

MỐI LIÊN QUAN GIỮA THAY ĐỔI HPV-DNA VỚI TẾ BÀO HỌC CỔ TỬ CUNG Ở PHỤ NỮ THÀNH PHỐ CẦN THƠ GIAI ĐOẠN 2013-2020

Dương Mỹ Linh , Bùi Quang Nghĩa, Trần Ngọc Dung,
Phạm Thị Tâm, Trương Quỳnh Trang
Trường Đại học Y Dược Cần Thơ
Email: dbmlinh@yahoo.com

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Các tổn thương tại cổ tử cung có sự thay đổi theo thời gian và sự thay đổi này bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố trong đó có tình trạng thay đổi HPV-DNA theo thời gian. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định mối liên quan giữa thay đổi HPV-DNA và tế bào học cổ tử cung ở phụ nữ thành phố Cần Thơ giai đoạn 2013- 2020. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu đoàn hệ trên 213 phụ nữ tại 9 quận/ huyện thành phố Cần Thơ. Các phụ nữ được phỏng vấn và làm xét nghiệm HPV-DNA, PAP, VIA và mô bệnh học ở hai thời điểm năm 2013 và năm 2020. Sau đó, xác định sự thay đổi của các kết quả xét nghiệm theo chiều hướng xấu (từ âm tính năm 2013 chuyển thành dương tính năm 2020) và tìm ra mối liên quan của chúng. **Kết quả:** Thay đổi HPV-DNA theo chiều hướng xấu làm tăng nguy cơ thay đổi VIA theo chiều hướng xấu gấp 2,9 lần với khoảng tin cậy 95%: 1,4 – 5,9; thay đổi HPV-DNA theo chiều hướng xấu không làm tăng nguy cơ thay đổi PAP, mô bệnh học theo chiều hướng xấu. Nhưng phụ nữ nhiễm HPV kéo dài làm tăng nguy cơ thay đổi mô bệnh học theo chiều hướng xấu gấp 16,5 lần với khoảng tin cậy 95%: 1,6 – 175. **Kết luận:** Thay đổi HPV-DNA làm tăng nguy cơ thay đổi VIA.

Từ khóa: HPV, PAP, VIA, mô bệnh học, thay đổi tế bào cổ tử cung.

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN HPV-DNA TRANSITION AND CERVICAL CYTOLOGICAL IN WOMEN IN CAN THO CITY FROM 2013 TO 2020

Duong My Linh , Bui Quang Nghia, Tran Ngoc Dung,
Pham Thi Tam, Truong Quynh Trang
Can Tho University of Medicine and Pharmacy*

Background: Cervical damage was changed over time and this change is influenced by many factors, including HPV-DNA transition over time. **Objectives:** To determine the relationship

*between HPV-DNA transition and cervical cytological changes in infected women aged 18-69 years in Can Tho city from 2013 to 2020. **Materials and methods:** Cohort study search with 213 women in 9 districts in Can Tho City. All women were interviewed and tested for HPV-DNA, PAP, VIA, and histopathology at two time points 2013 and 2020. Then, the change of the test results was determined in the negative direction (from negative in 2013 turned positive in 2020) and found their association. **Results:** Women with HPV-DNA transition had the risk of VIA transition 2.9 times compared with women without transition with 95% CI: 1.4-5.9. Women with HPV-DNA transition are not related to PAP variation and pathology. But, persistent HPV-infected women from 2013 to 2020 had the risk of pathological change 16.5 times compared with non-persistent infected women with 95% CI: 1.6-175. **Conclusion:** HPV-DNA transition increases the risk of VIA changes.*

Keywords: HPV, PAP, VIA, histopathology, cervical cytological transition.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tỷ lệ ung thư cổ tử cung ngày càng có khuynh hướng gia tăng. Trên thế giới, tỷ lệ mắc ung thư cổ tử cung khoảng 500.000 người mỗi năm, ước tính năm 2020 có khoảng 604.127 trường hợp mắc mới ung thư cổ tử cung và 341.831 trường hợp tử vong vì bệnh, hơn 85% trong số này xảy ra ở các nước kém phát triển [1]. Các y văn đã cho thấy trên thế giới khoảng 99% các bệnh nhân ung thư cổ tử cung, có dương tính với một trong các type HPV nguy cơ cao [10]. Ở phụ nữ, hầu hết các tình trạng viêm nhiễm HPV đều tự biến mất mà không có biểu hiện lâm sàng, nhưng những trường hợp viêm nhiễm với các type HPV nguy cơ cao kéo dài, có thể dẫn đến các tổn thương trong tế bào biểu mô cổ tử cung, lúc đầu ở mức độ thấp, sau đó tiến triển đến các bất thường tiền ung thư cổ tử cung. Sự tiến triển này thường rất chậm, có thể kéo dài từ vài năm đến vài chục năm [13]. Theo Joseph P. Connor cho thấy khoảng 45% các tổn thương CIN sẽ thoái lui, 31% vẫn tồn tại và 23% tiến triển. Trong số tiến triển thì có khoảng 14% tiến triển thành ung thư cổ tử cung tại chỗ và chỉ 1,4% tiến triển thành ung thư xâm lấn; hầu hết các tổn thương cổ tử cung mức độ thấp sẽ thoái triển trong vòng 2 năm theo dõi mà không cần điều trị [11]. Nhằm để đánh giá sự thay đổi HPV-DNA có mối liên quan đến những thay đổi tại biểu mô cổ tử cung thông qua xét nghiệm tế bào học cổ tử cung (PAP), thử nghiệm quan sát cổ tử cung sau bôi dung dịch acid acetic (VIA) và mô bệnh học theo thời gian ở phụ nữ thành phố Cần Thơ như thế nào, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: Xác định mối liên quan giữa thay đổi HPV-DNA và tế bào học cổ tử cung ở phụ nữ thành phố Cần Thơ giai đoạn 2013-2021.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** phụ nữ cư trú tại thành phố Cần Thơ từ 12 tháng trở lên, độ tuổi từ 18 - 69 tuổi, đã có quan hệ tình dục.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:**

+ Phụ nữ có chống chỉ định làm xét nghiệm phết tế bào cổ tử cung (PAP), hoặc chống chỉ định sinh thiết cổ tử cung như có thực rửa âm đạo, đặt thuốc âm đạo, giao hợp trong vòng 24 giờ qua, phụ nữ đang hành kinh, hiện có viêm nhiễm âm đạo, cổ tử cung nặng.

+ Phụ nữ đang có thai hoặc nghi ngờ có thai.

+ Phụ nữ đã cắt tử cung toàn phần vì bệnh lý tại cổ tử cung hay do nguyên nhân khác.

+ Phụ nữ đang có bệnh cấp hoặc mãn tính kèm theo như: suy thận, suy tim, xơ gan, ...

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Cắt ngang.

TẠP CHÍ Y DƯỢC HỌC CẦN THƠ SỐ 55/2022- SỐ CHUYÊN ĐỀ HỘI NGHỊ QUỐC TẾ

- **Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:** Chọn tất cả phụ nữ tại 9 quận/huyện thành phố Cần Thơ đã tham gia vào nghiên cứu năm 2013 của Trần Ngọc Dung về tình hình nhiễm HPV ở phụ nữ thành phố Cần Thơ được xác định nhiễm và không nhiễm HPV được 213 phụ nữ.

- Nội dung nghiên cứu

Tiến hành phỏng vấn trực tiếp đối tượng nghiên cứu, khám phụ khoa, làm xét nghiệm HPV-DNA bằng kỹ thuật realtime-PCR (Polymerase chain reaction), sử dụng bộ Kit High Risk Typing Real-TM của hãng Sacace – Italy sản xuất theo tiêu chuẩn ISO 9001:2008& 13485:2004, đạt chuẩn: CE, IVD giống như bộ kit xét nghiệm HPV năm 2013; xét nghiệm VIA, PAP và mô bệnh học (MBH) những trường hợp phụ nữ có kết quả VIA dương tính hoặc PAP bất thường. Ghi nhận kết quả xét nghiệm năm 2020:

+ HPV-DNA dương tính khi HPV thuộc 1 trong 14 type nguy cơ cao như 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 và 68

+ PAP dương tính khi kết quả \geq ASC-US.

+ VIA dương tính khi bề mặt cổ tử cung xuất hiện vùng bắt màu trắng đục, dày và tăng sinh, có ranh giới rõ với biểu mô bình thường sau khi bôi acid acetic 3%.

+ Mô bệnh học dương tính khi kết quả \geq CIN I.

Sau khi có kết quả xét nghiệm năm 2020 sẽ so sánh với kết quả của năm 2013 chia ra hai nhóm kết quả:

+ Thay đổi theo chiều hướng xấu gồm những trường hợp kết quả xét nghiệm âm tính năm 2013 nhưng kết quả lại dương tính năm 2020.

+ Không thay đổi kết quả gồm những trường hợp còn lại: giữ nguyên kết quả sau 2 lần xét nghiệm hoặc kết quả dương tính năm 2013 nhưng kết quả âm tính năm 2020.

Sau đó, phân tích mối liên quan giữa thay đổi HPV-DNA theo chiều hướng xấu với thay đổi PAP, VIA và mô bệnh học theo chiều hướng xấu và mối liên quan giữa tình trạng nhiễm HPV kéo dài với mô bệnh học.

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 18.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Tần số	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	18- 35	28	13,2
	36-45	52	24,4
	46-69	133	62,4
	Tổng	213	100
Tuổi trung bình: $49,6 \pm 10,5$			
Đặc điểm	Tần số	Tỷ lệ (%)	Đặc điểm
Nghề nghiệp	Làm ruộng	15	7,0
	Nội trợ	89	41,8
	Buôn bán	41	19,2
	Công nhân	12	5,6
	Công nhân viên	20	9,5
	Khác	36	16,9
	Tổng	213	100

TẠP CHÍ Y DƯỢC HỌC CẦN THƠ SỐ 55/2022- SỐ CHUYÊN ĐỀ HỘI NGHỊ QUỐC TẾ

Nhận xét: nhóm tuổi 46-69 chiếm chủ yếu 62,4%; tuổi trung bình của phụ nữ trong nghiên cứu là $49,6 \pm 10,5$ tuổi. Nghề chủ yếu của phụ nữ là nội trợ 41,8%.

3.2. Mối liên quan giữa thay đổi HPV-DNA theo chiều hướng xấu với thay đổi tế bào học cổ tử cung theo chiều hướng xấu

Bảng 2. Liên quan giữa thay đổi HPV-DNA với thay đổi PAP theo chiều hướng xấu

Thay đổi HPV-DNA chiều hướng xấu	Thay đổi PAP chiều hướng xấu (n,%)		Tổng (n,%)	p, RR (KTC 95%)
	Có	Không		
Có	2 (10,0)	18 (90,0)	20 (100)	0,1
Không	5 (2,6)	188 (97,4)	193 (100)	
Tổng	7 (3,3)	206 (96,7)	213 (100)	

Nhận xét: không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa phụ nữ thay đổi HPV-DNA chiều hướng xấu với thay đổi PAP hướng xấu với $p > 0,05$. Khoảng tin cậy (KTC).

Bảng 3. Liên quan giữa thay đổi HPV-DNA với thay đổi VIA theo chiều hướng xấu

Thay đổi HPV-DNA chiều hướng xấu	Thay đổi VIA chiều hướng xấu (n,%)		Tổng (n,%)	p, RR (KTC 95%)
	Có	Không		
Có	7 (35,0)	13 (65,0)	20 (100)	0,01; 2,9 (1,4 - 5,9)
Không	23 (11,9)	170 (88,1)	193 (100)	
Tổng	30 (14,1)	183 (85,9)	213 (100)	

Nhận xét: phụ nữ có tình trạng thay đổi HPV-DNA theo chiều hướng xấu làm tăng nguy cơ thay đổi VIA theo chiều hướng xấu gấp 2,9 lần với KTC 95%: 1,4 - 5,9.

Bảng 4. Liên quan giữa thay đổi HPV-DNA với thay đổi mô bệnh học theo chiều hướng xấu

Thay đổi HPV-DNA chiều hướng xấu	Thay đổi MBH chiều hướng xấu (n,%)		Tổng (n,%)	p, RR (KTC 95%)
	Có	Không		
Có	0	20 (100)	20 (100)	0,999
Không	3 (1,6)	190 (98,4)	193 (100)	
Tổng	3 (1,4)	210 (98,6)	213 (100)	

Nhận xét: thay đổi HPV-DNA theo chiều hướng xấu không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với thay đổi mô bệnh học theo chiều hướng xấu với $p > 0,05$.

Bảng 5. Liên quan giữa nhiễm HPV kéo dài với thay đổi MBH theo chiều hướng xấu

Nhiễm HPV kéo dài	Thay đổi MBH theo hướng xấu (n, %)		Tổng (n,%)	p, RR (KTC 95%)
	Có	Không		
Có	2 (8,7)	21 (91,3)	23 (10,8)	0,03; 16,5 (1,6 - 175)
Không	1 (0,5)	189 (99,5)	190 (89,2)	
Tổng	3 (1,4)	210 (98,6)	213 (100)	

Nhận xét: phụ nữ nhiễm HPV kéo dài (2013 – 2020) làm tăng nguy cơ thay đổi MBH theo chiều hướng xấu gấp 16,5 lần, so với phụ nữ không nhiễm HPV kéo dài với $p = 0,03$; RR = 16,5; KTC 95%: 1,6 - 175.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $49,6 \pm 10,5$ tuổi; nhóm tuổi > 45 chiếm tỷ lệ cao nhất 62,4%. Trong khi đó, Trần Ngọc Dung (2016) báo cáo tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $42,3 \pm 10,3$ tuổi; nhóm tuổi 40-49 chiếm nhiều nhất 33,5%; kể đến 30-39 tuổi chiếm 27,9% [2]. Trương Quang Vinh (2010) cũng cho kết quả tương tự, tuổi trung bình của phụ nữ nghiên cứu là $41,6 \pm 8,5$; nhóm tuổi từ 40-49 chiếm tỷ lệ cao nhất 45,4% [3]. Nhìn chung, kết quả của chúng tôi cao hơn các tác giả khác. Do chúng tôi nghiên cứu trong thời gian kéo dài 7 năm (từ 2013 đến 2020) nên tuổi trung bình hiện tại của đối tượng nghiên cứu cao hơn.

Phụ nữ nhóm nghề nội trợ chiếm chủ yếu 41,8%; kể đến là buôn bán 19,2%. Sở dĩ nhóm nghề nội trợ cao là do thời điểm năm 2020 bùng nổ dịch bệnh COVID-19, nên Thủ tướng chính phủ ra lệnh giãn cách xã hội cũng như tình hình kinh tế trong nước và quốc tế ngày càng khó khăn do dịch bệnh ngày càng diễn biến phức tạp mà không có dấu hiệu thuyên giảm đến hiện tại khiến cho người phụ nữ ít có cơ hội làm việc ngoài xã hội nên họ phải về nhà làm nội trợ.

4.2. Mối liên quan giữa thay đổi HPV-DNA theo chiều hướng xấu với thay đổi tế bào học cổ tử cung theo chiều hướng xấu

Phụ nữ thay đổi HPV-DNA theo chiều hướng xấu có thay đổi PAP theo chiều hướng xấu 10% so với 2,6% ở nhóm không thay đổi HPV. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Theo G. Bigras (2005) báo cáo phụ nữ nhiễm HPV 6,1%; PAP bất thường 3,6%, phụ nữ ≥ 30 tuổi thì tỷ lệ nhiễm HPV là 7,9% tăng lên 17,4% ở những phụ nữ < 30 tuổi. Đồng thời tác giả tìm thấy có mối liên quan trực tiếp giữa kết quả PAP bất thường với tình trạng nhiễm HPV [5]. Theo Trần Ngọc Dung (2016) khi nghiên cứu về tình hình nhiễm HPV ở phụ nữ thành phố Cần Thơ, báo cáo tỷ lệ nhiễm HPV là 6,64% và 0,5% phụ nữ có kết quả PAP bất thường, phụ nữ có kết quả PAP bất thường có tỷ lệ nhiễm HPV 14,28% cao gấp 2 lần so với phụ nữ có kết quả PAP bình thường (6,61%) [2]. Tương tự, Dai Zhang (2017) cũng cho rằng có mối liên quan giữa tình trạng nhiễm HPV và kết quả PAP bất thường với $p < 0,05$ [6]. Kết quả của chúng tôi khác với các nghiên cứu có thể là do các nghiên cứu đánh giá cắt ngang về mối liên quan giữa tình trạng nhiễm HPV và kết quả PAP bất thường, trong khi nghiên cứu của chúng tôi lại đánh giá mối liên quan về sự thay đổi của HPV theo chiều hướng xấu với thay đổi của PAP theo chiều hướng xấu trong thời gian kéo dài 7 năm.

Những phụ nữ thay đổi HPV-DNA theo chiều hướng xấu làm tăng nguy cơ thay đổi VIA gấp 2,9 lần với KTC 95%: 1,4 - 5,9 so với những phụ nữ không có thay đổi HPV. Joel Fokom Domgue (2015) trong một phân tích gộp trên 15 nghiên cứu với cỡ mẫu 61.381 cho phương pháp VIA và 11.322 trường hợp cho phương pháp HPV báo cáo tỷ lệ dương tính của VIA và HPV là 16,8% và 25,8%; tỷ lệ tổn thương cổ tử cung từ mức độ CIN II trở lên không khác nhau nhiều bởi các test sàng lọc. Tuy nhiên, tính chính xác của các xét nghiệm thì tăng theo cỡ mẫu và những khoảng thời gian khác nhau [9]. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với Elkanah Omeng'o (2020) báo cáo trong những phụ nữ nhiễm HPV ghi nhận có 32% phụ nữ có kết quả VIA dương tính còn lại 68% VIA âm tính [7].

Không ghi nhận trường hợp nào thay đổi MBH ở nhóm phụ nữ thay đổi HPV; có 1,6% có thay đổi MBH ở nhóm không thay đổi HPV. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Trong khi đó, những phụ nữ có tình trạng nhiễm HPV kéo dài dai dẳng 7 năm qua 2 thời điểm xét nghiệm (2013, 2020) thì lại làm tăng nguy cơ kết quả MBH bất thường lên 16,5 lần với KTC 95%: 1,6 - 175. Kết quả của chúng tôi phù hợp Haijuan Gao (2015): phụ nữ

nhiễm HPV dai dẳng có nguy cơ cao khác nhau về mức độ phát triển tiền ung thư. Thời gian tiến triển từ khi người phụ nữ nhiễm HPV ở giai đoạn trước 20 tuổi đến khi có sự thay đổi tế bào cổ tử cung ở mức độ CIN III là khoảng 3 - 15 năm. Trong đó khoảng 30 - 40% phụ nữ CIN III diễn tiến đến ung thư cổ tử cung (UTCTC) xâm lấn phải cần từ 10 - 20 năm. Thời gian ước tính từ khi phát hiện HPV nguy cơ cao đến sự tiến triển của CIN III là 3 - 15 năm; Sự tiến triển của ung thư xâm lấn có thể mất 10 - 20 năm với khoảng 40% trường hợp từ CIN III. Nghiên cứu lưu ý rằng các tổn thương CIN III có xu hướng không thoái lui trong một thời gian ngắn và việc theo dõi quan sát các tổn thương này sẽ là phi đạo đức [8]. Do đó, người phụ nữ nên được tầm soát nhiễm HPV thường xuyên, định kỳ, nhằm giúp giảm phần nào tỷ lệ thay đổi tế bào cổ tử cung ở mức độ tiền ung thư, ung thư. Tương tự, trong báo cáo mới nhất của Ming-Jun Mao (2021): những phụ nữ nhiễm HPV sẽ làm tăng nguy cơ CIN II và CIN III gấp 2,66 lần so với phụ nữ không nhiễm và tỷ lệ này tăng lên 3,7 lần cho nguy cơ UTCTC. Đồng thời tác giả cũng ghi nhận ở phụ nữ CIN II và III có tỷ lệ nhiễm HPV là 62,3% và tỷ lệ này ở phụ nữ UTCTC là 60,5% [12]. Điều này khẳng định thêm tình trạng nhiễm HPV sẽ làm tăng nguy cơ khác nhau về mức độ tổn thương cổ tử cung. Việc chẩn đoán sớm UTCTC ở giai đoạn tân sinh trong biểu mô cổ tử cung và phát hiện sớm tình trạng nhiễm HPV sẽ giúp tăng khả năng phòng tránh và chữa trị sớm bệnh UTCTC. Andreas C. Chrysostomou (2018) cho rằng một phụ nữ có kết quả HPV-DNA âm tính nên được kiểm tra thường xuyên. Nếu kết quả HPV-DNA dương tính và PAP bình thường có thể được xét nghiệm lại sau 12 tháng. Tuy nhiên, tác giả cũng cho rằng những phụ nữ có kết quả HPV-DNA dương tính nhiều lần mặc dù PAP bình thường thì vẫn có nguy cơ gia tăng CIN II+ [4]. Phù hợp với chúng tôi: tình trạng nhiễm HPV kéo dài làm tăng nguy cơ thay đổi MBH gấp 16,5 lần so với phụ nữ không nhiễm. Talia Malagon (2020) trong phân tích gộp báo cáo tình trạng nhiễm HPV làm tăng nguy cơ CIN II là 2,56 lần với KTC 95%: 2,42 - 2,70; tăng nguy cơ CIN III 1,6 lần với KTC 95%: 1,49 - 1,71. Trong đó, phụ nữ nhiễm các type HPV 16, 18, 31, 33 có mối liên quan chặt chẽ với tình trạng CIN [14].

V. KẾT LUẬN

Phụ nữ thay đổi HPV-DNA làm tăng nguy cơ thay đổi VIA gấp 2,9 lần với khoảng tin cậy 95%: 1,4 - 5,9. Phụ nữ nhiễm HPV kéo dài từ 2013 - 2020 làm tăng nguy cơ thay đổi mô bệnh học gấp 16,5 lần với khoảng tin cậy 95%: 1,6 - 175.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2019), Hướng dẫn dự phòng và kiểm soát ung thư cổ tử cung. Ban hành kèm theo Quyết định số 2402/QĐ-BYT ngày 10 tháng 6 năm 2019 của Bộ trưởng Bộ Y tế.
2. Trần Ngọc Dung và cộng sự (2016), Nghiên cứu tình hình nhiễm HPV ở phụ nữ thành phố Cần Thơ bằng kỹ thuật PCR. Sở Khoa học - Công nghệ thành phố Cần Thơ.
3. Trương Quang Vinh (2010), Nghiên cứu nhiễm Human papilloma virus ở các phụ nữ có các tổn thương tiền ung thư và ung thư cổ tử cung. Luận án tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
4. Andreas C Chrysostomou, Dora C. Stylianou, Anastasia Constantinidou and Leondios G. Kostrikis (2018), Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing. *Viruses*, 729 (10), pp.1-35.
5. Bigras G and F de Marval (2005), The probability for a Pap test to be abnormal is directly proportional to HPV viral load: results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13.842 women. *British Journal of Cancer*, 93, pp.575-581.
6. Dai Zhang, Ting Li, Lei Chen *et al.* (2017), Epidemiological investigation of the relationship between common lower genital tract infections and high-risk human papillomavirus infections

- among women in Beijing, China. *Plos One*, pp.1 - 11.
7. Elkanah Omenge Orang'o *et al.* (2020), Novel concepts in cervical cancer screening: a comparison of VIA, HPV DNA test and p16INK4a/Ki-67 dual stain cytology in Western Kenya. *Infectious Agents and Cancer*, 15 (57), pp.1 - 10.
 8. Haijuan Gao (2015), Exploring knowledge and beliefs of human papillomavirus (HPV) infection and HPV vaccination among U.S. chinese international students. A thesis of Doctor of Philosophy, Purdue University West Lafayette, Indiana.
 9. Joel Fokom Domgue, Christophe Combescure, Victorie Fokom Defo *et al.* (2015), Performance of alternative strategies for primary cervical cancer screening in sub- Saharan Africa: systematic review and meta- analysis of diagnostic test accuracy studies. *BMJ*, pp.379 - 384.
 10. Johnson Katanga, Susanne K Kjaer, Rachel Manongi *et al.* (2019), Performance of care HPV, hybrid capture 2 and visual inspection with acetic acid for detection of high-grade cervical lesion in Tanzania: A cross-sectional study. *Plos One*, pp.1 - 13.
 11. Joseph P Connor and Ellen M Hartenbach (2004), Treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecology & Obstetrics*, Chapter 3, 4, University of Wisconsin Medical School.
 12. Ming-Jun Maa, Ya-Nan Wang, Jing-Fen Zhu *et al.* (2021), Characterization of HPV subtypes not covered by the nine-valent vaccine in patients with CIN 2-3 and cervical squamous cell carcinoma. *Current Problems in Cancer*, Elsevier, pp.1-10.
 13. Sang-Soo Seo, Hea Young Oh, Mi Kyung Kim *et al.* (2019), Combined Effect of Secondhand Smoking and Alcohol Drinking on Risk of Persistent Human Papillomavirus Infection. *BioMed Research International*, pp.1 - 9.
 14. Talia Malagon, Karena D Volesky, Sheila Bouten *et al.* (2020), Cumulative risk of cervical intraepithelial neoplasia for women with normal cytology but positive for human papillomavirus: Systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology*, 147 (10), pp.2695 - 2707.

(Ngày nhận bài: 05/9/2022 – Ngày duyệt đăng: 11/12/2022)
