

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Virus del Papiloma Humano y su implicación en el cáncer cervicouterino

GÓMEZ-SEPÚLVEDA, MARÍA ELENA¹
RENTERÍA-JIMÉNEZ, MARIANA¹

RESUMEN

El virus del papiloma humano (VPH) es una de las principales infecciones de transmisión sexual y sigue siendo uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de cáncer cervicouterino. La infección por el VPH la mayoría de las veces es asintomática y pasa desapercibida en las personas inmunocompetentes. Para el desarrollo de neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) que pueden progresar a cáncer invasivo se necesita que haya una infección persistente por el VPH, sobre todo por los VHP tipo 16 y 18 los cuales se asocian al carcinoma de células escamosas y al adenocarcinoma cervical respectivamente. Para el diagnóstico actualmente hay muchas herramientas aparte de la citología cervical como el DNA del VPH que actualmente ya se usa en conjunto con la citología para el tamizaje y actualmente se han realizado estudios para usarlo como prueba de tamizaje primario. El tratamiento depende del grado de la lesión, siendo los procedimientos de ablación o escisión los indicados para las NIC2 o 3. La prevención primaria a través de la vacunación ha sido un factor importante para la disminución del riesgo de cáncer asociado a VPH, aunque aún sigue siendo un problema de salud pública a nivel mundial sobre todo en los países en vías de desarrollo.

PALABRAS CLAVE: Cáncer cervicouterino, carcinogénesis, neoplasias intraepiteliales cervicales, vacunas, virus del papiloma humano

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) is one of the main sexually transmitted infections and remains one of the main risk factors for the development of cervical cancer. HPV infection is most often asymptomatic and goes unnoticed in immunocompetent people. For the development of cervical intraepithelial neoplasias (CIN) that can progress to invasive cancer, there needs to be a persistent HPV infection, especially HPV types 16 and 18, which are associated with squamous cell carcinoma and cervical adenocarcinoma, respectively. For diagnosis, there are currently many tools apart from cervical cytology, such as HPV DNA, which is currently used in conjunction with cytology for screening and studies have currently been carried out to use it as a primary screening test. Treatment depends on the degree of the lesion, with ablation or excision procedures being those indicated for CIN2 or 3. Primary prevention through vaccination has been an important factor in reducing the risk of cancer associated with HPV, although it continues to be a public health problem worldwide, especially in developing countries.

KEY WORDS: carcinogenesis, cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasias, Human papillomavirus, vaccine

¹Tecnológico de Monterrey
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Campus Guadalajara

CORRESPONDENCIA:

María Elena Gómez Sepúlveda
A01365428@tec.mx

INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) es una de las principales infecciones de transmisión sexual, pertenece a la familia de los Papillomaviridae, es pequeño, sin envoltura y con ADN circular bicatenario con tropismo por epitelio mucoso y cutáneo (1). Aproximadamente un tercio de los virus del papiloma humano son clasificados como mucosos donde uno de sus mayores sitios de infección es la mucosa genital, estos se dividen a su vez en virus de alto y bajo riesgo dependiendo de su oncogenicidad (1).

Actualmente a pesar de los esfuerzos en la prevención, el virus del papiloma humano acorde a la CDC causa cerca de 46,711 nuevos casos por año en Estados Unidos de cáncer en sitios donde comúnmente tiene tropismo como cérvix, vagina, vulva, pene, ano, recto (2). El número estimado de casos por año de cáncer de cuello uterino asociado a VPH es de 11,869 en Estados Unidos y el porcentaje de muertes por este cáncer fue alrededor del 0.7%(2). En el mundo el cáncer de cuello uterino es la cuarta cáncer más frecuente en mujeres; en México es la segunda causa de muerte por neoplasia maligna entre mujeres mayores de 25 años (3), por lo que sigue siendo un tema de importancia de salud para la mujer. En este trabajo se busca exponer la asociación entre la infección por VPH y el cáncer de cuello uterino, así como el diagnóstico, tratamiento y prevención.

Virus del papiloma humano

El VPH, descrito por primera vez en 1933 por Shope y Hurst (4), es la enfermedad de transmisión sexual más común a nivel mundial (5)(6) así como la principal causa de cáncer cervicouterino (7). La infección normalmente ocurre durante la primera década después del inicio de la vida sexual que es alrededor de los 15 a los 25 años en la mayoría de países (6). De acuerdo a datos de la CDC más del 90% de los hombres con actividad sexual activa así como más del 80% de mujeres llegarán a tener la infección por lo menos una vez en su vida y esta puede pasar desapercibida ya que en el 90% de las personas inmunocompetentes una respuesta inmune adecuada puede disminuir la carga viral a niveles indetectables o eliminar el virus en un periodo entre 8 a 24 meses (4)(5).

Algunas personas podrán desarrollar una infección crónica la cual es el principal factor de riesgo para desarrollar cáncer cervicouterino (7).

La forma más común de transmisión es la horizontal a través de la actividad sexual por contacto directo con tejido infectado a través de lesiones microscópicas en la mucosa o en la piel, esto incluso si la persona es asintomática (8). Otras formas que se han estudiado son a través del contacto mano-genital, o por el contacto con superficies infectadas, ya que se han detectado viriones en equipos de hospitales y lugares públicos (4).

En cuanto a la transmisión vertical de la madre infectada al feto, se ha encontrado DNA del virus en la cavidad oral de los recién nacidos, en la leche materna, así como en el líquido amniótico (4).

Actualmente existen más de 200 genotipos de los cuales aproximadamente 40 infectan la región anogenital (5). Existen 5 géneros evolutivos debido a numerosas variaciones genéticas (α , β , γ , μ , ν) (9). El género más estudiado es el alfa papilomavirus, el cual a su vez se clasifica en 9 grupos, están asociados a la mucosa epitelial e incluyen la mayoría de los papilomas de alto riesgo (9). Otro de los puntos importantes de estas variaciones genéticas es el tipo de respuesta inmunitaria que habrá hacia ellos, por ejemplo, la replicación de los VPH del género β es suprimida por la respuesta inmune del huésped debido a una minimización de la expresión génica viral, mientras que, los HPV del género α , han desarrollado el escape a la respuesta inmune a través de proteínas virales que generan una regulación negativa o una supresión a la respuesta inmunitaria (4).

Los VPH también se dividen dependiendo su significancia clínica en genotipos de bajo riesgo que en su mayoría causan únicamente condilomas, y genotipos de alto riesgo que son los que tienen una relación fuerte con el desarrollo de neoplasias y cáncer (4). La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) los ha clasificado en 4 grupos dependiendo el riesgo de carcinogénesis (tabla 1), los grupos 1 o 2A incluyen los tipos de papiloma con alto riesgo de carcinogénesis y de los cuales los genotipos 16 y 18 son responsables del 70% de los genotipos detectados en cáncer cervical.⁽⁷⁾ El VPH 16 se asocia al carcinoma de células escamosas en el 50% mientras que el tipo 18 asocia al adenocarcinoma cervical en el 20% de los casos (5).

Clasificación de la IARC	Genotipos
Cancerígenicos (Grupo 1)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 y 59
Probablemente cancerígeno (2A)	26, 30, 34, 53, 66, 67, 69 70, 73, 82, 85 y 97
Posiblemente cancerígeno (2B)	68
No cancerígenos (grupo 4)	6 y 11

Tabla 1. Clasificación de la IARC dependiendo el riesgo de carcinogénesis (4).

GENOMA

Son virus con genomas circulares de ADN pequeños de doble cadena, su tamaño oscila de 7 a 8 kb, en todos los papilomas el genoma codifica aproximadamente 8 marcos de lectura abiertos los cuales se dividen en 3 partes funcionales (8). La primera parte es una región temprana que codifica proteínas no estructurales (E1-E7) y que se requieren para la replicación del ADN viral (E1 y E2) (10). La región tardía codifica proteínas estructurales que son necesarias para el ensamblaje del virión así como para la formación de la cápside (L1 y L2) (8)(10). Por último una parte no codificante que contiene la región control que contiene elementos necesarios para la replicación y regulación de la transcripción del DNA viral (8). Los VPH de alto riesgo también codifican proteínas accesorias (E4, E5, E6, Y E7) las cuales modifican el epitelio del huésped y crean un entorno adecuado para la replicación y para facilitar la evasión de la respuesta inmune (10). En la tabla 2 se muestran las principales funciones de las proteínas codificadas.

CICLO DE VIDA Y PATOGENIA

El ciclo de vida consta de tres etapas de replicación. Al infectarse de forma inicial las células basales se activa el promotor temprano que da como resultado la expresión de la helicasa E1, que junto con E2 facilitan la replicación del establecimiento, esto ocasiona una amplificación rápida de los episomas virales de 50-100 copias por célula (1)(12). Conforme las células basales infectadas se dividen, el ADN viral tiene su división en células hijas, una de las cuales migra alejándose de la capa basal y comienza la diferenciación terminal (1). En la diferenciación se induce la fase productiva del ciclo de

vida viral, por lo que ocurre la activación del promotor tardío y la expresión de genes virales tardíos (E4, E5, L1, L2) que van a impulsar la amplificación del genoma viral a miles de copias por célula(1) El ensamblaje y la liberación del virión se restringe a la capa superior del epitelio ya que las proteínas L1 Y L2 solo se expresan en las células suprabasales diferenciadas.

Las proteínas E6 y E7 desregulan los puntos de control del ciclo celular normal al actuar sobre p53 y pRb respectivamente, por lo que las células en diferenciación regresan a G2 que proporciona los factores celulares necesarios para la replicación viral productiva (1).

Proteína del VPH	Principales funciones
E1	Replicación del virus, desenrollamiento del DNA viral
E2	Esencial para la replicación viral, segregación del genoma, empaquetamiento del DNA viral en la cápside
E4	Facilita la liberación y distribución de los viriones. Es sintetizada a grandes cantidades en la capa suprabasal y granular epitelial
E5	Asegura la penetración del genoma viral en la célula, modula la expresión de genes involucrados en la adhesión y motilidad celular, reduce la expresión del MHC de clase I y II. Inhibe la apoptosis inducida por el TNFL y CD95L
E6	Induce la degradación de p53, desregula el proceso de replicación del ADN mediante la activación de la telomerasa y la transcriptasa inversa humana (hTERT)
E7	Inhibe la actividad de pRb por degradación proteosómica, se une directamente y activa la ADN metiltransferasa, lo que conduce a un aumento incontrolado del nivel de metilación del ADN y altera la regulación epigenética de los procesos celulares.
L1	Se organiza en capsómeros pentaméricos formando viriones, icosaedricos, se une a los receptores de heparán sulfato de la membrana basal
L2	Proporciona la entrada y transporte de viriones

Tabla 2. Funciones de las principales proteínas del VPH (4).

VPH Y SU ASOCIACIÓN CON EL CÁNCER CERVICOUTERINO

El cáncer cervicouterino es la cuarta causa de cáncer en mujeres a nivel mundial (13). En 2020, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud se detectaron 0.6 millones de nuevos casos y 0.34 millones de muertes se atribuyeron a este cáncer (8). La incidencia en América Latina y el Caribe en ese mismo año fue de 14.9 por cada 100, 000 casos (13).

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de neoplasia intraepitelial y de cáncer invasivo es la infección persistente (más de 2 años) por un papiloma virus de alto riesgo. La infección por VPH rara vez persiste más de dos años y más del 90% de las infecciones se van a resolver sin ningún tipo de tratamiento y no serán detectables dentro de los siguientes 5 a 7 años (10).

La evasión a la respuesta inmune es un factor

importante como parte de la carcinogénesis del VPH ya que a través de estos mecanismos se genera un ambiente ideal para la infección persistente. Se ha reportado que el VPH reduce la expresión del TLR9 en las células infectadas, y que las proteínas E6 y E7 reducen el factor nuclear kappa B (NFkB) lo que resulta en la disminución de citocinas inflamatorias (7). E6 y E7 también suprimen la activación de STAT1 al inhibir la vía del IFN1. Otro mecanismo de evasión es la disminución de la expresión del HLA1 por las proteínas E5 y E7 por lo que se inhibe la habilidad de las células de presentar los antígenos del VPH. Los queratinocitos infectados inhiben la migración de células de Langerhans al disminuir la expresión de la proteína inflamatoria de macrófagos 3. También, se evade el reconocimiento de las células NKT al suprimir la habilidad de presentación de la CD1d por la proteína E5. Por último, las células T reguladoras suprimen a las células T efectoras a través de la producción de IL-10 y TGF- β . Las células T reguladoras están asociadas con el pronóstico de las pacientes con NIC y un conteo alto de estas células son causa de infección persistente del VPH y NIC (7).

La progresión de la infección por VPH a neoplasia intraepitelial cervical (NIC) es un proceso gradual que se da a través de los años, y depende del genotipo, el VPH 16 se caracteriza por una progresión paso a paso de NIC 1 hasta llegar a NIC 3 o cáncer invasivo mientras que por ejemplo los VPH 52 o 58 se caracterizan por su persistencia en NIC 1-2 (7).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones por VPH son subclínicas y asintomáticas (14). En el caso de infección en el ano, cuello uterino, vagina y vulva por VPH de bajo grado en mujeres, pueden presentarse con verrugas benignas causadas en su mayoría por los VPH 6 y 11 (14).

Como se ha comentado anteriormente las infecciones por VPH de alto riesgo son autolimitadas y remiten en varios meses, pero hay un 10% de los casos donde la infección puede progresar a lesiones preneoplásicas de alto grado o cánceres invasivos (14).

Las neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) o lesión intraepitelial escamosa (SIL) son las lesiones precancerosas que pueden progresar a carcinoma de células escamosas (SCC) y se clasifican según el grado de lesión. Las SIL de bajo grado conllevan un bajo

riesgo de progresión a malignidad y corresponden a NIC1 (14). Las SIL de alto grado tienen un mayor riesgo de progresión a enfermedad invasiva y corresponden a NIC 2 o 3.

NIC	Características
NIC1	Displasia leve. Hay presencia de coilocitos, células binucleadas y células disqueratóticas. Son lesiones que tienen una baja probabilidad de progresar a cáncer de cuello uterino.
NIC 2	Displasia moderada. Lesiones heterogéneas que afectan a dos tercios del epitelio. Tienen una regresión en el 60% de los casos de manera espontánea en personas inmunocompetentes.
NIC 3	Displasia grave y afecta a más de dos tercios del epitelio. Muchas de estas lesiones llegan a tener regresión

Tabla 3. Características de las neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC)(8)(15).

DIAGNÓSTICO

Los estudios que tenemos para el diagnóstico son la citología convencional o con base líquida que se usan como tamizaje. En el 2003 la FDA aprobó el uso de pruebas DNA del VPH (test Cervista HPV HR, Aptima, Aptima HPV 16 y 18/45, HC2) en combinación con la citología cervical para la detección de cáncer cervicouterino especialmente en mujeres de 30 años o más. Esta prueba conjunta aumenta la sensibilidad del Papanicolaou para neoplasias de alto grado de un 50-85% a casi un 100% (5).

La colposcopia es otro procedimiento diagnóstico para la detección de cáncer cervicouterino en el cual se examina el cuello uterino después de la aplicación de ácido acético al 3.5% haciendo énfasis en la unión escamocolumnar y en la zona de transformación, también se puede realizar aplicando yodo de Lugol, con este, las lesiones precancerosas adquieren tonos amarillos (5).

De acuerdo con la US preventive Services Task Force, de los 21 hasta los 29 años se debe realizar citología cervical cada 3 años. En mujeres de 30 a 65 años se debe realizar la citología cervical cada 3 años, cada 5 años en conjunto con pruebas del VPH o cada 5 años con prueba de VPH sola. La recomendación en mujeres mayores de 65 años es no continuar con el tamizaje si se cumple con 3 citologías negativas o 2 negativas consecutivas dentro de los 10 años anteriores (16).

El estudio "Adressing the Need for Advanced HPV Diagnostics" realizado en Estados Unidos demostró que el test del VPH tiene una efectividad equivalente o superior a la citología para la detección primaria del cáncer. Las pruebas actualmente aprobadas para su uso como detección primaria solas son: Cobas HPV, BD Onclarity, Cepheid Xpert HPV y Qiagen careHPV (17). Estas se pueden considerar como una alternativa en mujeres de 25 años o más de acuerdo a la Sociedad Estadounidense de Colposcopia y patología Cervical, de esta forma se realiza el genotipado del VPH y en caso de ser positivo para VPH 16 o 18 se recomienda colposcopia, si es negativo para estos pero positivo para otro genotipo de alto riesgo se realiza citología y en el caso de que se muestre una anomalía mayor se recomienda la colposcopia. En el caso de que la prueba del VPH sea negativa se hace seguimiento cada 3 años (5).

En el caso de México la Guía de Práctica Clínica recomienda empezar con el tamizaje a partir del inicio de la vida sexual activa o a partir de los 25 años, se recomienda hacer 2 con un año de espera y si ambas son negativas se puede continuar cada 3 años. En el grupo de edad de 35 a 69 años se recomienda la detección biomolecular sola o combinada con citología. Se recomienda colposcopia en los casos que se tenga una citología positiva para células escamosas atípicas de importancia indeterminada. En citologías positivas para lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado se recomienda biopsia y en caso de que sea positiva para CIN 2 colposcopia, lo mismo se sugiere para las de alto grado (3).

TRATAMIENTO

El tratamiento para las neoplasias intraepiteliales cervicales depende del grado de la lesión. En el caso de las NIC1 lo que se recomienda es monitoreo de la progresión y ablación o escisión en el caso de que la lesión sea persistente por más de 2 años, el tratamiento para las NIC2 o 3 incluye procedimientos de ablación o escisión (5).

Los procedimientos de ablación incluyen, la crioterapia en la que se usa un gas comprimido que puede ser dióxido de carbono u óxido nitroso para congelar el tejido cervical y causar necrosis de la lesión, y la termoablación en la cual se usa calor para hacer ablación del tejido. La OMS recomienda, en lugares de

bajos recursos, la crioterapia como tratamiento de primera línea en el caso de que toda la lesión sea visible, la unión escamo columnar sea visible, la lesión no cubra más del 75% del ectocérvix y no hay sospecha de cáncer cervicouterino (5).

Los procedimientos de escisión incluyen escisión de asa grande y conización y se prefieren si la colposcopia es inadecuada, o en el caso de que haya un tratamiento previo. En la escisión de asa grande se remueve el tejido anormal del cérvix y se puede realizar bajo anestesia local. En el caso de la conización se hace una escisión en forma de cono del cérvix incluyendo la zona de transformación y una parte del canal endocervical, este requiere admisión hospitalaria por lo que es más costoso (5).

En el caso de México la Guía de Práctica Clínica recomienda como tratamiento para las lesiones de alto grado (NIC2, NIC3) un procedimiento escisional o ablativo siempre y cuando exista una evaluación colposcópica adecuada (3).

PREVENCIÓN

Como parte de la prevención primaria la Organización Mundial de la Salud en su Estrategia Mundial para Acelerar la Eliminación del Cáncer Cervicouterino como Problema de Salud Pública de la Salud fijó el objetivo de que 194 países adopten la vacuna contra el VPH para 2030, para 2020, sólo 114 países habían introducido vacunas contra el virus del papiloma humano.(13) La vacunación sigue siendo un problema en países en vías de desarrollo ya que menos de un 25% de estos tienen la vacuna del VPH como parte del esquema de vacunación (13).

En el 2006 se introdujo la primera vacuna disponible contra el VPH(13), actualmente hay 3 vacunas aprobadas por la FDA: Gardasil 9, Gardasil y Cervarix; y 2 vacunas que recientemente han sido pre calificadas: Cecolin y Walrinvax. En la tabla 4 se resumen las principales características de las vacunas disponibles en la actualidad.

Las CDC recomienda actualmente la vacunación para hombres y mujeres entre los 9 y los 26 años, aunque la FDA ha aprobado la vacunación hasta los 45 años (5). Se recomienda que individuos que ya hayan estado expuestos al VPH también reciban la vacuna ya que se pueden beneficiar de la protección a otros tipos de VPH

Vacuna	Características				
	Año en que se aprobó	Autoridad que la aprobó	Edad objetivo	Tipo	Tipos de VPH contra los que protege
Gardasil	2006	FDA-USA	9-26 años	cuadivalente	VPH 6, 11, 16 y 18
Gardasil 9	2014	FDA-USA	9-45 años	Nonavalente	VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
Cervarix	2008	FDA-USA	9-25 años	Bivalente	VPH 16 y 18
Cervavac	2022	DCGI-India	9-26 años	Cuadivalente	VPH 6, 11, 16 y 18
Waltrinvax	2022	NMPA-China	9-30 años	Bivalente	VPH 16 y 18
Cecolin	2021	NMPA-China	9-45 años	Bivalente	VPH 16 y 18

Tabla 4. Principales características de las vacunas disponibles

a los que probablemente no han estado expuestos (5).

El esquema de vacunación recomendado es de dos dosis para niñas entre los 9 y los 14 años. En el caso de que el esquema se haya iniciado después de los 15 años o que la persona este inmunocomprometida se recomiendan 3 dosis (13). La vacunación para adultos hasta los 26 años que no han sido vacunados previamente está recomendada aunque no se incluye en la mayoría de los programas nacionales de vacunación (13). Para adultos entre los 27 y los 45 años la CDC recomienda que la vacunación sea una decisión compartida entre el médico y el paciente (13). La Organización mundial de la Salud en abril del 2022 hizo una actualización de las recomendaciones sobre la vacunación contra el VPH (tabla 5), se siguen recomendando 3 dosis en caso de ser posible en pacientes inmunocomprometidos incluyendo mujeres con VIH (5).

Grupo de edad	Recomendación
9-14 años	1 o 2 dosis
15-20 años	1 o 2 dosis
> 21 años	2 dosis con un tiempo entre cada una de 6 meses

Tabla 5. Recomendaciones de vacunación acorde a la OMS

El impacto de la vacunación se ha visto en la disminución del riesgo de NIC 2 en un 51% en pacientes entre 15 y 19 años y del 31% en pacientes entre 20 y 24 años (13).

CONCLUSIONES

El tema del VPH sigue siendo un problema de salud en la mujer a nivel mundial, a pesar de los esfuerzos en la prevención con vacunas, con tamizaje sigue existiendo mucha desinformación y en países como México todavía es mucha gente que no tiene vacuna o que no se realiza citología mínimo cada 3 años. Es un tema al que se le debe de dar más visibilidad ya que sus consecuencias como el cáncer cervical se pueden prevenir con un correcto tamizaje temprano.

REFERENCIAS

- Mac M, Moody CA. Epigenetic regulation of the human papillomavirus life cycle. Vol. 9, Pathogens. MDPI AG; 2020. p. 1–18.
- CDC. Cancers Linked With HPV Each Year. 2023.
- CENETEC. Prevención, detección, diagnóstico y tratamiento de lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino en primer y segundo grado de nivel de atención. Guía de evidencias y recomendaciones. Guía de práctica clínica. 2018;
- Vonsky M, Shabaeva M, Runov A, Lebedeva N, Chowdhury S, Palefsky JM, et al. Carcinogenesis Associated with Human Papillomavirus Infection. Mechanisms and Potential for Immunotherapy. Vol. 84, Biochemistry (Moscow). Pleiades journals; 2019. p. 782–99.
- Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AR, Goldstein AT. Cervical Cancer Screening: Past, Present,

- and Future. *Sex Med Rev.* 2020 Jan 1;8(1):28–37.
6. Palefski J. Human Papillomavirus infections: epidemiology and disease associations. 2022.
 7. Kusakabe M, Taguchi A, Sone K, Mori M, Osuga Y. Carcinogenesis and management of human papillomavirus-associated cervical cancer. *Int J Clin Oncol [Internet]*. 2023 Aug 1 [cited 2024 Jun 7];28(8):965. Available from: [/pmc/articles/PMC10390372/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/410390372/)
 8. Aggarwal S, Agarwal P, Singh AK. Human papilloma virus vaccines: A comprehensive narrative review. *Cancer Treat Res Commun.* 2023 Jan 1;37:100780.
 9. Chan CK, Aimagambetova G, Ukybassova T, Kongrtay K, Azizan A. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination - Review of Current Perspectives. Vol. 2019, *Journal of Oncology*. Hindawi Limited; 2019.
 10. Della Fera AN, Warburton A, Coursey TL, Khurana S, McBride AA. Persistent human papillomavirus infection. Vol. 13, *Viruses*. MDPI AG; 2021.
 11. Manini I, Montomoli E. Epidemiology and prevention of Human Papillomavirus. *Ann Ig.* 2018;30(4):28–32.
 12. Rahangdale L, Mungo C, O'Connor S, Chibwasha CJ, Brewer NT. Human papillomavirus vaccination and cervical cancer risk. *BMJ [Internet]*. 2022 Dec 15 [cited 2024 Jun 7];379. Available from: <https://www.bmj.com/content/379/bmj-2022-070115>
 13. Kaliterna V, Barisic Z. Genital human papillomavirus infections. Vol. 23, *Frontiers In Bioscience*. 2018.
 14. Burmeister CA, Khan SF, Schäfer G, Mbatani N, Adams T, Moodley J, et al. Cervical cancer therapies: Current challenges and future perspectives. *Tumour Virus Res.* 2022 Jun 1;13:200238.
 15. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for cervical cancer us preventive services task force recommendation statement. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2018 Aug 21;320(7):674–86.
 16. Feldman S, Crum C. Cervical cancer screening tests: Techniques for cervical cytology and human papillomavirus testing. 2023.