

TINJAUAN PUSTAKA

Upaya Pencegahan Kanker Serviks melalui Vaksinasi dan Skrining Human Papillomavirus

Syandrez Prima Putra^{1,2}, Andani Eka Putra¹

1. Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Indonesia; 2. Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Tropis Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Korespondensi: Syandrez Prima Putra, syandrez@med.unand.ac.id, +6285263683521

Abstrak

Tujuan: Pemanfaatan vaksin HPV baik bivalen, quadrivalen, dan generasi terbaru 9-valen dinilai efektif untuk mencegah terjadinya kanker serviks di negara-negara maju, sementara di negara-negara berkembang masih terkendala dengan sumber daya yang terbatas. Disamping vaksinasi, skrining kanker serviks masih penting untuk dilakukan untuk preventif. **Metode:** Deteksi dini secara sitologis menggunakan *Pap smear* merupakan metode konvensional dengan sensitifitas dan spesifisitas yang tinggi, namun sulit diterapkan di negara-negara berkembang. Inspeksi visual asam asetat (tes IVA) menjadi alternatif pemeriksaan sitologis yang lebih murah, namun akurasi untuk identifikasi lesi prakanker masih diperdebatkan. **Hasil:** Tes DNA HPV saat ini menjadi pilihan pencegahan kanker serviks terbaru yang uji sensitifitas dan spesifisitasnya mampu menyamai *Pap smear* pada kasus neoplasia intraepitelial serviks (CIN) +2 dan +3. **Kesimpulan:** Jadwal skrining yang lebih sedikit dan adanya peluang untuk melakukan pengambilan sampel secara mandiri membuat tes HPV sangat ideal untuk dimasukkan pada program pencegahan primer pada negara berkembang. Tinjauan ini bertujuan untuk memaparkan kondisi terbaru mengenai epidemiologi kanker serviks dan upaya preventif terkini yang lebih efektif.

Kata kunci: Kanker serviks; Infeksi human papillomavirus; Vaksinasi HPV; Tes HPV

Abstract

Objective: Utilization of bivalent, quadrivalent, and the latest generation of 9-valent HPV vaccines is considered effective in preventing cervical cancer in developed countries, while in developing countries it is still constrained by limited resources. Besides vaccination, cervical cancer screening is still important to be done for prevention. **Method:** Cytological early detection using a *Pap smear* is a conventional method with high sensitivity and specificity but difficult to apply in developing countries. Visual inspection of acetic acid (IVA test) is a cheaper alternative to cytological examination, but its accuracy for the identification of precancerous lesions is still debated. **Result:** HPV DNA testing is currently the latest cervical cancer prevention option whose sensitivity and specificity tests can match *Pap smears* in cases of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) +2 and +3. **Conclusion:** Fewer screening schedules and opportunities for independent sampling make HPV testing ideal for inclusion in primary prevention programs in developing countries. This review aims to describe the latest conditions regarding the epidemiology of cervical cancer and more effective current prevention efforts.

Keywords: Cervical cancer; Human papillomavirus infection; HPV vaccination; HPV test

PENDAHULUAN

Kanker serviks merupakan keganasan pada perempuan terbanyak ketiga di dunia, dengan perkiraan sejumlah 569.847 kasus baru dan 311.365 kematian pada tahun 2018 (GLOBOCAN).^{1,2} Kanker ini juga menjadi yang terbanyak pada perempuan berusia 15 sampai 44 tahun secara global. Hingga saat ini, kanker serviks masih menjadi masalah kesehatan yang utama.³ Kanker serviks sangat mempengaruhi kualitas hidup penderitanya, terutama akibat nyeri/ rasa tidak nyaman dan cemas/ depresi.⁴ Penyebab etiologis dari munculnya kanker serviks adalah infeksi persisten *human papillomavirus* (HPV) risiko tinggi (*high-risk HPV/ hrHPV*).⁵ HPV adalah virus yang dapat ditularkan melalui hubungan seksual, dan DNA HPV risiko tinggi dapat ditemukan pada 99,7% spesimen kanker serviks.³

Data statistik dari beberapa tahun terakhir menunjukkan bahwa pemanfaatan vaksin HPV sangat efektif untuk mencegah terjadinya kanker serviks. Program vaksinasi juga telah berhasil diterapkan di banyak negara di dunia. Meningkatnya cakupan vaksinasi HPV mampu menurunkan angka prevalensi penyakit ini, sehingga idealnya vaksinasi HPV adalah pilihan utama dalam program pencegahan kanker serviks. Akan tetapi di negara-negara berkembang, hal ini masih menjadi kendala untuk diimplementasikan, terutama terkait dengan masalah biaya.⁶ Meski demikian, terlepas dari vaksin HPV, deteksi dini melalui skrining akan tetap penting dalam beberapa dekade ke depan dalam upaya preventif kanker serviks.⁵

Deteksi dini lesi serviks prakanker sangat penting untuk mendiagnosis dan mengurangi angka kesakitan dan kematian akibat kanker serviks. Program skrining

kanker serviks saat ini gencar dilakukan di berbagai negara terutama di wilayah Eropa dan Amerika Serikat. Secara konvensional, skrining kanker serviks didasarkan pada tes sitologis yang umumnya dikenal dengan *smear test* atau *Pap smear*.⁵ Namun masih banyak kendala untuk menjadikan *Pap smear* sebagai metode dasar dalam program deteksi dini kanker serviks di negara-negara berkembang. Inspeksi visual dengan asam asetat (IVA) merupakan teknik alternatif yang dinilai lebih optimal untuk digunakan dalam situasi keterbatasan pendanaan disamping karena sensitifitas dan spesifisitasnya yang tinggi.⁶ Akan tetapi, IVA dinilai tidak begitu akurat untuk identifikasi lesi prakanker sehingga harus diganti jika memungkinkan. Upaya lain yang dapat dilakukan adalah dengan menggunakan tes HPV. Uji identifikasi DNA HPV ini tergolong lebih sederhana dibandingkan tes sitologi.⁷ Penggabungan tes HPV ke dalam strategi skrining kanker serviks berpotensi untuk meningkatkan angka deteksi penyakit dan memperpendek jangka waktu skrining sehingga dapat mengurangi bahaya seperti dampak psikosial dari skrining sitologi yang positif, jumlah kunjungan dan prosedur klinis tambahan, dan pengobatan yang akan dilakukan.³ Tinjauan ini bertujuan untuk memaparkan kondisi terbaru mengenai epidemiologi kanker serviks dan berbagai upaya pencegahannya melalui vaksinasi dan deteksi dini terkini secara lebih komprehensif.

EPIDEMIOLOGI KANKER SERVIKS

Menurut penelitian di 185 negara, disamping data yang dikeluarkan oleh GLOBOCAN, kanker serviks adalah kanker keempat yang paling umum terjadi pada wanita setelah kanker payudara (2,1 juta kasus), kanker kolorektal (0,8 juta), dan

kanker paru (0,7 juta). Perkiraan kejadian kanker serviks berdasarkan standar usia mencapai 13.100 per 100.000 wanita di seluruh dunia. Angka ini sangat bervariasi di antara berbagai negara, dengan insiden tertinggi diperkirakan terdapat di Eswatini, Afrika, dimana 6,5% penduduk wanita negara tersebut menderita kanker serviks sebelum usia 75 tahun. Cina dan India bersama-sama menyumbang lebih dari sepertiga beban kanker serviks secara global dengan total sekitar 106.000 kasus di Cina dan 97.000 kasus di India.⁸ Saat ini, kanker serviks merupakan penyakit paling banyak nomor tiga di Asia.⁹ Sementara itu, laju insiden kanker serviks di Indonesia merupakan yang tertinggi di Asia setelah Mongolia dan menduduki urutan pertama di kawasan Asia Tenggara.¹

Pada tahun 2018, diperkirakan kematian akibat kanker serviks mencapai lebih dari 311.000 kasus setiap tahunnya. Angka ini menjadikan kanker serviks sebagai pembunuh nomor 3 pada perempuan penderita kanker di seluruh dunia, dan nomor 2 pada rentang usia 15-44 tahun.¹ Dilihat dari sisi geografis, kanker serviks adalah penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita di Afrika bagian timur, barat, tengah dan selatan. Usia rata-rata perempuan secara global saat didiagnosis kanker serviks adalah 53 tahun, mulai dari 44 tahun (Vanuatu) hingga 68 tahun (Singapura), sementara usia global saat meninggal adalah 59 tahun, berkisar antara 45 tahun (Vanuatu) hingga 76 tahun (Martinique).⁸

Sebagian besar kasus kanker serviks adalah karsinoma sel skuamosa diikuti oleh adenokarsinoma.^{1,3} Dalam sebuah studi nasional tentang tren insiden kanker serviks di Amerika Serikat, selama periode 2011-2015 tingkat kejadian adenokarsinoma meningkat dan laju

penurunan insiden karsinoma sel skuamosa melambat di beberapa subpopulasi. Tren yang meningkat ini dianggap berhubungan dengan perubahan perilaku seksual.¹⁰ Daerah pedesaan memiliki insiden kanker serviks yang lebih tinggi daripada daerah perkotaan. Namun, hubungan bertempat tinggal di pedesaan dengan kejadian kanker serviks bervariasi berdasarkan ras / etnis.¹¹

INFEKSI HUMAN PAPILLOMAVIRUS DAN KANKER SERVIKS

HPV adalah virus DNA *non-envelope* yang bersarang di epitel skuamosa. Setiap partikel virus terdiri dari kapsid ikosahedral berdiameter sekitar 60 nm dan mengandung molekul tunggal DNA melingkar beruntai ganda sekitar 8.000 pasangan basa.¹² Genom HPV terbagi menjadi tiga regio: (1) regio awal (E) - tersusun dari gen E1, E2, E4, E5, E6 dan E7, yang berhubungan dengan replikasi virus; (2) regio akhir (L), yang mengkode protein kapsid utama (L1) dan minor (L2); dan (3) regio non-coding (NCR), atau regio kontrol panjang (LCR), yang terletak di antara open reading frame L1 dan E6.¹³

HPV risiko tinggi adalah agen penyebab kanker serviks.¹² Virulensi HPV terutama diperlihatkan oleh onkoprotein yang disandikan E5, E6 dan E7. Onkoprotein E5 dapat menginduksi ekspresi COX-2, melakukan banyak perubahan pensinyalan sel dan transkripsi gen, dan mengubah angiogenesis dan proses apoptosis, sementara E6 mengatur peluruhan tumor suppressor p53, dan E7 mengarah pada transformasi seluler dengan berinteraksi dengan domain PDZ protein seluler dan pRb, sehingga berkontribusi terhadap perkembangan neoplastik.^{14,15}

Mekanisme infeksi yang dijelaskan pada kanker serviks lebih banyak berkaitan dengan HPV risiko tinggi tipe 16 dan 18.¹⁴ Kedua jenis HPV ini berkontribusi lebih dari 70% dari semua kasus kanker serviks di dunia, 41%-67% lesi serviks tingkat tinggi dan 16-32% lesi serviks tingkat rendah. Di Indonesia, prevalensi infeksi HPV 16 dan 18 pada wanita dengan sitologi serviks normal mencapai 24% dan termasuk salah satu wilayah yang tertinggi di dunia pada tahun 2018.¹ Pada pasien kanker serviks di Rumah Sakit Umum Dr. Hasan Sadikin-Bandung menunjukkan bahwa 62,5% dari biopsi yang diuji terinfeksi oleh beberapa infeksi HPV, dimana HPV 16 ditemukan pada sebagian besar pasien kanker serviks (90%). Selain itu, perempuan yang menikah pada usia yang lebih muda dari 16 tahun secara statistik signifikan dalam kaitannya dengan beberapa infeksi HPV ($p = 0,003$).¹⁶ Penelitian di Indonesia menunjukkan bahwa sebagian besar penderita kanker serviks tidak memiliki pengetahuan tentang HPV atau hubungan sebab akibat antara HPV dan kanker serviks.¹⁷

WAKSINASI HPV

Vaksinasi HPV merupakan pilihan paling efektif untuk mencegah terjadinya kanker serviks. Dua macam vaksin berlisensi yang ada saat ini yakni vaksin quadrivalen (Gardasil, mengandung perlindungan tambahan terhadap tipe 6 dan 11, yang bertanggung jawab atas 90% kutil atau kondiloma anogenital jinak) dan vaksin bivalen (Cervarix, perlindungan terhadap tipe 16 dan 18 saja).^{13,18} Kedua vaksin tersebut mengandung partikel mirip virus (VLP) yang berbentuk seperti bagian luar HPV. Vaksin ini dapat menstimulasi berkembangnya antibodi dalam serum terhadap VLP sehingga mampu mencegah

infeksi HPV jika terkena di kemudian hari.¹⁸ Selain itu adanya korelasi yang kuat antara kadar antibodi yang diinduksi vaksin dalam serum dan dalam cairan mukosa serviks menunjukkan bahwa vaksin HPV juga dapat menghasilkan antibodi transudat melalui epitel mukosa serviks.¹⁹

Vaksinasi HPV untuk anak perempuan harus dilakukan sebelum dimulainya periode seksual aktif. WHO merekomendasikan vaksin HPV untuk anak perempuan dalam kelompok usia 9-13 tahun. Anak perempuan yang menerima dosis pertama vaksin HPV sebelum usia 15 tahun dapat menggunakan jadwal dua dosis. Interval antara dua dosis harus enam bulan. Tidak ada interval maksimum antara dua dosis; namun, interval tidak lebih dari 12-15 bulan disarankan. Jika interval antara dosis lebih pendek dari lima bulan, maka dosis ketiga harus diberikan setidaknya enam bulan setelah dosis pertama. Pada orang yang imunokompromais, termasuk mereka yang hidup dengan HIV dan perempuan berusia 15 tahun ke atas juga harus menerima vaksin sebanyak tiga dosis (pada 0, 1-2, dan 6 bulan) agar sepenuhnya terlindungi dari infeksi HPV.¹⁸

Vaksin HPV generasi terbaru - vaksin HPV 9-valen (Gardasil9) yang mengandung perlindungan terhadap HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 dapat meningkatkan efikasi vaksin quadrivalen sebesar 70-90 persen untuk kanker serviks. Efikasi dan imunogenisitasnya terhadap HPV 6/11/16/18 sama dengan vaksin quadrivalen, sementara efikasinya terhadap HPV 31/33/45/52/58 adalah 97%.²⁰ Sebuah studi di Korea menunjukkan bahwa vaksin HPV 9-valen terbukti efektif dalam mencegah penyakit yang terkait dengan 9 jenis HPV berdasarkan hasil pemeriksaan klinis dan

titer antibodi pada pria dan wanita berusia 9-26 tahun. Vaksin HPV 9-valen juga dapat digunakan pada wanita dewasa usia pertengahan. Selain itu vaksin HPV 9-valen memiliki keamanan yang sama dengan vaksin HPV lainnya.²¹

Berdasarkan penelitian Santhanes et al., 2018 pada populasi perempuan di Asia Tenggara, tingkat pengetahuan yang rendah dan kurangnya keyakinan terhadap keamanan dan manfaat vaksin menimbulkan pengaruh yang negatif terhadap keinginan seseorang untuk divaksin. Anggapan bahwa vaksin itu mahal, rendahnya pengetahuan mengenai potensi penularan infeksi HPV dan kanker serviks, dan kurangnya rekomendasi konkret dari penyedia layanan kesehatan juga berdampak negatif terhadap niat vaksinasi. Hal ini menunjukkan bahwa proses pengambilan keputusan perempuan di Asia Tenggara dipengaruhi oleh biaya vaksinasi, kemanjuran yang dirasakan dan keamanan vaksin, penyediaan informasi tentang vaksinasi, dan kesadaran tentang infeksi HPV dan vaksin HPV.²²

SKRINING KANKER SERVIKS

Perempuan yang tidak melakukan skrining beresiko tinggi terkena kanker serviks dan berperan atas sebagian besar kejadian dan kematian akibat kanker tersebut.²³ Strategi skrining kanker serviks ini berbeda di berbagai wilayah. Beberapa negara memiliki program skrining berbasis populasi, di mana perempuan dalam populasi target diidentifikasi secara individual dan diundang untuk menghadiri skrining. Dalam skrining oportunistik, undangan bergantung pada keputusan individu atau pada pertemuan dengan penyedia layanan kesehatan. Program skrining serviks yang terorganisir dapat

mencapai partisipasi tinggi secara berkala dengan akses yang sama, dan standar kualitas tinggi untuk diagnosis, sehingga berpotensi lebih efektif daripada skrining oportunistik.³

Salah satu metode untuk skrining kanker serviks adalah *Pap smear*, tetapi skrining ini membutuhkan laboratorium, staf yang terlatih dan berpengalaman, serta biaya yang tinggi sehingga tidak tersedia di semua negara berkembang dan di semua tempat. Selain itu, waktu yang relatif lama antara saat tes dilakukan dengan kapan hasilnya dikeluarkan menyebabkan kurangnya tindak lanjut oleh pasien pada beberapa kasus. Masalah-masalah ini telah mengarah pada pengembangan beberapa teknik yang lebih murah, seperti penggunaan inspeksi visual dengan asam asetat (IVA) atau inspeksi visual dengan lugol iodine (VILI), yang dapat menghilangkan hambatan dilakukannya pemeriksaan sitologi. Dasar dari IVA adalah serviks dengan lesi neoplasia serviks intraepitelial (CIN) diputihkan dengan adanya asam asetat. Manfaat IVA adalah biaya rendah, tidak perlu teknologi tinggi, hasilnya segera dan siap dalam 1-2 menit, dan dapat dilakukan oleh penyedia layanan kesehatan di daerah-daerah jauh, yang membuat IVA merupakan metode alternatif yang sangat baik selain *Pap smear* di negara berkembang. IVA memiliki sensitivitas yang lebih tinggi daripada *Pap smear* dalam mendeteksi lesi serviks tingkat rendah dan tinggi, namun spesifisitasnya lebih rendah.²⁴ Studi di Indonesia menunjukkan, kurang dari setengah wanita yang diwawancarai yang mau menjalani deteksi dini kanker serviks ini. Sebagian besar peserta telah mendengar tentang kanker serviks, meskipun pemahaman tentang gejala dan penyebabnya sangat buruk. Beberapa

hambatan untuk skrining dilaporkan, termasuk: tidak suka pemeriksaan panggul; malu diperiksa oleh dokter pria; kecemasan atas biaya; takut hasil positif; dan tidak menunjukkan gejala dan dengan demikian tidak merasakan perlunya skrining.¹⁷

Baru-baru ini, pencegahan kanker serviks telah bergeser ke arah pendekatan pencegahan sekunder alternatif menggunakan tes DNA HPV primer atau tes HPV. Jika dibandingkan dengan *Pap smear*, tes HPV primer setiap 5 tahun lebih efektif dalam mendeteksi kanker serviks untuk wanita risiko rata-rata usia 30-65 tahun. *Pap smear* sendiri kurang sensitif dalam mendeteksi CIN 2 dan 3. Karena peningkatan skrining sensitivitas, tes HPV primer pada interval 5 tahun dapat mengurangi kematian akibat kanker serviks dan mengurangi jumlah kolposkopi bila dibandingkan dengan *Pap smear* saja. Tidak seperti *Pap smear*, sampel untuk tes HPV dapat dilakukan sendiri oleh perempuan dan dikirim untuk diproses (yaitu, pengambilan sampel sendiri), yang berfungsi sebagai strategi potensial untuk meningkatkan tingkat skrining pada populasi yang kurang tersaring. Dalam penelitian terbaru oleh Thomson et al., 2020 pada perempuan Amerika, ditemukan bahwa lebih dari setengah dari sampel bersedia melakukan tes HPV primer dibandingkan *Pap smear* sebagai mode untuk skrining kanker serviks.²⁵

Dalam penelitian terbaru oleh Pimple et al., 2019, spesifisitas tes HPV risiko tinggi dengan triase sitologi untuk CIN2 + dan CIN3 + menunjukkan hasil yang sama dengan skrining *Pap smear* (99,2% vs 99,2% untuk CIN2 + dan 99,1% vs 99,1% untuk CIN3 +). Karena sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi, tes HPV primer dengan triase sitologi tampaknya dapat

diterima untuk skrining kanker serviks dalam program yang terorganisir.²⁶ Uji klinis skala besar telah menghasilkan bukti yang cukup tentang efikasi skrining berbasis HPV untuk pengenalan sebagai teknologi utama dalam skrining kanker serviks. Sensitivitas yang lebih baik daripada sitologi, lebih sedikitnya jadwal skrining dan kesempatan untuk pengambilan sampel sendiri, menjadikan tes HPV menjadi alternatif metode skrining kanker serviks yang hemat biaya dan mampu memberikan peluang untuk cakupan yang lebih luas. Hal ini menjadikan tes HPV sangat ideal untuk dimasukkan ke dalam program pencegahan primer pada negara berpenghasilan rendah sampai menengah sehingga dapat membantu mengurangi kesenjangan regional.²⁷

SIMPULAN

Kanker serviks masih menjadi masalah kesehatan di dunia dan membutuhkan perhatian khusus mengingat besarnya angka kesakitan dan kematian yang ditimbulkannya. Infeksi *human papillomavirus* merupakan penyebab kausal terjadinya kanker serviks, sehingga memahami perilaku agen karsinogenik biologis ini sangat penting dalam program pencegahan kanker serviks. Upaya yang dapat dilakukan untuk mencegah kanker serviks meliputi vaksinasi HPV dan deteksi dini menggunakan metode sitologis maupun tes HPV. Permasalahan sumber daya di negara-negara berkembang, kebijakan pemegang program kesehatan setempat, pengetahuan masyarakat mengenai infeksi HPV dan kanker serviks, serta metode pencegahan yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang baik sangat mempengaruhi keberhasilan pengendalian infeksi HPV dan berperan penting dalam menurunkan angka kasus

kanker serviks. Vaksinasi dan skrining HPV dapat menjadi alternatif pencegahan kanker serviks yang sensitif, spesifik, aman, dan hemat biaya untuk diterapkan di negara-negara berkembang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 January 2019.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International journal of cancer*. 2019;144(8):1941-53.
3. Chan CK, Aimagambetova G, Ukybassova T, Kongrtay K, Azizan A. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination-Review of Current Perspectives. *Journal of oncology*. 2019;2019:3257939.
4. Endarti D, Riewpaiboon A, Thavorncharoensap M, Praditsitthikorn N, Hutubessy R, Kristina SA. Evaluation of Health-Related Quality of Life among Patients with Cervical Cancer in Indonesia. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2015;16(8):3345-50.
5. Hillemanns P, Soergel P, Hertel H, Jentschke M. Epidemiology and Early Detection of Cervical Cancer. *Oncology research and treatment*. 2016;39(9):501-6.
6. Nuranna L, Aziz MF, Cornain S, Purwoto G, Purbadi S, Budiningsih S, et al. Cervical cancer prevention program in Jakarta, Indonesia: See and Treat model in developing country. *Journal of gynecologic oncology*. 2012;23(3):147-52.
7. Schiffman M. Cervical cancer screening: Epidemiology as the necessary but not sufficient basis of public health practice. *Preventive medicine*. 2017;98:3-4.
8. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjose S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet Global health*. 2019.
9. Daniyal M, Akhtar N, Ahmad S, Fatima U, Akram M, Asif HM. Update knowledge on cervical cancer incidence and prevalence in Asia. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2015;16(9):3617-20.
10. Islami F, Fedewa SA, Jemal A. Trends in cervical cancer incidence rates by age, race/ethnicity, histological subtype, and stage at diagnosis in the United States. *Preventive medicine*. 2019;123:316-23.
11. Yu L, Sabatino SA, White MC. Rural-Urban and Racial/Ethnic Disparities in

- Invasive Cervical Cancer Incidence in the United States, 2010-2014. Preventing chronic disease. 2019;16:E70.
12. Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. Mutation research Reviews in mutation research. 2017;772:3-12.
 13. Araldi RP, Sant'Ana TA, Modolo DG, de Melo TC, Spadacci-Morena DD, de Cassia Stocco R, et al. The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: An overview. Biomedicine & pharmacotherapy. 2018;106:1537-56.
 14. Ramakrishnan S, Patricia S, Mathan G. Overview of high-risk HPV's 16 and 18 infected cervical cancer: pathogenesis to prevention. Biomedicine & pharmacotherapy. 2015;70:103-10.
 15. Sharma S, Mandal P, Sadhukhan T, Roy Chowdhury R, Ranjan Mondal N, Chakravarty B, et al. Bridging Links between Long Noncoding RNA HOTAIR and HPV Oncoprotein E7 in Cervical Cancer Pathogenesis. Scientific reports. 2015;5:11724.
 16. Tobing MD, Sahiratmadja E, Dinda M, Hernowo BS, Susanto H. Human papillomavirus genotypes profile in cervical cancer patients at Dr. Hasan Sadikin General Hospital, Bandung, Indonesia. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 2014;15(14):5781-5.
 17. Spagnoletti BRM, Bennett LR, Wahdi AE, Wilopo SA, Keenan CA. A Qualitative Study of Parental Knowledge and Perceptions of Human Papillomavirus and Cervical Cancer Prevention in Rural Central Java, Indonesia: Understanding Community Readiness for Prevention Interventions. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 2019;20(8):2429-34.
 18. WHO. Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice. Geneva, Switzerland: WHO; 2014.
 19. Pattyn J, Van Keer S, Tjalma W, Matheussen V, Van Damme P, Vorsters A. Infection and vaccine-induced HPV-specific antibodies in cervicovaginal secretions. A review of the literature. Papillomavirus research. 2019;8:100185.
 20. Fait T, Dvorak V, Pilka R. [Nine-valent HPV vaccine - new generation of HPV vaccine]. Ceska gynekologie. 2015;80(6):397-400.
 21. Min KJ, Kwon SH, Kim K, Kim S, Kim HJ, Seong SJ, et al. Clinical guideline for 9-valent HPV vaccine: Korean Society of Gynecologic Oncology Guideline. Journal of gynecologic oncology. 2019;30(2):e31.
 22. Santhanes D, Yong CP, Yap YY, Saw PS, Chaiyakunapruk N, Khan TM. Factors influencing intention to obtain the HPV vaccine in South East Asian and Western Pacific regions: A systematic review and meta-analysis. Scientific reports. 2018;8(1):3640.
 23. Silver MI, Kobrin S. Exacerbating disparities?: Cervical cancer screening and HPV vaccination. Preventive medicine. 2020;130:105902.
 24. Vahedpoor Z, Behrashi M, Khomehchian T, Abedzadeh-Kalahroudi M, Moravveji A, Mohmadi-Kartalayi M. Comparison of the diagnostic value of the visual inspection with acetic acid (VIA) and *Pap smear* in cervical cancer screening.

- Taiwanese journal of obstetrics & gynecology. 2019;58(3):345-8.
25. Thompson EL, Galvin AM, Daley EM, Tatar O, Zimet GD, Rosberger Z. Recent changes in cervical cancer screening guidelines: U.S. women's willingness for HPV testing instead of Pap testing. *Preventive medicine*. 2020;130:105928.
26. Veijalainen O, Kares S, Kujala P, Vuento R, Osuala V, Tirkkonen M, et al. Implementation of HPV-based cervical cancer screening in an organised regional screening programme: 3 years of experience. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology*. 2019;30(2):150-6.
27. Pimple SA, Mishra GA. Optimizing high risk HPV-based primary screening for cervical cancer in low- and middle-income countries: opportunities and challenges. *Minerva ginecologica*. 2019;71(5):365-71.