 (8,2–29,4) en Colombia. Esta fuerte asociación fue específica para los tipos 16, 18, 31, 33, 35 y para tipos de VPH aún no clasificados. La asociación entre el VPH y el cáncer cervicouterino en España y Colombia es muy fuerte y consistente, probablemente de tipo causal. La infección vírica explica el origen de la mayor parte de los cánceres del cuello en estos países. Factores de riesgo adicionales parecen ser el uso prolongado de contraceptivos orales y la alta paridad.

Durante mucho tiempo, se ha considerado que el cáncer cervicouterino tiene un vínculo etiológico con un agente infeccioso de transmisión sexual (1–2). Desde 1965 hasta 1984, el virus del herpes simple tipo

¹ Unidad de Estudios de Campo y de Intervenciones, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. Dirección postal: 150, Cours Albert Thomas, F-69372 Lyon cedex 08, Francia.

² Instituto Oncológico, Barcelona, España.

³ Consejería de Sanidad, Murcia, España.

⁴ Dirección General de Salud Pública, Diputación General de Aragón, Zaragoza, España.

⁵ Departamento de Salud, Gobierno de Navarra, Pamplona, España.

⁶ Delegación Territorial de Bienestar Social, Salamanca, España.

⁷ Universidad del Valle, Cali, Colombia.

⁸ Cátedra de Medicina Preventiva y Social, Sevilla, España.

⁹ Registro de Cáncer de Euskadi, Vitoria, España.

¹⁰ Abbott Científica, S.A., Madrid, España.

¹¹ Hospital Provincial de Navarra, Pamplona, España.

¹² Hospital General de México, UNAM, México, DF, México.

¹³ Universidad Johns Hopkins, Facultad de Higiene y Salud Pública, Baltimore, Maryland, Estados Unidos de América.

2 se consideró como el candidato más plausible sobre la base de numerosos estudios seroepidemiológicos que mostraban una prevalencia de anticuerpos en casos de cáncer cervicouterino más alta que en controles (1-2). A principios de la década de los ochenta, el interés en el potencial oncogénico de este virus decayó cuando en algunos estudios se obtuvieron resultados contradictorios, y las técnicas de hibridación permitieron la identificación de varios tipos del virus del papiloma humano (VPH) en muestras de tumores. Estas observaciones clínicas fueron rápidamente respaldadas por estudios experimentales que demostraron el poder oncogénico de los tipos 16 y 18 más frecuentemente asociados con el cáncer cervicouterino (3). La evidencia epidemiológica de una asociación tardó un poco más, porque inicialmente en estudios de casos y controles bien diseñados se usaron métodos poco precisos para la detección del ADN del VPH (4) y otros estudios que usaron métodos válidos de hibridación tenían varias limitaciones de diseño (5-7).

En 1985, el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC) en Lyon inició un programa de investigación sobre la etiología del cáncer cervicouterino, que incluyó cuatro estudios de casos y controles (dos sobre cáncer *in situ* y dos sobre cáncer invasor) realizados simultáneamente en Cali, Colombia, y en nueve provincias de España. Los resultados de ese proyecto han contribuido notablemente a esclarecer la naturaleza y la fuerza de la asociación entre el cáncer cervicouterino y el VPH. Los estudios sobre cáncer invasor se publicaron por primera vez en 1992 (8-11) y los de cáncer *in situ* están en vías de publicación. En la presente revisión, se resumen los principales resultados y conclusiones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de casos y controles de cáncer invasor

Este estudio con base poblacional incluyó todos los casos incidentes de cáncer cervicouterino invasor identificados entre los residentes de Cali, Colombia, y nueve provincias de España (Álava, Gerona, Guipúzcoa, Murcia, Navarra, Salamanca, Sevilla, Vizcaya y Zaragoza) durante el período comprendido entre junio de 1985 y junio de 1988. Para constituir el grupo control, se obtuvieron dos muestras aleatorias estratificadas según la edad de las poblaciones correspondientes. Las mujeres participantes en este estudio se dividieron en 436 casos y 387 controles.

Estudio de casos y controles del cáncer *in situ*

En las mismas zonas geográficas mencionadas se identificaron todos los casos diagnosticados mediante estudio histológico como displasia severa, neoplasia intracervical (NIC) III o como carcinoma *in situ*. Se usó un control por caso apareado por edad (± 5 años), centro de reclutamiento y fecha en que se tomó la muestra citológica (± 1 día). En los dos países se incluyeron 525 casos y 512 controles en total.

Métodos

A cada participante, que respondió a un cuestionario estructurado, se le tomó una muestra citológica del cuello uterino que se usó para hacer un frotis, y el resto se guardó a -20°C para realizar las pruebas de hibridación, y una de sangre para medir anticuerpos a varios agentes infecciosos transmitidos sexualmente. A los casos, después de ser confirmados histológicamente, se les practicó una biopsia de tejido tumoral que se almacenó congelado.

Asociación del VPH con el cáncer cervicouterino

En el cuadro 1 se presenta la prevalencia del ADN del VPH (todos los tipos en conjunto) en los casos y controles de cada país. Empleando como denominadores los sujetos en los que se pudo realizar satisfactoriamente la prueba de hibridación con la RCP, se observó que la prevalencia del VPH en los casos fue muy similar en los casos de carcinoma invasor y de carcinoma *in situ* en España y Colombia. La prueba de hibridación de la RCP se repitió utilizando muestras de tejido tumoral de 30% de los casos con resultados negativos en la prueba inicial hecha en muestras citológicas. Con ese material suplementario, 50% de las muestras fueron positivas al ADN del VPH. En resumen, cerca de 85% de los casos de nuestro estudio podrían estar directamente relacionados con el VPH. En los controles, la proporción de mujeres con resultados positivos en la prueba de hibridación fue menor en España (4,6–4,7%) que en Colombia (10,5–13,3%). El cuadro 1 muestra también que todos los estimadores del riesgo son muy altos, con el límite de confianza inferior mayor de 1, y que son más altos en España que en Colombia. En estudios sobre

Para determinar la prevalencia de ADN del VPH en las muestras citológicas, se tamizaron todas las muestras con la prueba comercial ViraPap®, y los resultados se confirmaron con la prueba Southern blot y la de reacción en cadena de la polimerasa (RCP). Aquí solo se presentan los resultados obtenidos con la prueba de RCP.

Los métodos estadísticos aplicados incluyeron tabulaciones descriptivas y la estimación de razones de productos cruzados o riesgos relativos (RR) para determinar la fuerza de la asociación de cada factor de riesgo con la presencia de cáncer cervicouterino. Para estimar los RR y sus intervalos de confianza de 95%, se emplearon modelos de regresión logística lineal, ajustando según los factores asociados consistentemente con el riesgo de cáncer cervicouterino en ambos países (VPH, número de compañeros sexuales, edad en el primer nacimiento, educación) además de la edad y el centro como variables de diseño. A su vez, se evaluó el efecto de cada variable del estudio en relación con el cáncer de cérvix utilizando la prueba de chi cuadrado para variables con dos categorías o una prueba de tendencia lineal para variables con más de dos categorías.

CUADRO 1. Porcentaje de casos y controles positivos al VPH^a y riesgos relativos (RR) de la asociación entre VPH^a y cáncer cervicouterino en España y Colombia, 1985–1988

Tipo de cáncer	España			Colombia		
	VPH positivos (%)		RR (IC 95%)	VPH positivos (%)		RR (IC 95%)
	Casos	Controles		Casos	Controles	
Cáncer invasor ^b	69,0	4,6	46,2 (18,5–115,1)	72,4	13,3	15,6 (6,9–34,7)
Cáncer <i>in situ</i> ^c	70,7	4,7	56,9 (24,8–130,6)	63,2	10,5	15,5 (8,2–29,4)

^a ADN del VPH detectado por la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa.

^b Riesgo relativo ajustado según edad, lugar de estudio, número de compañeros sexuales, edad en el primer nacimiento, grado de escolaridad y PAP de tamizaje.

^c Riesgo relativo ajustado según edad, lugar de estudio, número de compañeros sexuales, edad en el primer coito y número de compañeros del marido.

VPH = virus del papiloma humano.

IC 95% = intervalo de confianza de 95%.

CUADRO 2. Distribución de los tipos de VPH en casos y controles en España y Colombia, 1985–1988

Tipo de VPH	España				Colombia			
	Cáncer invasor		Cáncer <i>in situ</i>		Cáncer invasor		Cáncer <i>in situ</i>	
	Casos (%)	Controles (%)	Casos (%)	Controles (%)	Casos (%)	Controles (%)	Casos (%)	Controles (%)
16	66,4	66,6	69,4	11,1	69,9	69,2	51,9	31,6
18	5,1	0,0	0,9	0,0	7,9	15,4	0,0	0,0
31	5,1	16,7	1,8	11,1	7,9	0,0	3,8	0,0
33	5,1	16,7	8,1	11,1	0,0	0,0	3,8	5,3
35	2,0	0,0	0,9	0,0	4,8	7,7	2,5	0,0
6, 11	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	15,8
Desconocido	16,3	0,0	18,9	66,7	9,5	7,7	38,0	47,4

VPH = virus del papiloma humano.

CUADRO 3. Riesgo relativo (RR) de cáncer cervicouterino según el tipo específico de VPH^a en España y Colombia, 1985–1988

	RR ^b para tipos específicos de VPH			
	16	18	31, 33, 35	Tipo desconocido
España				
cáncer invasor	44,8	5,0	13,8	16,0
cáncer <i>in situ</i>	295,5	1,0	28,9	18,7
Colombia				
cáncer invasor	14,9	8,3	31,3	20,6
cáncer <i>in situ</i>	27,1	0,0	23,4	12,0

^a ADN del VPH detectado por la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa.

^b Riesgo relativo ajustado según las variables indicadas en el cuadro 1.

VPH = virus del papiloma humano.

epidemiología del cáncer se han estimado RR de magnitud similar correspondientes a un número limitado de asociaciones que, por lo general, se interpretan como indicativos de una asociación causal. Ese es el caso del tabaquismo y del cáncer del pulmón o de la infección crónica causada por el virus de la hepatitis B y el cáncer del hígado.

Relación entre el VPH de tipo específico y el cáncer cervicouterino

El cuadro 2 muestra la distribución de los distintos tipos de VPH en casos y controles. Entre los casos positivos, la mayoría (51,9–69,9%) fueron positivos al tipo 16 en ambos países. Entre los controles positivos de los casos de cáncer invasor, la mayoría (66,6–69,2%) también fueron positivos al tipo 16. En cambio, en la mayoría de controles positivos de cáncer *in situ* no fue posible identificar el

tipo de VPH presente en las muestras estudiadas. La distribución de los varios tipos de VPH fue similar en los dos países. En el cuadro 3 se incluyen los estimadores del riesgo de cáncer cervicouterino según el tipo de VPH. Los RR para los tipos 16, 18, 31, 33, 35 son muy altos tanto para el cáncer invasor como para el cáncer *in situ* en ambos países. El riesgo más alto se obtuvo para el cáncer *in situ* entre las mujeres positivas para el tipo 16 (RR = 295,5). El RR para el tipo 18 y para los tipos desconocidos en España no se pudo estimar por la falta de controles positivos. Es notable que los riesgos asociados con los tipos de VPH no identificados son tan altos como aquellos asociados con los tipos específicos.

Otros factores de riesgo del cáncer cervicouterino

En el cuadro 4 se presentan los estimadores del RR de otros factores diferentes al VPH asociados con el cáncer cervicouterino después de ajustarlo según el efecto del VPH y otros factores de riesgo indicados en la parte inferior del cuadro. El riesgo de cáncer

aumenta con la ausencia de escolaridad, el elevado número de compañeros sexuales y la edad temprana al realizar el primer coito o tener el primer hijo. Se observó un efecto moderado pero no significativo con el uso de anticonceptivos orales y con el tabaquismo

CUADRO 4. Otros factores de riesgo^a del cáncer cervicouterino en España y Colombia, 1985–1988

Variables	España		Colombia	
	Cáncer invasor RR ^b (IC 95%)	Cáncer <i>in situ</i> RR ^b (IC 95%)	Cáncer invasor RR ^b (IC 95%)	Cáncer <i>in situ</i> RR ^b (IC 95%)
Escolaridad				
Sí	1,0	1,0	1,0	1,0
No	2,4 (1,4–4,1)	1,3 (0,6–3,0)	3,3 (1,3–8,5)	1,7 (0,7–3,7)
Número de compañeros sexuales				
1	1,0	1,0	1,0	1,0
2–5	3,4 (1,7–6,9)	2,3 (1,2–4,3)	1,2 (0,7–2,0)	0,9 (0,6–1,4)
6+	4,8 (1,3–18,5)	2,9 (0,9–9,7)	6,9 (2,0–23,8)	2,3 (1,0–5,1)
Prueba de tendencia lineal	$P = 0,000$	$P = 0,006$	$P = 0,003$	$P = 0,23$
Edad en el primer coito				
20+	1,0	1,0	1,0	1,0
18–19	1,9 (1,0–3,5)	2,0 (1,0–4,2)	1,1 (0,5–2,4)	1,0 (0,6–1,8)
16–17	4,9 (1,6–15,1)	2,4 (1,0–5,7)	1,7 (0,8–3,4)	1,8 (1,0–3,1)
< 16	8,2 (0,9–76,1)	3,7 (0,9–15,4)	2,1 (0,9–4,6)	2,8 (1,6–5,0)
Prueba de tendencia lineal	$P < 0,0001$	$P = 0,005$	$P = 0,015$	$P = 0,0001$
Paridad				
0–2	1,0	1,0	1,0	1,0
3–5	2,5 (1,5–4,1)	1,1 (0,6–1,9)	1,3 (0,6–2,6)	1,9 (1,1–3,1)
6+	1,9 (0,8–4,7)	0,8 (0,2–2,9)	1,2 (0,6–2,4)	2,1 (1,1–4,0)
Prueba de tendencia lineal	$P = 0,002$	$P = 1$	$P = 0,70$	$P = 0,045$
Uso previo de anticonceptivos orales				
Nunca	1,0	1,0	1,0	1,0
Alguna vez	1,1 (0,6–2,0)	1,3 (0,7–2,3)	1,5 (0,8–2,9)	1,0 (0,6–1,6)
Fumadora				
Nunca	1,0	1,0	1,0	1,0
Alguna vez	1,6 (0,8–2,9)	1,3 (0,7–2,3)	1,4 (0,8–2,4)	2,0 (1,3–3,0)

^a Otros factores diferentes al VPH.

^b Riesgo relativo ajustado según las variables indicadas en el cuadro 1.

RR = riesgo relativo.

IC 95% = intervalo de confianza de 95%.

CUADRO 5. Factores de riesgo del cáncer cervicouterino en mujeres positivas al VPH^a en España y Colombia, 1985-1988

	Cáncer invasor		Cáncer <i>in situ</i>	
	Casos/ controles	RR ^b (IC 95%)	Casos/ controles	RR ^b (IC 95%)
Número de compañeros sexuales				
1	99/10	1,0	104/18	1,0
2-5	44/7	0,7 (0,2-2,1)	61/6	1,5 (0,5-4,4)
6+	18/2	1,2 (0,2-6,0)	25/4	0,5 (0,1-1,9)
Prueba de tendencia		<i>P</i> = 0,34		<i>P</i> = 0,75
Edad en el primer coito				
20+	78/9	1,0	71/14	1,0
18-19	33/3	1,2 (0,3-5,2)	48/9	1,3 (0,5-3,5)
< 18	50/7	0,6 (0,2-2,0)	71/5	6,0 (1,8-19,7)
Prueba de tendencia		<i>P</i> = 1		<i>P</i> = 0,003
Paridad				
0, 1	21/2	1,0	27/3	1,0
2-3	45/3	1,4 (0,2-9,6)	78/7	3,1 (0,9-10,2)
4-5	34/3	0,9 (0,1-6,4)	38/9	1,8 (0,5-6,6)
6+	61/11	0,5 (0,1-2,9)	32/3	6,8 (1,1-42,3)
Prueba de tendencia		<i>P</i> = 0,14		<i>P</i> = 0,10
Uso de contraceptivos orales				
Nunca	110/17	1,0	62/14	1,0
Alguna vez	50/2	6,5 (1,3-31,4)	128/14	2,0 (0,8-5,3)

^a ADN del VPH detectado por la prueba de la RCP.

^b Riesgo relativo ajustado según las variables indicadas en el cuadro 1.

RR = riesgo relativo.

IC 95% = intervalo de confianza de 95%.

VPH = virus del papiloma humano.

($P > 0,05$), excepto por un efecto significativo del tabaquismo con el carcinoma *in situ* en Colombia (límite de confianza inferior mayor de 1). El efecto de la paridad y de algunas variables afines fue incoherente. El número de hijos y de embarazos aumentó el riesgo en España, pero no en Colombia, donde es frecuente una paridad elevada. La historia previa de cesárea y de citologías de tamizaje confirieron un alto grado de protección para el cáncer invasor en Colombia.

Factores de riesgo de cáncer cervicouterino en mujeres positivas al VPH

El cuadro 5 muestra las distribuciones y los estimadores del riesgo para determinados factores en las mujeres (casos y controles) positivas en la prueba del ADN del VPH. En ese grupo, solo el uso de anticonceptivos orales y la edad temprana en el primer coito (para el carcinoma *in situ*) siguieron constituyendo un factor de riesgo, aunque se observó un aumento del riesgo no significativo ($P > 0,05$) para el carcinoma *in situ* en mujeres con alta paridad. Es notable que la

asociación entre el elevado número de compañeros sexuales y el cáncer cervicouterino desapareció.

Se realizaron otros análisis sobre los efectos de los anticonceptivos orales. El análisis por edad en la primera exposición indicó que el uso de anticonceptivos orales antes de los 20 años representó un riesgo adicional en las mujeres de ese grupo en comparación con las que comenzaron a tomarlos después de esa edad, y el RR fue 2,9 (1,4–6,2) después de ajustarlo según el número de años durante los que se tomaron anticonceptivos orales. El aumento del riesgo con los años de uso, pese a sugerir una tendencia positiva, es muy limitado, porque solo dos mujeres del grupo control positivas al ADN del VPH declararon que habían tomado anticonceptivos orales alguna vez.

El análisis de los efectos conjuntos del uso de anticonceptivos orales y del VPH indicaron que, en relación con las mujeres negativas y que nunca tomaron anticonceptivos orales, el RR de las mujeres con VPH y que tomaron alguna vez anticonceptivos orales fue 113,4 (44,4–289,0). La prueba formal de interacción fue estadísticamente significativa ($P = 0,0007$).

DISCUSIÓN

El principal resultado de este estudio fue la fuerte asociación observada entre el cáncer cervicouterino y la presencia del ADN del VPH en las células exfoliadas del cuello uterino. Este estudio confirmó la importancia decisiva de un limitado número de tipos del VPH (16, 18, 31, 33, 35), pero también sugirió que otros tipos del virus todavía no clasificados con precisión están estrechamente relacionados con el cáncer cervicouterino. Estos hallazgos fueron de gran importancia en la evaluación del papel etiológico del VPH en el cáncer cervicouterino por un grupo de expertos internacionales (12).

El hallazgo de cierto número de casos negativos al VPH en la citología y positivos en la biopsia indica que incluso la RCP

subdetecta la presencia de ADN del VPH en algunos casos. La subdetección podría ser el resultado de varios factores, como la existencia de menor cantidad de ADN vírico en algunos casos, degradación del ADN, presencia de inhibidores de la RCP en el moco cervical o muestreo inapropiado. Las pruebas de RCP también podrían variar entre un laboratorio y otro y dentro de un mismo laboratorio.

Como se verificó que el método de hibridación usado subdetectaba la presencia del VPH en los casos y no se pudo estimar la sensibilidad en los controles (por no ser posible tomar biopsias cervicales en mujeres sanas), pareció interesante volver a evaluar los factores de riesgo del cáncer cervicouterino de los casos y controles positivos al VPH. Este análisis puso de manifiesto los factores que intervienen en la progresión de la infección por el VPH a neoplasia (cuadro 5). La interpretación de los factores de riesgo en las mujeres negativas al VPH sugiere que esos casos guardan una estrecha relación con una infección de transmisión sexual, y la explicación más apropiada es quizá la infección por el VPH todavía no detectado.

Nuestros resultados sugieren la existencia de una interacción entre el uso de anticonceptivos orales y la infección por el VPH en el desarrollo del cáncer cervicouterino. El descubrimiento de ese efecto en las mujeres positivas al VPH pero no en las negativas parece indicar que el efecto más probable de los anticonceptivos orales es promover la transición de la infección crónica por el VPH a la neoplasia cervicouterina.

En nuestro estudio, el número de compañeros sexuales, que es el factor de riesgo clave del cáncer cervicouterino, ya no guardó relación con la enfermedad en las mujeres positivas al VPH (véase el cuadro 5) y siguió siendo un factor de riesgo importante en las negativas. Esta observación sugiere que el número de compañeros sexuales es una medida sustitutiva de la exposición a la infec-

ción por el VPH. En otras palabras, cuando las mujeres son positivas, un número más elevado de compañeros sexuales no aumentaría el riesgo de desarrollar cáncer cervicouterino, porque ya se ha producido la exposición principal. Cuando son negativas, el número de compañeros sexuales sigue siendo el mejor estimador de la probabilidad de infección por ese virus.

El estudio proporcionó una prueba fehaciente del riesgo creciente vinculado con el embarazo precoz y la edad temprana al realizar el primer coito. Eso es compatible con la idea de que las infecciones por el VPH durante la adolescencia tienen una probabilidad más alta de convertirse en infecciones crónicas que conllevan un mayor riesgo de cáncer cervicouterino. Este riesgo se reduce constantemente con cada año que se postergue el comienzo de las relaciones sexuales y la actividad reproductiva hasta alrededor de los 24 años, edad en la cual la demora del primer coito o del nacimiento del primer hijo no modifica demasiado ese riesgo.

En términos generales, los resultados obtenidos en España y Colombia fueron bastante compatibles, si se tiene en cuenta que las mujeres de esos países están expuestas a un riesgo muy distinto de cáncer cervicouterino. Ello sugiere que la sorprendente variabilidad geográfica de ese tipo de cáncer tal vez se debe a diferencias en la prevalencia de los factores de riesgo establecidos, incluido el VPH, más que a la existencia de distintos factores de riesgo en algunos países.

REFERENCIAS

1. Armstrong BK, Muñoz N, Bosch FX. Epidemiology of cancer of the cervix. En: Coppleson M, Monaghan JM, Morrow CP, Tattersall MHN, eds. *Gynecologic oncology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1992:11-29.
2. Brinton LA. Epidemiology of cervical cancer—an overview. En: Muñoz N, Bosch FX, Shah K, Meheus A, eds. *The epidemiology of cervical cancer*

and human papillomavirus. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1992:3-22. (IARC Scientific Publication No. 119).

3. zur Hausen H. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Viol.* 1991; 184:9-13.
4. Reeves WC, Brinton LA, Carcia M, et al. Human papillomavirus infection and cervical cancer in Latin America. *New Engl J Med.* 1989;320:1437-1441.
5. Donnan SPB, Wong FWS, Ho SC, et al. Reproductive and sexual risk factors for human papilloma virus infection in cervical cancer among Hong Kong Chinese. *Int J Epidemiol.* 1989;18:32-36.
6. Schmauz R, de Villiers EM, Dennin R, et al. Multiple infections in cases of cervical cancer from a high-incidence area in tropical Africa. *Int J Cancer.* 1989;43:805-809.
7. Peng H, Liu S, Mann V, et al. Human papillomavirus types 16 and 33, herpes simplex virus type 2 and other risk factors for cervical cancer in Sichuan Province, China. *Int J Cancer.* 1991;47: 711-716.
8. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer.* 1992;52:743-749.
9. Bosch FX, Muñoz N, de Sanjosé S, et al. Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. *Int J Cancer.* 1992;52:750-758.
10. Guerrero E, Daniel RW, Bosch FX, et al. A comparison of Virapap, Southern hybridization and polymerase chain reaction methods for human papillomavirus identification in an epidemiological investigation of cervical cancer. *J Clin Microbiol.* 1992;30:2951-2959.
11. Muller M, Viscidi RP, Sun Y, et al. antibodies to HPV-16 E6 and E7 proteins as markers for HPV-16-associated invasive cervical cancer. *Viol.* 1992;187:508-514.
12. Muñoz N, Bosch F, Shah KV, Meheus A, eds. *The epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1992. (IARC Scientific Publication No. 119).

ABSTRACT

THE HUMAN PAPILLOMA VIRUS IN THE ETIOLOGY OF CERVICAL CANCER

The objectives of this study were to confirm the hypothesis that invasive carcinoma of the uterine cervix and the precursors of that condition are most often caused by human papilloma virus (HPV) infections, and to determine whether or not other risk factors are involved in the neoplastic process. For this purpose, four concurrent case-control studies were carried out. Two included cases of invasive cervical cancer and population-based controls. The other two included cases of *in situ* carcinoma and controls. Research was carried out in nine provinces of Spain and in Cali, Colombia. The identification of cases took place between June 1985 and June 1988. The studies included 436 incident cases of invasive carcinoma and 387 controls, selected at random from the corresponding populations, and 525 cases of *in situ* carcinoma and 512 controls paired by age, place of recruit-

ment, and date that cytological specimens were taken from the women participating in cytological screening programs. Exposure to HPV was detected through hybridization tests after amplification by polymerase chain reaction (PCR) in exfoliated cervical cells from cases and controls. Exposure to HPV was the principal risk factor in the four studies. For invasive carcinoma, the relative risk and 95% confidence interval were 46.2 (18.5–115.1) in Spain and 15.6 (6.9–34.7) in Colombia. For *in situ* carcinoma, the figures were 56.9 (24.8–130.6) in Spain and 15.5 (8.2–29.4) in Colombia. This strong association was specific for types 16, 18, 31, 33, and 35 as well as still-unclassified HPV types. The association between HPV and cervical cancer in Spain and Colombia is very strong and consistent, and is probably causal. This viral infection is at the origin of most cervical cancers in these countries. Additional risk factors seem to be prolonged use of oral contraceptives and high parity.

IV Coloquio Panamericano de Investigación en Enfermería: Desafío presente y futuro

Este coloquio se celebrará los días 23 a 25 de noviembre de 1994 en Concepción, Chile, con el propósito de intercambiar conocimientos obtenidos de investigaciones sobre las diversas áreas funcionales de la enfermería. El Comité Científico considerará trabajos originales, en español o inglés, no publicados o presentados previamente, que se hayan finalizado después de 1990. Estos deben remitirse con dos copias para ser recibidos antes del 30 de abril de 1994. Se informará a los autores de la aceptación de los trabajos a partir del 1° de julio de 1994. Los manuscritos deben ser enviados a: Presidenta, Comité Científico, IV Congreso Panamericano de Investigación en Enfermería, Casilla 603, Departamento de Enfermería, Universidad de Concepción, Concepción, Chile. Las personas que necesiten información adicional pueden solicitarla al Comité Organizador, en la misma dirección, o por teléfono o fax: 56-41-228353.