

Aspectos clínico-epidemiológicos de los papilomavirus humanos

José Antonio Frías Salcedo*

RESUMEN. Las infecciones por los virus del papiloma humano (VPH), son cada vez más frecuentes; el objetivo de esta revisión bibliográfica es actualizar el conocimiento clínico-epidemiológico sobre éstas, ya que gracias a las técnicas de biología molecular, inmunología e ingeniería genética se ha cambiado su clasificación y patogenia. La historia natural varía según el tipo del VPH, así como los factores pronósticos relacionados con neoplasias o degeneraciones tisulares. El tratamiento es difícil de evaluar en su efectividad, pero se han propuesto el empleo de técnicas quirúrgicas, el uso de medicamentos tópicos o sistémicos y las aplicaciones de rayos láser.

Palabras clave: Papilomavirus, epidemiología, neoplasias, tratamiento.

El papilomavirus es considerado en la actualidad un grupo independiente de virus cada vez más complejo y con mayor número de gémenes identificados, gracias a las técnicas de biología molecular e inmunológicas como la reacción en cadena de la polimerasa, la hibridación del ácido desoxirribonucleico (ADN), el empleo de anticuerpos monoclonales, etc.¹⁻⁴ Son miembros de los virus papiloma, polioma y vacuolantes; son pequeños de 45 a 55 nanómetros, contienen ADN, presentan simetría icosaédrica y tienen 72 capsómeros, se replican en el núcleo de las células hospederas, son parásitos obligados,⁵⁻⁸ resistentes al éter y a soluciones de pH 3.0, algunas veces los viriones están desnudos y carecen de lípidos. El ADN genómico existe como moléculas circulares y después de ultracentrifugación analítica se separan los componentes de 28S y 21S. El componente más pesado tiene forma circular torcida, ambos elementos son infectantes, transforman a las células *in vitro* y pueden causar tumores *in vivo*; se han aislado algunas partículas de 14S de ADN incompletas y se les llama pseudoviriones; son similares al fenómeno de transducción bacteriana.⁶⁻⁸

Algunos estudios de hibridación indican la ocurrencia de enlaces covalentes entre el ADN viral y el del hospede-

SUMMARY. The human papillomavirus (HPV) are frequent, we revised the literature to know recent clinical-epidemiological aspects. The identification and taxonomy has had increasingly complexity, as type have described by immunological, molecular biology and genetic engineering techniques. Much scientific interest in HPV has concentrated on the genital infection because its association with tumors, particularly cervical cancer. The treatment is frustrating since it is often painful and expensive; the following therapies were included in the reviewed studies: surgery, topical or systems drugs and laser rays.

Key words: Papillomavirus, epidemiology, neoplasias, therapy.

ro, durante la replicación en células muy infectadas, hay semejanzas entre los ADN de los papilomavirus oncógeno y el de las células de los mamíferos, manifestado por el contenido de guanina y citosina, pese a que varían entre el 41-49% pero el análisis de las sucesiones de bases es muy similar entre ambos.⁹⁻¹⁰

La capacidad de formar tejidos de neoformación con capacidad de degeneración maligna es un problema experimental importante y en la clínica ha obligado a estudios de biología molecular y de genética viral para encontrar la correlación entre infecciones por VPH y las neoplasias malignas.⁹⁻¹⁴

El VPH se transmite por contacto directo de persona a persona, con periodos de incubación de 50-150 días. Persiste la capacidad de contagio hasta por varios años y en menos del 10% hay formas de infecciones subclínicas.¹⁵⁻¹⁸ Los virus del grupo papiloma son los únicos del grupo papova que se sabe producen tumores en sus hospederos naturales: dan lugar a verrugas y papilomas en seres humanos, conejos, vacas y perros. El virus humano fue el primero en transmitirse en forma experimental de hospedero-hospedero en 1907. Existen identificados 70 miembros de los VPH, al considerarse que deben de tener cuando menos el 90% del genoma de este grupo, pero variaciones del 2-5% de la carga genética, hacen diferencias para conformar serotipos por lo que el número se eleva a más de 95.¹⁹⁻²² Los métodos de detección son cada vez más sofisticados y se basan en biología molecular, ingeniería genética y otras pruebas inmunológicas.²³⁻³⁵ Pero las maneras

* Jefe de Infectología y del Comité de Infecciones Hospitalarias. Miembro de los Comités de Investigación, Bioseguridad, Antibióticos, SIDA y Morbilidad. Profesor Titular de las Escuelas de Graduados de Sanidad y Médico Militar, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea. Hospital Central Militar. México, D.F.

prácticas de identificación son citología exfoliativa, biopsias de tejido con tinciones especiales o por microscopia electrónica.³⁶⁻⁴⁰

Se ha considerado parte de las infecciones de transmisión sexual, y se han propuesto patrones de conducta así como asociación con datos clínicos: prurito vulvovaginal, dolor vulvar, dispareunia.⁴⁰⁻⁴⁵ En pacientes con infecciones por los virus de inmunodeficiencia humana también se ha relacionado.⁴⁶⁻⁴⁸

Entre los factores de riesgo que se han estudiado en infectados por VPH se encuentran datos relativos a: edad, uso de anticonceptivos, número de embarazos, relaciones hetero, homo o bisexuales, contactos con parejas de enfermos con infecciones genitales, displasias o neoplasias.⁴⁹⁻⁵²

Las teorías de patogenidad en la actualidad aceptadas para los VPH son:

a) Unión e internalización en células eucarióticas,⁵³ que en relación con el sistema de histocompatibilidad mayor identifica algunas proteínas en la superficie celular que ayudan a su expresión y a la penetración viral,⁵⁴⁻⁵⁷

b) Interacción de diferentes moléculas proteicas llamadas E1, E2 y péptidos E6 y E7 del VPH 16 con la interleucina 6 y su receptor soluble que regulan la integración y actividad viral *in vitro*,⁵⁴⁻⁵⁶

c) La expresión genética es regulada por la proteína C cinasa que modifica el ácido ribonucleico según se ha demostrado en caso del VPH 31b,⁵⁷

d) En casos de neoplasias, la relación de los VPH y los sistemas de subpoblaciones de linfocitos se ha estudiado, para conocer su posible papel en la patogenia,⁵⁸⁻⁶⁰

e) Las funciones y características de los anticuerpos, las interleucinas I alfa y el factor de necrosis tumoral alfa se han investigado *in vitro* y se ha observado que regulan la expresión y proliferación de las células infectadas así como la producción de oncogenes,⁶¹⁻⁶²

f) La integración al genoma humano de los VPH y la modificación de las transcriptasas, entre otras enzimas son alteradas y se aduce que son la explicación de la producción de neoplasias malignas.⁶²⁻⁶⁶

Los VPH tipo 16 y 18 se han identificado en cánceres cervicouterinos y neoplasias intracervicales;⁶⁷⁻⁷⁰ los 16, 18 y 33 en cánceres de pulmón;⁷¹⁻⁷³ otros tipos de VPH se han encontrado en neoplasias del escroto y enfermedad de Darier,⁷⁴ de la vulva,⁷⁵ del pene,⁷⁶ del endometrio,⁷⁷ en los tumores escamosos de la cavidad oral,^{78,79} del ano,⁸⁰ del ovario y de la laringe;⁸¹⁻⁸³ y en casos excepcionales en pacientes con SIDA y sarcoma de Kaposi se ha asociado a infecciones por virus del grupo herpes 6 y 7 o citomegalovirus,⁸⁴ asimismo en algunos cánceres de las áreas otorrinolaringológicas.^{85,86}

Ha llamado la atención el encontrar VPH de diversos tipos en patología tan diversa como: papilomas laríngeos, nasales y traqueobronquiales,⁸⁷ en papilomas invertidos del saco lagrimal,⁸⁸ en quistes epidermoides palmoplantares,⁸⁹ en condilomas acuminados,⁹⁰⁻⁹¹ en verrugas vulgares benignas,⁹² colesteatomas,⁹³ en verrugas anales en niños⁹⁴ por lo



Figura 1. Lesión papilomatosa en cavidad oral (lengua) en paciente con infecciones por el virus de inmunodeficiencia humana.



Figura 2. La localización de papilomavirus en labios es poco frecuente. Las lesiones son únicas o múltiples, la tendencia a degeneración metaplásica es común.

que el espectro clínico de estos virus es amplio, pues muchas lesiones son asintomáticas, otras recurrentes y su evolución variable pues en ocasiones incluso desaparecen en forma espontánea o se asocian a patología displásica o tumoral.⁹⁵

Los tratamientos son controversiales, se ha recurrido a manejos tópicos con podofilina o derivados, interferón intralesional, aplicación de rayos láser de bióxido de carbono y de nitrógeno líquido con resultados no uniformes.⁹⁶⁻⁹⁸ Las terapias sistémicas con isotretinoína, interferones alfa o beta, el uso de anticuerpos monoclonales, levamisol o la combinación de varios de ellos se ha utilizado pero las conclusiones han sido poco satisfactorias, impredecibles, con infecciones recurrentes o eficacias y seguridad poco evaluables, por lo que continúa el problema de encontrar una terapia eficaz.⁹⁸⁻¹⁰¹

En el futuro, los estudios de biología molecular, ayudarán a conocer la estructura, clasificación y la patogenia de los VPH; el significado de las interacciones virales-hospedero y el papel que tienen en la etiología de algunas neoplasias malignas, y se abrirán las puertas de la investi-

gación para lograr obtener vacunas útiles, el empleo de sustancias inmunomoduladoras, anticuerpos monoclonales e incluso terapias génicas seguras y eficaces.¹⁰²⁻¹⁰⁵ El problema clínico diagnóstico y tratamiento es real; el interés de los médicos de todas las especialidades aumenta día a día, a fin de lograr terapéuticas tendientes a abatir las recurrencias que representan frustraciones por lo variable de la historia natural, que oscila entre la desaparición espontánea hasta el cáncer mortal que son retos a vencer en la práctica cotidiana. Preguntas por resolver son muchas, entre las principales: ¿Qué papel juegan los VPH en la etiología de las neoplasias cervicouterinas?, ¿Son los agentes causales o son cofactores o tal vez factores predisponentes-asociados de las degeneraciones y neoplasias?, ¿En caso de tratarse en forma eficaz y segura las infecciones asociadas a los VPH estaremos previniendo el cáncer?, ¿Cuáles tipos de VPH tienen capacidad de ser inductores de cáncer y por qué?. Los investigadores de áreas básicas, clínicas y epidemiológicas en todo el mundo, tienen la tarea difícil de ayudar a responder paso a paso cada una de las interrogantes y proponer teorías para conocer la patogenia y la fisiopatología, y así lograr medidas preventivas y terapéuticas útiles.

Agradecimientos

A la Subtte. Aux. M.C. Iriabeth S. Villanueva López por su apoyo en la búsqueda computarizada en la información en la Biblioteca del Hospital Central Militar.

Referencias

- Howley PM, Schlegel R. The human papillomaviruses: An overview. *Am J Med* 1988; 85(Suppl 2): 155-8.
- Fenner F, White DO. *Virología médica*. Segunda edición. La Prensa Médica Mexicana, SA. México 1984; 4: 184-9.
- Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. *Manual de microbiología médica*. 9a Edición, Manual Moderno, México 1981; 492: 510-2.
- Melnick JL. Taxonomy of viruses. *Prog Med Virol* 1979; 25: 160.
- Roman A, Fife KH. Human papillomavirus: are we ready to type?. *Clin Microbiol Rev* 1989; 74: 781-5.
- Padgett BI, Walker DI. New human papillomaviruses. *Prog Med Virol* 1976; 22: 1-4.
- Jenson AB. Historical perspectives current perception of human papillomavirus infections. *Focus Human Papillomavirus* 1989; 1: 1-3.
- Wright TC, Richard RM. Role of human papillomavirus in the pathogenesis of genital tract wart and cancer. *Gynecol Oncology* 1990; 37: 151-64.
- Walker J, Bloss JD, Liao SY y col. Human papillomavirus genotype as a prognostic indicator in carcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 781-5.
- Nuovo GJ, Walsh LL, Gentile JL y col. Correlation of the papanicolaou smear and human papillomavirus type in women with biopsy proven cervical squamous intraepithelial lesions. *Am J Clin Pathol* 1992; 96: 544-8.
- McNicol PJ, Dodd JG. Detection of human papillomavirus DNA in prostate gland tissue by using polymerase chain reaction amplification assay. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 409-12.
- Xu Q. Molecular biology of human papillomavirus. *Chinesse Med Sc J* 1993; 8: 111-7.
- Miller MJ. Viral taxonomy. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 279-80.
- Galloway DA. Editorial: Navigating the descent into papillomavirus hell. *J Infect Dis* 1994; 170: 1075-6.
- Van Ranst MA, Tachezy R, Delius H, Burk RD. Taxonomy of the human papillomavirus ruses. *Papillomavirus Rep* 1993; 61-65.
- Kataja V, Syrjäen S, Mäntjärvi R, Yliskoski S, Syrjäen K. Prognostic factors in cervical human papillomavirus infections. *Sex Trans Dis* 1992; 19: 154-6.
- McLachlin CM. Pathology of human papillomavirus in the female genital tract. *Curr Opin Gynecol* 1995; 24-9.
- McCance DJ. Human papillomaviruses. *Infect Dis Clin North Am* 1994; 8: 751-67.
- Ulrich HB, Chan SY, Manos MM y col. Identification and assessment of know and novel human papillomaviruses by polymerase chain reaction amplification, restriction fragment length polymorphisms, nucleotide sequence and phylogenetic algorithms. *J Infect Dis* 1994; 170: 1077-85.
- Yadav M, Nurhayati ZA, Padmanathan A y col. Polymerase chain reaction detection and restriction enzyme typing of human papillomavirus in cervical carcinoma. *Med J Malaysia* 1995; 50: 64-71.
- Peyton ChL, Jansen AM, Wheeler CM y col. A novel human papillomavirus sequence from an international cervical study. *J Infect Dis* 1994; 170: 1093-5.
- Manos MM, Waldman J, Zhang TY y col. Epidemiology and partial nucleotide sequence of four novel genital human papillomaviruses. *J Infect Dis* 1994; 170: 1096-9.
- Manos MM, Ting Y, Wright DJ, Lewis AJ, Broker TR, Wolinsky SM. The use of polymerase chain reaction amplification for the detection of genital human papillomaviruses. *Mol Diag Hum Ca* 1989; 7: 209-14.
- Kringman HR, Terrell W, Hulette CM. A comparison of commercially available probes for in situ hybridization to human papillomavirus DNA. *Med Pathol* 1994; 7: 734-40.
- Wu TC. Immunology of the human papillomavirus in relation to cancer. *Curr Opin Immunol* 1994; 6: 746-54.
- Ramuel M, Segers K, Pannemans N, Wesling F, VanMarck E. Detection of human papillomavirus in cervical scrapings by in situ hybridization and the polymerase chain reaction to cytology. *Histochem J* 1995; 27: 54-9.
- Herrington CS. Human papillomaviruses and cervical neoplasias. I. Classification, virology, pathology and epidemiology. *J Clin Pathol* 1994; 47: 1066-72.
- Sun Y, Shah YKV, Müller M y col. Comparison of peptide enzyme linked immunosorbent assay and radioimmunoprecipitation assay with in vitro translated proteins for detection of serum antibodies to human papillomavirus type 16 E2 and E7 proteins. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2216-20.
- Kenemans P. HPV a genotype as a prognostic factor for progression to cervical carcinoma in young women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 55: 24-5.
- Negri F, Montale F, Pollastro M y col. New possibility of genetic characterization of human papillomavirus in pathology of male and female genitalia. *Minerva Gynecol* 1994; 46: 377-83.
- Mateos B, Rodríguez ZR, Uguet R y col. Diagnosis, treatment and follow-up of HPV-CIN. *Eur J Gynecol Oncol* 1995; 16: 48-53.
- Cox T, Loricnz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of typical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 946-54.
- Matsukura T, Sugase M. Identification of genital human papillomaviruses in cervical biopsy specimens: segregation of specific virus in specific clinicopathologic lesion. *Intern J Cancer* 1995; 61: 13-22.
- Ishi K, Saito A, Kina K y col. HPV infection of the uterine cervix by cytodiagnosis, histodiagnosis and dot blot hybridization method. *Rinsho Byori* 1995; 43: 149-54.
- Chen Q, Mai YY, Guo Y. Detection of vaginal and cervical human papillomavirus by electronic microscope examination and polymerase chain reaction technique. *Chung Hua Fu Chang Ko Tsa Chih* 1994; 29: 597,636.
- Müller M, Gissman L, Cristiano RJ y col. Papillomavirus capsid binding and uptake by cells from different tissues and species. *J Virol* 1995; 69: 948-54.

37. Rose BR, Thompson CH, Tattersall MH, Elliot PM, Dalrymple C, Cossart YE. Identification of E6/E7 transcription patterns in HPV 16-positive cervical cancer using the reverse transcription polymerase chain reaction. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 239-44.
38. Burger MP, Hollema H, Pieters WJ, Quint WG. Predictive value of human papillomavirus type for histological diagnosis of women with cervical cytological abnormalities. *Br Med J* 1995; 310: 94-5.
39. Bernard HU, Chan SY, Manos MM y col. Identification and assessment of known and novel HPV by polymerase chain reaction amplification, restriction fragment length polymorphism. *J Infect Dis* 1995; 170: 1077-85.
40. Voog E, Bolmstedt A, Olofsson S, Ryd W, Lowhagen GB. Human papillomavirus infections among women attending an STD clinic correlated to reason for attending, presence of clinical signs, concomitant infections and abnormality cytology. *Acta Derm Venereol* 1995; 26: 147-52.
41. Drake LA, Ceilly IR, Corneliason RL y col. Guidelines of care for warts: human papillomavirus. Committee on guide lines of care. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 98-103.
42. Kehoe S, Luesley D. Pathology and management of vulvar pain and pruritus. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995; 7: 16-9.
43. Rotola A, Costa S, Monini P y col. Impact of sexual habits on the clinical evaluation of male HPV infection. *Eur J Epidemiol* 1994; 10: 373-80.
44. Moreland A. Vulvar manifestations of sexually transmitted diseases. *Semin Dermatol* 1994; 13: 262-8.
45. Schneider A. Natural history of genital papillomavirus infections. *Intervirology* 1994; 37: 201-14.
46. Paavonen J. Vulvodynia a complex syndrome of vulvar pain. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 243-7.
47. Sun XW, Ellerbrock TV, Lungu O, Chiasson MA, Bush TJ. Human papillomavirus infections in human immunodeficiency virus seropositive women. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 680-6.
48. Bresse PL, Judson FN, Penley KA, Douglas JM. Anal human papillomavirus infection among homosexual and bisexual men: prevalence of type specific infection and association with human immunodeficiency virus. *Sex Trans Dis* 1995; 22: 7-14.
49. Hafner HK, Tate JE, McLachlin CM, Crum CP. Vulvar intraepithelial neoplasia: age, morphological phenotype, papillomavirus DNA, and coexisting invasive carcinoma. *Human Pathology* 1995; 26: 147-52.
50. Becker TM, Wheeler CM, McGough NS, Stidley CA, Parmenter CA. Contraceptives and reproductive risks for cervical dysplasia in southwestern Hispanic and non-Hispanic white women. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 913-20.
51. Baken LA, Koutsky LA, Kuypera y col. Genital human papillomavirus infection among male and female sex partners: prevalence and type-specific concordance. *J Infect Dis* 1995; 171: 429-32.
52. Gopalakrishna V, Murthy NS, Sharma JK y col. Increased human papillomavirus infection with the increasing number of pregnancies in Indian women. *J Infect Dis* 1995; 171: 254-5.
53. Volpers C, Unckell F, Schirmacher P, Streeck RE, Sapp M. Binding and internalization of human papillomavirus type 33 virus-like particles by eukaryotic cells. *J Virol* 1995; 69: 3258-64.
54. Hibma MH, Raj K, Ely SJ, Stanley M, Crawford L. The integration between human papillomavirus type 16E1 and E2 proteins is blocked by an antibody to the N terminal region of E2. *Eur J Biochem* 1995; 229: 517-25.
55. Heino P, Skyldberg B, Lehtinen M y col. Human papilloma virus type 16 capsids expose multiple type-restricted and type-common antigenic epitopes. *J Gen Virol* 1995; 76: 1141-53.
56. Iglesias M, Plowman GD, Woodworth CD. Interleukin 6 and Interleukin 6 soluble receptor regulate proliferation of normal, human papillomavirus immortalized and carcinoma derived cervical cells in vitro. *Am J Pathol* 1995; 146: 944-52.
57. Rensing ME, Sette A, Brandt RM y col. Human CTL epitopes encoded by human papillomavirus type 16 E6 and E7 identified through in vivo and in vitro immunogenicity studies of HLA A0201 binding peptides. *J Immunol* 1995; 154: 5934-43.
58. Liu Z, Ghai J, Ostrow RS, Faras AJ. The expression levels of the human papillomavirus type 16 E7 correlate with its transformation potential. *Virology* 1995; 146: 260-70.
59. Chow LT, Broker TR. Papillomavirus DNA replication. *Intervirology* 1994; 37: 150-58.
60. Mehal WZ, Lo YM, Herrington CS y col. Role of human papillomavirus in determining the HLA associated risk of cervical carcinogenesis. *J Clin Pathol* 1994; 47: 1077-81.
61. Garzetti GG, Ciavattini A, Goteri Q y col. HPV DNA positivity and natural killer cell activity in the clinical outcome of mild cervical dysplasia: integration between virus and immune system. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 39: 130-5.
62. Lehtinen M, Hibma MH, Stellato G y col. Human T helper cell epitopes overlaps B cell and putative cytotoxic T cell epitopes in the E2 protein human papillomavirus type 16. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 209: 541-6.
63. Hines JF, Ghim BJ, Christensen ND y col. The expressed L1 proteins of HPV-1, HPV-6 and HPV-11 display type-specific epitopes with native conformation and reactivity with neutralizing and non neutralizing antibodies. *Pathobiology* 1994; 62: 165-71.
64. Nurnberg W, Artuc M, Vorbrueggen G y col. Nuclear proto oncogene products transactivate the human papillomavirus 16 promoter. *Br J Cancer* 1995; 71: 1018-24.
65. Woodworth CD, McMullin E, Iglesias M, Plowman GD. Interleukin 1 alpha and tumor necrosis factor alpha stimulate endocrine amphiregulin expression and proliferation of human papillomavirus immortalized and carcinoma derived cervical epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 2840-4.
66. Hummel M, Lim HB, Laimins LA. HPV 31b, late gene expression is regulated through protein kinase c-mediated changes in RNA processing. *J Virol* 1995; 69: 3381-88.
67. Jeon S, Lambert PF. Integration of human papillomavirus type 16 DNA into the human genome leads to increased stability of E6 and E7 mRNAs: implications for cervical carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1654-8.
68. Fuchs PG, Pfister H. Transcription of papillomavirus genome. *Intervirology* 1994; 37: 159-67.
69. Altmann A, Jochmus Y, Rosl F. Intra- and extracellular control mechanisms of human papillomavirus infection. *Intervirology* 1994; 37: 180-8.
70. Rose BR, Thompson CH, Tattersall MH, Elliot PM, Dalrymple C, Cossart YE. Identification of E6/E7 transcription patterns in HPV 16-positive cervical cancer using the reverse transcription polymerase chain reaction. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 239-44.
71. Sagawa M, Saito Y, Endo C y col. Detection of HPV type 16, 18 and 33 DNA in stage Y(pT1N0M0) squamous cell carcinoma of the lung by PCR. *Kyobu Geka* 1995; 48: 360-2.
72. Liu HR, Xing LQ, Si JY. A study of HPV infection by in situ hybridization and histopathology in squamous cells carcinoma of the lung. *Chun-hua Ping Li Hsue Tsa Chih* 1994; 23: 299-301.
73. Giannoudis A, Ergazaki M, Segas J y col. Detection of Epstein Barr virus and HPV in nasopharyngeal carcinoma by the PCR technique. *Cancer Lett* 1995; 89: 177-81.
74. Orihuela E, Tying SK, Pow-Sang M y col. Development of human papillomavirus type 15 associated squamous cell carcinoma of the scrotum in a patient with Darier's disease treated with system isotretinoin. *J Urol* 1995; 153: 1940-3.
75. Monk BJ, Burger RA, Lin F y col. Prognostic significance of HPV DNA in vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 709-15.
76. Cubilla AL. Carcinoma of the penis. *Med Pathol* 1995; 8: 116-8.
77. Im DD, Shah KV, Rosenshein NB. Report of three new cases of squamous carcinoma of the endometrium with emphasis in the HPV status. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 464-9.
78. Barten M, Ostwald C, Müller P y col. p53 alterations and HPV status in oral squamous cell carcinoma. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1994; 78: 255-9.
79. Nakao K. Characteristics of HPV infection in papilloma of the head and neck detection of HPV according to clinical features and type specific in the head and neck. *Nippon Jib Gakk Kai* 1954; 97: 1381-92.
80. Noffsinger AE, Hui YZ, Suzuk L y col. The relationship of HPV to proliferation and ploidy in carcinoma of the anus. *Cancer* 1995; 75: 958-67.
81. Doyle DJ, Henderson LA, Lejeune FE, Miller RH. Changes in HPV typing of recurrent respiratory papillomatosis progressing to malignant neoplasm. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 1273-6.

82. Byrne JC, Tsao MS, Fraser RS, Howley PM. HPV-11 DNA in a patient with chronic laryngotracheobronchial papillomatosis and metastatic squamous cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1987; 317: 873-8.
83. Marker L. HPV in sinonasal papillomas and squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 1992; 102: 973-6.
84. Kempf W, Adams V, Hassam S y col. Detection of HPV 6, human herpes virus 7, cytomegalovirus and HPV in cutaneous AIDS-ASSOCIATED Kaposi's Sarcoma. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1994; 78: 260-4.
85. Carr NJ. Squamous cell papilloma of the esophagus. *Human Pathol* 1994; 25: 536.
86. Steinberg BM, Topp WC, Schneider PS, Abraham's AL. Laryngeal papillomavirus infection during clinical remission. *N Engl J Med* 1983; 308: 1261-4.
87. Quick CA, Watts SL, Krzyzek RA, Faras AJ. Relationship between condyloma and laryngeal papilloma: clinical and molecular virological evidence. *Ann Otol Rhino Laryngol* 1980; 89: 467-71.
88. Nakamura Y, Masima Y, Kameyama K. Human papilloma virus DNA detected in case of inverted squamous papilloma of the lacrimal sac. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 392-3.
89. Yamada H, Kimura S. Epidermal cyst of sole: report two new cases with positive papillomavirus antigen and a study of 10 cases. *Rinsho Hifuka* 1989; 43: 103-9.
90. Ferenczy A. Epidemiology and clinical pathophysiology of condylomata acuminata. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1331-9.
91. Hellberg D, Borendal N, Sikstrom B y col. Comparison of women with cervical HPV infections and genital warts y some behavioral factors and clinical findings. *Genitourin Med* 1995; 71: 88-91.
92. Bennet RS, Powell KR. Human papillomavirus associations between laryngeal papilloma and genital warts. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 229-32.
93. Stremmlau A, Helms J, Müller HHK y col. Detection of DNA HPV in a aggressively growing cholesteatoma. Is cholesteatoma a virus-induced tumor? *HNO* 1995; 43: 3-5.
94. Treadwell P. Sexually transmitted disease in neonates and infants. *Semin Dermatol* 1994; 13: 256-61.
95. Herrington CS. HPV and cervical neoplasia. II Interaction of HPV with other factors. *J Clin Pathol* 1995; 48: 1-6.
96. Stone KM. HPV infections and genital warts. Update on epidemiology and treatment. *Clin Infect Dis* 1995; 20(Suppl 1): S91-S7.
97. Kraus SJ, Stone KM. Management of genital infection caused by HPV. *Rev Infect Dis* 1990; 12(Sup 6): S620-S32.
98. Reichmann RC, Oakes D, Bonnez W y col. Treatment of condylomas acuminatum with three different interferon alpha preparations administered parent: a double-blind, placebo controlled trial. *J Infect Dis* 1990; 162: 1270-6.
99. Majewski S, Marczak M, Szmurlo A, Jaclonska S. Retinoids, interferon alpha 1,25 hydroxyvitamin D3 and their combination inhibit angiogenesis induced by non-HPV harboring tumor cell lines RAR alpha mediates the antiangiogenic effect of retinoids. *Cancer Lett* 1995; 89: 117-24.
100. Christensen ND, Cladel NM, Reed CA. Postattachment neutralization of papillomavirus by monoclonal and polyclonal antibodies. *Virology* 1995; 207: 136-42.
101. Tsambaos D, Monastirli A, Kapranos N y col. Intralesional interferon alpha 2b therapy for Buschke Loewenstein tumor. *Acta Dermatol Venereol* 1994; 74: 457-9.
102. Gall SA. HPV infection and therapy with interferon. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(4Pt 2): 1354-9.
103. Cantell K. Development of antiviral therapy with alpha interferons: promises, false hopes and accomplishments. *Ann Med* 1995; 27: 23-8.
104. Jones SK, Darville JM, Burton JL. Viruses, skin lesions and liquid nitrogen. *Lancet* 1995; 345: 1369.
105. USPHS/IDSA Prevention of opportunistic infections working group -USPHS/IDSA GUIDELINES for the prevention infections in persons infected with human immunodeficiency virus: diseases-specific recommendations. *Clin Infect Dis* 1995; 21(Suppl 1): S32-S43.