

Razporeditev genotipov človeških virusov papiloma pri bolnicah z rakom materničnega vratu in cervikalno intraepitelijsko neoplazijo tretje stopnje (CIN 3) v Sloveniji

Nina Jančar, Eda Vrtačnik Bokal in Mario Poljak

Izveček

Rak materničnega vratu (RMV) se razvije prek več stopenj predrakavih sprememb in ga je z učinkovitim presejalnim programom mogoče preprečiti oz. odkriti in v zgodnjem stadiju uspešno zdraviti. Spolno prenosljiva okužba z visokotveganimi genotipi človeških virusov papiloma (angl. human papillomavirus, HPV) je nujni dejavnik tveganja za nastanek predrakavih sprememb na materničnem vratu in RMV. Pred uvedbo cepljenja proti HPV smo želeli opredeliti razporeditev genotipov HPV pri bolnicah z RMV in bolnicah s predrakavimi spremembami najvišje stopnje (CIN 3) v Sloveniji.

Razporeditev genotipov HPV smo analizirali na 284 vzorcih RMV. HPV dezoksiribonukleinsko kislino (DNK) smo dokazali v 262 od 278 vzorcev RMV (94,2 %). Ugotovili smo, da RMV najpogosteje povzročajo HPV 16, HPV 18 in HPV 33.

Razporeditev genotipov HPV smo določili tudi na 261 vzorcih brisov materničnega vratu, odvzetih ženskam s CIN 3. V 253 od 261 vzorcev CIN 3 (96,9 %) smo dokazali prisotnost HPV DNK. V 80,6 % vzorcev smo našli le en visokotvegani genotip, v drugih vzorcih smo našli po več genotipov HPV (2 do 9 genotipov). Pri ženskah s CIN 3 so bili najpogosteje zastopani HPV 16, HPV 31 in HPV 33.

Profilaktično cepljenje s trenutno dostopnimi cepivi proti HPV bi lahko preprečilo do 77 % primerov RMV in do 60 % primerov CIN 3 v Sloveniji, ki ju povzročata HPV 16 in HPV 18.

Uvod

Rak materničnega vratu (RMV) je bil leta 2007 po pogostosti osmo najpogostejše rakavo obolenje pri ženskah v Sloveniji, incidenca je bila 14,94 na 100.000 žensk. Incidenca RMV v Sloveniji je bila še pred 10 leti, pred uvedbo nacionalnega presejalnega programa, precej večja, več kot 20 na 100.000 žensk (1). RMV se razvije prek več stopenj predrakavih sprememb in ga je z učinkovitim presejalnim programom mogoče preprečiti oz. odkriti in v zgodnjem stadiju uspešno zdraviti. Najpogostejša histološka oblika RMV je ploščatocelični karcinom, sledita mu adenokarcinom in adenoskvamozni karcinom.

Pred približno tremi desetletji so potrdili, da je spolno prenosljiva okužba z visokotveganimi genotipi človeških virusov papiloma (angl. human papillomavirus, HPV) edini potreben, vendar ne zadostni, dejavnik tveganja za nastanek predrakavih sprememb na materničnem vratu in RMV (2). HPV so zelo heterogena skupina virusov, ki jih etiološko povezujemo z benignimi in malignimi spremembami kože in epitelijske sluznic. V etiologijo RMV je vključenih 10 do 15 genotipov HPV: HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33, HPV 35, HPV 39,

HPV 45, HPV 51, HPV 52, HPV 56, HPV 58, HPV 59, HPV 68, HPV 73 in HPV 82. Razporeditev genotipov HPV v RMV je bila opredeljena v mnogih državah po svetu, zato je znano, da se najpogosteje pojavljajo HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33 in HPV 45 (3).

Okužba s HPV je spolno prenosljiva, vrh prevalece pa je v starostni skupini od 20 do 24 let (4, 5). Pogostost okužbe z leti pada, vendar ugotavljajo, da pride do ponovnega vrha pri ženskah, starih od 45 do 54 let (5). Večina okužb je prehodnih in povprečno trajajo od 6 do 12 mesecev (6). Če se človeški imunski sistem ne uspe znebiti okužbe s HPV v 2 letih, je velika verjetnost, da bo prišlo do dolgotrajne okužbe. Od 5 do 10 % okužb je dolgotrajnih in prav te so odločilne za nastanek predrakavih sprememb in RMV (7).

Večina žensk na svetu ima vsaj enkrat v življenju genitalno okužbo s HPV. V določeni časovni točki je približno 10,4 % žensk z normalnim izvidom BMV na svetu okuženih s HPV (5). Prevalenca okužbe s HPV je večja v manj razvitih predelih (povprečje 13,4 %) in manjša v razvitih deželah (povprečje 8,4 %).

Dokazano je bilo, da se HPV pojavlja v skoraj 100 % RMV (99,7 %) (8). Odstopanja od tega rezultata, do katerih je prišlo v raziskavah prevalece HPV v RMV v posameznih državah, so odraz nihanj v kakovosti vzorcev in uporabe različno občutljivih molekularnih metod za dokazovanje HPV (9). V nedavno objavljeni metaanalizi (10) je bila svetovna prevalenca HPV v RMV 87,3-odstotna, vključene so bile vse raziskave, objavljene od januarja 2002 do januarja 2006, za dokazovanje HPV pa so bile uporabljene metode PCR z različnimi začetniki. V raziskavi (11), ki jo je zasnovala IARC in je bila objavljena leta 2004, so HPV našli v 96 % vzorcev RMV. Prednost te raziskave je, da so odkrivanje in genotipizacijo opravili centralizirano in z več različnimi začetniki PCR, s čimer so dosegli večjo občutljivost za odkrivanje HPV v RMV. Tudi v zadnji objavljeni presečni raziskavi (12) o svetovni razporeditvi HPV v vzorcih RMV so analize opravili centralizirano. V to raziskavo je bilo vključenih kar 10.575 vzorcev RMV, od katerih jih je bilo 85 % HPV-pozitivnih.

Razporeditev genotipov HPV pri ženskah z normalnim in patološkim BMV ter z RMV je prikazana v tabeli 1. Kot je razvidno iz tabele, je HPV 16 najpogosteje zastopani genotip pri ženskah z normalnim BMV ter tudi pri ženskah s PIL-VS in ženskah z RMV.

Cervikalna karcinogeneza, posredovana z onkogenimi genotipi HPV

Zur Hausen je že leta 1991 na primeru RMV predstavil model karcinogeneze, ki jo povzročijo visokotvegani genotipi HPV

(14). Molekularni model karcinogeneze temelji na interakciji virusnih beljakovin (predvsem E 6 in E 7) onkogenih genotipov HPV s celičnimi onkogeni in tumorsupresorskimi beljakovinami, ki v celici nadzorujejo sintezo DNK in delitev celic. Po okužbi s HPV je ključni pogoj za onkogeno delovanje virusa in nastanek malignih novotvorb vključevanje (integracija) njegove DNK v genom gostiteljske celice. Okužbe s HPV so sicer zelo pogoste, vendar pa do integracije njihove DNK pride le v redkih primerih, ko gre za dolgotrajno okužbo s temi virusi. V nadaljnji maligni preobrazbi celice pa igrajo poleg HPV pomembno vlogo še druge karcinogene snovi, kot so cigaretni dim, obsevanje, UV-žarki, kemične snovi in podobno.

Tabela 1. Razporeditev genotipov HPV po padajoči pogostosti pri ženskah z normalnim BMV in ženskah s ploščatocelično intraepitelijsko lezijo visoke stopnje (PIL-VS) v svetu in v Evropi ter pri ženskah z RMV v 3 najpomembnejših raziskavah.

Normalen BMV (5)		PIL-VS (10, 13)		RMV		
Svet	Evropa	Svet	Evropa	IARC (11)	Meta-analiza (10)	Presečna raziskava (12)
16	16	16	16	16	16	16
18	18	31	31	18	18	18
58	31	33	33	45	33	45
52	33	58	18	31	45	33
51	58	18	52	33	31	31
31	45	52	73	52	58	52
56	51	35	35	58	52	58
33	66	51	51	35	35	35
45	6	56	58	59	59	39
53	39	45	56	56	56	51
39	42	6	45	39	51	59
35	35	39	39	51	39	56
66	56	66	66	73	68	68
70	52	73	6	68	73	73

Profilaktična cepiva proti HPV

Trenutno sta na trgu 2 profilaktični cepivi proti HPV. Eno je štirivalentno in ščiti pred okužbo s HPV 6, HPV 11, HPV 16 in HPV 18. Učinkovito ščiti pred anogenitalnimi bradavicami, ki ju povzročata HPV 6 in HPV 11, pred vulvarnimi, vaginalnimi in cervikalnimi predrakavimi in rakavimi spremembami ter predrakavimi in rakavimi spremembami zadnjika, povzročenimi s HPV 16 in HPV 18 (15).

Drugo cepivo je dvovalentno in učinkovito ščiti pred predrakavimi in rakavimi spremembami materničnega vratu, ki ju povzročata HPV 16 in HPV 18 (16).

Obe cepivi sta izkazali kot varni in zelo imunogeni, saj dajeta 92- do 100-odstotno zaščito pred okužbami in genitalnimi boleznimi, povzročenimi z vključenimi genotipi HPV (17–19). Nobeno od obeh cepiv ne pomaga pozdraviti okužbe s HPV pri HPV-pozitivnih ženskah, ščiti pa pred okužbo z drugimi genotipi, vključenimi v cepivo (20–23). Izkazalo se je tudi, da lahko profilaktično cepljenje HPV daje navzkrižno zaščito

pred okužbo z nekaterimi drugimi visokotveganimi genotipi HPV, ki sicer niso vključeni v cepivo (16, 18). Glede na dosedanje raziskave predvidevajo, da naj bi titri zaščitnih protiteles ostali zadovoljivi vsaj še 20 let po cepljenju (24).

V Sloveniji je samoplačniško cepljenje proti HPV na voljo 5 let. Od jeseni 2009 pa je cepljenje s štirivalentnim cepivom vključeno v državni program cepljenja kot neobvezno cepljenje deklic v šestem razredu osnovne šole (25).

HPV pri bolnicah z RMV v Sloveniji

Ker nas je zanimalo, kolikšen delež RMV bi bilo mogoče preprečiti s profilaktičnim cepljenjem proti HPV, smo nedavno izvedli raziskavo, s katero smo opredelili razporeditev genotipov HPV pri bolnicah z RMV v Sloveniji pred uvedbo profilaktičnega cepljenja proti HPV (26).

Vključenih je bilo 284 vzorcev RMV, odvzetih enakemu številu bolnic z RMV, ki so zbolele od leta 2004 do leta 2007. Med vzorci je bilo 90 brisov, 17 svežih tkivnih vzorcev in 177 parafinskih vzorcev. Brise in sveže vzorce smo zbirali prospektivno, arhivirane parafinske vzorce pa retrospektivno in naključno s pomočjo podatkov iz Registra raka za Slovenijo. Vključene bolnice so bile z vseh koncev Slovenije, zato menimo, da je vzorec reprezentativen. V tabeli 2 so zbrani podatki o številu vključenih primerov RMV glede na leto diagnoze, bolnično starost ob diagnozi, histološko vrsto tumorja, stopnjo diferenciacije (gradus) in stadij FIGO.

Tabela 2. Podatki o vključenih primerih RMV (N = 284).

	Število primerov (%)
Leto diagnoze	
2004	81 (28,5)
2005	84 (29,6)
2006	65 (22,9)
2007	54 (19,0)
Starost ob diagnozi (leta)	
< 30	12 (4,2)
30–39	60 (21,1)
40–49	92 (32,4)
50–59	59 (20,8)
60–69	31 (10,9)
70–79	24 (8,5)
> 79	6 (2,1)
Histološka vrsta RMV	
ploščatocelični karcinom	221 (77,8)
adenokarcinom	28 (9,9)
adenoskvamozni karcinom	21 (7,4)
invazivni karcinom, neopredeljen	14 (4,9)
Stopnja diferenciacije (gradus)	
gradus 1 – dobro diferenciran	48 (16,9)
gradus 2 – zmerno diferenciran	117 (41,2)
gradus 3 – slabo diferenciran	51 (18,0)
neznan	68 (23,9)
Stadij FIGO	
IA	38 (13,4)
IB	149 (52,5)

IIA	9 (3,2)
IIB	24 (8,4)
IIIA	3 (1,1)
IIIB	27 (9,5)
IV	8 (2,8)
neznan	26 (9,2)

Povprečna starost je bila $48,96 \pm 13,63$ leta (22–92 let). Večina vključenih primerov RMV je spadala med ploščatocelične karcinome (77,8 %), zmerno diferencirane karcinome (41,2 %) in karcinome v stadiju FIGO IB (52,5 %). Bolnice z RMV v stadiju FIGO I so bile statistično pomembno mlajše ($46,3 \pm 12,3$ leta) od tistih z RMV v stadijih FIGO II, III in IV ($55,0 \pm 14,9$ leta; $P < 0,001$).

Bolnice z dobro diferenciranim RMV so bile statistično pomembno mlajše ($45,8 \pm 13,7$ leta) od bolnic z zmerno diferenciranim RMV ($50,8 \pm 13,0$ leta; $P = 0,009$). Bolnice s slabo diferenciranim RMV so bile povprečno starejše ($48,8 \pm 13,6$ leta; $P = \text{NS}$). Bolnice z različnimi histološkimi vrstami RMV se po starosti med seboj niso razlikovale.

Pri 6 vzorcih od 284, kjer je bilo pomnoževanje fragmenta gena (268 bp) za betaglobin neuspešno, kakovost izolirane DNK ni bila ustrezna za nadaljnjo analizo. Pri vseh vzorcih smo najprej uporabili metodo verižne reakcije s polimerazo (PCR) z začetnikoma GP5+ in GP6+. Pri negativnih vzorcih GP5+ in GP6+ smo uporabili še PCR z začetnikoma CPI in CPII oz. komercialno dostopni HPV-genotipizacijski test INNO LiPA HPV Genotyping Extra test (Innogenetics). Za genotipizacijo smo uporabili metodo neposrednega določanja nukleotidnega zaporedja (sekveniranja) dobljenih pridelkov PCR.

Od 278 vzorcev, ki smo jih analizirali za prisotnost HPV DNK, jih je bilo 262 pozitivnih (94,2 %). Razporeditev genotipov HPV pri naših primerih RMV je prikazana v tabeli 3.

Tabela 3. Razporeditev visokotveganih genotipov HPV pri RMV v Sloveniji (N = 278).

Genotip HPV	Število primerov RMV (%)
HPV-pozitivni	262 (94,2)
okužba z enim genotipom	257 (92,4)
okužba z dvema genotipoma	5 (1,8)
HPV-negativni	16 (5,8)
HPV 16	180,5 (64,9)
HPV 18	34 (12,2)
HPV 33	13 (4,7)
HPV 45	11,5 (4,1)
HPV 31	10 (3,6)
HPV 51	4 (1,4)
HPV 58	3 (1,1)
HPV 59	2 (0,7)
HPV 35	1,5 (0,5)
HPV 52	1 (0,4)
HPV 73	1 (0,4)
HPV 82	0,5 (0,2)

Iz tabele 3 je razvidno, da sta bila najpogosteje zastopana genotipa HPV 16 in HPV 18, ki sta se skupno pojavljala v 77,1 % primerov RMV.

Ugotovili smo 5 (1,8 %) primerov okužb z 2 genotipoma HPV. Vse dvojne okužbe smo našli v brisih, odvzetih ženskam z RMV.

V tabeli 4 je prikazana primerjava razporeditve visokotveganih genotipov, ki smo jih našli v naši raziskavi, z rezultati prej objavljenih raziskav (10, 27). Kot je razvidno iz tabele, je prvih 5 genotipov HPV, ki se najpogosteje pojavljajo v RMV, v Sloveniji in svetu enakih.

Tabela 4. Razporeditev visokotveganih genotipov HPV v Sloveniji, svetu in Evropi.

Genotip	Slovenija		Svet (10, 27)		Evropa (10, 27)	
	Število vseh primerov	Prevalenca (%)	Število vseh primerov	Prevalenca (%)	Število vseh primerov	Prevalenca (%)
HPV-pozitivni	278	94,2	14.595	87,2	4.341	85,8
HPV 16	278	64,9	14.595	54,4	4.341	57,9
HPV 18	278	12,2	14.387	15,9	4.234	15,8
HPV 33	278	4,7	13.872	4,3	4.199	4,4
HPV 45	278	4,1	9.843	3,7	2.238	2,9
HPV 31	278	3,6	11.960	3,5	3.526	4,0
HPV 51	278	1,4	7.339	0,7	1.391	0,2
HPV 58	278	1,1	10.157	3,3	2.010	1,2
HPV 59	278	0,7	6.972	1,0	959	0,1
HPV 35	278	0,5	9.507	1,7	2.797	1,6
HPV 52	278	0,4	9.509	2,5	1.842	0,7
HPV 73	278	0,4	5.837	0,5	958	0,6
HPV 82	278	0,2	5.352	0,1	736	0,1

Razporeditev genotipov HPV po histološki vrsti RMV je prikazana v tabeli 5.

Razvidno je, da je bil med vzorci ploščatoceličnih karcinomov večji delež HPV-pozitivnih vzorcev kot med vzorci adenokarcinomov in adenoskvamoznih karcinomov (95,8 % proti 85,5 %; $P = 0,003$). Okužba s HPV 16 je bila pogostejša pri ploščatoceličnih karcinomih kot pri adenokarcinomih in adenoskvamoznih karcinomih (69,9 % proti 37,5 %; $P < 0,001$), medtem ko je bila okužba s HPV 18 pogostejša pri adenokarcinomih in adenoskvamoznih karcinomih kot pri ploščatoceličnih karcinomih (41,7 % proti 6 %; $P < 0,001$). Okužbe s HPV 31, HPV 35, HPV 51, HPV 52, HPV 58, HPV 59 in HPV 73 smo našli samo pri ploščatoceličnih karcinomih.

HPV pri bolnicah s CIN 3 v Sloveniji

Zanimalo nas je tudi, kolikšen delež hudih oblik predrakavih sprememb materničnega vratu (cervikalne intraepitelijske neoplazije tretje stopnje ali CIN 3), ki v pomembnem deležu primerov vodijo v nastanek RMV, če niso ustrezno zdravljene, bi bilo mogoče preprečiti s profilaktičnim cepljenjem, ki zaščiti pred okužbo s HPV 16 in HPV 18 (28). Po uvedbi nacionalnega presejalnega programa ugotavljamo, da je v

Sloveniji več primerov CIN 3 kot pred uvedbo programa. V zadnjih letih odkrijemo okoli 1000 primerov CIN 3 na leto (1).

Tabela 5. Razporeditev genotipov HPV po histološki vrsti RMV (N = 262); N (%).

Genotip HPV	Ploščato-celični karcinom	Adeno-karcinom in adenoskvamozni karcinom	Invazivni karcinom, neopredeljen	Vsi
16	151 (53,2)	18 (6,3)	9 (3,2)	178 (62,7)
18	13 (4,6)	20 (7,0)	1 (0,4)	34 (12,0)
33	11 (3,9)	1 (0,4)	1 (0,4)	13 (4,6)
45	10 (3,5)	1 (0,4)	0	11 (3,9)
31	10 (3,5)	0	0	10 (3,5)
51	3 (1,1)	0	0	3 (1,1)
58	1 (0,4)	0	2 (0,7)	3 (1,1)
59	2 (0,7)	0	0	2 (0,7)
35	1 (0,4)	0	0	1 (0,4)
52	0	0	1 (0,4)	1 (0,4)
73	1 (0,4)	0	0	1 (0,4)
16 + 53	1 (0,4)	0	0	1 (0,4)
16 + 81	1 (0,4)	0	0	1 (0,4)
16 + 82	0	1 (0,4)	0	1 (0,4)
35 + 51	1 (0,4)	0	0	1 (0,4)
45 + 51	1 (0,4)	0	0	1 (0,4)
Betaglobin negativen	5 (1,8)	1 (0,4)	0	6 (2,1)
HPV-negativen	9 (3,2)	7 (2,5)	0	16 (5,6)
Vsi	221 (77,8)	49 (17,3)	14 (4,9)	284 (100)

Razporeditev genotipov HPV smo določili na 261 vzorcih brisov materničnega vratu, ki so bili odvzeti enakemu številu žensk s histološko potrjenim CIN 3. Vzorci so bili odvzeti med letoma 2005 in 2008 v sklopu rutinskega testiranja za okužbo s HPV, torej ne posebej za našo raziskavo.

Povprečna starost bolnic s CIN 3 je bila 37,8 leta (20–88 let). Ob postavitvi diagnoze je bilo 75 od 261 (28,7 %) bolnic starih od 20 do 29 let, 101 od 261 (38,7 %) od 30 do 39 let, 46 od 261 (17,6 %) od 40 do 49 let, 21 od 261 (8,1 %) od 50 do 59 let, 12 od 261 (4,6 %) jih je bilo starih od 60 do 69 let, 6 od 261 (2,3 %) bolnic pa je bilo starejših od 69 let.

Za določanje genotipov HPV smo uporabili RealTime High Risk HPV test (Abbott Molecular). Pri nekaterih vzorcih smo uporabili še komercialni genotipizacijski test INNO-LiPA HPV Genotyping Extra test ali PCR z začetniki PGM09 oz. 11 in CPI oz. CPIlg ter sekveniranje.

V 253 od 261 vzorcev CIN 3 (96,9 %) smo dokazali prisotnost genetskega materiala HPV. V 204 od 253 HPV-pozitivnih vzorcev (80,6 %) smo našli le en visokotvegani genotip, v drugih vzorcih pa smo našli po več genotipov HPV (2 do

9 genotipov). Če smo v vzorcu našli več kot en genotip HPV, smo v končnem izračunu razporeditve genotipov HPV upoštevali relativni delež vsakega prisotnega genotipa HPV. Razporeditev genotipov HPV pri slovenskih bolnicah s histološko dokazanim CIN 3 je prikazana v tabeli 6.

Tabela 6. Razporeditev vseh genotipov HPV pri bolnicah s CIN 3 v Sloveniji (N = 261).

Genotip HPV	Število primerov RMV (%)
HPV-pozitivni	253 (96,9)
okužba z enim genotipom	204 (80,6)
okužba z več genotipi	49 (19,4)
HPV-negativni	8 (3,1)
HPV 16	149,2 (59,0)
HPV 31	18,9 (7,5)
HPV 33	18 (7,1)
HPV 58	12,6 (5,0)
HPV 51	10 (4,0)
HPV 52	9,5 (3,8)
HPV 18	8,4 (3,3)
HPV 66	7,4 (2,9)
HPV 45	5,6 (2,2)
HPV 35	4,7 (1,9)
HPV 39	2 (0,8)
HPV 67	2 (0,8)
HPV 73	1,2 (0,5)
HPV 56	1 (0,4)
HPV 68	1 (0,4)
HPV 53	0,5 (0,2)
HPV 82	0,5 (0,2)
HPV 59	0,5 (0,2)

Kot je razvidno iz te tabele, je bil pri ženskah s CIN 3 najpogostejše zastopan genotip HPV 16, sledil mu je HPV 31. Po padajoči pogostosti so jima sledili še genotipi HPV 33, HPV 58, HPV 51, HPV 52, HPV 18, HPV 66, HPV 45, HPV 35, HPV 39, HPV 67, HPV 73, HPV 56, HPV 68, HPV 53, HPV 82 in HPV 59. S to raziskavo smo pokazali, da bi bilo s cepljenjem proti HPV 16 in HPV 18 mogoče preprečiti do 60 % primerov CIN 3, ki jih povzročata ta dva genotipa.

Sklep

Okužba s HPV je ena izmed najpogostejših spolno prenosljivih okužb. Vendar pa k sreči le v manjšini primerov vodi v hudo obliko predrakavih sprememb materničnega vratu (CIN 3) in RMV. Okužbe s HPV ni mogoče pozdraviti, lahko pa zdravimo njene posledice, predrakave in rakave spremembe sluznic. Pri zgodnjem odkrivanju predrakavih sprememb in RMV ima velik pomen nacionalni presejalni program Zora. Z razvojem profilaktičnih cepiv proti najpogostejšima genotipoma HPV, tj. HPV 16 in HPV 18, se odpirajo nove možnosti preprečevanja okužbe s HPV in njenih posledic.

Z nedavnima raziskavama smo v Sloveniji prvič določili razporeditev genotipov HPV na reprezentativnem vzorcu žensk z RMV in CIN 3. Ugotovili smo, da so v etiologijo RMV najpogostejše vključeni HPV 16, HPV 18 in HPV 33, v

etiologijo CIN 3 pa HPV 16, HPV 31 in HPV 33. Z doslednim izvajanjem profilaktičnega cepljenja, ki zaščiti pred okužbo s HPV 16 in HPV 18, bi lahko preprečili do 77 % primerov RMV in do 60 % primerov CIN 3, ki jih povzročata ta dva genotipa.

Viri

1. Primic Žakelj M, Bračko M, Hočevnar M, in sod. Rak v Sloveniji 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2010.
2. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244–65.
3. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17–27.
4. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423–8.
5. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 453–9.
6. Evander M, Edlund K, Gustafsson A, et al. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis* 1995; 171: 1026–30.
7. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370: 890–907.
8. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12–9.
9. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 10: K1–16.
10. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121: 621–32.
11. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111: 278–85.
12. de Sanjose S, Quint WG, Alemani L, et al. Human papillomavirus attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1048–56.
13. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 89: 101–5.
14. zur Hausen H. Viruses in human cancers. *Science* 1991; 254: 1167–73.
15. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271–8.
16. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247–55.
17. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928–43.
18. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161–70.
19. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1693–702.
20. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *Jama* 2007; 298: 743–53.
21. FUTURE II, Study, Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J Infect Dis* 2007; 196: 1438–46.
22. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16–26 years. *J Infect Dis* 2009; 199: 926–35.
23. Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16–26 years. *J Infect Dis* 2009; 199: 936–44.
24. David MP, Van Herck K, Hardt K, et al. Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: Modeling of sustained antibody responses. *Gynecol Oncol* 2009; 115 Suppl 3: S1–6.
25. Uršič Vrščaj M. Bolezni, ki jih povzročajo humani virusi papiloma, in preprečevanje s cepljenjem. *Onkologija* 2011; 15: 5–9.
26. Jancar N, Kocjan BJ, Poljak M, Lunar MM, Bokal EV. Distribution of human papillomavirus genotypes in women with cervical cancer in Slovenia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 145: 184–8.
27. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88: 63–73.
28. Kovanda A, Juvan U, Sterbenc A, et al. Pre-vaccination distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes in women with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN 3) lesions in Slovenia. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2009; 18: 47–52.