

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân có kết quả tế bào âm đạo – cổ tử cung LSIL khám tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương

Trần Thị Ly¹, Trần Thị Thu Hạnh², Nguyễn Mạnh Thăng²

¹Bệnh viện Sản Nhi Hưng Yên

²Trường Đại học Y Hà Nội

doi:10.46755/vjog.2021.4.1280

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Trần Thị Ly, email: 0220e0823@hanu.edu.vn

Nhận bài (received): 29/11/2021 - Chấp nhận đăng (accepted): 20/12/2021

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng các bệnh nhân có kết quả tế bào âm đạo – cổ tử cung LSIL.

Đối tượng và phương pháp: Tiến cứu mô tả trên 110 bệnh nhân khám sàng lọc ung thư cổ tử cung bằng tế bào âm đạo – cổ tử cung đơn thuần, có kết quả là LSIL từ 01/10/2020 đến 31/03/2021 khám tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

Kết quả và kết luận: Có 43,6% bệnh nhân có ra khí hư nhiều, 15,5% ra máu bất thường và có tới 22,7% bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng. Soi cổ tử cung có 60,8% có tổn thương nghi ngờ. Khi khám lâm sàng có 12,7% trường hợp có tổn thương nghi ngờ ung thư cổ tử cung. Bệnh nhân LSIL chủ yếu có các tổn thương lành tính, CIN I, CIN II (68,9%) và có kết quả HPV âm tính hoặc dương tính 1/12 type nguy cơ cao. Bệnh nhân LSIL ≥ 40 tuổi có nguy cơ mắc CIN III hoặc ung thư biểu mô vảy cao gấp 1,22 lần so với nhóm dưới 40 tuổi với $p < 0,001$. Những bệnh nhân này chủ yếu nhiễm HPV typ 16 và/hoặc type 18 ($p < 0,05$).

Từ khóa: tổn thương LSIL, HPV và tổn thương LSIL

Clinical and paraclinical characteristics in patterns with vaginal cell - LSIL classic examination at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology

Tran Thi Ly¹, Tran Thi Thu Hanh², Nguyen Manh Thang²

¹Hung Yen Women's and Children's Hospital

²Ha Noi Medical University

Abstract

Objectives: To describe the clinical and laboratory characteristics of patients with LSIL cervical cytology results.

Subjects and methods: Prospective descriptive study on 110 patients with cervical cancer screening by vaginal cells - cervical cancer alone, the results were LSIL from October 1st, 2020 to March 31st, 2021 at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology.

Results and conclusions: 43.6% of patients had heavy discharge, 15.5% had abnormal bleeding and 22.7% of patients had no clinical symptoms. CT scan has 60.8% suspected lesions. On clinical examination, 12.7% of cases had lesions suspected of cervical cancer. LSIL patients mainly have benign lesions, CIN I, CIN II (68,9%) and have negative HPV results or (+) 1/12 high-risk types. LSIL patients ≥ 40 years old had a 1.22 times higher risk of CIN III or squamous cell carcinoma compared with the group under 40 years of age with $p < 0.001$. These patients were mainly infected with HPV types 16 and/or type 18 ($p < 0.05$).

Keywords: LSIL lesions, HPV and LSIL lesions.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu cho phụ nữ. Tầm soát ung thư cổ tử cung giúp phát hiện sớm, điều trị các tổn thương tiền ung thư. Có nhiều phương pháp sàng lọc ung thư cổ tử cung, trong đó có xét nghiệm phôi đờ tế bào âm đạo- cổ tử cung.

LSIL là tổn thương biểu mô vảy CTC mức độ thấp. Về diễn tiến tự nhiên của LSIL, khoảng 47% tự thoái triển, 21% tiến triển thành HSIL và chỉ khoảng 0,15%

thành carcinoma tế bào vảy xâm nhập [1]. Theo nghiên cứu của Alanen, có 45,3% bệnh nhân có chẩn đoán LSIL trở về tế bào học bình thường hoặc thay đổi tế bào lành tính trong vòng 6 tháng. Tuy nhiên, khoảng 30% số bệnh nhân LSIL tồn tại dai dẳng trong 12 tháng trước khi trở lại bình thường, khoảng 9,5% bệnh nhân LSIL chuyển thành HSIL [2]. Tỷ lệ tự thoái triển phụ thuộc vào tuổi, cũng như các yếu tố liên quan đến phòng vệ miễn dịch. Khả năng tự

thoái triển ở trẻ vị thành niên và phụ nữ trẻ tuổi nhiều hơn là người lớn tuổi, 91% tự thoái triển sau 36 tháng. Chính vì thế, điều trị CIN I không được khuyến cáo.

Người ta có thể xem CIN I là biểu hiện cấp tính của nhiễm HPV thoáng qua [3]. Tuy nhiên, có khoảng 90% phụ nữ có tâm lý lo lắng khi nhận được kết quả tế bào âm đạo bất thường, trong đó có LSIL. Điều đó có thể dẫn đến những can thiệp quá mức, gây ra lãng phí về mặt kinh tế cũng như ảnh hưởng đến sức khỏe người phụ nữ [4].

Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng các bệnh nhân có kết quả tế bào âm đạo – cổ tử cung LSIL.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Những bệnh nhân đến khám và sàng lọc ung thư cổ tử cung bằng tế bào âm đạo – cổ tử cung đơn thuần, có kết quả là LSIL từ 01/10/2020 đến 31/03/2021 tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

a. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: những bệnh nhân đến khám có kết quả tế bào âm đạo – cổ tử cung là LSIL.

b. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Đã đốt hoặc khoét chóp cổ tử cung, xạ trị tại cổ tử

cung trước đó.

- Đang mang thai.

- Bệnh nhân có các bệnh toàn thân ảnh hưởng đến sức đề kháng của cơ thể như HIV, đái tháo đường, mắc các bệnh hệ thống ,....

- Tâm thần hoặc giao tiếp không bình thường.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

a. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả, tiến cứu, các bệnh nhân này được khai thác đầy đủ triệu chứng lâm sàng, được xét nghiệm HPV, soi cổ tử cung và xét nghiệm giải phẫu bệnh.

b. Các chỉ số, biến số nghiên cứu: triệu chứng cơ năng, triệu chứng thực thể, xét nghiệm HPV, kết quả soi cổ tử cung, kết quả mô bệnh học.

c. Thu thập thông tin và xử lý số liệu

Thu thập thông tin: tất cả các bệnh nhân được thu thập thông tin theo mẫu bệnh án thống nhất gồm toàn bộ các chỉ tiêu nghiên cứu nêu trên.

Phương pháp xử lý số liệu: số liệu được thu thập, xử lý trên chương trình SPSS 20.0.

d. Đạo đức nghiên cứu: được thông qua bởi Hội đồng Y đức của Bệnh viện Phụ sản Trung ương và Hội đồng đề cương Đại học Y Hà Nội.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo triệu chứng lâm sàng

Lâm sàng	n	Tỷ lệ %
Triệu chứng cơ năng		
Ra khí hư nhiều	48	43,6
Ra máu bất thường	17	15,5
Phối hợp cả 2 triệu chứng	20	18,2
Không có triệu chứng	25	22,7
Tổng	110	100
Khám lâm sàng		
Không thấy tổn thương	96	87,3
Tổn thương nghi ngờ ung thư cổ tử cung	14	12,7
Tổng	110	100

Nhận xét: Đa số bệnh nhân LSIL chủ yếu không có triệu chứng lâm sàng điển hình, chủ yếu là ra khí hư và không có tổn thương khi khám lâm sàng.

3.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 2. Phân bố kết quả soi cổ tử cung

Kết quả soi cổ tử cung	n	Tỷ lệ %
Bình thường	10	9,1
Tổn thương lành tính (lộ tuyến, polyp, Condyloma)	33	30,1
Tổn thương nghi ngờ	67	60,8
Vết trắng	26	23,6
Lát đá	5	4,5
Mạch máu bất thường	9	8,2
Vết trợt	8	7,3
Phối hợp 2 tổn thương (vết trắng, lát đá, mạch máu bất thường, vết trợt)	8	7,3

Sùi	5	4,5
Loét	3	2,7
Phối hợp 2 tổn thương sùi và loét	3	2,7
Tổng	110	100

Nhận xét: Chiếm tỷ lệ lớn nhất là có tổn thương nghi ngờ khi soi cổ tử cung (60,8%).

Bảng 3. Kết quả mô bệnh học và triệu chứng thực thể

Triệu chứng thực thể	Không thấy tổn thương n, (%)	Tổn thương nghi ngờ ung thư n, (%)	Tổng	p
Kết quả mô bệnh học				
Lành tính	32/96 (33,3)	2/14 (14,3)	34/110 (30,9)	p < 0,05
CIN I	46/96 (47,9)	4/14 (28,6)	50/110 (45,5)	
CIN II	18/96 (18,8)	1/14 (7,1)	19/110 (45,5)	
CIN III	0	2/14 (14,3)	2/110 (1,8)	
Ung thư biểu mô vảy	0	5/14 (35,7)	5/110 (4,5)	
Tổng	96 (100)	14 (100)	110 (100)	

CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia): Tân sản nội biểu mô cổ tử cung.

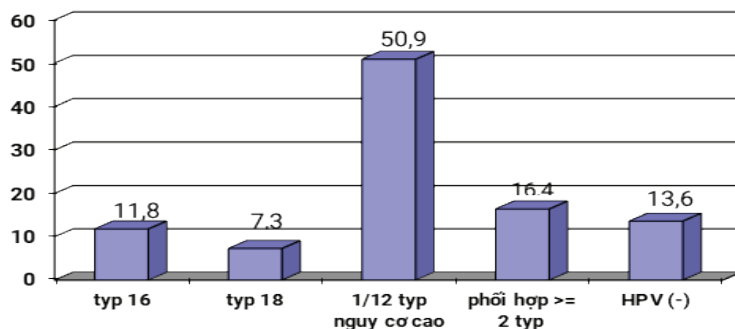
Nhận xét: Nhóm bệnh nhân khám lâm sàng có hình ảnh cổ tử cung không thấy tổn thương chủ yếu có tổn thương mô bệnh học là lành tính hoặc CIN I, CIN II. 100% bệnh nhân CIN III và ung thư biểu mô vảy khi khám lâm sàng đều có hình ảnh tổn thương nghi ngờ ung thư. Kết quả này có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Bảng 4. Phân bố kết quả mô bệnh học ở nhóm tuổi

Mô bệnh học	Lành tính hoặc CIN I hoặc CIN II n, (%)	CIN III hoặc ung thư biểu mô vảy n, (%)	p
Tuổi			
< 40 tuổi	71/103 (68,9)	0	p < 0,001 OR (95%CI)=1,22 (1,05 - 1,41)
≥40 tuổi	32/103 (31,1)	7 (100)	
Tổng	103 (100)	7 (100)	

CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia): Tân sản nội biểu mô cổ tử cung

Nhận xét: Bệnh nhân LSIL < 40 tuổi chủ yếu có các tổn thương lành tính, CIN I, CIN II (68,9%). Bệnh nhân LSIL ≥ 40 tuổi có nguy cơ mắc CIN III hoặc ung thư biểu mô vảy cao gấp 1,22 lần so với nhóm dưới 40 tuổi (95%CI) với p < 0,001.



Biểu đồ 1. Phân bố kết quả định typ HPV

HPV: Human Papilloma virus (Virus sinh u nhú ở người)

Nhận xét: Trong 110 bệnh nhân được xét nghiệm HPV, bệnh nhân nhiễm HPV 1/12 typ nguy cơ cao chiếm tỷ lệ cao nhất (50,9%), tiếp đến là nhóm nhiễm phối hợp 2 typ trở lên (16,4%). Nhóm bệnh nhân nhiễm HPV typ 16 chiếm 11,8%.

Bảng 5. Mối liên quan giữa nhiễm HPV và tổn thương mô bệnh học

Mô bệnh học	HPV	HPV (-) n, (%)	HPV (+) typ 16 và/ hoặc typ 18 n, (%)	HPV (+) 1/12 typ nguy cơ cao n, (%)	Tổng n, (%)	p
Lành tính		11/34 (32,4)	7/34 (20,6)	16/34 (47,0)	34 (100)	p < 0,05
CIN I		2/50 (4,0)	16/50 (32,0)	32/50 (64,0)	50 (100)	
CIN II		2/19 (10,5)	10/19 (52,6)	7/19 (36,9)	19 (100)	
CIN III		0	2/2 (100)	0	2 (100)	
Ung thư biểu mô vảy		0	4/5 (80,0)	1/5 (20,0)	5 (100)	
Tổng n, (%)		15 (13,6)	39 (35,5)	56 (50,9)	110 (100)	

HPV: Human Papilloma virus (Virus sinh u nhú ở người)

CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia): Tân sản nội biểu mô cổ tử cung

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân có kết quả mô bệnh học lành tính chủ yếu có kết quả HPV (+) 1/12 typ nguy cơ cao (47%) hoặc HPV âm tính (32,4%). Nhóm bệnh nhân CIN III, ung thư biểu mô vảy chủ yếu nhiễm HPV typ 16 và/hoặc typ 18 với tỷ lệ lần lượt là 100% và 80%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng

Có tới 43,6% phụ nữ viêm âm đạo với biểu hiện ra khí hư nhiều, 15,5% ra máu bất thường, 18,2% có cả 2 triệu chứng trên và cũng có 22,7% số phụ nữ không có triệu chứng. Khi khám lâm sàng có 12,7% bệnh nhân có các tổn thương nghi ngờ ung thư CTC. Các tổn thương tế bào cổ tử cung cần có giai đoạn phát triển và kéo dài. Tổn thương tiền ung thư hay ung thư CTC cần có một thời gian dài phát triển tại biểu mô và tại chỗ CTC. Khoảng thời gian trung bình cho sự tiến triển này khoảng 10 - 20 năm. Đây chính là sự thuận lợi cho việc tầm soát ung thư CTC, giúp phát hiện sớm và điều trị những tổn thương tiền ung thư CTC [5].

Triệu chứng cận lâm sàng

Kết quả soi cổ tử cung: hình ảnh soi CTC có tổn thương nghi ngờ (gồm vết trắng, chấm đốm, mạch máu bất thường...), chiếm tỷ lệ 60,9%. Còn lại là 10 trường hợp soi CTC bình thường, chiếm 9,1% và 30,1% bệnh nhân có các tổn thương lành tính.

Kết quả mô bệnh học: Chúng tôi ghi nhận có 45,5% các trường hợp có kết quả mô bệnh học là CIN I, 17,3% bệnh nhân có tổn thương CIN II, chỉ có 1,8% CIN III và 4,5% ung thư biểu mô vảy. Bệnh nhân LSIL ≥ 40 tuổi có nguy cơ mắc CIN III hoặc ung thư biểu mô vảy cao gấp 1,22 lần so với nhóm dưới 40 tuổi (95%CI) với p < 0,001. Khi khám lâm sàng không thấy tổn thương thì chủ yếu kết quả mô bệnh học là lành tính hoặc CIN I (33,3% và 47,9%). Điều này có thể góp phần trong việc quyết định đưa ra các can thiệp sớm hơn ở những bệnh nhân LSIL tuổi cao > 40 tuổi hoặc khi khám lâm sàng có những tổn thương nghi ngờ ung thư, thay vì theo dõi định kỳ. Kết quả của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của U – Zhao. Nghiên cứu này cho thấy kết quả CIN II/ CIN III được ghi nhận ở 15,2% số bệnh nhân, CIN I ở 66,9% bệnh nhân và âm tính ở 14,9% bệnh nhân và không tìm thấy

trường hợp nào ung thư biểu mô xâm lấn. Trong số 8014 bệnh nhân có kết quả xét nghiệm LSIL và xét nghiệm HPV, 1727 bệnh nhân được theo dõi mô bệnh học trong vòng 6 tháng sau khi xét nghiệm tế bào học Pap và xét nghiệm HPV. Sự phát hiện tỷ lệ CIN II/III ở những bệnh nhân có kết quả xét nghiệm HPV dương tính cao hơn đáng kể so với những bệnh nhân có kết quả xét nghiệm HPV âm tính (17,8% so với 8,1%, p < 0,001). CIN tổng thể tỷ lệ phát hiện là 88,8% (1185/1334) ở phụ nữ có xét nghiệm HPV dương tính, cao hơn đáng kể tỷ lệ 84,7% ở phụ nữ có xét nghiệm HPV âm tính (p = 0,029). Bất kể kết quả xét nghiệm HPV, CIN II/III có tỷ lệ phát hiện là 11,4% (54/475) ở phụ nữ dưới 30 tuổi, thấp hơn đáng kể so với 17,4% (208/1198) ở phụ nữ từ 30 tuổi trở lên (p = 0,002). Trong số những bệnh nhân có xét nghiệm HPV âm tính, CIN II/III được phát hiện ở 1 trong số 30 (3,3%) phụ nữ từ 50 tuổi trở lên, xuất hiện thấp hơn so với những phụ nữ dưới 50 tuổi (8,0%, 28/351, p = 0,357) [6]. Kết quả của chúng tôi cao hơn nhiều so với nghiên cứu của Kaiser Permanente Northern California với tỷ lệ CIN II và CIN III lần lượt là 3,5% và 1,4% [7].

Xét nghiệm HPV: Theo Hiệp hội Nghiên cứu châu Âu về bệnh lý viêm nhiễm và tân sinh đường sinh dục và trung tâm nghiên cứu Quốc gia về ung thư cổ tử cung, HPV là nguyên nhân quan trọng gây ung thư cổ tử cung. Trong số các loại này, người ta thấy rằng HPV-16 là loại phổ biến nhất ở bệnh nhân ung thư biểu mô trong cổ tử cung (CIN) và ung thư biểu mô cổ tử cung, trong khi HPV-6 và HPV-11 hiếm khi liên quan đến ung thư biểu mô cổ tử cung [8], [9], [10]. Kết quả cho thấy nhóm bệnh nhân có kết quả mô bệnh học lành tính chủ yếu có kết quả HPV (+) 1/12 typ nguy cơ cao (47%) hoặc HPV âm tính (32,4%). Nhóm bệnh nhân CIN I có HPV (+) 1/12 typ nguy cơ cao chiếm tỷ lệ cao nhất (64%), sau đó là HPV (+) typ 16 và/ hoặc typ 18 (32%). Nhóm bệnh nhân CIN II, CIN III, ung thư biểu mô vảy chủ yếu rơi vào nhóm nhiễm

HPV typ 16 và/ hoặc typ 18 với tỷ lệ lần lượt là 52,6%, 100% và 80%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Đặc biệt, 100% bệnh nhân nhiễm HPV typ 16 và/ hoặc typ 18 có kết quả là CIN III hoặc ung thư biểu mô vảy đều ≥ 40 tuổi. Điều này cho thấy tầm quan trọng của virus HPV, đặc biệt HPV typ 16 và typ 18 có vai trò quan trọng gây nên các tổn thương tại CTC, đặc biệt là các tổn thương tiền ung thư và ung thư CTC. Nghiên cứu của Cung Thị Thu Thủy tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương khi soi CTC ở phụ nữ tế bào CTC bất thường, tỷ lệ nhiễm HPV tăng dần theo mức độ nặng của kết quả soi nên khi có soi CTC bất thường khả năng nhiễm HPV càng cao: HPV dương tính ở nhóm soi CTC bất thường là 62,4% tăng lên 100% khi soi nghi ngờ ung thư CTC [11]. Theo Guan P. tỷ lệ nhiễm HPV tăng dần ở phụ nữ có tổn thương CTC từ viêm nhiễm đến tiền ung thư và ung thư CTC [12]. Kết quả của chúng tôi thấy có tới 86,4% bệnh nhân nhiễm HPV, trong đó chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm nhiễm HPV thuộc 1/12 typ nguy cơ cao (50,9%), có 11,8% nhiễm HPV typ 16, có 7,3% nhiễm HPV typ 18 và có tới 16,4% nhiễm phối hợp từ 2 typ trở lên. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của De Brot là 61,5% LSIL nhiễm HPV [13] và tương đương với nghiên cứu về quản lý LSIL năm 2003, có 89,1% bệnh nhân LSIL có nhiễm HPV [14], nghiên cứu của U - Zhao cho kết quả là 6.074 trong tổng số 8.014 (75,8 %) phụ nữ có tế bào học LSIL cũng có xét nghiệm HPV dương tính. Tỷ lệ HPV dương tính cao nhất ở thanh thiếu niên (87,5%). Có một sự suy giảm rõ ràng trong tỷ lệ nhiễm HPV ở các nhóm lớn tuổi. Khi phụ nữ được chia thành 2 nhóm (trẻ hơn và già hơn) dựa trên các điểm cắt khác nhau là 30, 40 và 50 năm, tỷ lệ HPV dương tính là cao hơn đáng kể ở tất cả các nhóm trẻ hơn so với nhóm tuổi lớn hơn ($< 30/\geq 30$ 78,5%/71,4%, $p < 0,001$; $< 40/\geq 40$ 78,5%/71,4%, $p < 0,001$; $< 50/\geq 50$ 76,2%/71,0%, $p = 0,004$). Tỷ lệ dương tính với HPV xuất hiện cao hơn ở phụ nữ từ 60 tuổi trở lên so với phụ nữ 50-59 nhóm tuổi (77,2% so với 69,8%). Tuy nhiên, sự khác biệt của tỷ lệ HPV dương tính giữa hai nhóm tuổi này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,13$), có thể do số lượng trường hợp trong nhóm phụ nữ từ 60 tuổi trở lên ít [6]. Nghiên cứu của De Brot năm 2016 cho thấy tỷ lệ nhiễm HPV ở bệnh nhân LSIL cũng thay đổi theo nhóm tuổi. Có tới 54,2% bệnh nhân ≤ 34 tuổi, 16,9% từ 35-44 tuổi và 28,9% bệnh nhân trên 44 tuổi [15]. Có thể giải thích do dưới 35 tuổi là độ tuổi hoạt động tình dục nhiều và trên 44 tuổi phụ nữ bắt đầu bước vào giai đoạn tiền mãn kinh, đề kháng bắt đầu suy giảm làm tỷ lệ mắc HPV tăng lên.

Theo nghiên cứu của An và cộng sự, có 92,7% bệnh nhân LSIL nhiễm HPV, trong các typ HPV, thì HPV-16 là loại phổ biến nhất trong LSIL (28,5%), 4,9% nhiễm HPV-18, 1,6% số bệnh nhân LSIL nhiễm cả 2 typ HPV 16 và HPV 18, tiếp theo là HPV-58 và một nhóm các loại nguy cơ thấp (HPV-6, HPV-11, HPV-34, HPV-40, HPV-42, HPV-43 và HPV-44) chỉ chiếm 8,1% [16].

5. KẾT LUẬN

Bệnh nhân LSIL khi soi CTC có hình ảnh nghi ngờ cao (60,8%), tỷ lệ nhiễm HPV cao (86,4%). Những trường hợp CIN III hoặc ung thư biểu mô vảy chủ yếu ≥ 40 tuổi, nhiễm HPV typ 16 và/ hoặc typ 18.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Trung Thọ, Trần Văn Hợp. "Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm HPV ở cộng đồng phụ nữ Hà Nội, tìm hiểu một số yếu tố liên quan", Tạp chí Nghiên cứu Y học Thành phố Hồ Chí Minh, 2009, 13(1), tr. 185 - 189.
2. Alanen K.W., Elit L.M., Molinaro P.A. and McLachlin C.M. Assessment of cytologic follow-up as the recommended management for patients with atypical squamous cells of undetermined significance or low grade squamous intraepithelial lesions. *Cancer*, 1998, 84: 5-10.
3. ASCCP. Updated consensus guidelines for the Management of Abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2013. Vol 17, number 5.
4. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19980225\)84:1<5::AID-CNCR2>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19980225)84:1<5::AID-CNCR2>3.0.CO;2-Q)
5. Noller KL. Intraepithelial neoplasia of the lower genital tract(cervix, vulva): Etiology, screening, diagnostic techniques, management, *Comprehensive Gynecology*, Elsevier, Philadelphia 2007
6. U - Zhao, ChengquanPY - 2017/07/23SP - 2436EP - 2441T1 - HPV test results and histological follow-up results of patients with LSIL Cervical Cytology from the Largest CAP-certified laboratory in ChinaVL - 8DO - 10.7150/jca.19421JO - *Journal of Cancer ER*
7. Littell RD, Kinney W, Fetterman B, et al. Risk of cervical precancer and cancer in women aged 30 years and older with an HPV-negative low-grade squamous intraepithelial lesion screening result. *J Low Genit Tract Dis*. 2011;15(1): 54-9.
8. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer. A worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87: 796– 802.
9. Bosch FX, Munoz N, De Sanjose S, et al. Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. *Int J Cancer*. 1992; 52: 750– 758.
10. Becker TM, Wheeler CM, McGough NS, et al. Sexually transmitted diseases and other risk factors for cervical dysplasia among outwestern Hispanic and non-Hispanic white women. *JAMA*. 1994; 271: 1181– 1188.
11. Cung Thị Thu Thủy, Hồ Thị Phương Thảo. Nghiên cứu kết quả soi cổ tử cung ở những bệnh nhân có tế bào âm đạo- cổ tử cung bất thường nhiễm Human Papilloma virus tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương. *Tạp chí Phụ Sản*, 2012, tập 10, số 2, tr. 152-157.
12. Guan P, Howell-J.R, Li Ni, et al, "Human Papilloma virus týps in 115789 HPV- positive women: A metaanalysis from cervical infection to cancer", *Int. J. Cancer*, 2012, 131, 2349- 2359
13. De Brot L., Pellegrini B., Moretti S.T., et al. Infections with multiple high-risk HPV types are associated with high-grade and persistent low-grade intraepithelial lesions of the cervix. *Cancer Cytopathology*, 2017, 125: 138-43. <https://doi.org/10.1002/cncy.21789>
14. ASC-US-LSIL Triage Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol*. 188: 1393-400
15. De Brot L., Pellegrini B., Moretti S.T., et al. Infections with multiple high-risk HPV types are associated with

high-grade and persistent low-grade intraepithelial lesions of the cervix. *Cancer Cytopathology*, 2017, 125: 138-43. <https://doi.org/10.1002/cncy.21789>

16. An H. J., Cho N. H., Lee S. Y., et al. Correlation of cervical carcinoma and precancerous lesions with human papillomavirus (HPV) genotypes detected with the HPV DNA chip microarray method. *Cancer*, 2003. 97(7),1672-1680. <https://doi.org/10.1002/cncr.11235>