

DISTRIBUȚIA GENOTIPURILOR HPV ÎN NEOPLAZIILE CERVICALE INTRAEPITELIALE – EXPERIENȚA CDT „VICTOR BABEȘ“

Prevalence and distribution of high-risk genotypes of HPV in women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN), in CDT "Victor Babes"

Dr. Claudia Ștefănescu¹, Dr. Petre Calistru², Dr. Cristina Voinea³,
Dr. George Gherlan⁴

^{1,3}Centrul de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș“, Spitalul de Boli Infecțioase și
Tropicale „Dr. Victor Babeș“, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

⁴Centrul de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș“, București

REZUMAT

Obiectiv. Studiul și-a propus să evalueze efectul infecției cu serotipuri HPV cu risc înalt oncogen, singure sau în asociere, în prevalența și severitatea neoplaziilor cervicale intraepiteliale (CIN) la pacientele din CDT „Victor Babeș“.

Material și metodă. Au fost investigate 36 de paciente cu infecție cu serotipuri HPV cu risc înalt oncogen descoperite în CDT „Victor Babeș“ în perioada mai 2009- februarie 2012 (34 de luni), cu vârste între 20-55 ani.

Rezultate. Prevalența HPV 16 în leziunile cervicale intraepiteliale de grad înalt (CIN 2/3) a fost 36% (9/25). Infecția cu serotipul HPV 16, singur sau în asociere, este semnificativ statistică în CIN 2/3, în special pentru grupa de vârstă 21-30 ani [odds ratio(OR) 12; 95% confidence interval (CI) :0,9550-150,8].

Prevalența HPV 31 și 52 în CIN 2/3 a fost 16% (4/25); pentru HPV 51 a fost 18,1% (4/22) în CIN 1.

Discuții. În studiul nostru cele mai frecvente serotipuri cu risc înalt oncogen întâlnite au fost 16, 31, 52 și 51. Serotipurile HPV cu risc înalt oncogen sunt întâlnite în toate gradele de leziuni preneoplazice, chiar și în cazul pacientelor cu citologie normală.

Cuvinte cheie: serotipuri HPV cu risc înalt oncogen, prevalența HPV, leziuni cervicale

ABSTRACT

Objective. The goal of this study is to evaluate the prevalence of high-risk type human papillomavirus (HR-HPV) in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in CDT "Victor Babes" patients.

Materials and methods. We have investigated HPV type distribution in a total of 36 women aged 20-55, tested for cervical smear, HPV infection and biopsy between may 2009-february 2012 .

Results. The prevalence of HPV 16 in high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2/3) was 36% (9/25). Single and multiple-type infection involving HPV 16 were significantly associated with CIN 2/3, especially for age group 21-30 [odds ratio(OR) 12; 95% confidence interval (CI):0,9550-150,8].

The prevalence of HPV 31 and 52 in CIN 2/3 was 16 % (4/25); for HPV 51 was 18,1% (4/22) in CIN 1.

Discussion. Genotypes 16, 31, 52, and 51 are the most prevalent HR-HPV in CIN in CDT "Victor Babes" patients. HR-HPV can be found in all grades of CIN lesions, even in the histologically "normal" looking cervix.

Key words: HPV-HR types, HPV frequency, cervical lesions

Adresă de corespondență:

Dr. Claudia Ștefănescu, Centrul de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș“, Șos. Mihai Bravu Nr. 281, București

LIST OF ACRONYMS

- HPV – Human papillomavirus
- PCR – Polymerase Chain Reaction
- HR – serotypes with a high oncogenic risk
- p – probability
- OR – Odd Ratio
- CI – Confidence Interval
- nqs – not quite significant
- ASCUS – Atypical squamous cells of undetermined significance
- HSIL – High-grade squamous intraepithelial lesion
- LSIL – Low-grade squamous intraepithelial lesion
- CIN 1 – Low-grade cervical intraepithelial neoplazia
- CIN 2/3 – High-grade cervical intraepithelial neoplazia
- CIS – In situ carcinoma

INTRODUCERE

Cancerul colului uterin este al doilea ca frecvență în rândul neoplaziilor feminine în lume, cu o estimare de 529.409 cazuri noi și 273.883 morți în 2008. În jur de 86% dintre cazuri apar în țările dezvoltate, reprezentând 13% dintre cancerul feminine. În lume rata mortalității cancerului cervical este substanțial mai redusă decât incidența acestuia, cu o proporție mortalitate/incidență de 52%. (1) Majoritatea cazurilor sunt carcinoame scuamoase, adenocarcinoamele fiind mai puțin comune. (2)

Conform datelor IARC (International Agency for Research in Cancer) GLOBOCAN 2008, România se află pe primul loc în Europa în ceea ce privește incidența cancerului de col uterin. Anual se înregistrează 3.402 cazuri noi și 2.005 decese din această cauză, cancerul cervical fiind al treilea ca frecvență între neoplaziile sferei genitale feminine, și pe primul loc ca frecvență la femeile cu vârste între 15-44 de ani.(1)

România se situează pe primul loc din Europa în ceea ce privește mortalitatea datorată cancerului de col uterin, care este de 6,3 ori mai mare decât media țărilor din Uniunea Europeană, conform Centrului Național de Informare pentru Prevenirea Cancerului de Col Uterin (CNIPCCU, 2009).

HPV cauzează teoretic 100% dintre cazurile de cancer cervical, iar o supraestimare a prevalenței HPV în cancerul cervical este dată de limitele metodologiei studiilor. (1)

Serotipurile cu risc înalt oncogen sunt detectate în 99% dintre cancerul de col uterin. (3,4)

Prevalența HPV crește cu severitatea leziunilor. În lume, infecția cu HPV 16 și 18, cele 2 serotipuri ce pot fi prevenite prin vaccinare, contribuie la aproximativ 70% dintre toate cazurile de cancer cervical, la 41-67% dintre cazurile de leziuni de grad înalt și la 16-32% dintre cazurile de leziuni de grad scăzut. După HPV 16 și 18, cele mai comune 6 serotipuri sunt aceleași în toate regiunile lumii, și

anume 31, 33, 35, 45, 52 și 58; acestea sunt responsabile de încă 20% dintre cancerul cervicale. (5)

PATOGENEZA

HPV sunt virusuri cu ADN dublu catenar care infectează epiteliul stratificat al pielii și mucoaselor. Au fost identificate în jur de 200 (6,7) de serotipuri de HPV, acestea diferențiindu-se între ele prin secvența genetică a proteino-capsidei externe L1. Dintre acestea, 15 sunt clasificate ca fiind cu risc înalt oncogen (16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 68, 73 și 82), 3 cu risc probabil oncogen (26, 53 și 66) și 12 cu risc oncogen scăzut (6,11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108). (8)

Infecția cervicală cu HPV cu risc oncogen determină leziuni morfologice cervicale, de la normal (citologie normală) la diverse stadii ale leziunilor preneoplazice (CIN 1, CIN 2, CIN 3/CIS) și cancer cervical invaziv. Infecția cervicală este stabilită prin determinarea ADN HPV în celulele cervicale, prin diverse metode.(1)

Manifestarea cea mai semnificativă din punct de vedere clinic a infecției cu HPV la nivelul colului este neoplazia cervicală intraepitelială, sau CIN. (9)

CIN sunt leziuni genetice instabile, prezentând un risc de progresie în cancer cervical invaziv de 30-40%. Dacă sunt lăsate nedetectate și netratate, CIN 2 sau CIN 3 pot progresa în cancer de col uterin în câțiva ani sau câteva zeci de ani mai târziu. Durata medie de evoluție naturală până la neoplasmul invaziv este de aproximativ 13 ani. (9)

Infecția persistentă cu unele dintre serotipurile de HPV este cauza cancerului cervical. (10)

Există o creștere a dovezilor că anumite serotipuri HPV cu risc înalt oncogen sunt mai carcinogenice decât altele, și anume serotipurile 16,18 și 45. (11)

În consecință, genotiparea ADN HPV cu risc înalt oncogen este un indicator important al riscului de dezvoltare a leziunilor intraepiteliale scuamoase de grad înalt sau mai avansate. (12)

OBIECTIV

Studiul și-a propus să evalueze efectul infecției cu serotipuri HPV cu risc înalt oncogen, singure sau în asociere, în prevalența și severitatea neoplaziilor cervicale intraepiteliale (CIN) la pacientele din Centrul de Diagnostic și Tratament „Victor Babeș”. De asemenea, studiul își propune să evalueze comparativ serotipurile cu risc înalt oncogen prezente în leziunile HSIL și LSIL.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost investigate prospectiv 62 de paciente cu infecție cu serotipuri HPV cu risc înalt oncogen descoperite în Centrul de Diagnostic și Tratament „Victor Babeș” în perioada mai 2009 – februarie 2012 (34 de luni), cu vârste între 20-55 ani.

Tuturor pacientelor li s-a efectuat examen citologic și genotipare HPV.

Au fost incluse în studiu 36 de paciente, cărora li s-a efectuat colposcopie, urmată de electroexcizia zonelor modificate colposcopic și examen histopatologic.

Toate pacientele sunt active sexual, cu uter intact.

Toate probele au fost examinate folosind testul de genotipare LINEAR ARRAY HPV, prin amplificarea ADN-ului țintă prin tehnica PCR și hibridizarea acizilor nucleici, pentru detectarea calitativă individuală (genotipare) a 37 tipuri anogenitale de HPV: 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73 (MM9), 81, 82 (MM4), 83 (MM7), 84 (MM8), IS39 și CP6108, în celule cervicale colectate în mediu lichid.

Metoda – reacție de polimerizare în lanț (PCR) cu detecție colorimetrică; genotiparea este efectuată cu ajutorul unui strip ce conține sondele specifice într-o dispoziție lineară.

Valori de referință – ADN HPV nedetectabil; limita de detecție a metodei de lucru este de 120, 815, 1920 și 251 copii/mL pentru genotipurile 16, 18, 31 și 45.

Un rezultat pozitiv include comunicarea genotipurilor HPV prezente în probă.

Testarea citologică s-a efectuat în mediu lichid, probele fiind recoltate în CYTOFAST Solution (Hospitex Diagnostics). Clasificarea frotiurilor citologice s-a făcut conform recomandărilor MS, ținându-se cont de recomandările Bethesda 2001. (13,14)

Cele 36 de probe de țesut cervical au fost prelucrate și analizate în Departamentul de Anatomie, Patologie al Institutului „Victor Babeș”, București.

Prelucrarea statistică a datelor pentru prevalența infecției cu diferite serotipuri de HPV s-a făcut cu ajutorul testului Fisher pentru p și OR.

Datele statistice (în, medie, eroare standard, median, min, max) pentru rezultatele citologice și histopatologice sunt prezentate în Tabelele 5 și 6.

Vârstele medii ale pacientelor din grupele de rezultate citologice și histopatologice au fost comparate utilizând testul Kruskal-Wallis (Nonparametric ANOVA).

REZULTATE

Prevalența serotipurilor HPV cu risc înalt oncogen în modificările cervicale citologice (normal, ASCUS, LSIL, HSIL) și histopatologice (normal, CIN 1, CIN 2/3) a fost calculată indiferent de prezența infecțiilor multiple – unul sau mai multe serotipuri HPV cu risc înalt oncogen. (Tabelul 1)

S-au identificat 17 serotipuri cu risc înalt oncogen, singure sau în asociere.

TABELUL 1. Distribuția serotipurilor HPV cu risc înalt oncogen în modificările cervicale citologice și histopatologice

HPV	NLIM	ASCUS	LSIL	HSIL	HP NEG	CIN 1	CIN 2/3	TOTAL
16	2(14%)	6(40%)	4(30,8%)	5(29,4%)	4(33,3%)	4(18,1%)	9(36%)	17
18		1		2(11,8%)		1	2(8%)	3
31	1	1	3(23,1%)	1	2(16,6%)		4(16%)	6
33	1	1		1		1	2	3
35	1					1		1
39		1		1	1		1	2
45				2(11,8%)		1	1	2
51	1	2(13,3%)	1	1	1	4(18,1%)		5
52	3(21,4%)	2(13,3%)	1	1	1	2	4(16%)	7
53			1	1		1	1	2
58	3(21,4%)				1	2		3
59			1			1		1
66		1	1	1		3(13,6%)		3
68	1				1			1
73				1			1	1
82	1					1		1
84			1		1			1
	14	15	13	17	12	22	25	59

1 serotip cu risc înalt oncogen s-a întâlnit în 16 cazuri; asocieri multiple s-au găsit în 20 de cazuri astfel: 2 serotipuri în 15 cazuri, 3 serotipuri în 3 cazuri, și în câte un caz 4, respectiv 5 serotipuri. Serotipul cel mai frecvent întâlnit în asocieri este HPV 16, în 9 cazuri. (Tabelul 2)

TABELUL 2. Distribuția serotipurilor hr-HPV în modificările histopatologice

1 HPV	HPV	CIN 1	CIN 2	CIN 3	CIS	NR PAC
	16	4	2	2	0	8
	31	1	0	1	0	2
	51	1		0	0	1
	59	1	0	0	0	1
	18	1	0	0		1
	66	1	0	0	0	1
	45	0	1	0	0	1
	52	0	0	1	0	1
2HPV	16,18	0	0	0	1	1
	16,31	0	1	1	0	2
	16,51	2	0	0	0	2
	16,45	1	0	0	0	1
	16,52	0	1	1	0	2
	16,58	1	0	0	0	1
	18,73	0	0	1	0	1
	31,39	0	0	1	0	1
	31,81	1	0	0	0	1
	33,53	0	0	1	0	1
	39,81	1	0	0	0	1
	33,52	0	1	0	0	1
3HPV	51,52,66	1	0	0	0	1
	51,53,66	1	0	0	0	1
	42,61,84	1	0	0	0	1
4HPV	52,58,68,CP6108	1	0	0	0	1
5HPV	52/33/35/58/82	1	0	0	0	1
		20	6	9	1	T=36

Prevalența infecției cu serotipuri HPV cu risc înalt oncogen, în cele 36 de cazuri, în ordine descrescătoare, este următoarea: HPV 16 – 17 cazuri; HPV 52 – 7 cazuri; HPV 31 – 6 cazuri, HPV 51 – 5 cazuri; HPV 18,33,58,66 – 3 cazuri; HPV 39,45,53 – 2 cazuri; HPV 35,59,68,73,82 și 84 – 1 caz.

Distribuția rezultatelor histopatologice în cadrul celor 36 de cazuri este următoarea: 11 CIN 1, 16 CIN 2/3 (CIN 2, CIN 3, CIS), 9 HP NEGATIV.

Prevalența serotipurilor HPV în modificările histopatologice este următoarea, în ordine descrescătoare:

– CIN 1 (11 cazuri): HPV 16 – 4 cazuri; HPV 51 – 4 cazuri; HPV 66-3 cazuri; HPV 52 – 2 cazuri;

– CIN 2/3 (CIN 2, CIN 3, CIS – 16 cazuri): HPV 16 – 9 cazuri; HPV 31 și 52 – 4 cazuri

– HP NEG (9 cazuri): HPV 16 – 4 cazuri; HPV 31 – 2 cazuri, HPV 51 și 52 – 1 caz.

Pe grupe de vârstă, avem următoarea distribuție HPV/ CIN:

– Grupa 20-31 ani (Tabelul 3):

16 cazuri: CIN 2/3 = 7 cazuri; CIN 1 = 4 cazuri; HP NEG = 5 cazuri

TABELUL 3. HPV/CIN 21-30 de ani

	CIN2/3	CIN1	HP NEG
HPV 16	6	1	2
HPV 31	2	0	1
HPV 51	0	2	1
HPV 52	1	1	1
TOTAL	7 (HPV 31 ÎN ASOCIERE CU 16)	4	5

– Grupa 31-40 ani (Tabel 4):

16 cazuri: CIN 2/3 = 8 cazuri; CIN 1 = 4 cazuri; HP NEG = 4 cazuri

TABELUL 4. HPV/CIN 31-40 de ani

	CIN 2/3	CIN 1	HP NEG
HPV 16	3	3	2
HPV 31	2	0	1
HPV 51	0	1	1
HPV 52	3	0	0
TOTAL	8	4	4

Infecția cu serotipul HPV 16, singur sau în asociere, este semnificativ statistică în CIN 2/3, în special pentru grupa de vârstă 21-30 ani [odds ratio (OR) 12; 95% confidence interval (CI):0,9550-150,8; p = 0,0601, nqs-Fisher test]. (Fig. 1)

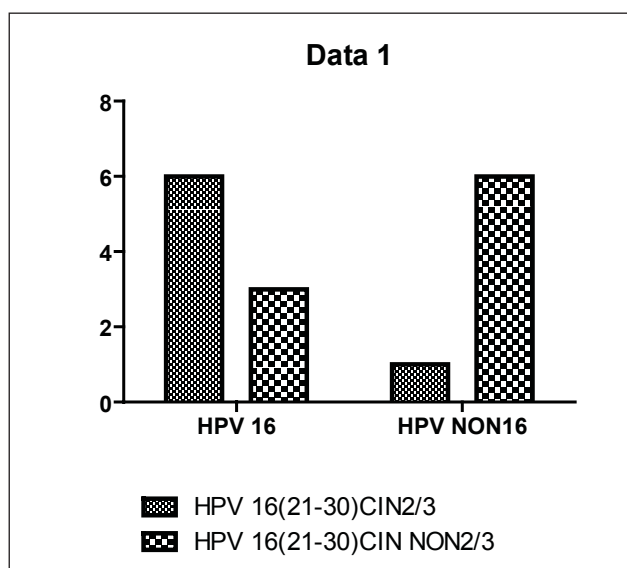


FIGURA 1

Pentru celelalte serotipuri cele mai frecvent întâlnite în CIN, HPV 31, 52 și 51 prevalența în CIN 2/3 nu este semnificativă statistic. După cum reiese din Tabelul 1, în acest studiu am găsit 14 (14/59) cazuri cu citologie Papanicolaou normală,

15 (15/59) cazuri cu ASCUS, 13 (13/59) cu LSIL și 17 (17/59) cu HSIL.

Pentru rezultatele histopatologice am găsit 12 (12/59) cazuri negative, 22 (22/59) cazuri cu CIN 1 și 25(25/59) cazuri cu CIN2/3 (CIN 2, CIN 3, CIS).

După cum se vede, cel mai frecvent întâlnit serotip HPV cu risc înalt oncogen la pacientele cu citologie anormală ASCUS, LSIL, HSIL a fost HPV 16, în 40%, 30,8%, respectiv 29,4%, urmat de serotipurile 51 și 52- 13,3% în ASCUS, HPV 31-23,1% în LSIL și serotipurile 18 și 45-11,8% în HSIL.

La pacientele cu citologie normală, cele mai frecvente serotipuri au fost 52 și 58 – 21,4%, urmate de serotipul 16 – 14,2%.

Dacă ne referim doar la modificările histopatologice, cele mai frecvente serotipuri cu risc înalt oncogen au fost HPV 16-18,1% în CIN 1 și 36% în CIN 2/3, urmate de HPV 51-18,1% în CIN 1 și HPV 31 și 52-16% în CIN 2/3. Serotipul 18 a fost găsit doar în 8% din CIN 2/3.

La pacientele cu rezultate histopatologice negative (normale) cele mai frecvent întâlnite serotipuri cu risc înalt oncogen au fost HPV 16-33,3% și HPV 31 – 16,7%.

Serotipurile 16, 31 și 52 au fost mai frecvent întâlnite în CIN 2/3 – 36%,16%, 16%, decât în HSIL – 29,4%, 5,9%, 5,9%; în LSIL serotipul 31 a fost mai frecvent întâlnit – 23,1% decât în CIN 2/3 – 16%.

În ceea ce privește studiul statistic al modificărilor citologice și histopatologice pe grupe de vârstă, avem următoarele rezultate:

– Vârstele medii ale pacientelor cu citologie normală, ASCUS, LSIL și HSIL au fost 23 ani, 32 ani, 27 ani, respectiv 31 ani (Tabelul 5) (Fig. 2).

Această diferență este semnificativă statistic – $p = 0,0024$ (Test Kruskal-Wallis-Nonparametric ANOVA).

TABELUL 5. Analiza statistică vârstă / rezultate citologice

	MEAN	SE	MIN	MED	MAX
NLIM	25.20	2.08	22.	23.	33.
ASCUS	34.27	2.73	22.	32.	55.
LSIL	28.00	1.27	24.	27.	33.
HSIL	30.60	1.48	20.	31.	36.

– Vârstele medii ale pacientelor cu rezultate histopatologice normale, CIN 1 și CIN 2/3 au fost 30,5 ani, respectiv 31 ani, diferență de asemenea semnificativă statistic – $p = 0,0141$ (Test Kruskal-Wallis-Nonparametric ANOVA). (Tabelul 6) (Fig. 3).

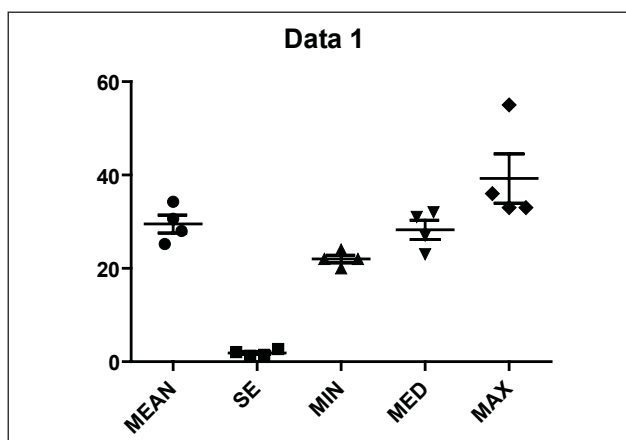


FIGURA 2

TABELUL 6. Analiza statistică vârstă / rezultate histopatologice

	MEAN	SE	MIN	MED	MAX
HP NEG	28.88	1.44	22.	30.50	33.
CIN 1	33.91	3.30	22.	31.	55.
CIN 2/3	30.47	1.17	20	31	36.

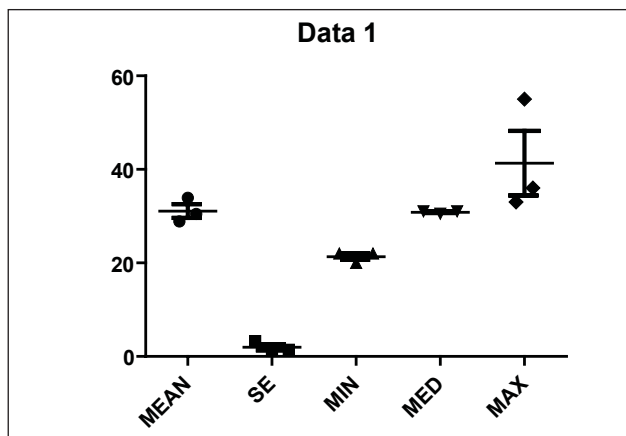


FIGURA 3

DISCUȚII

Studiul nostru a fost efectuat pe un grup de paciente care s-au adresat serviciului de ginecologie pentru screeningul cancerului cervical.

Studiul nostru descrie distribuția infecției cu serotipuri HPV cu risc înalt oncogen la 36 de paciente din Centrul de Diagnostic și Tratament „Victor Babeș“, pe baza rezultatelor citologice și histopatologice găsite.

Deși rezultatele nu se pot extrapola la întreaga populație, am găsit date interesante.

În studiul nostru cele mai frecvente serotipuri cu risc înalt oncogen întâlnite au fost 16, 31, 52 și 51. Serotipul 16 a fost găsit în 36% din CIN 2/3, iar serotipurile 31 și 52 în 16% din CIN 2/3. Serotipul 18 a fost găsit doar în 8% din CIN 2/3.

Pe plan mondial, se consideră în general că serotipurile cel mai frecvent întâlnite la pacientele cu leziuni CIN 3 sau mai avansate sunt HPV 16 și 18. (12)

Studii recente au arătat diferențe mari ale variației prevalenței serotipului 18 în leziunile preneoplazice avansate.

Astfel, în Italia, cele mai frecvente serotipuri găsite au fost HPV 16 (71%), HPV 31(10%) și HPV 51 (9%), în timp ce serotipul 18 a fost găsit doar la 6% dintre paciente. (15)

În Australia, în schimb, prevalența serotipului 18 în leziunile preneoplazice severe a fost de 18,3%. (16)

Serotipul 31, al doilea ca prevalență în studiul nostru, este de asemenea foarte frecvent în Spania (12), Italia (15) și în SUA (17).

La pacientele cu citologie normală, cele mai frecvente serotipuri au fost 52 și 58 – 21,4%, urmate de serotipul 16 – 14,2%.

Acest lucru poate susține necesitatea efectuării de colposcopie, urmată de examen histopatologic la pacientele cu citologie normală, dar cu teste HPV pozitive pentru serotipurile 16 și 31.

La pacientele cu rezultate histopatologice negative (normale) cele mai frecvent întâlnite sero-

tipuri cu risc înalt oncogen au fost tot HPV 16-33,3% și HPV 31 – 16,7%.

După cum era de așteptat, vârsta medie pentru pacientele cu citologie HSIL – 31 ani, este mai mare decât vârsta medie pentru pacientele cu citologie LSIL – 27 ani.

CONCLUZII

În studiul nostru cele mai frecvente serotipuri cu risc înalt oncogen întâlnite au fost 16, 31, 52 și 51. Serotipul 16 a fost găsit în 36% din CIN 2/3, iar serotipurile 31 și 52 în 16% din CIN 2/3. Serotipul 18 a fost găsit doar în 8% din CIN 2/3. Serotipul 51 a fost întâlnit în 18,1% din CIN 1.

Serotipurile HPV cu risc înalt oncogen sunt întâlnite în toate gradele de leziuni preneoplazice, chiar și în cazul pacientelor cu citologie normală.

Desigur, sunt necesare mult mai multe informații în ceea ce privește prevalența serotipurilor cu risc înalt oncogen pe plan mondial, informații necesare atât pentru implementarea unui program de screening care să include teste diagnostice pentru cele mai prevalente serotipuri, cât și pentru stabilirea unui program de vaccinare.

BIBLIOGRAFIE

1. **Glocan** 2008 (IARC), Section of Cancer Information (12/4/2011)
2. **Vaccine** 2006, Vol.24, Supl 3; **Vaccine** 2008, Vol. 26, Supl 10; IARC Monographs 2007, Vol. 90
3. **Lindsey Tanner** (March 11, 2008). "Study Finds 1 in 4 US Teens Has a STD". Newsvine. Associated Press. http://www.newsvine.com/_news/2008/03/11/1358811-study-finds-1-in-4-us-teens-has-a-std. Retrieved 17 March 2008.
4. **JAMA** – Prevalence of HPV Infection Among Females in the United States, February 28, 2007, Dunne et al. 297 (8): 813, Figure OC70010F1". www.jama.ama-assn.org. 2007-02-28
5. **Clifford G. et al.** – **Vaccine** 2006;24(S3):26-34
6. "HPV Type-Detect". Medical Diagnostic Laboratories. 2007-10-30. Archived from the original on 2007-09-27. http://web.archive.org/web/20070927092931/http://www.mdlab.com/html/testing/hpv_typedetect.html. Retrieved 2007-12-02.
7. **Gottlieb, Nicole** (2002-04-24). "A Primer on HPV". Benchmarks. National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/newscenter/benchmarks-vol2-issue4/page2>. Retrieved 2007-12-02.
8. **Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjosé S., Herrero R., Castellsagué X., Shah K.V., Snijders P.J., Meijer C.J.** (2003). "Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer." *N. Engl. J. Med.* 348 (6): 518–27. doi:10.1056/NEJMoa021641. PMID 12571259. <http://content.nejm.org/cgi/pmidlookup?view=short&pmid=12571259&promo=ONFLNS19>. Retrieved 2007-12-01.
9. **Gh. Peltecu, E. Cane, G. Iancu** – Leziunile precursorale ale cancerului de col uterin, *Viata Medicala* nr. 41, 10 octombrie 2008, p. 7
10. **Muñoz N., Castellsagué X., de González A.B., Gissmann L.** – HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006; 24(3):S1–S10.
11. **Bulk S., Berkhof J., Bulkman N.W.J., et al.** – Preferential risk of HPV16 for squamous cell carcinoma and of HPV18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in The Netherlands. *British Journal of Cancer*. 2006; 94(1):171–175.
12. **María Luisa Mateos Lindemann, Juan Manuel Sánchez Calvo, Jesús Chacón de Antonio, Itziar Sanz, Esperanza Diaz, María Dolores Rubio, María Luisa de la Morena** – Prevalence and Distribution of High-Risk Genotypes of HPV in Women with Severe Cervical Lesions in Madrid, Spain: Importance of Detecting Genotype 16 and Other High-Risk Genotypes. *Adv Prev Med*. 2011; 2011: 269468.
13. Forum Group Members and the Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System Terminology for reporting Results of Cervical Cytology – Consensus Statement. *JAMA* 2002; 287 (16): 2114-2119.
14. 2001 Consensus Guidelines for the management of Women With Cervical Cytological Abnormalities. *JAMA* 2002; 287(16):2120-2129
15. **Sandri M.T., Riggio D., Salvatici M., et al.** – Typing of human papillomavirus in women with cervical lesions: prevalence and distribution of different genotypes. *Journal of Medical Virology*. 2009; 81(2):271–277.
16. **Stevens M.P., Tabrizi S.N., Quinn M.A., Garland S.M.** – Human papillomavirus genotype prevalence in cervical biopsies from women diagnosed with cervical intraepithelial neoplasia or cervical cancer in Melbourne, Australia. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2006; 16(3):1017–1024.
17. **Wheeler C.M., Hunt W.C., Joste N.E., Key C.R., Quint W.G.V., Castle P.E.** – Human papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009; 101(7):475-487.