

# CARACTERISTICAS MOLECULARES Y CITOLOGICAS DE PAPILOMA VIRUS HUMANO

LIC .TM JESUS RIQUELME ARREDONDO

# Premio Nobel en Medicina : 2008

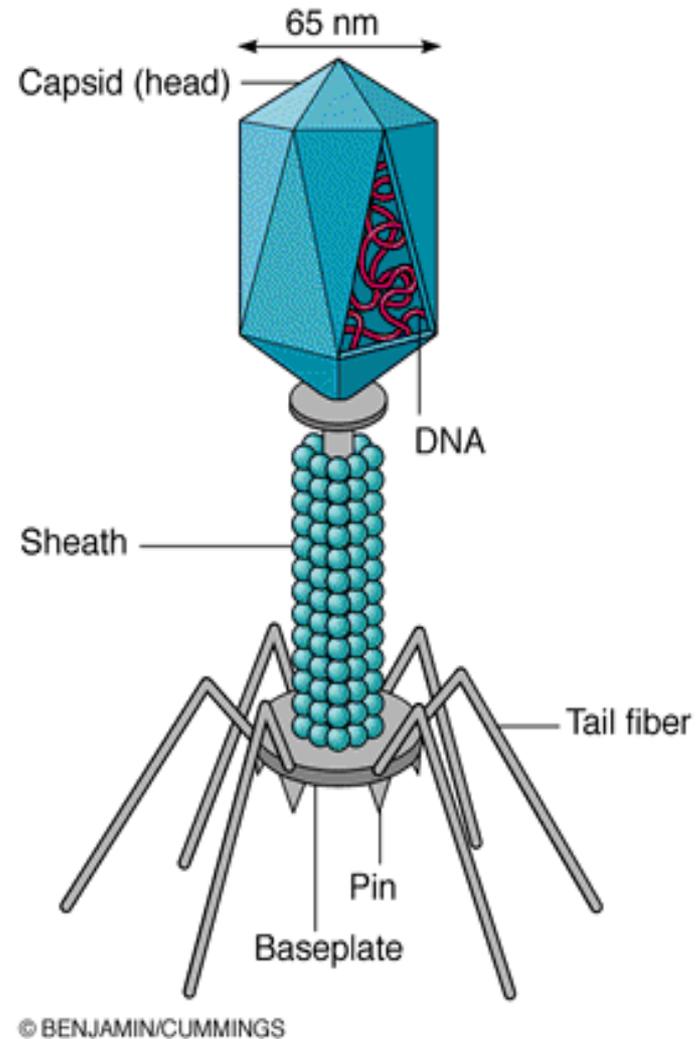
- Harald Zur Hausen (1976):  
Descubrimiento de los PVH causantes del cáncer cervical.  
Cáncer Research (1976) : 573-575.



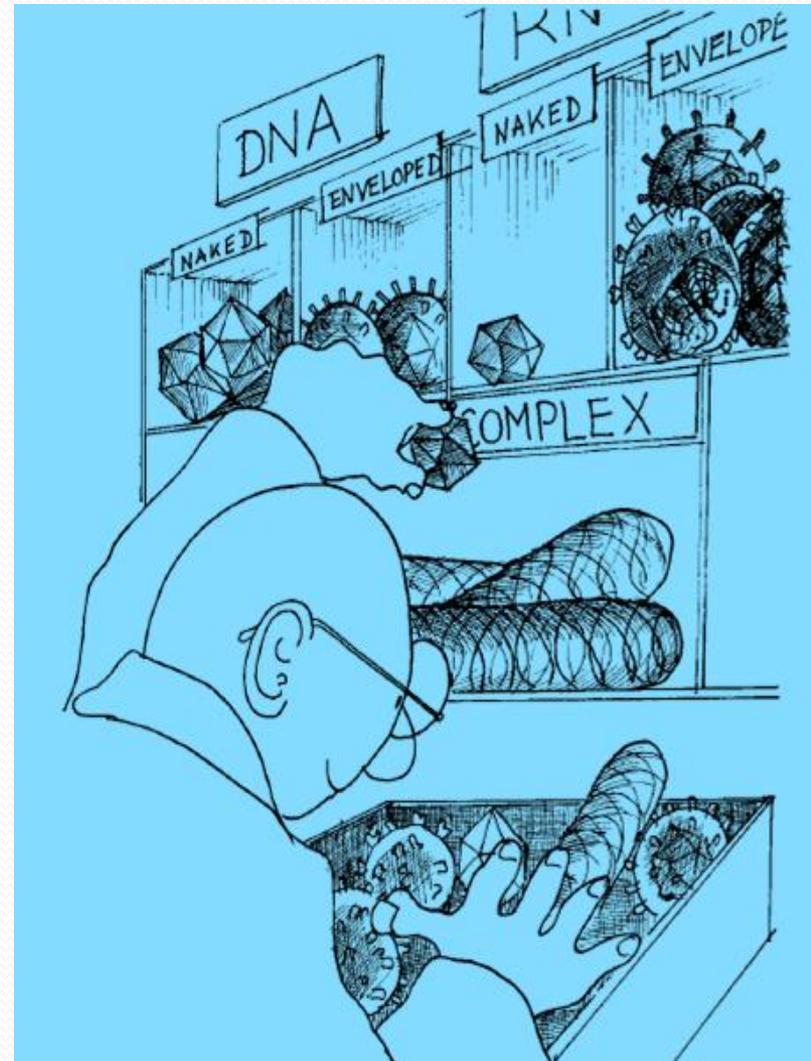
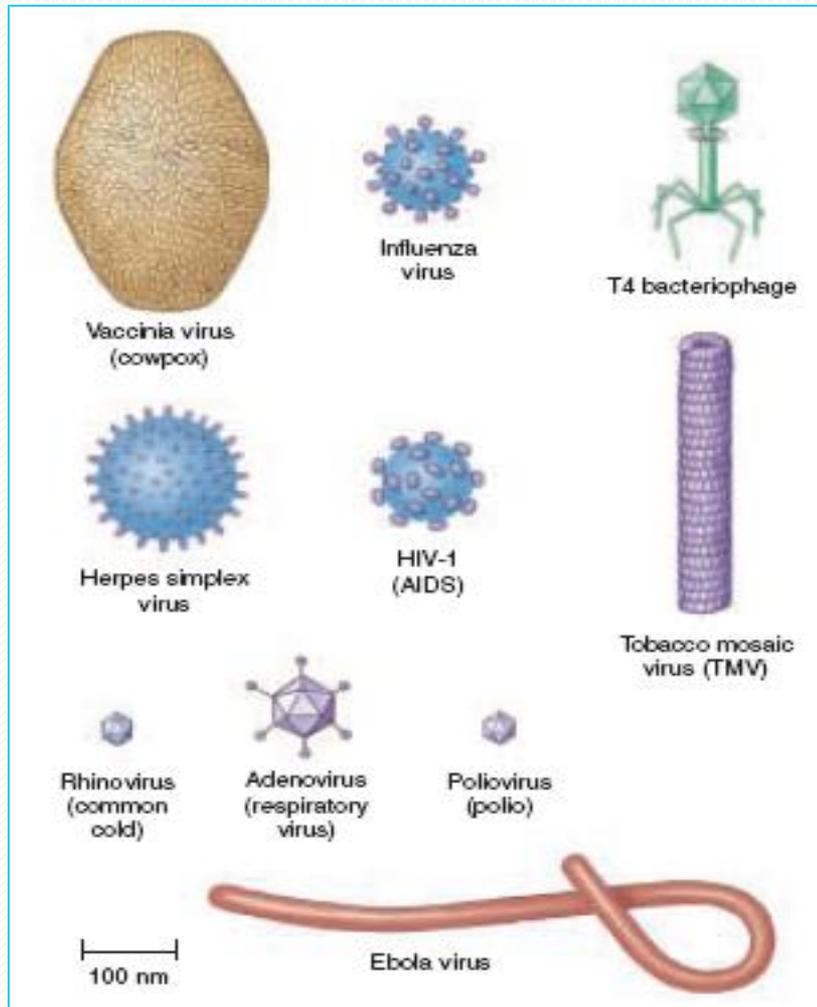
# Virus: Definición

- Partícula
  - Ácido nucleico
  - Capa de proteínas
    - Cápsula
      - capsómeros
  - Parásito celular obligado
  - Pequeño
  - Infeccioso

Capaz de replicarse y dirigir la síntesis de proteínas utilizando la maquinaria del hospedero .



# Clasificación de los Virus



# TAXONOMIA

Según la Clasificación de Baltimore

**GRUPO I:** Papovavirus

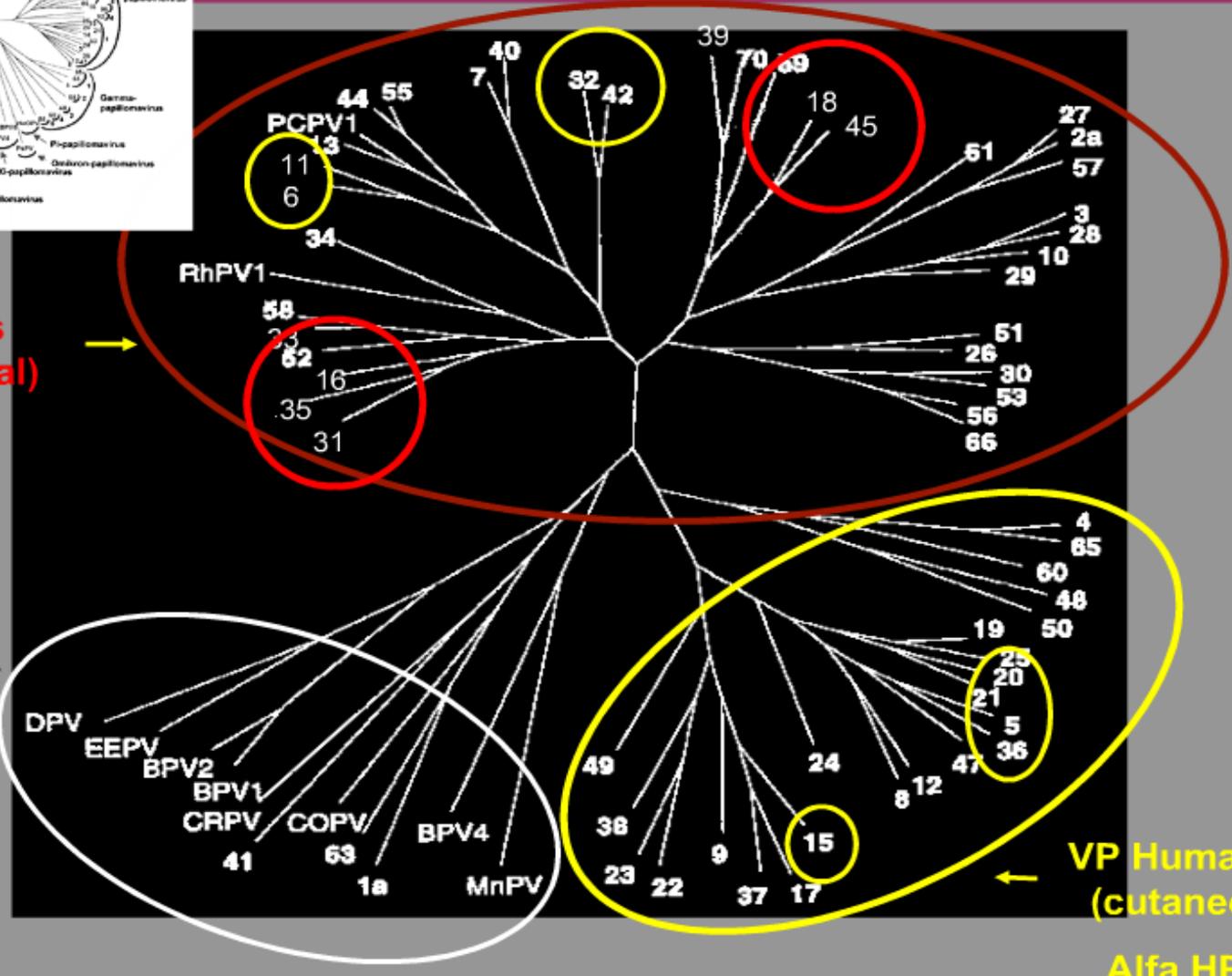
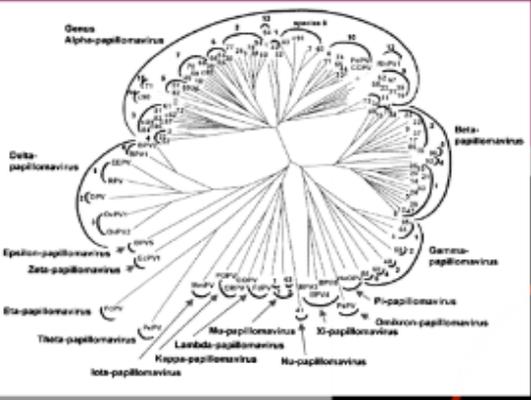
**FAMILIA:** Papillomaviridae

**GENERO:**



- **PV-alfa,** asociado a epidermodisplasia
- PV-beta, asociado. LESIONES DE MUCOSA GENITAL
- PV-gamma, asociado a lesiones cutáneas benignas.
- PV-delta, en fibropapilomas, etc.

# Filogenia



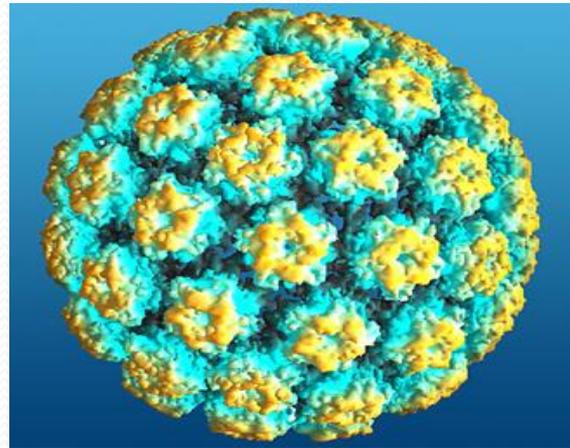
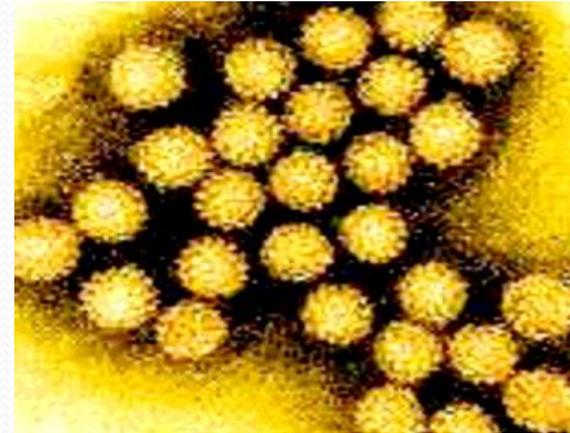
**VP Humanos  
(mucosa genital)**  
**Beta HPV**

**VP Animales**

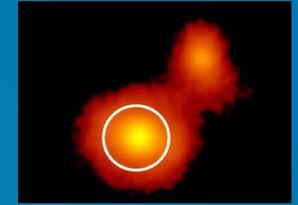
**VP Humanos  
(cutaneos)**  
**Alfa HPV**

# PAPILOMAVIRUS HUMANO (PVH):

- Genoma ADN circular de doble cadena de ~8000 pb.
- Codifica 8 proteínas y su genoma se divide en 3 regiones: región LCR, región temprana, región tardía.
- El genotipo, subtipo y variantes; se basa en la secuencia de los genes L1, E6 y E7.
- Existen más de 100 Genotipos de PVH, 40 tipos transmitidos sexualmente (Alto Riesgo y Bajo Riesgo).



**PRESENCIA DE DNA VIRAL**  
**95 % DE LOS CÁNCERES DEL CERVIX**



**PCR**



**Alto Riesgo**

**16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56 y 58**

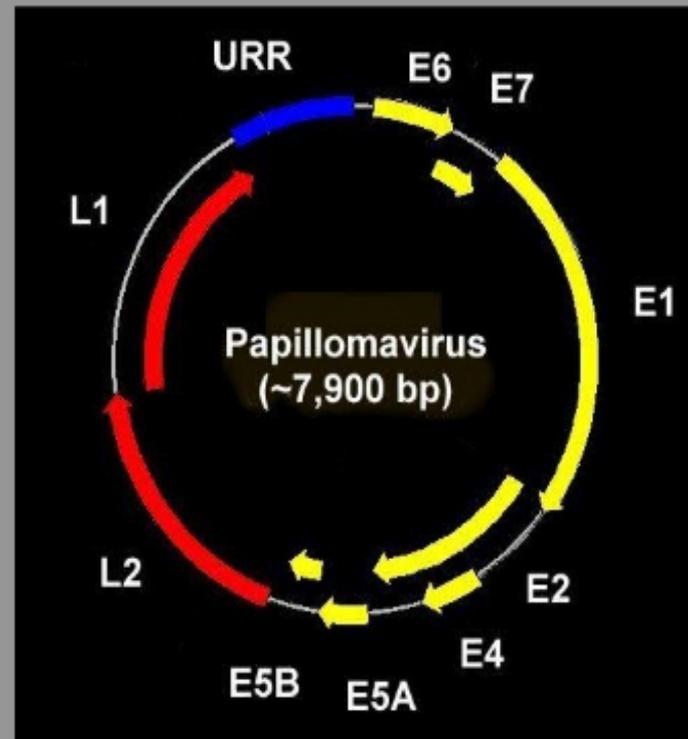
**Bajo Riesgo**

**6, 11, 42 y 44**



# GENOMA VIRAL

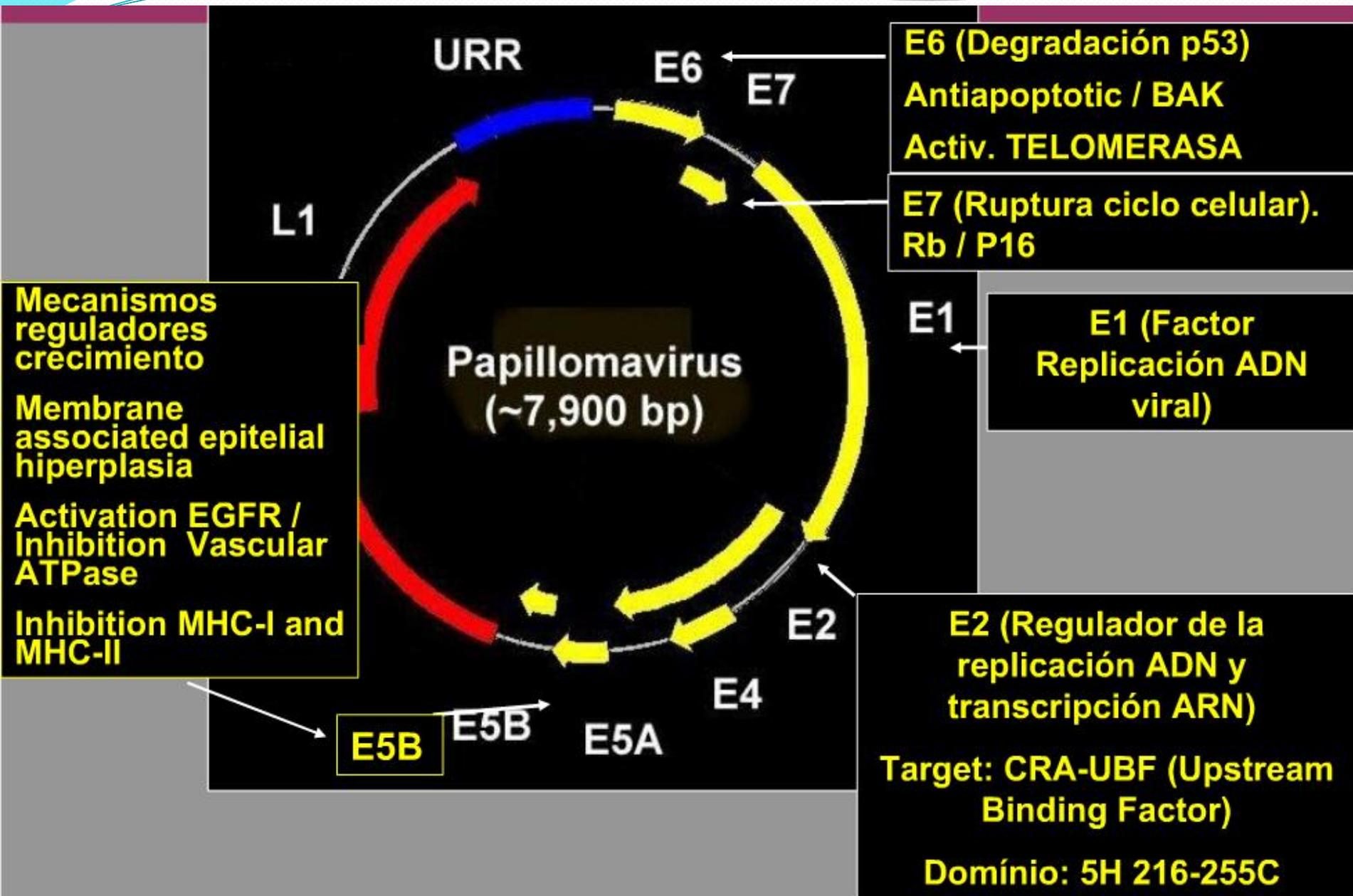
- Consta de varios genes u “Open Reading Frames” (ORF) de dos tipos diferentes:
- Hasta 8 **genes de expresión temprana o “early” (E1-E8)** cuya expresión se traduce en proteínas para la regulación y replicación viral
- 2 **genes de expresión tardía o “late” (L1, L2)** que generan las proteínas para la unión de la cápside
- Una **región URR** ó LCR que controla la expresión de los genes tempranos E6 y E7



# CARACTERIZACION DEL PVH

- La mayoría de los genomas de los HPV contienen entre 8 y 10 marcos abiertos de lectura
- El genoma del HPV tipo 16 contiene 6 genes de expresión temprana (denominados E1, E2, E3, E4, E5 y E6 por *early genes*) y 2 de expresión tardía (denominados L1 y L2 por *late genes*).

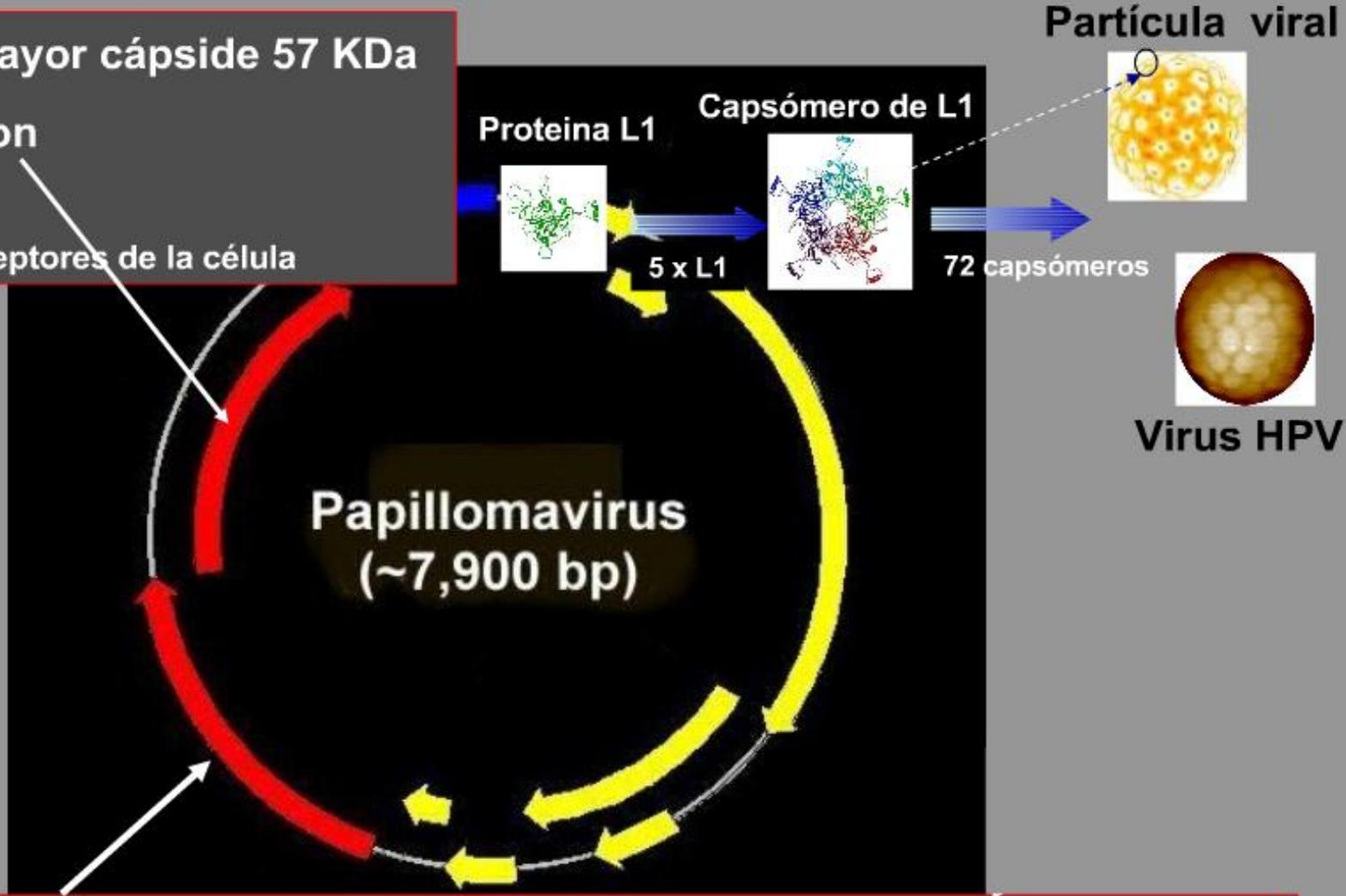
# REGION TEMPRANA: EARLY



Gene/Region	Function
E1/E2	Código para proteínas que controlan la función de los genes E6 y E7
E4	Una función principalmente desconocida pero que puede controlar la liberación del virus de las células
E5	Códigos para una proteína hidrofóbica que realiza la inmortalización de la célula
E6	Código de proteínas que inhiben los reguladores negativos del ciclo celular. Los productos de E6 inhiben la p53 que es un factor de transcripción para la apoptosis (muerte celular programada)
E7	Códigos de los productos que se unen a las proteínas supresoras de tumor del retinoblastoma permitiendo así que las célula progrese a través del ciclo celular en la ausencia de signos mitogénicos normales
L1/L2	Código para las proteínas estructurales y formación de partículas completas de virus
LCR	Necesaria para la replicación normal del virus y el control de la expresión genética

# REGION TARDIA : LATE

**L1 Proteina mayor cápside 57 KDa**  
**Virion formation**  
Interactua con L2  
Interactua con receptores de la célula



**L2 Proteina menor cápside de 43-53 KDa**  
**Genome encapsidation / Membrana penetration / Entry / Traficking**

# MECANISMO CARCINOGENICO

- **Eventos:**
- **ESCAPA DE LA RESPUESTA INMUNOLOGICA**
- **INTEGRA DNA VIRAL AL DNA DEL HOSPEDERO**
- **INMORTALIZA LA CELULA**
- **INESTABILIDAD GENOMICA**

# ESTRUCTURA DE PROTEINA E6

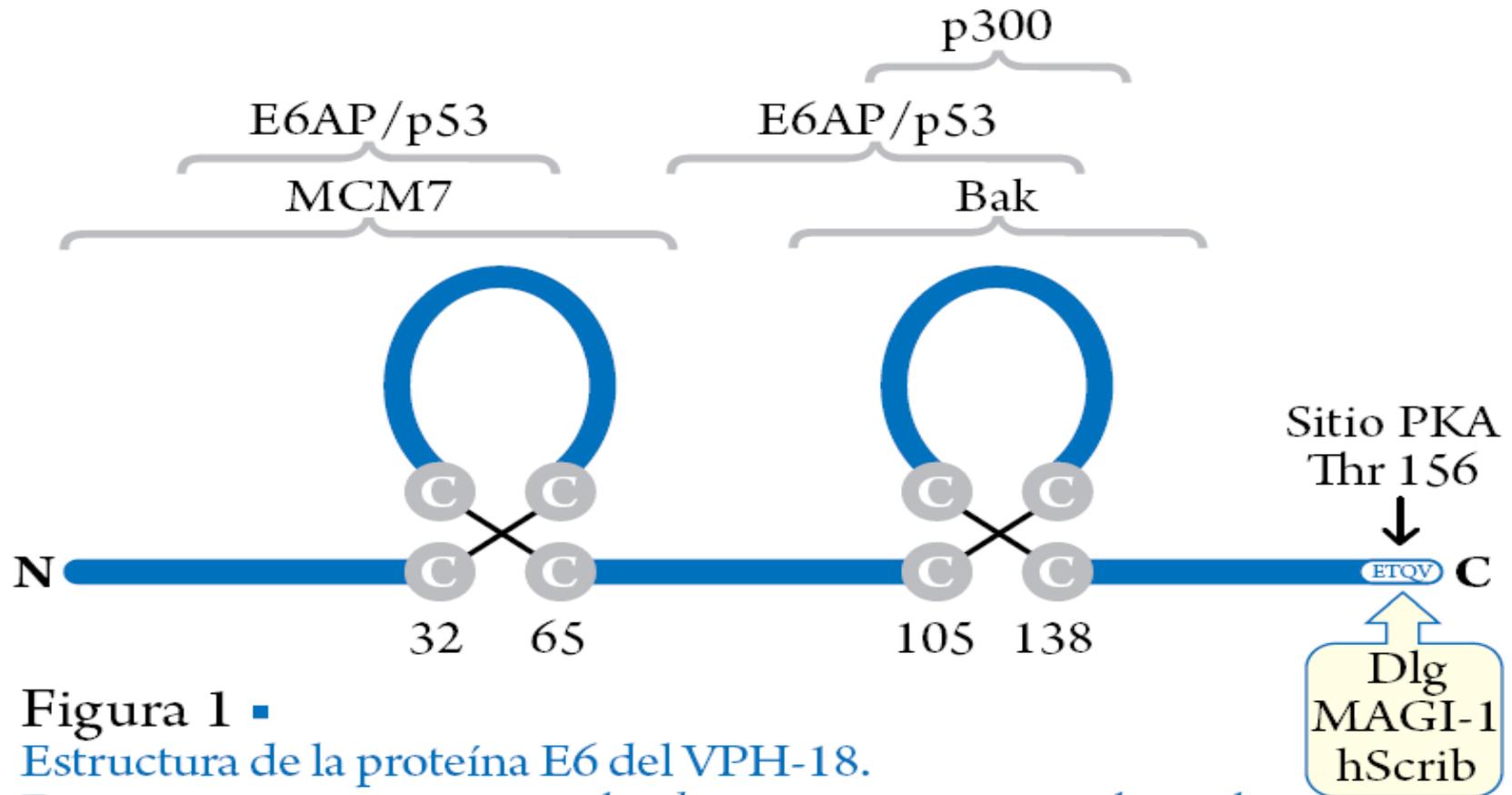


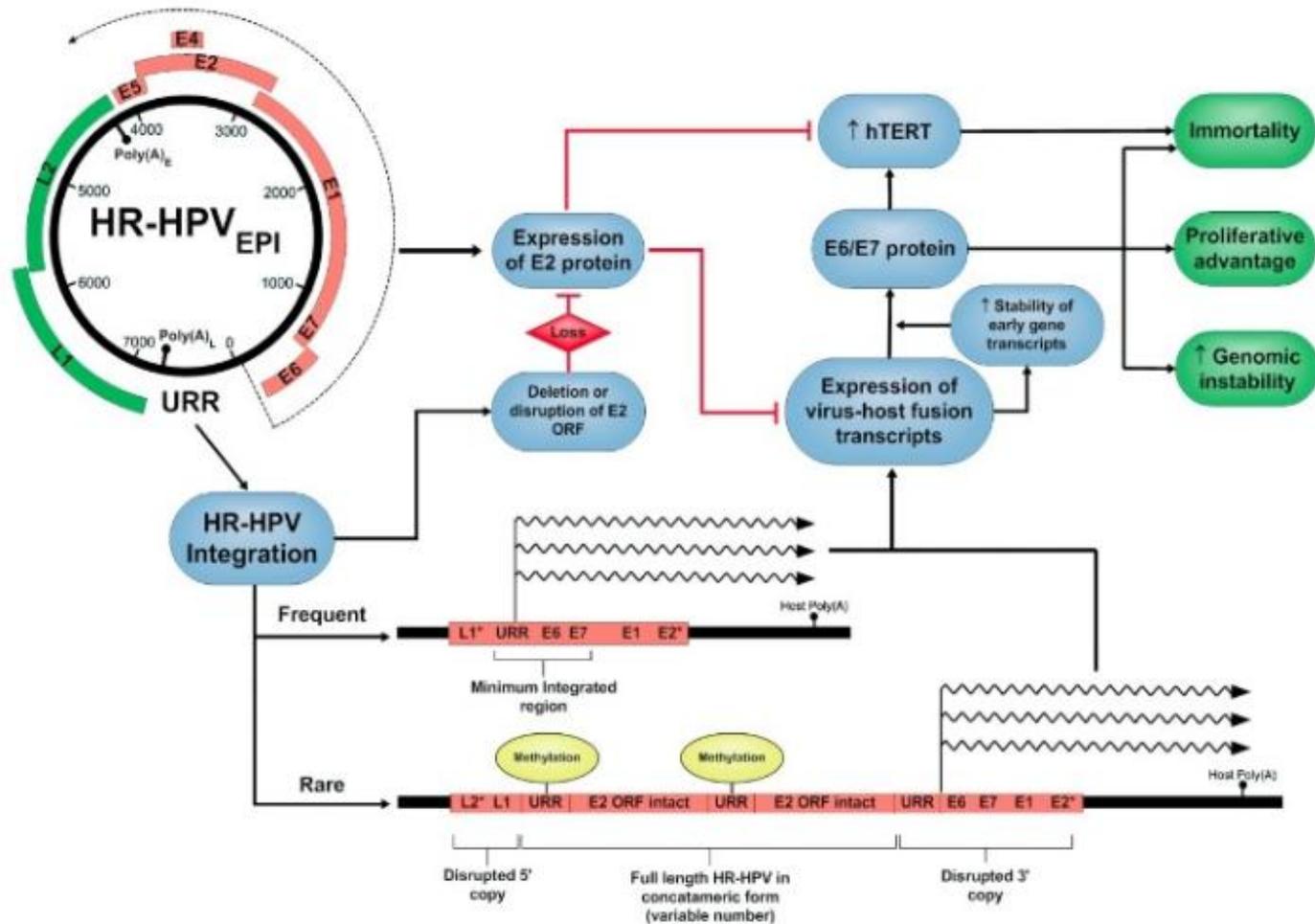
Figura 1 ■

Estructura de la proteína E6 del VPH-18.

En este esquema se muestran las dos estructuras esenciales en la actividad de E6: sus dos dedos de zinc, como estructuras fundamentales para la interacción de la proteína con un gran número de blancos celulares y el carboxilo terminal, el cual contiene el sitio de unión a proteínas con dominios PDZ. Fuente: De la Cruz y Lizano, 2004 (31).

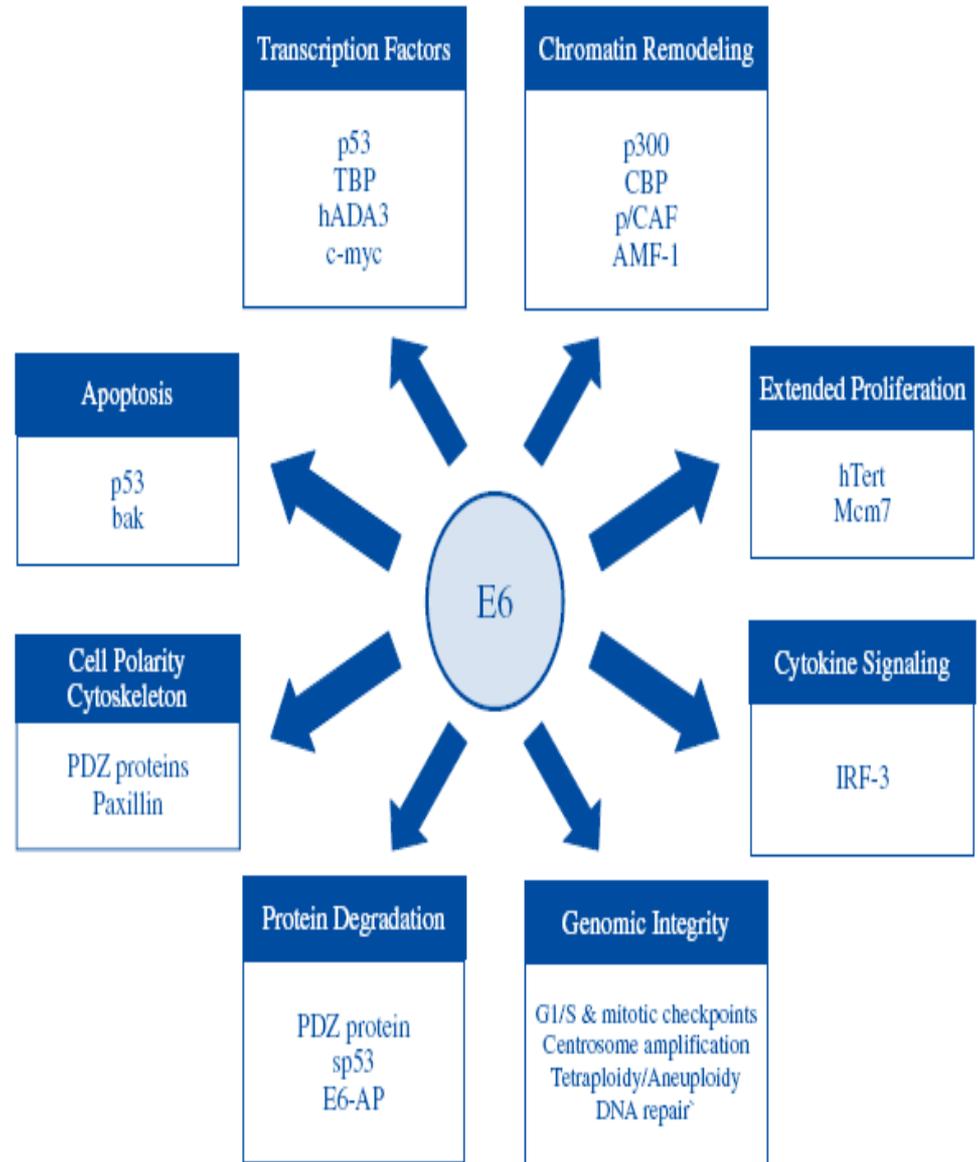
# + Vírus do Papiloma Humano (HPV)

## Mecanismo de Carcinogénese



# Proteína E6: p53

- Se une a la proteína **p53** a través de la proteína **E6AP** y promueve su degradación por ubiquitinación.
- Activa a la sub unidad **hTERT** de la Telomeras
- Degradación de las proteínas **PDZ** a través de la proteína **E6AP**
- Disminuye la actividad de la proteína **BAK**.



- **E6 -degradación de p53 - inhibe la apoptosis de la célula infectada, manteniéndola con vida hasta que ha generado una cantidad suficiente de progenie viral.**<sup>[27]</sup>
- **La acción conjunta de E7 (inhibiendo pRb) y E6 (degradando p53) produce un efecto sinérgico en la activación del ciclo celular, dando como resultado la proliferación descontrolada de las células infectadas**

# Interacción de la E6

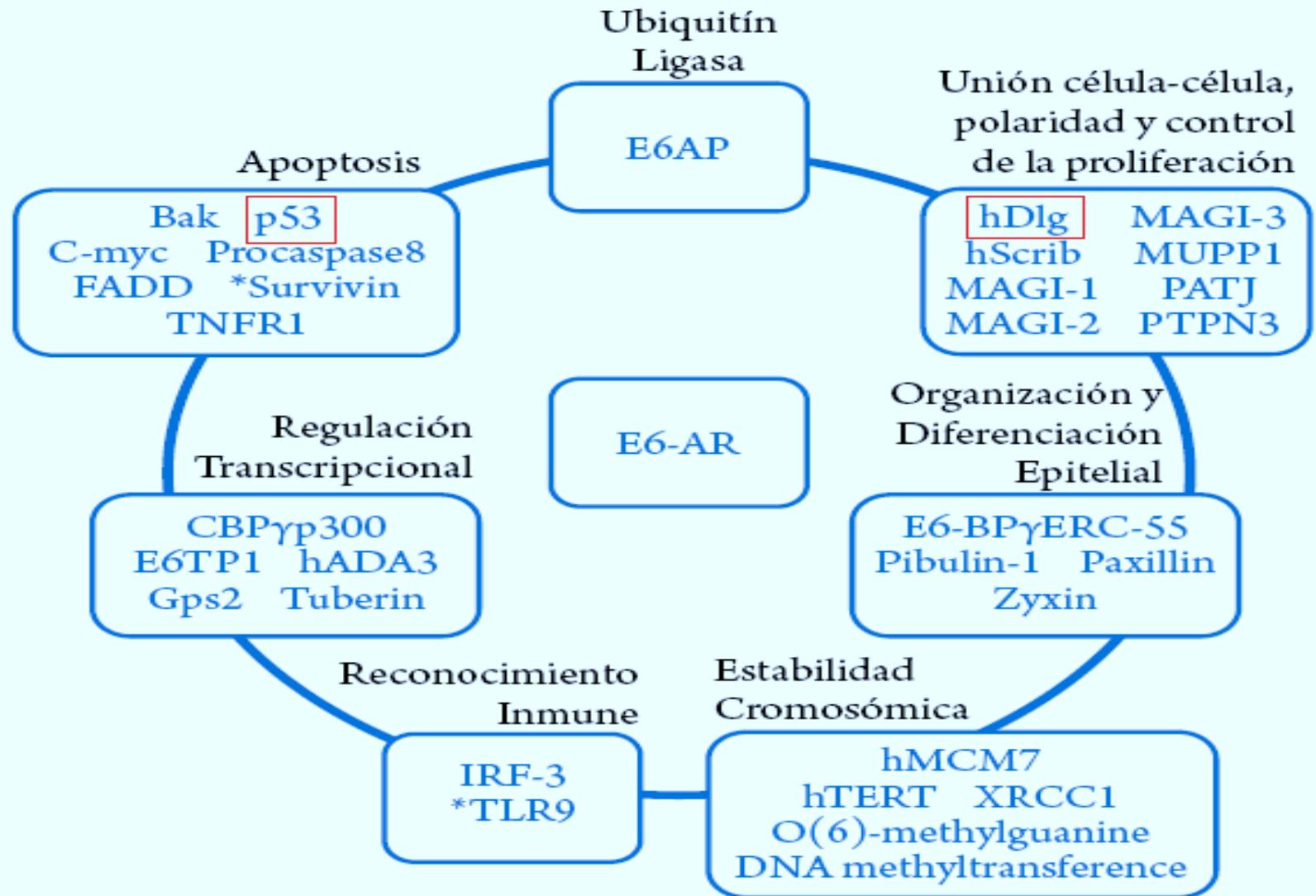


Figura 2 ■

Proteínas celulares con las que interacciona la oncoproteína E6 de VPHs de alto riesgo.

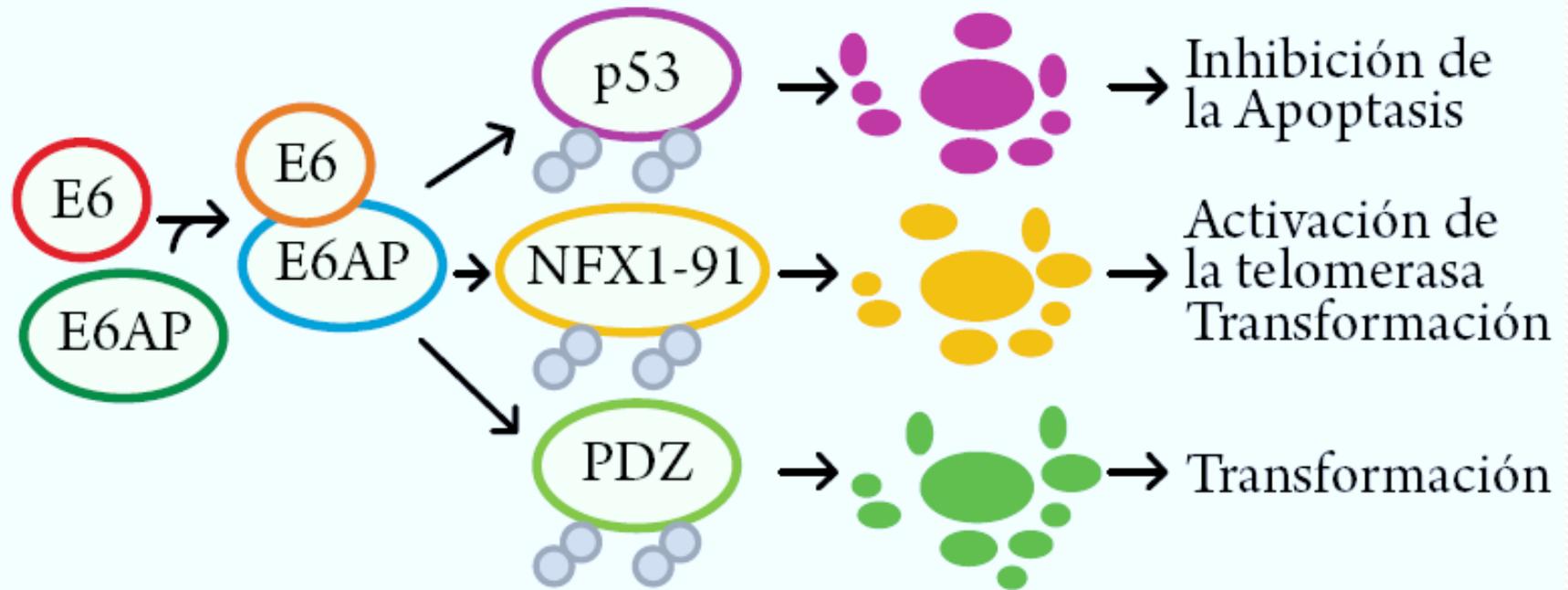
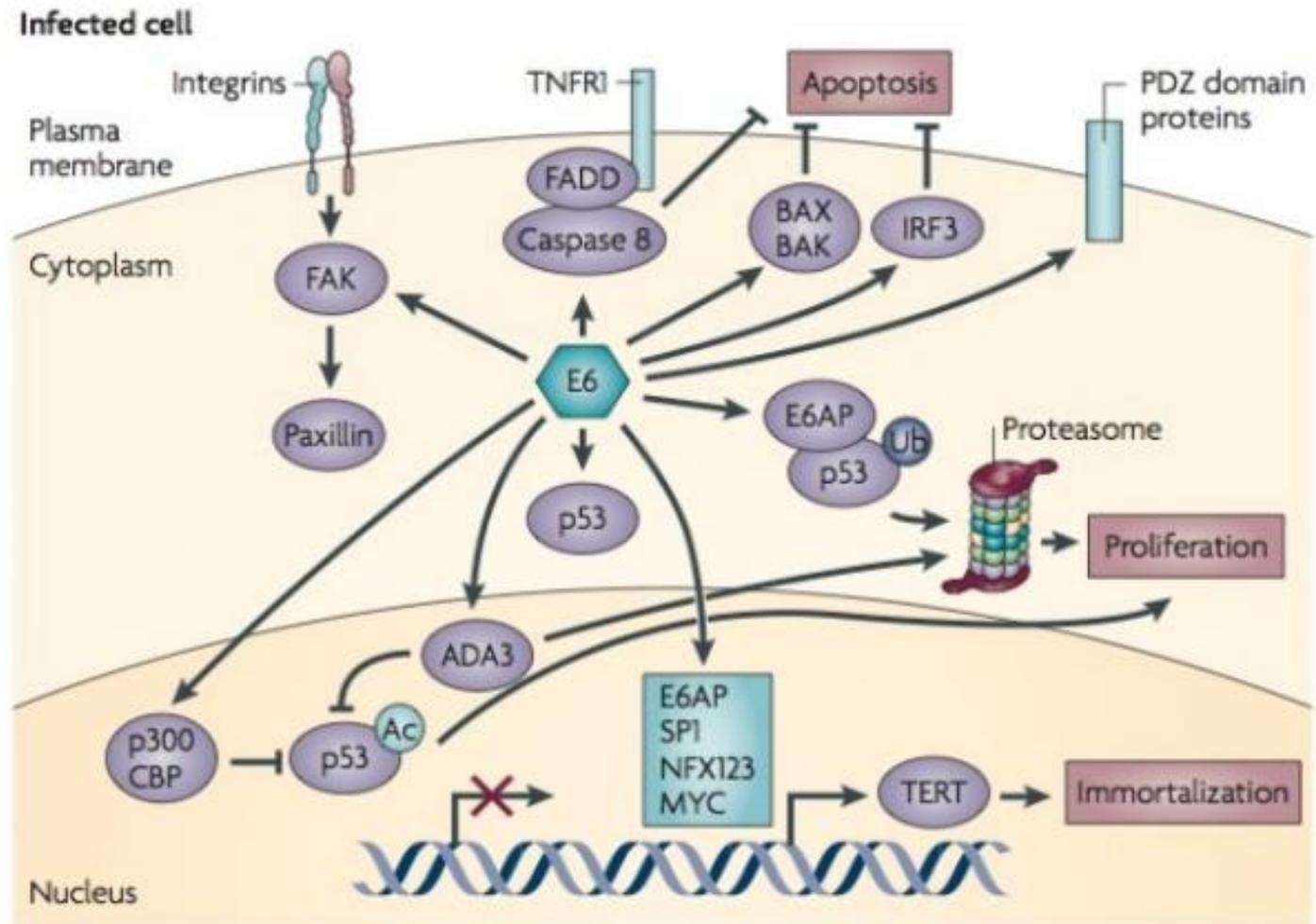


Figura 3 ■

Blancos celulares de la oncoproteína E6 de VPHs de alto riesgo involucrados en la transformación celular. La formación del complejo E6-E6AP facilita degradación mediada por la ubiquitinación de las proteínas con dominios de unión PDZ, p53 y NFX1-9.

# Vírus do Papiloma Humano (HPV)

## Mecanismo de Carcinogênese – E6



# ESTRUCTURA DE PROTEINA E7

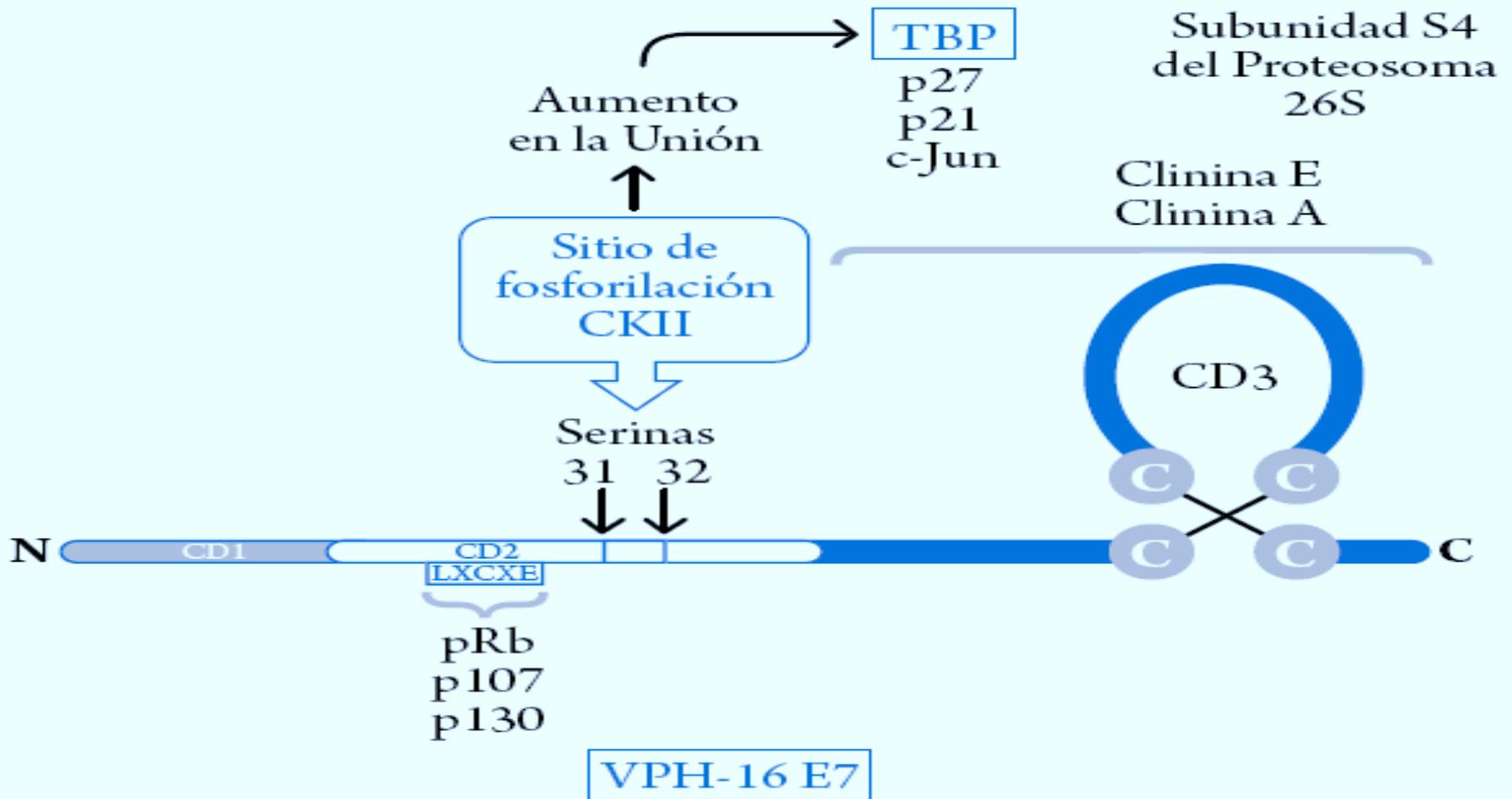


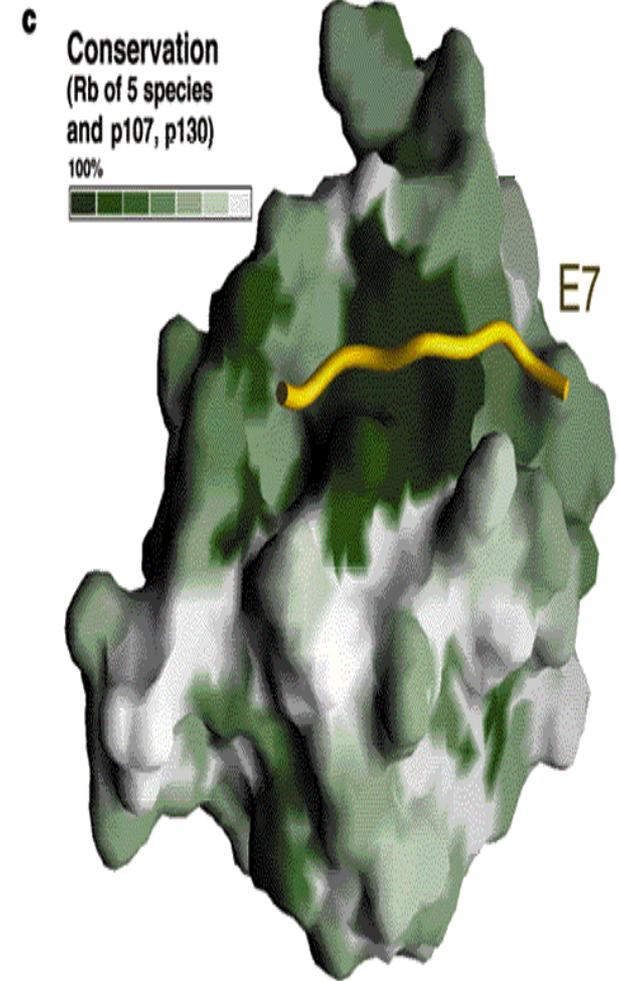
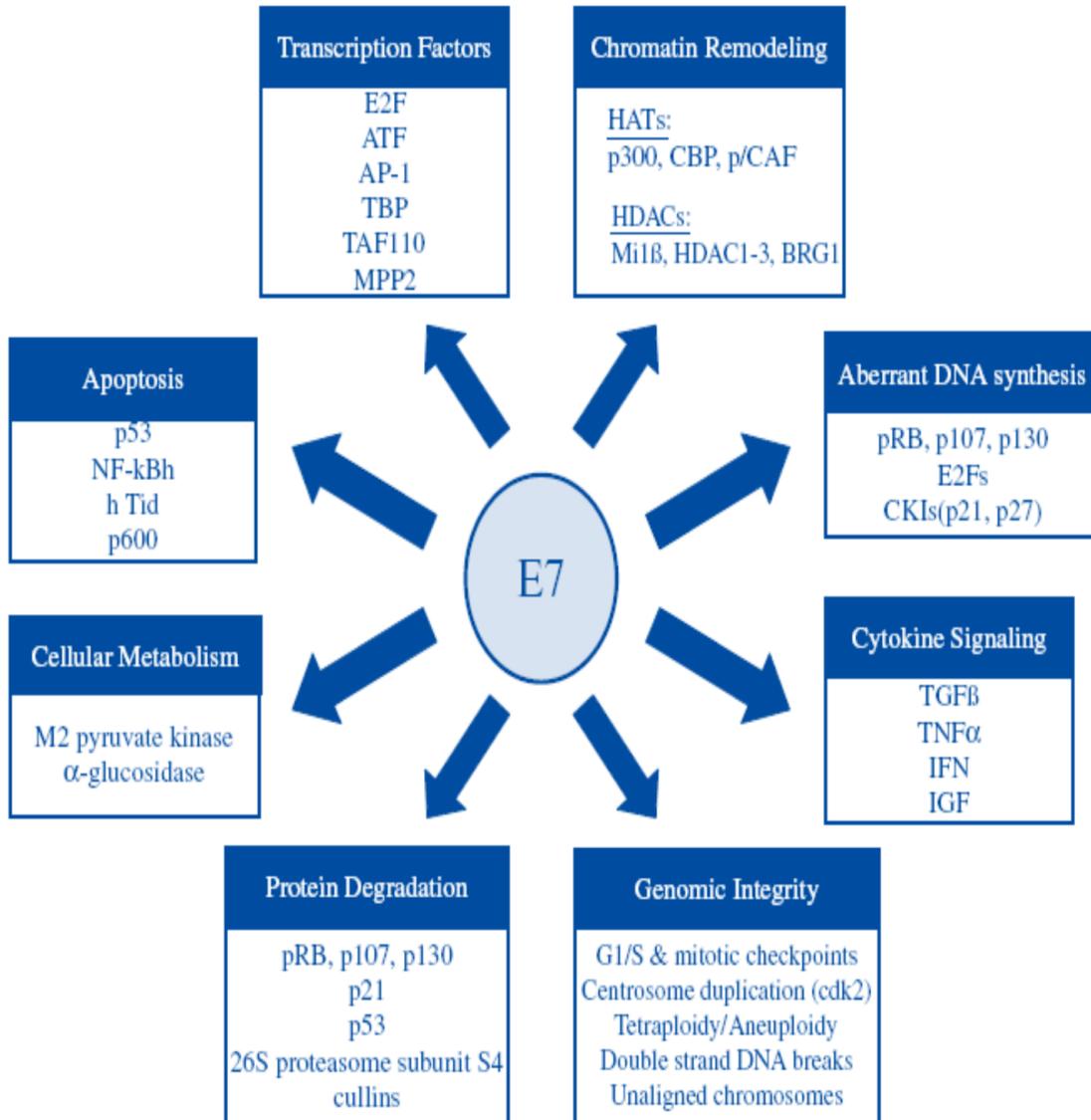
Figura 4 ■

Estructura de la proteína E7 del HPV-16. Se muestran sus tres dominios altamente conservados (CD1-CD3) y sus sitios de interacción con sus blancos celulares. Fuente: De la Cruz y Lizano 2004 (31).

# E7 se une a pRb

- **E7 se une a pRb, inactivándolo, de manera que la célula entra en la fase S del ciclo celular y se activa la maquinaria de replicación del ADN, necesaria para la amplificación del genoma viral.<sup>[27]</sup>**
- **Los productos del gen E7 de los tipos de alto riesgo VPH 16 y 18 se unen a pRb con mayor afinidad que proteínas E7 de virus no-oncogénicos.**
- **El producto del gen E6 de los tipos VPH 16 y 18 se caracteriza por su capacidad de mediar la destrucción de la proteína p53, a través de la vía proteolítica mediada por ubiquitina**

# Proteína E7: pRB



# La proteína E7

- **La proteína diana de E7 es el producto del gen supresor tumoral denominado pRb, y las proteínas asociadas p107 y p130.**
- **La pRb es regulador del ciclo celular, que funciona uniéndose e inhibiendo la actividad del factor de transcripción E2F.**
- **Entonces pRb libera E2F, éste activa la expresión de genes implicados en la progresión en el ciclo celular y en la síntesis de ADN.**

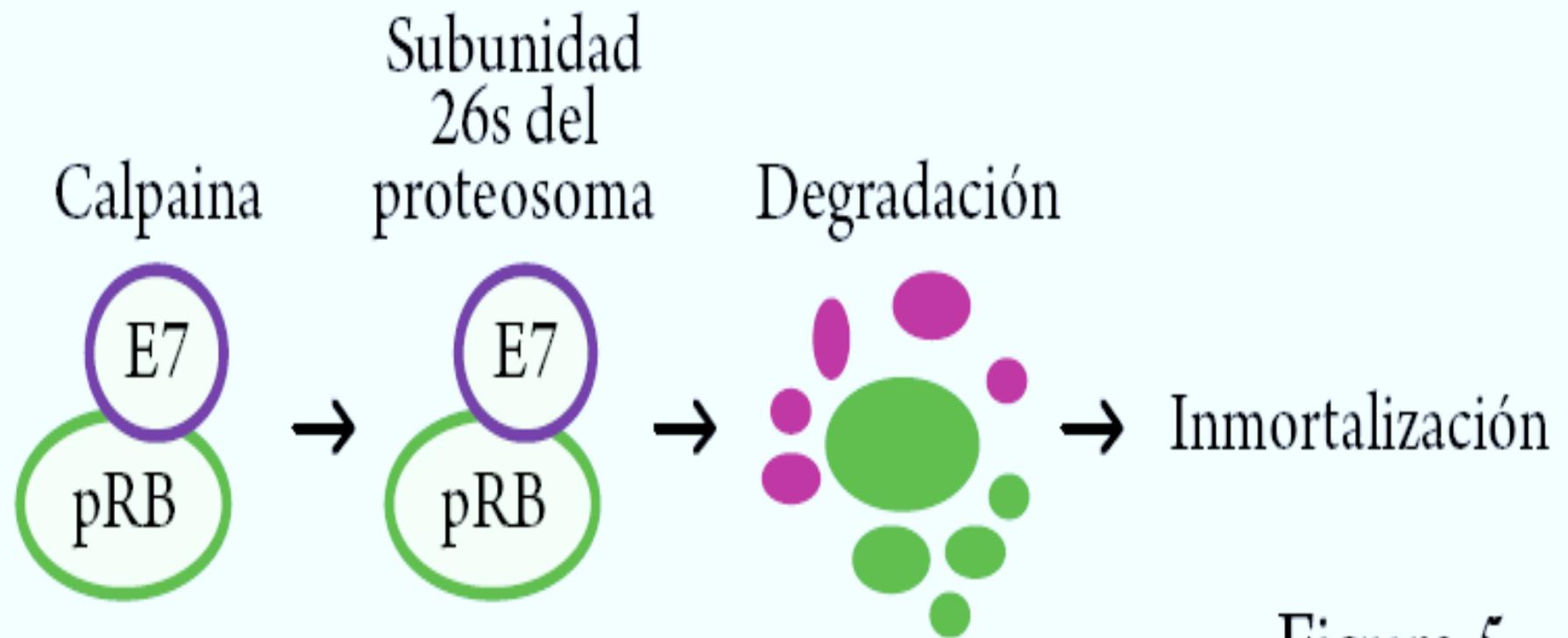
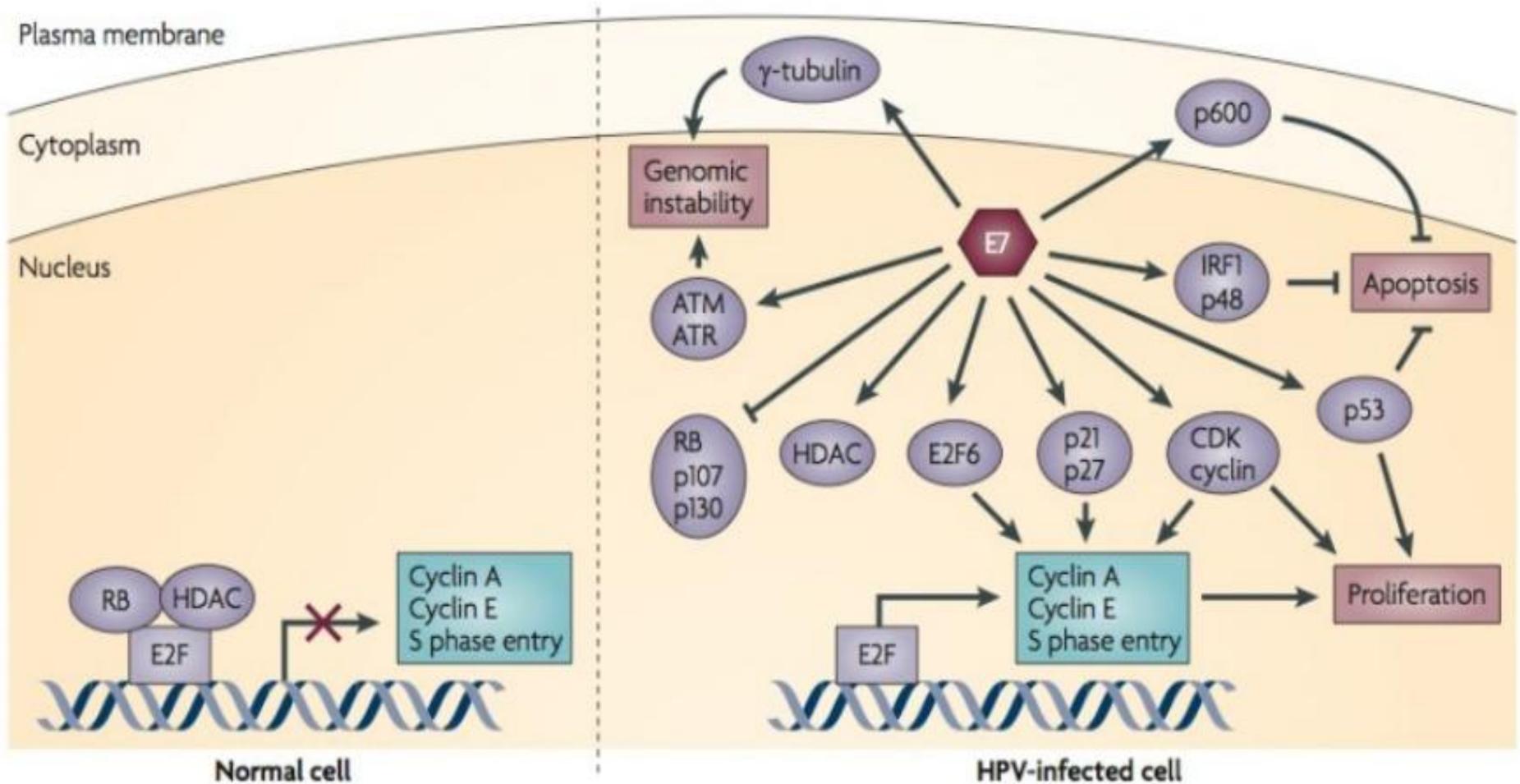


Figura 5 ■

La degradación de pRB mediada por E7 esta mediada por la proteasa de cisteínas calpaína. El reclutamiento de la calpaína por E6 promueve un corte inicial de pRb, el cual es necesario para su posterior degradación por el proteosoma.

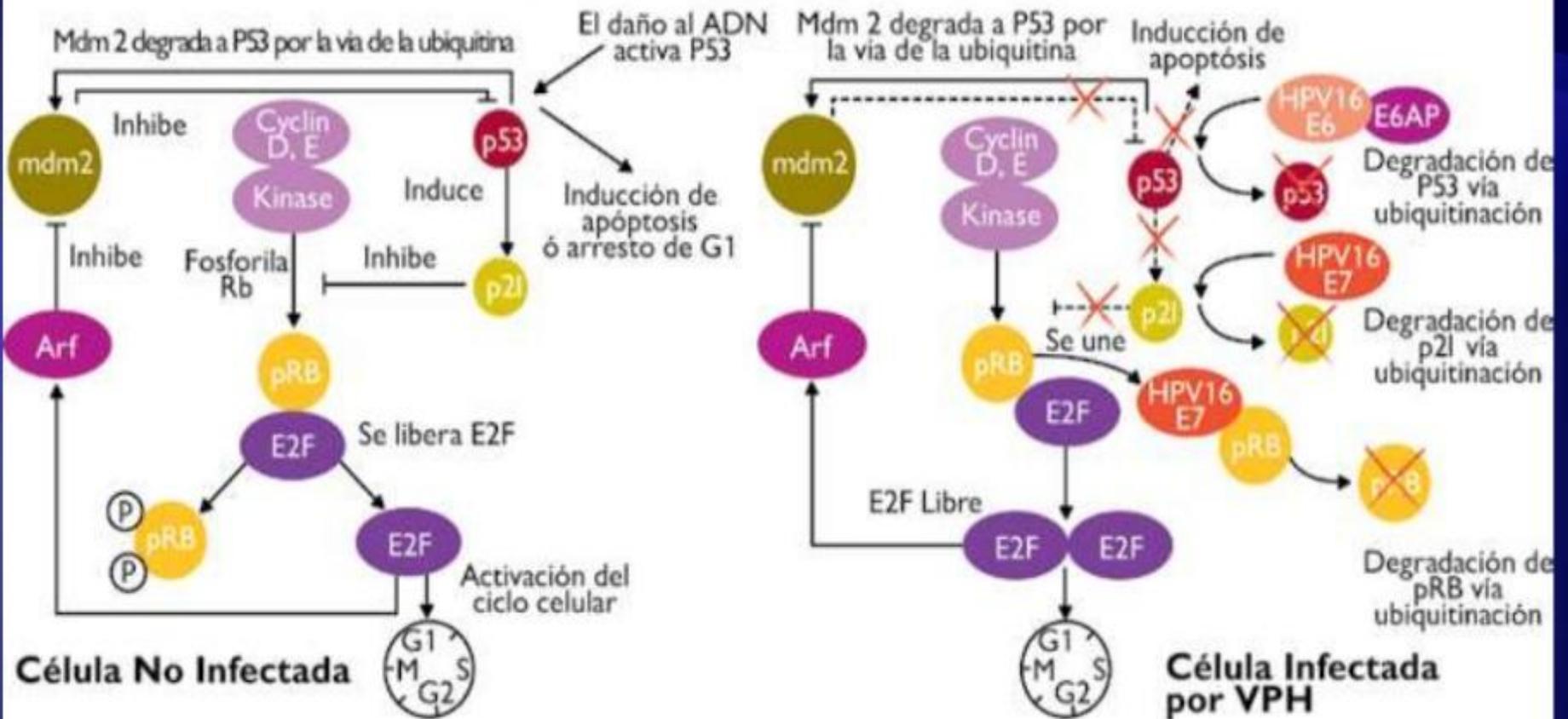
# Vírus do Papiloma Humano (HPV)

## Mecanismo de Carcinogênese – E7



# FIGURA 4\*

## EFFECTO DE E6 Y E7 EN EL CICLO CELULAR



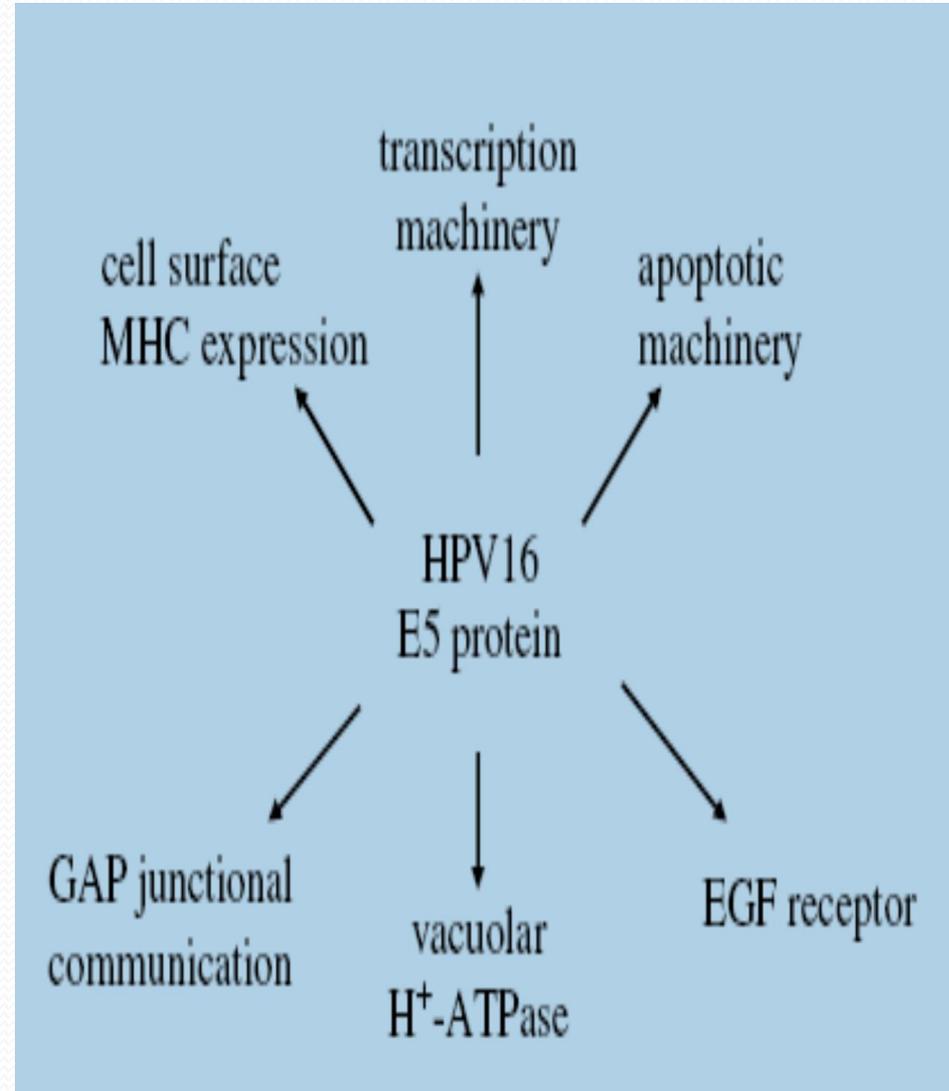
Interacción entre proteínas virales y proteínas celulares involucradas en el ciclo celular. Las proteínas virales promueven la proliferación e impiden la apoptosis.

Fuente:

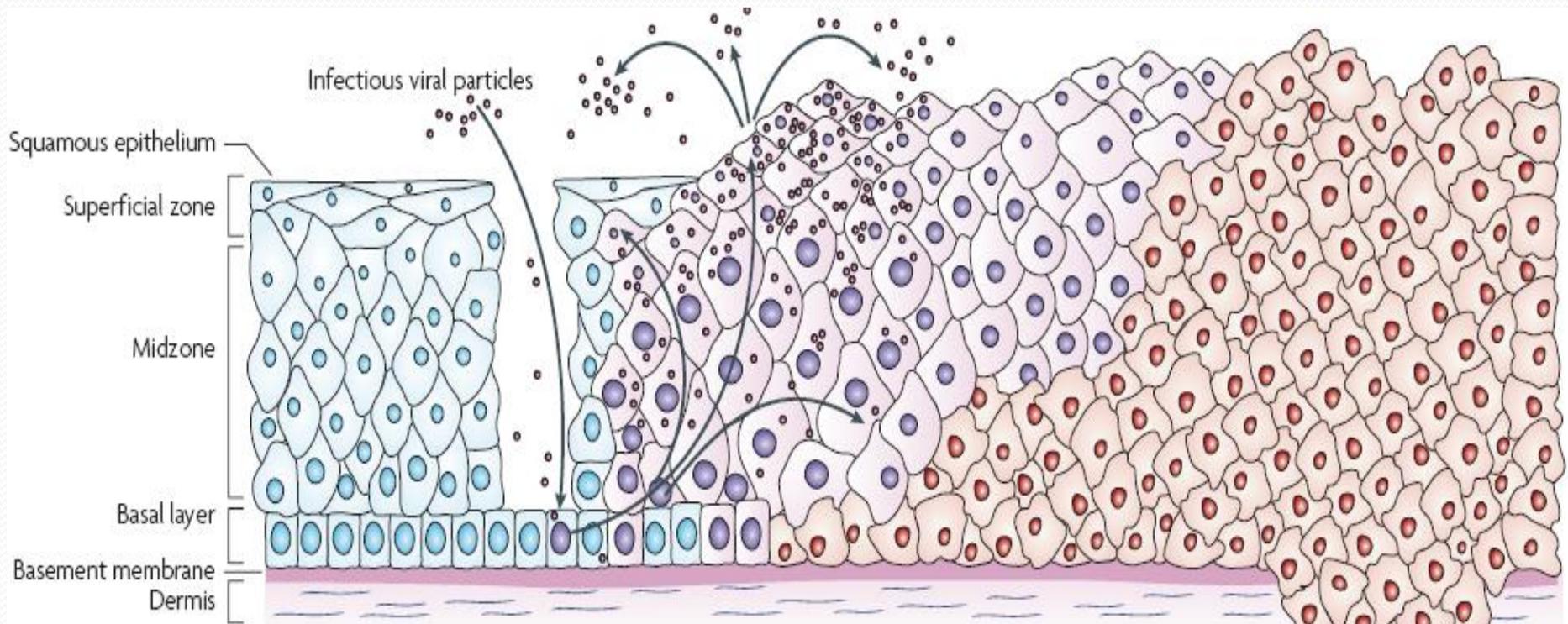
The Health's Professional's HPV HANDBOOK, I: Human papillomavirus and cervical cancer. 2004. The European Consortium for Cervical Cancer education. Taylor & Francis Group. pp 18 - 19. Con el permiso de impresión y modificación por parte de Taylor & Francis Books (UK).

# Proteína E5: PDGF- $\beta$

- Transforma células epiteliales y fibroblastos (BPV-4)
- Activa a la ciclina A
- Promueve la autofosforilación del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas
- Activa al factor de crecimiento epidérmico.
- Disminuye la apoptosis



# Infección



- |                                  |                                    |
|----------------------------------|------------------------------------|
| Nuclei with episomal viral DNA   | Overexpression of E6 and E7        |
| Nuclei with integrated viral DNA | Expression of early and late genes |
| Normal nuclei                    |                                    |

# PATOGENIA

- La presencia de partículas virales infectantes (viriones) en las capas más superficiales del epitelio, asegura la transmisión de la infección (por contacto directo o indirecto) debido a la descamación de los queratinocitos infectados y/o por la descamación de los viriones mismos.
- Cuando ocurre la transformación en cáncer, el ADN del virus se integra al ADN de la célula huésped, y predomina la expresión continua de las oncoproteínas tempranas E6 y E7, abortándose así la producción de partículas virales infectantes o viriones.

# Historia natural de la Infección por HPV

Table 1. Natural history of human papillomavirus-cervical intraepithelial neoplasia (HPV-CIN) lesions. Adapted from Syrjänen.<sup>2</sup>  
Based on cohort studies with up to 18 years of follow-up

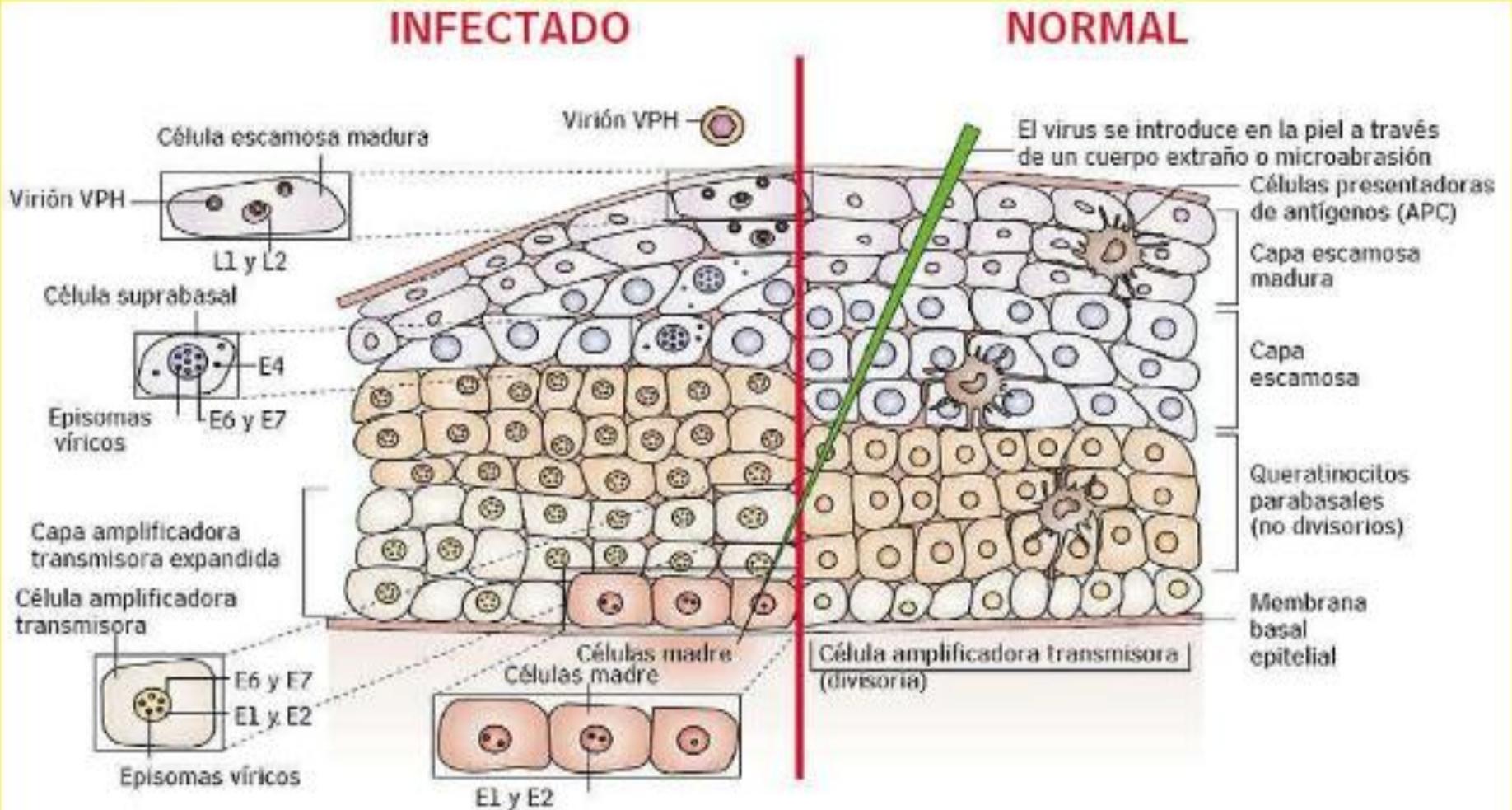
	Regression (%)	Progression (%)
HPV-CIN 1	56.7	14.2
HPV-CIN 2	50.4	22.4
HPV-CIN 3	12.2	64

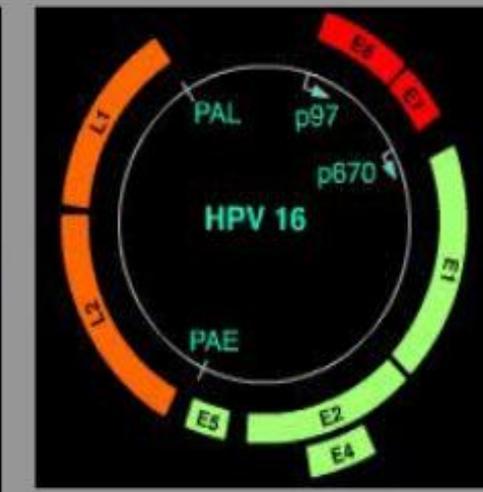
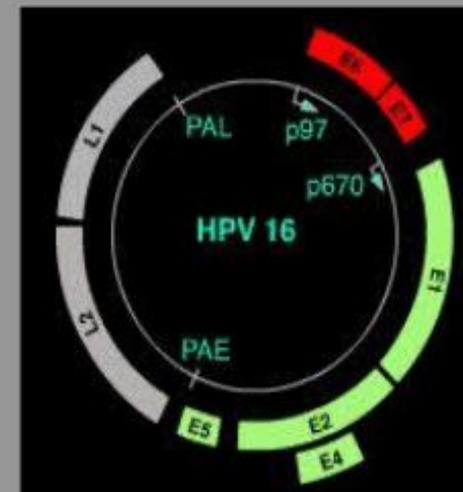
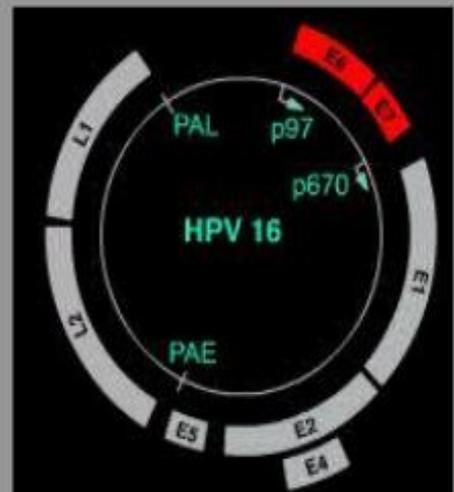
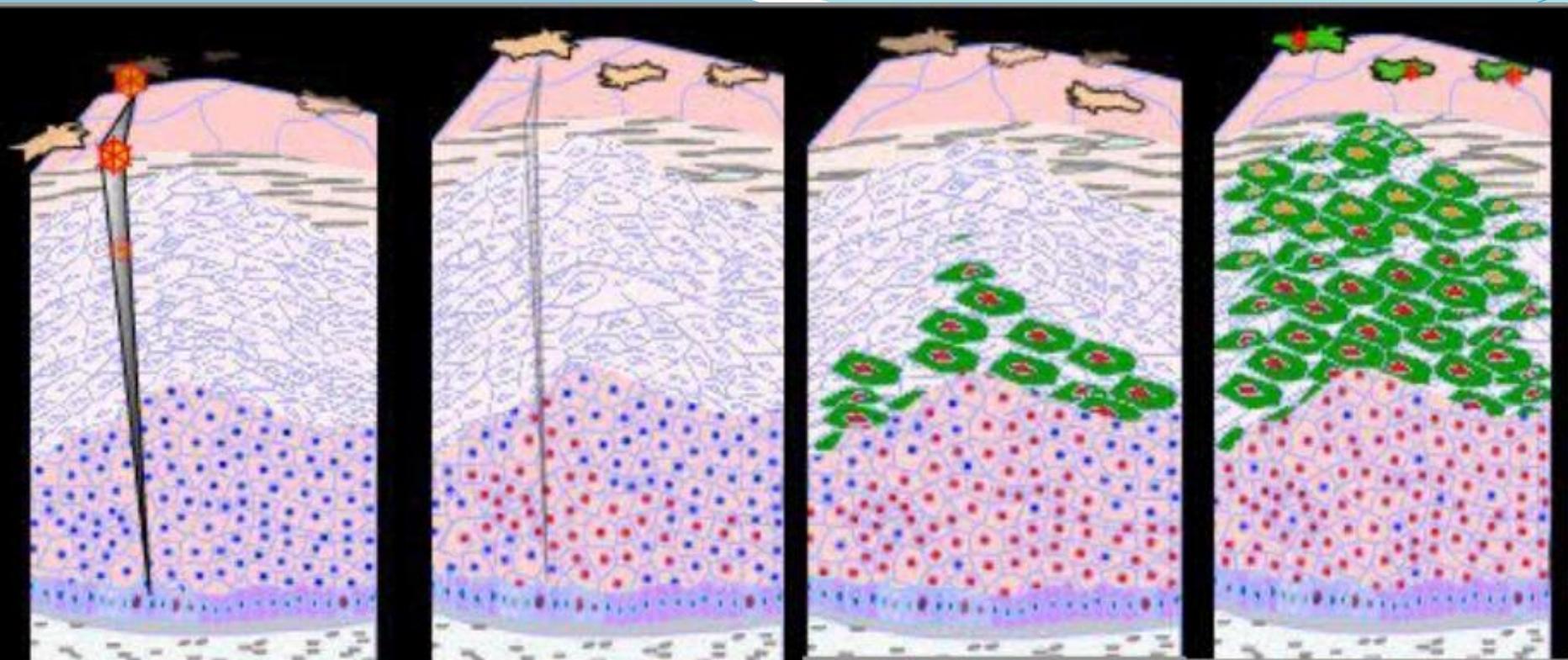
*Sylvia Michelina Fernandes Brenna; Kari Juhani Syrjänen  
Sao Paulo Med. J. vol.121 no.3 Sao Paulo 2003*

- **Sobreexpresión de E5, E6 y E7**
- Alteración en los oncogenes y genes supresores de la célula infectada:
  - Alt. Genéticas: Pérdidas en 3p,6q,10p,11p,13q y 18q
  - Ganancias en 3q,7q,8q,9q y 20q
  - Alteraciones estructurales en 10,18 y 20. (*Cottage et al 2001*)
- Oncogenes: Gen del EGFR, c-myc, neu/c-erbB2, MDM2 y Ras
- Genes supresores: CDH1, DAPK, FHIT, HIC-1, p16, RAR-beta, RASSF1A, TIMP-2, TSLC1. Hipermetilación de genes supresores entre el 20-40% de CEI (*Steenbergen et al 2005*)
- **Activación de la telomerasa: subunidad catalítica hTERT.** (*Snijders et al 1998*)

# PATOGENIA

LA LOCALIZACIÓN EN EL EPITELIO ESCAMOSO DE LAS PRINCIPALES ETAPAS DEL CICLO VITAL DEL VIRUS DEL PAPILOMA

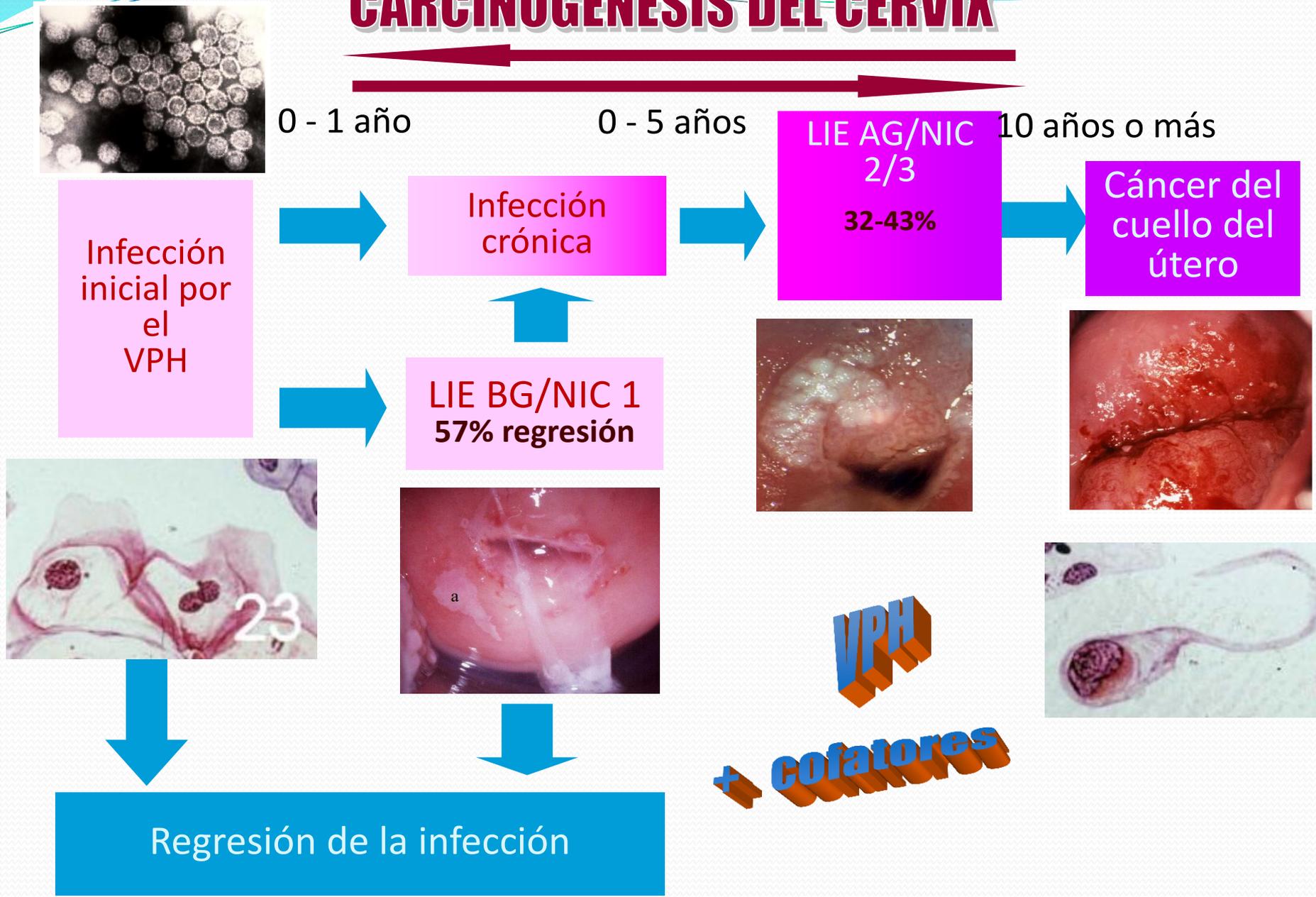




Clin. Sci. (2006) 110, 525-541 ( modificado J.J. Terradez )

# HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN VPH

## CARCINOGENESIS DEL CERVIX



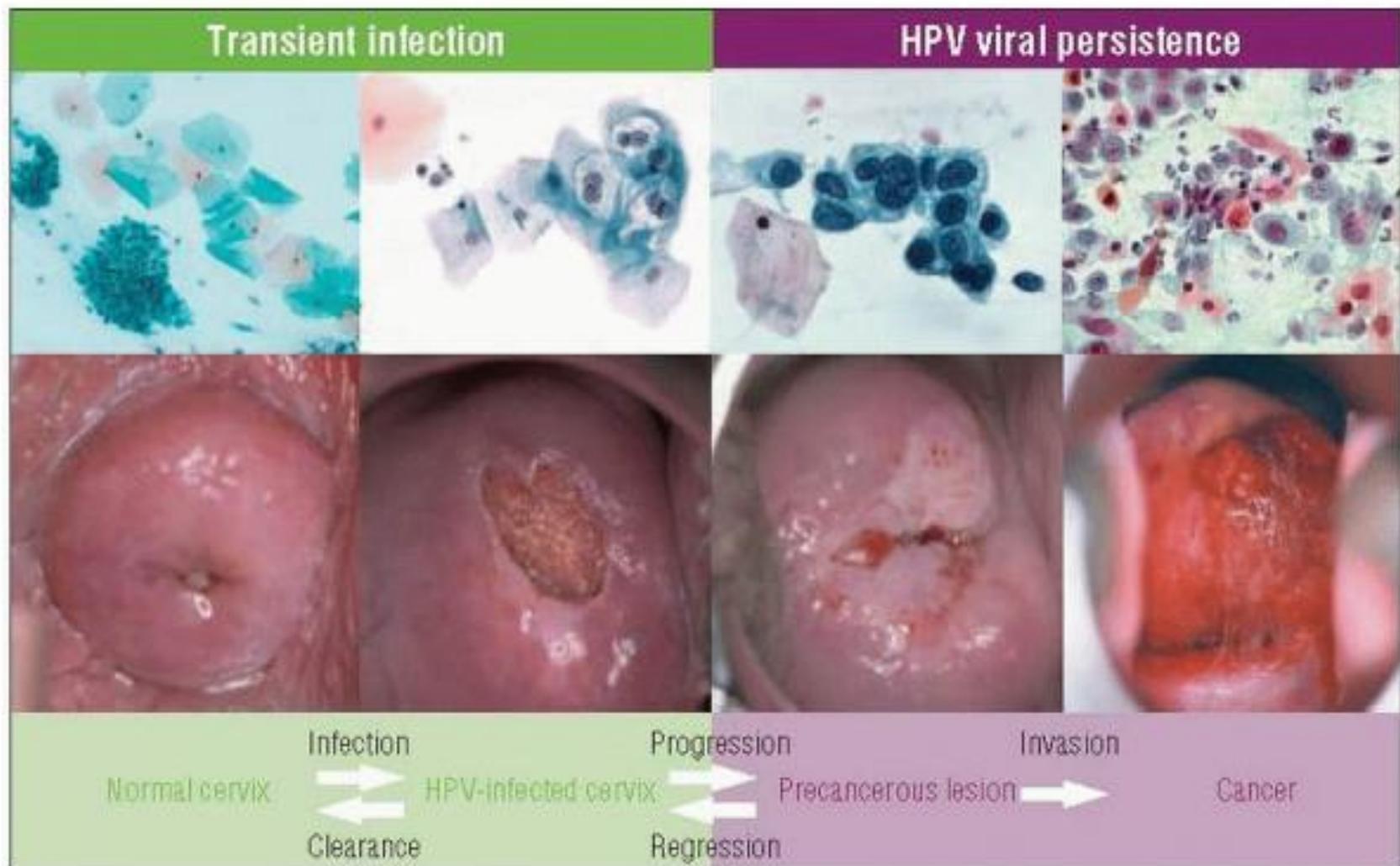
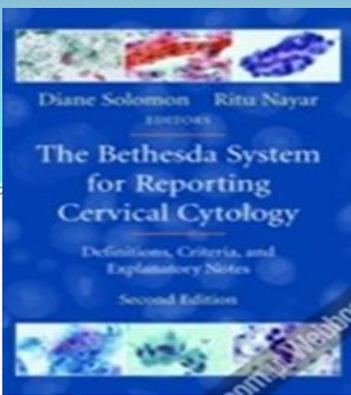


Figure 8.6 Major steps in the development of cervical cancer. Incident HPV infection is best measured by molecular tests. Most HPV infections show no cytopathology, usually non-classical (equivocal) changes. Most HPV infections clear within 2 years. Ten percent persist for 2 years and are highly linked to cancer (Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. The Lancet 2007;370;890-907).



## Categorías

**Lesión intraepitelial escamosa bajo grado**

(HPV, CIN1/DISPLASIA LEVE)

**Lesión intraepitelial escamosa alto grado**

(CIN2,CIN3/DISPLASIA MODERADA, SEVERA O CIS)

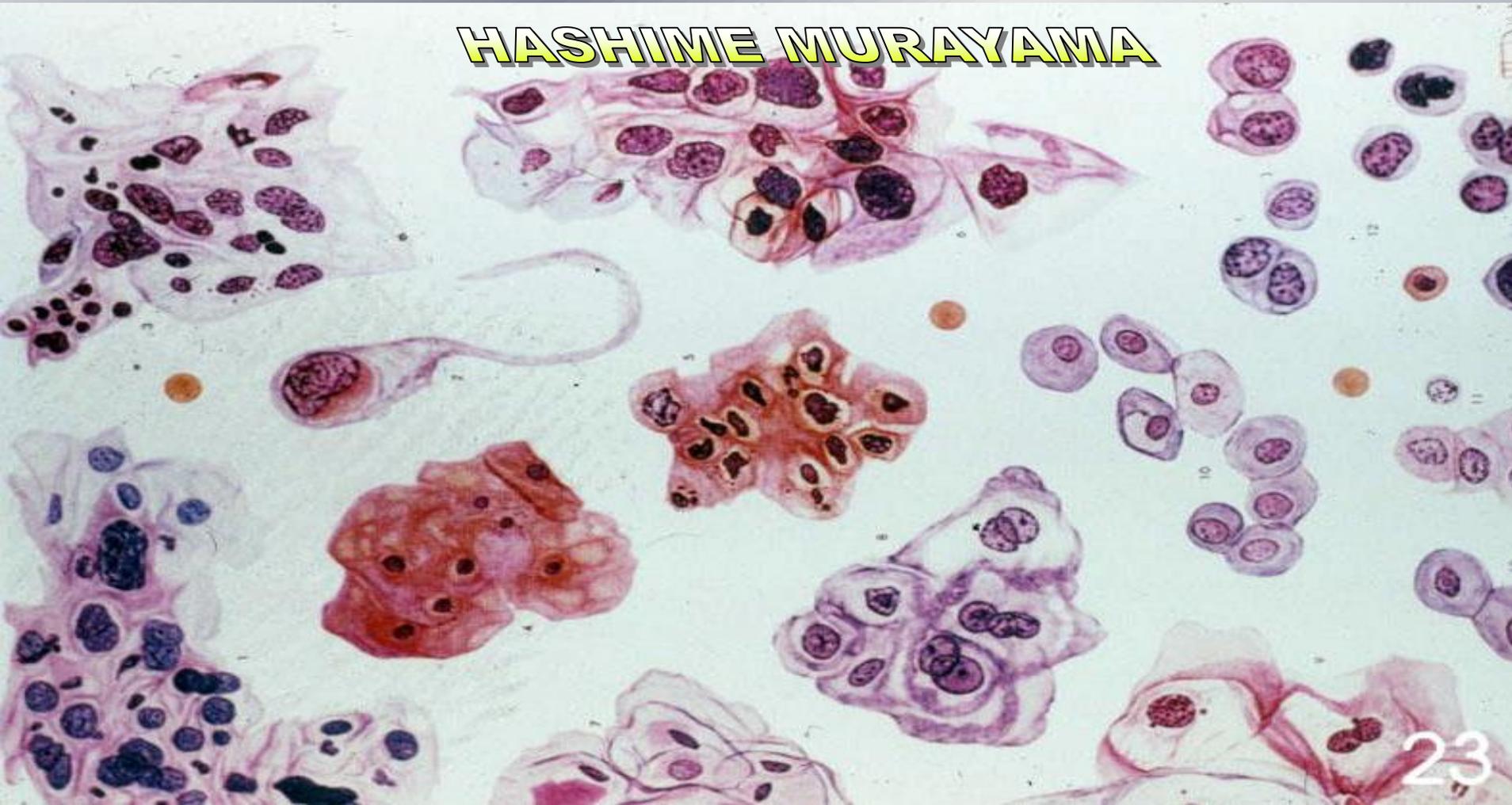
**Hallazgos sospechosos de invasión**



# Atlas de Citologia Exfoliativa

*Cambridge, Massachusetts, 1954*

**HASHIME MURAYAMA**



# Lesión intraepitelial escamosa

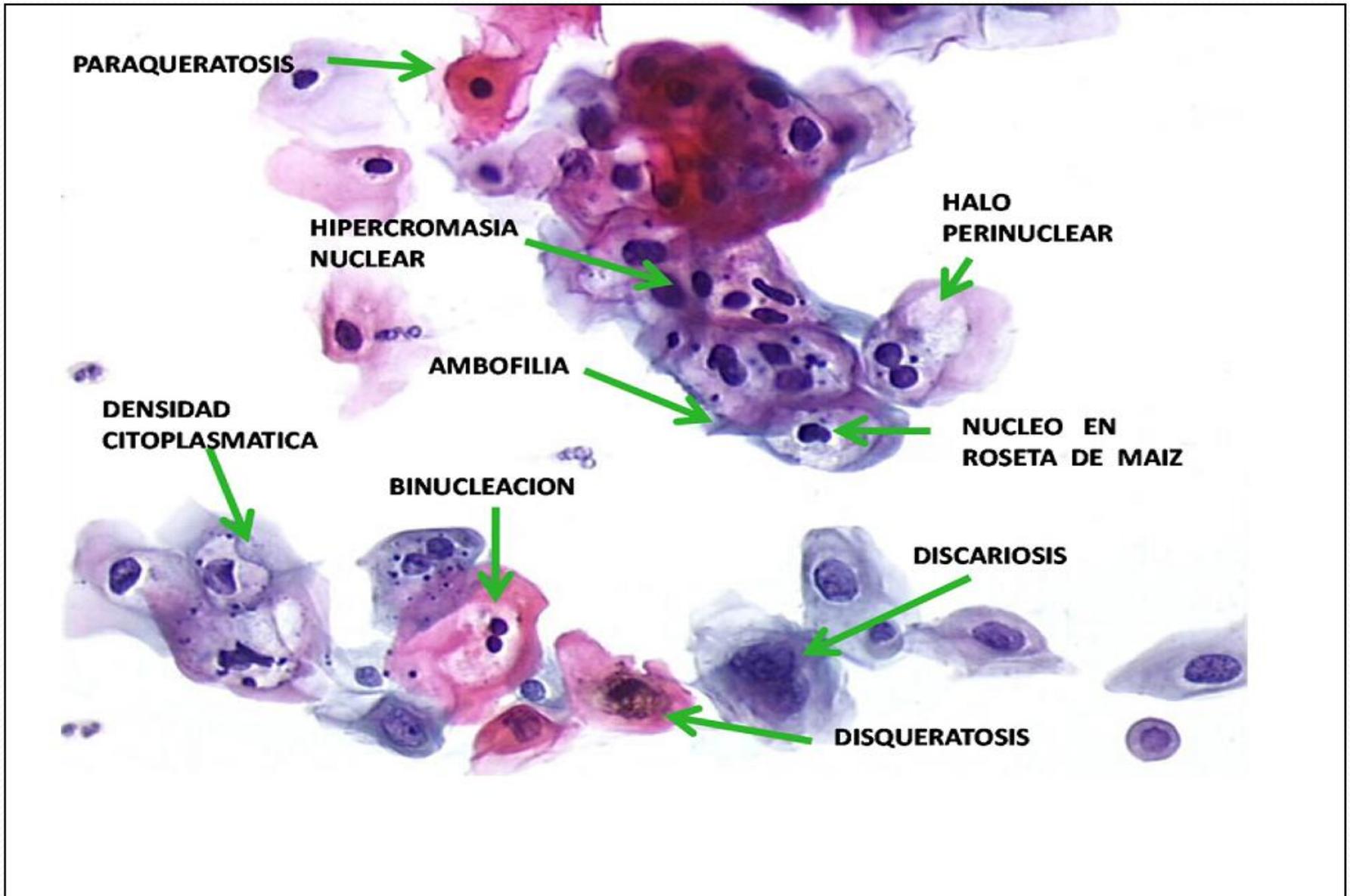
Bajo Grado: CIN-I/HPV



# **CORRELACION DE CAMBIOS CITOMORFOLOGICOS CON LAS ALTERACIONES MOLECULARES**

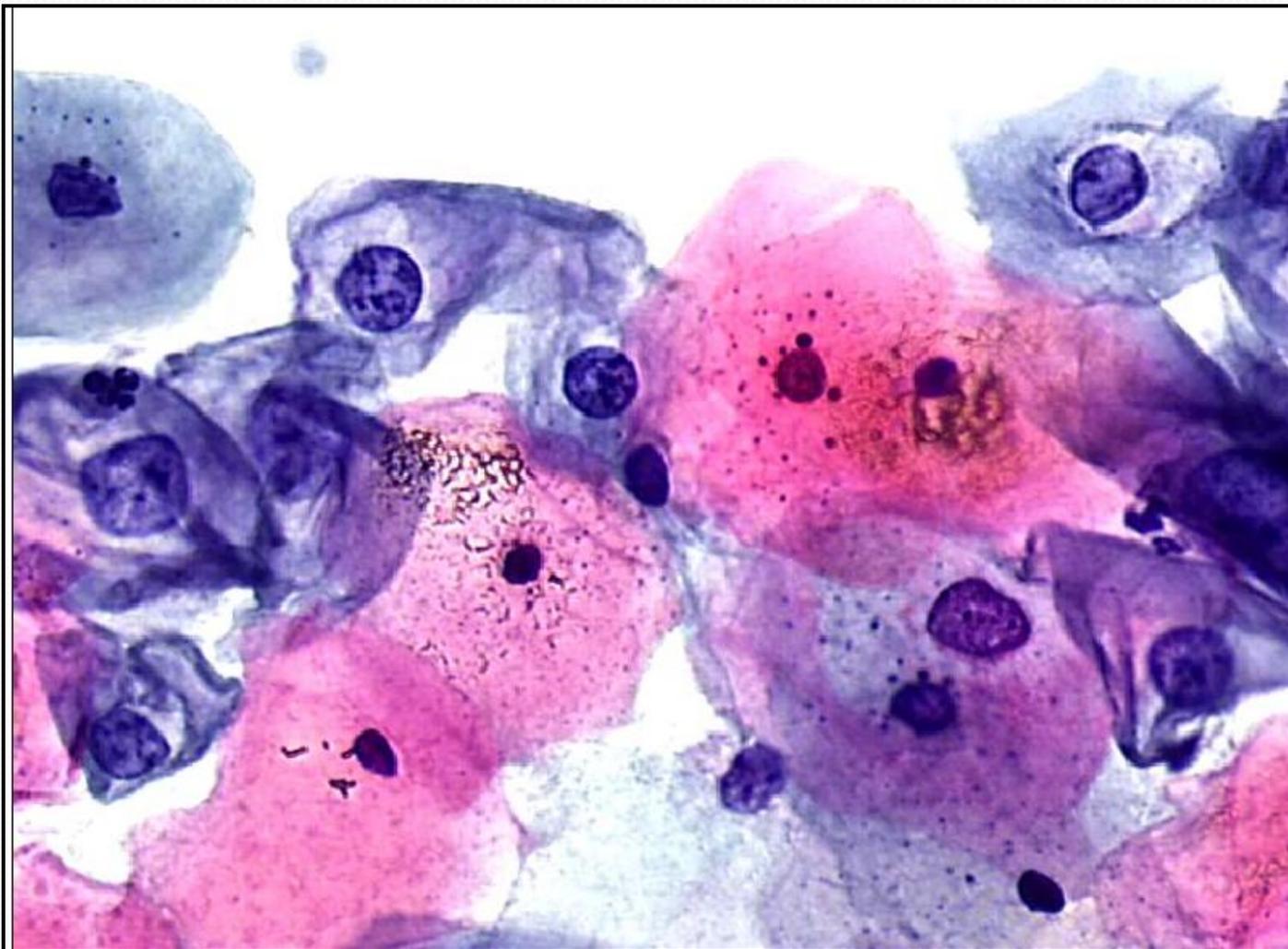
- 
- **Crecimiento nuclear e hipercromasia – Síntesis del ADN del huésped mediada por la activación de los genes virales E6/E7.**
- **Aumento en la relación núcleo citoplasma – Síntesis anormal del ADN del huésped mediada por E6/E7.**
- **Halos para nucleares – Forma anormal de citoqueratina regulada por la expresión del gen E4 del PVH.**

# Citomorfoloía de la lesión de bajo grado



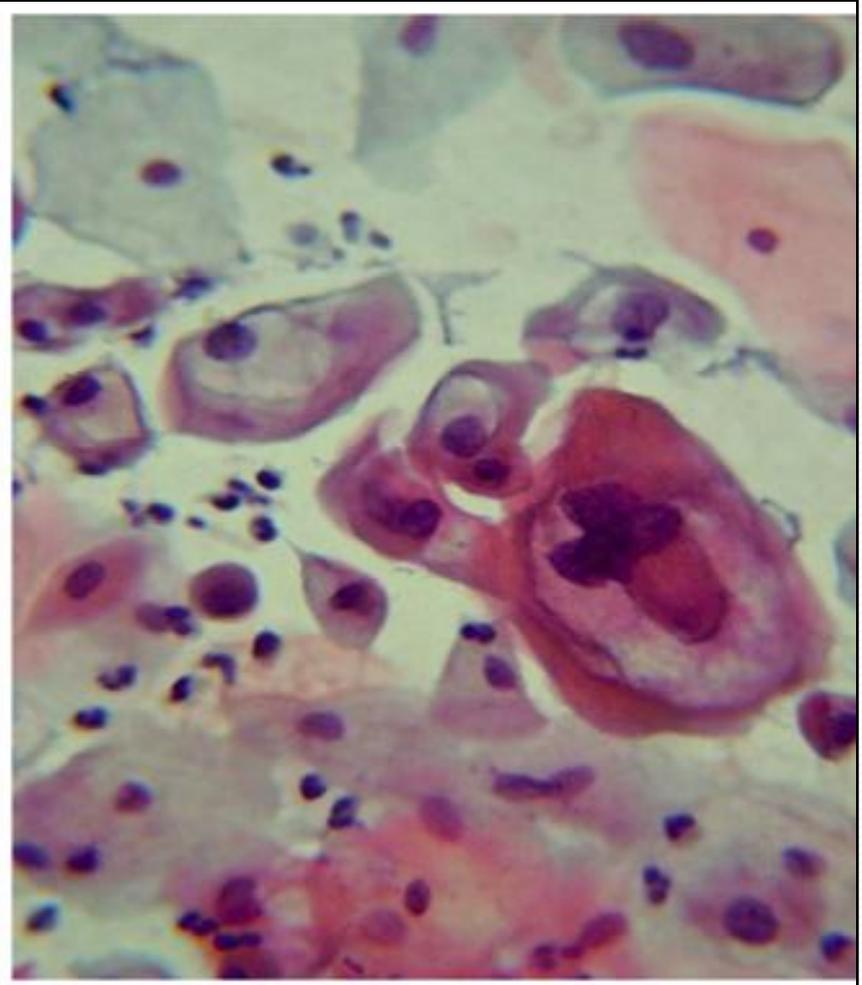
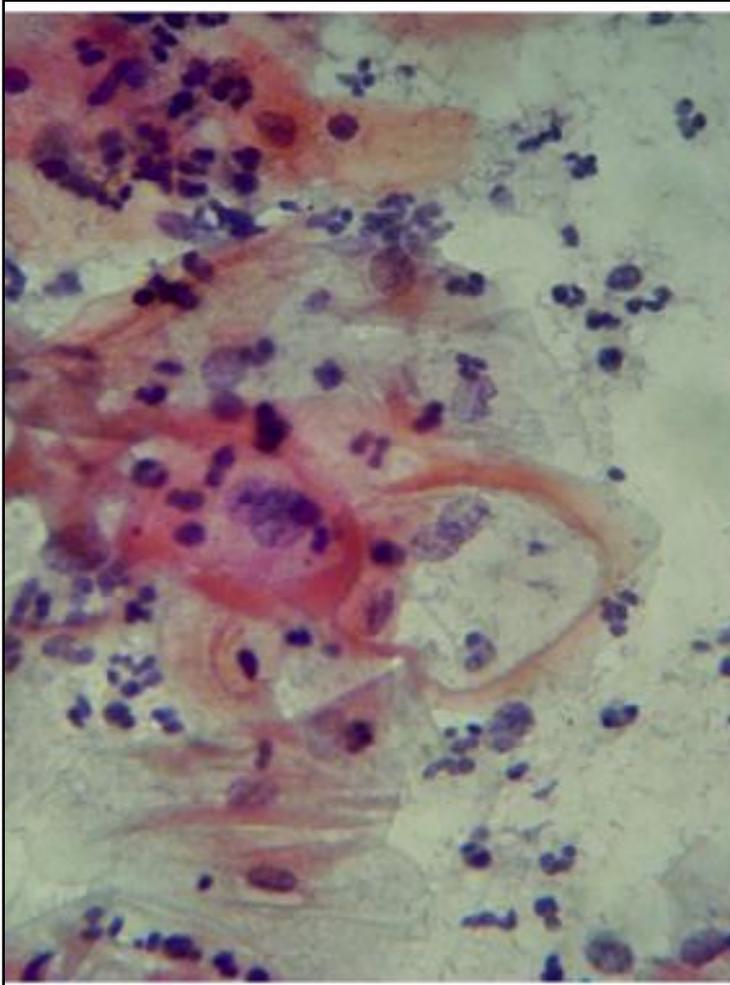
# Lesión intraepitelial escamosa

Bajo Grado: CIN-I/HPV



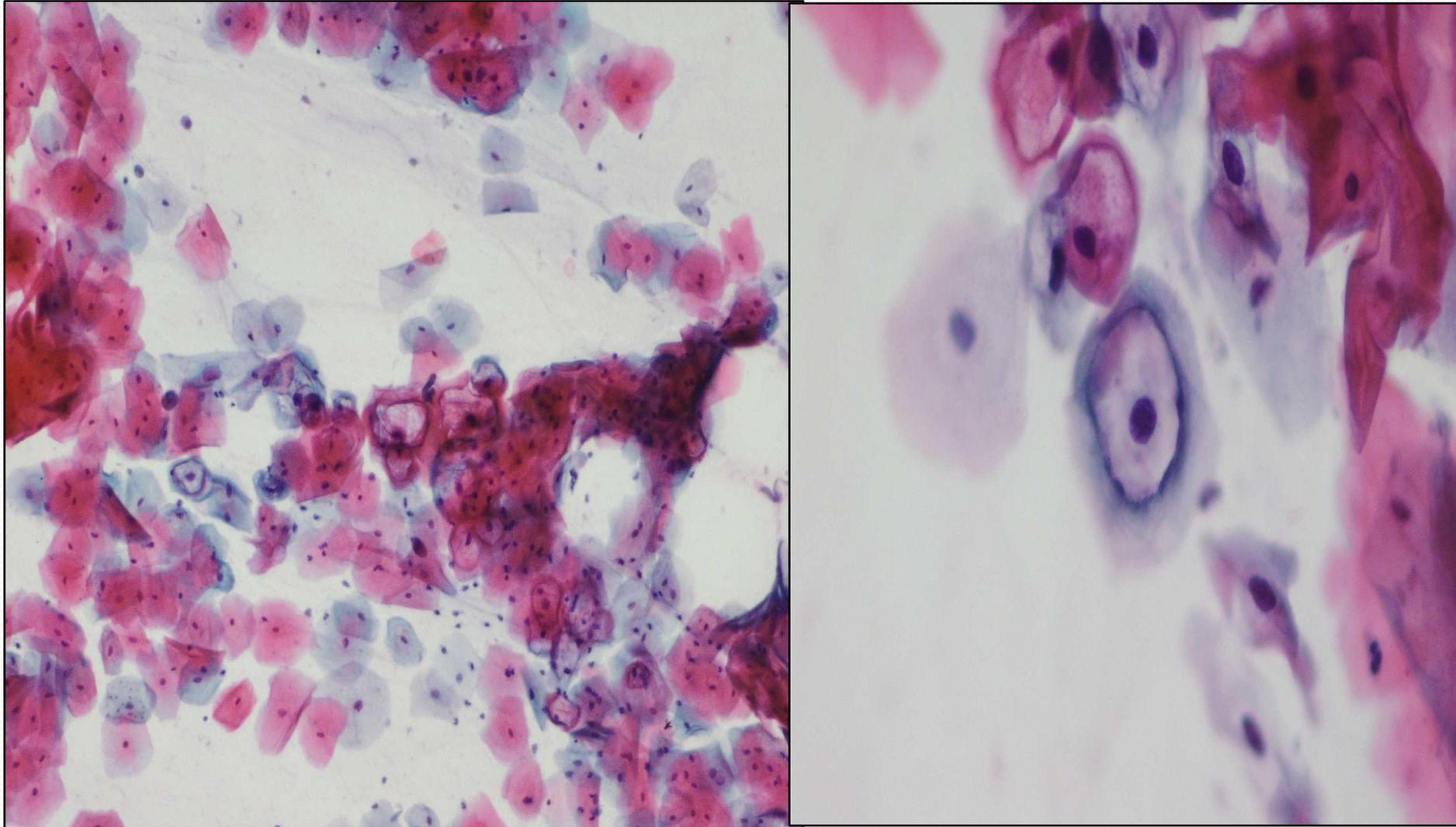
# Lesión intraepitelial escamosa

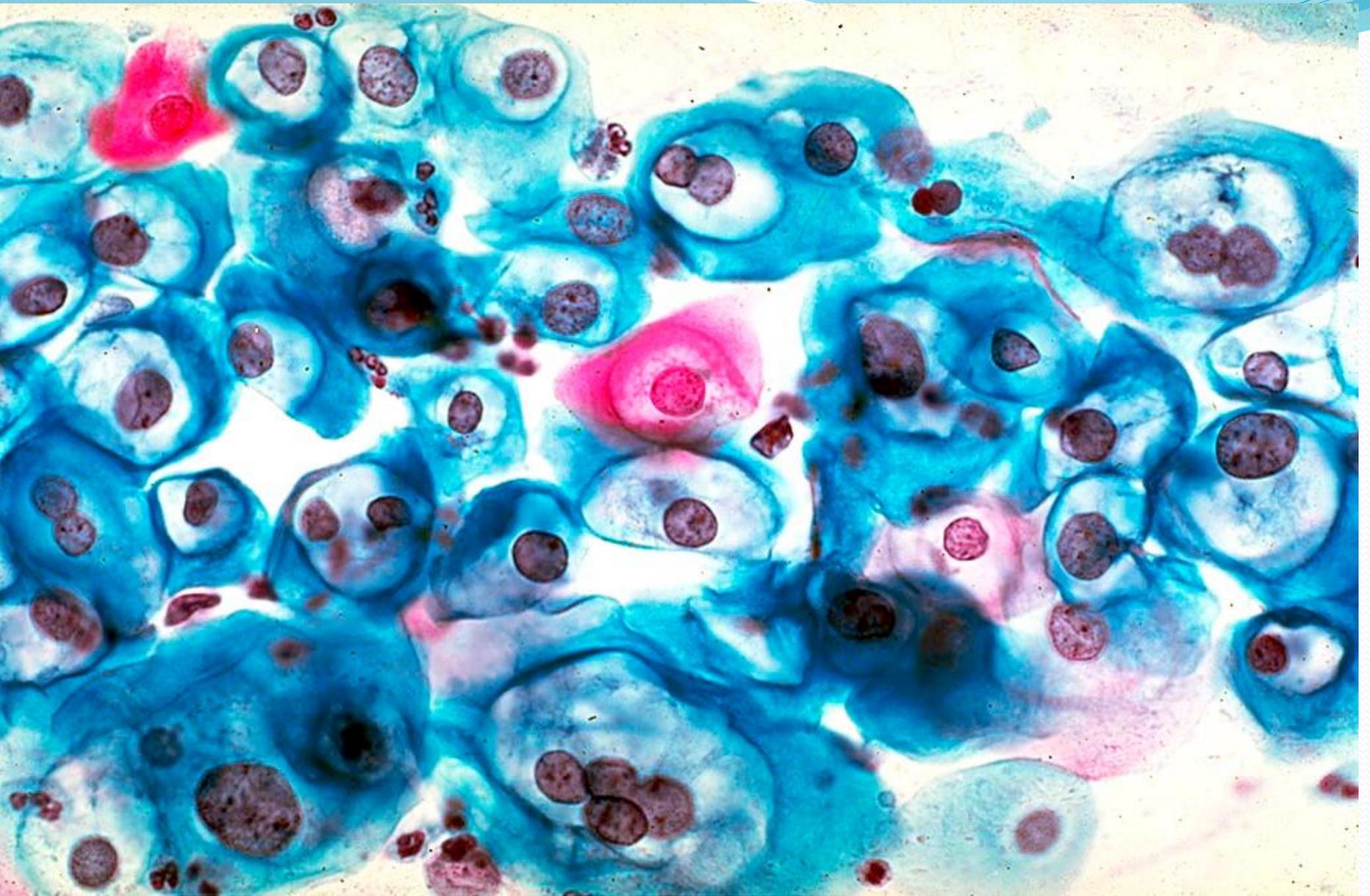
Bajo Grado: CIN-I/HPV

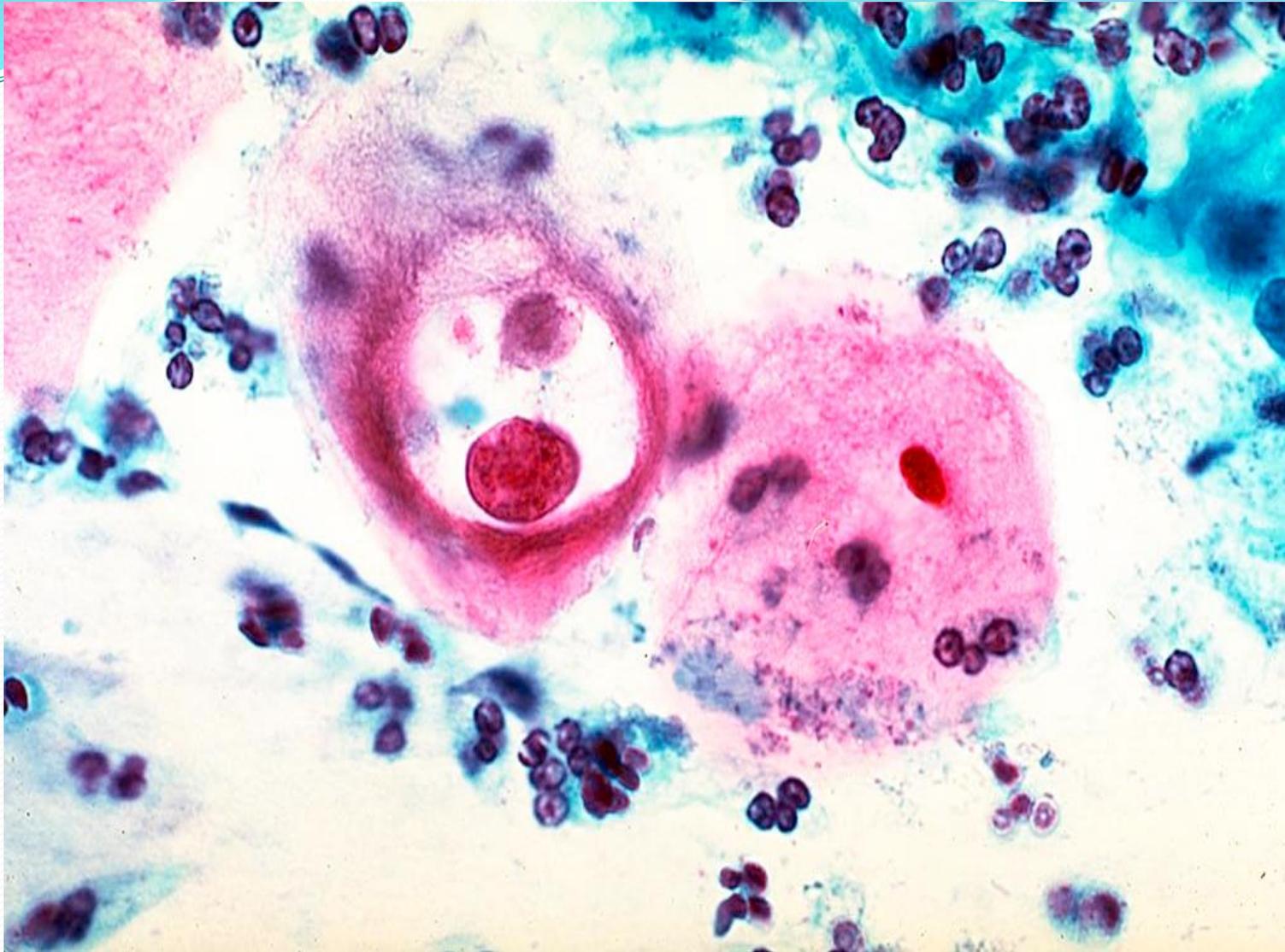


# Lesión intraepitelial escamosa

Bajo Grado: CIN-I/HPV

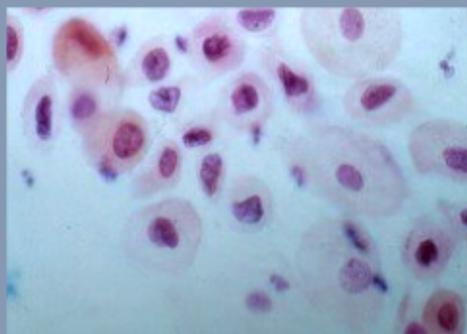






# Hitos en el Screening del Cáncer de Cérvix

Meisels and Fortin 1976  
 Purola and Savia 1977  
 Coilocito / Efecto citopatico HPV

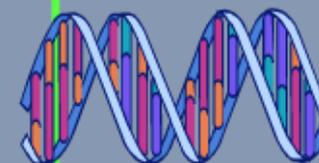


Dürst et al. 1983

VHP- 99,7% Cánceres de Cérvix<sup>1</sup>

LBC: Citología líquida  
 ThinPrep® SurePath®

Revisión de las pautas de screening



P16 CINTec  
 Cervatec p16 ELISA  
 L1Ag Cytoactiv  
 ONCOTEC mRNA E6/E7  
 Screening 1º basado en DNA HPV

Test de Papanicolau

PCR

1990s LBC

2000s

1949

Prevención Secundaria  
 Prog. Base Poblacional  
 Finlandia 1963-2008

1980

1996

1999

2003

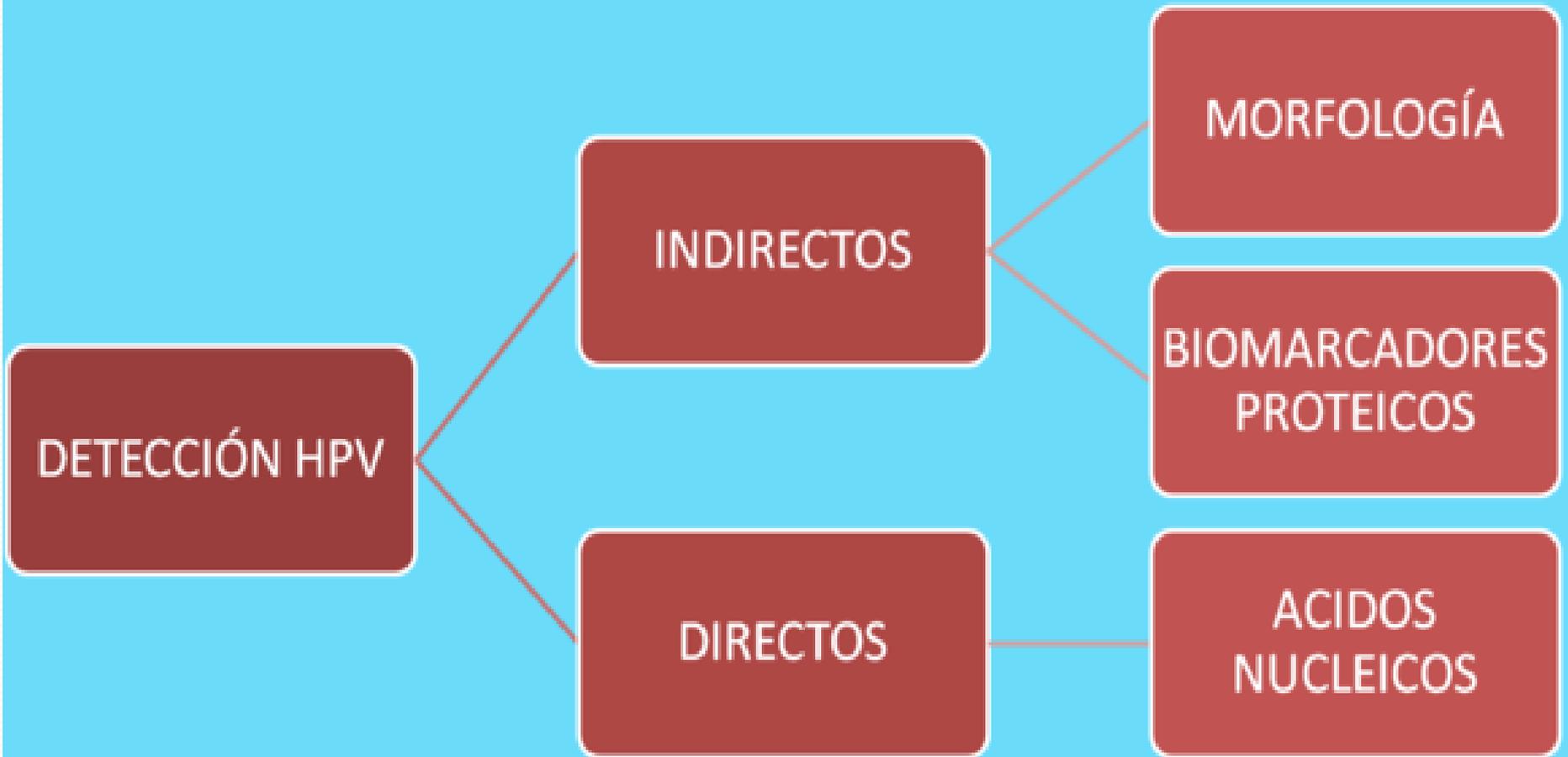
2008

HC-2 / H Ventana  
 Amplicor\* Roche  
 DNA Invader\* WD

PREVENCIÓN PRIMARIA  
 ESCENARIO POSTVACUNAL

<sup>1</sup>Walboomers et al., *Journal of Pathology* 189:12-19,1999 (Modificado)

# Métodos de detección de HPV



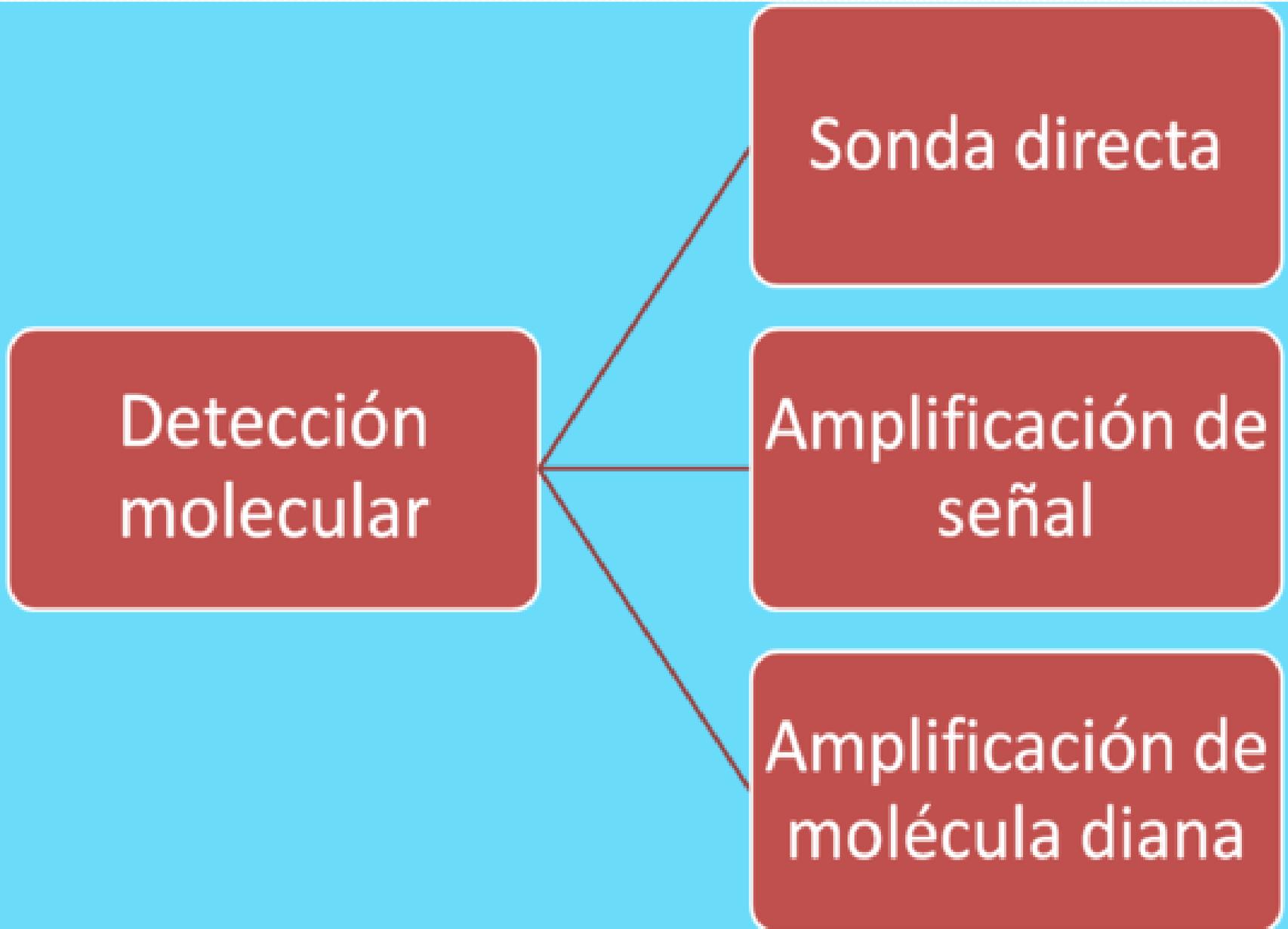
# Métodos de detección de HPV.(1) MORFOLOGÍA

## LIMITACIONES:

1. Sensibilidad para H-SIL 60-80%.
2. Errores en el muestreo e interpretación.
3. Dificultad de obtener células glandulares atípicas.
4. Falsos positivos 5-50%.
5. Falsos negativos 30%

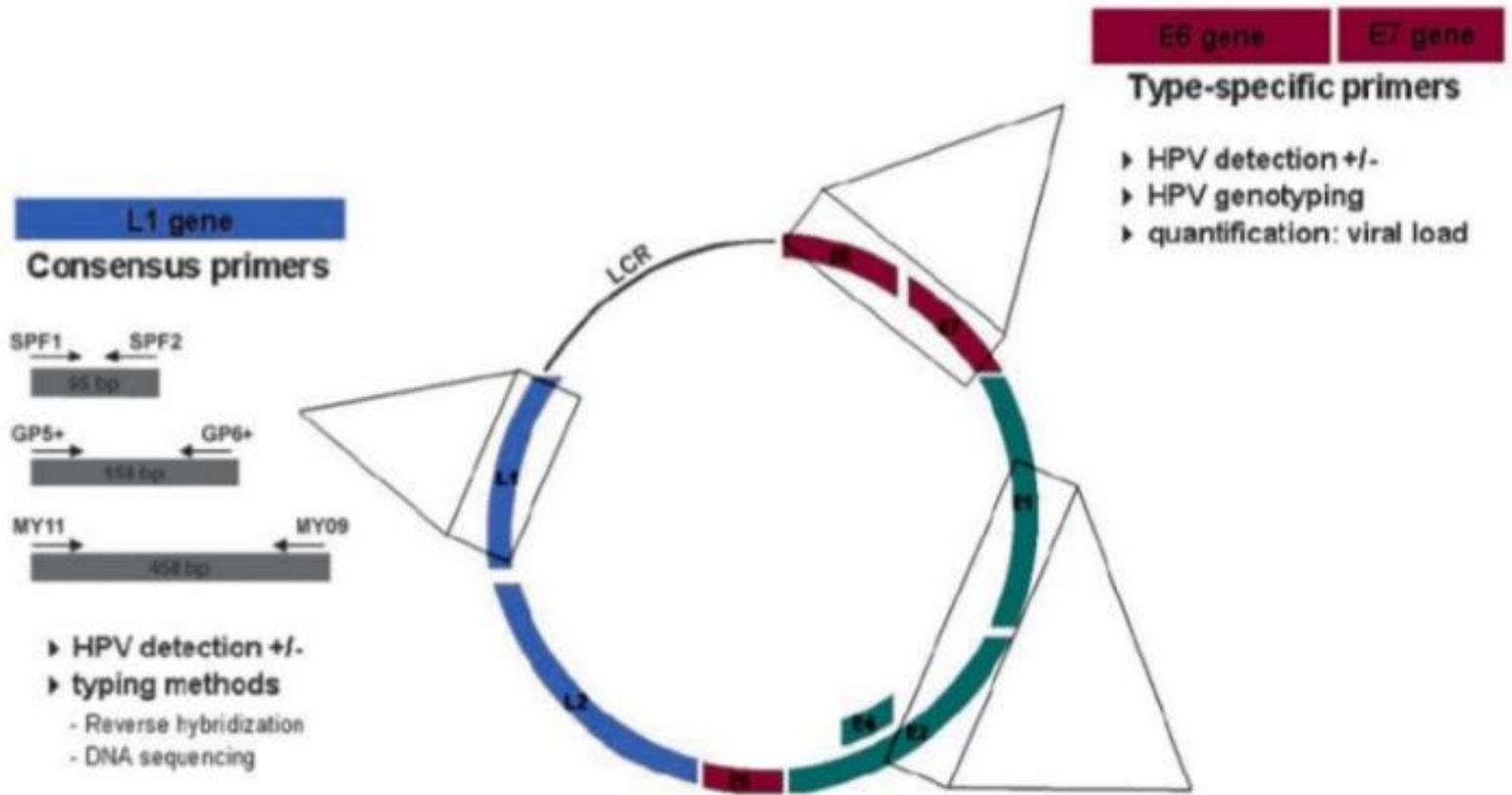


## Métodos de detección de HPV. (3) ÁCIDOS NUCLEICOS



# Técnicas Amplificação

## PCR Assays



**Integration HPV in human genome = loss E2 gene**

▶ quantification: HPV integration

# Principios usados en las técnicas mas comunes de detección del HPV

**1- Hibridación in situ (ISH): (Sonda directa) Hibridación de DNA** Disponible en prueba cocktail. ( Comercial)

**2- Hibridación seguida de “amplificación de la señal”**

Hybrid Capture 2 (HC2 R ,Qiagen): RNA probe Cocktail. (Comercial).

Invader Technology: Third Wave invader HPV test. ( Comercial).

**3- PCR de amplio espectro: “Amplificación de DNA con primers**

**consenso”** o formato múltiplex ( Disponibles comercialmente)

Real time HR-HPV ( Abot)

AMPLICOR R ( Roche)

**4- PCR tipo específicas: Linear Array / Secuenciación**

# Estudio Molecular PVH



## MUESTRAS

- Células cervicales (escobillados)
- Tejidos (biopsias).

## PCR

Extracción  
ADN

- Amplificar L1 y posterior RFLP.
- Consensus primers : **Myo9/My11.**
- Enzima de restricción: RSA I
- Control Positivo.

Amplicon

## ELECTROFORESIS EN GEL DE AGAROSA

- Electroforesis horizontal
- Ladder de 100 pb
- Gel de agarosa
- Sybersafe

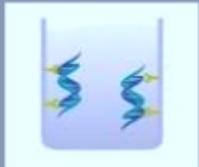
# Método de captura de híbrido (HC2)



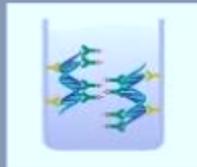
- DESNATURALIZACIÓN



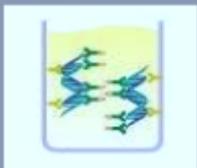
- HIBRIDACIÓN CON SONDAS ARN DE ALTO Y BAJO RIESGO



- CAPTURA DEL HÍBRIDO ADN/ARN MEDIANTE ANTICUERPOS ANTI-ADN/ARN



- FIJACIÓN AL HÍBRIDO DE ANTICUERPOS ANTI-ADN/ARN MARCADOS CON FOSFATASA ALCALINA



- DETECCIÓN DE LA ENZIMA FIJADA MEDIANTE SUSTRATO QUIMIOLUMINISCENTE

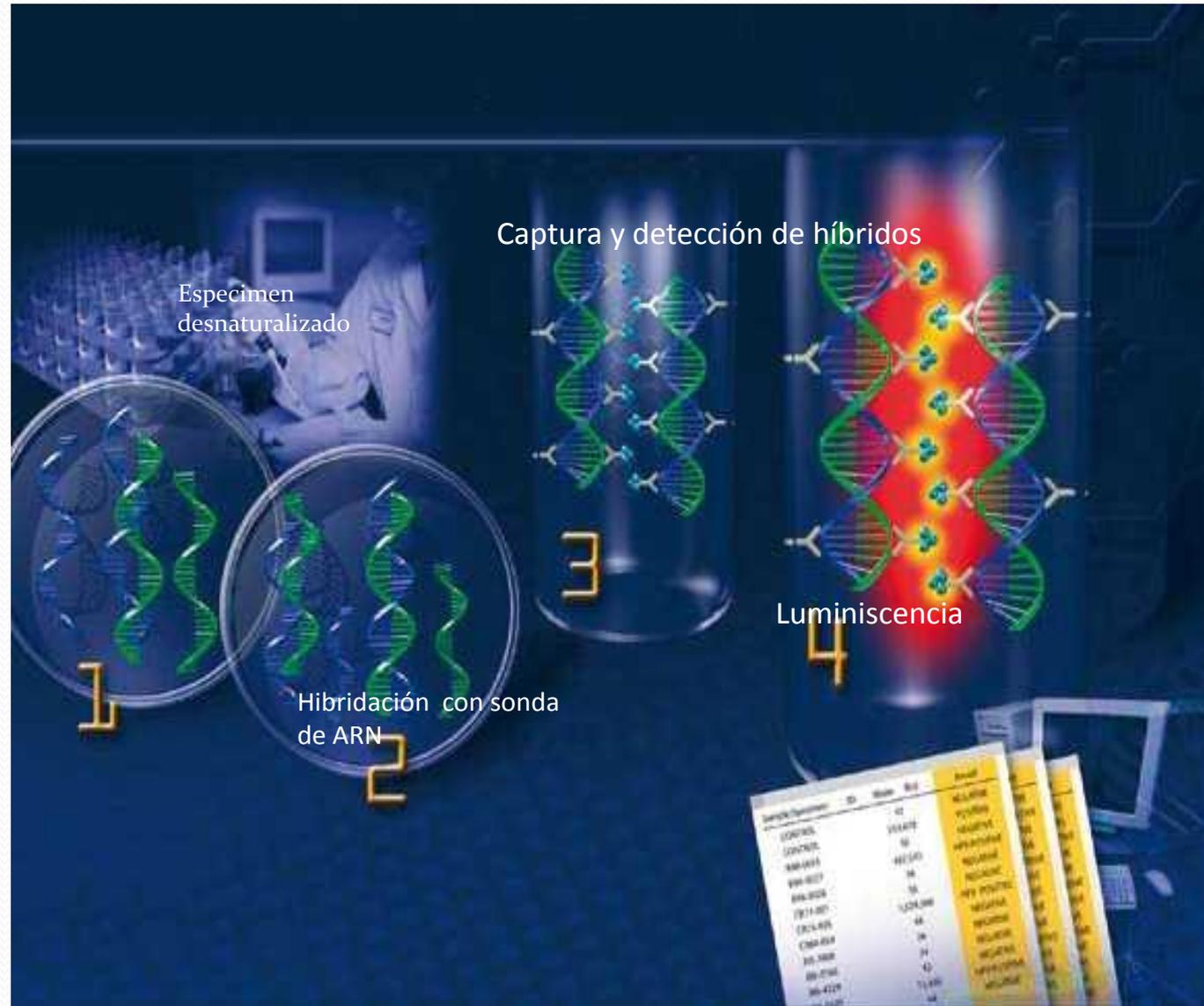
# Métodos de detección de HPV. (3) ÁCIDOS NUCLEICOS

- 2. **Amplificación de señal:**

**Digene Hybrid Capture® (HC2)**  
)

“Captura de híbridos”

(inmunoensayo)



# TEST COBAS PVH

- El sistema Cobas 4800 = cobas x 480 + cobas z 480.
- Es un test cualitativo para la detección de 14 tipos de PVH de AR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68).
- En una sola Rx identifica los tipos 16 y 18 (**tipifica**) y detecta el resto de tipos de PVH AR (coctel de 12).
- La detección e identificación se basa en la técnica de Real Time PCR.

**cobas x 480  
instrument**  
Extrac.  
automatizada de  
Ac. Nucléicos



# TEST COBAS PVH

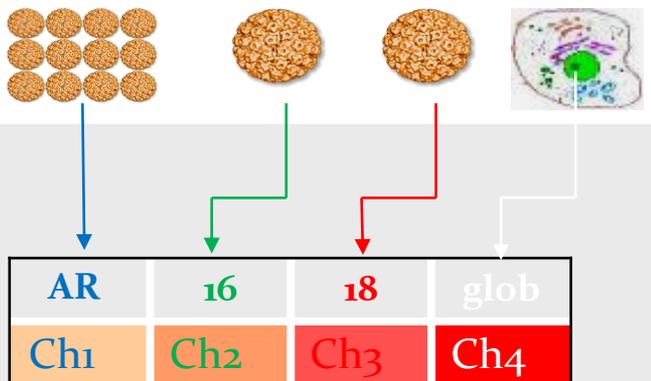
- Multiplex PCR en Tiempo Real.
- Utiliza 4 canales y sondas Taqman.
- Control de contaminación mediante sistema Amperasa (N-Uracilglicosilasa).

31, 33, 35, 39, 45,  
51, 52, 56, 58, 59,  
66, 68

**Panel Alto  
Riesgo**

**PVH  
16**

**PVH  
18**



**PVH**

11-Nov-2011 11:00 AM  
User Name: Labmanager

Run ID	Run Name	Flags	Accepted	Accepted On
64d9011-dd2	12-Aug-2011 12:47 PM		✓	8/12/2011 5:41:20
02b30601-a41	12-Aug-2011 12:59 PM		✓	8/12/2011 5:41:20
3769bcef-21b	12-Aug-2011 01:00 PM		✓	8/12/2011 5:41:20
8096c98-1d1	12-Aug-2011 01:14 PM		✓	8/12/2011 5:41:20
880691ee-7b7	12-Aug-2011 01:16 PM		✓	8/12/2011 5:41:20
24ede83f-854	02-Sep-2011 01:24 PM		✓	8/12/2011 5:41:20
6d03c057-0d4	02-Sep-2011 03:18 PM		✓	8/12/2011 5:41:20
248994e-820	05-Sep-2011 12:47 PM		✓	8/12/2011 5:41:20
d4409932-e58	05-Sep-2011 12:53 PM		✓	8/12/2011 5:41:20
b477ad8b-57d	02-Sep-2011 12:40 PM		✓	8/12/2011 5:41:20
08396d47-6ac	02-Sep-2011 12:58 PM		✓	8/12/2011 5:41:20
903f8bce-e6ff	02-Sep-2011 01:21 PM		✓	8/12/2011 5:41:20
09174b39-17d	27-Jul-2011 03:14 AM		✓	8/12/2011 5:41:20
f8e9947b-074	27-Jul-2011 03:14 PM		✓	8/12/2011 5:41:20
0b458357-dfc	05-Sep-2011 01:05 PM		✓	8/12/2011 5:41:20
2926f18-40b	06-Sep-2011 10:00 AM		✓	8/12/2011 5:41:20
34048d4f-m6d	06-Sep-2011 10:04 AM		✓	8/12/2011 5:41:20
6b063978-125	08-Sep-2011 10:47 AM		✓	8/12/2011 5:41:20
91e33b94-bbe	07-Oct-2011 11:04 AM		✓	8/12/2011 5:41:20
975cc5c8-b20	07-Nov-2011 10:39 AM		✓	8/12/2011 5:41:20
80a7ef68-8dc	07-Nov-2011 10:55 AM		✓	8/12/2011 5:41:20

Sam.	Test Result	Flags	Accepted	Accepted On
0000001	Other HR HPV NEG, HPV18 NEG, HPV18 NEG		✓	8/12/2011 5:41:20
0000002	Other HR HPV NEG, HPV18 NEG, HPV18 NEG		✓	8/12/2011 5:41:20
0000003	Failed	X4	✓	8/12/2011 5:41:20
0000004	Other HR HPV NEG, HPV18 NEG, HPV18 NEG		✓	8/12/2011 5:41:20
0000005	Other HR HPV NEG, HPV18 NEG, HPV18 NEG		✓	8/12/2011 5:41:20
0000006	Other HR HPV NEG, HPV18 NEG, HPV18 NEG		✓	8/12/2011 5:41:20
0000007	Other HR HPV NEG, HPV18 NEG, HPV18 NEG		✓	8/12/2011 5:41:20
0000008	Other HR HPV POS, HPV18 POS, HPV18 POS		✓	8/12/2011 5:41:20
0000009	Other HR HPV NEG, HPV18 NEG, HPV18 NEG		✓	8/12/2011 5:41:20
0000010	Other HR HPV NEG, HPV18 NEG, HPV18 NEG		✓	8/12/2011 5:41:20
0000011	Failed	X4	✓	8/12/2011 5:41:20
0000012	Other HR HPV POS, HPV18 NEG, HPV18 NEG		✓	8/12/2011 5:41:20
0000013	Other HR HPV NEG, HPV18 POS, HPV18 NEG		✓	8/12/2011 5:41:20
0000014	Other HR HPV NEG, HPV18 NEG, HPV18 NEG		✓	8/12/2011 5:41:20
0000015	Other HR HPV NEG, HPV18 NEG, HPV18 NEG		✓	8/12/2011 5:41:20
0000016	Failed	X4	✓	8/12/2011 5:41:20
0000017	Failed	X4	✓	8/12/2011 5:41:20
0000018	Other HR HPV NEG, HPV18 POS, HPV18 NEG		✓	8/12/2011 5:41:20

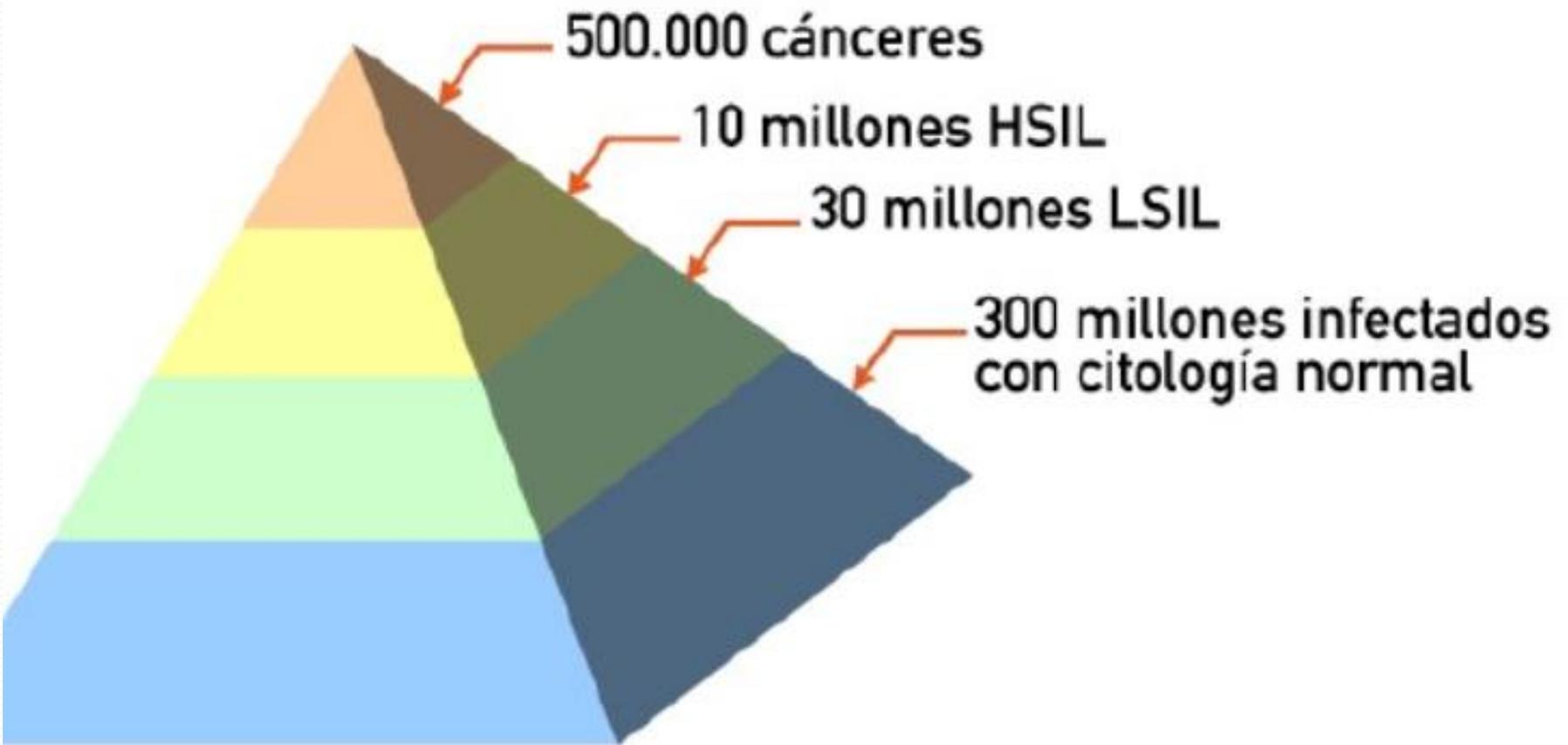
Requested Result	Other HR H.	HPV-16	HPV-18	HR HPV	BG
HPV High Risk Panel + Genotyping	25.0	30.4	25.5		27.2

# Manejo de resultados citológicos anormales con ADN de HPV

- Existen seis áreas en donde los exámenes de ADN de HPV poseen un potencial:
  1. Mujeres con ASCUS
  2. Mujeres post – menopáusicas con LSIL
  3. Seguimiento de adolescentes con LSIL
  4. Seguimiento post colposcopía
  5. Seguimiento post tratamiento de NIC 2 o 3.
  5. Tamizaje de cáncer primario de cérvix conjuntamente con papanicolao.

# HPV EN CUELLO UTERINO

(casos nuevos s/año, en el mundo)



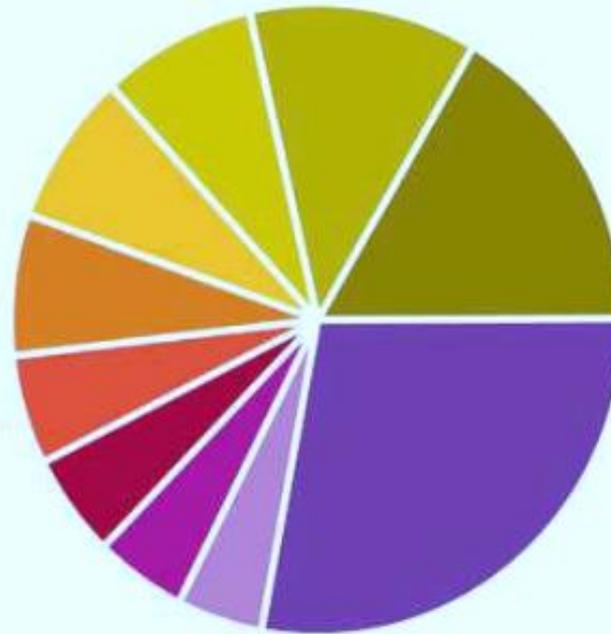
# EPIDEMIOLOGIA

- Según la OMS: el CaCu es la segunda mayor causa de mortalidad femenina por cáncer en todo el mundo, con unas 300.00 muertes al año.

FIGURA 1\*

MUERTE EN MUJERES POR CÁNCER EN MÉXICO PARA EL AÑO 2002

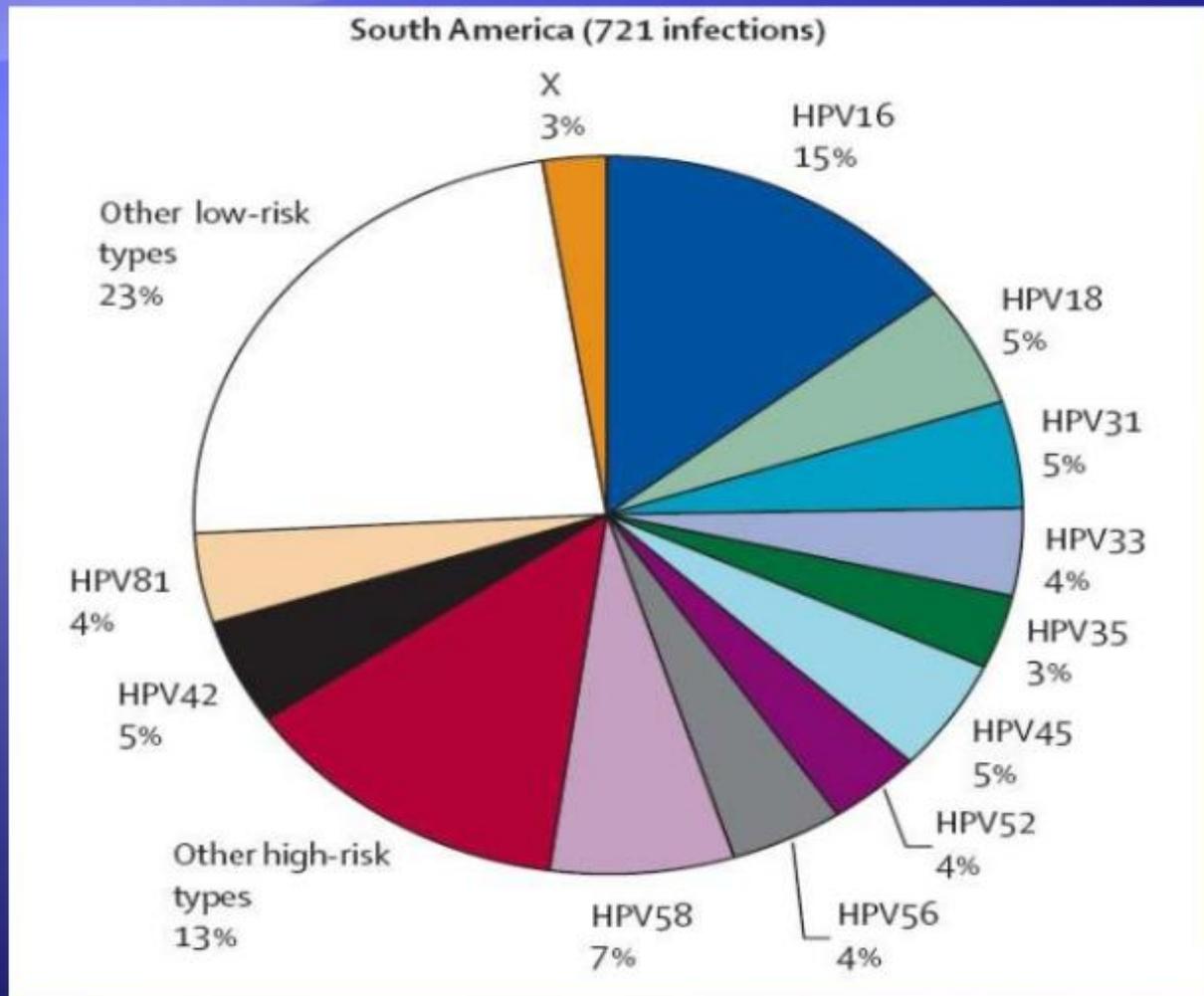
5777 (16.6%)	●	Cérvix y Útero
4310 (12.4%)	●	Seno
2854 (8.2%)	●	Estómago
2719 (7.8%)	●	Hígado
2517 (7.4%)	●	Pulmón
1799 (5.2%)	●	Páncreas
1772 (5.1%)	●	Leucemia
1615 (4.6%)	●	Colon y Recto
1446 (4.2%)	●	Ovario, etc.
9913 (28.5%)	●	Otros



Mortalidad en mujeres con cáncer en México para el año 2002. El 16.6 % de los casos, fueron decesos por cáncer cervicouterino (2). Esta enfermedad fue la primera causa de muerte entre las mujeres mexicanas con cáncer;

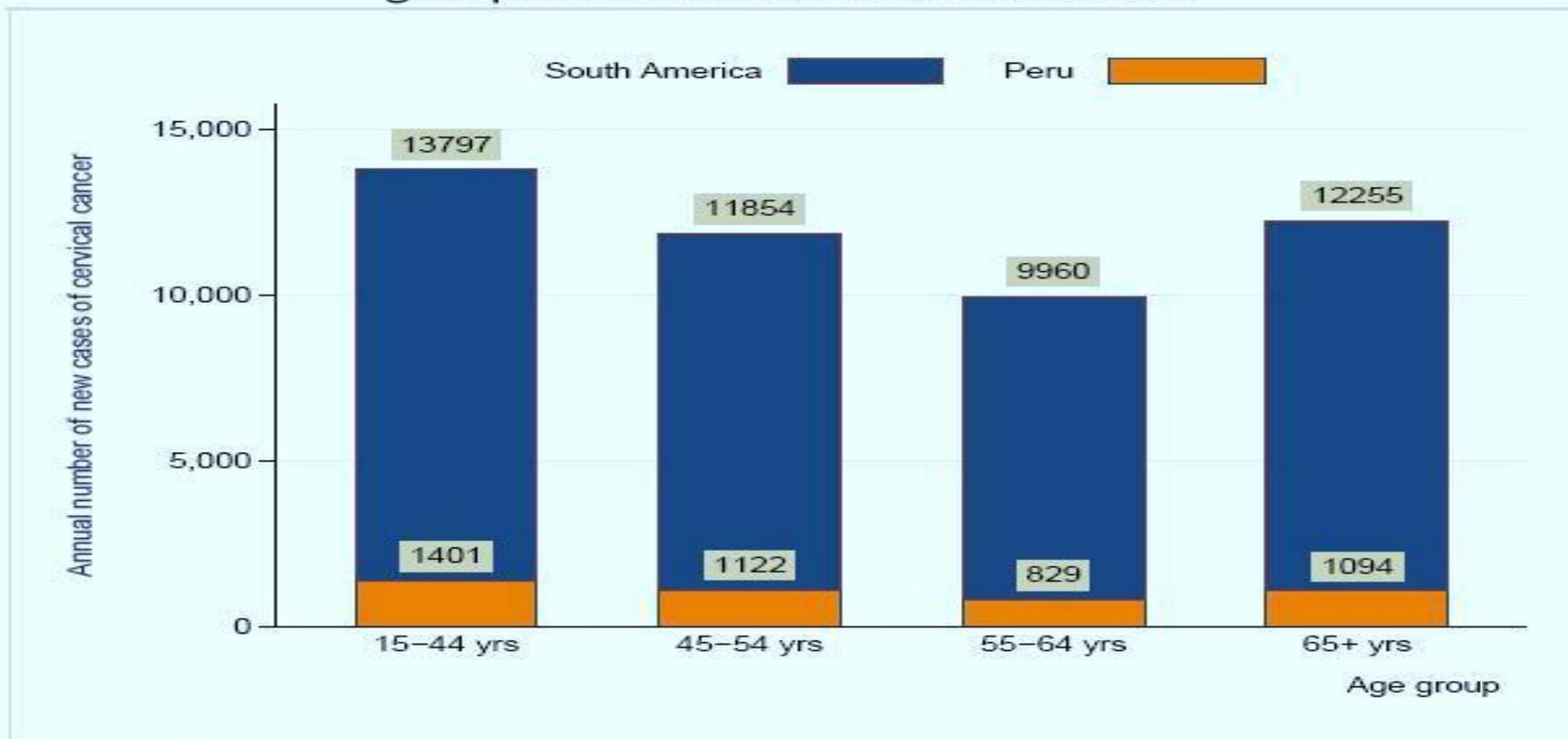
Fuente:  
<http://www-dep.iarc.fr>  
GLOBOCAN 2002  
2002, IARC

# TIPOS ESPECIFICOS DE HPV PREVALENTES EN AMERICA DEL SUR



# PERU

Figure 9: Annual number of new cases of cervical cancer by age group in Peru and South America



Data sources:

IARC, Globocan 2008. Age-specific data from GLOBOCAN 2008 were obtained from IARC, personal communication. For specific estimation methodology refer to [http://globocan.iarc.fr/DataSource\\_and\\_methods.asp](http://globocan.iarc.fr/DataSource_and_methods.asp).



World Health  
Organization



ICO

Institut Català d'Oncologia

# VACUNAS

- Compuestas por proteínas L1-PVH en forma de partículas no infecciosas similares al virus producidas por tecnología ADN recombinante
- GARDASIL (MSD): PVH-6,11,16,18
- CERVARIX (GSK) : PVH-16,18





# GRACIAS































































































