

Profilaxia, diagnosticul și managementul polimorfismului lezional al infecției genitale cu HPV la adolescente

The prophylaxis, diagnosis and management of the polymorphic lesional profile of genital HPV infection in teenage girls

Costin Berceanu¹,
Monica M. Cirstoiu²,
Elvira Brătîlă²,
Sabina Berceanu¹,
Cristiana Simionescu³,
Simona Vlădăreanu⁴

1. Departamentul Obstetrică-Ginecologie, UMF Craiova
2. Departamentul de Obstetrică-Ginecologie, UMF „Carol Davila” București
3. Departamentul de Morfopatologie, UMF Craiova
4. Departamentul de Neonatologie, UMF „Carol Davila” București

Correspondență:
Costin Berceanu
e-mail: dr_berceanu@yahoo.com

Mențiune:
Toți autorii au contribuit

in mod egal la elaborarea acestui articol.

Abstract

The vulnerability of adolescent girls to contact HPV is caused by several factors. These include: greater exposure to HPV through the risky sexual behavior, lack of immune memory and high rates of squamous metaplasia. Detecting HPV in teenage girls is most commonly associated with normal cytology. The incidence varies between 12-56% in women under 21 years, while in those over 35 years old ranges between 2-7%. Environmental factors, such as sexually transmitted infections or semen itself, may induce inflammation, repair and metaplasia favoring HPV infection. HPV vaccination should respect the principles of bioethics as a first key element in the relationship with the patient and an accurate, complete and efficient counseling. The arrangements in the prevention of infection are quite clearly established and include: educating teenagers and young people about HPV, counseling on the benefits of abstinence, delay in initiation of sexual intercourse, limiting the number of sexual partners. Histology but not cytology is the basic criterion for decision on uterine cervix surgery in adolescents. The decision regarding the surgical intervention on uterine cervix in teenage girls is always the exception. It is essential that young girls should be vaccinated prior to onset of sexual activity, and as a result, many of high degree precancers could be prevented, maximizing the effect of vaccines. For teenagers who have already begun their sexual life, the vaccine can still be effective and it is recommended because they will not be infected with HPV types protected by the vaccine.

Keywords: HPV, cytology, immune memory, vaccination, prevention

Rezumat

Vulnerabilitatea adolescentelor de a contracta HPV este cauzată de mai mulți factori. Aceștia includ: o mai mare expunere la HPV prin comportamentul sexual riscant, lipsa memoriei imune și ratele ridicate de metaplazie scuamoasă. Detectarea HPV la adolescente este cel mai frecvent asociată cu citologie normală. Incidența variază între 12-56% la femeile sub 21 de ani, în timp ce la cele peste 35 de ani variază între 2% și 7%. Factorii de mediu, cum ar fi infecțiile cu transmitere sexuală sau materialul seminal însuși, pot induce inflamația, repararea și metaplazia, favorizând infecția cu HPV. Vaccinarea anti-HPV trebuie să respecte principiile bioeticii ca prim element-cheie în relația cu pacienta, precum și consilierea corectă, completă și eficientă a acesteia. Modalitățile de prevenție a infecției sunt destul de clar trasate și presupun: educarea adolescenților și a tinerilor cu privire la HPV, consilierea cu privire la beneficiile absteninței, întârzierea inițierii contactelor sexuale, limitarea numărului de parteneri sexuali. Histologia, și nu citologia, este criteriul de bază pentru adoptarea deciziei de intervenție chirurgicală asupra colului la adolescente. Decizia de intervenție asupra colului la adolescente reprezintă întotdeauna excepția. Este esențial ca adolescentele să fie vaccinate înaintea debutului activității sexuale, astfel se pot preveni o mare parte dintre precancerile cu grad înalt și se poate obține un efect maxim al vaccinurilor. Pentru adolescentele care și-au început deja viața sexuală, administrarea vaccinului poate avea încă un beneficiu și este recomandată pentru că acestea nu vor mai fi infectate cu tipurile HPV protejate prin vaccinare.

Cuvinte-cheie: HPV, citologie, memorie imună, vaccinare, prevenție

Introducere

Adolescentele reprezintă o zonă de nișă în patofiziologia infecției HPV, prin particularitățile legate în primul rând de începerea timpurie a vieții sexuale. Acestea sunt predilecte pentru vulnerabilitatea crescută la infecția HPV, detecția

crescută a ADN-HPV reprezentând totodată o incidență redusă a cancerului cervical^(1,2). De asemenea, adolescentele reprezintă un grup vulnerabil pentru bolile cu transmitere sexuală, inclusiv HPV, atât din cauza comportamentului mai degajat, dar și a imaturității tractului genital.

Majoritatea infecțiilor cu HPV la adolescente sunt tranzitorii, însă persistența infecției cu HPV poate duce la morbiditate și mortalitate semnificative pe termen mediu sau lung.

Epidemiologia HPV și a neoplaziei scuamoase la adolescentele active sexual

Apariția vaccinului împotriva HPV a produs în ultimii ani efervescență printre specialiștii și practicienii

ginecologi, în speranța că acesta va rezolva multe dintre problemele majore ale patologiei cervicale, tocmai în segmentul atât de vulnerabil al copilăriei și adolescenței, prin dispariția infecției HPV, odată cu începerea voluntară sau nu a vieții sexuale⁽²⁾.

Vaccinarea împotriva HPV este în continuare o problemă controversată, care necesită timp și studii pe grupuri mari de pacienți⁽²⁾.

Tabelul 1 Incidența infecției HPV pe grupe de vârstă (Muñoz et al., 2004)⁽⁹⁾

Vârsta	Incidența
15-19 ani	17% la un an 35,7% la 3 ani
20-24 ani	24,1% la 3 ani
> 45 ani	8,1% la 3 ani

Tabelul 2 Managementul citologiei anormale și tratamentele personalizate ale cazurilor diagnosticate cu histologie anormală^(1,2,16 adaptat)

Managementul infecției cu HPV la adolescente	
A.	Identificarea pacientelor cu infecție HPV persistentă, și nu incidentală/ pasageră, prin clearance rapid, caracteristic etapei de vârstă.
B.	Supravegherea colului uterin este cea mai bună opțiune în managementul infecției HPV la adolescente.
C.	Infecția cu HPV la adolescente este comună; persistența infecției este rară; riscul de apariție a CIN3 și a progresiei CIN3 → „ cancer cervical este excepțional.
D.	Intervențiile asupra colului pot produce efecte nefavorabile pe termen mediu/la vârsta reproductivă/în perioada de gestație: naștere prematură, feți mici pentru vârsta gestațională, ruperea prematură a membranelor.
E.	ASC-US/ ASC-US & LSIL → ASCCP recomandă repetarea citologiei în cazul adolescentelor la 1 an.
	LSIL prin infecție HPV (tulpini cu risc oncologic ridicat) → ASCCP recomandă repetarea citologiei la 12 luni, timp de 2 ani consecutiv.
	După 2 ani „ ASC-US sau leziune mai severă → COLPOSCOPIE.
F.	Adolescentele cu ASC sugestiv pentru HSIL (ASC-H), ca și la pacientele adulte → COLPOSCOPIE.
	LEEP - este de evitat la adolescente în acest caz, spre deosebire de pacientele adulte.

HPV este cea mai frecventă boală cu transmitere sexuală. În SUA, CDC (Center for Disease Control and Prevention)⁽³⁾ estimează că, în prezent, aproximativ 79 de milioane de persoane sunt infectate, cu 14 milioane de cazuri noi pe an în rândul populației active sexual. Aproximativ 9,2 milioane de adolescenți și tineri activi sexual, între 15 și 24 de ani, sunt infectați cu HPV. HPV este o infecție predominantă a tinerelor, având o rată de 6-8 ori mai mare de apariție la adolescente decât la femeile adulte⁽⁴⁻⁸⁾.

Incidența. Aceasta variază între 12-56% la femeile sub 21 de ani, în timp ce la cele peste 35 de ani variază între 2-7%. Aproape 75% din infecțiile noi apar în intervalul de vârstă 15-24 de ani. Într-un studiu care a analizat incidența infecției cu HPV la adolescentele care au prezentat citologie negativă și absența HPV la înrolare, Muñoz a raportat, schematizat, incidența așa cum apare în tabelul 1⁽⁹⁻¹²⁾.

Prevalența. La femeile sub 21 de ani, prevalența a fost raportată de De Sanjose ca fiind de 23%, fapt confirmat și de alte studii.

Adolescentele prezintă rate crescute de infectare, dar și o rată crescută de clearanță⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Factori de risc ai infecției cu HPV la adolescente. Expunerea sexuală este riscul predominant pentru contractarea HPV genital la adolescente: multipli sau „noi” parteneri sexuali la vârsta de 15-19 ani, patru sau mai mulți parteneri sexuali la vârsta adolescenței. Un nou partener sexual în ultimele 4-8 luni reprezintă cel mai mare și consistent risc pentru contractarea HPV. În SUA, 75-77% dintre adolescentele sub 19 ani declară că și-au început viața sexuală, 50% dintre acestea având mai mult de 4 parteneri. De asemenea, fumatul, utilizarea contraceptivelor orale, infecția cu HIV pot fi considerate factori favorizanți. Bolile cu transmitere sexuală

Tabelul 3 Tratamentul leziunilor cervicale CIN la adolescente^(1,2,16 adaptat)

Tratamentul leziunilor cervicale CIN 1, 2, 3 la adolescente		
CIN 1	Diagnosticul histologic al CIN 1 (ASC-US/LSIL) → Reevaluare citologică la un an	
	Progresia citologiei la HSIL → Reevaluare + Colposcopie	
CIN 2, 3	Colposcopie obligatorie (Gold standard) → zona de transformare satisfăcătoare → Supraveghere*/opțional tratament excizional	
	CIN 2 confirmat	Supraveghere* (de preferat)
	CIN 3 confirmat	Tratament excizional (regula)
	Progresia leziunii → CIN 3 sau mai mult, ori persistența acesteia la 2 ani.	Tratament excizional
	Colposcopie nesatisfăcătoare	Tratament excizional
	Supravegherea atentă este regula înaintea oricărei terapii chirurgicale în situațiile borderline CIN 2/3.	
	La pacientele cu complianță deficitară	Tratament excizional (de preferat)
	Este intens recomandat screening-ul infecțiilor genitale (<i>C. trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i>) înaintea inițierii oricărei terapii chirurgicale	
	LEEP	Opțiunea terapeutică de primă intenție
*Supraveghere = Colposcopie + citologie la 6 luni		
Acest tabel este conceput ca sinopsis de tratament al leziunilor cervicale CIN 1, 2, 3 și a utilizat date adaptate din:		
1. Moscicki AB. HPV Infections in Adolescents, în Mayeaux EJ Jr, Cox TJ (Editors) MODERN COLPOSCOPY Textbook & Atlas, 3rd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2012, 472.		
2. Berceanu C, Bratila E. Patologia tumorală a tractului genital inferior, în Cirstoiu MM (Editor), Tratat de Ginecologie pediatrică, Editura Universitară „Carol Davila”, București, 2015, 329-348.		
3. Moscicki AB. Human Papillomavirus Infections in Adolescents, în Apgar BS, Brotzman GL, Spitzer M (Editors) Colposcopy Principles and Practice, 2 nd Edition, Saunders Elsevier, 2008, 437.		

reprezintă, de asemenea, un risc crescut: *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex virus* (HSV)^(1,2,16).

Procentul crescut de detectare a ADN-ului HPV presupune un procent ridicat de citologie anormală, ridicând cel puțin două probleme: modalitatea de abordare a adolescentelor cu citologie anormală și managementul citologiei anormale la adolescente.

Modificările biologice unice la nivelul colului uterin al adolescentelor. Hwang și colaboratorii au arătat că epiteliul imatur al colului, adesea observat la adolescente, a fost asociat cu niveluri crescute de citochine inflamatorii și reglatoare, prin urmare răspunsul imun înăscut poate fi inerent acestui epiteliu vulnerabil^(1,17).

În timpul dezvoltării embriologice, colul uterin este inițial căptușit de epiteliul columnar Mullerian și mai târziu înlocuit de epiteliul scuamos urogenital din vagin spre orificiul endocervical^(16,17).

Joncțiunea scuamo-columnară abruptă apare pe ectocervix la majoritatea nou-născuților, rămânând în repaus până la pubertate, când poziția acesteia revine la nivelul exocolului^(1,2,16).

Estrogenii influențează retenția de fluide, care pot contribui, de asemenea, la fenomenul de eversiune⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Se presupune că aceste schimbări sunt declanșate de creșterea nivelului de estrogeni și de creșterea acidității din mediul cervicovaginal, din cauza prezenței tot mai mare de lactobacili și a producției de lactat^(1,2,16).

Celulele generative nealiniate ale epiteliului columnar încep un proces numit metaplazie scuamoasă, ce reprezintă transformarea epiteliului columnar în epiteliu scuamos^(1,16,19,20).

Vulnerabilitatea față de HPV poate fi dată de grosimea redusă a epiteliului columnar, comparativ cu epiteliul gros scuamos, astfel încât, odată cu actul sexual, epiteliul columnar prezintă un risc mai mare de traumatism, ceea ce duce la facilitarea accesului HPV la nivelul celulelor epiteliale bazale^(1,16,19,20).

Joncțiunea scuamo-cilindrică este o zonă deosebit de importantă, la nivelul său debutând leziunile displazice^(1,16,19,20).

Această joncțiune nu are o poziție fixă de-a lungul vieții femeii, ea fiind situată inițial pe exocol la adolescente, apoi aflându-se la nivelul orificiului cervical

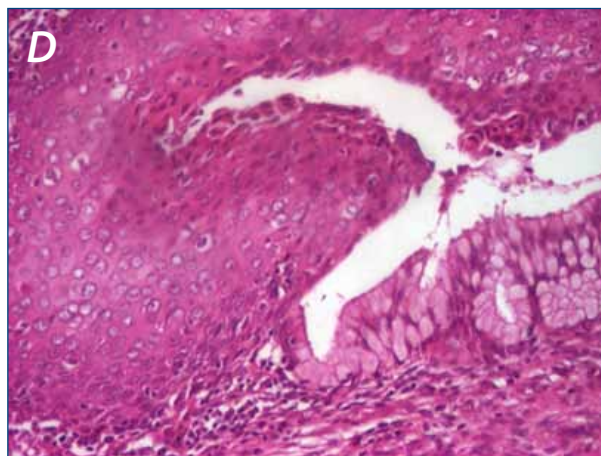
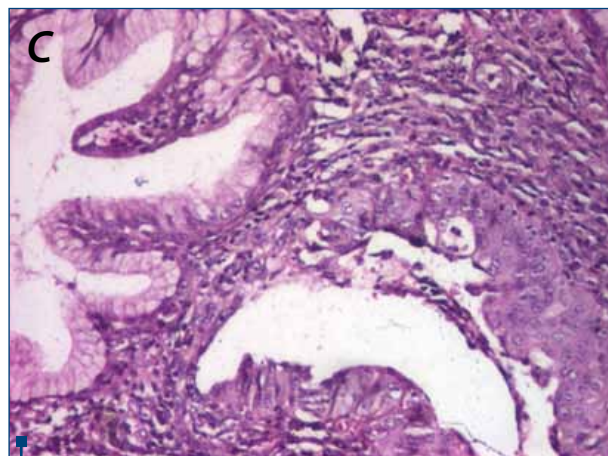


Figura 1. A, B. Imagini colposcopice relevând metaplazie scuamoasă - epiteliu alb, punctație fină și mozaicism după aplicarea de acid acetic 3%. Margini ferme și epiteliu aceto-alb translucenț (săgeți albastre) (imagini din colecția personală a dr. Berceanu C.); C, D. Metaplazie scuamoasă imatură a epiteliului glandular. Atipie coilocitotică (D). Colorație HE, ob. x200

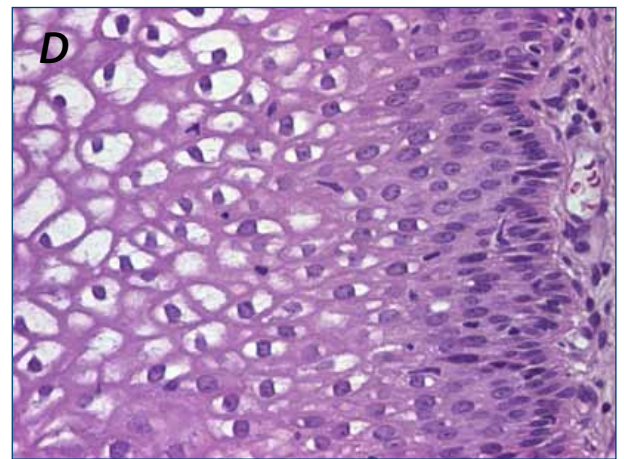
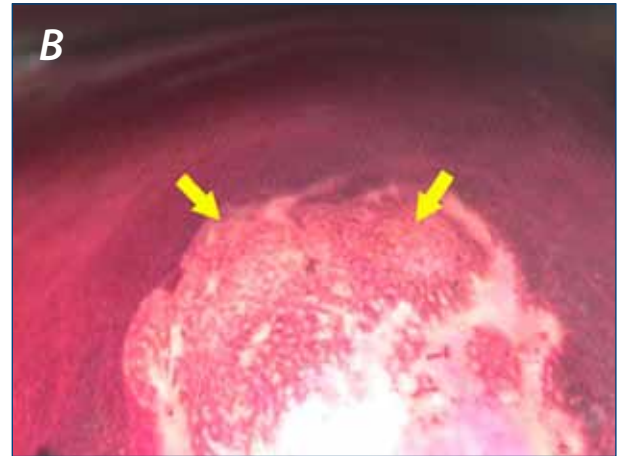


Figura 2. A, B, C. Imagini colposcopice demonstrând leziuni CIN 1 – formă geografică sau angulară, margini neregulate, leziuni aceto-albe predominant translucente (săgeți albastre), mozaic fin, model lezional variat la aplicarea soluției Lugol (săgeți galbene) (imagini din colecția personală a dr. Berceanu C.). D. CIN 1 și atipie coilocitotică, col. HE, ob. X200

extern (femeia adultă) sau în interiorul canalului cervical (la menopauză)^(2,19,20).

Mai importantă decât prezența epitelului columnar este prezența epitelului metaplazic⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

Replicarea și diferențierea celulară a gazdei reprezintă elemente definitorii ale metaplaziei scuamoase; procesul de metaplazie este un teren fertil pentru instituirea infecțiilor cu HPV⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

Factorii de mediu, cum ar fi infecțiile cu transmitere sexuală sau materialul seminal însuși, pot induce inflamația, repararea și metaplazia, favorizând infecția cu HPV⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

Vulnerabilitatea crescută la infecția HPV a adolescentelor poate fi indusă de mulți factori: lipsa de memorie imună, natura repetitivă a infecțiilor cu HPV și asocierea acestora cu comportamente sexuale cu risc crescut sau predilecția/afinitatea celulelor epiteliale pentru anumite tipuri de HPV - 16, 31, 33, 35, 52, 58 și 67 -, frecvente la femeile cu zone mari de ectopie^(1,2,21,22).

Discuții și concluzii

Adolescentele prezintă un nivel ridicat de infectări recurente cu HPV egal cu nivelul de vindecare pentru fiecare

dintre aceste infecții. Descrierea citologică a leziunilor scuamoase intraepiteliale (SIL) este o reflecție a infecției cu HPV în general. Același efect se observă și în cazul SIL la adolescente. Pe de altă parte, nu există nici o îndoială că HPV este cauza cancerului de col uterin^(1,2,16,23-25).

Atunci apare o controversă aproape firească, dacă se pune problema existenței unei legături între prima infecție, care apare de obicei înaintea vârstei de 21 de ani, și dezvoltarea cancerului de col uterin câteva decenii mai târziu. Studiile converg mai degrabă spre varianta afirmativă, însă certitudinea constă în faptul că prevenția, diagnosticul și atitudinea terapeutică sunt esențiale.

Vulnerabilitatea adolescentelor de a contracta HPV este foarte probabil cauzată de mai mulți factori. Aceștia includ, dar nu se limitează numai la următoarele aspecte: o mai mare expunere la HPV prin comportamentul sexual riscant, lipsa memoriei imune și ratele ridicate de metaplazie scuamoasă, acestea fiind grupuri fertile pentru crearea infecțiilor cu HPV. Detectarea HPV la adolescente este cel mai frecvent asociată cu citologie normală. Aproximativ 75% din adolescentele infectate cu HPV au citologie normală^(1,16).

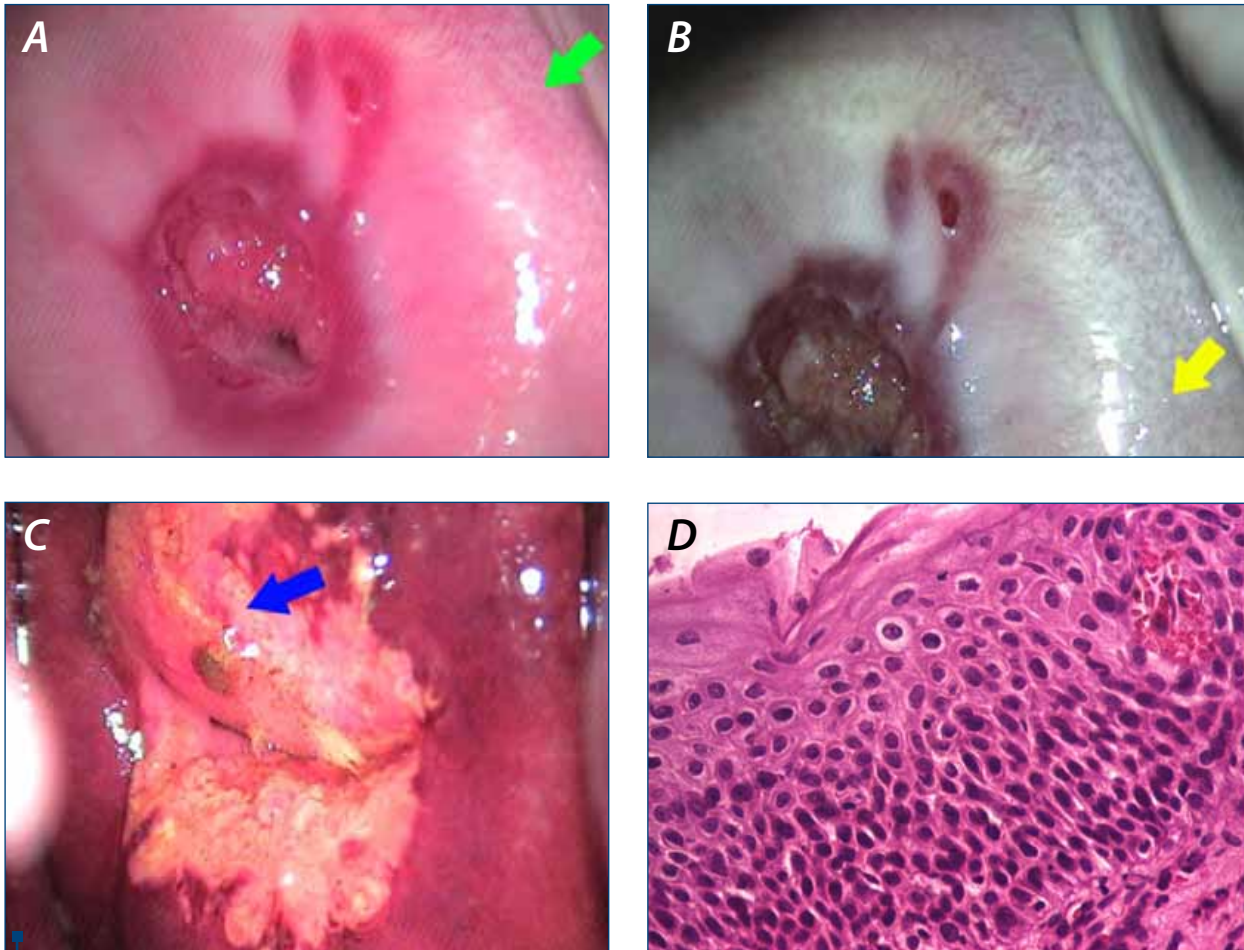


Figura 3. A, B, C. Imagini colposcopice demonstrând leziuni CIN 2 – margini neregulate și vascularizație fină (săgeată verde). Punctație semnificativă – filtru verde (săgeată galbenă). Zone iod-negative cu margini neregulate care se colorează în galben (săgeată albastră) (imagini din colecția personală a dr. Berceanu C.). D. CIN 2 și atipie coilocitozică, col. HE, ob. X200

Modalitățile de prevenție a infecției sunt destul de clar trasate și presupun: educarea adolescenților și a tinerilor cu privire la HPV, consilierea cu privire la beneficiile abstenenței, întârzierea inițierii contactelor sexuale, limitarea numărului de parteneri sexuali. Cea mai bună strategie este integrarea în programul de screening cu ajutorul testului PAP, conform algoritmilor stabiliți de societățile de specialitate.

Și nu în ultimul rând, în ciuda controverselor, vaccinul anti-HPV, cu respectarea principiilor bioeticii ca prim element-cheie în relația cu pacienta, precum și consilierea corectă, completă și eficientă a acesteia.

Concluzii

Decizia de intervenție asupra colului la adolescente reprezintă întotdeauna excepția. Histologia, și nu citologia, este criteriul de bază pentru adoptarea deciziei de intervenție chirurgicală asupra colului la adolescente. Deoarece rate crescute de boală inflamatorie pelviană (9%) au fost raportate la adolescente după tratament, screening-ul pentru Chlamydia trachomatis și Neisseria gonorrhoeae este prioritar tratamentului și ar trebui luat în considerație de regulă. Cri-

oterapia este propusă a fi folosită mai degrabă decât LEEP în anumite cazuri la adolescente, datorită ratei scăzute de complicații și pierderii reduse a masei colului uterin. Ca alternativă, în zonele extinse de transformare, LEEP poate fi preferat, evitând excizia întregii zone de transformare cu ablație mai profundă periferic. Riscul progresiei spre cancer în anii adolescenței este minim, chiar dacă există un comportament sexual riscant al adolescentelor. Este esențial ca adolescentele să fie vaccinate înaintea debutului activității sexuale, astfel se pot preveni o mare parte din precancerile cu grad înalt și se poate obține un efect maxim al vaccinurilor. Pentru adolescentele care și-au început deja viața sexuală, administrarea vaccinului poate avea încă beneficiu și este recomandată pentru că acestea nu vor mai fi infectate cu tipurile HPV protejate prin vaccinare. Toate adolescentele vaccinate trebuie consiliate asupra importanței efectuării cu regularitate a screening-ului pentru cancerul de col uterin. ■

Mențiune: Acest studiu a beneficiat de sprijinul Departamentului de Morfopatologie a UMF Craiova. Imaginile microscopice au fost obținute și procesate sub coordonarea Prof. Dr. Cristiana Simionescu.

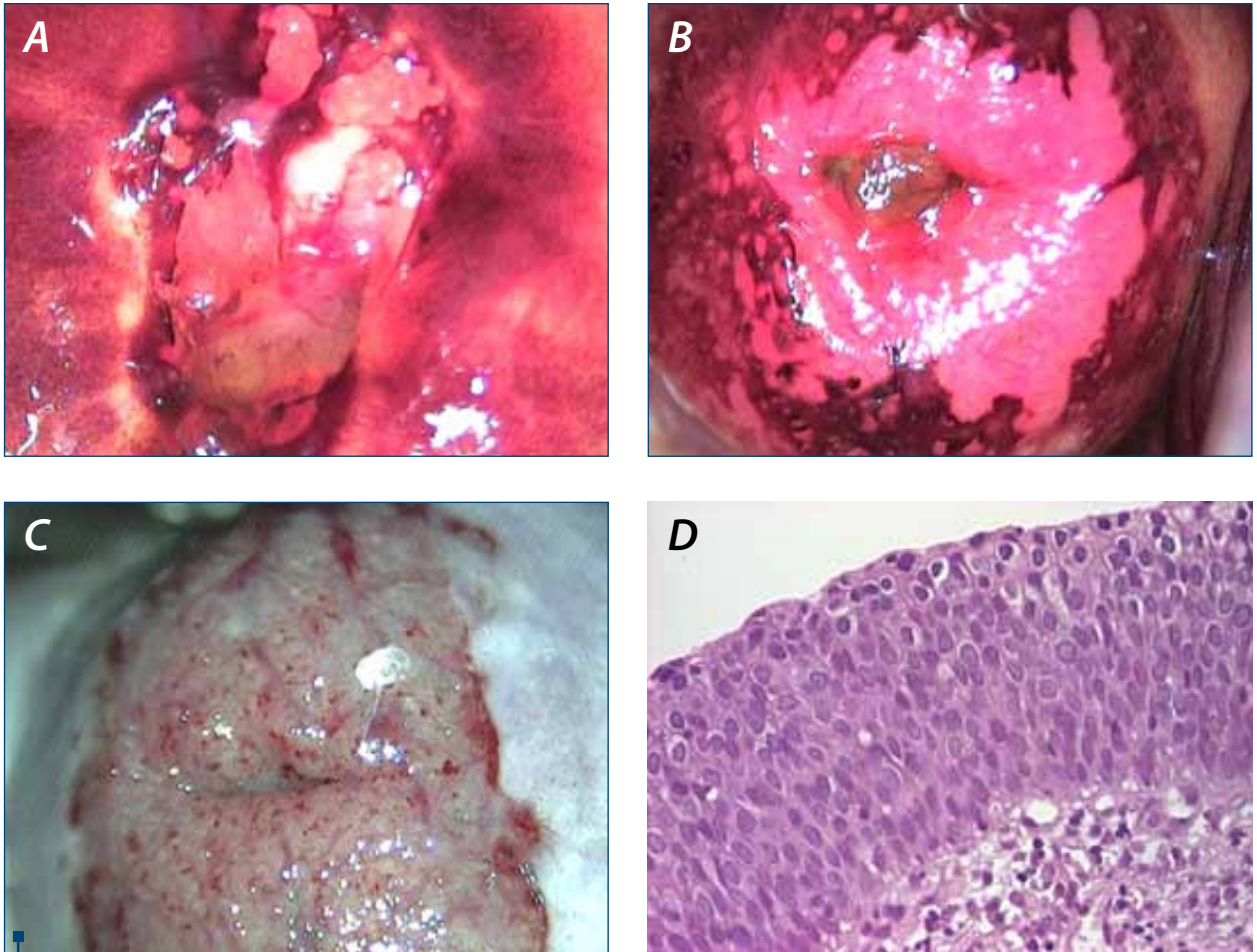


Figura 3. A, B, C. Imagini colposcopice leziuni CIN 3 - punctație, leucoplazie, epiteliu aceto-alb intens opac, mozaic ombilicat și punctație grosolană, vascularizație atipică, leziuni polimorfe (imagini din colecția personală a dr. Berceanu C.). D. CIN 2, col. HE, ob. X200

Bibliografie

- Moscicki AB. HPV Infections in Adolescents, in Mayeaux EJ Jr, Cox TJ (Editors) Modern colposcopy. Textbook & Atlas, 3rd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2012, 472.
- Berceanu C, Bratila E. Patologia tumorală a tractului genital inferior, în Cirstoiu MC (Editor), *Tratat de Ginecologie pediatrică*, Editura Universitară „Carol Davila”, București, 2015, 329-348.
- Resursă Internet: www.cdc.gov/STD/HPV/STDFact-HPV.htm
- Smith L, Angarone MP. Sexually Transmitted Infections. *Urol Clin North Am.* 2015 Nov; 42(4):507-518.
- Beachler DC, Kreimer AR, Schiffman M et al. Multisite HPV16/18 Vaccine Efficacy Against Cervical, Anal, and Oral HPV Infection. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 108(1) - Epub ahead of print.
- Meyerson BE, Sayegh MA. State Size and Government Level Matter Most: A Structural Equation Model of Local Health Department Policy Behaviors. *J Public Health Manag Pract.* 2015 - Epub ahead of print.
- Agawu A, Bottenheim AM, Taylor L et al. Sociodemographic Differences in Human Papillomavirus Vaccine Initiation by Adolescent Males. *J Adolesc Health.* 2015 - Epub ahead of print.
- Vriend HJ, Bogaards JA, van Bergen JE et al. Incidence and persistence of carcinogenic genital human papillomavirus infections in young women with or without Chlamydia trachomatis co-infection. *Cancer Med.* 2015, 4(10):1589-98.
- Muñoz N, Méndez F, Posso H et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis.* 2004 Dec 15; 190(12):2077-87.
- Ortiz AP, Unger ER, Muñoz C et al. Cross-sectional study of HPV-16 infection in a population-based subsample of Hispanic adults. *BMJ Open.* 2014, 4(2).
- Alemanly L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer.* 2015, 136(1):98-107.
- Insinga RP, Perez G, Wheeler CM et al. Incident cervical HPV infections in young women: transition probabilities for CIN and infection clearance. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011, 20(2):287-96.
- de Sanjose S, Wheeler CM, Quint WG et al. Age-specific occurrence of HPV16- and HPV18-related cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013, 22(7):1313-8.
- Georgalis L, de Sanjose S, Esnaola M et al. Present and future of cervical cancer prevention in Spain: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2015 - Epub ahead of print.
- Bosch FX, de Sanjose S, Castellsague X. The prospects of HPV vaccination in cervical cancer prevention: results of a new independent trial. *Cancer Discov.* 2011, (5):377-80.
- Moscicki AB. Human Papillomavirus Infections in Adolescents, in Apgar BS, Brotzman GL, Spitzer M (Editors) *Colposcopy Principles and Practice*, 2nd Edition, Saunders Elsevier, 2008, 437.
- Hwang LY, Ma Y, Moscicki AB. Factors that influence the rate of epithelial maturation in the cervix of healthy young women. *J Adolesc Health* 2008, 42 (2 suppl 1):2.
- Bosch FX, Broker TR, Forman D et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine.* 2013, 31 (Suppl 7):H1-31.
- Singer A, Jordan JA. The functional anatomy of the cervix, the cervical epithelium and the stroma. In: Jordan JA, Singer A (Eds). *The Cervix*, Second Edition, Malden, MA, Blackwell, 2006:13-37.
- Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C et al. Risks for cervical intraepithelial neoplasia 3 among adolescents and young women with abnormal cytology. *Obstet Gynecol.* 2008 Dec; 112(6):1335-42.
- Plummer M, Schiffman M, Castle PE et al. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis.* 2007, 195(11):1582-9.
- Hwang LY, Scott ME, Ma Y et al. Higher levels of cervicovaginal inflammatory and regulatory cytokines and chemokines in healthy young women with immature cervical epithelium. *J Reprod Immunol.* 2011, 88(1):66-71.
- Handler NS, Handler MZ, Majewski S et al. Human papillomavirus vaccine trials and tribulations: Vaccine efficacy. *J Am Acad Dermatol.* 2015, 73(5):759-67.
- Al-Kalvani M, Price J, Thompson G et al. Does Cervical Screening in Young Women Aged 20-25 Years Lead to Unnecessary and Harmful Interventions? *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015, 16(15):6557-9.
- Pyne MT, Hamula CL, Tardif K et al. High-risk HPV detection and genotyping by APTIMA HPV using cervical samples. *J Virol Methods.* 2015, 221:95-9.