

Epidemiología de la infección por el virus del papiloma humano y del cáncer de cérvix

S. de Sanjosé, F.X. Bosch y X. Castellsagué

Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

Uno de los descubrimientos más importantes realizados en la investigación etiológica del cáncer de estos últimos 25 años ha sido la demostración de que el cáncer de cuello uterino está causado por la infección del virus del papiloma humano (VPH). La evidencia científica acumulada ha permitido demostrar y describir de forma inequívoca que el cáncer de cuello uterino es una secuela de una infección persistente producida por ciertos genotipos del VPH, un virus de transmisión fundamentalmente sexual. La implicación causal del VPH en el cáncer de cérvix está modificando las opciones preventivas de que disponíamos hasta ahora, ofreciendo una oportunidad única para introducir nuevas estrategias de prevención primaria y secundaria basadas en el VPH. En este capítulo se presentan los aspectos fundamentales de la epidemiología y la historia natural de la infección del VPH y de los cánceres asociados a éste, poniendo especial énfasis en el cáncer de cuello de útero.

EPIDEMIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El virus del papiloma humano

El VPH es una de las infecciones de transmisión sexual más comunes¹. La familia del VPH cuenta con más de 150 tipos víricos que, en función de su patogenia oncológica, se clasifican en tipos de alto y bajo riesgo oncológico. El paradigma de los primeros lo constituyen los VPH de tipo 16 y 18 y el de los segundos los VPH de tipo 6 y 11. Las infecciones producidas por los tipos de alto riesgo siguen predominantemente un curso silente, tienden a establecer infecciones persistentes y generan alteraciones citológicas

englobadas mayoritariamente en el grupo de las neoplasias intraepiteliales de cérvix (CIN) de grado 1 (CIN 1) o lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL). En una proporción menor, las infecciones producidas por el VPH de alto riesgo pueden convertirse en lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (CIN 2-3, lesiones escamosas de alto grado [HSIL]) y en cáncer de cuello uterino. Algunos de los tipos víricos de alto riesgo están también asociados a tumores en otras localizaciones ano-genitales. Una fracción considerable de las infecciones producidas por el VPH es autolimitada, particularmente las que se asocian a variaciones morfológicas de tipo CIN 1-2. Los VPH de tipo 6-11 rara vez se encuentran en lesiones neoplásicas y cursan predominantemente con infecciones clínicamente visibles denominadas verrugas genitales o condilomas acuminados (CA). Ocasionalmente, las infecciones por el VPH se transmiten de la madre al recién nacido, provocando infecciones del tracto respiratorio superior y produciendo una rara entidad clínica denominada papilomatosis laríngea recurrente.

Prevalencia y variación geográfica de la infección por el virus del papiloma humano

El VPH infecta las áreas mucosas del cuello uterino, la vagina, la vulva, el ano y el pene. La detección de diferentes tipos de VPH mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) presenta una gran variabilidad en la población general según la edad y la situación geográfica, tal y como se ha puesto de manifiesto a través de un análisis combinado llevado a cabo por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC)² y de un metaanálisis de estudios publicados³.

En mujeres asintomáticas de la población general, la prevalencia de la infección por el VPH oscila entre un 2 y un 44%⁴. Un metaanálisis reciente ha estimado la prevalencia del VPH en mujeres con resultados normales en la citología de Papanicolaou a partir de datos procedentes de 78 estudios publicados³. Tal y como muestra la tabla 1, la prevalencia global ajustada es del 10,41%, con una variabilidad regional considerable. De acuerdo con esta evaluación, el número estimado de mujeres portadoras de ADN del

Correspondencia: S. de Sanjosé.
Institut Català d'Oncologia.
Servei d'Epidemiologia i Registre del cancer.
Avda. Gran Via, s/n km. 2,7.
08907 Hospitalet de Llobregat, Barcelona. España.
Correo electrónico: s.sanjose@iconcologia.net

Tabla 1. Prevalencia del virus del papiloma humano (VPH)* estimada a partir de un metaanálisis de 78 estudios de mujeres con resultados normales en la citología de Papanicolaou, por regiones mundiales

	Nº de estudios	Nº de mujeres testadas	Nº de mujeres infectadas por el VPH	Prevalencia ajustada del VPH, % [IC 95%]
Estimación global	78	157.879	15.764	10,41 [10,16-10,67]
África	8	6.226	1.429	22,12 [20,87-23,43]
América	24	40.399	6.291	12,95 [12,41-13,51]
Europa	27	70.129	4.649	8,08 [7,77-8,41]
Asia	19	41.125	3.395	7,95 [7,53-8,40]

*Prevalencia del VPH ajustada por región, tipo de estudio, diseño del estudio, año de publicación, medio utilizado para la obtención de muestras, medio de almacenamiento de células, método de detección del VPH, cebadores usados y edades mínima y máxima de las participantes de cada estudio.
Adaptada de cita 3.

VPH en todo el mundo en un momento dado es de 291 millones de personas. Se estima que alrededor de 105 millones de estas infecciones serán debidas a los VPH 16-18. El análisis combinado de la IARC utilizó el mismo método de PCR para evaluar muestras recogidas sistemáticamente en todo el mundo y sus resultados corroboran, en general, estas observaciones⁵. Los resultados del metaanálisis también ponen de manifiesto que la prevalencia es máxima en las mujeres jóvenes y disminuye en los grupos de mediana edad (fig. 1). A partir de los 65 años de edad se observa un incremento de la prevalencia del VPH en el análisis bruto. Sin embargo, al ajustar por posibles factores de confusión (como el diseño del estudio, medio utilizado para la obtención de muestras y método de detección del VPH),

se observa una disminución de la prevalencia específica para estos grupos de edad.

Este mismo patrón se ve en numerosos estudios llevados a cabo en todo el mundo, con la excepción de Asia, donde las curvas de prevalencia específica por edad descienden progresivamente a medida que aumenta la edad, sin que se observe un segundo pico⁵. Los motivos del segundo pico y su variación geográfica no están claros, pero pueden estar influenciados por uno o varios mecanismos. Por ejemplo, podría producirse por una reactivación de infecciones previamente no detectables adquiridas en una edad más temprana. Esta reactivación estaría provocada por una pérdida gradual de la inmunidad tipo específica, ocasionada por cambios hormonales durante los años de la post-

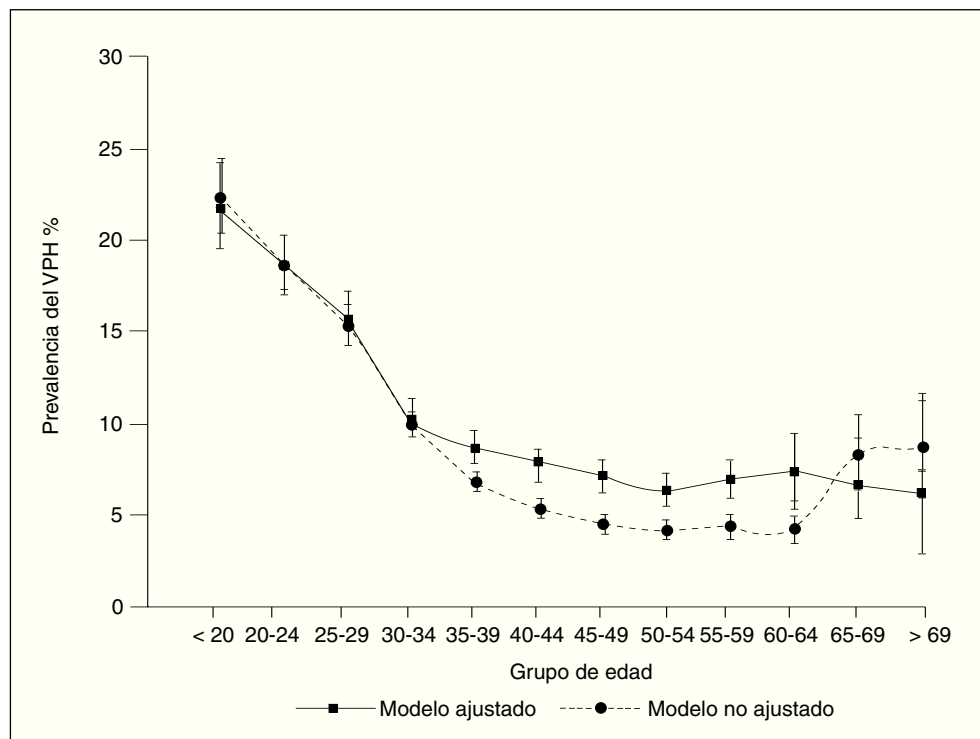


Figura 1. Prevalencia específica por edad del virus del papiloma humano (VPH) entre mujeres con resultados normales en la citología de Papanicolaou. Se presentan estimaciones brutas y ajustadas basadas en el metaanálisis de 78 estudios. Las estimaciones de prevalencia específica por edad se han calculado mediante el uso de modelos logísticos basados en un análisis discriminador que incluye región geográfica, tipo de estudio, diseño del estudio, valores de edad mínimos y máximos de cada estudio, año de publicación, medio utilizado en la obtención de muestras, método de almacenamiento de células, método de detección del VPH, cebadores usados y detección del VPH tipo-específica. Adaptada de cita 3.

menopausia. Este segundo pico también podría explicarse por la aparición de infecciones distintas a través de contactos sexuales con parejas nuevas a una edad más madura. El comportamiento sexual de las mujeres y sus parejas masculinas puede dar lugar a diferentes tasas de contagio de otras infecciones por el VPH. El comportamiento sexual de los hombres de mayor edad puede tener más importancia que el de las mujeres. Otra explicación válida sería un efecto cohorte en el que la variación de la prevalencia observada en las distintas edades sea una consecuencia de los posibles cambios en la exposición a los factores y cofactores de riesgo (por ejemplo, tabaquismo, paridad, uso de anticonceptivos orales, etc.) de cohortes de nacimiento sucesivas.

Prevalencia del virus del papiloma humano en los hombres

Se ha identificado claramente el ADN del VPH en los genitales, la mucosa anal y la cavidad oral del hombre. Los métodos de muestreo del ADN del VPH en los hombres no han sido validados completamente y hay dificultades asociadas a la obtención de muestras celulares mediante exfoliación del epitelio queratinizado, lo cual contribuye a una mayor heterogeneidad en los métodos. Partridge y Koustky⁶ han revisado 13 estudios y han observado que la prevalencia del VPH oscila entre el 3,5 y el 45% para todos los tipos y entre el 2,3 y el 34,8% para los VPH de alto riesgo. En todos los estudios, salvo en uno, el tipo de VPH más común es el VPH 16. La prevalencia del VPH de bajo riesgo oscila entre el 2,3 y el 23,9%. La incidencia del VPH en el pene aumenta paralelamente al número de parejas sexuales y al número de contactos con prostitutas⁷. Se ha observado que los varones homosexuales y bisexuales presentan una prevalencia especialmente elevada del VPH. Se han realizado pocos estudios serológicos del VPH en varones. El estudio más amplio realizado ha mostrado una seropositividad menor en comparación con las mujeres y una tasa de prevalencia máxima en edades comprendidas entre los 30 y 39 años⁸. En conjunto, los datos disponibles sobre el VPH en los varones sugieren que la prevalencia del VPH es menor en los hombres (7,9%) que en las mujeres (17,9%) y que el epitelio del pene puede ser menos receptivo a los tipos del VPH de alto riesgo⁹⁻¹¹.

Duración de la infección por el virus del papiloma humano

La duración de la infección es un componente importante de la tasa de propagación de una enfermedad de transmisión sexual en una población, ya que las infecciones de mayor duración tienen un impacto potencialmente mayor¹². Las investigaciones longitudinales llevadas a cabo hasta la fecha han mostrado de forma consistente que la mayoría de las infecciones producidas por el VPH detectadas mediante técnicas de hibridación molecular son transitorias, pasando a ser no detectables al cabo de 1-2 años.

Las infecciones producidas por tipos del VPH de alto riesgo parecen persistir durante más tiempo que las infecciones por tipos de bajo riesgo^{13,14}. Entre los tipos de alto riesgo existe cierta evidencia de que el VPH de tipo 16 puede persistir durante más tiempo que los otros tipos¹⁵.

La infección por el VPH en los hombres también parece tener una duración corta, produciéndose la mayoría de las infecciones no detectables transcurrido 1 año, aunque se dispone de cierta evidencia de la mayor persistencia de infecciones masculinas de alto riesgo frente a las de bajo riesgo.

Incidencia

Las mujeres jóvenes presentan tasas elevadas de infección por el VPH, mientras que la influencia de la edad no está tan clara en los hombres. Varios estudios han comunicado incidencias acumuladas en mujeres del 40% o superiores después de 3 años de seguimiento. Las tasas de infección por el VPH en mujeres jóvenes son altas después del inicio de las primeras relaciones sexuales completas (inicio sexual) y se mantienen elevadas con cada nueva pareja sexual. Las tasas de incidencia son generalmente más altas para los tipos del VPH de alto riesgo, en particular el VPH 16, que para los tipos de bajo riesgo. Las evidencias disponibles hasta la fecha sugieren que las tasas de incidencia son tan altas en los hombres como en las mujeres, con un número de casos acumulados que oscila entre el 14 y el 21%, transcurridos 3-8 meses de seguimiento^{16,17}.

Vías de infección

Los datos que demuestran que el coito (vaginal o anal) es la vía primaria de infección genital por el VPH están respaldados por: a) la transmisión documentada de verrugas genitales entre parejas sexuales^{18,19}; b) la concordancia observada entre parejas sexuales en la detección de ADN de tipos específicos de VPH y de variantes específicas de VPH 16; c) las bajas tasas de infección genital por el VPH observadas en mujeres vírgenes; d) las asociaciones documentadas entre el número de parejas sexuales a lo largo de la vida y la prevalencia del VPH en las mujeres y en los hombres, y e) el riesgo aumentado de infección por el VPH mediante la práctica de relaciones sexuales con parejas nuevas y recientes^{20,21}.

Aunque son estimables, las vías de transmisión genital del VPH distintas al coito son menos comunes. A pesar de que la infección oral y digital de tipos de VPH genitales es un hecho establecido, el riesgo de transmisión por contacto digital-genital u oral-genital parece ser mínimo. De modo similar, la infección por el VPH mediante transmisión perinatal o en niños también ocurre, ya que se ha detectado ADN de VPH y anticuerpos séricos en bebés y niños. Los datos disponibles sugieren que se trata de casos poco frecuentes y con pocas probabilidades de desencadenar una infección persistente.

Comportamiento sexual y exposición al virus del papiloma humano

Para la comprensión de la dinámica de transmisión del VPH es fundamental conocer los patrones de comportamiento sexual e interrelación sexual de las poblaciones en estudio²². Generalmente, en muchos países occidentales se ha tendido a incrementar la permisividad en las conductas y actitudes sexuales. Muchos de los aspectos implicados en el compor-

Tabla 2. Factores de riesgo propuestos para la adquisición y transmisión del virus del papiloma humano (VPH) según su mecanismo de acción hipotético: síntesis de resultados de estudios epidemiológicos publicados

	Modula la probabilidad de exposición al VPH	Modula la probabilidad de transmisión del VPH	
		Infectividad/duración	Susceptibilidad
Iniciación sexual en edad temprana	↑		↑
Mayor número de parejas	↑		
Similitud o diferencias entre individuos y su(s) pareja(s) sexual(es)	↑/↓		
Nueva pareja	↑		
Parejas concurrentes/parejas distintas a la habitual	↑		
Intervalos de tiempo breves entre parejas	↑		
Infección concomitante con otra ETS	↑	↑	↑
Circuncisión masculina	↓	↓	↓
Condomes	↑/↓	↓	
Inmunosupresión (VIH, trasplante, etc.)			↑
Determinados alelos y haplotipos del complejo de antígeno leucocitario humano (HLA)		↑	↑
Anticonceptivos hormonales		↑	↑
Dieta deficiente en determinados micronutrientes		↓	
Tabaquismo		↑	↑

ETS: enfermedad de transmisión sexual; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. Adaptada de la cita 23.

tamiento sexual afectan a la probabilidad de tener relaciones sexuales con una pareja infectada por el VPH (tabla 2)²³.

Edad de las primeras relaciones sexuales

Varios estudios transversales han comunicado que la iniciación sexual temprana o el hecho de que se de un lapso más corto de tiempo entre la menarquía y la iniciación sexual constituyen factores de riesgo para el desarrollo de infecciones prevalentes por el VPH. Sin embargo, las razones de esta asociación no están claras. En un reciente estudio longitudinal que incluía mujeres entre los 15 y los 19 años de edad, de las que se tomaron muestras durante el primer año después de su iniciación sexual, el riesgo de infección por el VPH aumentó paralelamente con el tiempo transcurrido entre la menarquía y el primer coito, probablemente debido a la tendencia de las mujeres de mayor edad a formar pareja con hombres también de mayor edad y con más experiencia sexual²⁴. Algunos mecanismos biológicos, incluyendo la inmadurez cervical, las deficiencias de flujo cervical protector y la ectopia cervical aumentada pueden conducir a una mayor susceptibilidad para la adquisición de una infección por el VPH en mujeres adolescentes y adultas jóvenes²⁵.

Número de parejas y parejas nuevas

La relación entre el número de parejas sexuales nuevas y recientes y la probabilidad de detectar ADN del VPH en muestras del tracto genital femenino es sólida y consistente. La tasa de nuevas parejas (tasa de contacto) desempeña un papel clave en la dinámica de contagio de las enfermedades de transmisión sexual²³. En cuanto a las diferencias observadas entre hombres y mujeres, se observa que los hombres dicen haber tenido un número mayor de parejas sexuales y de parejas extraconyugales que las mujeres y más aún en los sujetos más jóvenes que en los de mayor edad. Las características de las parejas masculinas también influyen en la probabilidad de infectarse

por el VPH en las mujeres. En los estudios de casos y controles de cáncer de cuello uterino, las parejas masculinas de los casos refieren un mayor número de parejas que las de los controles²⁶.

EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA DEL PAPEL CAUSAL DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN EL CÁNCER DE CÉRVIX

Serie de casos

La mayor serie de casos de cáncer de cérvix invasivo investigada utilizando un mismo protocolo estandarizado ha sido elaborada por la IARC. En este estudio participaron cerca de 1.000 mujeres con cáncer de cérvix invasivo confirmado histológicamente, de 22 países del mundo. Después de reanalizar los casos que inicialmente dieron un resultado negativo para el VPH se detectó ADN del VPH en el 99,7% de los tumores, lo que llevó a concluir que la presencia de infección por el VPH es una causa necesaria para el desarrollo de un cáncer de cuello uterino^{27,28}.

La distribución de los tipos del VPH en el cáncer de cérvix ha sido publicada en un análisis combinado de unos 3.000 casos incluidos en los estudios de la IARC y en un metaanálisis de unos 10.000 casos. Los ocho tipos del VPH más comunes detectados en ambas series, en orden descendente de frecuencia, son los VPH 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 y 35, siendo estos tipos responsables de aproximadamente el 90% de todos los casos de cáncer de cuello uterino en el mundo^{29,30}.

Estudios de casos y controles

En 1995, el grupo de trabajo del Programa de Monografías de la IARC concluyó que existía evidencia suficiente para confirmar la carcinogenicidad de los VPH 16 y 18 y evidencia limitada en relación a la carcinogenicidad de los VPH 31 y 33. Desde entonces se han finalizado, al

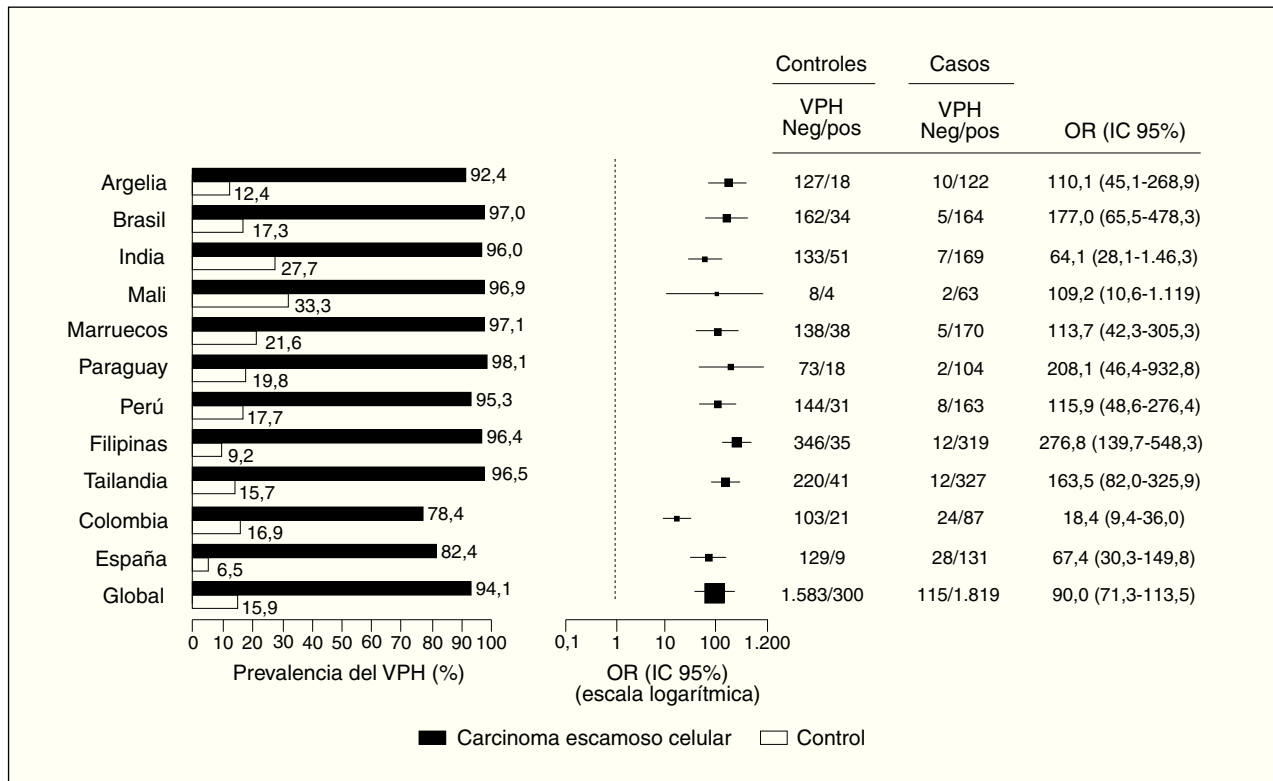


Figura 2. Izquierda. Prevalencia de ADN del virus del papiloma humano (VPH) por país en mujeres con carcinoma escamoso celular (CEC) y en mujeres control. Derecha. Odds ratio (OR) para CEC cervical e intervalos de confianza (IC) del 95%. Las OR están ajustadas por centro y edad. Adaptada y ampliada de cita 34.

menos, 10 estudios más de casos y controles de cáncer de cérvix que permiten estimar el riesgo de cáncer asociado a la presencia de tipos específicos de VPH³¹.

El estudio de mayor tamaño corresponde al análisis combinado de 11 estudios de casos y controles de cáncer de cérvix invasivo llevados a cabo por la IARC en 11 países^{32,33}. En esta actualización incluimos dos estudios adicionales de Argelia e India. Los datos combinados incluyen a unas 2.500 mujeres con cáncer de cérvix y unas 2.500 mujeres control sin cáncer de cérvix. Las figuras 2 y 3 resumen la prevalencia del ADN del VPH entre los casos y los controles y sus correspondientes *odds ratio* (OR) para carcinoma escamoso celular (CEC) y adenocarcinoma/carcinoma adenoescamoso (ADC) del cérvix, respectivamente. Los VPH 16 y 18 fueron las dos variantes más comunes en ambos tipos histológicos, pero la fracción de CEC atribuible a los VPH 16 y 18 fue del 70%, siendo del 86% en el caso de los ADC. La figura 4 resume las OR para cáncer cervical invasivo (CEC y ADC) asociadas a los 15 tipos de VPH más comunes; su magnitud oscila entre 3,6 para el VPH 6 y 573 para el VPH 33.

Estudios de cohortes

Varios estudios prospectivos han mostrado que las mujeres en las que se detecta ADN del VPH en el inicio del estudio presentan un riesgo mayor de desarrollar una CIN 3 o cáncer cervical invasivo durante el seguimiento que las mujeres con resultados negativos para ADN del VPH.

Pocos estudios han evaluado el riesgo tipo-específico de desarrollar CIN 2-3, aunque todos ellos han informado de forma consistente sobre un riesgo aumentado para la CIN 2-3 asociado a la detección basal del VPH 16. Además, algunos de estos estudios han comunicado un riesgo aumentado asociado a la presencia del VPH 18 y de otros tipos de VPH relacionados filogenéticamente con los VPH 16 y 18¹⁵ (fig. 5).

En varios estudios de casos y controles anidados se han examinado las citologías antiguas de mujeres con cáncer de cérvix invasivo y de mujeres control. En todos ellos se detectó una prevalencia mayor de ADN del VPH 16 en las citologías y biopsias diagnósticas de las mujeres que desarrollaron posteriormente cáncer de cérvix que en las citologías de las mujeres control sin cáncer de cuello uterino³⁴.

En una monografía reciente de la IARC se concluye que hay suficiente evidencia epidemiológica a favor del papel carcinogénico de los VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66 en el desarrollo del cáncer cervical en seres humanos³¹. Una actualización reciente de la evidencia acumulada propone la clasificación en tres grupos según sean de bajo o alto riesgo y con evidencia establecida o probable (tabla 3). En resumen, gracias a los numerosos estudios epidemiológicos disponemos de una evidencia sólida que permite concluir que ciertos tipos de VPH son la causa central y necesaria del desarrollo del cáncer de cérvix.

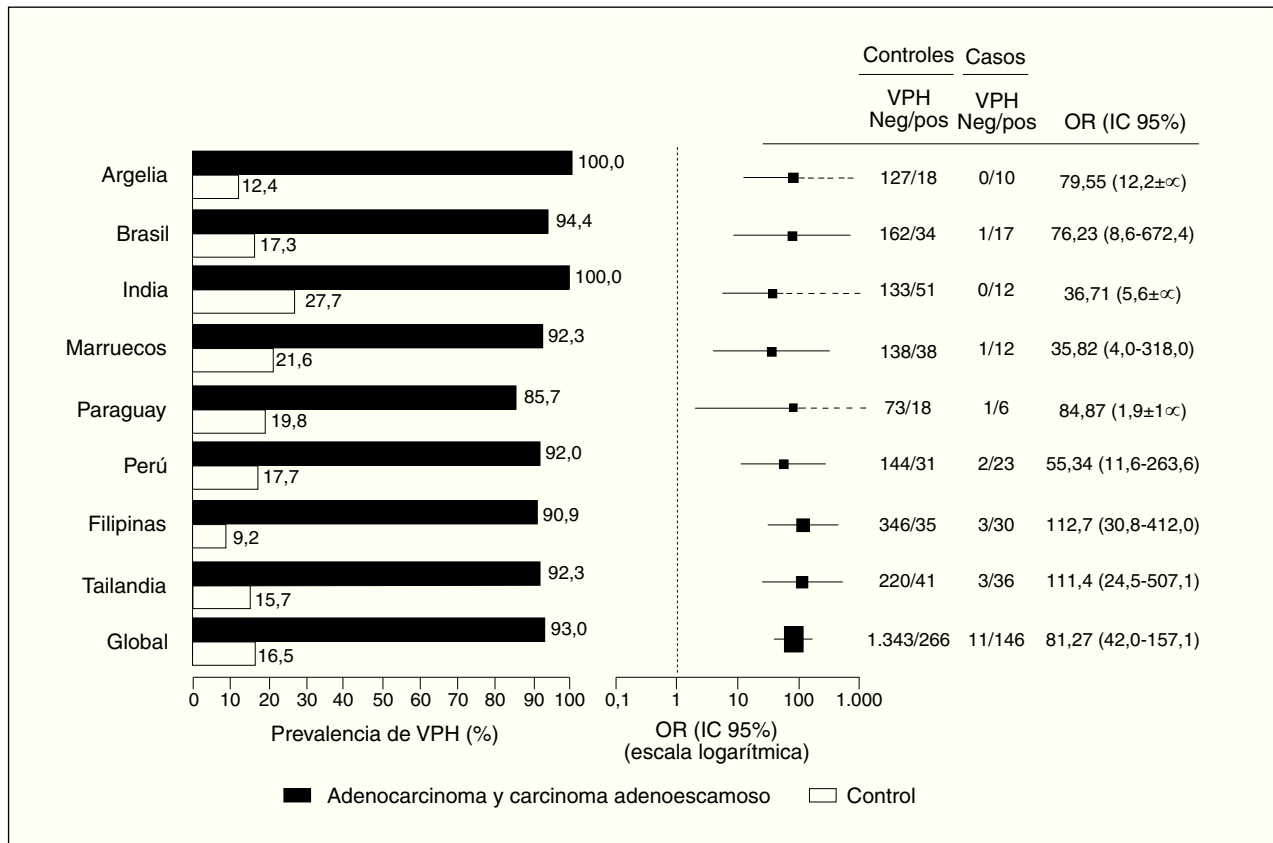


Figura 3. Izquierda. Prevalencia de ADN del virus del papiloma humano (VPH) por país en mujeres con adenocarcinoma cervical (ADC) y en mujeres control. Derecha. Odds ratio (OR) para ADC e intervalo de confianza (IC) del 95%. Las OR están ajustadas por grupo de edad, años de escolarización, edad en el primer coito y número de citologías cervicales realizadas antes de los 12 meses previos a la inclusión en el estudio. Adaptada de cita 33.

EL PAPEL DE LOS COFACTORES EN LA CARCINOGENÉISIS CERVICAL

Aunque muchas mujeres contraen infecciones cervicales por el VPH, la mayoría de estas no progresan a cáncer de cérvix. Por lo tanto, es probable que otros cofactores intervengan en el proceso patológico. Los tres grupos de cofactores potenciales son: a) cofactores medioambientales o exógenos, incluyendo anticonceptivos hormonales, hábito tabáquico, paridad y coinfección con otras enfermedades de transmisión sexual; b) cofactores víricos, como infección por tipos específicos, coinfección con otros tipos del VPH, variantes del VPH, carga vírica e integración vírica, y c) cofactores del huésped, incluyendo hormonas endógenas, factores genéticos y otros factores relacionados con la respuesta inmunitaria.

Recientemente se ha publicado una revisión de la evidencia acumulada del papel de los anticonceptivos orales, la paridad y el hábito tabáquico³⁵, que ha sido actualizada gracias a la disponibilidad de los resultados de una serie de análisis combinados de un gran número de estudios epidemiológicos agrupados en la Colaboración Internacional de Estudios Epidemiológicos del Cáncer de Cérvix (*International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer* [ICESCC]). Esta iniciativa ha recopilado y combinado datos individuales de participantes de 24 estudios

epidemiológicos, incluyendo aproximadamente el 85% de las mujeres con cáncer de cérvix incluidas en estudios epidemiológicos publicados. En los próximos apartados se resumen los principales hallazgos de la ICESCC respecto a la alta paridad y al hábito tabáquico. La tabla 4 presenta los cofactores establecidos y probables más estudiados en el cáncer de cérvix.

Alta paridad

Los resultados de la ICESCC indican que el número de embarazos a término se asocia con un riesgo aumentado de carcinoma cervical invasivo después de ajustar por el número de parejas sexuales y la edad en el primer coito. El riesgo relativo (RR) de cáncer cervical invasivo aumenta cuanto mayor es el número de embarazos a término (RR = 1,10; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,08-1,12 por cada embarazo adicional) y menor es la edad en el momento del primer embarazo a término (RR = 1,07; IC 95%: 1,06-1,09 por cada año menos).

Hábito tabáquico

La IARC ha clasificado el hábito tabáquico como causa del cáncer de cérvix. En los resultados de la ICESCC, después de ajustar por posibles factores de confusión, las mujeres fumadoras presentaban un aumento significativo

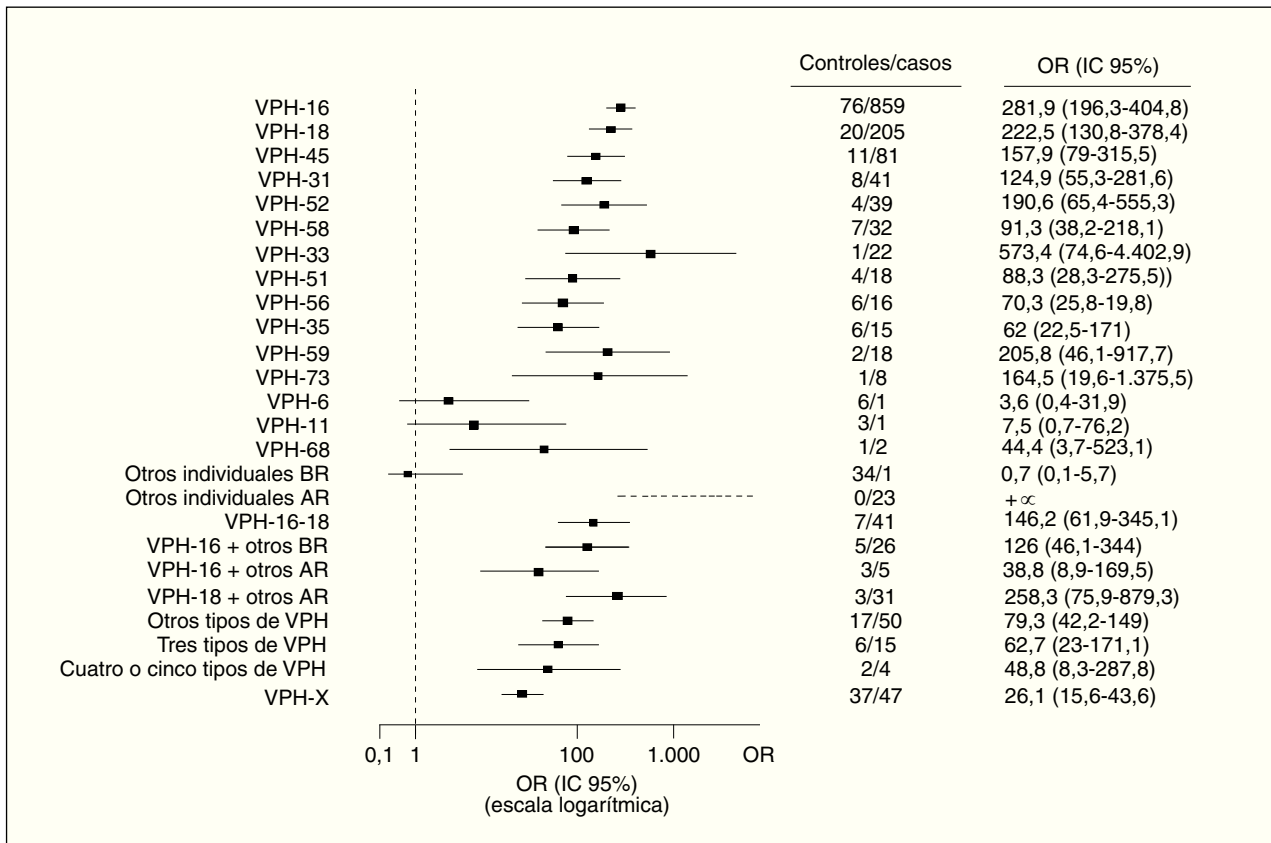


Figura 4. Odds ratio (OR) específicas por tipo de virus del papiloma humano (VPH) e intervalos de confianza (IC) del 95% para el carcinoma cervical (escamoso celular y adenocarcinoma combinados). Los casos VPH negativos constituyeron la categoría de referencia. Las OR están ajustadas por país y grupo de edad. AR: alto riesgo; BR: bajo riesgo. VPH X significa referencia a un tipo de VPH no determinado. Adaptada y ampliada de cita 32.

del riesgo de cáncer de cérvix en comparación con las mujeres que nunca habían sido fumadoras (RR = 1,60; IC 95%: 1,48-1,73). El riesgo fue menor para las ex-fumadoras (RR = 1,12; IC 95%: 1,01-1,25), pero no hubo ninguna tendencia en las estimaciones del riesgo respecto al tiempo transcurrido desde el cese del hábito tabáquico (tendencia $p = 0,6$). En las fumadoras actuales, el riesgo aumentaba en función del número de cigarrillos fumados al día (RR = 1,98; IC 95%: 1,78-2,21 para más de 15 cigarrillos al día frente a ninguno), pero no en función de la duración del hábito tabáquico. No se encontró ninguna asociación entre el hábito tabáquico y el ADC cervical.

Anticonceptivos hormonales

La última monografía de la IARC sobre las hormonas y el cáncer clasificó los anticonceptivos orales combinados como oncogénicos para el cuello de útero. Un metaanálisis

sobre cáncer de cérvix y anticonceptivos hormonales, que incluyó en su mayor parte los mismos estudios que la ICESCC, encontró que el riesgo de cáncer de cérvix invasivo aumentaba con la duración del uso de anticonceptivos orales, de modo que el uso durante 10 años o más se asoció a un aumento de aproximadamente el doble de riesgo comparado con las mujeres que nunca habían usado anticonceptivos orales. Los datos disponibles sugieren que este riesgo disminuye después de interrumpir el uso de anticonceptivos orales, pero sigue existiendo una elevación significativa del riesgo incluso después de 8 años o más de suspender el uso de anticonceptivos orales.

Otros agentes de transmisión sexual

Los agentes infecciosos de transmisión sexual más estudiados y para los cuales se ha demostrado alguna asociación con el cáncer de cérvix son el virus del herpes sim-

Tabla 3. Clasificación epidemiológica de los tipos de virus del papiloma humano (VPH)

Grupo	Tipos de VPH
Tipos de alto riesgo (evidencia establecida)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Tipos de alto riesgo (evidencia probable)	26, 53, 66, 68, 73, 82
Tipos de bajo riesgo (evidencia establecida)	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108

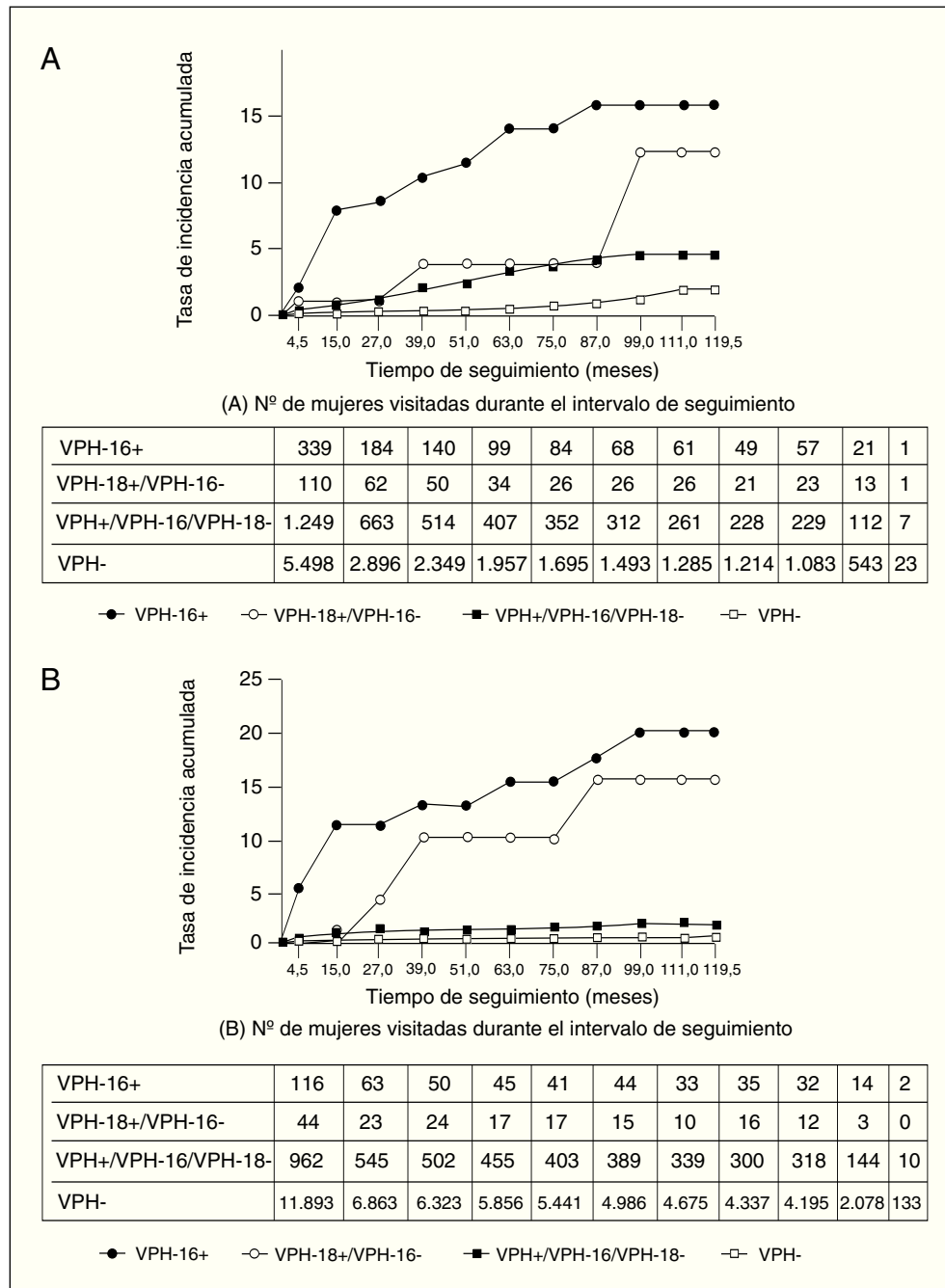


Figura 5. Incidencia acumulada de neoplasia intraepitelial cervical de grado 3 y cáncer (> CIN 3) a lo largo de un período de 10 años en (A) 7.285 mujeres menores de 30 años de edad, y (B) 13.229 mujeres de 30 o más años, según la observación individual de infección por virus del papiloma humano (VPH) oncogénicos en el momento de la inclusión. La categoría de infección por el VPH se define según la siguiente clasificación jerárquica: positiva para VPH 16 (círculos negros), positiva para VPH 18 (rombos blancos), positiva para VPH oncogénicos distintos a los VPH 16/18 mediante el uso de la captura de híbridos 2 (HC2) (cuadrados negros), y negativa para tipos de VPH oncogénicos (cuadrados blancos). Tomada de cita 15 con autorización de la Oxford University Press.

ple (VHS) -2, *Chlamydia trachomatis* (CT) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En el amplio estudio multicéntrico de casos y controles de la IARC, la infección por el VHS-2 se asoció a un riesgo aumentado tanto de cáncer de cérvix escamoso celular (OR = 2,2; IC 95%:1,4-3,4) como de ADC (OR = 3,4; IC 95%: 1,5-7,7)

entre mujeres que dieron positivo para el VPH³⁷. La detección de anticuerpos para la CT también se asoció con un aumento del doble del riesgo de cáncer de cérvix (OR = 1,8; IC 95%: 1,2-2,7) comparado con las mujeres que dieron negativo³⁸. Los individuos con inmunosupresión secundaria a una infección por el VIH o trasplante de ór-

Tabla 4. Cofactores establecidos y probables en la carcinogénesis cervical

Cofactores establecidos	Cofactores probables
Tabaquismo	Coinfección por el VHS-2
Uso a largo plazo de AO	Coinfección por <i>Chlamydia trachomatis</i>
Coinfección por el VIH	Inmunosupresión
Alta paridad	Dieta y alimentación*

AO: anticonceptivos orales; VHS-2: virus del herpes simple tipo 2; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

*Efecto protector del consumo de cantidades elevadas de fruta y verduras.

Riesgo alto establecido o tipos oncogénicos. Tipos de virus del papiloma humano (VPH) cuyas *odds ratio* (OR) altas se basaron en 10 o más casos de cáncer de cérvix positivos para el tipo analizado. Riesgo alto probable o tipos oncogénicos. Tipos del VPH cuyas OR altas se basaron en 9 o menos casos de cáncer de cérvix positivos para el tipo analizado. Riesgo bajo establecido. Tipos del VPH con OR moderadamente elevadas pero con el límite inferior de sus intervalos de confianza del 95% por debajo de 1 o aquellos tipos del VPH que sólo se detectaron en las mujeres control y no en las mujeres con cáncer de cérvix.

Adaptada de citas 35, 36.

ganos presentan un riesgo mayor de desarrollar cánceres anogenitales asociados al VPH si se comparan con individuos sanos de la misma edad³⁹. Se ha mostrado que las mujeres con infección por el VIH presentan un riesgo aumentado de lesiones escamosas intraepiteliales (SIL) cervicales al compararse con las no infectadas por el VIH. Esta asociación parece ser mayor en las mujeres con un recuento bajo de linfocitos T CD4. Las mujeres coinfectadas con el VIH y el VPH simultáneamente presentan un riesgo mayor de SIL que las mujeres infectadas por sólo uno de los dos virus. Los hombres y las mujeres infectados por el VIH presentan tasas de incidencia superiores de infección anal por el VPH, neoplasia intraepitelial anal (AIN) y cáncer anal⁴⁰.

Factores nutricionales

Se ha publicado recientemente una revisión sistemática de la literatura que valora la evidencia epidemiológica del papel potencial de la dieta y de la nutrición en el riesgo de persistencia del VPH y de la neoplasia cervical⁴¹. La evidencia disponible hasta la fecha a favor de una asociación entre dieta, estado nutricional y carcinogénesis cervical por VPH todavía no es convincente, aunque hay cierto respaldo para la hipótesis de que los nutrientes antioxidantes podrían tener un papel protector.

DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN MUJERES CON NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE CÉRVIX Y CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Virus del papiloma humano y cáncer de cérvix

Un análisis combinado de 12 estudios llevados a cabo en 25 países ha estimado la prevalencia específica de tipos del VPH en 3.085 casos de cáncer de cérvix³². Se aplicó un protocolo de estudio estandarizado y determinación de ADN del VPH con cebadores PCR GP5+/6+ en un laboratorio central. La prevalencia global de ADN del VPH fue

del 96% y los 15 tipos más comunes fueron, por orden de frecuencia decreciente, los VPH 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 51, 39, 68, 73 y 82 (fig. 6). Se estima que los VPH 16 y 18 son responsables del 70% de los casos de cáncer de cuello uterino a nivel mundial y los ocho tipos más comunes (VPH 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 y 35) son responsables del 89% de los casos.

En un exhaustivo metaanálisis de estudios publicados hasta 2006 (incluyendo la serie mencionada anteriormente de la IARC) se incluyeron más de 14.500 casos⁴². Los tipos de VPH identificados con más frecuencia han sido, en orden de prevalencia decreciente, los VPH 16, 18, 33, 45, 31, 58, 52, 35, 59, 56, 51, 39, 6, 73, 68 y 82. En la figura 6 se muestra la prevalencia de los tipos de VPH de alto riesgo del metaanálisis. Los VPH 16 y 18 son responsables del 70% de los casos de cáncer de cuello uterino a nivel mundial y los ocho tipos más comunes (VPH 16, 18, 33, 45, 31, 58, 52 y 35) son responsables del 90% de los casos. Por lo tanto, se obtienen hallazgos altamente coherentes si se compara el análisis combinado de la IARC con el metaanálisis (fig. 6)⁴².

El metaanálisis mostró que la distribución de tipos del VPH no varía mucho entre el CEC y el ADC. Aunque los VPH 16 y 18 son los dos tipos más frecuentes en ambos tipos histológicos, la prevalencia relativa del VPH 18 es más importante en el ADC que en el CEC.

Virus del papiloma humano en lesiones escamosas intraepiteliales de bajo y alto grado

Un metaanálisis de estudios publicados incluyó un total de 7.000 casos de HSIL procedentes de estudios publicados hasta enero de 2006⁴³. Los tipos de VPH más comunes identificados son, por orden decreciente de prevalencia, los VPH 16, 31, 58, 18, 33, 52, 35, 51, 56, 45, 39, 66 y 6. Los ocho tipos más comunes en las HSIL son similares a los más comunes en el cáncer de cérvix, exceptuando la menor frecuencia del VPH 18 y la ausencia del VPH 45 relacionado. El VPH 16 es el tipo más común en las HSIL en todas las regiones mundiales incluidas en el análisis.

Un exhaustivo metaanálisis de 53 estudios publicados hasta junio de 2004 incluyó un total de 8.308 casos de LSIL. La positividad para los VPH global en las LSIL varió entre el 29 y el 100% en los estudios incluidos. Entre las 5.910 LSIL que dieron positivo para el VPH, el VPH 16 fue el tipo más común (26%), seguido de los VPH 31 (12%), 51 (11%), 53 (10%), 56 (10%), 52 (9%), 18 (9%), 66 (9%) y 58 (8%). También se detectaron muchos otros tipos de VPH en al menos el 5% de las LSIL, lo cual pone de relieve la amplia heterogeneidad de los tipos del VPH en las LSIL. El VPH 16 fue el tipo más prevalente en todas las regiones mundiales analizadas, aunque la proporción por VPH y/o VPH 18 presentó una variabilidad geográfica significativa.

IMPACTO DEL CÁNCER DE CÉRVIX EN EL MUNDO

El cáncer del cuello uterino es el segundo cáncer más frecuente entre las mujeres de todo el mundo con estimaciones

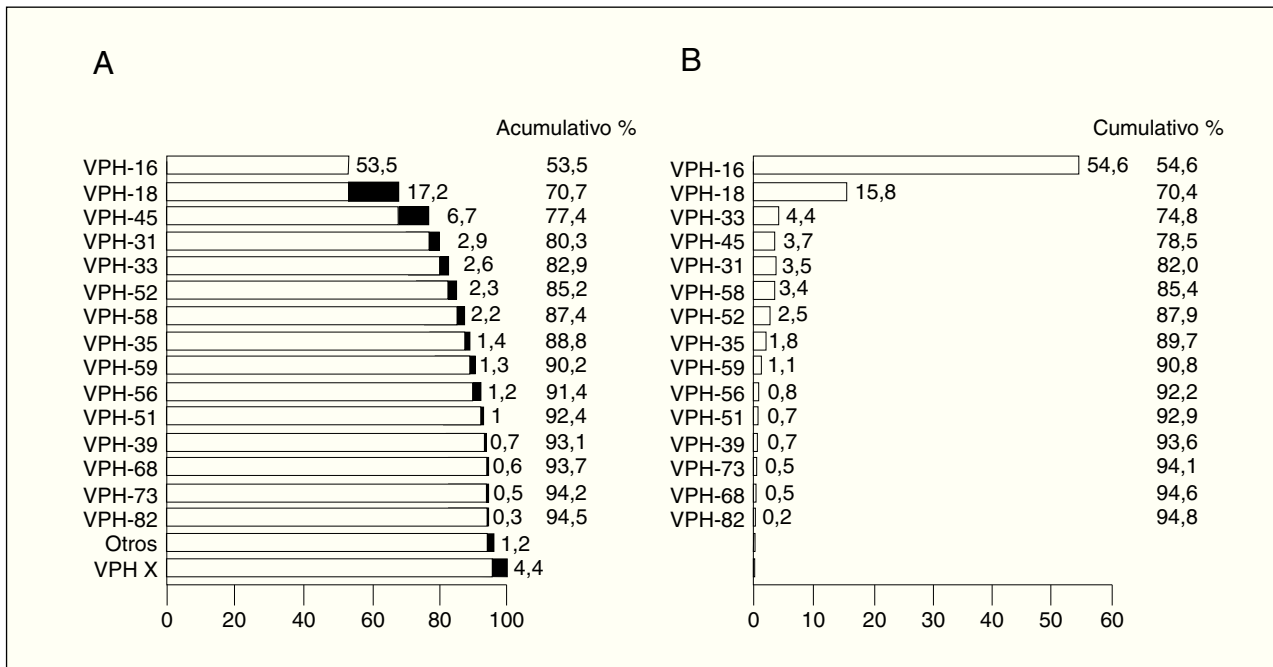


Figura 6. Porcentaje de casos de cáncer de cuello uterino atribuidos a los tipos del virus del papiloma humano (VPH) más frecuentes en todas las regiones del mundo combinadas, estimado a partir de: (A) el análisis combinado de la Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) con 3.085 casos, y (B) el metaanálisis con más de 14.500 casos. Adaptada de citas 5 (A) y 8 (B).

de 493.000 nuevos casos y 274.000 fallecimientos en el año 2002. Cerca del 83% de los casos se producen en países en vías de desarrollo, donde el cáncer cervical representa el 15% de los cánceres femeninos, con un riesgo

acumulado antes de los 65 años de edad del 1,5%. En los países desarrollados el cáncer cervical sólo representa el 3,6% de los nuevos casos de cáncer, con un riesgo acumulado (edades 0-64) del 0,8%. Las tasas de incidencia

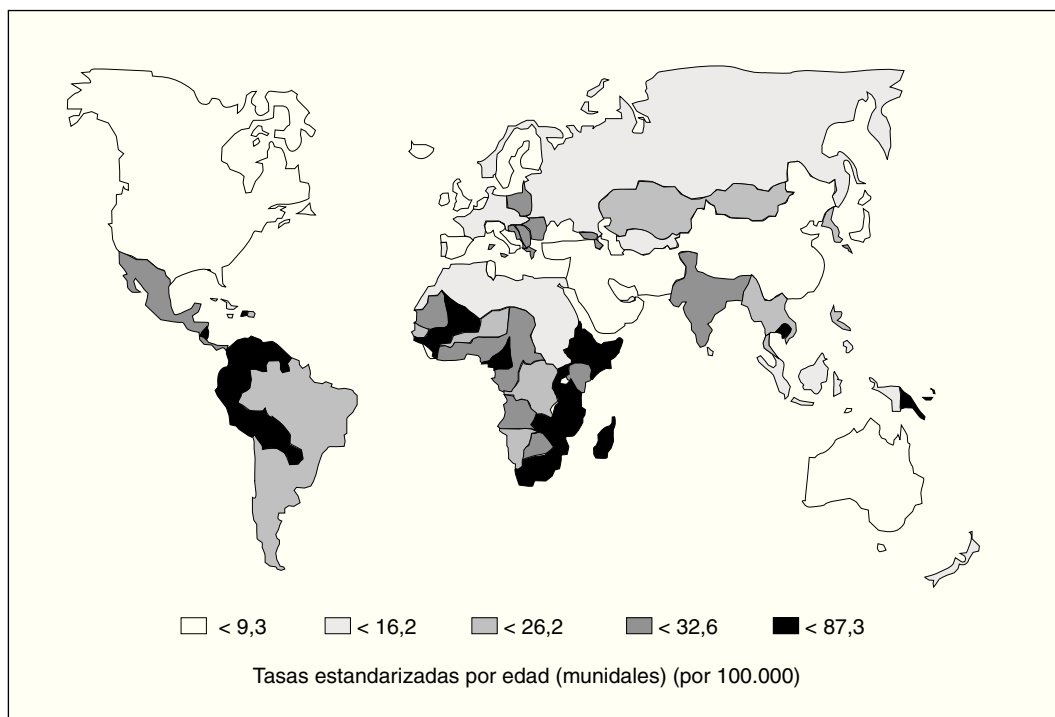


Figura 7. Tasas de incidencia estandarizadas por edad por 100.000 habitantes (según la población mundial) del cáncer de cuello uterino, 2002. Tomada de cita 46.

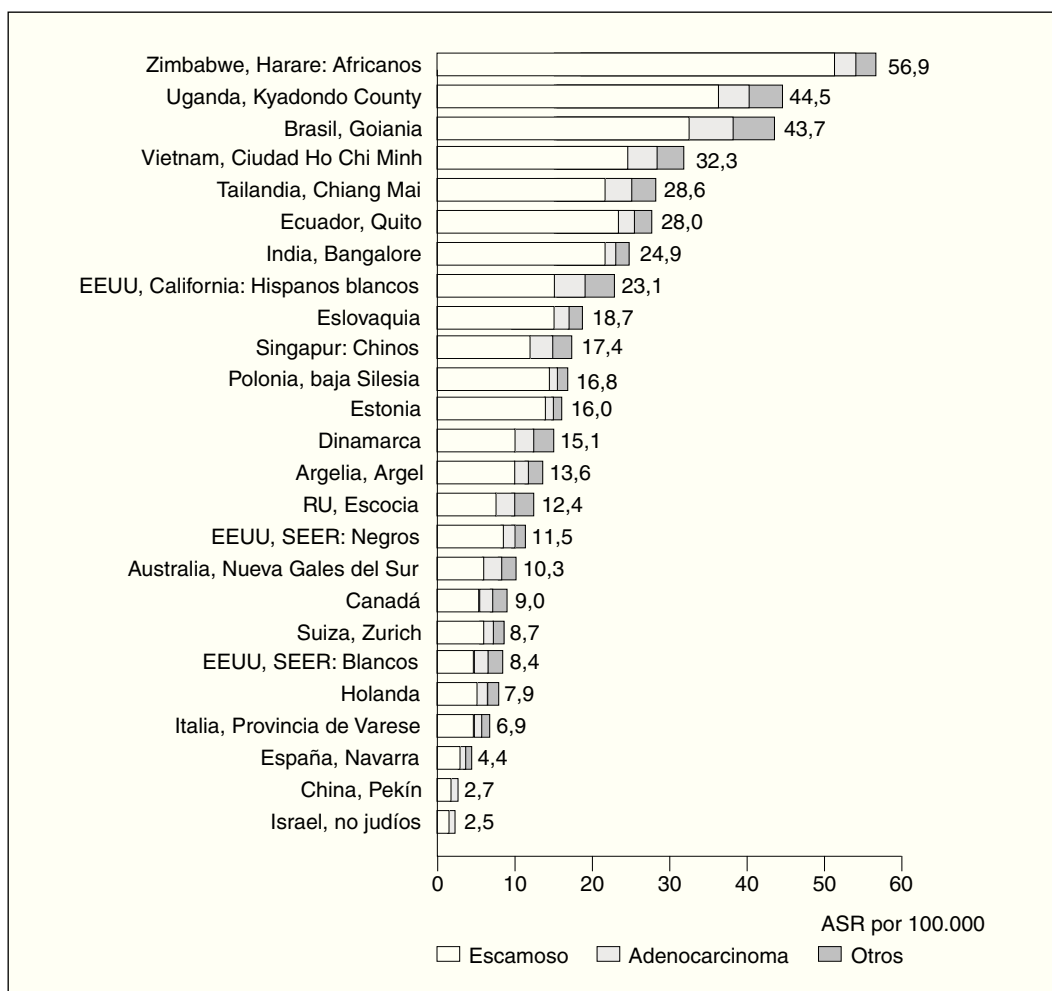


Figura 8. Tasas de incidencia estandarizadas por edad (según la población mundial) de cáncer de cuello uterino por subtipo histológico en registros del cáncer CIRCA seleccionados, 1993-1997. Tomada de cita 45.

más altas se observan en el África Subsahariana, Melanesia, América Latina y el Caribe, Asia Central y Meridional y Sudeste Asiático (fig. 7)^{45,46}.

La figura 8 muestra las tasas de incidencia documentadas en registros del cáncer en torno al año 1995⁴⁵. Estas incidencias varían hasta 20 veces en orden de magnitud. En general, las tasas más bajas (menos del 15 por 100.000) se identifican en Europa (excepto en algunos países de Europa Oriental), Norteamérica y Japón. La incidencia es generalmente mayor en los países en vías de desarrollo de América Latina (tasas de incidencia estandarizadas por edad [ASR] de 33,5 por 100.000) y el Caribe (ASR 33,5), África Subsahariana (ASR 31,0) y Asia Central y Meridional (ASR 26,5) y Sudeste Asiático (ASR 18,3). Se observan tasas muy bajas en China y en Asia Occidental; la tasa más baja documentada es de 0,4 por 100.000 en Ardabil, en el noroeste de Irán⁴⁷.

Las tasas de mortalidad son sustancialmente inferiores a la incidencia. En todo el mundo la relación entre mortalidad e incidencia es del 55%. Las tasas de supervivencia varían de una región a otra, con un pronóstico bastante

bueno en las regiones de bajo riesgo (73% a los 5 años en los registros estadounidenses⁴⁸ y 63% en Europa⁴⁹), pero incluso en los países en vías de desarrollo, donde muchos casos se identifican en estadios relativamente avanzados, las tasas de supervivencia son aceptables (por ejemplo, el 30,5% en la población africana de Harare o Zimbabwe⁵⁰).

Puesto que el cáncer de cuello uterino afecta a mujeres relativamente jóvenes, resulta ser la mayor causa de años de vida perdidos por cáncer en los países en vías de desarrollo⁵¹. En América Latina, el Caribe y Europa Oriental, la contribución del cáncer de cérvix a los años de vida perdidos supera a enfermedades como la tuberculosis, los problemas en el parto o el sida. Asimismo, de todos los cánceres, es el que más contribuye a aumentar los años de vida perdidos en zonas densamente pobladas de África Subsahariana y Asia Central y Meridional.

CONCLUSIONES

La infección por el VPH es una enfermedad de transmisión sexual muy común en la población sexualmente activa.

Aunque la mayoría de las infecciones conllevan un curso benigno y se resuelven espontáneamente, la infección persistente por ciertos genotipos del VPH está asociada causalmente con el desarrollo del cáncer de cuello uterino y de una fracción de otros cánceres anogenitales y de la cavidad oral y orofaringe. De los más de 30 genotipos de VPH que infectan la mucosa anogenital, los VPH 16 y 18 son responsables de aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino y los VPH 6 y 11 del 90% de las verrugas anogenitales del mundo.

BIBLIOGRAFÍA

- Aral SO, Holmes KK. Social and behavioral determinants of epidemiology of STDs: industrialized and developing countries. En: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, et al, editors. *Sexually transmitted disease*. New York: McGraw Hill; 1999. p. 39-79.
- Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*. 2005;366(9490):991-8.
- De Sanjosé S, Díaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(7):453-9.
- Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 1:S1-15.
- Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJ, Arslan A, Anh PT, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer*. 2006;111(11):2677-84.
- Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(1):21-31.
- Castellsague X, Ghaffari A, Daniel RW, Bosch FX, Munoz N, Shah KV. Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. *J Infect Dis*. 1997;176(2):353-61.
- Stone KM, Karem KL, Sternberg MR, McQuillan GM, Poon AD, Unger ER, et al. Seroprevalence of human papillomavirus type 16 infection in the United States. *J Infect Dis*. 2002;186(10):1396-402.
- Van Doornum GJ, Prins M, Juffermans LH, Hooykaas C, van den Hoek JA, Coutinho RA, et al. Regional distribution and incidence of human papillomavirus infections among heterosexual men and women with multiple sexual partners: a prospective study. *Genitourin Med*. 1994;70(4):240-6.
- Lajous M, Mueller N, Cruz-Valdez A, Aguilar LV, Franceschi S, Hernández-Avila M, et al. Determinants of prevalence, acquisition, and persistence of human papillomavirus in healthy Mexican military men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(7):1710-16.
- Kjaer SK, Munk C, Winther JF, Jorgensen HO, Meijer CJ, Van den Brule AJ. Acquisition and persistence of human papillomavirus infection in younger men: a prospective follow-up study among Danish soldiers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(6):1528-33.
- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodríguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370(9590):890-907.
- Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Désy M, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis*. 1999;180(5):1415-23.
- Oriel JD. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis*. 1971;47(1):1-13.
- Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(14):1072-9.
- Winer RL, Koutsky LA. The epidemiology of Human Papillomavirus infections. En: Rohan TE, Shah KV, editors. *Cervical cancer: from etiology to prevention*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 2007. p. 143-87.
- Moscicki AB, Hills NK, Shiboski S, Darragh TM, Jay N, Powell K, et al. Risk factors for abnormal anal cytology in young heterosexual women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8(2):173-8.
- Doherty IA, Padian NS, Marlow C, Aral SO. Determinants and consequences of sexual networks as they affect the spread of sexually transmitted infections. *J Infect Dis*. 2005;191 Suppl 1:S42-S54.
- Curtis SL, Sutherland EG. Measuring sexual behaviour in the era of HIV/AIDS: the experience of Demographic and Health Surveys and similar enquiries. *Sex Transm Infect*. 2004;80 Suppl 2:ii22-ii27.
- Koutsky LA, Kiviat NB. Genital human papillomavirus. En: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, et al., editors. *Sexually transmitted diseases*. New York: McGraw Hill; 1999. p. 347-59.
- Castellsagué X, de Sanjosé S. Transmission des HPV. En: Aubin F, Prétet JL, Mougou C, editors. *Papillomavirus humains. Biologie et pathologie tumorale*. Paris: Lavoisier; 2003. p. 309-33.
- Anderson RM. Transmission dynamics of sexually transmitted infections. En: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, et al., editors. *Sexually transmitted diseases*. New York: McGraw Hill; 1999. p. 25-37.
- Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S52-61.
- Kahn JA, Rosenthal SL, Succop PA, Ho GY, Burk RD. The interval between menarche and age of first sexual intercourse as a risk factor for subsequent HPV infection in adolescent and young adult women. *J Pediatr*. 2002;141(5):718-23.
- Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee SK, Kuypers JM, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis*. 2005;191(5):731-8.
- Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. The male role in cervical cancer. *Salud Publica Mex*. 2003;45 Suppl 3:S345-53.
- Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, 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*. 1995;87(11):796-802.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-9.
- Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjosé S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer*. 2004;111(2):278-85.
- Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003;88(1):63-73.
- IARC. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human Papillomaviruses, Vol. 64. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1995.
- Munoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518-27.
- Castellsague X, Diaz M, de Sanjosé S, Munoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(5):303-15.
- Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244-65.
- Munoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24S3: S1-S10. Epub 2006 Jun 23.
- Castellsague X, Munoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis—role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst (Monogr)*. 2003;31:20-8.
- Smith JS, Green J, Berrington DG, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet*. 2003;361(9364):1159-67.
- Smith JS, Bosetti C, Munoz N, Herrero R, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Int J Cancer*. 2004;111(3):431-9.

39. Castle PE, Giuliano AR. Chapter 4: Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients-assessing their roles as human papillomavirus cofactors. *J Natl Cancer Inst (Monogr)*. 2003; (31):29-34.
40. Palefsky JM, Holly EA. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. *J Natl Cancer Inst (Monogr)*. 2003;31:41-6.
41. Garcia-Closas R, Castellsague X, Bosch X, Gonzalez CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer*. 2005;117(4):629-37.
42. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer*. 2007;121(3):621-32.
43. Smith JS, Lindsay L, Keys J, Hoots B, Winer RL, Franceschi S, et al. HPV type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical neoplasia: an update of meta-analyses and identification of global data gaps. *Br J Cancer*. 2007.
44. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(5):1157-64.
45. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;21;24 Suppl 3:S11-25.
46. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and prevalence worldwide. IARC cancerbase n.5 Version 2.0 ed. Lyon: IARC Press; 2004.
47. Sadjadi A, Malekzadeh R, Derakhshan MH, Sepehr A, Nouraie M, Sotoudeh M, et al. Cancer occurrence in Ardabil: results of a population-based cancer registry from Iran. *Int J Cancer*. 2003;107(1):113-8.
48. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002. Bethesda: National Cancer Institute; 2005.
49. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska LM, Carli PM, Faivre J, et al. EURO-CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 5:v 61-118.
50. Gondos A, Chokunonga E, Brenner H, Parkin DM, Sankila R, Borok MZ, et al. Cancer survival in a southern African urban population. *Int J Cancer*. 2004;112(5):860-4.
51. Yang BH, Bray FI, Parkin DM, Sellors JW, Zhang ZF. Cervical cancer as a priority for prevention in different world regions: an evaluation using years of life lost. *Int J Cancer*. 2004;109(3):418-24.