

11. Muñoz, N., Correa, P., Cuello, C. y Duque, E.: Histologic types of gastric carcinoma in high-and low-risk areas. *Inst J Cancer* 8: 809-818, 1968.
12. Correa, P., Sasano, N., Stemmermann, G. N. y Haenszel, W.: Pathology of gastric carcinoma in Japanese populations: comparisons between Miyagi prefecture, Japan, and Hawaii. *J Nat Cancer Inst* 51: 1449-1459, 1973.
13. Muñoz, N. y Asvall, J.: Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in Norway. *Int J Cancer* 8: 114-158, 1971.
14. Muñoz, N. y Connelly, R.: Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in the United States. *Int J Cancer* 8: 158-164, 1971.
15. Haenszel, W. y Segi, W.: *Stomach cancer among the Japanese: In UICC Monograph Series, Vol. 10, Berlin, Springer-Verlag 1967, pp. 55-63.*
16. Bohne, C., Hertz, P. H. y Klerks, J. V.: Morphology of the stomach and gastric secretion in Malays and Chinese and the different incidence of gastric ulcer and cancer in these races. *Amer J Cancer* 33: 265-279, 1938.
17. Nagayo, T. y Komagoe, T.: Histological studies of gastric mucosal cancer with special reference to relationship of histological pictures between the mucosal cancer and the cancer-bearing gastric mucosa. *Gann* 52: 109-119, 1961.
18. Imai, T., Kubo, T. y Watanabe, H.: Chronic gastritis in Japanese with reference to high incidence of gastric carcinoma. *J Nat Cancer Inst* 47: 179-196, 1971.
19. Muñoz, N. y Matko, I.: Histologic types of gastric carcinoma and its relationship with intestinal metaplasia. *Recent Results in Cancer Research* 39: 99-105, 1972.
20. Correa, P., Cuello, C., Duque, E., Burbano, L. C., García, F. T., Bolaños, O., Brown, Ch. y Haenszel, W.: Gastric Cancer in Colombia. III Natural History of Precursor Lesions. *J Natl Cancer Inst* 57: 1027-1035, 1976.

CANCER DEL CERVIX UTERINO Y VIRUS DEL HERPES GENITAL¹

I. ESTUDIO SEROEPIDEMIOLOGICO

Ney Guzmán, M. D.,² Pelayo Correa, M. D.³ y Carlos Cuello, M. D.³

EXTRACTO

Se determinó la presencia de anticuerpos contra el virus del herpes genital (AVHG) en los sueros de 74 pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma epinocelular del cérvix uterino. Los casos se aparearon por edad, raza y nivel socioeconómico, con 99 controles, seleccionados en la consulta externa y otros servicios del Hospital Universitario del Valle en Cali, Colombia. Se utilizó el método de microneutralización para la prueba. Entre los casos de cáncer 37.8% mostraron positividad para AVHG contra 44.4% del grupo control. La diferencia no fue estadísticamente significativa. Los análisis de los porcentajes de positividad para AVHG, con algunas de las variables de comportamiento sexual, tanto en los casos como en los controles, señalan la alta prevalencia de la infección herpética en la comunidad. Los datos no respaldan una asociación de causa efecto entre el virus del herpes genital y el cáncer del cérvix uterino.

INTRODUCCION

El cáncer del cérvix uterino es un problema de Salud Pública en Cali.¹ Desde 1966, cuando se publicó la primera encuesta sobre morbilidad y mortalidad por cáncer² en varios artículos³⁻⁶ se han estudiado las características epi-

demiológicas más llamativas de esta enfermedad para procurar definir grupos sociales de alto riesgo que permitan establecer programas de descubrimiento temprano del cáncer del cérvix o que provean pistas para su enfoque etiológico. Con esta última finalidad se han hecho 2 tipos de estudios: uno seroepidemiológico de casos y controles, donde se analizaron los anticuerpos contra el virus del herpes genital, Tipo II, (AVHG) y otro para examinar las relaciones seroepidemiológicas con el tipo de estructura histopatológica del tumor. Esta publicación se refiere al primer tema.

MATERIALES Y METODOS

Población estudiada

En los servicios de Consulta Externa, Radioterapia y Hospitalización del Hospital Universitario del Valle, se seleccionaron 74 pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma epinocelular del cérvix uterino. De los 74 casos, 31 (42.0%) estaban recibiendo radioterapia con Rx o asistían a control por tratamiento recibido en los 2 últimos años. El resto eran enfermas nuevas vistas en la consulta externa entre quienes utilizaron los servicios de Ginecología, Medicina Interna o Cirugía, pero algunas se escogieron en las salas de hospitalización. Todas habían acudido a la institución por enfermedad distinta al cáncer del cérvix uterino.

Los casos y sus controles se homologaron por edad (dentro de grupos de 5 años); raza (mestizas y negras) y nivel socioeconómico (ingreso familiar mensual, grado de escolaridad, ocupación, área de la vivienda y posesiones materiales).⁷

1. Investigación auspiciada por el Servicio de Salud Pública, contrato No. PH43-66-907 y la División de Salud de la Universidad del Valle, Cali, Colombia.
 2. Profesor Asociado, Departamento de Medicina Social.
 3. Profesor, Departamento de Patología.

Cuadro 1. Valores Promedios y Anticuerpos contra el Virus del Herpes Genital en Casos de Cáncer del Cérvix Uterino y Controles. Cali, Colombia, 1975

	Edad	Relación sexual	Edad a la primera			AVHG %(+)
			Matrimonio	1er.parto	Embarazos	
CASOS	44.3	17.7	18.4	19.2	8.3	37.8
	± 10.8	± 2.8	± 3.2	± 2.8	± 4.3	
CONTROLES	45.0	19.0	19.5	21.4	6.4	44.4
	± 9.8	± 4.9	± 5.0	± 5.8	± 4.5	
Significancia* estadística	no	si	no	si	si	no

* Diferencia de promedios/error estándar de esta diferencia

Una trabajadora social visitó a cada paciente y a cada control para obtener información respecto a variables del comportamiento sexual, diagnóstico clínico y tratamiento recibido. Uno de los autores (NG) entrevistó 1 de cada 10 mujeres para probar la consistencia de los datos informados por la trabajadora social.

Determinación de AVHG

A cada una de las pacientes y a los controles se les tomó muestras de sangre, cuyos sueros se conservaron a -20°C antes de la prueba, excepto mientras estuvieron en camino a Houston a donde se enviaron en hielo seco para la determinación de anticuerpos por el método de microneutralización descrito por Rawls et al.⁸ Un resultado se consideró positivo si el índice II/I era igual o mayor de 86. Este índice se derivó de la siguiente forma:

$$\frac{\text{Título de Anticuerpos contra Virus Herpes Tipo II}}{\text{Título de Anticuerpos contra Virus Herpes Tipo I}} = 100$$

RESULTADOS

La totalidad de las mujeres (enfermas y controles) pertenecían al estrato socioeconómico bajo. Cada una de las características más llamativas del comportamiento sexual se analizó comparativamente entre casos y controles, incluyendo las pruebas positivas para AVHG. Los resultados fueron los siguientes:

Valores promedios y anticuerpos

En el Cuadro 1 aparecen los promedios y desviaciones estándar de la edad actual, de la edad cuando hubo la primera relación sexual, el matrimonio, el primer parto, el promedio de embarazos y los porcentajes de las pruebas para AVHG positivas. Se puede notar que, en promedio, las pacientes con cáncer iniciaron temprano su vida sexual, tuvieron su primer parto a una edad más temprana y presentaron más embarazos que los controles; diferencias que

fueron estadísticamente significantes. Aunque el porcentaje de positividad para AVHG fue menor en los casos (37.8%) que en los controles (44.4%), no hubo significancia estadística.

Edad y raza

La distribución de los porcentajes de positividad para AVHG según edad y raza, figura en el Cuadro 2. En el grupo de enfermas de cáncer hubo 4 negras contra 7 en los controles; las cifras respectivas para mestizas fueron 70 y 92. La aparente disparidad se debió al criterio de selección que señalaba al menos 1 control por cada caso con la enfermedad.

Con respecto a estas divisiones raciales (negras y mestizas), las cifras relativas de positividad para AVHG fueron 50.0% y 37.1% entre las enfermas, mientras en las mujeres controles fueron 85.7% y 41.3%, respectivamente. Por otra parte no hubo diferencias llamativas en el análisis por grupos de edad, salvo una ligera tendencia a la positividad con el aumento de la edad en los controles.

Cuadro 2. Presencia de anticuerpos contra el Virus del Herpes Genital en Casos y Controles según Edad y Raza, Cali, Colombia, 1975

Edad	Casos de Cáncer			Controles		
	Negros	Mestizos	AVHG+ No. (%)	Negros	Mestizos	AVHG+ No. (%)
20-34	—	13	6 (46.1)	—	9	3 (33.3)
35-49	2	35	13 (35.1)	4	56	26 (43.3)
50-64	2	20	9 (41.0)	3	24	13 (48.1)
65	—	2	0 (0.0)	—	3	2 (66.7)

TODOS	4	70	28	7	92	44
AVHG+	2	26		6	38	
%	50	37.1	37.8	85.7	41.3	44.4
X ²	No significant AVHG (+)					

Cuadro 3. Estado Civil y Presencia de Anticuerpos contra el Virus del Herpes Genital en Casos y Controles. Cali, Colombia, 1975

	Solteras*			Casadas			Viudas y separadas			Unión libre		
	Todas	No.	% (+)	Todas	No.	% (+)	Todas	No.	% (+)	Todas	No.	% (+)
Casos	1	1	—	34	11	(32.4)	31	11	(35.5)	8	5	(62.5)
Controles	3	-	-	44	16	(36.4)	45	24	(53.3)	7	4	(57.1)

* Mujeres con experiencia sexual sin mención de unión estable

Estado civil

En el Cuadro 3 se observa el porcentaje de positividad para AVHG según estado civil en casos y controles. Las categorías de unión libre, viudez/separación y casada mostraron en su orden más positividad para AVHG. Comparativamente las casadas y viudas en el grupo control tuvieron un mayor porcentaje de positividad que los respectivos casos. No hubo diferencias estadísticamente significantes.

Uniones Estables

De las pacientes con cáncer del cérvix uterino 29% habían tenido 2 o más uniones maritales contra 21% en el grupo control (Cuadro 4). En ambos grupos las mujeres que refirieron más de 2 uniones maritales exhibían en las pruebas para AVHG porcentajes de positividad mayores.

Cuadro 4. Frecuencia de Uniones Estables y Presencia de Anticuerpos contra el Virus del Herpes Genital en Casos y Controles. Cali, Colombia, 1975

UNIONES	CASOS			CONTROLES		
	Todas	No.	% (+)	Todas	No.	% (+)
Ninguna	1	1	—	3	—	—
Una	51	17	(33.3)	75	33	(44.0)
Dos	16	8	(50.0)	15	7	(46.7)
Tres	4	2	(50.0)	6	4	(66.7)
+ de tres	2	—	—	—	—	—
TOTAL	74	28	(37.8)	99	44	(44.4)

Frecuencia de relaciones sexuales

No se observaron cifras significantes en cuanto al porcentaje de positividad para AVHG según la frecuencia de coitos por semana (Cuadro 5). Nótese que 47% de los casos (35/74) y 42% de los controles (42/99) refirieron una frecuencia de relaciones sexuales de 1 y menos por semana, siendo el porcentaje de positividad en los controles casi el doble de la observada en los casos (diferencia no significativa).

Otras variables epidemiológicas

En el Cuadro 6 aparecen algunas variables de comportamiento sexual que se han descrito comúnmente en epidemiología de cáncer del cérvix uterino. Nótese que 82% de

Cuadro 5. Frecuencia de Relaciones Sexuales y Presencia de Anticuerpos contra el Virus del Herpes Genital en Casos y Controles. Cali, Colombia, 1975

Frecuencia por semana	CASOS			CONTROLES		
	Todas	No.	% (+)	Todas	No.	% (+)
≥ 7	6	2	(33.3)	11	5	(45.5)
2-3	33	14	(42.4)	44	17	(38.6)
≤ 1	35	12	(34.3)	42	22	(52.4)
Sin dato	—	—	—	2	—	—
TOTAL	74	28	(37.8)	99	44	(44.4)

las mujeres con cáncer (61/74), habían tenido su primer coito a una edad igual o inferior a 20 años, contra 70.0% de mujeres en el grupo control (sin significancia estadística). Los porcentajes de mujeres con cáncer que habían tenido su primer parto a los 20 o menos años de edad, lo mismo que las que referían 2 y más abortos fueron superiores a los porcentajes respectivos en los controles. La diferencia para 4 y más embarazos fue significativa con una $p = 0.05$ (86.0% y 65.0%, respectivamente). Sin embargo, los porcentajes de positividad para AVHG no mostraron diferencias notables en los grupos comparados.

Higiene vaginal y prácticas anticonceptivas

En ambos grupos cifras semejantes, 45%, mencionaron el uso de duchas vaginales como medio anticonceptivo o por indicación médica. La positividad para AVHG fue ligeramente mayor en los controles que en los casos (Cuadro 7). Muy pocas mujeres habían usado otros métodos de anticoncepción.

DISCUSION

En las mujeres que tenían cáncer del cérvix uterino se encontraron diferencias estadísticamente significantes al compararlas con un grupo control respecto a la edad de la primera relación sexual, a la edad del primer parto y al número de embarazos (aún después de ajustar por edad a la primera relación sexual). Sin embargo, con respecto a la presencia de AVHG no se encontraron diferencias. En las pacientes con cáncer del cérvix uterino 37.8% mostraron positividad serológica contra 44.4% en el grupo control. En el análisis posterior de algunas de las variables del compor-

Cuadro 6. Presencia de Anticuerpos contra el Virus del Herpes Genital según Variables Epidemiológicas en Casos y Controles. Cali, Colombia, 1975

Variables		Casos					
		Todas (N=74)	AVHG No.	%(+)	Todas (N=99)	AVHG No.	%(+)
Primer coito \leq 20 años	SI	61	24	(39.3)	70	34	(48.6)
	NO	13	4	(30.8)	29	10	(34.5)
Primer parto \leq 20 años	SI	49	20	(40.8)	49	23	(46.9)
	NO	25	8	(32.0)	42	17	(40.5)
Frecuencia de embarazos \geq 4	SI	64	24	(37.5)	8*	4*	(50.0)
	NO	10	4	(40.0)	65	24	(36.9)
Abortos \geq 2	SI	19	4	(21.1)	7*	4*	(57.1)
	NO	21	8	(38.1)	14	4	(28.6)
		34*	16*	(47.1)	60*	32*	(53.3)

* = No aplica

tamiento sexual, usualmente descritas como asociadas a esta neoplasia⁹⁻¹¹ no se hallaron diferencias significativas por grupos de edad, estado civil, uniones maritales múltiples y frecuencia de las relaciones sexuales.

Cuadro 7. Presencia de Anticuerpos contra el Virus del Herpes Genital, Duchas Vaginales y Prácticas Anticonceptivas en Casos y Controles. Cali, Colombia, 1975

Práctica usada		Casos			Controles		
		Todas	AVHG No.	%(+)	Todas	AVHG No.	%(+)
Duchas vaginales	SI	33	13	(39.4)	45	22	(48.9)
	NO	41	15	(36.6)	54	22	(40.7)
Coito interruptus		26	3	(11.5)	24	5	(20.8)
Condón		5	—	—	7	1	(14.3)
Anovulatorios		3	1	(33.3)	2	—	—

Es interesante observar tanto en las pacientes como en los controles, porcentajes de positividad para AVHG muy semejantes y ligeramente superiores en las mujeres libres de la enfermedad. Este hallazgo podría interpretarse como un reflejo de la prevalencia del virus en la población de Cali, según han informado Rawls et al.¹² Que no haya diferencias entre casos y controles en los títulos para AVHG, es contrario a los datos de varias publicaciones¹³⁻¹⁶ y puede explicarse por errores metodológicos de ocurrencia común, como los siguientes:

1. Falta de uniformidad en los criterios clínico e histopatológicos para la selección de los casos.

La mayoría de los estudios se refieren a estudios de casos y controles. Entre los primeros se han incluido casos de displasia, carcinoma in situ y carcinoma invasivo y aunque el análisis se ha hecho por separado, poca atención tienen la variabilidad en la duración de la enfermedad y el tipo de tratamiento. En el presente estudio 42% de las pacientes con cáncer de cérvix (31/74) habían recibido radioterapia sola y 34% cirugía y radioterapia (25/74). Sólo 18 casos en el momento de la muestra de sangre estaban sin tratamiento alguno. Estos 3 grupos mostraron una positividad para AVHG de 35.0%, 36.0% y 44.0% respectivamente. Si el tratamiento suministrado (radioterapia, cirugía o ambas) suprime la respuesta serológica, como sugiere en Aurelian et al.¹⁷, la inclusión de un número grande de casos en tales condiciones invalidaría la importancia que el virus del herpes genital pudiera tener en la génesis de la enfermedad. Sin embargo esta situación parece no tener importancia en el presente estudio, donde no se observó diferencia significativa en los porcentajes de positividad para AVHG entre 2 grupos que habían recibido o no algún tratamiento. Por otra parte, el estado clínico del tumor podría afectar la respuesta serológica (AVHG) y en consecuencia la inclusión de casos en estados III y IV podría falsear las comparaciones con los controles. En este estudio, 24.4% de los casos analizados correspondieron a estado I; 28.3% a estado II; y 47.3% a estados III y IV (Cuadro 8). Los porcentajes de positividad para AVHG fueron respectivamente 47.1%, 38.1% y 34.3%, datos que podrían tener significancia estadística si se aumentara el número de casos estudiados.

2. Selección inadecuada del grupo control

La mayoría de los estudios han elegido los controles

Cuadro 8. Presencia de Anticuerpos contra el Virus del Herpes Genital y Estado del Tumor.
Cali, Colombia, 1975

Estado del tumor	Todas	%	No.	AVHG	% (+)
I	18	(24.4)	8		(47.1)
II	21	(28.3)	8		(38.1)
III	34	(46.0)	11		(32.4)
IV	1	(1.3)	1		34.3%
TOTAL	74	(100.0)	28		(37.8)

entre las pacientes que asisten a la consulta externa o están hospitalizadas en la misma institución donde se encontraron los casos. Así, la elección de casos y controles resulta con base en atributos altamente relacionados con la infección por virus del herpes genital. Cuando se aparean los casos y controles por edad, color y nivel socioeconómico, variables que determinan el comportamiento sexual, se está indirectamente apareando por la incidencia de la infección herpética en sí misma, pues esta es también una expresión del comportamiento sexual. Parece inevitable este error a no ser que el apareamiento se haga por las variables responsables directamente de la diseminación de la infección (frecuencia de las relaciones sexuales, etc.).

Cuadro 9. Presencia de Anticuerpos contra el Virus del Herpes Genital y Origen de los Controles
Cali, Colombia, 1975

Origen de los controles	Todos	No.	AVHG	% (+)
Ginecología	54	24		(44.4)
Medicina Interna y Cirugía	45	20		(44.4)
TOTAL	99	44		(44.4)

El sesgo en la selección anotada podría ser más notorio con los controles escogidos en el servicio de Ginecología, especialmente de la Consulta Externa. Sin embargo, en nuestro estudio no hubo diferencia en el porcentaje de posibilidad para AVHG en los controles que se tomaron del servicio de Ginecología comparados con los controles provenientes de los Servicios de Medicina Interna y Cirugía (Cuadro 9). Por otro lado, se debe prestar especial atención en los hospitales de referencia al origen de los pacientes. Casi siempre los casos proceden indistintamente de las áreas urbana y rural, y a veces los controles se seleccionan en mayor proporción del sector urbano. En el presente estudio, aunque se presentó esta situación, no se hallaron diferencias estadísticamente significantes en cuanto a la procedencia rural de casos y controles (Cuadro 10).

Cuadro 10. Presencia de Anticuerpos contra el Virus del Herpes Genital y Procedencia de Casos y Controles.
Cali, Colombia, 1975

Sitio	Casos			Controles		
	Todas	No.	% (+)	Todas	No.	% (+)
Urbano	59	24	(40.7)	88	37	(42.0)
Rural	15	4	(26.7)	11	7	(63.6)
TOTAL	74	28	(37.8)	99	44	(44.4)

3. Sensibilidad y especificidad de las pruebas utilizadas

No existe un patrón absoluto para la titulación de anticuerpos. Esto ha dificultado la determinación de la sensibilidad y especificidad verdaderas de las pruebas comúnmente empleadas. Kessler¹⁸ realizó un interesante estudio doble ciego con material obtenido en el curso de una investigación epidemiológica de cáncer del cérvix uterino en Yugoslavia, para analizar los sueros de casos y controles por 3 métodos diferentes: reducción de placa, RP; microneutralización MN; y hemaglutinación indirecta, HAI.

Las pruebas serológicas para AVHG se efectuaron a ciegas en 3 instituciones diferentes. Los resultados aparecen en el Cuadro 11.

Cuadro 11. Métodos Serológicos para Anticuerpos Virales de Herpes Tipo II.

Método	RP		HAI		Total
	+	-	+	-	
	41	7	19	29	48
+	(85.4)*		(39.6)		
	18	77	74	21	95
-	(18.9)		(77.9)		
TOTAL	59	84	93	50	143

MN, microneutralización; RP, reducción de placa; HAI, hemaglutinación indirecta (Adaptado de Kessler¹⁸).

* Porcentajes entre paréntesis.

Nótese que de 48 muestras positivas en MN, 41 también fueron positivas en RP y sólo 19 en HAI y que de 95 negativas en MN, 18 y 74 fueron positivas en RP y HAI respectivamente. Kessler encontró que el método RP es más sensible que los métodos MN y HAI. En el momento actual poco puede decirse acerca de la especificidad de los métodos ensayados.

Aún no está claro el papel del virus del herpes genital en la génesis del cáncer del cérvix uterino. La asociación con la enfermedad puede no ser causal. Según el presente trabajo, los títulos elevados de AVHG señalan el carácter oportunista del virus. En efecto, en una enfermedad con un supuesto período de inducción prolongada (10 a 15 años en promedio), los títulos altos reflejarían una infección reciente más que inmunidad adquirida años atrás.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen a los doctores Alvaro Dueñas y W. E. Rawls de los Departamentos de Microbiología, de la Universidad del Valle y Virología y Epidemiología del Baylor College of Medicine, Houston, Texas, respectivamente, su asistencia en el manejo y análisis serológicos del presente estudio.

SUMMARY

Sera from women with carcinoma of the cervix and control women were assayed for antibodies to herpes virus type 2. Cases and controls were selected from the University teaching hospital in Cali, Colombia. Of 74 women with cervical cancer, 37.8% were found to have antibodies to the virus and this occurrence did not differ significantly from that in women matched with the cases by present age, race and socioeconomic level (44.4%). The data reported do not support a cause-effect relationship.

REFERENCIAS

1. Guzmán, N. y Bueno, M.: Tendencia del cáncer de cérvix uterino en Cali, Colombia. *Antioquia Médica* 24: 249-257, 1964.
2. Correa, P. y Llanos, G.: Morbidity and mortality from cancer in Cali, Colombia. *J Nat Cancer Inst* 36: 717-745, 1966.
3. Guzmán, N. y Guerrero, R.: Cáncer de cérvix uterino en Cali Colombia. Un estudio de casos y controles. *Antioquia Médica* 21: 765-785, 1971.
4. Guzmán, N.: Cáncer de cérvix uterino y migración a Cali, Colombia, *Acta Méd Valle* 3: 55-58, 1972.

5. Guzmán, N.: Comportamiento sexual de mujeres en Cali, 1969. *Antioquia Médica* 25: 533-546, 1975.
6. Guzman, N.: El persistente enigma del cáncer de cérvix. *Acta Med Valle* 6: 125-126, 1975.
7. Varela, G.: Estudio sobre la clasificación de estratos socio-económicos en la ciudad de Cali, Universidad del Valle, 1970.
8. Rawls, E. W., Iwamoto, K., Adam, E. y Melnick, J. L.: Measurement of antibodies to herpes virus types 1 and 2 in human sera. *J Immunol* 104: 599-606, 1970.
9. Boyd, J. T. y Doll, R.: A study on the aetiology of carcinoma of the cervix uteri. *Brit J Cancer* 18: 419-434, 1964.
10. Rotkin, I. D.: Adolescent coitus and cervical cancer. Associations of related events with increased risk. *Cancer Res* 27: 603-617, 1967.
11. Terris, M. y Oalman, M. C.: Carcinoma of the cervix. An epidemiologic study. *JAMA* 174: 1847-1851, 1960.
12. Rawls, W. E., Adam, E. y Melnick, J. L.: Geographical variation in the association of antibodies to herpes virus type 2 and carcinoma of the cervix. In: P. M. Biggs, G. De The & L. N. Payne (Eds), *Oncogenesis and herpes viruses*, pp. 424-427, Lyon, France, International agency for Research on cancer, WHO 1972.
13. Rawls, W. E., Tompkins, W. A. y Melnick, J. L.: The association of herpesvirus type 2 and carcinoma of the uterine cervix. *Amer J Epid* 89: 547-554, 1969.
14. Nahmias, A. J., Josey, W. E., Naib, Z. M., Luce, C. F. y Guest, B. A.: Antibodies to herpesvirus hominis types 1 and 2 in humans II. Women with cervical cancer. *Amer J Epid* 91: 547-552, 1960.
15. Plummer, G. y Masterson, J. G.: Herpes simplex virus and cancer of the cervix. *Amer J Obstet Gynecol* 111: 81-84, 1971.
16. Kessler, I., Kulcar, L., Rawls, W. E., Smerdel, S., Strnad, M. y Lilienfeld, A. M.: Cervical cancer in Yugoslavia: I. Antibodies to genital herpesvirus in cases and controls. *J Natl Cancer Inst* 52: 369-376, 1974.
17. Aurelian L., Schumann, B., Marcus, R. y L. Davis, H. J.: Antibody to HSV-2 induced tumor specific antigens in serums from patients with cervical carcinoma. *Science* 181: 161-164, 1973.
18. Kessler, I. I.: Perspectives on the epidemiology of cervical cancer with special reference to the herpesvirus hypothesis. *Cancer Res* 34: 1091-1110, 1974.

"Esta publicación se ha hecho con el patrocinio del Fondo Colombiano de Investigaciones Científicas y Proyectos Especiales "Francisco José de Caldas".

COLCIENCIAS

Establecimiento público adscrito al Ministerio de Educación Nacional, cuyo principal objetivo es el de impulsar el desarrollo científico y tecnológico de Colombia".