

KHẢO SÁT TÌNH TRẠNG NHIỄM HUMAN PAPILLOMAVIRUS NGUY CƠ CAO Ở PHỤ NỮ CÓ TỔN THƯƠNG LOẠN SẢN BIỂU MÔ VỎY CỔ TỬ CUNG

Nguyễn Hoàng Việt¹, Nguyễn Kim Đồng^{1,2},
Luu Đức Long¹ và Vũ Huy Lượng^{1,3}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỉ lệ nhiễm của Human papillomavirus (HPV) nguy cơ cao và mối liên quan giữa HPV típ 16 và 18 tới loạn sản biểu mô vảy cổ tử cung. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang được tiến hành trên 470 phụ nữ đến khám tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ 03/2023– 10/2024 và được làm xét nghiệm HPV nguy cơ cao, sinh thiết cổ tử cung chẩn đoán mô bệnh học. Số liệu thu thập được xử lý bằng phần mềm SPSS phiên bản 26.0. **Kết quả và kết luận:** Tỉ lệ nhiễm HPV típ nguy cơ cao trên phụ nữ có tổn thương loạn sản biểu mô vảy cổ tử cung độ cao được khảo sát là 94,0%. 42,6% phụ nữ dương tính với ít nhất một trong hai loại HPV típ 16 và 18. HPV típ 16, 18 được phát hiện trong các tổn thương CIN 1, CIN 2, CIN3 với tỉ lệ lần lượt là 24,9%, 37,3%, 54,5% và 15,7%, 14,9% và 15,2%. HPV típ 16 là típ thường gặp nhất (30,4%), sự có mặt của HPV típ 16 làm tăng nguy cơ mắc CIN 3 gấp 3,2 lần so với CIN 1 (OR = 3,200, CI: 1,861 – 5,503, p < 0,01). **Từ khóa:** Human papillomavirus, loạn sản biểu mô vảy, CIN.

SUMMARY

SURVEY ON HIGH-RISK HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN WOMEN WITH CERVICAL SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

Objectives: This study aims to assess the prevalence of high-risk Human papillomavirus (hrHPV) infection and the association of HPV 16 and 18 with high-grade squamous intraepithelial lesions (HSILs). **Methods:** The cross-sectional study included 470 patients who visited Hanoi Medical University Hospital from March 2023 to October 2024. All patients underwent hrHPV testing and cervical biopsies. The statistical analysis was performed using SPSS version 26.0 for Windows. **Results and conclusion:** The prevalence of hrHPV infection among women with CIN was 94.0%. Among these cases, 42.6% were infected with either HPV 16 or 18. HPV 16 and 18 were detected in CIN 1, CIN 2, CIN3 lesions with rates of 24.9%, 37.3%, 54.5% and 15.7%, 14.9%, 15.2%, respectively. HPV type 16 is the most common type (30.4%), the presence of HPV type 16 increases the

risk of CIN 3 by 3.2 times compared to CIN 1 (OR = 3,200, CI: 1,861 – 5,503, p < 0.01).

Keywords: Human papillomavirus, squamous intraepithelial lesion, CIN.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là nguyên nhân ung thư gây tử vong thứ 4 cho phụ nữ trên toàn thế giới. Năm 2022, toàn thế giới ghi nhận khoảng 660.000 ca mắc mới và 350.000 ca tử vong. Cũng trong năm 2022, tại Việt Nam ghi nhận khoảng 4.600 ca mắc mới và gần 2.600 ca tử vong [1]. Virus gây u nhú ở người - Human papillomavirus (HPV) đã được chứng minh là nguyên nhân chính gây ra các tổn thương cổ tử cung. Khi xâm nhập qua đường sinh dục, HPV xâm nhập các tế bào biểu mô cổ tử cung, gây rối loạn tăng sinh dẫn tới các tổn thương biểu mô vảy cổ tử cung, biến đổi từ loạn sản đến ung thư [2].

Loạn sản biểu mô vảy cổ tử cung, hay tân sản nội biểu mô cổ tử cung (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN) được xếp loại theo độ mô học từ nhẹ, vừa đến nặng hoặc trầm trọng: CIN 1 tương đương với loạn sản độ thấp (bất thường chỉ ở 1/3 dưới bề dày biểu mô vảy); CIN 2 tương đương với loạn sản vừa (2/3 dưới); CIN 3 tương đương với loạn sản độ cao và ung thư biểu mô tại chỗ (toàn bộ bề dày biểu mô vảy) [3]. Đây là hệ quả của quá trình nhiễm HPV dai dẳng trong các tế bào cổ tử cung, đặc biệt là các típ HPV nguy cơ cao (NCC). Khoảng 60% trường hợp CIN 1 sẽ thoái triển thành bình thường sau 1 năm. Phụ nữ mắc CIN 2 và CIN 3 có nguy cơ cao mắc ung thư xâm lấn, mặc dù thời gian tiến triển trung bình vẫn là vài năm. HPV 16 là loại gây ung thư nhiều nhất và chiếm 55 đến 60% ung thư cổ tử cung trên toàn thế giới. HPV 18 là loại gây ung thư nhiều thứ hai và chiếm 10 đến 15% ung thư cổ tử cung. Các yếu tố nguy cơ như hút thuốc, tình trạng suy giảm miễn dịch hoặc nhiễm HIV có thể dẫn đến tình trạng nhiễm HPV dai dẳng và tăng nguy cơ phát triển CIN [4].

Tại Việt Nam, tỷ lệ mắc ung thư cổ tử cung đã tăng đáng kể trong những năm gần đây. Các yếu tố nguy cơ gây ung thư cổ tử cung như quan hệ tình dục trước hôn nhân và quan hệ tình dục lần đầu ở độ tuổi trẻ đang gia tăng ở Việt Nam, khiến căn bệnh này được coi là ưu tiên của sức

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Da liễu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Huy Lượng

Email: vuhuyluong@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 13.5.2025

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2025

Ngày duyệt bài: 23.7.2025

khỏe cộng đồng. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm xác định tỉ lệ nhiễm của Human papillomavirus (HPV) nguy cơ cao và mối liên quan giữa HPV típ 16 và 18 tới loạn sản biểu mô vảy cổ tử cung tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu được thực hiện trên 470 phụ nữ đến khám tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, có sinh thiết cổ tử cung và làm xét nghiệm HPV nguy cơ cao từ tháng 3/2023 đến tháng 10/2024.

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:** Phụ nữ đã sinh thiết cổ tử cung, có kết quả chẩn đoán mô bệnh học loạn sản biểu mô vảy cổ tử cung.

Có chỉ định xét nghiệm HPV 14 típ NCC (16, 18 và 1 trong 12 típ 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 và 68).

- **Tiêu chuẩn loại trừ:**

Phụ nữ có tiền sử cắt tử cung, tiền sử chẩn đoán/điều trị ung thư cổ tử cung.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu cắt ngang.

- Cỡ mẫu và chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện, 470 phụ nữ đủ điều kiện được đưa vào nghiên cứu.

2.3. Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- **Chẩn đoán mô bệnh học cổ tử cung:**

Mẫu bệnh phẩm sinh thiết cổ tử cung được cố định bằng formalin 10%, vùi paraffin, cắt mảnh cắt ở độ dày 3 μ m, nhuộm màu bằng kỹ thuật Hematoxyline – Eosin. Chẩn đoán mô bệnh học theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2020.

- **Xác định sự có mặt của HPV bằng kỹ**

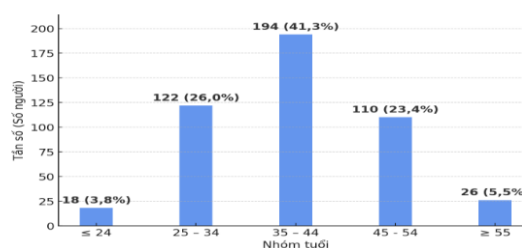
thuật PCR: Mẫu bệnh phẩm dịch cổ tử cung làm xét nghiệm HPV nguy cơ cao trên hệ thống Cobas 4800, xác định sự có mặt của 14 loại HPV nguy cơ cao, trong đó cung cấp kết quả riêng lẻ cho típ HPV16, HPV 18 và kết quả gộp của 12 típ HPV nguy cơ cao (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56,

58, 59, 66 và 68) trong 1 lần xét nghiệm trên mẫu bệnh phẩm.

2.4. Thu thập và xử lý số liệu. Các thông tin về tuổi, tình trạng nhiễm HPV (có/không), típ HPV, típ mô bệnh học (CIN 1, CIN 2, CIN 3) được thu thập. Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS phiên bản 26.0. Các biến liên tục được mô tả dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn, và dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm đối với các biến phân loại. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

2.5. Đạo đức nghiên cứu. Đây là nghiên cứu mô tả không can thiệp chẩn đoán và điều trị, không ảnh hưởng đến sức khỏe người bệnh. Việc sử dụng số liệu được sự đồng ý của Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và chỉ dùng cho mục đích nghiên cứu. Các thông tin thu thập từ đối tượng nghiên cứu được bảo mật và không gây bất cứ ảnh hưởng nào tới người bệnh.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



Biểu đồ 1. Phân bố nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Tuổi trung bình của phụ nữ trong nghiên cứu là $39,7 \pm 9,0$, trong đó người bệnh trẻ tuổi nhất là 20 tuổi và lớn tuổi nhất là 68 tuổi. Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm tuổi 35 – 44 tuổi với 194 trường hợp (41,3%). Nhóm tuổi 25 – 34 và 45 – 54 chiếm tỉ lệ đáng kể với tỉ lệ lần lượt là 26,0% và 23,4%. Nhóm tuổi dưới 25 và trên 54 chiếm tỷ lệ thấp nhất, lần lượt là 3,8% và 5,5%.

Bảng 1. Đặc điểm mô bệnh học phân bố theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	≤ 24	25 – 34	35 – 44	45 - 54	≥ 55	Tổng	Tuổi trung bình (Min-max)
CIN 1	14 (3,0%)	94 (20,0%)	133 (28,3%)	81 (17,2%)	15 (3,2%)	337 (71,7%)	$39,3 \pm 9,1$ (20 - 68)
CIN 2	4 (0,9%)	17 (3,6%)	27 (5,7%)	13 (2,8%)	6 (1,3%)	67 (14,3%)	$39,4 \pm 10,0$ (21 - 64)
CIN 3	0 (0,0%)	11 (2,3%)	34 (7,2%)	16 (3,4%)	5 (1,1%)	66 (14,0%)	$41,8 \pm 7,6$ (27 - 66)
Tổng	18 (3,8%)	122 (26,0%)	194 (41,3%)	110 (23,4%)	26 (5,5%)	470 (100%)	$39,7 \pm 9,0$ (20 - 68)

Nhận xét: CIN 1 là tổn thương phổ biến nhất, chiếm 71,7%, CIN 2 và CIN 3 ít phổ biến hơn, chiếm lần lượt 14,3% và 14,0%. Nhóm tuổi dưới 25 có ít ca tổn thương nhất (3,8%), đặc biệt không phát hiện các trường hợp CIN 3 ở độ tuổi này. CIN 2 và CIN 3 có xu hướng gặp ở độ tuổi cao hơn, đặc biệt là từ 35 tuổi trở lên. Sự khác biệt tuổi trung bình giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,71$).

Bảng 2. Phân bố các típ HPV NCC trong nhóm nghiên cứu

Loại HPV nguy cơ cao	Tần suất	Tỷ lệ HPV (+)/tổng số phụ nữ (n=470)	Tỷ lệ HPV (+)/tổng số phụ nữ dương tính (n=442)
HPV típ 16	103	21,9%	23,3%
HPV típ 18	44	9,4%	10,0%
HPV típ nguy cơ cao khác*	242	51,5%	54,8%
HPV típ 16 và 18	5	1,1%	1,1%
HPV típ 16 và típ nguy cơ cao khác	26	5,5%	5,9%
HPV típ 18 và típ nguy cơ cao khác	13	2,8%	2,9%
HPV típ 16, 18 và típ nguy cơ cao khác	9	1,9%	2,0%
Âm tính với các típ nguy cơ cao	28	6,0%	0,0%
Tổng	470	100%	100%

* 12 típ HPV phổ biến khác: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 và 68.

Nhận xét: Nghiên cứu cho thấy có 442/470 trường hợp phát hiện nhiễm HPV típ NCC (94,0%), 28/470 trường hợp không phát hiện sự

có mặt của HPV típ NCC. Trong đó có 200/470 trường hợp có liên quan tới ít nhất 1 trong 2 típ 16 và 18 (42,6%); 30,4% các trường hợp phát hiện sự có mặt của HPV típ 16 và 15,1% các trường hợp phát hiện sự có mặt của HPV típ 18.

Bảng 3. Phân bố các típ HPV theo kết quả mô bệnh học

Kết quả mô bệnh học	HPV nguy cơ cao dương tính n (%)							HPV típ nguy cơ cao âm tính n(%)	Tổng n (%)
	HPV típ 16	HPV típ 18	HPV típ nguy cơ cao khác	HPV típ 16 và 18	HPV típ 16 và típ nguy cơ cao khác	HPV típ 18 và típ nguy cơ cao khác	HPV típ 16, 18 và típ nguy cơ cao khác		
CIN 1	63(13,4)	36(7,7)	183(38,9)	2(0,4)	14(3,0)	10(2,1)	5(1,1)	24(5,1)	337(71,7)
CIN 2	14(3,0)	3(0,6)	35(7,4)	1(0,2)	6(1,3)	2(0,4)	4(0,9)	2(0,4)	67(14,3)
CIN 3	26(5,5)	5(1,1)	24(5,1)	4(0,4)	6(1,3)	1(0,2)	0(0,0)	2(0,4)	66(14,0)
Tổng	103(21,9)	44(9,4)	242(51,5)	5(1,1)	26(5,5)	13(2,8)	9(1,9)	28(6,0)	470(100)

Nhận xét: HPV típ 16 được phát hiện ở các tổn thương CIN 1, CIN 2, CIN 3 lần lượt là 24,9%, 37,3% và 54,5%. Sự có mặt của HPV típ 16 làm tăng nguy cơ mắc CIN 3 gấp 3,2 lần so với CIN 1 (OR = 3,200, CI: 1,861 – 5,503, p < 0,01). HPV típ 18 được phát hiện ở các tổn thương CIN 1, CIN 2, CIN 3 lần lượt là 15,7%, 14,9% và 15,2%. Không có sự khác biệt về mức độ tổn thương do nhiễm HPV típ 18 (p > 0,05).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đối tượng nghiên cứu đối tượng nghiên cứu được xét nghiệm HPV-DNA xác định tình trạng nhiễm HPV, đồng thời được chẩn đoán mô bệnh học sinh thiết cổ tử cung để đánh giá mức độ loạn sản cổ tử cung (CIN 1, CIN 2, CIN 3). Đối tượng nghiên cứu trong khoảng 20 – 68 tuổi với tuổi trung bình là $39,7 \pm 9,0$ tuổi; các tổn thương ghi nhận nhiều nhất ở nhóm bệnh nhân từ 35 – 44 tuổi (194/470 trường hợp – 41,3%). Tuổi trung bình của các tổn thương (CIN 1, CIN 2, CIN 3) dao động từ 39,3 đến 41,8 cho thấy loạn sản biểu mô vảy cổ tử cung là bệnh lý thường xuất hiện ở phụ nữ trung niên. Tỷ lệ nhóm tuổi xuất hiện tổn thương trong nghiên cứu của chúng tôi tăng dần từ nhóm 25 – 34 tuổi, đạt đỉnh ở nhóm 35 – 44

tuổi và giảm dần ở các nhóm tuổi lớn hơn. Nhóm tuổi dưới 25 gặp ít ca tổn thương nhất (3,8%), đặc biệt không phát hiện các trường hợp CIN 3 ở độ tuổi này. CIN 2 và CIN 3 có xu hướng gặp ở độ tuổi cao hơn, đặc biệt là từ 35 tuổi trở lên. Quá trình phát triển từ tổn thương tiền ung thư sang ung thư cổ tử cung trải qua lần lượt các giai đoạn: CIN 1, CIN 2, CIN 3, ung thư cổ tử cung. Thời gian phát triển từ CIN 2 sang CIN 3 có thể khác nhau đối với từng cá nhân và không có một quy luật cụ thể cho từng trường hợp. Tuy nhiên, thông thường, điều này có thể xảy ra từ vài tháng đến vài năm, tùy thuộc vào típ HPV và tình trạng miễn dịch của người bệnh.

Tỷ lệ nhiễm HPV típ NCC trong nghiên cứu là 94,0%, chỉ 6,0% đối tượng nghiên cứu không phát hiện sự có mặt của HPV típ NCC, phần lớn các trường hợp này thuộc nhóm CIN 1. Kết quả của chúng tôi cho thấy tỷ lệ nhiễm HPV cao hơn nghiên cứu của Vũ Thị Nhung và cộng sự (2024) và Zhang Junya (2020) với tỷ lệ nhiễm HPV lần lượt là 81,55 và 84,4%. Sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm HPV có thể do sự khác biệt về cỡ mẫu nghiên cứu, đặc điểm dịch tễ khác nhau [5], [6].

Kết quả nghiên cứu cho thấy có 337/470 trường hợp được chẩn đoán CIN 1 (71,7%),

67/470 trường hợp được chẩn đoán CIN 2 (14,3%) và 66/470 trường hợp được chẩn đoán CIN 3 (14,0%). CIN 1 là tổn thương thường gặp nhất, tuy nhiên lại có tỉ lệ thoái triển cao, do đó có thể được quan sát và thử nghiệm đồng thời lặp lại sau 1 năm. Nếu CIN 1 vẫn tồn tại sau 2 năm hoặc tiến triển trong thời gian theo dõi cần được điều trị. Với tổn thương CIN 2 và CIN 3, phương pháp khoét chóp cổ tử cung bằng vòng điện (LEEP) được coi là phương pháp điều trị thích hợp, hiệu quả cao và hầu hết bệnh nhân không cần điều trị thêm. Tuy nhiên, khoảng 23,0% bệnh nhân phát triển CIN độ cao sau khi điều trị bảo tồn do tổn thương còn sót lại hoặc tái phát [7]. Nghiên cứu của Jung Mi Byun và cộng sự cho thấy HPV típ 16 có mối tương quan đáng kể với sự tái phát và nhiễm trùng dai dẳng sau khi điều trị CIN 2/3. Cùng với đó, nghiên cứu của Nagai cùng cộng sự đã báo cáo rằng tỷ lệ nhiễm HPV dai dẳng sau khi khoét chóp đối với CIN 3 dương tính với HPV là khoảng 20% và 46%, trong số những bệnh nhân này bị nhiễm HPV dai dẳng đã tái phát CIN sau 4 đến 10 tháng điều trị [8]. Do đó, để phòng ngừa tái phát sau điều trị, người bệnh cần được xác nhận tình trạng nhiễm HPV sau điều trị, nếu phát hiện nhiễm HPV nguy cơ cao, người bệnh phải theo dõi chặt chẽ bằng soi cổ tử cung và xét nghiệm tế bào học.

HPV típ 16 được phát hiện ở các tổn thương CIN 1, CIN 2, CIN 3 lần lượt là 24,9%, 37,3% và 54,5%. HPV típ 18 được phát hiện ở các tổn thương CIN 1, CIN 2, CIN 3 lần lượt là 15,7%, 14,9% và 15,2%. Cùng với sự gia tăng mức độ tổn thương, tỉ lệ lưu hành HPV típ 16 tăng trong khi HPV típ 18 không có sự thay đổi đáng kể. Các nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy HPV típ 16 là típ có liên quan mật thiết nhất trong tổn thương HSIL. So với các típ HPV khác, sự tích hợp DNA HPV-16 vào bộ gen vật chủ xảy ra thường xuyên hơn và có xu hướng phá vỡ gen E2 của virus, dẫn đến biểu hiện không kiểm soát của oncoprotein E6 và E7, có ái lực liên kết mạnh hơn và hiệu quả hơn các típ HPV khác với các protein ức chế khối u p53 và protein retinoblastoma (pRb), dẫn đến sự phân hủy các chất ức chế khối u này hiệu quả hơn, dẫn đến sự tăng sinh tế bào không kiểm soát. Đồng thời, với protein E5 của HPV-16 điều hòa các phân tử MHC (phức hợp hòa hợp mô chủ yếu) lớp I, cho phép trốn tránh hệ thống miễn dịch của vật chủ. Khả năng tăng cường của HPV-16 trong việc làm suy giảm các chất ức chế khối u, tần suất tích hợp DNA cao hơn, khả năng trốn tránh miễn dịch hiệu quả hơn và khả năng gây ung thư lớn hơn giúp phân biệt nó với các loại HPV khác. Những

yếu tố này góp phần làm tăng khả năng gây ung thư và tỉ lệ lưu hành của HPV típ 16 cao hơn các típ HPV khác trong ung thư cổ tử cung [9].

Các tổn thương tiền ung thư và ung thư cổ tử cung có thể được phòng ngừa, phát hiện sớm thông qua hoạt động tiêm phòng và tầm soát ung thư. Các khuyến nghị về vaccine phòng ngừa HPV hiện tại áp dụng cho người từ 9 tuổi trở lên cho đến 26 tuổi và người lớn từ 27 - 45 tuổi có thể có nguy cơ nhiễm virrus HPV mới và được hưởng lợi từ việc tiêm chủng. Cùng với tiêm vaccine phòng ngừa HPV, phụ nữ từ 25 – 65 tuổi nên làm xét nghiệm sàng lọc ung thư cổ tử cung định kỳ, ưu tiên làm xét nghiệm HPV 5 năm 1 lần hơn xét nghiệm PAP truyền thống [10].

V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ nhiễm HPV típ NCC trên nhóm phụ nữ có tổn thương loạn sản biểu mô vảy cổ tử cung được khảo sát là 94,0%, trong đó, 42,6% các trường hợp dương tính với ít nhất một trong hai loại HPV típ 16 và 18. HPV típ 16 là típ thường gặp nhất trong tổn thương loạn sản biểu mô vảy cổ tử cung (30,4%), Sự có mặt của HPV típ 16 làm tăng nguy cơ mắc CIN 3 gấp 3,2 lần so với CIN 1.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **World Health Organization (2022).** Cancer today.
2. **Ojha PS, Maste MM, Tubachi S, et al (2022).** Human papillomavirus and cervical cancer: an insight highlighting pathogenesis and targeting strategies. *Virusdisease*. 2022 Jun;33(2):132-154.
3. **Nguyễn Văn Hưng (2022).** Giải phẫu bệnh học. NXB Y học. Tr510.
4. **Xi LF, Koutsky LA, Castle PE, et al (2009).** Relationship between cigarette smoking and human papilloma virus types 16 and 18 DNA load. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Dec;18(12):3490-6.
5. **Vũ Thị Nhung, Nguyễn Minh Hiền (2024).** Giá trị của xét nghiệm HPV đầu tay trong tầm soát ung thư cổ tử cung. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 541, tr 30 -34.
6. **Zhang J, Cheng K, Wang Z (2020).** Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia in China: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Dec;302(6):1329-1337.
7. **Ghaem-Maghami S, Saqi S, Maieed G, et al (2007).** Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007;8:985-93.
8. **Naqai Y, Maehama T, Asato T, et al (2000).** Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol* 2000;79:294-9.
9. **Ramakrishnan S, Patricia S, Mathan G (2015).** Overview of high-risk HPV's 16 and 18 infected cervical cancer: pathogenesis to prevention. *Biomed Pharmacother*. 2015;70:103-110.
10. **National Cancer Institute (2020).** ACS's Updated Cervical Cancer Screening Guidelines Explained.