



Infección por el virus del papiloma humano y cáncer de cuello uterino

Human papillomavirus infection and cervical cancer

Infecção pelo papilomavírus humano e cancro do colo do útero

Mirian Consuelo Damian-Aucancela ^I
miriandamian2003@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8673-0773>

Rita Inés Soxo-Suárez ^{II}
risscc_2704@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-9447-5933>

María José Cazar-Chávez ^{III}
majitos.1992@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1278-9697>

Correspondencia: miriandamian2003@hotmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Revisión

* **Recibido:** 28 de abril de 2022 * **Aceptado:** 18 de mayo de 2022 * **Publicado:** 08 de junio de 2022

- I. Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia, Médico Tratante del Servicio de Ginecología Hospital IESS Riobamba, Docente Carrera de Medicina Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, ESPOCH, Riobamba, Ecuador.
- II. Médico General, Médico Residente de Anestesiología Hospital IESS Riobamba, Riobamba, Ecuador.
- III. Médico General, Médico Residente de Ginecología Hospital IESS Riobamba, Riobamba, Ecuador.

Resumen

El cáncer ocupa el segundo lugar entre las principales enfermedades mortales, de hecho, estadísticas muestran que, por cada seis muertes en el mundo, en el mismo periodo de tiempo, al menos una es ocasionada por el cáncer. Esta enfermedad, actualmente sigue considerada como crónica debido a que desestabiliza considerablemente la salud de la persona afectada. El cáncer propiamente dicho, es un amplio espectro de enfermedades que puede manifestarse en prácticamente todos los tejidos u órganos del cuerpo, no obstante, esta investigación centra su alcance al Cáncer de Cuello Uterino, cuya prevalencia ha aumentado gradualmente en los últimos años. Este cáncer es de los tipos más comunes en mujeres, independientemente de su origen o edad; es particularmente mortal ya que aproximadamente la mitad de los nuevos casos terminan, inevitablemente, en muertes. El virus del Papiloma Humano (VPH) es la principal causa de Cáncer de Cuello Uterino, por lo que un mayor entendimiento del mismo, así como de la relación de este con el cuello uterino es altamente necesario. El presente trabajo partió de conocer más profundamente estos conceptos para finalmente revisarlos en términos de epidemiología; de igual manera, se revisaron distintos modelos de detección y vacunación existente ya que solo así se podrá permitir que los proveedores de atención puedan proporcionar mejores enfoques para el tratamiento y el manejo de la enfermedad.

Palabras clave: VPH, cáncer de cuello interino; infección; papiloma humano.

Abstract

In fact, statistics show that for every six deaths in the world in the same period of time, at least one is caused by cancer. This disease is still considered chronic because it considerably destabilizes the health of the affected person. Cancer itself is a broad spectrum of diseases that can manifest itself in practically all tissues or organs of the body; however, this research focuses its scope on cervical cancer, the prevalence of which has gradually increased in recent years. This cancer is one of the most common cancers in women, regardless of their origin or age; it is particularly deadly as approximately half of all new cases inevitably result in death. The Human Papilloma Virus (HPV) is the main cause of Cervical Cancer, so a better understanding of it, as well as its relationship with the cervix, is highly necessary. The present work will start from a deeper understanding of these concepts to finally review them in terms of epidemiology; likewise, different existing screening

and vaccination models will be reviewed, as this is the only way to enable care providers to provide better approaches for the treatment and management of the disease.

Key words: HPV; cervical cancer; infection; human papilloma.

Resumo

O cancro é a segunda principal doença mortal, de facto, as estatísticas mostram que para cada seis mortes no mundo durante o mesmo período de tempo, pelo menos uma é causada pelo cancro. Esta doença é ainda hoje considerada uma doença crónica porque desestabiliza consideravelmente a saúde da pessoa afectada. O próprio cancro é um vasto espectro de doenças que se podem manifestar em praticamente todos os tecidos ou órgãos do corpo, contudo, esta investigação centra-se no cancro do colo do útero, cuja prevalência tem aumentado gradualmente nos últimos anos. Este cancro é um dos cancros mais comuns nas mulheres, independentemente da sua origem ou idade; é particularmente mortal, pois cerca de metade de todos os novos casos resulta inevitavelmente em morte. O papilomavírus humano (HPV) é a principal causa do cancro do colo do útero, pelo que uma melhor compreensão do HPV e da sua relação com o colo do útero é altamente necessária. Este documento começará com uma compreensão mais profunda destes conceitos e, finalmente, revê-los-á em termos de epidemiologia, bem como rever os modelos existentes de rastreio e vacinação para permitir aos prestadores de serviços uma melhor abordagem ao tratamento e gestão da doença.

Key words: HPV; cervical cancer; infection; human papilloma.

Introducción

El cáncer es una de las enfermedades que continúan causando estragos en la vida de muchas personas alrededor del mundo. El cáncer ocupa el segundo lugar entre las principales enfermedades mortales, tal como lo demuestran las cifras estadísticas disponibles. Dado que es una enfermedad crónica, desestabiliza altamente a la persona afectada y a su familia, debido al tiempo, el esfuerzo y la tensión financiera asociados por el cuidado y la satisfacción de las necesidades del individuo enfermo. El Cáncer de Cuello Uterino es uno de los tipos más comunes de cáncer que afectan a un porcentaje significativo de mujeres, independientemente de su raza u origen étnico; este también resulta en numerosas muertes, aproximadamente la mitad de los nuevos casos. El virus del

Papiloma Humano es la principal causa de Cáncer de Cuello Uterino, el hecho de que este pueda transmitirse sexualmente podría ser parte de la razón del creciente número de nuevos casos. Un mayor entendimiento del virus y del cuello uterino, en términos de epidemiología, detección y diversas revisiones, puede permitir a los proveedores de atención proporcionar mejores enfoques para el tratamiento y el manejo de la enfermedad.

Visión general

El aumento de las muertes, especialmente las resultantes del cáncer, ha sido motivo de preocupación y por tanto, ha obligado a los investigadores de la salud a repensar sus enfoques sobre las enfermedades; una estimación de 2018 atribuyó alrededor de 9,6 millones de muertes al cáncer (Jafari, Nabavi & Silva, 2021). Las estadísticas revelaron que por cada seis muertes, una es resultado del cáncer en el mismo período de tiempo. El cáncer generalmente es un amplio espectro de enfermedades que pueden manifestarse y crecer en casi todos los órganos o tejidos del cuerpo. Surge cuando un crecimiento celular incontrolado y anormal ataca áreas adyacentes y afecta o se propaga a otros órganos del cuerpo (Jafari, Nabavi & Silva, 2021). Mientras que los hombres sufren principalmente de cáncer de hígado, próstata, colorrectal, estómago y pulmón; las mujeres comúnmente sufren de cáncer de tiroides, mama, pulmón, cuello uterino y colorrectal.

El Cáncer de Cuello Uterino es una enfermedad prevalente, cuyos casos han aumentado gradualmente en las últimas décadas, afectando a mujeres jóvenes y mayores. Con aproximadamente 604,000 nuevos casos en 2020 a nivel mundial, el cáncer de cuello uterino ocupa el cuarto lugar por la Organización Mundial de la Salud (2022) entre los principales casos de cáncer. Según la Organización Mundial de la Salud (2022), de las aproximadamente 342,000 muertes por cáncer de cuello uterino que se reportaron en 2020, se estima que el 90% fueron de países de ingresos medios y bajos.

Los virus juegan un papel importante en la prevalencia de diferentes tipos de cáncer; particularmente el virus del papiloma humano (VPH) es un virus que contribuye a las cifras estadísticas de enfermedades, principalmente cáncer de cuello uterino. Según Chan et al. (2019), el ácido desoxirribonucleico del VPH se observa en muestras del 99,7% de los casos de cáncer de cuello uterino. Sin embargo, la exposición al virus del VPH no significa que la persona tenga la garantía de desarrollar cáncer de cuello uterino; es imperativo comprender los riesgos involucrados debido a la presencia del virus, especialmente entre las mujeres.

Virus del papiloma humano

Al explorar los problemas del cáncer de cuello uterino, es esencial tener una comprensión profunda del VPH. Los virus infectan las células epiteliales y dan lugar a una variedad de lesiones que pueden abarcar neoplasia cervical, verrugas comunes y cáncer. El VPH comprende más de 200 virus, donde algunos se propagan a través del sexo oral, vaginal y anal (National Cancer Institute, 2021); los VPH que se transmiten sexualmente caen en categorías de bajo y alto riesgo.

En cuanto a su estructura, el virus es ADN de doble cadena que no está envuelto (Pal & Kundu, 2020). El genoma de los virus es circular y de alrededor de ocho pares de kilobases de igual tamaño (Pal & Kundu, 2020). Muchos virus codifican ocho proteínas principales, de las cuales seis están situadas en la región "temprana" y las otras dos en la región "tardía". Un gran porcentaje de estas proteínas se muestran a lo largo de todo el ciclo de infección, posiblemente con expresión abreviada durante los últimos tiempos. Durante la infección tardía, la proteína del virus E4 toma la primera expresión.

Casi todas las personas que son sexualmente activas se infectan con los virus en cuestión de semanas, a pocos años desde el momento en que se vuelven sexualmente activos. Casi el 50% de las infecciones son con el virus del tipo de alto riesgo. Es importante mencionar que tanto los hombres como las mujeres pueden contraer la infección por VPH y desarrollar cáncer. Otro problema sobre el VPH es que, si un tipo de infección por virus de alto riesgo continúa durante mucho tiempo, aumenta las posibilidades de cambios celulares que podrían empeorar y volverse cancerosos si no recibe tratamiento.

No se conoce que los VPH de bajo riesgo causan enfermedades, sin embargo, pueden causar que las verrugas se manifiesten en varias áreas del cuerpo, como la garganta, las regiones genitales y el ano (National Cancer Institute, 2021). Para los VPH de alto riesgo, las infecciones duraderas pueden dar lugar a cáncer, que afectan a las partes del cuerpo donde los virus infectan células, incluyendo la orofaringe y el cuello uterino.

Papel del virus del papiloma humano en el cáncer de cuello uterino

Si bien la infección por VPH no se puede señalar como el único inductor de carcinogénesis en el cáncer de cuello uterino, es un predictor importante del mayor porcentaje de casos de este tipo de cáncer. Según Pal y Kundu (2020), la información inicial y la progresión sucesiva del cáncer de cuello uterino incumben completamente a los oncogenes principales E6 y E7 del VPH. La estructura proteica y la organización del genoma E6 y E7 son necesarias para la propagación de

tumores en seis tejidos principales del cuello uterino. Los HPV 16, 33, y 35 al 59 son los virus de alto riesgo en el género de tipo alfa de la mucosa (Park et al., 2019). HPV16 y HPV18 son el genotipo más comúnmente identificado en el 60,5% de los casos de cáncer de cuello uterino (Serrano et al., 2017). Un proceso llamado transición epitelial a mesenquimal (EMT) es inducido por los oncogenes E6 y E7 (Lefevre et al., 2017); este proceso es por el cual las células tumorales atacan el torrente sanguíneo de la persona afectada y eventualmente hacen metástasis en órganos o tejidos del cuerpo.

Muchas infecciones resultantes del VPH pueden pasar desapercibidas hasta por dos años, aunque la mayoría son transitorias. Para las mujeres, las infecciones pueden tomar un período aún más prolongado y desarrollar condiciones que preceden o aumentan las posibilidades de cáncer. La composición genética del VPH16 generalmente involucra un cinturón de nucleótidos de 7.9 kb de largo que se divide en la región codificante de genes tardíos (L), la región codificante de genes tempranos (E), así como la región de control largo (LCR) (Xi et al., 2017). La región LCR comprende el promotor temprano y varios sitios transcripcionales para regular las proteínas celulares y virales. Los E1 y E2 de la región codificante realizan la función de replicar la estructura genética viral y la transcripción temprana de proteínas. Tanto E7 como E6 se transcriben de forma policistronica desde el único promotor que se sitúa en la región reguladora aguas arriba (URR) (Pal & Kundu, 2020). Entre todos los oncogenes del virus del papiloma humano, E7 fue el primero descubierto. Los elementos genómicos pueden empujar a una célula a ser maligna a través de varias vías moleculares, contribuyendo así al desarrollo del cáncer de cuello uterino.

Desarrollo del cáncer de cuello uterino

La mayoría de las personas inmunocompetentes con infección por VPH pueden eliminar la infección viral después de algún tiempo, pero aún pueden permanecer asintomáticas. Aunque la infección de larga duración con un VPH oncogénico es importante para el proceso de carcinogénesis, el énfasis también debe centrarse en otros factores. Por ejemplo, se sabe que los eventos moleculares mal definidos causan los cambios en las células epiteliales cervicales a la neoplasia maligna. La carcinogénesis del cáncer de cuello uterino abarca un intrincado proceso de división celular sin restricciones, que puede incluir la integración del gen del VPH junto con otros aspectos epigenéticos y cambios celulares (Duszynska, Lesniewicz & Poreba, 2017). Las oncoproteínas de los virus controlan, a través de diversos mecanismos, la expresión del ácido micro ribonucleico celular (ARN). La mayoría de las acciones epigenéticas en la interacción dinámica

compuesta, desempeñan un papel en el mantenimiento de la infección persistente (Duszynska, Lesniewicz & Poreba, 2017). Además, las acciones participan en los cambios celulares y el desarrollo invasivo del cáncer al desregular sustancialmente los oncogenes y los supresores de tumores.

Los investigadores reconocen que la fase pre invasiva del cáncer precede al agresivo carcinoma de células escamosas del cuello uterino, que los biólogos dicen que es el tipo histológico más común. Durante la fase, las células anormales se restringen al epitelio. Según Mello y Sundstrom (2021), su etapa se conoce como neoplasia intraepitelial cervical (NIC), una etapa no invasiva asociada con la infección e integración de los procesos del VPH. El ciclo de vida del virus está estrechamente asociado con la diferenciación de las células epiteliales del huésped (Radosevich, 2012). El desarrollo de la NIC abarca una situación en la que progresa desde los cambios iniciales (CIN1) hasta la afectación completa de la profundidad en su forma más grave (CIN3), lo que equivale a un carcinoma in situ. Es un proceso de tres niveles que explica la patogénesis del cáncer de cuello uterino.

Epidemiología y prevalencia del cáncer de cuello uterino

El cáncer de cuello uterino afecta a mujeres de todas las culturas y razas en todo el mundo, aunque varios factores influyen en el patrón en todas las sociedades. La infección por el virus del papiloma humano ocurre en todas las mujeres que son sexualmente activas a cualquier edad de su vida. Sin embargo, las infecciones son más prevalentes en mujeres adolescentes y mujeres mayores. Según Mello y Sundstrom (2021), la mayor incidencia de infecciones es en mujeres entre 20 y 24 años. Los casos de cáncer crónico han ido creciendo gradualmente cada año; se estima que hubo 529,000 nuevos casos de cáncer de cuello uterino en 2008, mientras que 2018 registró aproximadamente 570,000 nuevos casos a nivel mundial (Zhang, Zhang & Qiao, 2020). El aumento de los casos ha suscitado preocupación por las medidas ideales para garantizar el bienestar de las mujeres.

Los informes han mostrado una disparidad en las incidencias desde la perspectiva de los ingresos en las últimas décadas. En 2010, las estadísticas visibilizaron que la prevalencia del cáncer de cuello uterino era cuatro veces mayor en las naciones de ingresos bajos a medios en comparación con los países desarrollados (Hull et al., 2020). El informe de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer reveló que África Oriental domina con el mayor número de casos de cáncer de cuello uterino a nivel mundial, con aproximadamente 40,1 casos por cada 100.000 mujeres (Chuang et al., 2021). Según Hull et al. (2020), aproximadamente 11 millones de mujeres

de países de ingresos bajos a medios serán diagnosticadas con la enfermedad en los próximos 10 a 20 años. La prevalencia del cáncer de cuello uterino en estos países será el resultado del aumento del VPH de transmisión sexual y otros factores como las creencias o tradiciones culturales, los niveles de detección y la geografía.

A nivel mundial, hubo aproximadamente 604,127 casos de mujeres diagnosticadas con cáncer de cuello uterino en 2020 (American Society of Clinical Oncology, 2022). Según el informe de ASCO, en los Estados Unidos, el cáncer cervical invasivo se detectará en aproximadamente 14,100 mujeres en 2022. En cuanto a la mortalidad, las regiones geográficas contribuyen a la disparidad en los casos de cáncer de cuello uterino. La tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino (en relación con la edad estandarizada) es más alta en los países en desarrollo, de 4,3 por 100.000 habitantes, en comparación con los países desarrollados, de 2,2 por 100.000. Un informe de 2018 de The Lancet Global Health reveló que, entre las muertes relacionadas con el cáncer en mujeres en muchas partes de África, el mayor porcentaje fue el cáncer crónico (Arbyn et al., 2020). Según Arbyn et al. (2020), más del 30% de la carga cervical global provenía de India y China. La enfermedad sigue siendo un tema de preocupación fundamental en la salud pública, especialmente para las mujeres de mediana edad en países en desarrollo o con menos recursos. Otras afecciones subyacentes, como la infección por VIH, pueden aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino.

Detección y vacunación

A lo largo de los años, los médicos han establecido que el cáncer de cuello uterino es uno de los cánceres que se pueden prevenir de varias maneras; el uso de vacunas es una de las primeras formas de prevenirlo. La vacunación contra el VPH es significativamente efectiva a las edades de 11 a 12 años. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (2022) recomiendan que las vacunas contra el VPH se administren a las niñas a partir de los 9 años de edad. Varios tipos de vacunas, como Cervarix y Gardasil, están disponibles en el mercado (Chan et al., 2019). Hay suficiente evidencia para demostrar que las vacunas reducen las posibilidades de contraer la infección viral que causa el cáncer de cuello uterino.

El cribado es otro de los métodos más recomendados para prevenir y reducir la tasa de incidencia entre las mujeres. Según la Sociedad Americana del Cáncer (2021), el cáncer cardiovascular se clasificó una vez entre las principales muertes relacionadas con el cáncer para las mujeres en los Estados Unidos. Sin embargo, las tasas de mortalidad por la enfermedad se redujeron

sustancialmente con el aumento de la detección. Las estrategias para la detección difieren de un país a otro. Mientras que, en algunos países, especialmente en las naciones desarrolladas, la detección se lleva a cabo en función de un programa específico, las mujeres participan en la detección en función de las oportunidades que surgen en otros países.

A los países de ingresos medios y a los países de ingresos bajos les resulta difícil ofrecer servicios de detección a las mujeres debido a razones como los recursos inadecuados y la escasa concienciación (Chuang et al., 2021); por lo tanto, es imperativo educar a las mujeres sobre la necesidad de realizarse exámenes de detección regulares. Los programas preestablecidos para ofrecer exámenes de detección cervical podrían lograr una alta participación a intervalos consistentes con igualdad de acceso en comparación con los servicios oportunistas. El objetivo de la detección es minimizar las muertes relacionadas con el cáncer o erradicar por completo las muertes por cáncer de cuello uterino

Los hospitales deben estar bien equipados con infraestructura y recursos humanos para facilitar los servicios de detección; la guía clínica indica que la detección del cáncer de cuello uterino debe comenzar a los 25 años. La prueba de Papanicolaou es un procedimiento común utilizado en la prueba de la variación temprana en las células que potencialmente puede resultar en cáncer de cuello uterino; esta prueba abarca la recolección de una muestra de células específicamente del cuello uterino del individuo; una prueba de Papanicolaou generalmente se lleva a cabo de manera similar a una evaluación pélvica bimanual como parte de un examen ginecológico. El VPH es otro método de detección que se realiza de la misma manera que la prueba de Papanicolaou, mediante la cual se recoge una muestra de células del cuello uterino. Los médicos pueden realizar el procedimiento de prueba de VPH de forma independiente o combinarlo con una prueba de Papanicolaou. Para las mujeres entre 25 y 65 años, se recomienda realizar una prueba primaria de VPH cada cinco años; sin embargo, la detección puede llevarse a cabo con una prueba de Papanicolaou por sí sola cada tres años o una combinación de la prueba de Papanicolaou (Papanicolaou) con la prueba de VPH cada cinco años; la prueba del VPH examina principalmente para detectar los tipos de alto riesgo del virus que aumentan las posibilidades de cánceres y pre cánceres del cuello uterino.

Conclusiones

El cáncer de cuello uterino se asocia con altas tasas de mortalidad e incidencia en todas las sociedades. Los médicos han buscado formas de abordar el problema debido a su prevalencia; y los expertos han desarrollado y continúan avanzando en el desarrollo de pruebas que se pueden emplear para detectar individuos para tipos particulares de cáncer, incluso antes de que comiencen a surgir signos o síntomas. Las pruebas de detección proporcionan una oportunidad ideal para identificar el cáncer de cuello uterino lo suficientemente temprano para que la probabilidad de éxito durante el tratamiento sea mayor. A pesar de los procedimientos de detección disponibles, muchas mujeres en todo el mundo no han tenido la oportunidad de acceder a los servicios regularmente como deberían.

Referencias

1. American Society of Clinical Oncology. (2022, May 11). *Cervical cancer - Statistics*. Cancer.Net. <https://www.cancer.net/cancer-types/cervical-cancer/statistics#:~:text=This%20year%2C%20an%20estimated%2014%2C1>
2. Arbyn, M., Weiderpass, E., Bruni, L., de Sanjosé, S., Saraiya, M., Ferlay, J., & Bray, F. (2020). Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet Global Health*, 8(2), e191-e203.
3. Centers for Disease Control and Prevention. (2022, May 6). *HPV vaccination: What everyone should know* / CDC. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/public/index.html#:~:text=HPV%20va>
4. Chan, C. K., Aimagambetova, G., Ukybassova, T., Kongrtay, K., & Azizan, A. (2019). Human papillomavirus infection and cervical cancer: epidemiology, screening, and vaccination—review of current perspectives. *Journal of Oncology*, 2019.
5. Chuang, L., Rainville, N., Byrne, M., Randall, T., & Schmeler, K. (2021). Cervical cancer screening and treatment capacity: A survey of members of the African Organisation for Research and Training in Cancer (AORTIC). *Gynecologic Oncology Reports*, 38, 100874.
6. Durzynska, J., Lésniewicz, K., & Poreba, E. (2017). Human papillomaviruses in epigenetic regulations. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 772, 36-50.

7. Hull, R., Mbele, M., Makhafola, T., Hicks, C., Wang, S. M., Reis, R. M., ... & Dlamini, Z. (2020). Cervical cancer in low and middle-income countries. *Oncology Letters*, 20(3), 2058-2074.
8. Jafari, S. M., In Nabavi, S. M., & In Silva, A. S. (2021). *Nutraceuticals and cancer signaling: Clinical aspects and mode of action*. Cham : Springer
9. Lefevre, M., Rousseau, A., Rayon, T., Dalstein, V., Clavel, C., Beby-Defaux, A., ... & Birembaut, P. (2017). Epithelial to mesenchymal transition and HPV infection in squamous cell oropharyngeal carcinomas: the papillophar study. *British Journal of Cancer*, 116(3), 362-369.
10. Mello, V., & Sundstrom, R. K. (2021). Cervical intraepithelial neoplasia. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
11. National Cancer Institute. (2021, January 22). *HPV and cancer*. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-and-cancer>
12. Pal, A., & Kundu, R. (2020). Human papillomavirus E6 and E7: the cervical cancer hallmarks and targets for therapy. *Frontiers in microbiology*, 3116.
13. Park, E., Kim, J. Y., Choi, S., Kim, D. S., & Oh, Y. L. (2019). Carcinogenic risk of human papillomavirus (HPV) genotypes and potential effects of HPV vaccines in Korea. *Scientific reports*, 9(1), 1-9.
14. Radosevich, J. A. (2012). *HPV and Cancer [recurso electrónico] \$c*. Países Bajos: Springer Netherlands.
15. Serrano, B., Brotons, M., Bosch, F. X., & Bruni, L. (2017). Epidemiology and burden of HPV related disease. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 47, 14–26. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006
16. The American Cancer Society. (2021). *The American Cancer Society guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer*. American Cancer Society | Information and Resources about for Cancer: Breast, Colon, Lung, Prostate, Skin. <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/cervical-cancer-screening-guidelines.html>
17. World Health Organization. (2022, February 22). *Cervical cancer*. WHO | World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical->

