

## THE FREQUENCY OF INFECTION WITH HIGH-RISK HUMAN PAPILOMA VIRUS TYPES ON THE CERVIX UTERI OF WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

### UČESTALOST INFEKCIJE VISOKO-RIZIČNIM TIPOVIMA HUMANIH PAPILOMA VIRUSA NA GRLIĆU MATERICE ŽENA REPRODUKTIVNOG PERIODA

Jovana Prelić<sup>1</sup>, Aleksandra Knežević<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Beograd, Srbija

**Correspondence:** [jprelicrbd@gmail.com](mailto:jprelicrbd@gmail.com)

#### Abstract

**Introduction:** Human papilloma virus is the most important etiological factor that leads to the malignant alteration of cervical epithelium. More than 200 types of human papillomavirus are identified. Based on its oncogenic potential, human papillomavirus can be classified as low-oncogenic and high-oncogenic types.

**Aim:** To determine the frequency of infection with high-risk human papillomaviruses in the cervical swabs of reproductively active women in our population.

**Material and methods:** The research is designed as descriptive study. Data on the presence of HPV infections, as well as the virus genotype in 707 cervical swabs from the period from January 2019 to August 2020, together with the correlation with the woman's age and cytological status on the cervix, were analyzed.

**Results:** Human papilloma virus infection was present in 223 out of 707 tested samples (31.54%). The highest frequency of HPV infection, as well as the highest number of HPV genotypes was in the group of women aged 25 - 34 years (36.32%). The frequency of HPV infection correlates with altered cytological status. The presence of 26 HPV genotypes was determined, 16 highly oncogenic and 10 low oncogenic types, of which the most common was highly oncogenic type 16 (25.11%).

**Conclusion:** These findings showed a high frequency of highly oncogenic HPV genotypes, primarily type 16 in most groups of women of reproductive age. In addition, the frequency of infection correlates with cytological status, which indicates the great importance of prevention of genital HPV infection in our female population.

#### Keywords:

HPV,  
carcinoma,  
genotyping

## Sažetak

**Uvod:** Humani papiloma virus (HPV) je najznačajniji etiološki faktor koji dovodi do maligne alteracije epitela cerviksa. Postoji preko 200 tipova ovog virusa koje, u odnosu na onkogeni potencijal, delimo na nisko- i visoko-onkogene.

**Cilj:** Cilj rada je utvrđivanje učestalosti infekcije visoko-onkogenim humanim papiloma virusima u uzorcima brisa grlića materice žena reproduktivnog perioda naše populacije.

**Materijal i metode:** Istraživanje je dizajnirano po tipu deskriptivne studije. Analizirani su podaci prisustva HPV infekcije, kao i genotipa virusa 707 briseva grlića materice iz perioda od januara 2019. do avgusta 2020. godine, kao i korelacija sa uzrastom žena i citološkim statusom na grliću materice.

**Rezultati:** Od ukupno 707 testiranih uzoraka, 223 je bilo pozitivno na HPV (31,54%). Najveća učestalost HPV infekcije, kao i najveći broj HPV genotipova, bili su u uzrasnoj grupi 25 - 34 godine starosti (36,32%). Učestalost HPV infekcije korelira sa izmenjenim citološkim statusom. Utvrđeno je prisustvo 26 HPV genotipova i to 16 visoko-onkogenih i 10 nisko-onkogenih, od kojih je najučestaliji bio visoko-onkogeni tip 16 (25,11%).

**Zaključak:** Rezultati ovog istraživanja su pokazali visoku učestalost visoko-onkogenih HPV genotipova, pre svega tipa 16, i to većinom kod žena u reproduktivnom periodu, kao i da ta učestalost korelira sa citološkim statusom, što ukazuje na veliki značaj prevencije genitalne HPV infekcije u našoj populaciji žena.

### Ključne reči:

HPV,  
karcinom,  
genotipizacija

## Uvod

Infekcija humanim papiloma virusom (HPV) jedna je od najčešćih virusnih infekcija genitalnog trakta koje se prenose seksualnim putem. Do sada je otkriveno više od 200 genotipova virusa koji uglavnom dovode do asimptomatske ili supkliničke infekcije (1). Humani papiloma virus pripada DNK virusima bez omotača i pokazuje tropizam za skvamozni epitel kože i sluzokože, pa se javlja kao vodeći uzrok patoloških promena epitela cerviksa, penisa, vulve, vagine, perineuma, anusa, kao i epitela orofarinksa (1).

Brojne studije su potvrdile onkogeni potencijal humanih papiloma virusa, tako da se danas smatra da su HPV najznačajniji etiološki faktor karcinoma grlića materice (2).

U odnosu na onkogeni potencijal, HPV tipovi podeljeni su u dve velike grupe: nisko- i visoko-onkogene. U prvu grupu spadaju tipovi 6, 11, 42, 43, 44 i drugi, odgovorni za nastanak bradavica, tj. papiloma, dok drugu grupu čine tipovi 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 i drugi, koji dovode do displastičnih promena, intraepitelne neoplazije i karcinoma (1,2).

Prema epidemiološkim podacima, svake godine u svetu više od 500.000 žena oboli od cervikalnog karcinoma što ga čini trećim najzastupljenijim karcinomom žena, a među njima prevalencija infekcije HPV tipom 16 i/ili 18 dostiže čak 69,4%. Mortalitet iznosi 6,9 na 100.000 žena, pri čemu su najčešće pogođene žene reproduktivnog perioda (3).

U patogenezi infekcije mikrolezije na koži i sluznicama omogućavaju virusu pristup bazalnim ćelijama u kojima se virus replikuje zajedno sa ćelijom. Virus prati deobu bazalnog sloja i replikacija virusne DNK odvija se uporedo sa replikacijom ćelijske DNK. Ova faza naziva se epizomalna ili plazmidska replikacija jer se eksprimira samo rani E-geni virusa. Kako epitel sazreva, tako se i

plazmidska replikacija zamenjuje produktivnom replikacijom nukleinske kiseline, kada su eksprimirani rani E- i kasni L-geni. Pošto replikacija zavisi od stepena diferencijacije epitelnih ćelija, DNK i virusne čestice se mogu detektovati tek u granuloznom sloju ili iznad njega. Najčešći ishod je izlečenje, kada se akutna infekcija završava eliminacijom virusa iz organizma (više od 90% unutar dve godine), ali kod određenih slučajeva virus, posebno tipovi visoko onkogenog potencijala, uspostavlja perzistentnu infekciju zahvaljujući sposobnosti da svoju DNK integriše u genom domaćina. Ugradnja virusnog genoma u genom inficirane ćelije vodi njenoj transformaciji ometanjem regulatornih proteina p53 i Rb, odgovornih za održavanje normalnog ćelijskog ciklusa. Glavni geni virusa zaduženi za onkogeni potencijal su E6 i E7. Iako period razvoja samog karcinoma u proseku iznosi 20 godina, usled uspostavljanja hronične asimptomatske infekcije dijagnostika se neretko postavlja prekasno, što objašnjava visoku stopu mortaliteta (4,5). Pošto virus omogućava deobu displastičnih ćelija, citološki skrining test (Papanikolau, odnosno Beteszda sistem citološke klasifikacije) bazira se na mikroskopskom pregledu brisa cerviksa (4). Među visoko-onkogenim tipovima u većini zemalja u svetu, bez obzira na citološki status, najučestaliji je tip 16 (3). Međutim, i drugi visoko-onkogeni HPV tipovi povezuju se sa nastankom skvamocelularnog karcinoma (1).

Cilj istraživanja je utvrđivanje distribucije visoko-rizičnih genotipova humanih papiloma virusa na grliću materice žena reproduktivnog perioda.

## Materijal i metode

Istraživanje je dizajnirano po tipu deskriptivne studije. U periodu od januara 2019. godine do avgusta 2020. godine u virusološkoj laboratoriji Instituta za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu analizirani su uzorci 707 briseva grlića materice žena u

cilju dokazivanja prisustva HPV infekcije i određivanja tipa virusa.

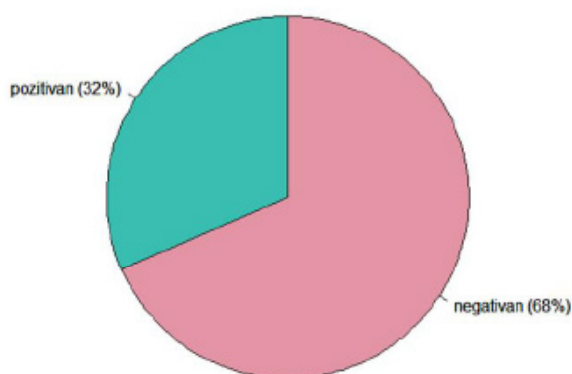
Skrining na HPV, tj. dokazivanje prisustva virusa, urađeno je primenom metode polimerazne lančane reakcije (engl. *Polymerase Chain Reaction*, PCR) za E1 i L1 gen HPV DNK. Genotipizacija je urađena metodom DNK sekvenciranja i to metodom završetka lanca po Sangeru. Genotip HPV određen je poređenjem dobijenih nukleotidnih sekvenci sa HPV DNK referentnim sekvencama u genskoj bazi podataka *GenBank* (NCBI, *National Institute of Health, Bethesda, MD, SAD*) (6, 7).

Iz dostavljene medicinske dokumentacije pacijentkinja prikupljeni su podaci o uzrastu, citološkom statusu i inicijalnoj dijagnozi kliničara.

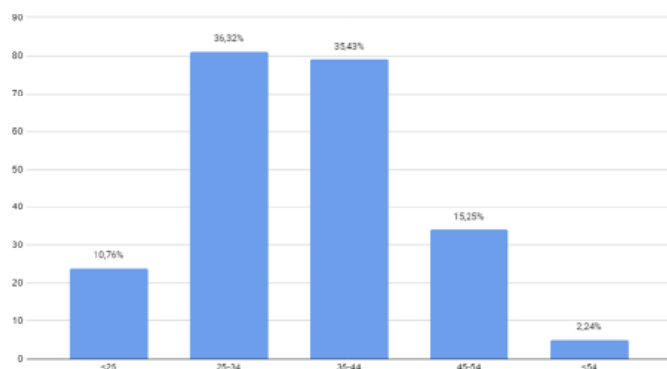
Za obradu, kao i za grafičko i tabelarno prikazivanje podataka, korišćen je kompjuterski program *Excel Microsoft Office 2013* (Redmond, Washington, USA).

## Rezultati

U ispitivanom periodu, na Institutu za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu obrađeno je 707 uzoraka brisa grlića materice žena starosti od 18 do 79 godina, prosečne starosti  $36,73 \pm 9,64$ . Od ukupnog broja pacijentkinja podvrgnutih HPV skriningu 223 uzorka je bilo pozitivno (31,54%) (**grafikon 1**).



**Grafikon 1.** Zastupljenost pozitivnih i negativnih rezultata HPV skrininga



**Grafikon 2.** Zastupljenost HPV infekcije po starosnim grupama

Ispitivane žene su, prema uzrastu, podeljene u pet starosnih grupa: < 25 godina, 25 - 34 godine, 35 - 44 godine, 45 - 54 godine i > 54 godine. U prvoj grupi bile su 24 žene, u drugoj 81, u trećoj 79, u četvrtoj 34 i u petoj 5. Najveći broj žena je bio starosti između 25 i 34 godine. U odnosu na uzrast, učestalost HPV infekcije je bila najveća u uzrasnoj grupi od 25 do 34 godine, a zatim u grupi 35 - 44 godine (**grafikon 2**).

Tipovi virusa i njihova učestalost određivani su genotipizacijom. Dokazano je prisustvo 26 HPV genotipova i to 16 visoko-onkogenih (tipovi 16, 18, 31, 33, 34, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 82, 83) i 10 nisko-onkogenih tipova (6, 11, 42, 43, 54, 61, 62, 70, 81, 84, 91). Među pozitivnim uzorcima 24 žene su imale infekciju izazvanu sa više tipova (10,76%), dok je 199 (89,24%) žena imalo monotipsku infekciju (**grafikon 3**).

Najzastupljeniji tip je bio visoko-onkogeni tip 16 (25,11%), zatim tipovi 58, 53, 33, 66 i 31, dok su među nisko-onkogenim tipovima najzastupljeniji bili tip 6 (13,45%) i tip 42 (5,83%) (**grafikon 4**).

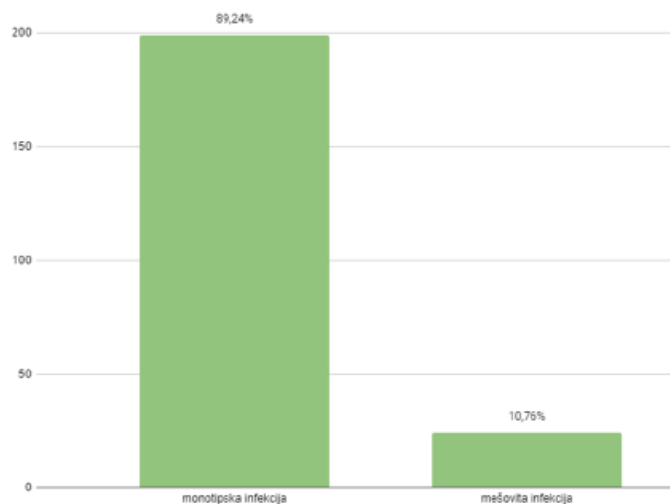
Najveći broj genotipova je dokazan u uzrasnoj grupi od 25 do 34 godine. U većini uzrasnih grupa je najzastupljeniji bio HPV tip 16, osim u uzrasnoj grupi mlađoj od 25 godina, u kojoj je najzastupljeniji bio tip 6, i najstarijoj uzrasnoj grupi, gde je najčešći bio tip 66.

U najmlađoj uzrasnoj grupi dokazano je 9 tipova i to 6, 16, 18, 31, 42, 58, 61, 62 i 83. Najzastupljeniji su bili HPV 6 (21,1%), 42 (21,1%), zatim 16 (15,8%), dok su ostali tipovi bili zastupljeni u manjem procentu.

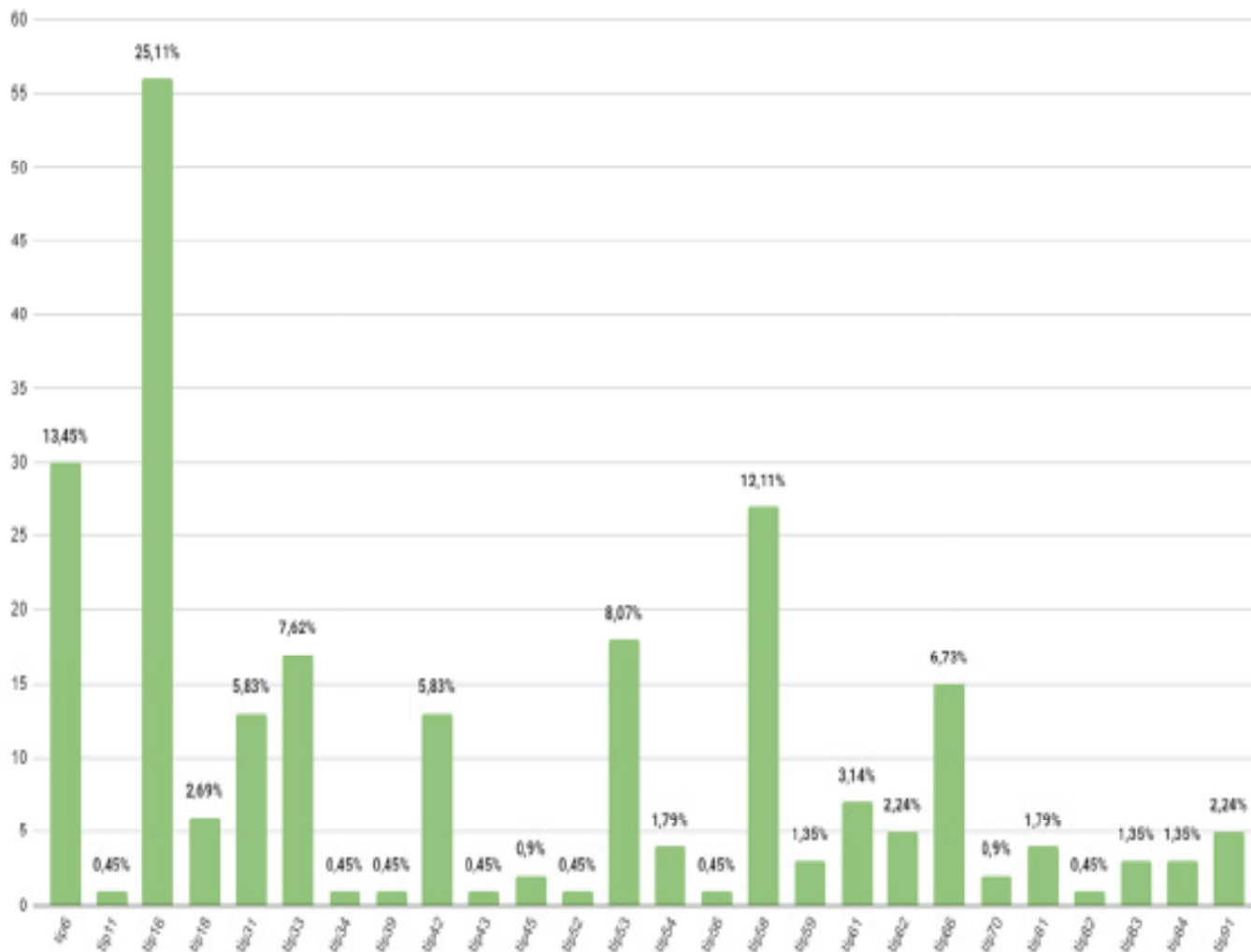
U uzrasnoj grupi 25 - 34 dokazano je 19 tipova i to 6, 11, 16, 18, 31, 33, 39, 42, 45, 58, 59, 61, 62, 66, 70, 81, 82, 84 i 91. Najzastupljeniji su bili HPV 16 (29,9%), 6 (14,9%), 33 (9,2%), 58 (8%) i tip 56 (6,9%).

U uzrasnoj grupi 35 - 44 dokazano je 14 tipova: 6, 16, 31, 33, 34, 42, 58, 61, 62, 66, 81, 83, 84 i 91. Najzastupljeniji tip bio je 16 (24,3%), zatim tip 58 (18,9%), 6 (14,9%), 33 (9,5%) i tip 66 (8,1%).

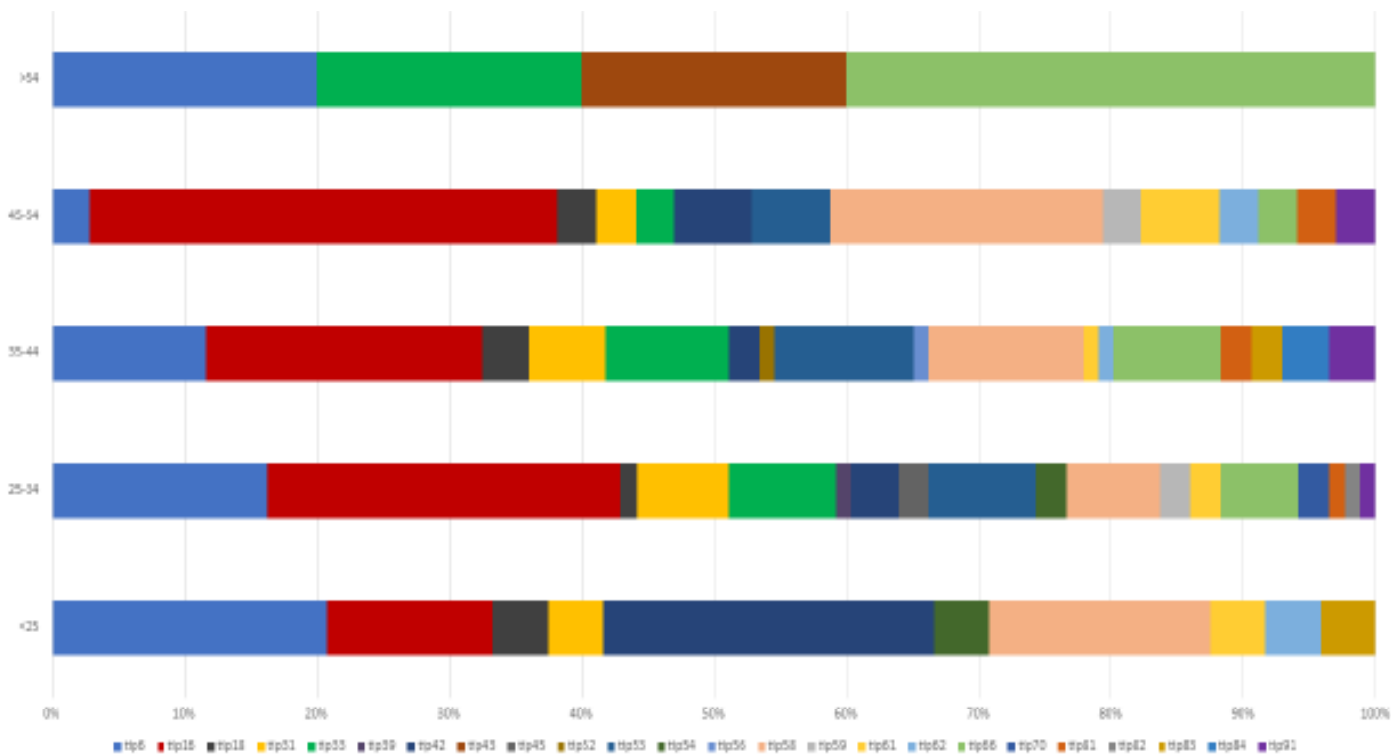
U uzrasnoj grupi 45 - 54 dokazano je 14 tipova: 6, 16, 18, 31, 33, 42, 45, 58, 59, 61, 62, 66, 81 i 91. Najzastupljeniji tip bio je 16 (27,3%), zatim tip 31 (12,1%), 58 (12,1%) i 18 (9,1%). Tipovi 42, 61 i 62 bili su podjednako zastupljeni



**Grafikon 3.** Zastupljenost infekcije izazvane sa više tipova HPV



Grafikon 4. Učestalost različitih tipova HPV

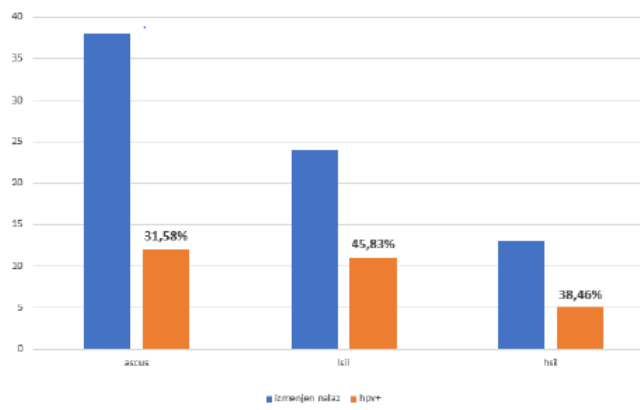


Grafikon 5. Zastupljenost HPV tipova po uzrasnim grupama

(6,1%), dok su ostali tipovi bili zastupljeni u manjim procentima.

U najstarijoj uzrasnoj grupi dokazana su 4 tipa i to 6, 33, 43 i 66. Najzastupljeniji tip bio je 66 (40%), dok su tipovi 6, 33 i 43 bili podjednako zastupljeni (20%) (**grafikon 5**).

Uz rezultate skrininga beležen je i citološki status i njegova zastupljenost po starosnim grupama. Od ukupnog broja pozitivnih uzoraka, 75 pacijentkinja su imale izmenjen citološki status (33,63%) dok su njih 148 imale normalan citološki nalaz (66,37%). U okviru izmenjenog citološkog nalaza u grupi atipičnih skvamoznih ćelija neodređenog značaja (engl. *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*, ASCUS) na HPV je bilo pozitivno 31,58% žena, u grupi skvamoznih intraepitelnih lezija niskog stepena (engl. *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion*, LSIL) 45,83% i u skvamoznih intraepitelnih lezija visokog stepena (engl. *High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*, HSIL) 38,46% (**grafikon 6**). U najmlađoj uzrasnoj grupi najzastupljenije su bile promene grupe ASCUS (60%), zatim LSIL (40%), dok HSIL nije bio zastupljen. U starosnoj grupi 25 - 34 najzastupljenija je bila grupa ASCUS (50%), zatim LSIL (35,71%), a bilo je pacijentkinja koje su imale promene koje pripadaju grupi HSIL (14,29%). U starosnoj grupi 35 - 44 najzastupljenije promene bile su ASCUS (52,38%), dok su promene LSIL i HSIL bile jednako zastupljene (po 23,8%). U starosnoj grupi 45 - 54 najzastupljenije promene bile su ASCUS (50%), zatim LSIL (31,25%) i u manjoj meri HSIL (18,75%). U najstarijoj uzrasnoj grupi citološki status odgovarao je promenama LSIL (50%), a nalaz ASCUS i HSIL bili su jednako zastupljeni (po 25%) (**grafikon 6**).

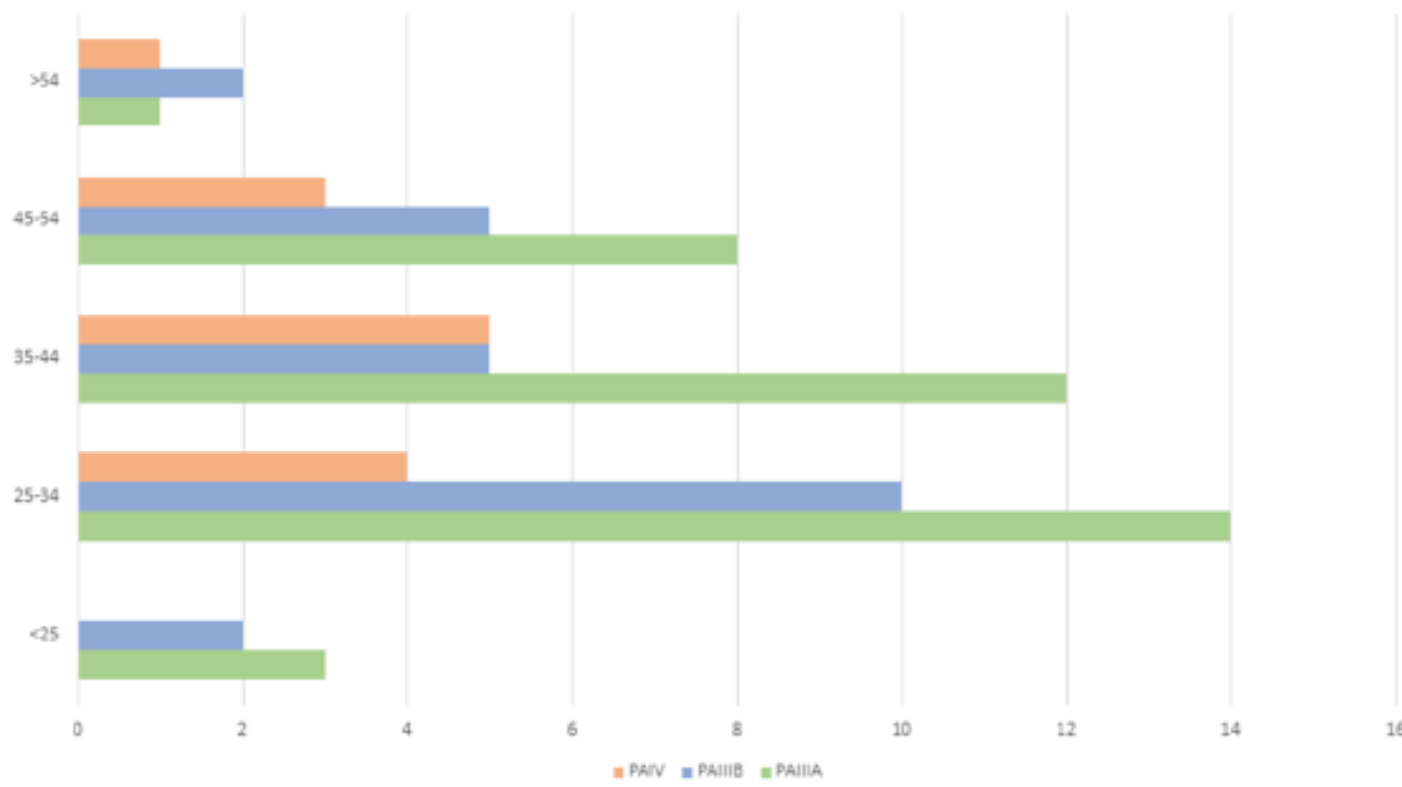


**Grafikon 6.** Učestalost HPV infekcije uz izmenjen citološki nalaz

U okviru određene citološke slike posmatrana je zastupljenost različitih HPV tipova. Najveći broj genotipova je bio zastupljen u grupi žena sa normalnom citologijom na grliću materice. Broj genotipova se smanjuje sa težinom izmenjene citologije. Pored toga, u grupi sa HSIL izmenjenom citologijom bili su prisutni samo visoko-onkogeni HPV tipovi (**grafikon 7**).

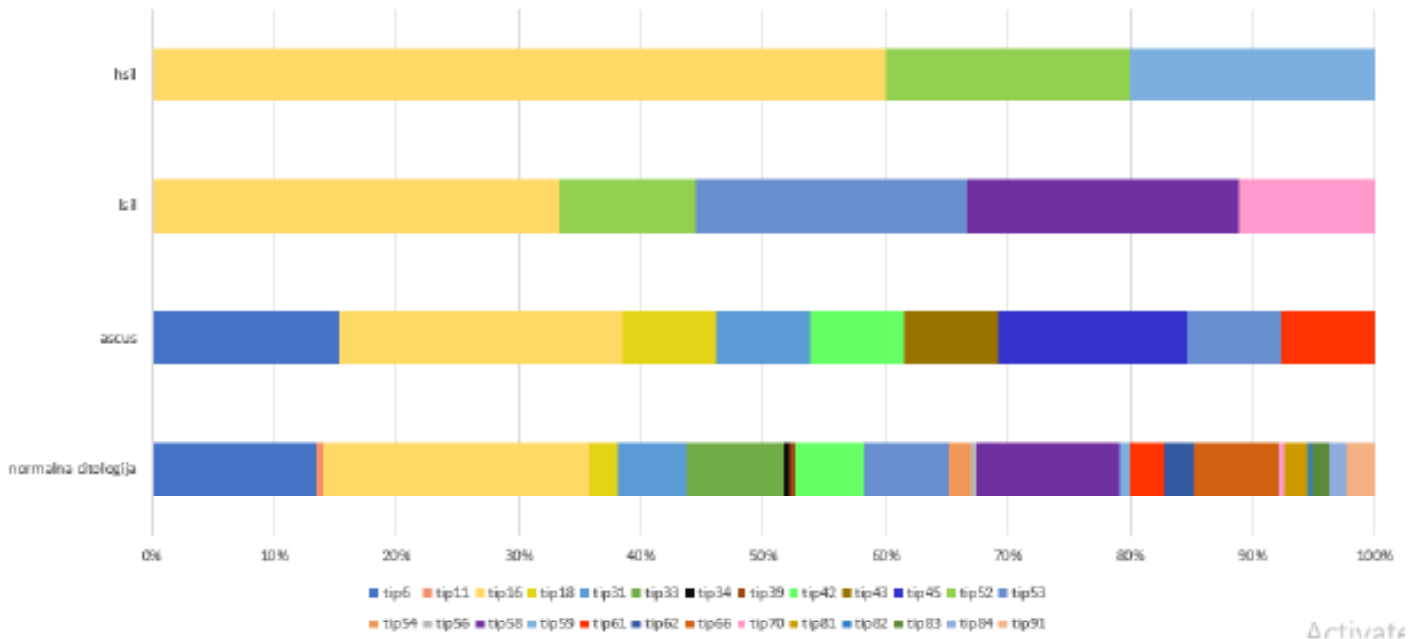
U grupi pacijentkinja koje su imale pozitivan HPV nalaz, a neizmenjen citološki status najzastupljeniji su bili tip 16 (22%), tip 6 (13%), tip 58 (12%), tip 33 (8%) i tip 53 (7%), a ostali tipovi su bili zastupljeni u manjoj meri.

U grupi ASCUS najzastupljeniji tipovi bili su 16 (25%), 6 i 45 (po 16,7%) i tipovi 18, 31, 43, 53 i 61 (po 8,3%).



**Grafikon 7.** Izmenjen citološki status po starosnim grupama





**Grafikon 8.** Zastupljenost HPV tipova u odnosu na citološki status

U grupi LSIL najzastupljeniji je bio tip 16 (25%), zatim tipovi 53 i 58 (po 16,7%) i tipovi 6, 42, 52, 54 i 70 (po 8,3%).

U grupi HSIL najzastupljeniji su bili visoko-onkogeni tip 16 (60%), 52 i 59 (po 20%) (**grafikon 8**).

## Diskusija

Karcinom grlića materice nalazi se na trećem mestu po učestalosti maligniteta žena u svetu. U Evropi se kod više od 60.000 žena godišnje postavi dijagnoza karcinoma, pri čemu više od 25.000 izgubi život. U našoj zemlji stopa obolevanja je među najvišim u Evropi, a posebno zabrinjava činjenica da je stopa mortaliteta skoro dvostruko viša nego u drugim zemljama jugoistočne Evrope, što bi se moglo objasniti kasnim otkrivanjem bolesti, a samim tim i odloženim lečenjem (5).

Zbog načina transmisije, infekcija HPV-om najučestalija je kod žena reproduktivnog perioda (1,2). Ovim istraživanjem je potvrđeno da je infekcija najčešća kod žena starosti od 25 do 45 godina, što je u skladu sa podacima iz literature (8). Pridruženi faktori rizika kao što su pušenje, rano stupanje u seksualne odnose, često menjanje partnera, nekorišćenje zaštite, druge polno prenosive infekcije (HSV, HIV, *Chlamydia*, *Mycoplasma*) dovode do olakšane HPV transmisije, i uspostavljanja hronične infekcije i otežavaju izlečenje (8).

U mnogim istraživanjima rezultati su pokazali visoku učestalost pre svega HPV tipova visokog onkogenog potencijala, među kojima je najzastupljeniji tip 16 HPV, koji se povezuje sa nastankom skvamocelularnog karcinoma, što je takođe dokazano ovim istraživanjem (1,9). Od 223 žene, koje su bile HPV pozitivne, najzastupljeniji su bili visoko-onkogeni HPV tipovi i to pre svega tip 16 (25%), zatim tip 58 (12,05%), tip 53 (8,03%) i tip 33 (7,58%). Pored HPV tipa 16, veliki značaj ima i tip 18,

takođe visoko-onkogenog potencijala, povezan sa nastankom adenokarcinoma, koji je drugi histološki tip karcinoma po učestalosti, odmah iza skvamocelularnog (10). U ovom istraživanju tip 18 bio je dokazan u malom procentu (2,67%). U nekim studijama se navodi da se kod jedne pacijentkinje može javiti multipla infekcija HPV-om različitih tipova što je u našem istraživanju i bio slučaj (9, 10). Od 223 pozitivna uzorka kod 24 žene potvrđeno je postojanje dva tipa virusa. Brojne studije su potvrdile da učestalost HPV infekcije i prisustvo visoko-onkogenih tipova korelira sa izmenjenim citološkim statusom (11-13). To je pokazano i u ovoj studiji, gde je učestalost HPV infekcije uz izmenjenu citologiju potvrđena kod 75 žena (33,63%). Uz izmenjeni citološki status dominantno su se izdvajali visoko-onkogeni tipovi virusa (16, 18, 31, 45, 52, 53, 54, 58, 59, 61, 70) dok su najzastupljeniji nisko-onkogeni tipovi bili 6, 42 i 43, što odgovara mehanizmu patogeneze virusa i nastanka karcinoma (1-4). Pokazano je da progresija citološkog statusa od ASCUS do HSIL promena prati veću učestalost visoko-onkogenih tipova (13). Rezultati ove studije su u skladu sa takvim podacima jer je pokazano da je najveći broj genotipova prisutan kod žena sa normalnom citologijom, a da se sa težinom izmenjene citologije broj genotipova smanjuje i preovladavaju visoko-onkogeni genotipovi.

Humani papiloma virus, pored cervikalnog karcinoma izaziva i malignitete ostalih delova genitalnog trakta, kao i orofaringealne regije, zbog čega je važna tema istraživanja postala i vakcinacija (1). Danas su u upotrebi kvadrivalentna (štiti od tipova 6, 11, 16, 18) i bivalentna vakcina (štiti od tipova 16 i 18). Iako je efikasnost vakcine približno 100% njen nedostatak je što je mali broj tipova protiv kojih obezbeđuje adekvatnu zaštitu, zbog čega se uvek mora insistirati na redovnim ginekološkim i citološkim pregledima (11,14). U ovom istraživanju 33,63% žena je imalo promenjenu citologiju, dok je ostali procenat imao

normalan citološki nalaz uz prisustvu infekciju zbog čega je testiranje na HPV od velike važnosti.

Poznavanje distribucije različitih tipova i učestalost infekcije, bilo da je reč o ženama sa normalnom citologijom ili sa citološkim promenama na grliću materice, neophodni su preduslovi same prevencije.

---

## Zaključak

---

Rezultati ovog istraživanja su pokazali visoku učestalost visoko-onkogenih HPV genotipova, pre svega tipa 16 i to većinom kod žena u reproduktivnom periodu, kao i da ta učestalost korelira sa citološkim statusom, što ukazuje na veliki značaj prevencije genitalne HPV infekcije u našoj populaciji žena.

---

## Literatura

---

1. Scott GR. Sexually transmitted infections. In: Ralston S, Penman I, Strachan M, Hobson R, editors. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 23rd ed. London: Elsevier; 2018. p.342-3.
2. Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. Clin Microbiol Rev. 2003; 16(1):1-17.
3. ICO/IARC.org [homepage on the Internet]. Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 January 2019 Available from: <https://www.hpvcentre.net/datastatistics.php>
4. Savić B, Mitrović S, Jovanović T, editors. Medicinska mikrobiologija: udžbenik za studente medicine. Beograd: Medicinski fakultet Beograd; 2020.
5. Vasić Lalević B. Infektivne bolesti kože. In: Vasić Lalević B, Medenica Lj, Nikolić M, editors. Dermatovenerologija sa propevistikom. 9th ed. Beograd: Medicinski fakultet Beograd; 2019. p.201-2.
6. Tieben LM, Schegget J, Minnaar RP, Bouwes Bavinck JN, Berkhout RJ, Vermeer BJ, et al. Detection of cutaneous and genital HPV types in clinical samples by PCR consensus primers. J Virol Methods. 1993; 42(2-3):265-79.
7. Azzimonti B, Hertel L, Aluffi P, Pia F, Monga G, Zocchi M, et al. Demonstration of Multiple HPV types in Laryngeal Premalignant Lesions Using Polymerase Chain Reaction and Immunohistochemistry. J Med Virol. 1999; 59(1):110-6.
8. Paavonen J. Human papillomavirus infection and the development of cervical cancer and related genital neoplasias. Int J Infect Dis. 2007; 11 Suppl 2:S3-S9.
9. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human Papillomavirus Testing in the Prevention of Cervical Cancer. J Natl Cancer Inst. 2011; 103(5):368-83.
10. Kim J, Kim BK, Jeon D, Lee CH, Roh JW, Kim JY, et al. Type-Specific Viral Load and Physical State of HPV Type 16, 18, and 58 as Diagnostic Biomarkers for High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions or Cervical Cancer. Cancer Res Treat. 2019; 398-403.
11. Acampora A, Grossi A, Barbara A, Colamesta V, Causio FA, Calabrò GE, et al. Increasing HPV Vaccination Uptake among Adolescents: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2020; 17(21):7997.
12. Hashim D, Engesaeter B, Skare GB, Castle PE, Bjorge T, Trope A, et al. Real-world data on cervical cancer risk stratification by cytology and HPV genotype to inform the management of HPV-positive women in routine cervical screening. Br J Cancer. 2020; 122(11):1715-23.
13. Demarco M, Hyun N, Carter-Pokras O, Raine-Bennett TR, Cheung L, Chen X, et al. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. EClinicalMedicine. 2020; 22:100293.
14. Da Silva DM, Eiben GL, Fausch SC, Wakabayashi MT, Rudolf MP, Velders MP, et al. Cervical cancer vaccines: emerging concepts and developments. J Cell Physiol. 2001; 186(2):169-82.