



¿La enfermedad intestinal inflamatoria representa un nuevo riesgo para cáncer de cuello de útero? Revisión en conjunto

Víctor Manuel Vargas-Hernández,* Víctor Manuel Vargas-Aguilar,†
Kathy Flores-Barrios,‡ Ricardo González-Castillo§

* Ginecólogo Oncólogo. AMC/ANMM/Clinica de Salud Femenina. † Ginecólogo Oncólogo. Hospital General de Poza Rica SS.
‡ Coordinadora Académica. COMEGIC. § Cirujano Gastroenterólogo. Endoscopia, Práctica Privada.

Does inflammatory bowel disease represent a new risk for cervical cancer? Joint review

REVISTA MEXICANA DE CIRUGÍA DEL APARATO DIGESTIVO / Vol. 13 Núm. 2 / Abril-Junio, 2024 / p. 41-47

RESUMEN

Antecedentes. La enfermedad intestinal inflamatoria (EII) comprende la enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU) que se asocian con mayor riesgo de cánceres gastrointestinales y extraintestinales; relacionados con inflamación crónica y exposición a inmunosupresores y predisponen a una proliferación celular anormal; favorecen la persistencia de infección por virus del papiloma humano (VPH) con riesgo de desarrollar lesiones intraepiteliales escamosas (SIL) o progresar a cáncer de cuello de útero (CaCu).

Objetivo. Investigar el riesgo de SIL cervicales o CaCu en mujeres con EII.

Métodos. Se realizó una búsqueda en MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library utilizando los términos *Medical Subject Heading*, como EII, CaCu, tamizaje, VPH, inmunosupresión, se incluyeron 37 artículos, para evaluar la asociación de SIL cervicales, CaCu y EII.

Resultados. Existe evidencia del aumento del riesgo de infección persistente por VPH en pacientes con EII que reciben terapias inmunosupresoras; los resultados para SIL cervicales y CaCu, son contradictorios y dependen de muchos factores asociados; solo se demostró un aumento del riesgo de SIL cervicales, con razón de riesgo (HR): 1.15; IC 95%: 1.04-1.28; en la EII. El riesgo de SIL de alto grado cervicales (HSIL) y CaCu, aumenta en pacientes con EII y la razón de riesgo HR fue 1.66; IC 95%: 1.21-2.25) y para SIL cervicales persistentes o recurrentes la HR fue 1.89; IC 95%: 1.06-3.38); el

ABSTRACT

Background. Inflammatory bowel disease (IBD) includes Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), which are associated with an increased risk of gastrointestinal and extraintestinal cancers; related to chronic inflammation and exposure to immunosuppressants and predispose to abnormal cell proliferation; favor the persistence of human papillomavirus (HPV) infection with the risk of developing squamous intraepithelial lesions (SIL) or progressing to cervical cancer (CaCu). **Objective.** To investigate the risk of cervical (SIL) or (CaCu) in women with IBD.

Methods. A search was performed in MEDLINE, EMBASE and Cochrane Library using the terms *Medical Subject Heading*, such as IBD, CaCu, screening, HPV, immunosuppression, 37 articles were included, to evaluate the association of cervical (SIL), (CaCu) and (IBD).

Results. There is evidence of increased risk of persistent (HPV) infection in IBD patients receiving immunosuppressive therapies; the results for cervical SIL and CaCu are contradictory and depend on many associated factors; only an increased risk of cervical SIL was demonstrated, with a hazard ratio (HR): 1.15; 95% CI: 1.04-1.28; in IBD. The risk of high-grade cervical SIL (HSIL) and CaCu increases in patients with IBD and the hazard ratio HR was 1.66; 95% CI: 1.21-2.25) and for persistent or recurrent cervical SIL the HR was 1.89; 95% CI: 1.06-3.38); treatment with immunosuppressants increases even more. In the (EC), the (HR: 1.36;

Correspondencia:

Dr. Víctor Manuel Vargas-Hernández
Tel.: 55 5217-9782. Correo electrónico: vvargashernandez@yahoo.com

tratamiento con inmunosupresores incrementa aún más. En la EC, la (HR: 1.36; IC 95%: 0.83-2.23) y en CU la HR: 0.95; (IC 95%: 0.72-1.25), principalmente en geripáusicas, tuvo una HR de 3.65 (IC 95%: 1.54-8.66). **Conclusiones.** No se identificó un aumento del riesgo de CaCu, sólo se incrementó las SIL cervicales, en comparación con la población general; pero este grupo de pacientes requiere tamizaje para CaCu principalmente en etapa de la geripausa.

Palabras clave. Cáncer de cuello de útero, enfermedad inflamatoria intestinal, tamizaje, virus del papiloma humano, inmunosupresión, geripausa.

95% CI: 0.83-2.23) and (CU) the HR: 0.95; (95% CI: 0.72-1.25), mainly in geripausal patients, had an HR of 3.65 (95% CI: 1.54-8.66).

Conclusions. An increased risk of CaCu was not identified, only cervical (SIL) was increased, compared to the general population; but this group of patients requires screening for CaCu mainly in the geripause stage.

Keywords. Cervical cancer, inflammatory bowel disease, screening, human papillomavirus, immunosuppression, geripause.

ANTECEDENTES

El cáncer de cuello de útero (CaCu) es el cuarto tipo de cáncer más común; con 604,127 casos nuevos y 341,831 muertes cada año, en todo el mundo; la gran mayoría ocurre en países emergentes donde ocupa el segundo lugar.^{1,2} La enfermedad intestinal inflamatoria (EII) es un término general para las enfermedades inflamatorias crónicas o remitentes/recurrentes del tracto intestinal y generalmente se refiere a la colitis ulcerosa (CU) (*Figura 1*) y la enfermedad de Crohn (EC) (*Figuras 2 y 3*)³ se asocian con un mayor riesgo de neoplasias malignas gastrointestinales y extraintestinales,⁴ debido a la inflamación crónica y a la exposición a tratamientos inmunosupresores a largo plazo, es más frecuente en EC que en CU (61 vs. 21%, $p < 0.001$), que predisponen a proliferación celular anormal.^{5,6}

En pacientes con EII algunos estudios sugieren un mayor riesgo de lesiones intraepiteliales escamosas (SIL) cervicales

y CaCu,⁷⁻¹¹ que se incrementan, cuando tienen factores de riesgo (FR), como tabaquismo, uso prolongado de anticonceptivos orales (AO), multiparidad, inicio de la vida sexual a edad temprana o edad temprana del primer embarazo, estados de inmunosupresión;¹² el factor etiológico del CaCu, es la infección persistente por virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-ar); aunque, la mayoría de infecciones por este, se depuran espontáneamente en el transcurso de meses a pocos años, mientras, otras persisten y progresan o se mantienen latentes. El mecanismo del VPH causante del CaCu es complejo e involucra importantes proteínas, en particular E6 y E7, que desempeñan un papel fundamental en la inactivación de las proteínas supresoras de tumores p53 y pRb; existe controversia porque algunas mujeres eliminan su infección y otras no.¹³⁻¹⁹ Los cambios inmunológicos subyacentes en la EII o su tratamiento con inmunosupresores pueden conducir a un mayor riesgo de SIL o CaCu debido a la alteración de la capacidad para eliminar las infecciones por VPH y hacerse persistente.²⁰

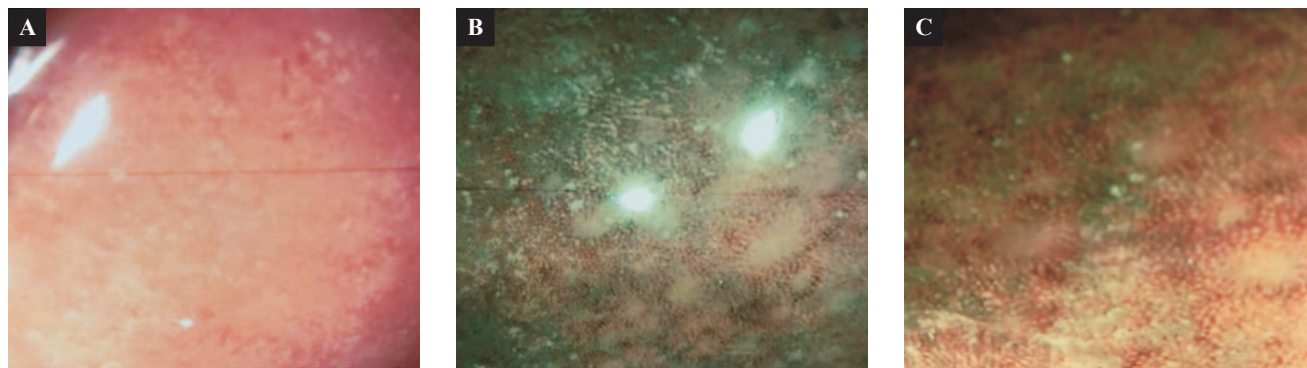


Figura 1. En la endoscopia colónica: se observan en recto (A) ulceraciones y eritema; con la mucosa congestiva, en sigmoideas (B) presencia de eritema y ulceraciones, la mucosa del colon transverso (C) con eritema; y el reporte histopatológico de las biopsias es de colitis ulcerativa.

Asociación de la enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer de cuello de útero

En las pacientes hospitalizadas por alguna complicación relacionada con EII durante la valoración general se ha identificado un CaCu incidentalmente; determinando que las pacientes con EII tienen un mayor riesgo de este, que la población en general.²¹ El riesgo de SIL cervicales aumenta en pacientes con EII con mayor riesgo de SIL de alto grado (HSIL) y CaCu con razón de riesgo (HR) 1.66; IC 95 %: (1.21-2.25) y SIL cervicales persistentes o recurrentes durante el seguimiento la HR fue 1.89; IC 95 %: 1.06-3.38);^{22,23} el tratamiento con inmunosupresores incrementa aún más el riesgo.²³⁻²⁹

Se demostró un mayor riesgo de CaCu durante el tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) (HR: 1.65; IC 95%: 1.05-2.58), sin aumento del riesgo en pacientes con EII tratadas con este mismo inhibidor

(HR: 1.19; IC 95%: 0.64-2.21) o inmunomoduladores (HR: 0.96; IC 95%: 0.61-1.50); sin embargo se incrementó el riesgo de lesiones escamosas intraepiteliales cervicales; las pruebas de tamizaje en pacientes con EII, el CaCu tuvo una HR de 1.56 (IC 95 %: 0.97-2.50) principalmente en la CU y mujeres geripáusicas ≥ 65 años;²³⁻²⁵ con HR 3.65 (IC: 1.54-8.66); en estas con CU recién diagnosticada se recomienda continuar con pruebas de tamizaje para la detección de CaCu.^{20,26-31}

Factores de riesgo (FR) para CaCu en mujeres con colitis ulcerativa

Las mujeres con CaCu tenían una edad mayor al momento del diagnóstico (53.19 ± 18.3 vs. 43.4 ± 16.52 años), con mayor proporción de mujeres con nivel socioeconómico bajo (50 vs. 27.1%) y mayor en áreas marginadas (19,2%) frente a (7.9%) de mujeres sin CaCu. Para mujeres con CU,

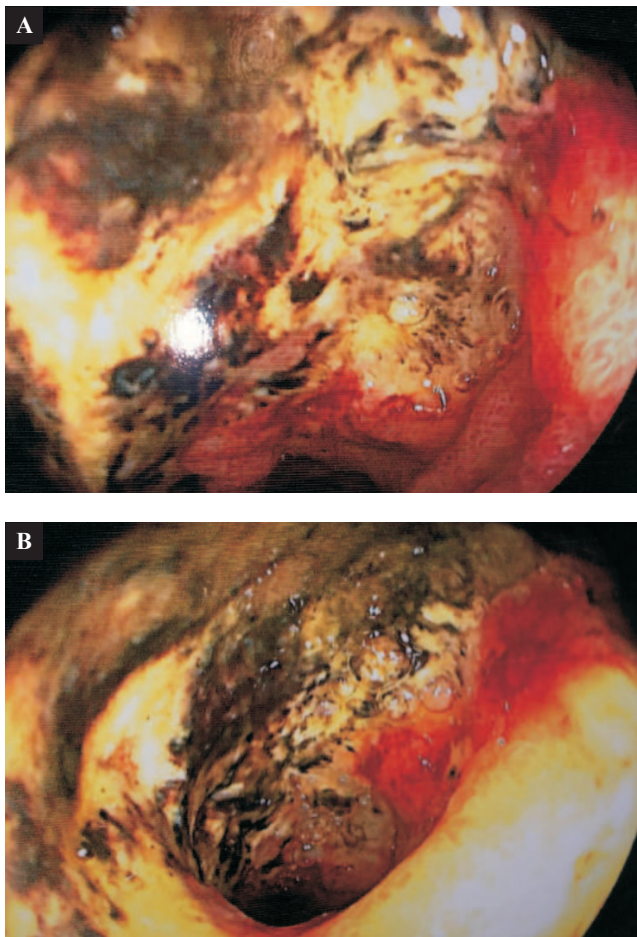


Figura 2. Colonoscopia de enfermedad de Crohn con la presencia de úlceras de pequeño tamaño en la mucosa intestinal, aftas, fisuras pseudomembranosas.

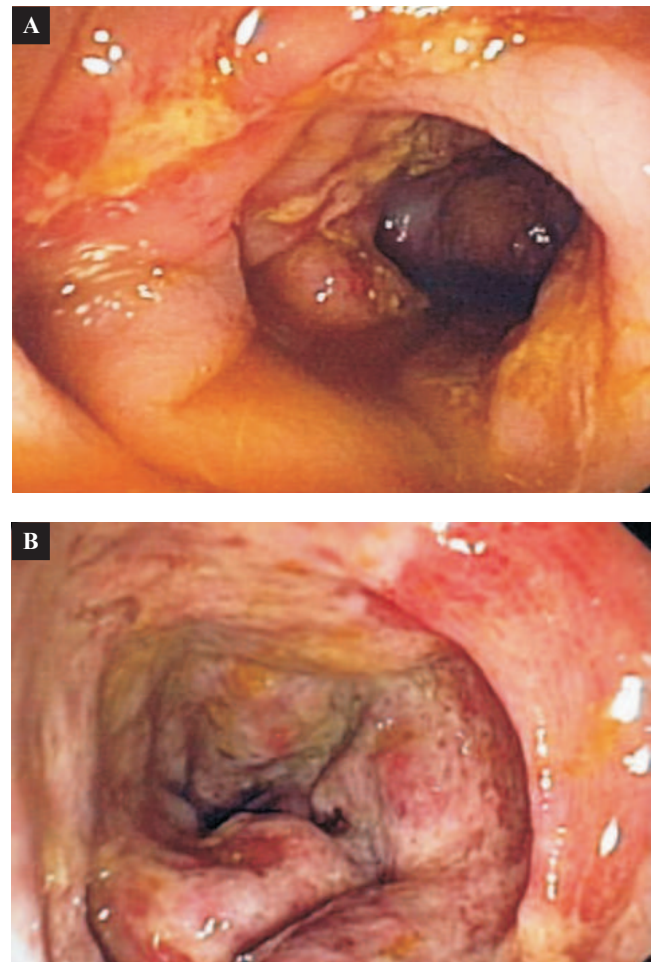


Figura 3. Enfermedad de Crohn; mucosa del colon con inflamación severa (A) y ulceraciones que invaden parte de la circunferencia (B).

mayores de 40 años y vivir en áreas marginadas fueron FR para el CaCu.^{4,10,11,16,22,24} Las variables para el riesgo de CaCu incluyeron comorbilidades, nivel socioeconómico, área residencial y el índice de comorbilidad; como hipertensión arterial sistémica (HAS),¹¹ diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad vascular cerebral (EVC),^{18,19} enfermedad cardiovascular (ECV) y colangitis, la HR para CaCu reportan un valor de $p < 0.05$ significativo.²³⁻²⁵ El 0.21% de mujeres con CU desarrollaron CaCu, y 0.14 mujeres sin CU desarrollaron CaCu. La incidencia de CaCu fue $38.8 \times 100,000$ mujeres por año en pacientes con CU y $25.7 \times 100,000$ mujeres por año, respectivamente. La HR de CaCu en mujeres con CU y sin CU fue 2.04 (1.33-2.98) y 1.35 (1.00-1.77), respectivamente.³²⁻³⁴

DISCUSIÓN

En estudios de 27,408 mujeres recién diagnosticadas con EII (CU y EC) y 1,508,334 de mujeres sanas, controles sin EII la probabilidad de diagnosticar SIL cervical en la EII, los resultados son contradictorios en cuanto a una posible asociación, los cambios inmunológicos subyacentes o el uso de inmunosupresores en la EII no eliminan las infecciones por VPH, aumentando así su riesgo de desarrollar SIL o CaCu; la tasa de incidencia de CaCu en mujeres con CU fue mayor que en mujeres sin CU (38.8 por 100,000 mujeres al año frente a 25.7 por 100,000 mujeres al año). Las mujeres con EC tenían una incidencia con de tasa 26 y 28% más de LSIL (lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado) y HSIL (lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado) respectivamente y 53% mayor de CaCu en comparación con mujeres sin CU.^{4,6,7,11,16,22}

En las mujeres con CU aumentó 12 a 15% el riesgo de desarrollar HSIL, en comparación con mujeres sin CU con HR para LSIL, 1.15; IC 95%, 1.00-1.32; para HSIL, 1.12; IC 95%, 1.01-1.25), pero no hubo un aumento significativo en el riesgo de CaCu, las mujeres recién diagnosticadas con EII tienen mayor probabilidad de haber sido diagnosticadas con SIL cervicales 10 años previos; que indica la susceptibilidad en la EII y el desarrollo de SIL cervicales, en lugar de un papel etiológico de la EII o su tratamiento en el desarrollo de estas.²¹

Las mujeres con CU tuvieron aumento de LSIL la HR, (1.15; IC 95 %, 1.00-1.32) y HSIL, HR, (1.12; IC 95 %, 1.01-1.25), mientras que las pacientes con EC tuvieron aumento de LSIL con HR fue 1.26; IC 95 %, 1.07-1.48), para HSIL la HR, fue 1.28; IC 95 %, 1.13-1.45) y CaCu la HR fue 1.53; IC 95 %, 1.04–2.27. La HR para CaCu aumento de 1 a 9 años antes del diagnóstico de CU, en comparación con las mujeres sin CU la HR, fue 2.78; IC 95 %, 2.12-3.64) y en la EC (OR, 1.85; IC 95 %, 1.08-3.15).^{4,6,7,11,16,22,30,32,33}

Las pacientes con CU tienen defectos en el sistema inmunitario innato y adaptativo, incluidos defectos en las células T. El deterioro de la función de las células T dificulta la atracción de las células presentadoras de antígenos citotóxicos causa problemas en el desencadenamiento de las respuestas inmunitarias contra el VPH, además la infección persistente por VPH.^{4,19,22} La infección por VPH se asocia con la progresión de HSIL a CaCu, este proceso un tiempo medio desde la infección por VPH hasta el diagnóstico HSIL es de 9.4 ± 4.1 años y la progresión a CaCu 10 a 20 años, dependiendo del genotipo; la mediana de tiempo desde la adquisición del VPH hasta la detección del CaCu osciló entre 17.5 y 26 años. El CaCu se puede prevenir mediante la detección mediante la identificación y el tratamiento de HSIL. Por lo general, las pruebas de detección del VPH cada 5 años previenen el CaCu, un estudio en mujeres con EII tienen menos probabilidades de hacerse pruebas de tamizaje y 54% de ellas se realiza solo prueba de Papanicolaou (Pap) regular.^{15,31,33,34-37} La evidencia no es concluyente entre la asociación de EII y CaCu, los FR de CaCu en pacientes con EII la de detección y prevención, mejoran los resultados para esta población y determinar el riesgo de CaCu en pacientes recién diagnosticadas con EII.^{6,9}

Esta revisión sobre el riesgo de CaCu en EII, encontró un aumento no estadísticamente significativo con una HR de 1.24 (IC del 95%: 0.94-1.63); sin evidencia de aumento del riesgo con el tratamiento de la EII, solo se identificó mayor riesgo de LSIL en pacientes con EII con razón, HR 1.15 (IC 95%: 1.04-1.28). En EII, la incidencia de citología o prueba de Pap cervical anormal comparado con mujeres sin EII fue de 42.5% vs. 7%, respectivamente ($P < 0.001$); las pacientes con EII tenían más probabilidades de tener HSIL ($P < 0.001$).^{10,35-37} El tratamiento médico de EII, incluye tasas mayores de VPH por la alteración inmunitaria e inmunosupresión, sin aumentar el riesgo en estas mujeres, incluso con exposición a inmunomoduladores.^{25,28}

La mayor frecuencia de Pap en pacientes con EII daría como resultado hallazgos incidentales más frecuentes de LSIL, que aún no se han convertido en HSIL; sin mayor riesgo de CaCu en pacientes con EII y no respalda la necesidad de aumentar la detección de pacientes con EII, solo se requieren prácticas de prevención más específicas, en particular la vacunación contra el VPH,²² en la EC y la CU, el grado de lesión e impacto de la exposición al tratamiento médico, no aumentó el riesgo de HSIL y CaCu en pacientes con EII en comparación con la población general, solo un mayor riesgo de LSIL en pacientes con EII. La tasa de incidencia de CaCu en mujeres con CU es mayor que sin CU ($38.8 \times 100,000$ mujeres por año frente a $25.7 \times 100,000$ mujeres por año). La HR del CaCu en pacientes con CU fue mayor que en la población general (HR 2.04; IC del 95%: 1.33 a 2.98).²⁹

La CU es una condición rara; la atención médica proporciona métodos de prevención adecuados o detección de comorbilidades a estas pacientes. Se recomienda que las mujeres entre 30 y 69 años se realicen Pap y VPH cada tres años. Si ambas pruebas son negativas, el intervalo de detección se puede ampliar a cada cinco años. Las mujeres con resultados anormales requieren más pruebas de diagnóstico y tratamiento, y mayores tasas de vacunación contra el VPH,^{25,27} el riesgo mayor de CaCu en geripáusicas con CU se atribuye a que no fueron vacunadas contra el VPH y suspensión de detección de CaCu.

Por lo general, se recomienda comenzar la detección del CaCu a los 25 años porque el riesgo de desarrollarlo es bajo en mujeres menores de esta edad,³⁷ además se recomienda tomar pruebas de VPH primarias cada cinco años hasta la edad de 65 años,³⁵⁻³⁶ sin suspender las pruebas de tamizaje para la detección de CaCu en pacientes infectadas por VIH, incluso si tienen más de 65 años.²⁵

Los inmunosupresores no contribuyen significativamente a las HSIL en pacientes con CU.^{27,29,31,32,34,35} El tratamiento con terapias comunes para la EII, como azatioprina, mesalamina y corticosteroides, no afectó las tasas de HSIL, pero las mujeres con EC que habían usado antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa tuvieron un aumento de 85% en las HSIL.

La CU de inicio en la edad avanzada es FR para CaCu, y se presenta al momento del diagnóstico de CU y durante el período de seguimiento, es importante realizar un tamizaje adecuado del CaCu y continuarlo más allá de la edad en la que se recomienda suspenderlo (Figura 4).

CONCLUSIONES

La asociación entre EII, con lesiones cervicales, sin relación con los programas de tamizaje, solo se explica, por la presencia de la infección por VPH persistente, principalmente

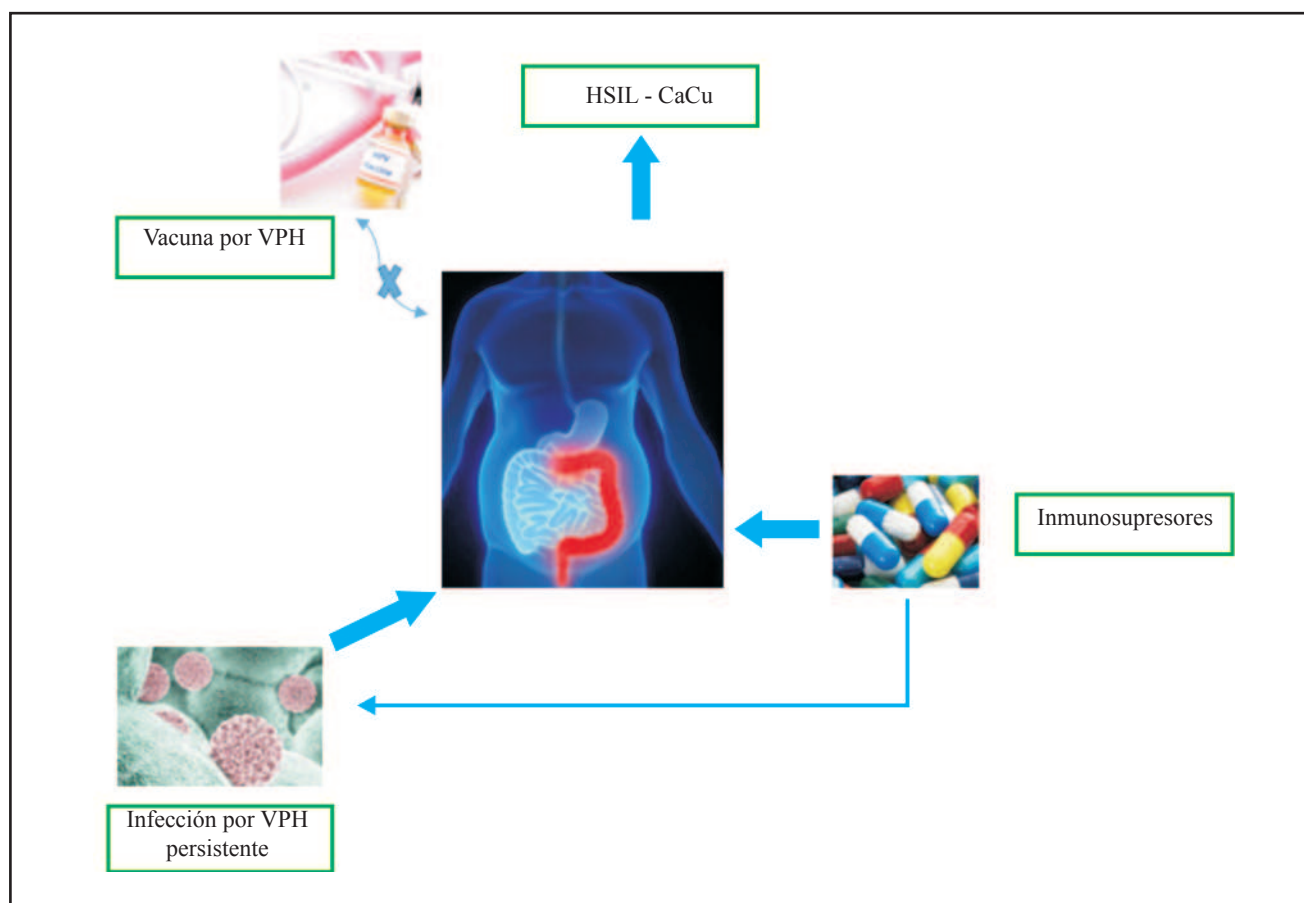


Figura 4. Posible patogénesis de la infección por VPH y EII. La EII considerada como una alteración del sistema inmunitario que requiere tratamiento inmunosupresor, se relaciona con la infección persistente por VPH, principalmente en mujeres en transición a la menopausia, quienes, además de no haber sido inmunizadas al momento de la edad de la población blanco para la vacuna contra el VPH, resultan en la reactivación de la infección por VPH con potencial desarrollo de SIL y riesgo de progresar a HSIL y CaCu.

en geripáusicas cuando se les diagnostica EII y requieren continuar con pruebas de detección para CaCu a largo plazo.

REFERENCIAS

- Vargas-Hernández VM, Vargas-Aguilar VM, Uscanga-Sánchez SR, Ortiz de la Peña y Carranza A, Herbert-Núñez GS. Estimaciones mundiales de la incidencia y la mortalidad en la iniciativa mundial para la eliminación del cáncer de cuello uterino. *Rev Enf Tract Gen Inf* 2023; 17(2): 38-49.
- Sung H, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-49.
- Kucharzik T, Ellul P, Greuter T et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2021; 22(15): 879-913.
- Jara-Fernández L, Ferrer JA, Pérez-Calle JL, López-Serrano P. Is cervical dysplasia a major concern in women with inflammatory bowel disease? A Spanish retrospective study. *Rev Esp Enferm Dig* 2023. doi: 10.17235/reed.2023.9890/2023.
- Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, Aldeger X, Costa A, Higgins PD, Joyce JC, Katsanos KH, Lopez A, de Xaxars TM, Toader E, Beaugerie L. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohns Colitis* 2014; 8(1): 31-44.
- Li M, Yang QF, Cao Q, Tang J, Gao Y, Zhi M, Chao K, Su ML, Huang WM, Yi Y, Xia SY, Huang LJ, Zhao Y, Wang XH, Liu XY, Lin L, Hu PJ, Gao X. High-risk human papilloma virus infection and cervical neoplasm in female inflammatory bowel disease patients: a cross-sectional study. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2019; 15, 7(5): 338-44.
- Marehbian J, Arrighi H.M, Hass S, et al. Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2524-33.
- Hutfless S, Fireman B, Kane S, et al. Screening differences and risk of cervical cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 598-605
- Faye AS, Holmer AK, Axelrad JE. Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2022; 51(3): 649-66.
- Pedersen N, et al. Risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: Meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1480-7.
- Jung YS, Han M, Park S, Kim WH, Cheon JH. Cancer risk in the early stages of inflammatory bowel disease in Korean patients: A nationwide population-based study. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 954-62.
- Vargas-Hernández VM, Muñoz-Cortés SB, Sam-Soto S. Factores de riesgo para cáncer cervicouterino. *Rev ebf Tract Inf* 2018; 1(1-4): 41-9.
- IARC (2022). Cervical cancer screening. *IARC Handb Cancer Prev* 18: 1-456.
- Vargas-Hernández VM, López-Velázquez JL, Cruz-Martínez J, Romero-Hernández S. Avances recientes en virus del papiloma humano. *Rev Enf Tract Gen Inf* 2017; 10(1-4): 28-38.
- Revathidevi S, Murugan AK, Nakaoka H, Inoue I, Munirajan AK. APOBEC: A molecular driver in cervical cancer pathogenesis. *Cancer Lett* 2021; 496: 104-16.
- Ramachandran D, Dörk T. Genomic Risk Factors for Cervical Cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13(20): 5137.
- Evriarti PR, Yasmon A. Patogenesis Human Papilloma-virus (HPV) pada Kanker Serviks. *Patogenesis HP* 2019. DOI:10.22435/jbmi.v8i1.2580
- Kim J, Jo H, Ha MC, Kim H, Lee JK, Han JH, Lee SH, Kang DR, Kim SY, Kim HS, Kim HM. Elevated risk of cervical cancer in elderly women with incident ulcerative colitis in South Korea. *Sci Rep* 2023; 13(1): 8323.
- Zabana Y, Calvet X. Relevance of patient-reported outcome measures (PROM) and patient-reported experience measures (PREM) to assess disease status and quality of care in patients with inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2023; 115: 292-3.
- Goetgebuer RL, et al. Increased risk of high-grade cervical neoplasia in women with inflammatory bowel disease: A case-controlled cohort study. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 1464-73.
- Bhatia J, et al. Abnormalities of uterine cervix in women with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6167-71.
- Brunner A, Kruis W, Schömig-Markiefka B, Morgenstern J, Engels M, Büttner R, Forner DM. Prevalence of abnormal Pap smear results in inflammatory bowel disease: a prospective. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022; 148(11): 3071-9.
- Vargas-Hernández VM, Vargas-Aguilar VM, Sánchez-Aguirre F, Alba-Jasso GA, Ferrer-Arreola LP, Santoyo-Haro S. Cáncer de cuello de útero en la geripausa. Tiempo de reflexionar. *Rev Tract Gen Inf* 2023; 17(2): 21-7.
- Moscicki AB, Flowers L, Huchko MJ, et al. Guidelines for cervical cancer screening in immunosuppressed women without HIV infection. *J Low Genit Tract Dis* 2019; 23(2): 87-101.
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019; 68(Suppl 3): s1-s106.
- Burger, E. A. et al. Estimating the natural history of cervical carcinogenesis using simulation models: A CISNET comparative analysis. *JNCI, J Natl Cancer Inst* 2020; 112: 955-63.
- Dickinson JA, Ogilvie G, Van Niekerk D, Popadiuk C. Evidence that supports policies to delay cervical screening until after age 25 years. *CMAJ* (2017; 189: E380-E381.
- Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: A practical tutorial. *Evid Based Ment Health* 2019; 22(4): 153-60.

29. Human Papillomavirus (HPV) Vaccination Rates, https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a20501000000&bid=0015&act=view&list_no=144398&nPage=1 (2020).
30. Bekos C, et al. Influence of age on histologic outcome of cervical intraepithelial neoplasia during observational management: Results from large cohort, systematic review, meta-analysis. *Sci Rep* 2018; 8: 1-10.
31. de Sanjose S, Brotons M, Pavon MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet. Gynaecol* 2018; 47: 2-13.
32. Ng SC, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017; 390: 2769-78.
33. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: Cd009069.
34. Ricci C, Scaldaferri F, Colombo F, et al. Prevalence of cervical HPV and attitude towards cervical screening in IBD patients under immunomodulatory treatment: A multidisciplinary management experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24(2): 564-70.
35. Vargas-Hernández VM. Maximizing Screening for Cervical Cancer. *Ann Gynecol Cancer* 2021; 4(1): 100.
36. Vargas-Hernández VM, Vargas-Aguilar VM. Screening Tests and Support in Positive Human Papilloma Virus Tests. *Int J Onco Radiother* 2023; 4(1): 1-5.
37. Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, Kane SV. ACG clinical guideline: preventive care in inflammatory bowel disease. *Off. J Am Coll Gastroenterol ACG* 2017; 112: 241-58.