

# Virus de papiloma humano y cáncer de cuello uterino. Una mirada al futuro

Human papillomavirus and cervical cancer. A view through the future

Franco Calderaro Di Ruggiero<sup>1\*</sup>, Johatson Freytez<sup>2\*\*</sup>, Viviana García<sup>3\*\*</sup>, Lorenzo J Calderaro  
Fernández<sup>4\*\*\*</sup>, Ernesto Lara Velásquez<sup>5\*\*\*\*</sup>

## RESUMEN

*La infección por el virus del papiloma humano (VPH), se ha relacionado como uno de los principales factores en el desarrollo de los cánceres del tracto genital femenino. En la actualidad, se entiende que el VPH de alto riesgo (VPH-AR), es necesario, pero no suficiente para el desarrollo del cáncer de cuello uterino. Casi el 80 % de la población sexualmente activa ha estado en contacto con algún genotipo de VPH. La principal causa de progresión de las lesiones preinvasivas a cáncer de cuello uterino, parece ser la persistencia de la infección durante varios años y está depende de otros factores como el estado inmunológico (inmunosuprimido), uso de anticonceptivos orales,*

*tabaquismo, multiparidad e infección por Chlamydia trachomatis. Entendiendo que la infección por VPH es una enfermedad prevenible, el uso ampliado de las vacunas aprobadas actualmente, debe extenderse de manera homogénea a toda la población en general.*

**Palabras clave:** Virus del papiloma humano, cáncer de cuello uterino, vacunas.

## SUMMARY

*Human papillomavirus virus (HPV) infection has been linked as one of the main factors in the development of female genital tract cancers. Nowadays, it is understanding that high-risk HPV (HR-HPV), is necessary but not sufficient for the development of cervical cancer. Nearly 80 % of the sexually*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.s4.2>

ORCID: 0000-0002-7101-8481<sup>1</sup>

ORCID: 0000-0002-6643-3146<sup>2</sup>

ORCID: 0000-0003-4418-8327<sup>3</sup>

ORCID: 0000-0001-5700-7500<sup>4</sup>

ORCID: 0000-0001-5045-0120<sup>5</sup>

Servicio de Ginecología Oncológica. Servicio Oncológico Hospitalario. Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS). Caracas, Venezuela.

\*Doctor en Ciencias de la Salud, Cirujano General - Oncólogo, Ginecólogo Oncólogo. Jefe del Servicio y Director de los Posgrados de Cirugía y Ginecología Oncológica (UCV),

**Recibido: 4 de septiembre 2021**

**Aceptado: 8 de septiembre 2021**

SOH – IVSS. Miembro Correspondiente Nacional (ANM), Puesto 41. Caracas, Venezuela.

\*\*Residente del Posgrado de Ginecología Oncológica. Servicio Oncológico Hospitalario – IVSS. Caracas, Venezuela.

\*\*\*Estudiante de Medicina. Escuela Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela (UCV). Caracas, Venezuela.

\*\*\*\*Ginecólogo Obstetra, Ginecólogo Oncólogo, adjunto del Servicio de Ginecología del Hospital Dr. Domingo Luciani. Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Dr. Sc Franco Calderaro Di Ruggiero. Servicio Oncológico Hospitalario - IVSS. Urbanización Los Castaños, Calle Alejandro Calvo Lairet, Piso 4, El Cementerio, Caracas, Venezuela.

Tel: 0414-262.00.56.

E-mail: francocalderarod@hotmail.com

*active population, has been in contact with any genotype of HPV. The main cause of progression of preinvasive lesions to cervical cancer seems to be the persistence of the infection for several years, and this depends on other factors such as the immune status (immunosuppression), use of oral contraceptives, smoking, multiparity, and Chlamydia trachomatis infection. Understanding, HPV infection is a preventable disease, the expanded use of currently approved vaccines should be homogeneously spread throughout the general population.*

**Keywords:** *Human papillomavirus, cervical cancer, vaccines.*

## INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH), ha sido asociado hasta en el 5 % de todos los cánceres humanos (1). La infección por VPH se asocia con el desarrollo ulterior de lesiones preinvasoras y malignas del cuello uterino, área anogenital (vulva, vagina, pene, ano), cabeza y cuello, y esófago (2-6). La infección por VPH ha sido relacionada como uno de los principales factores causantes del cáncer del tracto genital femenino, y los estudios epidemiológicos muestran su presencia en hasta el 99 % de los cánceres de cuello uterino y entre el 40 % y el 85 % de todos los carcinomas vaginales y vulvares (7). Comúnmente, se reconoce a la infección por VPH por transmisión sexual, donde la mayoría de los individuos expuestos al virus pueden eliminarlo de forma espontánea, no obstante, existe hasta un 10 % de tasa de persistencia que puede conllevar al posterior desarrollo de cáncer en el 1 % de las personas infectadas (8-10). Dado a esto, se discuten los mecanismos por el cual el VPH induce cambios en el epitelio normal del cuello uterino que promueven la formación de neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC), cuyo diagnóstico y tratamiento, son prescindible en la disminución de la incidencia de cáncer de cuello uterino.

## INFECCIÓN POR VPH. CLASIFICACIÓN SEGÚN RIESGO ONCOGÉNICO

En la actualidad existen cinco grupos de genotipos del VPH, llamados alfa, beta, gama,

lambda y mu, de estos el grupo más grande es el grupo alfa, en el cual se describen 64, que tienen tropismo principalmente por el epitelio de las mucosas (11). Cerca del 80 % de la población sexualmente activa ha estado en contacto con el VPH del grupo alfa a lo largo de su vida, en este grupo aproximadamente 40 subtipos de estos son transmitidos en las relaciones sexuales, pudiendo infectar el tracto genital, ano y orofaringe (10-15). La capacidad transformante de los genotipos del VPH ha permitido clasificarlo a su vez de acuerdo con el riesgo oncogénico, en bajo y alto riesgo (Cuadro 1) (13,16).

El segundo grupo más amplio es la beta, estos infectan principalmente el epitelio cutáneo (17). Los VPH pertenecientes a este grupo en conjunto con la radiación ultravioleta (UV), están asociados con los carcinomas escamosos de piel, siendo este el cáncer humano más común. Los grupos restantes generalmente solo causan enfermedades benignas (18).

Desde 1995 la Organización Mundial de la Salud (OMS), definió el VPH-16 como un agente viral promotor tumoral. Con bases a esto, se estima que el VPH-16 y VPH-18 son los principales agentes causales de cáncer de cuello uterino en el 55 % y 15 % de los casos respectivamente (15). A lo largo del tiempo el papel fundamental del VPH de alto riesgo (VPH-AR) en la carcinogénesis, se ha comprendido al punto tal que en la actualidad se hace distinción a vías de formaciones de cáncer de cuello uterino dependientes de VPH-AR, y vías no VPH-AR dependientes (19). Se entiende que el VPH-AR es una causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de cáncer de cuello uterino (20).

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (*International Agency for Research on Cancer [IARC]*), a través de proyección del Observatorio Global del Cáncer (*Global Cancer Observatory [GLOBOCAN]*) para el año 2020, estimaron 3 709 nuevos casos de cáncer de cuello uterino en Venezuela (21). Datos nacionales retrospectivos como los publicados por Lobo J y col., 2019 (22), nos muestran que dentro del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (SOH-IVSS), la incidencia de cáncer de cuello uterino representó 52 % de la patología atendida desde el 2000 hasta el 2015, siendo el 10 %

Cuadro 1  
Lugares anatómicos susceptibles a infección por VPH

Lugar anatómico	Enfermedades VPH	Tipos de VPH independiente
Piel	Verruga	1,2,3,4,7,10,26,27,28,29,41,48,50,57,60,63,65,75,76,77,88,95
	Epidermodisplasia verruciforme	5,8,9,12,14,15,17,19,20,21,22,23,24,25,36,37,38,46,47,49,75,76,80,92,93,96
Orofaringe, laringe, cavidad oral	Cánceres de cabeza y cuello	16 principalmente (otro VPH alto riesgo en baja frecuencia)
Cavidad oral	Hiperplasia epitelial focal	13,32
Laringe	Papilomatosis laríngea	6,11
Tracto anogenital	Verrugas genitales (bajo riesgo)	6,11
	Neoplasia intraepitelial (bajo riesgo)	40,42,43,44,53,54,61,72,73,81
	Neoplasia intraepitelial y cáncer cervical (alto riesgo)	16,18,31,33,39,45,51,52,56,58,68,73,82 (26,53,66)

Nota: Esta no es una lista exhaustiva.

Fuente: Graham, 2017 (16).

correspondiente a estadios I, con edad promedio de 42 años.

Estos datos ponen en manifiesto la necesidad ampliada de generar mayor entendimiento de este gran problema de salud mundial, que hoy en día logra ser prevenible.

## HISTORIA NATURAL

En general, se conoce al VPH como un ADN doble hebra circular no envuelto con cápside eicosaédrica de aproximadamente 8 kilobases (kb), cuyo genoma puede ser dividido en tres secciones: 1) región temprana (*Early*), que codifica 7 proteínas virales que tiene función reguladora en las células epiteliales infectadas (E1, E2, E4, E5, E6, E7), 2) región tardía (*Late*), la cual codifica las dos proteínas estructurales L1 y L2, que le dan forma a la cápside viral y 3) la región de control largo (*long control region*),

también conocida como región reguladora corriente arriba (*upstream regulatory region* [URR])(16,23).

El ciclo de vida del VPH inicia con la infección de la capa basal del epitelio del cuello uterino a través de microabrasiones, que comprometen la continuidad de la barrera epitelial en el momento de la actividad sexual (23). El genoma del VPH es mantenido en bajo número de copias en la infección de las células basales hospederas. En conjunto con la diferenciación de las células epiteliales, el virus se replica a un alto número de copias y expresa los genes de la cápside (L1 y L2), esto se traduce a la producción de una nueva progenie de viriones que son liberados desde la superficie del epitelio (24). Para la persistencia del VPH, se necesita infectar a las células basales mostrando características parecidas a las células madre que aún son capaces de proliferar. Este fenómeno es menos común en el VPH de bajo riesgo (VPH-BR).

La zona de transformación del cuello uterino es la región más susceptible a la carcinogénesis por VPH-AR, esto debido a su capacidad mitótica elevada que provee el nicho de asiento para la recepción de la información genética del VPH (19,20,25).

La carcinogénesis del cuello uterino puede ser definida como el mecanismo complejo de división celular incontrolada, que puede involucrar integración de la genética del VPH junto a otros cambios celulares y factores epigenéticos. Al ocurrir la infección por el VPH, el ADN puede generar mutaciones a nivel celular, y junto a otras condiciones ambientales, conllevan a la integración viral, y así lograr utilizar la ingeniería de síntesis de ADN del hospedador. Como resultado de lo anterior, el virus logra evadir los mecanismos de defensa inmune y celular, mientras promueve la proliferación celular e inhibe los mecanismos apoptóticos (16,26).

El potencial oncogénico del VPH-AR, depende de la regulación de los factores de transcripción viral que, en un inicio de la infección, puede presentar el genoma del VPH no integrado (episoma), y que resulta en el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical, no obstante cuando este genoma se integra al genoma del hospedador, puede conllevar al desarrollo ulterior de neoplasia intraepitelial de alto grado (NIC3) y cáncer de cuello uterino (27). La integración del genoma viral aunado a la disregulación de la proteína E2, la cual es un supresor de las oncoproteínas E6 y E7, contribuyen al proceso de carcinogénesis, lo que se traduce en una sobreexpresión de las proteínas virales E6 y E7 que eventualmente alteran los mecanismos apoptóticos fisiológicos celulares (28-30). La sobreexpresión de E6 y E7 por sí solas no son suficientes para contribuir al proceso de carcinogénesis, por lo que en la actualidad es necesario establecer los diferentes mecanismos tanto genéticos como epigenéticos que contribuyen en el mismo (26).

La unión de E6 al p53 (también llamado guardián del genoma humano), con función principal de supresor tumoral, genera la degradación del mismo, lo que se traduce a la continuidad de la proliferación celular. Por otra parte, E7 se une a la proteína de retinoblastoma (pRB), logrando su inactivación y degradación,

esto genera la liberación del E2F (factor de transcripción) el cual activa los genes de proliferación celular (28,30). El control epigenético de la expresión de genes virales y del hospedador, juega un papel importante en la carcinogénesis al involucrar cambios en la metilación de ADN (posible silenciamiento de supresores tumorales del hospedador), modificación de histona y amplificación del ácido desoxirribonucleico (ARN) no codificante (26,29).

El proceso de carcinogénesis en cuello uterino involucra la integración del VPH, logrando impactar y desregular las diferentes vías, incluyendo la inactivación y degradación del p53 y pRB, que conllevan a la división celular descontrolada, proliferación, evasión de la supresión tumoral y otras características de la carcinogénesis.

#### **FACTORES DE RIESGO PARA PERSISTENCIA Y PROGRESIÓN DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL A CÁNCER**

La principal causa de progresión de lesiones preinvasoras a cáncer de cuello uterino, parece ser la persistencia de la infección en un período de varios años, en las células basales y células madre epiteliales, con al menos un subtipo de VPH-AR (31). Los principales factores de riesgo descrito son: estado inmunológico (inmunocomprometido), uso de anticonceptivos orales, hábito tabáquico, multiparidad, infección por *Chlamydia trachomatis* (32-34). La inmunosupresión de las pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), tiene un riesgo 5 veces mayor de desarrollar cáncer de cuello uterino, esto probablemente está asociado a la posibilidad aumentada de infección por VPH-AR persistente (35). Existe en la actualidad evidencia que expone la importancia del microbioma vaginal en la protección o quizás estimulación de la enfermedad preinvasora del cuello uterino, esto puede estar asociado a la composición específica de cada población bacteriana que podría ejercer diversos efectos sobre la persistencia del VPH, como el posible aumento de la fase de mantenimiento de la replicación viral en las células madre epiteliales infectadas inicialmente (29). No obstante,

independientemente del sitio anatómico infectado por el VPH, la clave requerida para la progresión de las neoplasias intraepiteliales cervicales a cáncer es la expresión aumentada de las oncoproteínas virales E6 y E7 en las células infectadas durante su división (30).

## VACUNAS

El cáncer de cuello uterino hoy en día se considera una enfermedad altamente prevenible debido a la efectividad de la prevención primaria y a los programas de cribado que ofrecen una detección oportuna del virus y las lesiones preinvasoras. La prevención primaria ha sido bien documentada, y hoy en día, los programas de salud fomentan la prescripción de vacunas como parte de la misma (36,37). En la actualidad existen tres vacunas disponibles comercialmente, estas son: Cervarix (bivalente, VPH-16 y VPH-18), Gardasil (tetraivalente, VPH-6,11,16,18) y Gardasil 9 (nonavalente VPH-6,11,16,18,31,33,45,52,58), las mismas están compuestas por partículas de virus semejantes (*virus-like particle*), derivadas del ensamblaje de la expresión recombinante de la proteína mayor de la cápside viral L1 (26). Su administración es mediante vía intramuscular y los esquemas actualmente aprobados requieren de una vacunación completa no mayor a 6 meses (niñas y niños de 9 a 14 años, 2 dosis y mayores a 15 años hasta los 45 años, 3 dosis) (38). Se ha documentado el mantenimiento de anticuerpos por más de una década en mujeres jóvenes sanas, niño preadolescente y niñas con tasa de seroconversión del 100 % (39). En este mismo orden de ideas, existe evidencia reportada sobre la experiencia en múltiples países los cuales han implementado estrategias de vacunación de amplia cobertura, que demuestran la efectividad de las vacunas (37,40-42). Por otra parte, aunque las campañas para masificar la implementación de vacunas no son ampliamente difundidas dentro de los países de bajos ingresos, la detección precoz de las neoplasias preinvasoras sigue siendo de gran utilidad en el contexto de diagnosticar y reducir la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino (43).

Otro escenario ha sido bien establecido en países con altos ingresos, debido a sus programas de pesquisa implementados, logrando reducir en gran medida la incidencia y mortalidad por cáncer

de cuello uterino (44,45). Lei y col. (46) pone en manifiesto los resultados de la efectividad y la eficacia de la vacuna contra el VPH en prevenir neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (NIC2 y NIC3), y el riesgo de desarrollar cáncer de cérvix uterino, en el análisis demográfico de una población de 1 672 983 niñas y mujeres en edades comprendidas entre 10 y 30 años, que posterior a la administración de la vacuna tetraivalente, demostró una reducción sustancial del riesgo de cáncer de cuello uterino en la población antes mencionada (solo 8 casos de cáncer de cuello uterino fueron detectados en la población vacunada, comparado con 549 casos en la población no vacunada).

Hoy en día los esfuerzos por reducir la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino, han llevado al lanzamiento de una estrategia mundial por parte de la OMS que para el año 2030, proponen lograr en todos los países del mundo una cobertura de vacunación del 90 %, con una cobertura de detección del 70 %, y el acceso al tratamiento de las lesiones preinvasoras y de cáncer de cuello uterino del 90 %, incluyendo en estos el acceso a los cuidados paliativos, una estrategia ambiciosa e inclusiva que asegura erradicar el cáncer de cuello uterino como problema de salud pública (47).

## CONCLUSIÓN

-Siendo la infección por el VPH una enfermedad prevenible, el uso ampliado de las vacunas actualmente aprobadas, debe ser difundida de forma homogénea en la población en general. -El acceso a las mismas se ve limitado sobre todo en países en vías de desarrollo. -Como parte del plan para disminuir la incidencia de cáncer de cuello uterino, se ha estipulado dentro de las metas de la OMS, el plan (90-70-90), que busca controlar la gran incidencia de esta infección. -El manejo de las lesiones preinvasoras y la correcta identificación de las pacientes en riesgo, son claves en el desarrollo ulterior del tratamiento. -Hoy en día se conoce que el pronóstico de las pacientes con cáncer de cuello uterino cuyo desarrollo es dependiente del VPH, es más favorable respecto a aquellas que desarrollan el cáncer de forma VPH independiente, aunque en la aplicabilidad clínica no hay diferencias en

el tratamiento, las guías internacionales sugieren el reconocimiento y la información de los mismos por patólogos expertos. -Se propone incrementar la adherencia a programas de prevención en salud, en aquellas poblaciones con riesgo aumentado para el desarrollo de lesiones preinvasoras, con la finalidad de disminuir la incidencia de las mismas y aplicar el tratamiento oportuno, aminorando la prevalencia de cáncer de cuello uterino.

### REFERENCIAS

- de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country, and HPV type. *Int J Cancer*. 2017;141(4):664-670.
- Gillison ML, Alemany L, Snijders PJF, Chaturvedi A, Steinberg BM, Schwartz S, et al. Human papillomavirus, and diseases of the upper airway: Head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine*. 2012;30(Suppl 5):F34-F54.
- Serrano B, de Sanjose S, Tous S, Quiros B, Muñoz N, Bosch X, et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1732-1741.
- Hansen BT, Campbell S, Nygard M. Long-term incidence trends of HPV-related cancers, and cases preventable by HPV vaccination: A registry-based study in Norway. *BMJ Open*. 2018;8(2):e019005.
- Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: A worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e191-e203.
- Bosch F, Manos M, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(11):796-802.
- Araldi R, Sant'Ana T, Modolo D, Correa de Melo T, Spadacci-Morena DD, de Cassia Stocco R, et al. The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: An overview. *Biomed Pharmacother*. 2018;106:1537-1556.
- Milner D, Pecora N, Solomon I. Diagnostic pathology. Infectious diseases. Elsevier Health Sciences. 2015.
- Moscicki A-B, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012;30: F24-F33.
- Bzhalava D, Guan P, Franceschi S, Dillner J, Clifford G. A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. *Virology*. 2013;445(1-2):224-231.
- Van Doorslaer K, Li Z, Xirasagar S, Maes P, Kaminsky D, Liou D, et al. The papillomavirus episteme: A major update to the papillomavirus sequence database *Nucleic Acids Res*. 2017;45(D1):D499-D506.
- Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, et al. S. ICO/IARC. Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019.
- Hammer A, Rositch A, Qeadan F, Gravitt P, Blaakaer J. Age-specific prevalence of HPV16/18 genotypes in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016;138:2795-2803.
- Van Doorslaer K, Li Z, Xirasagar S, Maes P, Kaminsky D, Liou D, et al. The papillomavirus episteme: A major update to the papillomavirus sequence database. *Nucleic Acids Res*. 2017;45:D499-D506.
- Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol*. 2010;117(Suppl):S5-S10.
- Graham S. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: A comprehensive review. Review article. *Clin Sci*. 2017;131:2201-2221.
- Kocjan BJ, Bzhalava D, Forslund O, Dillner J, Poljak M. Molecular methods for identification and characterization of novel papillomaviruses. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:808-816.
- Tommasino M. The biology of beta human papillomaviruses. *Virus Res*. 2017;231:128-138.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; (WHO classification of tumours series. 5<sup>th</sup> edition. 2020;4). <https://publications.iarc.fr/592>.
- Walboomers J, Jacobs M, Manos M, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189:12-19.
- International Agency for Research on Cancer (IARC), Observatorio Global del Cáncer (Global Cancer Observatory [GLOBOCAN]) 2020. <https://gco.iarc.fr/>.
- Lobo J, Calderaro Di R F, Jurado J, Escalona S, López A, Diaz D. Neoplasia maligna ginecológica. Incidencia en el nuevo milenio. Experiencia del servicio oncológico hospitalario IVSS. *Rev Venezol Oncol*. 2019;31(1):15-26.
- Stubenrauch F, Laimins LA. Human papillomavirus life cycle: Active and latent phases. *Semin Cancer Biol*. 1999;9(6):379e86.
- Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human

- papillomaviruses; epithelial tropisms, and the development of neoplasia. *Viruses*. 2015;7(7):3863e90.
25. Yang E, Quick M, Hanamornroongruang S, Lai K, Doyle LA, McKeon FD, et al. Microanatomy of the cervical and anorectal squamocolumnar junctions: A proposed model for anatomical differences in HPV-related cancer risk. *Mod Pathol*. 2015;28(7):994e1000.
  26. Chan C, Aimagambetova G, Ukybassova T, Kongrtay K, Azizan A. Human papillomavirus infection and cervical cancer: Epidemiology, screening and vaccination – Review of current perspectives. Review article. *J Oncol*. 2019; ID 3257939.
  27. Lehoux M, D'Abramo M, Archambault J. Molecular mechanisms of human papillomavirus-induced carcinogenesis. *Public Health Genomics*. 2009;12(5-6):268-280.
  28. Jing Y, Wang T, Chen Z, Ding X, Xu J, Mu X, et al. Phylogeny and polymorphism in the long control regions E6, E7, and L1 of HPV Type 56 in women from southwest China. *Mol Med Reports*. 2018;17(5):7131-7141.
  29. Groves I, Coleman N. Pathogenesis of human papillomavirus-associated mucosal disease. *J Pathol*. 2015;235(4):527-538.
  30. Moody C, Laimins L. Human papillomavirus oncoproteins: Pathways to transformation. *Nat Rev Cancer*. 2010;10:550-560.
  31. Westrich J, Warren C, Pyeon D. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. *Virus Res*. 2017;231:21-33.
  32. Zhu H, Shen Z, Luo H, Zhang W, Zhu X. Chlamydia trachomatis infection-associated risk of cervical cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3077
  33. Hellberg D. Sex steroids and cervical cancer. *Anticancer Res*. 2012;32:3045-3054.
  34. Guidry J, Scott R. The interaction between human papillomavirus and other viruses. *Virus Res*. 2017;231:139-147.
  35. Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki A. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res*. 2017;179:168-182.
  36. Brotherton L. Impact of HPV vaccination: Achievements and future challenges. *Papillomavirus Res*. 2019;7:138-140.
  37. Tanaka H, Shirasawa H, Shimizu D, Sato N, Ooyama N, Takahashi O, et al. Preventive effect of human papillomavirus vaccination on the development of uterine cervical lesions in young Japanese women, *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(10):1597-1601.
  38. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines and preventable diseases. Administering HPV Vaccine. Consultado el 04 de Julio 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html>.
  39. Nygard M, Saah A, Munk C, Tryggvadottir L, Enerly E, Hortlund M, et al. Evaluation of the long-term anti-human papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 immune responses generated by the quadrivalent HPV Vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(8):943-948.
  40. United States Food and Drug Administration, FDA approves Gardasil 9 for prevention of certain cancers caused by five additional types of HPV, August 2018, <https://www.esmo.org/Oncology-News/FDA-Approves-Gardasil-9-for-Prevention-of-Certain-Cancers-Caused-by-Five-Additional-Types-of-HPV>.
  41. Palmer T, Wallace L, Pollock K, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunization with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: A retrospective population study. *BMJ*. 2019;365:11161.
  42. Gertig D, Brotherton J, Budd A, Drennan K, Chappell G, Saville A. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: A data linkage study. *BMC Medicine*. 2013;11(1):227.
  43. Campos N, Tsu V, Jeronimo J, Mvundura M, Kim J. Evidence-based policy choices for efficient and equitable cervical cancer screening programs in low-resource settings. *Cancer Med*. 2017;6(8):2008-2014.
  44. White M, Wong F. Preventing premature deaths from breast and cervical cancer among underserved women in the United States: Insights gained from a national cancer screening program. *Cancer Causes and Control*. 2015;26(5):805-809.
  45. Drolet M, Benard E, Boily M, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programs: A systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):565-580.
  46. Lei L, Ploner A, Elfström M, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:1340-1348.
  47. Global Strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC B-NC-SA 3.0 IGO. CIP data is available at: <http://apps.who.int/iris>.