

# Het effect van antiretrovirale therapie op voorstadia van cervixcarcinoom bij hiv-positieve vrouwen

The effect of antiretroviral therapy on prestages of cervical cancer in HIV positive women

Prof. dr. H.J.C. de Vries<sup>1</sup>, mw. dr. R.D.M. Steenbergen<sup>2</sup>

Dit artikel is een bewerking van 'Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, et al. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2018;5:e45-58' en 'De Vries HJ, Steenbergen RD. The effect of ART on cervical cancer precursor lesions. *Lancet HIV* 2018;5:e6-8.'

## SAMENVATTING

Bij hiv-positieve vrouwen is het cervixcarcinoom een van de meest voorkomende vormen van kanker. Er is echter nog weinig bekend over het effect van antiretrovirale therapie op een humaan-papillomavirusinfectie en cervicale laesies bij deze patiëntengroep. Kelly et al. presenteerden in *The Lancet HIV* een meta-analyse naar het effect van antiretrovirale therapie op hoog-risico humaan-papillomavirusgeïnduceerde cervicale laesies bij hiv-positieve vrouwen. In hetzelfde nummer van *The Lancet HIV* verscheen van de hand van De Vries en Steenbergen een commentaar op het artikel van Kelly en collega's. Hieronder volgt een bewerking van beide artikelen.

(TIJDSCHR INFECT 2018;13(6):186-91)

## SUMMARY

Cervical cancer is one of the most abundant types of cancer in HIV positive women. However, little is known about the effect of antiretroviral therapy on human papillomavirus infections and cervical lesions in this patient group. In *The Lancet HIV*, Kelly et al. presented a meta analysis on the effect of antiretroviral therapy on cervical lesions induced by high-risk human papillomavirus in HIV positive women. A comment by De Vries and Steenbergen on this article was published in the same issue. A review of both articles is presented here.

## INLEIDING

De prevalentie van infecties met humaan papillomavirus (HPV) is hoog onder hiv-positieve vrouwen in vergelijking met de algemene bevolking.<sup>1</sup> Bovendien is het cervixcarcinoom een van de meest voorkomende vormen van kanker bij deze vrouwen. Het cervixcarcinoom wordt veroorzaakt

door een persisterende infectie met hoog-risico HPV (hrHPV) en ontwikkelt zich via een aantal goed gedefiniëerde precursoraesies, cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) genoemd. Laaggradige CIN-laesies (CIN1/2) zijn meestal het resultaat van een productieve HPV-infectie en gaan doorgaans in regressie nadat het virus is geklaard.

<sup>1</sup>dermato-venereoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam, <sup>2</sup>universitair hoofddocent, afdeling Pathologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan: Prof. dr. H.J.C. de Vries, dermato-venereoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam, e-mailadres: h.j.devries@amc.uva.nl

Belangenconflict: mw. dr. R.D.M. Steenbergen is aandeelhouder van Self-screen BV.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** antiretrovirale therapie, cervixcarcinoom, hiv, humaan papillomavirus.

**Keywords:** antiretroviral therapy, cervical cancer, HIV, human papillomavirus.

Hooggradige CIN-laesies (CIN2+) daarentegen, hebben een zogenoemde transformerende HPV-infectie en ontwikkelen zich binnen 3 jaar na een persisterende hrHPV-infectie. Progressie naar het cervixcarcinoom duurt nog eens 10-30 jaar.<sup>2</sup> Een hiv-infectie is een belangrijke risicofactor voor een persisterende hrHPV-infectie en de ontwikkeling van CIN2+ en cervixcarcinoom.<sup>3,4</sup> Om deze reden bevelen de meeste hiv-behandelrichtlijnen frequente colposcopieën aan in deze populatie.<sup>5</sup>

Gecombineerde antiretrovirale therapie (ART) wordt steeds vaker toegepast en hiv-patiënten hebben een hogere levensverwachting; het effect hiervan op het ontwikkelen van cervixcarcinoom is echter nog onvoldoende uitgezocht. Er is nog weinig bekend over de interacties van ART en het natuurlijk beloop van hrHPV-infecties en cervicale laesies. Observationele studies hebben verschillen in studieontwerp, uitkomsten, timing van het starten van ART en effectiviteit van ART-gebruik. Dit maakt het moeilijk om het daadwerkelijke effect van ART in te schatten. Hoewel in enkele systematische literatuuroverzichten het verband tussen ART en hrHPV-infectie en cervixlaesies is onderzocht, is er nooit met een meta-analyse gekeken naar het risico op hrHPV-infectie en cervicale laesies onder ART-gebruikers ten opzichte van ART-naïeve vrouwen.<sup>6-8</sup> Dit is wel nodig, gezien het groeiende aantal vrouwelijke ART-gebruikers. Kelly et al. beschreven in het januarinummer van *The Lancet HIV* een meta-analyse naar het effect van ART op hrHPV-geïnduceerde cervicale laesies bij hiv-positieve vrouwen.<sup>9</sup> Daarnaast hebben zij de rol van hiv-gerelateerde cofactoren onderzocht die deze associatie mogelijk wijzigen, zoals duur en timing van ART, initiatie van ART en immuunsuppressie en -herstel.

## ZOEKSTRATEGIE EN SELECTIECRITERIA

In MEDLINE en Embase-databases zochten Kelly en collega's met de zoektermen 'human papillomavirus', 'CIN', 'SIL', 'invasive cervical cancer' en 'ART' naar Engelstalige artikelen die tussen 1 januari 1996 en 6 mei 2017 zijn gepubliceerd. Publicaties waren geschikt voor inclusie indien zij rapporteerden over de associatie tussen ART of 'highly active' ART met de volgende uitkomsten: prevalentie van hrHPV; prevalentie, incidentie, progressie of regressie van squameuze intra-epitheliale laesies (SIL) gediagnosticeerd met cytologie of cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) gediagnosticeerd met histologie; en de incidentie van invasief cervixcarcinoom bij hiv-positieve vrouwen.

In totaal werden 605 publicaties over het verband tussen ART en hrHPV geïdentificeerd, waarvan er uiteindelijk 16 werden geïnccludeerd in de meta-analyse. Daarnaast vonden Kelly et al. 3 aanvullende publicaties via verwijzingen. De 19

geïnccludeerde publicaties (12 cross-sectionele en 7 cohort-studies) representeerden 20 verschillende populaties en bevatten data van 6.537 hiv-positieve vrouwen van wie 3.677 ART-gebruikers (56% [spreiding 19-85% in cross-sectionele studies]), 2.032 (31%) ART-naïeve vrouwen en 828 (13%) vrouwen die startten met ART. In 4 studies werd de prevalentie van hrHPV voor en na ART-initiatie vergeleken, 1 publicatie verschaftte data uit 2 landen en werd beschouwd als 2 individuele studies in de analyse, waardoor het totaal aantal geïnccludeerde studies op 20 kwam.

Over de associatie tussen ART en cervicale laesies werden in totaal 1.158 publicaties geïdentificeerd, waarvan er 38 werden geïnccludeerd in de meta-analyse. Hieraan werden nog eens 10 studies toegevoegd die werden gevonden via verwijzingen. Dertien studies rapporteerden over de associatie tussen ART en de prevalentie van hooggradige cervicale laesies (HSIL-CIN2+) met in totaal 9.288 vrouwen van wie 5.161 ART gebruikten. Eén studie verschaftte data uit 2 verschillende landen, waardoor deze als 2 individuele studies werd opgenomen in de analyse. Verder waren er 12 studies over de associatie met de prevalentie van atypische squameuze cellen met onbepaalde significantie ('atypical squamous cells of undetermined significance', ASCUS) of hoger, LSIL+, CIN1+ en afwijkingen bij visuele inspectie met colposcopie, 12 studies over de associatie met CIN2+/SIL-incidentie, 10 studies over de associatie met SIL-progressie, 10 over de associatie met CIN/SIL-regressie en 3 studies over de associatie met de incidentie van invasief cervixcarcinoom. Voor een overzicht van de geïnccludeerde studies, zie het artikel van Kelly et al.<sup>7</sup>

## IS ER EEN ASSOCIATIE TUSSEN ART EN DE PREVALENTIE VAN HPV-INFECTIES?

De gepoolde 'odds ratio' (OR) van de 20 studies wees uit dat hiv-positieve vrouwen die ART gebruikten een lager risico hadden op een hrHPV-infectie dan ART-naïeve vrouwen (OR 0,82; 95%-BI 0,68-0,98; zie *Tabel 1*). Wel werd een hoge mate van heterogeniteit tussen de studies gevonden ( $I^2=71%$ ,  $p<0,0001$ ; zie *Tabel 1*). Het inperken van de analyse van 20 naar 12 studies waarin werd gecorrigeerd voor huidige dan wel laagst geregistreerde ('nadir') aantal CD4+-cellen of duur van de ART resulteerde in een vergelijkbare OR (0,83; 95%-BI 0,70-0,99), met een matige heterogeniteit tussen de studies ( $I^2=51%$ ,  $p=0,02$ ; zie *Tabel 1*). De reductie in heterogeniteit na correctie voor confounding was het duidelijkst bij de studies uit Afrika; de 'adjusted' (a)OR was 0,70 zonder tekenen van heterogeniteit ( $I^2=0%$ ,  $p=0,97$ ). Van de 4 studies uit Europa/Noord-Amerika vertoonden 3 studies een vergelijkbare afname van de prevalentie van hrHPV (aOR 0,74), in tegenstelling tot de 2 studies uit Azië en 3 uit

**TABEL 1.** Meta-analyse van de associatie tussen antiretrovirale therapie en de prevalentie van hoog-risico-HPV-infectie en cervicale laesies bij hiv-positieve vrouwen.

	Ruwe analyse*				Gecorrigeerde analyse#			
	n studies	OR (95%-BI)	I <sup>2</sup>	p-waarde voor heterogeniteit	n studies	OR (95%-BI)	I <sup>2</sup>	p-waarde voor heterogeniteit
<b>Prevalentie hoog-risico-HPV</b>								
Alle	20	0,82 (0,68-0,98)	71,0%	<0,0001	12	0,83 (0,70-0,99)	51%	0,02
Afrika	9	0,67 (0,52-0,88)	58,8%	0,01	6	0,70 (0,56-0,88)	0%	0,97
Azië	4	1,60 (0,93-2,75)	38,6%	0,18	2	1,72 (1,10-2,68)	0%	0,34
Latijns-Amerika	3	1,08 (0,84-1,39)	0%	0,99	-	-	-	-
Europa of Noord-Amerika	4	0,75 (0,63-0,88)	29,9%	0,23	3	0,74 (0,59-0,93)	48,4%	0,14
<b>Prevalentie HSIL-CIN2+</b>								
Alle	14	0,92 (0,70-1,20)	56,6%	0,01	4	0,65 (0,40-1,06)	29,5%	0,25
Afrika	9	0,84 (0,64-1,10)	45,5%	0,07	3	0,70 (0,48-1,01)	0%	0,40
Azië	2	0,66 (0,05-9,37)	83,7%	0,01	-	-	-	-
Latijns-Amerika	1	2,31 (1,02-5,23)	-	-	-	-	-	-
Europa/Noord-Amerika	2	0,83 (0,43-1,57)	32,2%	0,23	-	-	-	-

HPV=humaan papillomavirus, OR=odds ratio, HSIL-CIN2+=hooggradige squameuze intra-epitheliale laesies of cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2 of hoger, \*=geïnccludeerd zijn studies zonder correctie en studies die corrigeerden voor sociaal-demografische factoren maar niet voor hiv-gerelateerde factoren, #=studies die corrigeerden voor ten minste een van de volgende factoren: huidig aantal CD4+-cellen, laagst geregistreerde aantal CD4+-cellen en ART-duur.

Latijns-Amerika met een aOR van 1,72 en een ‘crude’ OR van 1,08 (zie Tabel 1).

Een gepoolde analyse van de 4 cohortstudies waarin de prevalentie van hrHPV vóór en na ART werd vergeleken, toonde aan dat de prevalentie na ART lager was dan vóór ART (‘crude’ OR 0,80 [95%-BI 0,72-0,89]; aOR 0,79 [95%-BI 0,71-0,88], I<sup>2</sup>=48%, p=0,15). In 9 studies werd gekeken naar de koppeling tussen duur van de ART en prevalentie van hrHPV. De prevalentie bij ART-naïeve vrouwen was vergelijkbaar met die bij vrouwen die het kort (<2 jaar) gebruikten, terwijl de gepoolde OR uitwees dat de prevalentie bij vrouwen die ART langdurig (≥2 jaar) gebruikten, lager was (‘crude’ OR 0,65 [95%-BI 0,55-0,77], I<sup>2</sup>=0%, p=0,92). Een analyse na correctie (in 7/9 studies) gaf een vergelijkbaar

resultaat. Er waren geen aanwijzingen voor publicatiebias; kleinere studies rapporteerden geen positievere associatie.

**HET EFFECT VAN ART OP DE INCIDENTIE, PROGRESSIE EN REGRESSIE VAN CERVICALE LAESIES**

De gepoolde OR van de 14 studies over de associatie tussen ART en de prevalentie van cervicale laesies toonde geen bewijs voor een associatie van ART met de prevalentie van cytologisch/histologisch gediagnosticeerde HSIL-CIN2+ (zie Tabel 1). Wanneer alleen de studies met histologisch bevestigde HSIL-CIN2+ werden geanalyseerd, was er nog steeds geen associatie vast te stellen. Dit was wel het geval bij de studies die hadden gecorrigeerd voor huidige of laagst

**TABEL 2.** Meta-analyse naar de associatie tussen antiretrovirale therapie en de incidentie, progressie en regressie van cervicale laesies en incidentie van invasief cervixcarcinoom bij hiv-positieve vrouwen.

	Ruwe analyse*				Gecorrigeerde analyse#			
	n studies	HR (95%-BI) <sup>§</sup>	I <sup>2</sup>	p-waarde voor heterogeniteit	n studies	HR (95%-BI) <sup>§</sup>	I <sup>2</sup>	p-waarde voor heterogeniteit
<b>SIL-incidentie</b>								
Alle	10	0,75 (0,56-1,00)	40,9%	0,09	5	0,64 (0,47-0,86)	19,4%	0,29
Afrika	2	0,59 (0,44-0,80)	0%	0,71	1	0,62 (0,42-0,91)	-	-
Latijns-Amerika	1	1,90 (0,90-4,01)	-	-	-	-	-	-
Europa/Noord-Amerika	7	0,73 (0,52-1,03)	14,0%	0,32	4	0,64 (0,40-1,02)	39,0%	0,18
<b>SIL-progressie</b>								
Alle	6	0,64 (0,56-0,74)	0%	0,42	4	0,64 (0,54-0,75)	17,8%	0,30
Afrika	3	0,67 (0,56-0,79)	0%	0,68	2	0,68 (0,57-0,80)	0%	0,65
Europa/Noord-Amerika	3	0,62 (0,43-0,90)	46,4%	0,16	2	0,57 (0,39-0,85)	58,0%	0,12
<b>SIL-CIN-regressie</b>								
Alle	6	1,61 (1,31-1,97)	18,3%	0,30	5	1,54 (1,30-1,82)	0%	0,42
Afrika	-	-	-	-	1	1,71 (1,29-2,27)	-	-
Europa/Noord-Amerika	5	1,62 (1,21-2,16)	28,4%	0,23	4	1,45 (1,17-1,81)	1,8%	0,38
<b>Incidentie invasief cervixcarcinoom</b>								
Alle	2	0,40 (0,18-0,87)	32,7%	0,22	1	0,50 (0,29-0,87)	-	-

HR=hazard ratio, SIL=squameuze intra-epitheliale laesie, CIN=cervicale intra-epitheliale neoplasie, \*=geïnccludeerd zijn studies zonder correctie voor potentiële confounders en studies die corrigeerden voor sociaal-demografische factoren maar niet voor hiv-gerelateerde factoren, #=studies die corrigeerden voor ART-duur of aantal CD4+-cellen, §=alleen studies met een gerapporteerde HR voor tijd-tot-event-analyse zijn geïnccludeerd in de meta-analyse.

geregistreerde aantal CD4+-cellen (CD4-nadir) en ART-duur. Analyse van deze 4 studies toonde een aOR van 0,85 (95%-BI 0,62-1,18;  $I^2=0\%$ ,  $p=0,56$ ) na correctie voor alleen huidig CD4+-aantal en een aOR van 0,65 (95%-BI 0,40-1,06,  $I^2=29,5\%$ ,  $p=0,25$ ) na een aanvullende correctie voor ART-duur.

Drie studies uit Afrika rapporteerden over de associatie tussen ART-duur en prevalentie van histologisch bevestigde HSIL-CIN2+. De gepoolde OR liet zien dat de CIN2+-prevalentie lager was bij vrouwen die langdurig ART gebruikten

ten opzichte van de vrouwen die geen of kort ART gebruikten (aOR 0,68 [0,49-0,94],  $I^2=2,5\%$ ,  $p=0,36$ , gecorrigeerd voor leeftijd en huidig aantal CD4+-cellen).

De studiepopulaties vertoonden veel variatie in grootte, met 70 vrouwen in de kleinste en 3.185 vrouwen in de grootste studie. Van deze 3.185 vrouwen werd slechts 34% geïnccludeerd in de meta-analyse; dit had echter geen effect op de totale resultaten. Kelly et al. konden geen bewijs vinden voor publicatiebias onder de studies over prevalentie van cervi-

**AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK**

- 1** Onder hiv-positieve vrouwen die antiretrovirale therapie (ART) gebruiken, is de prevalentie van infectie met hoog-risico humaan papillomavirus (hrHPV) lager dan bij hiv-positieve vrouwen die geen ART gebruiken.
- 2** Behandeling met ART moet zo spoedig mogelijk worden gestart.
- 3** Het starten van ART en therapietrouw zijn, onafhankelijk van het aantal CD4+-cellen, belangrijke factoren voor immuunherstel en reductie van morbiditeit geassocieerd met hrHPV.
- 4** Het is belangrijk om vrouwen met lage of onbekende ‘nadir’ CD4+-aantal frequenter te screenen op HPV.

cale laesies (Begg’s rank-correlatietest; ruwe analyse  $p=0,48$ , gecorrigeerde analyse  $p=0,50$ ).

Een aanvullende sensitiviteitsanalyse toonde een niet-significante reductie van de prevalentie van ASCUS of laaggradige SIL, CIN en afwijkingen bij visuele inspectie met ART-gebruik. De uitkomsten van de gepoolde analyses van de associatie tussen ART en cervicale laesies staan vermeld in Tabel 2.

**DISCUSSIE**

De resultaten van de meta-analyse laten zien dat onder hiv-positieve vrouwen die ART gebruiken de prevalentie van hrHPV-infectie lager is dan bij hiv-positieve vrouwen die geen ART gebruiken. Dit geldt eveneens voor de incidentie van histologisch bevestigde HSIL-CIN2+ en invasief cervixcarcinoom na correctie voor het aantal CD4+-cellen en de behandelduur.

Nog niet eerder is een meta-analyse uitgevoerd naar de associatie tussen ART en HPV-infectie en cervicale laesies. Een meta-analyse van observationeel onderzoek naar hrHPV en de uitkomst van cervicale laesies is lastig, vanwege de verschillen in studiepopulatie, verschillen in definities van blootstelling en uitkomsten en de verschillende benaderingen van correcties op effectschattingen. Een specifieke uitdaging bij cross-sectionele studies is de timing van HPV-infecties en de ontwikkeling van cervicale laesies, wat enkele jaren in beslag kan nemen, in relatie tot het starten van ART en immuunherstel, dat sneller kan gaan, maar afhankelijk is van het laagst geregistreerde aantal CD4+-cellen. De tegenstrijdigheden in natuurlijk beloop van een HPV-infectie, CIN en een hiv-infectie verklaren mogelijk het geobserveerde gebrek aan effect van ART op prevalentie hooggradige cervicale laesies in deze analyse.

Sterke punten van de meta-analyse zijn de subanalyse op het niveau van de periode en geografische locatie van de geïncludeerde studies.<sup>10</sup> Hierbij kwamen enkele opvallende dis-

crepancies aan het licht, veroorzaakt door studieheterogeniteit. Aan de ene kant vertoonde ART in studies uit Afrika, Europa en Noord-Amerika een preventief effect op de incidentie, progressie en promotie van regressie van cervicale laesies. Studies uit Latijns-Amerika en Azië daarentegen, rapporteerden een toegenomen risico op hrHPV en CIN2+-laesies onder vrouwen die ART gebruikten in vergelijking met behandelingsnaïeve vrouwen. Dit laatste druist tegen de intuïtie in, als wordt aangenomen dat ART-geïnduceerd immuunherstel leidt tot een afname van de hrHPV-geassocieerde morbiditeit. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de vrouwen in Latijns-Amerika en Azië mogelijk ART zijn gestart onder de oude richtlijnen op een lagere drempelwaarde voor aantal CD4+-cellen en daarom wellicht geen volledig herstel van de HPV-specifieke mucosale immuunrespons ontwikkelden. Daarbij waren minder studies uit Latijns-Amerika en Azië beschikbaar en waren de meeste studies uit deze regio’s cross-sectioneel van ontwerp. Deze heterogene bevindingen suggereren dat het starten van ART onafhankelijk van het aantal CD4+-cellen in combinatie met aanhoudende therapietrouw belangrijke factoren zijn voor immuunherstel en reductie van hrHPV-geassocieerde morbiditeit.

Naast het zo spoedig mogelijk starten van ART, is het ook belangrijk om vrouwen met een lage of onbekende ‘nadir’ CD4+-aantal frequenter te screenen. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen welke vrouwen minder frequent gescreend kunnen worden op basis van markers voor succesvol immuunherstel. Triage van vrouwen voor colposcopie kan het overbelaste zorgsysteem verlichten en het aantal onnodige procedures reduceren.

Met name in lage- en middeninkomenslanden met een hoge prevalentie van hrHPV- en hiv-infecties is de implementatie van effectieve cytologie- of HPV-gebaseerde screeningprogramma’s moeilijk gebleken. Onderzoek toont aan dat moleculaire methyleringstesten voor de detectie van laesies als

gevolg van transformerende hrHPV-infecties (hooggradige CIN en cervixcarcinoom) een interessante selectiemethode is voor hiv-positieve vrouwen in lage- en middeninkomenslanden.<sup>11,12</sup> Door verdere ontwikkeling van snelle 'point-of-care'-tests kan zelfscreening door vrouwen en, afhankelijk van de lokale faciliteiten, behandeling op dezelfde dag mogelijk worden gemaakt. Verlies van follow-up kan hierdoor worden voorkomen.

## REFERENTIES

1. McDonald AC, Tergas AI, Kuhn L, et al. Distribution of human papillomavirus genotypes among HIV-positive and HIV-negative women in Cape Town, South Africa. *Front Oncol* 2014;4:48.
2. Steenbergen RD, Snijders PJ, Heideman DA, Meijer CJ. Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions. *Nat Rev Cancer* 2014;14:395-405.
3. Ahdieh L, Klein RS, Burk R, et al. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. *J Infect Dis* 2001;184:682-90.
4. Denslow SA, Rositch AF, Firnhaber C, et al. Incidence and progression of cervical lesions in women with HIV: a systematic global review. *Int J STD AIDS* 2014;25:163-77.
5. CDC. Revised surveillance case definition for HIV infection-United States, 2014. *MMWR Recomm Rep* 2014; 63: 1-10.
6. Denslow SA, Rositch AF, Firnhaber C, et al. Incidence and progression of cervical lesions in women with HIV: a systematic global review. *Int J STD AIDS* 2014; 5:163-77.
7. Bratcher LF, Sahasrabudde VV. The impact of antiretroviral therapy on HPV and cervical intraepithelial neoplasia: current evidence and directions for future research. *Infect Agent Cancer* 2010;5:8.
8. Kelly H, Mayaud P, De Sanjose S. Concomitant infection of HIV and HPV: what are the consequences? *Curr Obstet Gynecol Rep* 2015;4.
9. Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, et al. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2018;5:e45-58.
10. De Vries HJ, Steenbergen RD. The effect of ART on cervical cancer precursor lesions. *Lancet HIV* 2018;5:e6-8.
11. De Vuyst H, Franceschi S, Plummer M, et al. Methylation levels of CADM1, MAL, and MIR124-2 in cervical scrapes for triage of HIV-infected, high-risk HPV-positive women in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;70:311-8.
12. Van Zummeren M, Kremer WW, Van Aardt MC, et al. Selection of women at risk for cervical cancer in an HIV-infected South African population. *AIDS* 2017;31:1945-53.