

Univerzitet u Novom Sadu
Medicinski fakultet

Urednica
Aleksandra Kapamadžija

**PREVENCIJA INFEKCIJA
IZAZVANIH HUMANIM
PAPILOMA VIRUSIMA**

Novi Sad, 2015.

Recenzenti

Prof. dr Branko Stanimirović
Prof. dr Marica Miladinov Mikov
Prof. dr Vesna Milošević

Izdavač

Medicinski fakultet Novi Sad
© Copyright Medicinski fakultet Novi Sad, 2015.

Glavna i odgovorna urednica

Prof. dr Aleksandra Kapamadžija

Uređivački odbor

Prof. dr Nikola Grujić, dekan	Prof. dr Larisa Blažić
Prof. dr Biljana Drašković, prodekan	Doc. dr Biljana Božin
Prof. dr Snežana Brkić, prodekan	Asist. dr sc. Branislava Brestovački
Prof. dr Marko Erak, prodekan	Doc. dr Vesna Mijatović Jovanović
Prof. dr Goran Marušić, prodekan	Dr sc. med. Silvija Brkić
Prof. dr Jovan Popović, prodekan	Goran Janjić, student-prodekan

Lektura

Marina Šaponjski

Korektura

Lektorsko-korektorsko odeljenje *Službenog glasnika*

Dizajn korica

Štamparija FUTURA, Petrovaradin

Štampa

JP *Službeni glasnik*

Tiraž

7.500

CIP – Каталогизација у публикацији
Библиотека Матице српске, Нови Сад
616.98-039.71:578

PREVENCIJA infekcija izazvanih humanim papiloma virusima / urednica
Aleksandra Kapamadžija. – Novi Sad : Medicinski fakultet, 2015 (Beograd :
Službeni glasnik). – 100 str. : ilustr. ; 24 cm. – (Monografije ; 110)

Tiraž 7.500. – Bibliografija uz svako poglavlje.

ISBN 978-86-7197-451-6

a) Инфекције – Папилома вирус – Превенција

COBISS.SR-ID 299160839

Autori

Doc. dr Aljoša Mandić

Prof. dr Aleksandra Stojadinović

Doc. dr Olja Nićiforović Šurković

Doc. dr Tihomir Dugandžija

Prof. dr Aleksandra Kapamadžija

Prof. dr Georgios Konstantinidis

SADRŽAJ

Tihomir Dugandžija, Olja Nićiforović Šurković

1. EPIDEMIOLOGIJA HPV INFEKCIJA I MALIGNIH TUMORA ETIOPATOGENETSKI POVEZANIH SA HPV	7
Epidemiologija HPV infekcija	7
Epidemiologija malignih tumora – svet	8
Epidemiologija malignih tumora grlića materice – svet	10
Epidemiologija preinvazivnih malignih promena grlića materice.....	14
Epidemiologija malignih tumora grlića materice – Vojvodina i centralna Srbija	14
Epidemiologija ostalih malignih tumora čija se etiopatogeneza povezuje sa HPV	18

Tihomir Dugandžija, Olja Nićiforović Šurković

2. FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK KARCINOMA GRLIĆA MATERICE	21
---	----

Aljoša Mandić, Aleksandra Kapamadžija

3. ETIOPATOGENEZA I KLINIČKE MANIFESTACIJE HPV INFEKCIJE	29
Humani papiloma virusi – HPV	29
Infekcija humanim papiloma virusom	32
HPV infekcija i onkogeneza	35
Onkogeneza.....	37
Imunološki odgovor.....	39
Kliničke manifestacije.....	41
Genitalne bradavice – kondilomi.....	41
Vulvarna intraepitelijalna neoplazija i karcinom – VIN.....	41
Vaginalna intraepitelijalna neoplazija VAIN.....	42
Prekancerone lezije grlića materice.....	42
Karcinom grlića materice	43

Aljoša Mandić, Aleksandra Kapamadžija

4. SEKUNDARNA PREVENCIJA KARCINOMA GRLIĆA MATERICE.....	47
Nacionalni program organizovanog skrininga za karcinom grlića materice.....	49

Testovi za skrining karcinoma grlića materice	51
Osnovne smernice izvedene iz preporuka Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje karcinoma grlića materice.....	57

Aleksandra Stojadinović, Georgios Konstantinidis

5. PRIMARNA PREVENCIJA INFEKCIJA HPV – VAKCINE	63
Tipovi HPV vakcine	63
Mehanizam delovanja HPV vakcina.....	64
Klinička efikasnost HPV vakcina	65
Indikacije za primenu HPV vakcine	71
Ograničenja u upotrebi i efikasnosti HPV vakcine	71
Doziranje i način primene	72
Kontraindikacije za primenu HPV vakcine	73
Posebne mere opreza.....	73
Bezbednost HPV vakcina.....	74
Ispitivanja i praćenje bezbednosti HPV vakcina	75
Praćenje bezbednosti HPV vakcina nakon dobijanja licence i započinjanja primene	78
Efekti primene HPV vakcinacije u svetu.....	84
Sažeto obrazloženje preporuka za vakcinaciju protiv HPV.....	87
Aktuelne preporuke za primenu HPV vakcina	89
Istraživanja koja su u toku i prioritetne aktivnosti u budućnosti.....	92

1. EPIDEMIOLOGIJA HPV INFEKCIJA I MALIGNIH TUMORA ETIOPATOGENETSKI POVEZANIH SA HPV

EPIDEMIOLOGIJA HPV INFEKCIJA

Infekcija HPV virusom u današnje vreme je najčešće dijagnostikovana polno prenosiva bolest. Procenjuje se da je među ženama sa urednim citološkim nalazom širom sveta prevalencija HPV infekcije 11,7%. Najviša prevalencija je uočena u regionu podsaharske Afrike 24,0%, Latinske Amerike i Kariba 16,1%, istočne Evrope 14,2%, i jugoistočne Azije 14,0% (1).

U Sjedinjenim Američkim Državama se procenjuje da se svake godina javlja 6,2 miliona novih infekcija HPV virusom u uzrastu 14–44 godine, a čak 74% novo-inficiranih je uzrasta 15–24 godine. Prevalencija HPV virusa među američkim ženama u dobi od 14 do 59 godina iznosi 26,8%. U odnosu na uzrast, HPV prevalencija je 24,5% među ženama u dobi od 14 do 19 godina, čak 44,8% među ženama starosti od 20 do 24 godina, 27,4% među ženama u dobi od 25 do 29 godina, 27,5% među ženama starosti od 30 do 39 godina, 25,2% među ženama u dobi od 40 do 49 godina, a 19,6% među ženama u dobi od 50 do 59 godina. Trend povećavanja HPV prevalencije statistički je značajan za svaku godinu starosti od 14. do 24. godine (2).

U Evropi prevalencija infekcije HPV virusom među ženama iznosi 8,1%, i kreće se od 2% u Španiji do 12% u Belgiji i Francuskoj (3).

Najrasprostranjeniji tip HPV virusa u svetu je tip 16. Ovaj tip se dva puta češće javljao od bilo kog drugog tipa HPV virusa visokog rizika u svim svetskim regionima, osim u regionu podsaharske Afrike, gde je tip 35 HPV virusa jednako uobičajen. HPV infekcije čiji je uzročnik tip 16 HPV virusa čine 26% u Evropi, 21% u Južnoj Americi, 18% u Aziji i 12% u Africi svih infekcija HPV virusom. Nakon njega, najčešći tipovi HPV virusa (širom sveta) identifikovani u populaciji žena s urednim citološkim nalazom jesu 42, 58, 31 i 18, sa značajnim razlikama u zastupljenosti u zavisnosti od regiona. U Aziji drugi najčešći tip HPV virusa je tip 33, Južnoj Americi tip 58, dok je tip 31 najzastupljeniji u Evropi. Iako je prevalencija infekcije HPV virusom tipa 16 bila veća u podsaharskoj Africi (3%) nego u Evropi (1,5%), veća je verovatnoća da se među HPV inficiranim ženama u Evropi izoluje HPV tip 16 nego u regionu podsaharske Afrike (4).

Istraživanja sprovedena u našoj državi, na teritoriji Vojvodine, pokazuju visok stepen HPV infekcije među ženskom populacijom. Desetogodišnja studija (2000–2012) izvedena u Institutu za javno zdravlje Vojvodine obuhvatila je 842 žene starosti od 19 do 50 godina i pokazala da je stepen zaraženosti u Južnobačkom okrugu čak 59,8%, odnosno 32,7% žena s urednim citološkim nalazom i 61% žena s abnormalnim citološkim nalazom. Najviše inficiranih HPV virusom pripada grupi mlađih od 30 godina. Najčešći detektovan tip HPV virusa bio je HPV tip 16 u oko 27% slučajeva, zatim HPV tip 31 u 23,7% slučajeva, HPV tip 18 u 11,3% slučajeva, HPV tip 51 u 10,6% slučajeva, HPV 58 u 7,9% slučajeva i HPV tip 52 u 7,2% slučajeva (5).

Slični rezultati su ilustrovani u istraživanju sprovedenom u periodu 2012–2014. godine, koje je obuhvatilo 1.087 žena starosti od 18 do 65 godina na redovnim ginekološkim kontrolama na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Vojvodine. Utvrđeno je da je infekcija HPV virusom prisutna u 50,5% ispitanica, odnosno u 36,4% žena s urednim citološkim nalazom i 66,7% žena s abnormalnim citološkim nalazom. Najviše inficiranih HPV virusom pripada grupi mlađih od 30 godina gde je čak 75,8% ispitanica inficirano HPV virusom. Najčešće detektovani tipovi HPV virusa bili su HPV tip 16 u 37,3% slučajeva, HPV tip 31 u 31,7% slučajeva, HPV tip 51 u 15,5% slučajeva, HPV tip 52 u 12,6% slučajeva, HPV tip 18 u 10,7% slučajeva, HPV tip 56 u 9,8% slučajeva, HPV tip 45 u 9,3% slučajeva, HPV tip 33 u 8,4% slučajeva i HPV tip 58 u 8% slučajeva. Kod čak 36,2% ispitanica otkrivena je infekcija sa više tipova HPV virusa istovremeno (6).

EPIDEMIOLOGIJA MALIGNIH TUMORA – SVET

Epidemiološki podaci o incidenciji malignih tumora u svetu nisu uvek najtačniji. Ipak, postoje prilično relevantne procene, a najznačajnije se objavljuju pod nazivom GLOBOCAN, koji zajednički pripremaju Svetska zdravstvena organizacija i Međunarodna agencija za istraživanje raka. GLOBOCAN projekat daje procene incidencije, mortaliteta i prevalencije za najčešće tipove raka za 184 zemlje sveta. Aktuelna verzija GLOBOCAN je verzija 2012. Tako dostupne procene onkoepidemiologa govore da se svake godine od malignih bolesti u svetu razboli oko 14 miliona ljudi. Od ukupnog broja novoobolelih u svetu, žene čine oko 48%, tj. oko 6,7 miliona. U odnosu na prethodnu procenu GLOBOCAN 2008, došlo je do procentualnog porasta učešća žena za 2% (7, 8).

Prosečna stopa incidencije za žene iznosi 190/100.000, pri čemu je izražena razlika između razvijenih (442/100.000) i nerazvijenih država (134/100.000). Uzrasno standardizovana stopa za žene na svetskom nivou je manja i iznosi 165/100.000. Razlika između razvijenih i nerazvijenih delova sveta smanjuje se standardizacijom (razvijeni delovi 240/100.000 i nerazvijeni delovi 136/100.000).

Kumulativni rizik obolevanja za žene 0–74 godine iznosio je 16,4%. To znači da će pri sadašnjoj starosnoj strukturi svetskog stanovništva svaka šesta žena u svetu do svoje 74. godine života oboleti od malignog tumora, naravno, pod uslovom da ne umre od neke druge bolesti.

Oko 7,9% od svih novoregistrovanih malignih tumora u svetu otpada na lokalizaciju grlića materice.

Tabela 1. Broj novoobolelih od pet vodećih lokalizacija malignih tumora kod žena, 2012, svet

	LOKALIZACIJA	BROJ NOVOOBOLELIH
SVET	Dojka	1.670.000
	Debelo crevo	614.000
	Pluća	583.000
	Grlić materice	528.000
	Telo materice	320.000
RAZVIJENI DEO	Dojka	788.000
	Debelo crevo	338.000
	Pluća	268.000
	Telo materice	168.000
	Jajnici	100.000
NERAZVIJENI DEO	Dojka	883.000
	Grlić materice	445.000
	Pluća	315.000
	Debelo crevo	276.000
	Želudac	221.000

Prema procenama, godišnje od malignih bolesti u svetu umire preko osam miliona ljudi (tačnije oko 8,2 miliona). Od ukupnog broja umrlih u svetu, žene čine 43%, tj. oko 3,5 miliona. Uočljivo je da je kod žena učešće u mortalitetu značajno manje u odnosu na incidenciju. To govori u prilog boljoj prognozi malignih bolesti kod žena u odnosu na muškarce (7, 8).

Prosečna stopa mortaliteta za žene iznosi 102/100.000, pri čemu je takođe izražena razlika između razvijenih (201/100.000) i nerazvijenih država (79/100.000). Uzrasno standardizovana stopa na svetskom nivou manja je i iznosila je 88/100.000. Razlika između razvijenih i nerazvijenih delova sveta gotovo se izjednačava standardizacijom (razvijeni delovi 86/100.000 i nerazvijeni delovi 80/100.000).

Kumulativni rizik umiranja za žene 0–74 god. iznosio je 8,4%. To znači da će pri sadašnjoj starosnoj strukturi svetskog stanovništva svaka dvanaesta žena u svetu do svoje 74. godine života umreti od malignog tumora, naravno, pod uslovom da ne umre od neke druge bolesti.

Tabela 2. Broj umrlih od pet vodećih lokalizacija malignih tumora kod žena, 2012, svet

	LOKALIZACIJA	BROJ UMRLIH
SVET	Dojka	522.000
	Pluća	491.000
	Debelo crevo	320.000
	Grlić materice	266.000
	Želudac	254.000
RAZVIJENI DEO	Pluća	210.000
	Dojka	198.000
	Debelo crevo	158.000
	Pankreas	91.000
	Želudac	68.000
NERAZVIJENI DEO	Dojka	324.000
	Pluća	281.000
	Grlić materice	242.000
	Želudac	186.000
	Jetra	182.000

EPIDEMIOLOGIJA MALIGNIH TUMORA GRLIĆA MATERICE – SVET

Godišnje se u svetu registruje preko oko 528.000 novih slučajeva malignih tumora grlića materice, što ovu bolest svrstava na četvrto mesto u ženskoj populaciji, odnosno na sedmo mesto posmatrajući ukupnu populaciju (tabela br. 1). Od tog broja, oko 85% se javlja u nerazvijenim državama. Posmatrano po kontinentima, više od polovine svih novoobolelih od malignih tumora grlića materice ima u Aziji (tabela broj 3).

Tabela 3. Procenjen godišnji broj novoobolelih žena od karcinoma grlića materice po kontinentima u 2012. godini i procentualni udeo

	BROJ NOVOOBOLELIH	%
AFRIKA	99.000	18,8
JUŽNA AMERIKA	69.000	13,1
SEVERNA AMERIKA	14.000	2,7
AZIJA	285.000	54,1

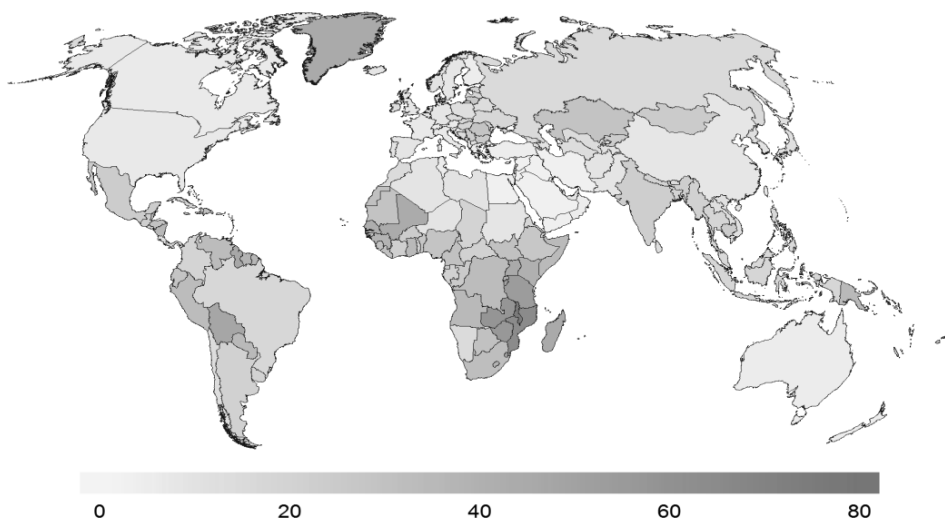
EVROPA	58.000	11,0
AUSTRALIJA	200	0,4

Prosečna stopa incidencije za maligni tumor grlića materice iznosi 15,1/100.000, pri čemu se uočava razlika između razvijenih (13/100.000) i nerazvijenih država (15,6/100.000). Uzrasno standardizovana stopa za žene na svetskom nivou manja je i iznosi 14/100.000. Razlika između razvijenih i nerazvijenih delova sveta povećava se standardizacijom (razvijeni delovi 9,9/100.000 i nerazvijeni delovi 15,7/100.000).

Kumulativni rizik obolevanja za žene 0–74 godine iznosio je 1,42%. To znači da će pri sadašnjoj starosnoj strukturi svetskog stanovništva jedna od 70 žena u svetu do svoje 74. godine oboleti od ovog malignog tumora, naravno, pod uslovom da ne umre od neke druge bolesti.

Posmatrano po državama, postoji izrazita nesrazmera u stopi incidencije od karcinoma grlića materice. Razlika u stopi iznosi i do desetak puta između nekih evropskih i nekih afričkih država (grafikon br. 1)

Grafikon 1. Stopa incidencije raka grlića materice u svetu (preuzeto iz GLOBOCAN 2012)



Godišnje u svetu kao posledica maligne bolesti grlića materice umire oko 266.000 žena (tabela br. 2). Od tog broja, oko 87% se javlja u nerazvijenim državama. Posmatrano po kontinentima, više od polovine svih umrlih od malignih tumora grlića materice stanovnici su Azije (tabela br. 4).

Tabela 4. Procenjen godišnji broj žena umrlih od karcinoma grlića materice po kontinentima u 2012. godini i procentualni udeo

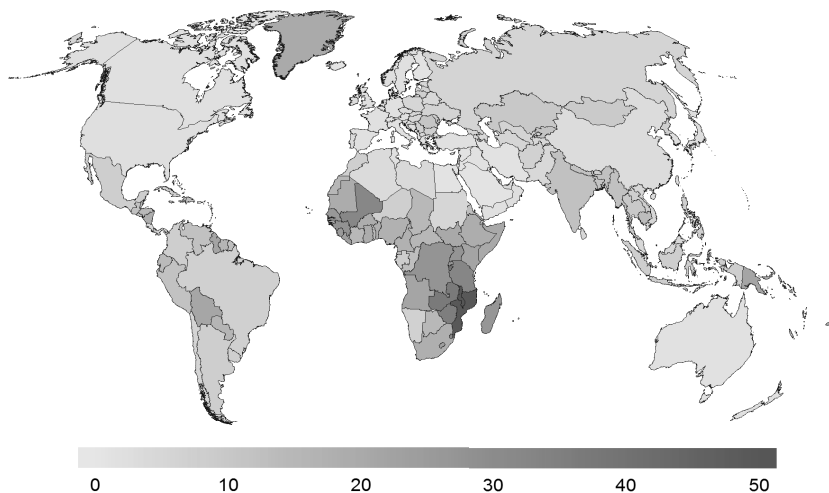
	BROJ UMRLIH	%
AFRIKA	60.000	22,6
JUŽNA AMERIKA	29.000	10,9
SEVERNA AMERIKA	7.000	2,6
AZIJA	144.000	54,3
EUROPA	24.000	9,1
AUSTRALIJA	1.000	0,4

Prosečna stopa mortaliteta za maligni tumor grlića materice iznosi 7,6/100.000, pri čemu se uočava značajna razlika između razvijenih (5,6/100.000) i nerazvijenih država (8,1/100.000). Uzrasno standardizovana stopa za žene na svetskom nivou manja je i iznosi 6,8/100.000. Razlika između razvijenih i nerazvijenih delova sveta povećava se standardizacijom (razvijeni delovi 3,3/100.000 i nerazvijeni delovi 8,3/100.000).

Kumulativni rizik umiranja za žene 0–74 godine iznosi 0,75%. To znači da će pri sadašnjoj starosnoj strukturi svetskog stanovništva jedna od 133 žene u svetu do svoje 74. godine umreti od ovog malignog tumora, naravno, pod uslovom da ne umre od neke druge bolesti.

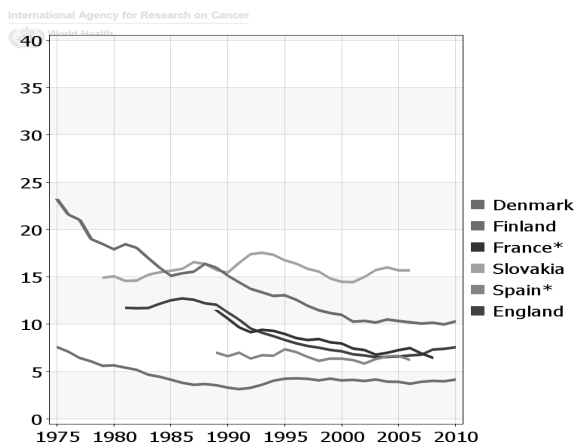
Posmatrano po državama, postoji izrazita nesrazmera u stopi mortaliteta od karcinoma grlića materice. Između određenih evropskih i afričkih država razlika u stopi iznosi i do desetak puta (grafikon broj 2).

Grafikon 2. Stopa mortaliteta od raka grlića materice u svetu (preuzeto iz GLOBOCAN 2012)



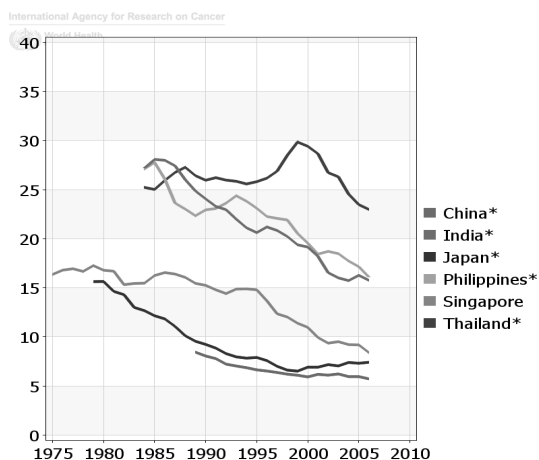
Trend stopa incidencije od karcinoma grlića materice u mnogim državama sveta pokazuje tendenciju opadanja. Taj trend u zapadnoevropskim državama prisutan je decenijama unazad i sada se uglavnom stabilizovao na niskim vrednostima (grafikon br. 3).

Grafikon 3. Trend stope incidencije od karcinoma grlića materice u odabranim državama, uzrasno standardizovana stopa (preuzeto iz GLOBOCAN 2012)



Interesantna je činjenica da i mnoge azijske države imaju značajne rezultate u borbi protiv ove bolesti (grafikon br. 4). Objašnjenje svakako treba tražiti u uvođenju skrining programa.

Grafikon 4. Trend stope incidencije od karcinoma grlića materice u odabranim državama, uzrasno standardizovana stopa (preuzeto iz GLOBOCAN 2012)



EPIDEMIOLOGIJA PREINVAZIVNIH MALIGNIH PROMENA GRLIĆA MATERICE

Preinvazivne promene na grliću materice predstavljaju promene koje prethode invazivnim oblicima tumora. Prelazak u invazivni oblik dešava se relativno retko i u zavisnosti od stadijuma neinvazivne bolesti. Pouzdane podatke o incidenciji i prevalenciji preinvazivnih promena teško nalazimo i u razvijenim državama. Pojedini registri ili ne vode evidenciju o ovim promenama ili je takva evidencija nepotpuna. Jedan od razloga mogu biti i brojne izmene nomenklature ovih promena.

Američko društvo za rak (American Cancer Society) procenilo je da je poslednjih godina prošlog veka u SAD dijagnostikovano godišnje oko 65.000 novih slučajeva CIS (*carcinoma in situ*), tj. pet puta više u odnosu na invazivne oblike karcinoma (9) .

Američki Koledž za akušerstvo i ginekologiju (American College of Obstetricians and Gynecologists) procenjuje da se godišnje u SAD dijagnostikuje između 250.000 i 1.000.000 novih slučajeva CIN promena (cervikalna intraepitelna neoplazija), tj. 25 do 100 puta više u odnosu na invazivne promene (10) .

Nacionalni program za rano otkrivanje raka dojke i grlića materice (National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program) u periodu 1991–1997. evidentirao je oko 3% prekancerskih stanja kod oko 850.000 žena podvrgnutih pregledu (11).

Istraživač Loson (H. W. Lawson) utvrdio je učešće patoloških citoloških nalaza na 3,8%. Pri tome je utvrdio i da je odnos CIN III + CIS promena naspram invazivnih oblika bolesti – 9 : 1, a dodavanjem i CIN II promena neinvazivnim oblicima, odnos prema invazivnoj bolesti raste na 18,5 : 1 (12).

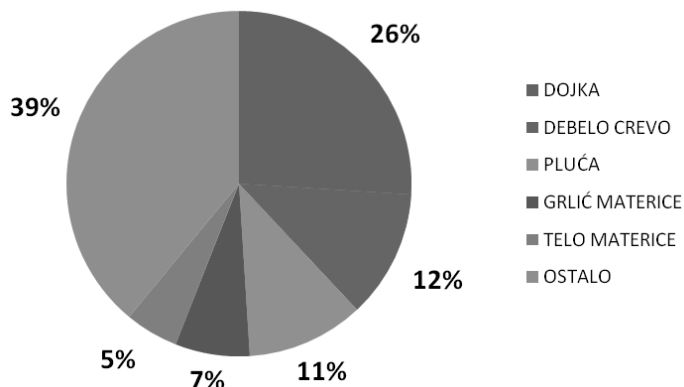
U Velikoj Britaniji je na bazi objedinjenih podataka registara Engleske, Škotske, Velsa i Severne Irske, u 2009. evidentirano 34.320 novih slučajeva CIS grlića materice, što je oko deset puta više u odnosu na invazivne oblike bolesti u toj državi. Devedeset pet posto žena bile su mlađe od 45 godina, a pik incidencije je u uzrasnoj grupi 25–29 godina (13, 14, 15, 16).

EPIDEMIOLOGIJA MALIGNIH TUMORA GRLIĆA MATERICE – VOJVODINA I CENTRALNA SRBIJA

Incidencija

U Vojvodini, u 2011. godini, karcinom grlića materice se po broju novoregistrovanih malignih bolesti kod žena nalazio na četvrtom mestu, posle tumora dojke, pluća i debelog creva, sa procentualnim učešćem od 6,66% ili u apsolutnim brojevima – 333 nova slučaja. Iako se po redosledu karcinom grlića materice pomerio naniže u odnosu na prethodne godine, ove promene su, nažalost, posledica porasta broja karcinoma pluća kod žena, a ne smanjenja broja novoobolelih od raka grlića materice (grafikon br. 5) (17, 18).

Grafikon 5. Procentualno učešće vodećih lokalizacija malignih bolesti u Vojvodini prema broju novoobolelih, 2011. godina (podaci preuzeti iz Registra za maligne neoplazme Vojvodine, IOV)



Sirova stopa incidencije u 2011. godini u Vojvodini iznosila je 33,5/100.000 dok je vrednost standardizovane stope incidencije bila 22,99/100.000.

U centralnoj Srbiji, u 2011. godini, karcinom grlića materice se po broju novoregistrovanih malignih bolesti kod žena nalazio na četvrtom mestu, posle tumora dojke, debelog creva i pluća, sa procentualnim učešćem od 6,9% ili u apsolutnim brojevima – 882 nova slučaja.

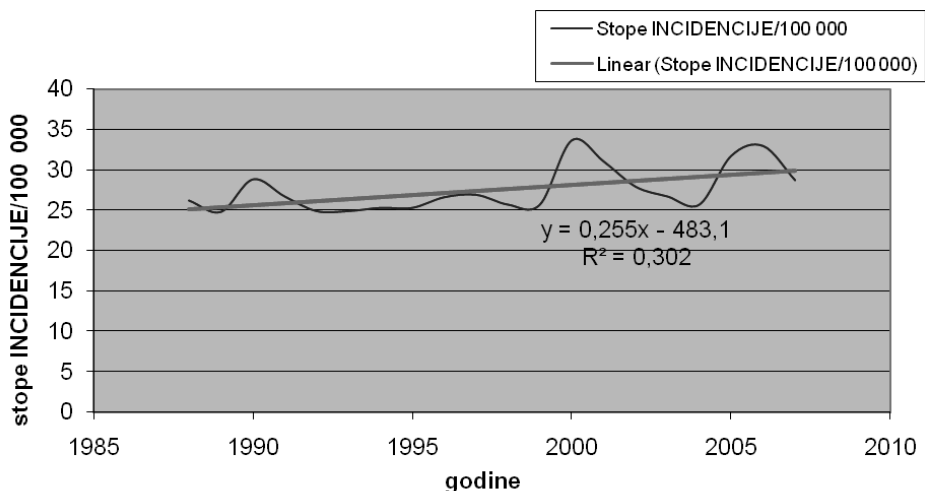
Sirova stopa incidencije u 2011. godini u centralnoj Srbiji iznosila je 32,3/100.000, dok je vrednost standardizovane stope incidencije bila 22,1/100.000.

Dakle, u 2011. godini standardizovane stope incidencije su bile malo više u Vojvodini u odnosu na centralnu Srbiju.

Za desetogodišnji posmatrani period (2002–2011) u Vojvodini, gledano po apsolutnim brojevima, najveći broj slučajeva je registrovan u starosnoj grupi 50–54 godine. Uzrasno specifične stope pokazuju najveće vrednosti u starosnoj grupi 45–49 godina, od 66,3/100.000, i u starosnoj grupi 50–54, i to od 66,4/100.000. Do 40. godine života registruje se oko 17% svih novoobolelih ili svaka šesta pacijentkinja. Najčešći histološki tip malignih tumora grlića materice jeste planocelularni karcinom, koji čini više od 70% svih slučajeva, bilo kao osnovni tip bilo kao oblik osnovne varijante karcinoma. Ukoliko se izuzmu histološki nedefinisani slučajevi, procenat epidermoidnih karcinoma prelazi 80%. Ukupno učešće adenokarcinoma je oko 8%.

Trend stopa incidencije u Vojvodini u dužem periodu pokazuje tendenciju porasta. Prema određenim istraživanjima, učešće pojedinih stadijuma bolesti tokom vremena uglavnom je konstantno. Navedene dve činjenice ukazuju na to da naponi u cilju ranijeg otkrivanja bolesti ne daju zadovoljavajuće rezultate (grafikon br. 6) (19).

Grafikon 6. Trend stope incidencije karcinoma grlića materice u Vojvodini, 1988–2007. (podaci preuzeti iz Registra za maligne neoplazme Vojvodine, IOV)



Analiza vrednosti kumulativnog rizika incidencije pokazuje da će, ukoliko godišnje u Vojvodini oboli oko 330 žena, pri sadašnjoj strukturi stanovništva svaka pedeseta žena do napunjene 74. godine imati dijagnozu karcinoma grlića materice.

U desetogodišnjem periodu (2002–2011) u Vojvodini je evidentirano znatno manje žena sa dijagnozom *carcinoma in situ* grlića materice nego invazivnih oblika, odnosno manje od očekivanog broja. To ukazuje da postoji izrazita subregistracija preinvazivnih promena na grliću materice. Učešće novoregistrovanih do 40. godine života iznosi oko 50%.

Mortalitet

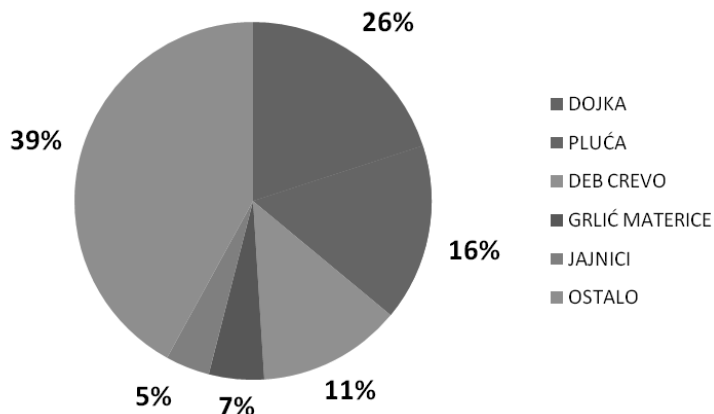
U Vojvodini, u 2011. godini, karcinom grlića materice se po broju umrlih od malignih bolesti kod žena nalazio na četvrtom mestu, posle tumora dojke, pluća i debelog creva, sa procentualnim učešćem od 5,4% ili u apsolutnim brojevima – 147 smrtna slučaja (grafikon br. 7).

Sirova stopa mortaliteta u 2011. u Vojvodini je iznosila 14,8/100.000, dok je vrednost standardizovane stope mortaliteta bila 8,95/100.000.

U centralnoj Srbiji u 2011, karcinom grlića materice se po broju umrlih od malignih bolesti kod žena nalazio na petom mestu, posle tumora dojke, pluća, debelog creva i pankreasa, sa procentualnim učešćem od 5,5% ili u apsolutnim brojevima – 347 smrtnih slučajeva.

Sirova stopa mortaliteta u 2011. u centralnoj Srbiji je iznosila 12,7/100.000, dok je vrednost standardizovane stope incidencije bila 6,8/100.000.

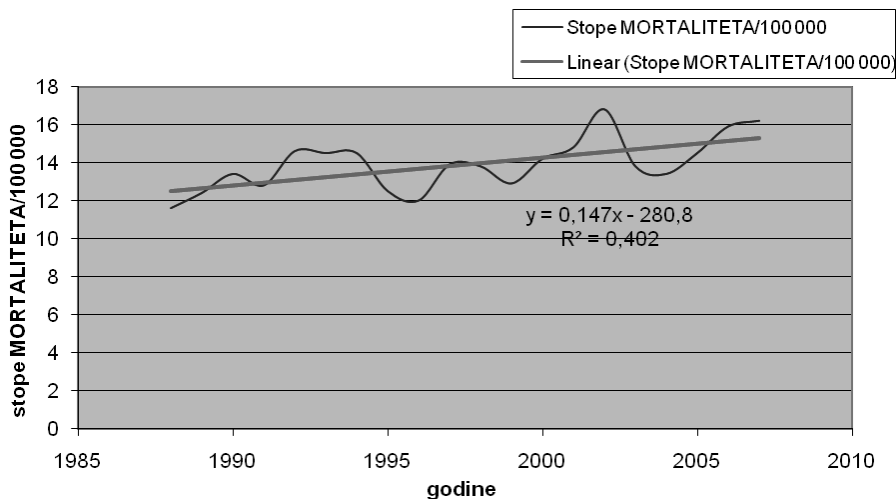
Grafikon 7. Procentualno učešće vodećih malignih bolesti u Vojvodini prema broju umrlih, 2011. godina (podaci preuzeti iz Registra za maligne neoplazme Vojvodine, IOV)



I za standardizovane stope mortaliteta važi da su vrednosti više u Vojvodini u odnosu na centralnu Srbiju, pri čemu je ta razlika čak izraženija kod mortaliteta u odnosu na incidenciju.

Trend stopa mortaliteta u Vojvodini u posmatranom dvadesetogodišnjem periodu pokazuje tendenciju porasta (grafikon br. 8).

Grafikon 8. Trend stope mortaliteta karcinoma grlića materice u Vojvodini, u periodu 1988–2007. (podaci preuzeti iz Registra za maligne neoplazme Vojvodine, IOV)



Analiza vrednosti kumulativnog rizika mortaliteta pokazuje da će, ukoliko godišnje u Vojvodini umire oko 150 žena, pri sadašnjoj strukturi stanovništva svaka stota žena do 74. godine umreti od malignog tumora grlića materice (20).

EPIDEMIOLOGIJA OSTALIH MALIGNIH TUMORA ČIJA SE ETIOPATOGENEZA POVEZUJE SA HPV

Karcinom anusa

U periodu 2002–2011. godišnje se u Vojvodini prosečno evidentira 19 novoobolelih. Odnos obolelih muškaraca prema obolelim ženama iznosio je 1,22 : 1,00. Standardizovana stopa incidencije u 2011. iznosila je 0,6/100.000 za muškarce, odnosno 0,3/100.000 za žene. Prosečno godišnje od navedene bolesti umre 14 osoba.

Karcinom vulve

U periodu 2002–2011. u Vojvodini se godišnje prosečno evidentira 35 novoobolelih pacijentkinja. Standardizovana stopa incidencije u 2011. iznosila je 2,1/100.000, odnosno standardizovana stopa mortaliteta 0,77/100.000. Prosečno godišnje od ove bolesti umire 21 žena.

Karcinom vagine

Tokom posmatranog desetogodišnjeg perioda u Vojvodini se godišnje prosečno evidentira 11 novoobolelih pacijentkinja. Standardizovana stopa incidencije u 2011. iznosila je 0,49/100.000, odnosno standardizovana stopa mortaliteta 0,37/100.000. Godišnje prosečno od navedene bolesti umre šest pacijentkinja.

Ostale lokalizacije

Od ostalih lokalizacija navodimo karcinom penisa (godišnje 11 novoobolelih i sedam umrlih), karcinom korena jezika (godišnje 17 novoobolelih i 13 umrlih), karcinom krajnika (godišnje 15 novoobolelih i 11 umrlih) i karcinomi usno-ždrelnog dela usta (godišnje 37 novoobolelih i 26 umrlih).

Literatura

1. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *J Infect Dis.* 2010 Dec 15; 202(12): 1789–1799.
2. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA. American Medical Association;* 2007 Mar 28; 297(8): 813–819.

3. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer*. 2009 Oct; 45(15): 2632–2639.
4. Ihekweazu C. Worldwide distribution of HPV types in women with normal cervical cytology and in women with cervical adenocarcinoma. *Euro Surveill*. 2006; 11(12): pii=2931.
5. Kovačević G, Milošević V, Hrnjaković-Cvjetković I, Petrović V, Stefan-Mikić S, Radovanov J, et al. Significance of molecular diagnostics in human papilloma virus (HPV) determination. *Arch Biol Sci*; 66(1): 51–56.
6. Kovačević G, Nikolić N, Jovanović-Galović A, Vuleta D, Patić A, Radovanov J, Hrnjaković-Cvjetković I, Milošević V. Frequency of twelve carcinogenic human papillomavirus types among women from South Backa region, Vojvodina, Serbia. *Turk J Med Sci* [in press] DOI: 10.3906/sag-1411-161.
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed 30. 04. 2015.
8. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R and Ferlay J, editors (2014) *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X* IARC Scientific Publication No. 164. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
9. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures – 1995. Atlanta: GA: American Cancer Society; 1995.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG committee opinion: committee on gynecologic practice. Washington: DC: ACOG; 1993.
11. Koplan J P. The national breast and cervical cancer early detection program. At a glance 1999. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1999.
12. Lawson H, Lee N, Thames S, et al. Cervical cancer screening among low-income women: results of a national screening program, 1991–1995. *Obstet Gynecol*. 1998; 92: 745–752.
13. Office for National Statistics. Cancer Statistics registrations: Registrations of cancer diagnosed in 2007, England. Series MB1 No. 38. 2010.
14. Scottish Health Statistics: ISD Scotland. 2010 Available from: <http://www.isdscotland.org/>
15. Welsh Cancer Intelligence and Surveillance Unit. Cancer registrations in Wales 2007. 2010 Available from: <http://www.wcisu.wales.nhs.uk/home>
16. Northern Ireland Cancer Registry. Cancer Registrations in Northern Ireland, 2007. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
17. Registar za maligne neoplazme Vojvodine. Sremska Kamenica: Zavod za epidemiologiju. Institut za onkologiju Vojvodine (nepublikovani podaci); 2011.
18. Incidencija i mortalitet u centralnoj Srbiji, 2011. Registar za rak Srbije, Institut za zaštitu zdravlja Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, Centar za kontrolu i prevenciju nezazrlih oboljenja, Beograd, 2011.
19. Nincic D, Mandic A, Dugandžija T, Zivaljevic M, Rajovic J, Vojnovic D. Linear trend analysis of patients with cervical cancer treated at the Institute of Oncology Vojvodina in 2001–2007, *Journal of BUON*, 2009; 14(4): 669–672.
20. Dugandžija T. Epidemiologija malignih tumora grlića materice, u: Mandić A, urednik. *Karcinom grlića materice*. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2015. U štampi.

2. FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK KARCINOMA GRLIĆA MATERICE

Mnogobrojni faktori se dovode u vezu sa nastankom karcinoma grlića materice. Ipak, revolucionarni preokret se desio otkrivanjem **uloge HPV-a u nastanku ove bolesti**. Interesantno je bilo zapažanje uočeno još sredinom XIX veka da cervikalni karcinom ne nastaje kod kaluđerica i žena *virgo intacta*, pa se došlo do zaključka da je ovo oboljenje povezano sa određenom seksualnom aktivnošću. Kasnije su brojne studije ukazivale na ovu povezanost.

Vremenom je dokazano da je nužan faktor u procesu karcinogeneze cervikalnog epitela humani papiloma virus – HPV koji se upravo i prenosi tokom seksualnog odnosa.

Hipotezu o povezanosti ovog virusa i karcinoma grlića materice postavio je Harald zur Hausen (H. zur Hausen), nemački lekar i mikrobiolog, 1974. godine. Osam godina kasnije dokazao je virus u izmenjenom epitelu grlića, a 2008. dobio je Nobelovu nagradu za svoje otkriće. Za ulogu HPV-a u onkogenezi znamo da je virus neophodan, ali ne i dovoljan etiološki faktor u procesu cervikalne neoplazije. Prisustvo HPV-DNK zapaža se u gotovo svim ćelijama karcinoma. Relativan rizik od nastanka tumora u odnosu na prisustvo virusa kreće se u rasponu 2,5–3, u zavisnosti od podtipa virusa. Neki autori navode prisustvo HPV-DNK u izmenjenim ćelijama u oko 90% slučajeva, dok drugi nalaze virus u gotovo svim slučajevima maligno izmenjene ćelije.

Vrlo je značajno naglasiti da se većina infekcija (preko 90%) manifestuje kao prolazna infekcija relativno kratkog veka (HPV-DNK negativizacija se dešava u periodu od osam meseci do 24 meseca). To znači da će većina žena steći ovu infekciju u jednom periodu svog života, ali da će kod većine njih ta infekcija proći bez ikakvih posledica. Za onkogenetski proces je od prvorazrednog značaja nastanak perzistentne infekcije.

Istovremeno prisustvo glandularnih i skvamoznih patoloških promena u više od 60% analiziranih slučajeva upućuje na zajedničku etiologiju, prvenstveno imajući u vidu ulogu HPV-a. Kao dominantan tip virusa kod adenocelularnog karcinoma *in situ* pojavljuje se HPV 18, za razliku od skvamoznog tipa tumora *in situ* gde je najčešći tip HPV 16. Prema Međunarodnoj agenciji za istraživanje raka, HPV je svrstan u prvu grupu karcinogena kod kojih postoji zadovoljavajući nivo dokaza o kancerogenosti kod ljudi.

Pored ovog karcinoma, HPV se povezuje i sa malignim oboljenjima vulve, vagine, penisa, anusa, orofarinksa i usne duplje (koren jezika, meko nepce, krajnici). Uloga za neke druge lokalizacija još je u fazi istraživanja i predmet intenzivnog izučavanja. Detaljna uloga HPV-a i onkogenetski mehanizam opisani su u posebnom poglavlju ove monografije.

Kastelsage i Munjoz (Castellsaguè; Muñoz) predložili su klasifikaciju faktora rizika za nastanak grlića materice:

- *spoljašnji ili egzogeni faktori* – pušenje duvana, cervikalna trauma, koinfekcije (HIV – humani imunodeficijentni virus i drugi seksualno prenosivi infektivni agensi, oralni kontraceptivi),
- *viralni kofaktori* – infekcija specifičnim tipovima, koinfekcija sa drugim tipovima HPV varijanti i njihove viralne integracije,
- *kofaktori kod samog domaćina, endogeni* – endogeni hormoni, genetski faktor kao humani leukocitni antigen i ostali domaći faktori povezani s imunološkim odgovorom domaćina.

Iako se termin *preranog stupanja u seksualne odnose* različito tumači, ipak se najčešće pod ovom činjenicom krije podatak o uzrastu stupanja u prvi seksualni odnos pre 16. godine života. Tako žene koje su prvi polni odnos imale u dobi mlađoj od 20 godina imaju relativan rizik od nastanka CIS-a (*carcinoma in situ*) 2,5 puta veći od onih koje su sa seksualnim životom počele nakon 20. godine. Prema drugim autorima navodi se da je, ukoliko je prvi odnos pre 17. ili 18. godine, relativni rizik 2–3 puta veći u poređenju s onima koje započinju seksualnu aktivnost nakon navedenih godina. Konačno, kod započinjanja seksualnog života pre 16. godine starosti relativni rizik iznosi čak 16. Dakle, ranim stupanjem u seksualne odnose žene se izlažu znatno većem riziku za nastanak malignih promena na grliću materice. Pretpostavka je da je cervikalna transformaciona zona izrazito osetljiva na infekciju između perioda menarhe i šesnaeste godine života. Svakako treba sugerisati odlaganje stupanja u prvi seksualni odnos pre 16. godine života.

Povezanost između *broja seksualnih partnera* i cervikalne neoplazije konzistentno se pojavljuje u većem broju radova. Žene koje su imale polni odnos sa tri do pet partnera imaju osam puta veći rizik da obole, u poređenju s onima koje su u monogamnim odnosima. To se dovodi u vezu sa činjenicom da sa većim brojem partnera raste mogućnost inficiranja HPV-om, posebno visoko onkogenim tipovima. U novije vreme prisutna je tendencija da se prosečan broj seksualnih partnera tokom života povećava.

Žene čiji su muževi ili *partneri promiskuitetni* ili su imali polne odnose sa ženama obolelim od karcinoma grlića materice, takođe češće obolevaju. Studija sprovedena u Indokini pokazuje povećan rizik obolevanja žena čiji su muževi imali nezaštićene polne odnose sa prostitutkama. Monogamne supruge muškaraca koji su pre i tokom braka imali odnose sa više drugih žena, imaju relativan rizik od 6,9.

Seksualni odnos bez korišćenja zaštite od infekcije – kondom takođe je faktor rizika za nastanak bolesti, iako treba istaći da se korišćenjem kondoma ne obezbeđuje potpuna zaštita jer je prenos virusa moguć i kontaktom anogenitalnih područja, tj. područja izvan zaštićene površine. Uz korišćenje barijerne kontracepcije, relativan

rizik iznosi 0,6. Upotrebu zaštite treba svakako propagirati zbog višestrukog protektivnog učinka, uključujući i efekat zaštite od HPV infekcije.

Uloga *imunosupresije* u procesu onkogeneze poticane HPV-om takođe je značajna. Tako je CIS 14 puta češći kod žena sa transplantiranim bubregom. Rizik od HPV pozitivnosti, kao i perzistentne infekcije, povećan je kod žena koje su HIV pozitivne. Tako je perzistencija 1,9 puta veća ukoliko obolela osoba ima nivo CD4 + ćelija ispod 200 ćelija/ μ L. Topografska distribucija HIV infekcije u svetu se, u velikoj meri, preklapa sa distribucijom karcinoma grlića materice, što može dodatno pogoršati ionako lošu onkoepidemiološku situaciju u navedenim delovima sveta. HIV pozitivne osobe imaju češće višestruke infekcije HPV-om. Neka imunološka oboljenja, kao što je sistemski eritematozni lupus, pokazuju pozitivnu povezanost sa nastankom cervikalnog karcinoma. Sve navedeno ukazuje na vrlo značajnu ulogu imunološkog aparata u određivanju sudbine susreta ljudskog organizma sa HPV.

Uloga *pušenja duvana* u razvoju karcinoma grlića materice datira od kraja sedamdesetih godina prošlog veka, a dobila je na značaju u prvoj dekadi novog milenijuma. Dokazana je pozitivna korelacija između pušenja i nastanka karcinoma grlića materice, i ona je, kao i kod većine ostalih karcinoma koji se dovode u vezu sa pušenjem, zavisna od doze, kao i od dužine pušačkog staža. Registrovano je i prisustvo N-nitrozamina u cervikalnoj sluznici aktivnih i pasivnih pušača, a postoje izveštaji o smanjivanju cervikalnih lezija sa prestankom pušenja. Studije ukazuju na sinergistički efekat između pušenja i HPV 16 infekcije u nastajanju CIS-a, koji se odigrava deceniju pre detekcije CIS-a. Posmatrajući faktore rizika za nastanak karcinoma grlića materice za skvamocelularni karcinom i adenokarcinom, uočava se visok stepen saglasnosti izuzev za faktor rizika pušenja. Naime pušenje jeste faktor rizika za skvamocelularni karcinom, ali ne povećava rizik za adenokarcinom. Ovo je potvrđeno pregledom 23 epidemiološke studije kod kojih je zajednički zaključak takođe izostanak povezanosti pušenja i adenokarcinoma. Pasivno pušenje takođe predstavlja rizik. Konačno, pušenje se smatra nezavisnim faktorom rizika za nastanak cervikalnog karcinoma, što svakako ne treba mešati sa terminom nužni faktor. Naime nužni faktor je uvek nezavisan, ali nezavisan faktor ne mora biti i nužan.

Iako su u prošlosti brojni *infektivni agensi* bili dovođeni u vezu sa nastankom karcinoma grlića materice, njihova uloga u onkogenezi ovog malignog tumora *nije dokazana*. Danas se, izuzev HPV-a, kao mogući etiološki faktori navode još i *Herpes simplex* virus tip 2 (HSV-2) i *Chlamydia trachomatis*. Uloga HSV-2, kao nezavisnog faktora karcinogeneze, za ovaj tip malignog tumora nije uočena, i to je prikazano u više studija. Uloga *Trichomonas vaginalis* i *Cytomegalo* virusa danas se gotovo više i ne spominje. *Chlamydia trachomatis* se obično povezuje sa skvamocelularnim karcinomom (uglavnom bez utvrđene serotipske specifikacije), a studije ukazuju da bi njena uloga mogla biti HPV kofaktor. Zaključak je da, osim HPV-a i eventualno *Chlamydie trachomatis*, ostale infekcije polno prenosivim mikroorganizmima predstavljaju pre obeležje seksualnog ponašanja žene ili njenih partnera nego nezavisne faktore rizika.

Prema nekim studijama, *upotreba kombinovanih hormonskih kontraceptiva* (KHK) u periodu dužem od pet godina povećava rizik dva do tri puta od nastanka karcinoma.

Rizik se češće povezuje sa nastankom glandularnih lezija. Tumačenje rezultata otežava činjenica da postoji izrazita heterogenost između posmatranih studija, odnosno prisustvo faktora pristrasnosti i pridruženog efekta. Ovo se može objasniti i time što korisnice KHK ne upotrebljavaju kondom sa novim partnerima, te imaju veći broj partnera i veću mogućnost zaražavanja HPV infekcijom. Takođe, današnja KHK ima drugačiji sastav, pa ovo zahteva oprez u tumačenju. Generalno, prema jednoj većoj studiji, korisnice KHK duže žive (manja incidencija karcinoma jajnika i endometrijuma za 50%, kolorektalnog karcinoma za 30%, horio-karcinoma za preko 90%, manje anemije i sledstvenih posledica, efikasna zaštita od neželjene trudnoće, abortusa i mogućih komplikacija itd.).

Za *hormonsku supstitucionu terapiju* nije utvrđena korelacija sa nastankom cervikalnog karcinoma. To potvrđuje većina studija, pa tako istraživači nalaze vezu sa meningeomom, rakom dojke, ali ne i karcinomom grlića materice.

Veliki broj porođaja takođe se navodi kao faktor rizika, pa tako pet porođaja trostruko povećavaju rizik spram nulipara. U tumačenju ovog, ali i drugih faktora rizika, treba uzeti u obzir postojanje zbunjujućeg (konfaunding) faktora. Pored broja trudnoća, rana prva trudnoća takođe povećava rizik od nastanka karcinoma grlića materice. Interesantno je da nije ustanovljena povezanost između broja trudnoća i rane prve trudnoće sa jedne strane, i HPV pozitivne infekcije sa druge strane. Uloga reproduktivnih faktora, kao i uzimanje oralnih kontraceptivnih sredstava u dužem periodu povezuju se sa tranzicijom od HPV infekcije ka neoplastičnoj cervikalnoj leziji, odnosno od perzistentne infekcije ka karcinomu.

Oslabljeni domaćinski imunološki odgovor i nastanak perzistentne HPV infekcije utvrđen je kod *žena preko 45 godina života*. U periodu menopauze i izvesno vreme posle nje zabeležen je porast prevalencije HPV infekcije kod žena, što se pokušava objasniti promenama u hormonskom i imunološkom sistemu organizma.

Danas se smatra da je uloga faktora *ishrane* minimalna. Ipak, prema nekim meta-analizama, unos vitamina A i nivo ovog vitamina u krvi inverzno korelira sa rizikom za nastanak cervikalnog karcinoma. Gojaznost potencijalno povećava incidenciju cervikalnog karcinoma, prevashodno na glandularne forme bolesti, a možda utiče i na smanjenje komplijanse skrining programa. Prema vodećoj svetskoj instituciji koja se bavi uticajem ishrane na nastanak karcinoma, postoji limitiran nivo dokaza da bi šargarepa mogla imati antikancerogenu ulogu za ovu vrstu tumora. Uloga vitamina B12 i folne kiseline, odnosno polimorfizam gena metilen-tetrahidrofolat reduktaze (MTHFR) nije u potpunosti razjašnjena. Može se zaključiti da ishrana kao i fizička aktivnost imaju izrazito ograničeni uticaj kao faktori rizika na cervikalni karcinom.

Za *ostale faktore rizika* treba navesti sledeće:

Eliminacijom iz upotrebe dietilstilbestrola (DES) tokom trudnoće gubi na značaju i njegov doprinos, odnosno navodi se kao faktor rizika samo kao spomen na prošla vremena kada je i korišćen.

Uloga socioekonomskog položaja je pod jakim uticajem konfaunding faktora i tako je treba i tumačiti. To znači da socioekonomski položaj podrazumeva čitav

niz drugih faktora rizika sa kojima je na određen način povezan – npr. lošiji socio-ekonomski položaj i ranija dob stupanja u prvi seksualni odnos su u proporcionalnom odnosu.

Cirkumcizija, iako jedno vreme zaboravljen faktor rizika, odskoro se ponovo navodi u literaturi. Danas se smatra da cirkumcizija ima pozitivnu ulogu u sprečavanju brojnih seksualno prenosivih infekcija uključujući hlamidiju i HPV. Takođe, protektivno deluje na nastanak malignih tumora prostate i cervikalnog karcinoma. Stoga neki autori, na bazi ubedljivih epidemioloških i bioloških potvrda, preporučuju cirkumciziju kao rutinsku preventivnu meru koju bi trebalo da podrže svi zdravstveni radnici.

Verovatnoća nastanka tumora povećava se s prisustvom karcinoma grlića materice u porodici (oko 1,5 veći rizik ako je prvostepena rođaka).

Etničke razlike se po pravilu gube izmenom načina života (primer Jevrejki ili Amiša). Rasne razlike između bele i crne rase u incidenciji karcinoma grlića materice odraz su veće prevalencije gotovo svih faktora rizika u populaciji crne rase.

Brojni geni i njihove varijacije smatraju se značajnim za cervikalni karcinom:

1. Gen TSCOT, smešten u regionu 9q32, produkuje proteine uključene u procese virusne infekcije, imunološkog odgovora i tumorske supresije. Pretpostavlja se da polimorfizam ovog lokusa ima značaja za nastanak cervikalnog karcinoma.
2. HOX geni, koji su smešteni na četiri hromozoma, produkuju proteine koji imaju značajnu ulogu u regulaciji genske ekspresije. Aktivnost ovih gena uočena je u više tumora, a za cervikalni karcinom od posebnog značaja smatraju se HOXB4 gen i SIX1 gen.
3. Veza između polimorfizma TP53 kodona 72 (lokus 17p13) koji produkuje protein p53 i cervikalnog karcinoma, opovrgnuta je metaanalizom iz 2009. godine.
4. Glutation S-transferaza (GST) jeste enzim čija je uloga u nastanku cervikalnog karcinoma razmatrana u više studija i objedinjeno prikazana u metaanalizama. Ovaj enzim ima ulogu u drugoj fazi metabolizma, pa mu se pripisuje zaštitna uloga od kancerogena katalitičkim procesom, a ima ulogu i u apoptozi. Tako je utvrđeno da je nulti genotip GSTM1 povezan sa nastankom cervikalnog karcinoma, tj. da predstavlja značajan faktor rizika.
5. Citokin tumor nekrozirajući faktor α (TNF α), kao što je poznato, uključen je u zapaljenske, imunitetne i događaje u vezi sa ćelijskom organizacijom. Ispitivanja su pokazala ulogu polimorfizma gena za TNF α . Prisustvo njegove homozigotne varijante -308AA značajno povećava rizik nastanka cervikalnog karcinoma. Druga najpoznatija varijanta -238GA/AA pak značajno smanjuje ovaj rizik.
6. Polimorfizam gena CYP1A1 mogao bi imati ulogu u nastanku karcinoma grlića materice. Produkt ovog gena, protein citohrom P4501A1 uključen je u metabolizam prve faze. Tako se metabolišu policiklični aromatski ugljovodonici kao što je benzopiren, pri čemu nastaju kancerogeni epoksidi. Dakle, povećana aktivnost daje i povišen rizik. Msp1 polimorfizam i Ile462Val polimorfizam povezani su sa povećanim cervikalnim kancer rizikom, a pogotovo je interesantna ova interakcija kod pušača.

Uloga mitohondrijalnih gena, potom gena za *Toll like* receptore, HLA lokusi, geni za faktore rasta i brojni drugi geni su predmet interesovanja istraživača i utvrđivanja njihove povezanosti sa nastankom malignih tumora grlića materice dokaže se ili opovrgnuti u budućnosti.

Izostanak redovnih citoloških kontrola (Papanikolau – papa-test), logično, povećava rizik da se promene na grliću ne otkriju na vreme, te da zato pređu u fazu maligniteta.

O eventualnoj protektivnoj ulozi ciklooksigenaze 2 (COX-2) u nastanku karcinoma grlića materice očekuju se precizniji odgovori u budućnosti.

Treba ponoviti da iako istraživači navode ili su navodili veoma veliki broj faktora rizika, *jedini nužan faktor za nastanak karcinoma grlića materice jeste virus HPV* i većina drugih faktora na određen način može se svesti na akceleraciju uloge HPV-a, tačnije rečeno – njegovih onkogenih tipova. Takođe, učestalo prisustvo virusa u mlađoj životnoj dobi, koje se u najvećoj meri završava bez zdravstvenih posledica, sugeriše postojanje drugih neophodnih faktora za nastanak karcinoma, pri čemu je pogotovo zanimljiva uloga imunološkog sistema i genetskog sklopa jedinke.

Za budućnost, dakle, preostaje precizna identifikacija imunoloških i genetskih mehanizama povezanih s ovim virusno neoplastičnim procesom, kao i intenzivni napor celokupnog društva u pravcu angažmana primarne i sekundarne prevencije.

Literatura

1. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New Engl J Med*. 2003; 384: 518–526.
2. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002; 55: 244–256.
3. Ferdous J, Islam S, Marzen T. Attitude and practice of cervical cancer screening among the women of Bangladesh. *Mymensingh Med J*. 2014 Oct; 23(4): 695–702.
4. D'Souza G, Gross ND, Pai SI, Haddad R, Anderson KS, Rajan S, Gerber J, Gillison ML, Posner MR. Oral human papillomavirus (HPV) infection in HPV-positive patients with oropharyngeal cancer and their partners. *J Clin Oncol*. 2014 Aug 10; 32(23): 2408–2415.
5. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Cervical cancer screening. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2005, 38.
6. Hamzi Abdul Raub S, Isa NM, Zailani HA, Omar B, Abdullah MF, Mohd Amin WA, Noor RM, Ayub MC, Abidin Z, Kassim F, Vicknesh V, Zakaria Z, Kamaluddin MA, Tan GC, Syed Husain SN. Distribution of HPV genotypes in cervical cancer in multi-ethnic Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(2): 651–656.
7. Melo VH, Guimaraes MD, Rocha GM, Araujo AC, Carmo RA, Grinsztejn B, Pilotto JH, Palefsky JM. Prevalence and risk factors associated with anal intraepithelial neoplasia among HIV-positive men in Brazil. *J Low Genit Tract Dis*. 2014 Apr; 18(2): 128–135.
8. Thomas DB, Ray RM, Kuypers J. Human papillomaviruses and cervical cancer in Bangkok. III. The role of husbands and commercial sex workers. *Am J Epidemiol*. 2001; 153(8): 740–748.
9. Clifford GM, Goncalves MA, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta analysis. *AIDS*. 2006; 20(18): 2337–2344.

10. Liu H, Ding Q, Yang K, Zhang T, Li T, Wu G. Meta analysis of systematic lupus erythematosus and the risk of cervical neoplasia. *Rheumatology*. 2011; 50(2): 343–348.
11. Haverkos HW, Soon G, Steckley SL, Pickworth W. Cigarette smoking and cervical cancer: a meta-analysis. *Biomed Pharmacother*. 2003; 57(2): 67–77.
12. Gadducci A, Barsotti C, Cosio S, Domenici L, Riccardo Genazzani A. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. *Gynecol Endocrinol*. 2011; 27(8): 597–604.
13. Donders GG, Depuydt CE, Bogers JP, Vereecken AJ. Association of *Trichomonas vaginalis* and cytological abnormalities of the cervix in low risk women. *PLoS One*. 2013 Dec 30; 8(12).
14. Gunnell A S, Tran T N, Torrang A, et al. Synergy between Cigarette Smoking and Human Papillomavirus Type 16 in Cervical Cancer In Situ Development. 2006; *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(11): 1–7.
15. Berrington de Gonzalez A. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8 097 women with squamous cell carcinoma and 1 374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2007; 120 (4): 885–891.
16. Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2004; 90 (9): 1787–1791.
17. Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzales A, Colin D, Franceschi S, Goodill A et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13 541 women with carcinoma of the cervix and 23 017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int j Cancer*. 2006; 118(6): 1481–1495.
18. Madeleine MM, Antilla T, Schwartz SM, et al. Risk of cervical cancer associated with *Chlamydia trachomatis* antibodies by histology, HPV type and HPV cofactors. *Int J Cancer*. 2007; 120(3): 650–655.
19. Moreno V, Bosch FX, Munoz N. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: The IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002; 359: 1085–1092.
20. Schmeink CE, Lenselink CH, Bekkers RL. Use of oral contraceptives and increased risk of cervical cancer. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2008; 152(31): 1717–1718.
21. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16 563 women with cervical carcinoma and 33 542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2006; 119(5): 1108–1124.
22. Moodley J. Combined oral contraceptives and cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004; 16(1): 27–29.
23. Garcia-Pineros AJ, Hildesheim A, Herrero R, et al. Persistent human papillomavirus infection is associated with a generalized decrease in immune responsiveness in older women. *Cancer Res*. 2006; 66(22): 11070–11076.
24. Zhang X, Dai B, Zhang B, Wang Z. Vitamin A and risk of cervical cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2012; 124(2): 366–373.
25. WCRF) World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global Perspective*. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 2007.

26. Morris BJ. Why circumcision is a biomedical imperative for the 21(st) century. *Bioessays*. 2007; 29(11): 1147–1158.
27. Barba de la Rosa AP, Briones Cercero E, Lugo Melchor O, De Leon Rodriguez A, Santos L, Castelo Ruelas C et al. Hox B4 as potencial marker of non differentiated cells in human cervical cancer cells. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012; 138(2): 293–300.
28. Zheng XH, Liang PH, Guo JX, Zheng YR, Han J, Yu LL et al. Expression and clinical implications of homeobox gene Six1 in cervical cancer cell lines and cervical epithelial tissues. *Int J Gynecol Cancer*. 2010, 20(9): 1587–1592.
29. Lopez R, Garrido E, Pina P, et al. HOXB homeobox gene expression in cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2006; 16: 329.
30. Klug SJ, Rensing M, Koenig J, Abba MC, Agorastos T, Brenna SM et al. TP53 codon 72 polymorphism and cervical cancer: A pooled analysis of individual data from 49 studies. *Lancet Oncol*. 2009; 10(8): 772–784.
31. Liu Y, Xu LZ. Meta analysis of association between GSTM1 gene polymorphism and cervical cancer. *Asian Pac j Trop Med*. 2012; 5(6): 480–484.
32. Liu L, Yang X, Chen X, Kan T, Shen Y, Chen Z et al. Association between TNF- α polymorphisms and cervical cancer risk: a meta analysis. *Mol Biol Rep*. 2012; 39(3): 2683–2688.
33. Sergentanis TN, Economopoulos KP, Choussein S, Vlahos NF. Cytochrome P4501A1 (CYP1A1) gene polymorphisms and cervical cancer risk: a meta analysis. *Mol Biol Rep*. 2012; 39 (6): 6647–6654.
34. Castellsague X, Diaz M, Vaccarella S, de Sanjose S, Munoz N, Herrero R et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2011; 12(11): 1023–1031.
35. Dugandžija T. Stavovi žena o faktorima rizika odgovornim za nastanak karcinoma grlića materice. (disertacija). Medicinski fakultet: Novi Sad, 2011.
36. Dugandžija T. Faktori rizika za nastanak karcinoma grlića materice, u: Mandić A, urednik. *Karcinom grlića materice*. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2015. U štampi.

3. ETIOPATOGENEZA I KLINIČKE MANIFESTACIJE HPV INFEKCIJA

HUMANI PAPILOMA VIRUSI – HPV

Etiologija karcinoma grlića materice dugo vremena bila je enigma. Sredinom šezdesetih godina prošlog veka posumnjalo se da je nastanak karcinoma grlića povezan sa virusnom infekcijom, jer su naučnici uočili prisustvo koilocita unutar epitela tkiva sa znacima blage displazije grlića materice kao i kod kondilomatoznih lezija.

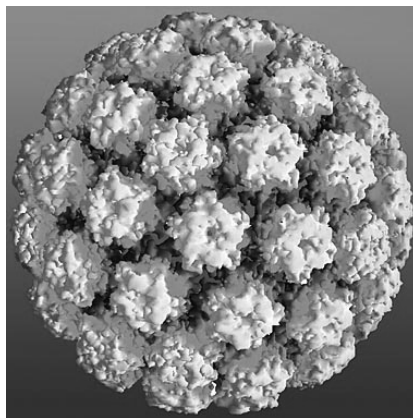
Profesor dr Harald zur Hausen, nemački virusolog koji se bavio proučavanjem onkovirusa, objavio je 1976. godine hipotezu da je HPV (humani papiloma virus) glavni uzročnik nastanka karcinoma grlića materice i donjeg genitalnog trakta. On je u ćelijama raka grlića materice 1983. i 1984. otkrio genom HPV 16 i HPV 18, a potom je zajedno sa svojim timom prvi klonirao HPV 16. Dobio je 2008. Nobelovu nagradu za ovo otkriće.

Na osnovu brojnih studija koje nesumnjivo povezuju karcinom grlića materice – ali i ostalih delova donjeg genitalnog sistema – sa HPV-om, Internacionalna agencija za istraživanje karcinoma (IARC) humani papiloma virus definisala je kao karcinogeni agens.

Više od 99% karcinoma grlića materice sadrži jedan ili više genotipova HPV-a. U 50–60% slučajeva raka grlića detektovan je HPV tip 16, a u ostalih 10–20% HPV tip 18. Ne sme se zanemariti ni povezanost ovih tipova virusa sa drugim karcinomima, kao što su karcinom vulve, vagine, analne regije, orofarinksa, penisa.

Humani papiloma virus predstavlja kružnu dvolančanu DNA koja pripada porodici *Papillomaviridae* (lat. *papilla* – bradavica, *oma* – tumor) (slika 1).

- Veličina im je oko 55 nm.
- Virusi su **ikozaedarne simetrije**. Proteinski omotač ili kapsid sastoji se od 72 kapsomere.
- Unutar kapsida je genom virusa, koji čini jedan molekul cirkularne dvolančane DNK sa oko 7.900 baznih parova.



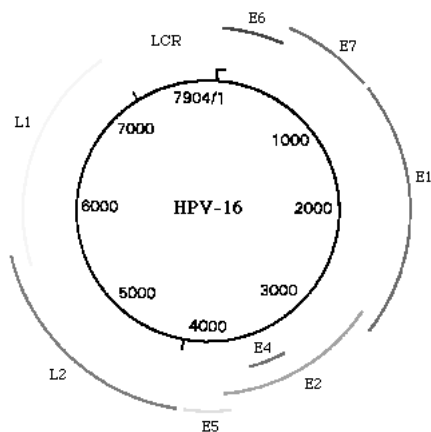
Slika 1. Shematski prikaz HPV virusa

- Relativna molekulska masa genoma je od tri do pet miliona daltona.
- Nemaju spoljašnji omotač i zbog toga su relativno otporni na toplotu, kiseline, etar, 70-procentni etanol i organske rastvarače.

Za različite tipove HPV-a organizacija genoma je ista. Genom je podeljen na **rani region** sa oko 4.500 baznih parova, **kasni** sa 2.500 baznih parova i **regulatorni region** sa oko 1.000 baznih parova.

Genom virusa:

- geni kontrolne regije,
- strukturalni geni L (L1 i L2), koji kodiraju proteinski zaštitni omotač oko DNA,
- nestrukturalni, rani geni (engl. *E-early genes*, E1–E7) koji kodiraju proteine uključene u regulaciju replikacije virusa, kontrolnu ekspresiju gena i interakcije sa staničnim proteinima domaćina (shema 1).



Shema 1. Genomska struktura HPV 16

U ranoj fazi životnog ciklusa virusa postoji ekspresija proteina E1–E7 koji su odgovorni za virusnu patogenost, dok su proteini čija ekspresija postoji u kasnoj fazi – L1 i L2, strukturalni proteini koji obezbeđuju sazrevanje viriona. U ovoj grupi najvažniju ulogu imaju proteini E5, E6 i E7, koji su najznačajniji za replikaciju i formiranje zrelih virusa.

Virusni proteini:

E1 protein – neophodan za virusnu DNA replikaciju.

E2 protein – glavni regulator virusne genske transkripcije, uključen u virusnu DNA replikaciju.

E4 protein – učestvuje u kasnoj fazi virusnog ciklusa, indukuje stagniranje u G2 fazi; veruje se da učestvuje u sazrevanju virusa i njegovom oslobađanju.

E5 protein – stimuliše ćelijsku proliferaciju, aktivira receptore za faktore rasta i druge kinaze, inhibira apoptozu i ekspresiju MHC kl. I na površini ćelije. E5 protein igra važnu ulogu u ranoj fazi sazrevanja virusa, dok se ekspresija u maligno izmenjenoj ćeliji gubi u poređenju s ekspresijom proteina E6 i E7, koja postoji tokom infekcije i maligne progresije.

E6 protein – indukuje DNA sintezu, inhibira ćelijsku proliferaciju, interaktivan je sa četiri klase ćelijskih proteina: transkriptivnim koaktivatorima, proteinima uključenim u motilitet i polaritet, tumor-supresorima i induktorima apoptoze (prvenstveno p53 i DNA replikanti i faktori obnavljanja oštećene DNA).

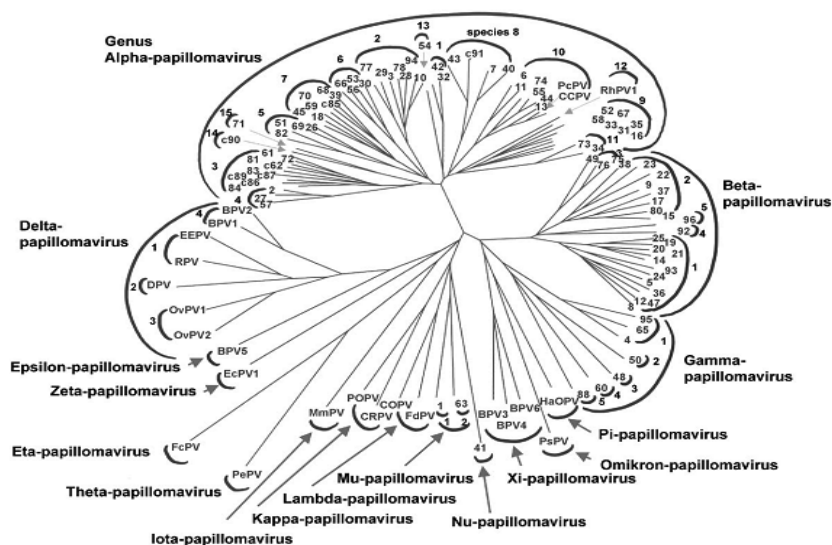
E7 protein – stimuliše neplaniranu ćelijsku proliferaciju, aktivira pozitivne i inhibira negativne regulatore ćelijskog ciklusa, kao i tumor-supresore (prvenstveno p105Rb), destabilizuje centrozome i uzrokuje mitotske defekte.

L1 protein – glavni (engl. *major*) virusni strukturalni protein, sudejstvuje sa L2 i ćelijskim receptorima.

L2 protein – manji (engl. *minor*) virusni strukturalni protein, sudejstvuje sa DNA i ćelijskim receptorima; veruje se da učestvuje u sazrevanju viriona.

Humani papiloma virusi su specifični za vrstu i tkivo. Postoji više od 100 genotipova HPV-a, od kojih oko 40 inficira anogenitalnu regiju, a 16 je visokokarcinogeno (shema 2).

Shema 2. Filogenetsko stablo sekvenci od 118 papiloma virus tipova (ref. 5; de Villiers EM, 2004)



Taksonomija papiloma virusa:

Genus. Definisano je iz grčkih slova; primer *Alpha-papiloma* virus. Trenutno postoji 16 genusa. Za nas je najznačajniji *Alpha-papiloma* virus, koji sadrži sve HPV tipove, povezan sa mukoznim i genitalnim lezijama.

Species. Definisano je brojevima; primer: Humani papiloma virus 6.

Tipovi. Definisani su alfanumeričkim karakterima; primer: Humani papiloma virus tip 16. Do sada je definisano više od 100 tipova. Prvi papiloma virus je izolovan 1970. godine. Strukturni L1 je najkonzerviraniji gen papiloma virusa i zbog toga se on uzima kao definicija novih tipova u poslednjih nekoliko godina. Novi tip se definiše kad je L1 sekvenca različita u više od 10% od najbližeg poznatog tipa. Novi tip HPV-a se definiše nakon izolacije i karakterizacije kompletnog genoma.

Podtipovi. Definišu se ako postoji razlika između 2% i 10%.

Varijante. Razlika manja od 2% definiše varijante.

Na osnovu malignog potencijala, genitalni HPV genotipovi mogu se podeliti na (tabela 5):

- **niskorizične** i
- **visokorizične**.

Tabela 5. Genitalni HPV genotipovi prema malignom potencijalu

Maligni potencijal	Niskorizični	Visokorizični
HPV genotipovi	6, 11 , 34, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 67, 70, 71, 72, 73, 81, 83, 84	16, 18 , 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68

U 90% anogenitalnih bradavica pronađeni su HPV 6 i 11, dok su u cervikalnom karcinomu najčešće zastupljeni HPV 16 i 18 oko 70%. U 18% cervikalnih karcinoma zastupljeni su HPV tipovi 31, 33, 35, 45, 52 i 58 (Tabela 6).

Tabela 6. Prevalencija HPV genotipova visokog rizika u karcinomu grlića materice u svetu

Genotip	Prevalencija (%)
HPV 16	59
HPV 18	21
HPV 45	9
HPV 31	7
HPV 33	3
Ukupno	~ 99

INFEKCIJA HUMANIM PAPILOMA VIRUSOM

Infekcija humanim papiloma virusom danas je najčešći tip seksualno prenosive bolesti. Infekcija predstavlja početak mogućeg razvoja promena na donjem genitalnom sistemu žena, koji možemo podeliti u četiri faze:

- a) HPV transmisija,
- b) Akutna HPV infekcija (tranzitorna),
- c) Perzistentna infekcija,
- d) Razvoj prekanceroznih lezija i karcinoma.

HPV virusi su toliko rasprostranjeni da većina seksualno aktivnih osoba (oko 80%) biva nekada u životu zaražena HPV infekcijom. Vrh infekcije je u starosnoj grupi od 20. do 25. godine i opada sa godinama. Prevalencija prekanceroznih lezija razvija

se desetak godina kasnije. Vrh prevalencije razvoja invazivnog karcinoma javlja se između 40. i 50. godine života.

Kada dođe do infekcije onkogenim HPV-om, postoji čitav niz celularnih i molekularnih događaja koji prolaze kroz različite stepene displazije u dužem periodu. Infekcija se razvija vrlo brzo nakon seksualnog odnosa sa partnerom – nosiocem HPV-a, ali se progresija infekcije do cervikalnog karcinoma meri godinama. U najvećem broju slučajeva, preko 80% primarnih tzv. **incidentnih (tranzitornih) infekcija** spontano se povlači unutar godinu dana bez tretmana. U četvorogodišnjoj prospektivnoj studiji koja je obuhvatila 1.203 žene između 16 i 23 godina starosti bez istorije suspektog citološkog nalaza oko 93% tranzitorne infekcije HPV-om 16 i 18 spontano se povuklo unutar 36 meseci.

Tzv. **perzistentne infekcije** HPV-om traju duže, te se HPV-DNA može detektovati i kasnije. Perzistentna HPV infekcija se pokazala učestalijom kod žena 50 godina starosti i starijih, koju su prikazali Plamer (M. Plummer) i saradnici u praćenju pacijentkinja sa ASCUS-om i LSIL-om, u odnosu na grupu žena od 20 godina i mlađe koje su praćene tokom 24 meseca, (odds. ratio, 1.47 [CI, 1.11 to 1.94]) (17). Isti autori su zaključili da će 2/3 infekcija koje traju duže od 18 meseci i dalje perzistirati i HPV će se detektovati za šest meseci, tj. za 24 meseca.

U Engleskoj studiji koja je obuhvatila kohortu od 1.075 žena između 15 i 19 godina s urednim citološkim brisom i negativnim HPV brisom na visokoonkogene viruse za vreme srednjeg vremena praćenja od 29 meseca, 26% žena je postalo pozitivno na šest tipova visokoonkogenih. U daljem praćenju ove grupe žena, kumulativni rizik za citološku abnormalnost unutar tri godine bio je 28% (95% CI, 25% to 32%). Srednje vreme detekcije prve citološke abnormalnosti bilo je 8,7 meseci. U ovoj kohorti, 28 žena (2,6%) razvilo je CIN 2 (1,3%) ili CIN 3 (1,3%) u srednjem vremenu praćenja od 36 meseci.

Bitno je istaći mogućnost reinfekcije tokom života ili infekcije novim tipovima virusa!

Većina HPV infekcija je prolazna i nestaje spontano u roku od dve godine, a petogodišnja stopa spontane eliminacije HPV-a jeste 92%.

Ove perzistentne infekcije u korporaciji sa drugim faktorima rizika predstavljaju rizik za razvoj displastičnih promena na grliću materice. Jasno da će kod žena inficiranih visokorizičnim tipom virusa postojati veći rizik od razvoja težih displastičnih promena, odnosno karcinoma.

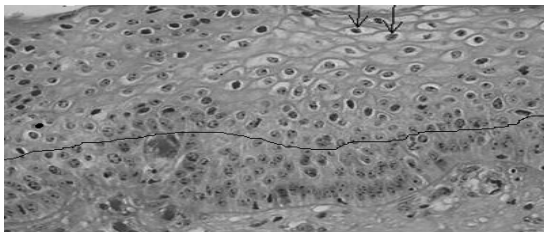
Boš (Bosch) i saradnici su u svojoj studiji prikazali da se blage abnormalnosti epitela cerviksa najčešće javljaju u dobnoj grupi između 20. i 30. godine. Između 30. i 40. godine razvijaju se srednje teške displazije i karcinom *in situ*, dok je u dobnoj grupi od 40. do 60. godine češće prisutan invazivni karcinom.

Prekancerozne lezije grlića materice (engl. *Cervical Intraepithelial Neoplasia* – CIN) histološki su klasifikovane u:

- cervikalne intraepitelne neoplazije blagog stepena (CIN 1),
- cervikalne intraepitelne neoplazije srednjeg stepena (CIN 2),
- cervikalne intraepitelne neoplazije teškog stepena (CIN 3).

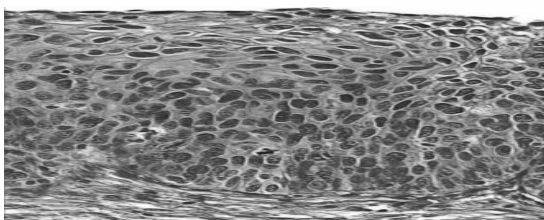
Klasifikacija se zasniva na proširenosti ćelijske abnormalnosti unutar pločasto-slojevitog epitela:

- **Cervikalne intraepitelne neoplazije blagog stepena (CIN 1)** (slika 2)



Slika 2. Displastične promene u donjoj trećini epitela. Strelice ukazuju na koilocite u gornjim segmentima

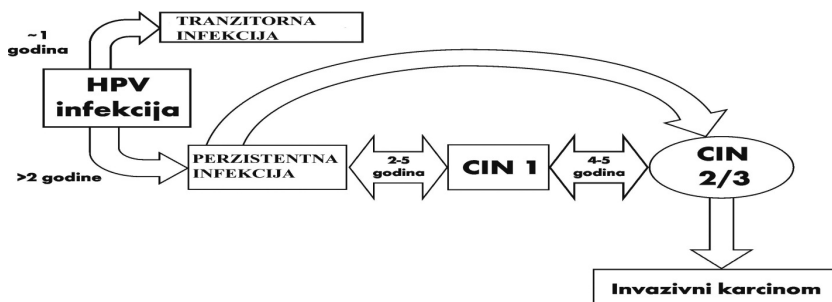
- **Cervikalne intraepitelne neoplazije srednjeg stepena (CIN 3)** (slika 3)



Slika 3. Displastične promene u čitavom epitelu

CIN 1 promene se uglavnom dijagnostikuju kod mlađe ženske populacije, sa visokom incidencijom spontane kliničke regresije (60–70%), dok oko 10% može da progredira u CIN 2 ili 3. Takođe CIN 2 može spontano da regredira, ali postoji rizik od progresije u težu displaziju ili karcinom (22% CIN 2 promena može da pređe u CIN 3). CIN 3 u većoj meri može da persistira ili da progredira u karcinom – 12% (shema. 3).

Shema 3. Prikaz razvoja prekanceroznih i kanceroznih lezija grla materice nakon HPV infekcije (ref. 9, Mandić A; 2007)



Sagledavanjem toka razvoja prekanceroznih lezija i primenom nove citološke Bethesda klasifikacije revidirane 2001, intraepitelne lezije su devedesetih godina podeljene u dve grupe sa aspekta prognoze evolucije bolesti i zauzimanja stava o potrebi i vrsti terapijskog postupka:

- L SIL, (engl. *Low – squamous intraepithelial leasion*) = CIN 1
- H SIL, (engl. *High – squamous intraepithelial leasions*) = CIN 2 i CIN 3

Prema novoj klasifikacije Svetske zdravstvene organizacije, termini u patohistološkoj klasifikaciji za prekancerozne lezije grlića materice su prihvaćene, L SIL i H SIL (tabela 7).

Tabela 7. Korelacija između displazija / *carcinom in situ*, cervikalne intraepitelijalne neoplazija (CIN) i Bethesda citološke terminologije

Displazije	CIN terminologija	Modifikovana CIN terminologija	Bethesda citološka terminologija
Normalna	Normalna	Normalna	Unutar normalnog nalaza
Atipija	Koilocitna atipija, ravni kondilomi, bez epitelnih promena	Low grade CIN	Benigne celularne promene ASCUS/AGUS L - SIL
Blaga diskarioza ili displazija	CIN 1	Low grade CIN	L- SIL
Srednje teška diskarioza ili displazija	CIN 2	High grade CIN	H- SIL
Teška diskarioza ili displazija	CIN 3	High grade CIN	H-SIL
Karcinom <i>in situ</i>	CIN 3	High grade CIN	H-SIL
Invazivni karcinom	Invazivni karcinom	Invazivni karcinom	Invazivni karcinom

HPV INFEKCIJA I ONKOGENEZA

Inkorporiranjem u epitelnu ćeliju domaćina HPV obezbeđuje mogućnost sopstvene replikacije, koristeći mehanizme replikacije epitelne ćelije.

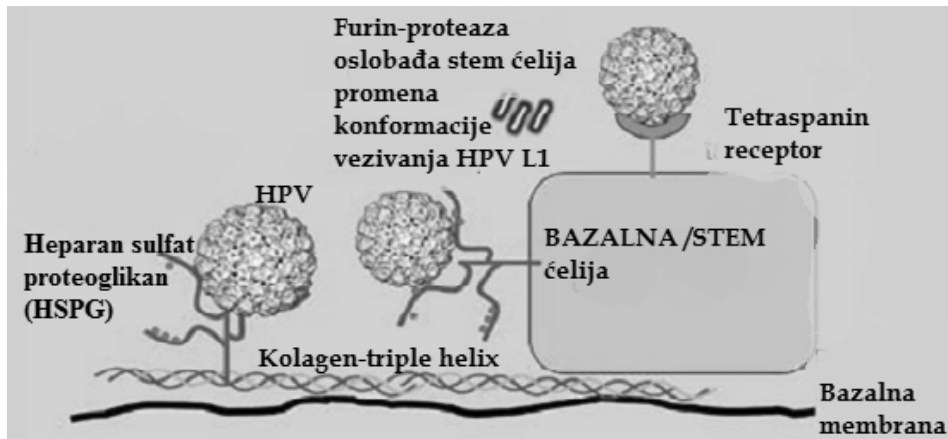
CIN u okviru HPV infekcije i patogeneze ne predstavlja jedan patološki proces, već se mora posmatrati kroz dva odvojena entiteta:

- 1) **virusna faza** – produktivne infekcije (*replikacijska*) koja je najčešće *prolazna i spontano regredira*,
- 2) **neoplastična faza** – (*transformacijska*) i razvoj displazija u manjem broju slučajeva HPV infekcijom povezanih lezija.

Prelaskom iz replikacijske faze u transformacijsku fazu započinje proces onkogeneze i nastanak premalignih i malignih promena. Transformacija ćelije nastaje kada se viralna epizomalna DNK inkorporira u DNK ćelije domaćina.

Virus inficira epitel preko mikroabrazija, inficirajući stem ćelije smeštene u bazalnom sloju epitela. Savremenim tehnološkim razvojem molekularne biologije danas je način vezivanja i ulaska HPV u ćeliju poznat. Bazalna membrana se delimično sastoji od kolagena koji ima trostruki heliks. Bazalna membrana i površina ćelije su povezane heparan sulfat proteoglikan (HSPG) molekulom, koja ima negativni naboj i odgovorna je za elastičnost. Proteaza, furin je važan enzim koji se oslobađa tokom zanačavanja mikroabrazija, a koji oslobađaju ćelije koje se dele. Kad je stem ćelija uključena u reparaciju tkiva zatvaranjem prostora u sloju bazalnog epitela, oslobađa se furin. Furin potom obezbeđuje promene u konformaciji i omogućuje HPV L1 kapsidnom proteinu da se veže za celularni receptor tetraspanin i otvara se prostor za ulazak virusa u ćeliju. Za vreme procesa vezivanja, HPV L2 kapsidni protein postaje dostupan, što može biti drugi target protein u razvoju vakcine. Celokupni proces traje nekoliko dana, do ulaska virusa u ćeliju, što obezbeđuje dovoljno vremena za interakciju s antitelima indukovanim vakcinacijom (shema 4).

Shema 4. Vezivanje HPV-a za bazalnu/stem ćeliju (adap. ref. 17; Horvath CA et al. *Virology*, 2010)

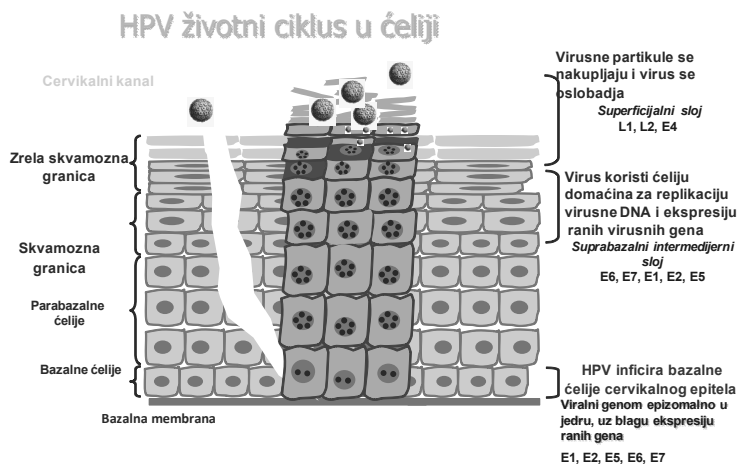


Upravo inficiranjem bazalnih ćelija virus obezbeđuje zaštitu od eliminacije putem deskvamacije budući da epitel karakterišu stalno obnavljanje, rast i sazrevanje ćelija. Viralna genetska ekspresija korelira sa stepenom diferencijacije inficirane epitelne ćelije. Nakon infekcije, HPV genom se, još nepoznatim mehanizmom, prenosi u jedro ćelije postavljajući se u formi epizoma. Tu se replicira koristeći dva

virusna nestrukturalna proteina (E1, E2) i replikacijske mehanizme ćelije epitela. U bazalnom sloju ekspresija proteina je minimalna i uglavnom postoji ekspresija E6 i E7, nestrukturalnih proteina koji imaju značaja u odlaganju ćelijskog fiziološkog ciklusa i diferencijacije epitelne ćelije prema zrelom superficijalnom sloju. E5 rani protein povećava nivo mitogenih faktora koji stimuliraju proliferaciju bazalnog sloja, čime se uvećava i broj inficiranih ćelija. Ovo odlaganje omogućava virusnu replikaciju u bazalnom i suprabazalnom sloju epitela, što dovodi do zadebljanja kože i stvaranja bradavica koje su karakteristične za pojedine genotipove HPV-a.

Nakon uspostavljanja infekcije, HPV počinje da se širi i na gornje slojeve epitela. E2 protein suprimira ekspresiju E6 i E7, što zaustavlja proliferaciju domaćinske ćelije, ali aktivira sazrevanje i premeštanje u više slojeve. E1 protein stimulira DNA replikacijske mehanizme u epitelnoj ćeliji, koji repliciraju HPV genom. Kada inficirana epitelna ćelija dosegne superficijalni sloj, odnosno zrelost keratocita, javlja se ekspresija E4, L1 i L2 kasnih strukturalnih proteina potrebnih za stvaranje zrelog viriona. Virioni se oslobađaju u hiljadama kopija u superficijalnom sloju, odakle se šire direktnim kontaktom na epitel i sluznice novog domaćina (shema 5).

Shema 5. HPV životni ciklus (ref. 18. Adapt. Frazer IH, Nature; 2004)



ONKOGENEZA

Infekcija visokoonkogenim HPV genotipovima ponekad dovodi do integracije viralnog epizoma u DNA lanac domaćina. Kod HPV pozitivnih karcinoma, najčešća integracija viralne DNA je između E1 i E2, što dovodi do inhibicije ekspresije E2 gena.

E6 i E7 geni su pod regulacijom E2 genskog produkta. Ekspresijom E2 gena smanjena je ekspresija pomenuta dva gena, što zaustavlja proliferaciju ćelija domaćina i omogućava diferencijaciju epitelne ćelije u keratinocite. Nakon inhibicije ekspresije E2 gena dolazi do pojačane produkcije E6 i E7 proteina.

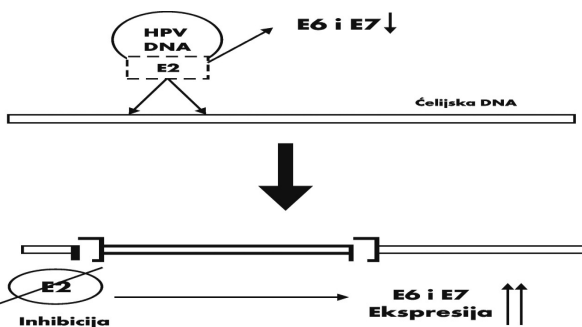
E6 protein stvara kompleks sa p53 proteinom dovodeći do njegove razgradnje, što ćeliju čini manje osjetljivom na DNA oštećenja i inhibira proces apoptoze. Ovim procesom se smanjuje ekspresija p53 proteina, koja vodi u moguću replikaciju oštećene DNA, gensku nestabilnost i razvoj neoplastičnog tipa ćelije.

E7 protein se vezuje za retinoblastoma gen (pRb), koji reguliše progresiju ćelijskog ciklusa, ćelijsku diferencijaciju i apoptozu. Proteini ove pRb porodice su u interakciji sa transkripcionim faktorom E2F, koji se vezuje za pRb a ima ulogu u ćelijskoj proliferaciji iz G1 u S fazu.

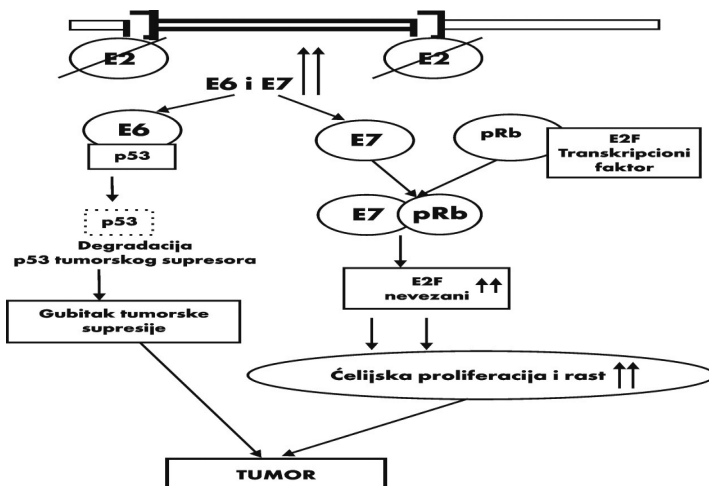
Aktivnost E2F regulisana je vezivanjem i otpuštanjem iz kompleksa E2F-pRb, fosforilacijom ovog kompleksa putem ciklin/ciklin zavisne kinaze.

Prisustvo E7 proteina stvara inaktivni kompleks E7-pRb, oslobađajući E2F koji se vezuje za DNA, i stimulišući dalji ćelijski rast i proliferaciju (shema 6, 7).

Shema 6. Prikaz integracije HPV genoma u ćelijsku DNA, uz inhibiciju E2 i ekspresiju E6 i E7 proteina (ref. 9, Mandić A; 2007)



Shema 7. Prikaz onkogeneze (ref. 9, Mandić A; 2007)



IMUNOLOŠKI ODGOVOR

Odgovor imunološkog sistema na HPV infekciju kompleksan je i još uvek nepotpuno objašnjen mehanizam. Neutrališuća antitela za HPV infekciju proizvedena su u animalnim modelima inficiranjem životinje virusnim partikulama (26, 27).

Međutim, postavlja se pitanje kakav imunološki odgovor izaziva humani papiloma virus u humanoj populaciji.

Infekcija humanim papiloma virusom dovodi do specifičnog imunološkog odgovora. Brojne studije su utvrdile da HPV, u poređenju sa drugim infektivnim agensima, ima slab prirodni imunološki odgovor nakon primarne infekcije, koji se kod nekih žena i ne razvije.

HPV je čist intraepitelni infektivni agens koji ne izaziva viremiju, citolizu i destrukciju tkiva. Ovakav vid hronične infekcije dovodi više do imunološke tolerancije nego do aktivacije imunološkog odgovora.

U svojoj studiji, Foš (Fausch) i saradnici su HPV prikazali kao virus koji je sposoban da izbegne pojačanu aktivaciju imunološkog sistema domaćina, izbegavajući glavne pokretače imunološkog odgovora na virusnu infekciju. Istraživana je interakcija humanog papiloma virusa i Langerhansovih ćelija, koje predstavljaju prve antigen-prezentujuće ćelije (engl. *Antigen-Presenting Cells* – APCs) sa kojima virus dolazi u kontakt. Studijom je potvrđeno da Langerhansove ćelije (LC) nisu aktivirane virusu sličnom partikulom (engl. *Viruse Like Particule* – VLP), usled izostanaka aktivator-markera imunološkog odgovora, bez porasta interleukina 12 (IL-12), stimulacije T ćelija i aktiviranja specifičnog imunološkog odgovora.

Dendritične ćelije aktivirane VLP-om stimulišu aktivaciju T-limfocita, dok su T-limfociti kod LC-a ostali nezreli i neaktivni. Međutim, potvrđeno je da DC i LC, inkubirani sa HPV VLP-om, ne produkuju imunosupresive IL-10, što znači da se imuni sistem ne suprimira ako do aktivacije dođe.

Humani papiloma virus, dakle, poseduje mehanizme kojima izbegava aktivaciju imunološkog sistema:

- DNA virus je bez RNK intermedijatora i aktivatora imunog odgovora;
- Ekspresija nestrukturnih nukleoproteina koji se ne prezentuju na inficiranoj ćeliji;
- Većina nestrukturnih proteina ima vrlo mali nivo ekspresije u poređenju sa drugim, potentnijim virusima;
- Virus zahvata epitelne ćelije – antiinflamatorna okolina (IL-10, TGF beta);
- Aktivnost virusa je usmerena ka proliferaciji ćelije, a ne i citolizi.

Virus takođe sadrži i vlastite mehanizme izbegavanja aktivacije imunološkog odgovora:

- Protein E6 inaktivira epitel–ćelija–dendrit–ćelija interakciju;
- E6 i E7 blokiraju produkciju interferona 1 (IF-1) i odgovor inficirane ćelije na IF-1;
- E5 inaktivira pH zavisnu reakciju antigenih peptida.

I pored toga što je HPV niski imunogeni agens, imunološki odgovor ima značajnu ulogu u eliminisanju postojeće HPV infekcije, što je upravo bio osnov za brojna

istraživanja na polju vakcinacije. Dalja ispitivanja su potvrdila ulogu celularnog, odnosno humoralnog imunološkog sistema u regresiji HPV infekcije.

Histološka ispitivanja kožnih i genitalnih bradavica inficiranih HPV-om niskog onkogenog potencijala pokazala su postojanje infiltracije CD4⁺ T-helper ćelijama i makrofagima, u tipičnom odloženom hipersenzitivnom odgovoru.

U cervikalnom karcinomu prikazano je perzistiranje tumor infiltrišućih limfocita (TILs), sa predominacijom CD8⁺ T-ćelija. Upravo je regresija HPV lezija povezana sa celularnim imunitetom. Proliferativni odgovor T-helpera na HPV proteine siguran je aktivator stvaranja citotoksičnih T-limfocita (CTLs), koji mogu da eliminišu HPV lezije. Postojanje CTLs protiv visokoonkogenih humanih papiloma virusa identifikovano je u perifernoj krvi pacijenata sa cervikalnim karcinomom i displastičnim lezijama, kao i kod pacijenata sa HPV infekcijom bez promena na grliću. Hepfl (Höpfl) u studiji ukazuje na odloženi tip hipersenzitivnosti na viralni E7 protein, koji je korelirao sa regresijom lezije.

Pored celularnog, humoralni imunitet igra takođe važnu ulogu u uklanjanju inficirane ćelije. HPV antitela imaju funkcionalni značaj i mogu da posluže kao markeri u praćenju infektivnog statusa i progresije bolesti. Upravo je produkcija specifičnih antitela bila okosnica razvoja profilaktične vakcine i nalaženja adekvatnog antigena koji može da aktivira imunološki sistem u produkciji kritičnog nivoa antitela, u cilju inaktivacija patogena i zaštite od infekcije. Antitela na E7 protein javljaju se u invazivnom karcinomu iako postoji ekspresija proteina tokom akutne infekcije i tokom 10–20 godina progresije od hronične infekcije do raka (tabela 8).

Tabela 8. Humani papiloma virus proteini i prirodni imunološki odgovor

Proteini	Grupa	Prirodni imuni odgovor
L1	Kasni	Antitela u 50–100% inficirane populacije, koja se javljaju nekoliko nedelja do nekoliko godina od infekcije
L2	Kasni	Nema
E1	Rani	Nema
E2	Rani	Celularni odgovor povezan sa regresijom lezija u životinja
E4	Kasni	Nema
E5	Rani	Nema
E6	Intermedijarni	–
E7	Intermedijarni	Odložena hipersenzitivna reakcija povezana sa regresijom CIN lezija u ljudi. Antitela povezana sa invazivnim cervikalnim karcinomom

KLINIČKE MANIFESTACIJE

Genitalne bradavice – kondilomi

Svake godine dijagnostikuje se oko milion novih slučajeva kondiloma – genitalnih bradavica u svetu od čega je 2/3 kod žena. Promatrajući epidemiološke studije zemalja koje prate incidenciju kondiloma od ranih sedamdesetih prošloga veka, postoji značajan porast i kod žena i kod muškaraca. Kod 1% odrasle populacije dijagnostikuju se klinički potvrđene genitalne bradavice. Porast troškova lečenja US: \$160 miliona godišnje – adultna populacija. Infekcija HPV 6 i 11 odgovorna za >90% kondiloma. Životni rizik za razvoj kondiloma je ~10%. Kod >75% seksualnih partnera razviju se kondilomi ako su inficirani. Spontana regresija postoji u preko 40%. Dijagnostika se postavlja pomoću: inspekcije, kolposkopije, biopsije. Postoje brojni lokalni terapijski modaliteti lečenja: krioterapija, elektrohirurgija, hirurška ekscizija, trihlorsirćetna kiselina, *Imiquimod*, podofilotoksin, laser. Recidivi su učestali i za sada ne postoji 100% uspešan terapijski modalitet.



Slika 4. Genitalne bradavice
(www.dermnetnz.org)

Vulvarna intraepitelijalna lezija i karcinom – VIN

Internacionalno udruženje za studije vulvarne bolesti (ISSVD) preporučilo je da se skvamozne intraepitelne lezije vulve definišu kao *vulvarne interepitelne lezije* (VIN) i da se gradiraju kao CIN lezije po dubini zahvatanja epitela. Lezije su gradirane kao VIN 1–3. Zbog nespecifičnih dijagnoza za VIN 1 koje su često bile uzrok infekcije, trauma bez prekancerogenog potencijala, ISSVD je 2004. odbacio termin VIN 1, te se žene s ovom dijagnozom samo prate, za razliku od promena VIN 2 i 3 koje su indikacija za tretman. Kako je evaluacija VIN 2 promena u smislu prekancerogenog potencijala mala, danas je VIN 3 definisan kao prekancerозна vulvarna lezija. U praćenju 3.000 pacijentkinja sa VIN-om 3, u 6,5% je dijagnostikovano invazivni karcinom vulve, a kod 3,3% se u daljem praćenju VIN-a razvio karcinom.

Kombinovano VIN 3 i *in situ* Ca. u porastu je za 2,4% godišnje i više se javlja u mlađoj populaciji.

Postoje dva kliničkopatološka podtipa VIN-a:

- *obični VIN* (mlađe žene 20–30 godina, multifokalan, usko povezan sa cigaretama, povezan sa HPV infekcijom, bazaloidni i kondilomatozni oblik),
- *diferentovani VIN* (obično negativan na HPV, učestaliji kod starijih žena u kombinaciji sa *lichen sclerosis* ili *lichen sclerosis chronicus*, visokog rizika za progresiju u invazivni karcinom vulve).

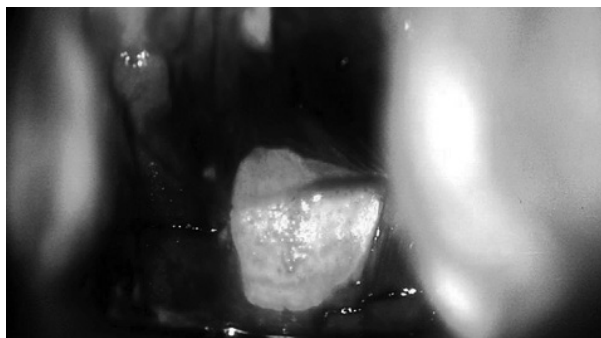
Klinički se mogu razdvojiti dva podtipa karcinoma vulve. Za razliku od *tipičnog keratinizirajućeg vulvarnog skvamoznog karcinoma* koji se javlja kod starijih žena, a koji je povezan sa HPV infekcijom u 2–23%, *HPV povezan podtip vulvarnog karcinoma je bazoloidni i kondilomatozni tip* koji je povezan sa HPV infekcijom u 75–100% i češće se dijagnostikuje kod mlađih žena povezan sa istim faktorima rizika kao i za razvoj karcinoma grlića materice.

Vaginalna intrapitelna lezija – VAIN

Vaginalnu intraepitelnu neoplazija (VaIN) prvi put je opisao Hjumer (Hummer) 1933. godine. Veoma je retka i obuhvata 0,4–0,5% svih intraepitelijalnih neoplazija donjeg genitalnog sistema žene. Najčešće se može dijagnostikovati u životnoj dobi oko 53 godine života – VaIN 3. U odnosu na CIN promene Vain se javlja u odnosu VaIN : CIN = 1 : 23. VaIN promene se mogu često sinhrono dijagnostikovati sa CIN promenama kod 10–20% pacijentkinja, a u oko 5% može da progredira u karcinom vagine.

U etiologiji VaIN-a postoje isti faktori rizika i etiološki činioci kao i kod CIN-a sa dominantnom ulogom infekcije humanim papiloma virusima, ali i postradio-terapijom.

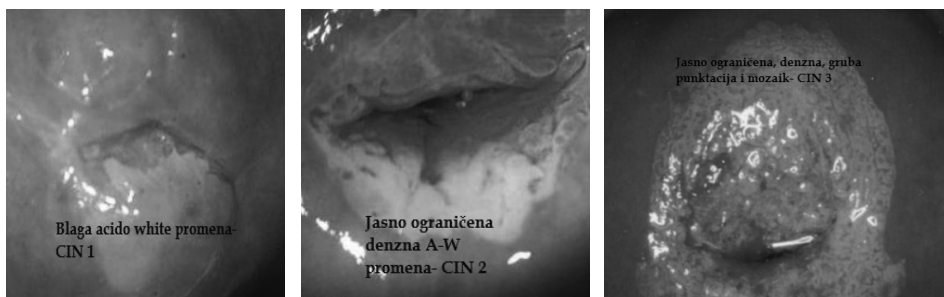
VaIN se najčešće otkriva kod pacijentkinja lečenih od CIN-a ili karcinoma grlića materice, i to u gornjoj trećini vagine (multifokalno). VaIN je asimptomatska bolest i njegova dijagnostika sprovodi se citološkim pregledom, kolposkopijom (najčešće u vidu atipičnih kolposkopskih slika – AW, punktacije i mozaik) i patohistološkom analizom uzoraka tkiva dobijenih biopsijom (slika 5 i 6).



Slika 5. Lugol negativno polje zadnjeg zida vagine prema forniksu, VaIN 3 (ref. 33, Hatch KD; 2006)

Prekancerozne lezije grlića materice

Jedna od najčešćih kliničkih promena izazvana perzistentnom infekcijom visoko-onkogenim tipovima HPV virusa udruženim i sa drugim faktorima rizika doводи do razvoja prekanceroznih lezija grlića materice definisanih u prethodnom delu teksta (slika 6, 7, 8).

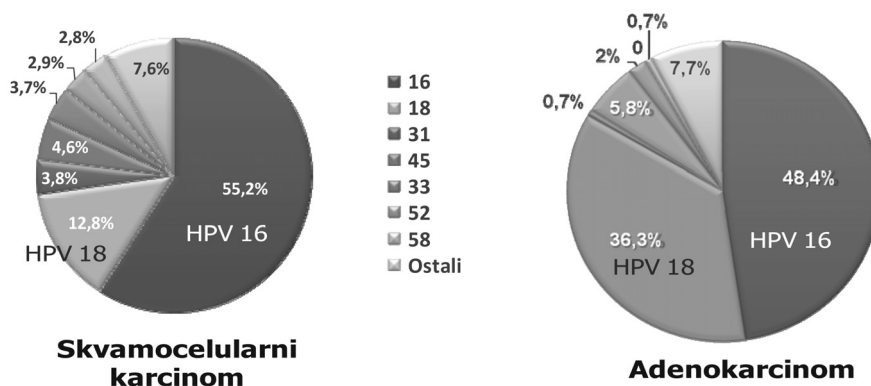


Slika 6. CIN 1 promena grlića (kolposkopski pregled) (levo); Slika 7. CIN 2 promena grlića (kolposkopski pregled) (u sredini); Slika 8. CIN 3 promena grlića pod kolposkopom (desno)

Karcinom grlića materice

Najčešće dijagnostikovani histološki tip karcinoma grlića materice jesu planoceularni (skvamozni) karcinomi (80–90%). Adenokarcinom čini 10–20% histoloških nalaza, sa tendencijom porasta učestalosti u odnosu na planoceularni karcinom. Kada se upoređi po stadijumima sa planoceularnim karcinomom, adenokarcinom ima značajno niže stope preživljavanja, sa većom stopom udaljenih recidiva. Adenokarcinomi nastaju iz žlezdanog epitela endocerviksa, dok skvamocelularni karcinomi nastaju iz pločastog epitela ektocerviksa. Karakteristično je da se adenokarcinomi dijagnostikuju do 30% kod žena mlađih od 35 godina, a najčešće su udruženi sa HPV tipovima 16 i 18. Adenokarcinomu grlića materice prethode glandularne intraepitelijalne neoplazije (GCIN), od kojih se adenokarcinom *in situ* (AIS) smatra prekursorom invazivne bolesti. Tačna učestalost adenokarcinoma *in situ* (AIS) nije poznata, ali se zna da je značajno manja nego što

Grafikon 9. Zastupljenost HPV tipova u različitim tipovima karcinoma grlića materice



je učestalost CIN-a. AIS se često nalazi udruženo sa CIN-om i prema različitim podacima taj procenat se kreće od 24% do 75%. To ukazuje da ova dva tipa lezija mogu imati sličnu ili istu etiologiju. Potvrda ove pretpostavke je nalaz HPV-DNA (posebno tipa 18) u 63–89% slučajeva AIS-a, kao i 80% slučajeva invazivnog adenokarcinoma (grafikon 9).

Literatura

1. A. Mandić. Faktori rizika za nastanak premalignih i malignih bolesti cerviksa. Urednik B. Stanimirović i sar. Otkrivanje i lečenje bolesti cerviksa, vagine i vulve Elit Medica Beograd; 2012; 31–35.
2. Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: cofactors in human papillomavirus carcinogenesis – role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *Journal of the National Cancer Institute Monograph*. 2003; (31): 20–28.
3. Bosh FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244–265.
4. Zur Hausen H, de Villiers, EM, Gissmann, L. Papillomavirus infections and human genital cancer. *Gynecol Oncol* 1981; 12: S124–S128.
5. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17–27.
6. Dorić A, Grahovac M. Infekcije humanim papiloma virusom – epidemiološke pretpostavke i pokazatelji. *Medix* 2005; 58: 62–66.
7. Venuti A, Campo MS. In: McCance DJ, editor. *Progress in Medical Virology: Papillomaviruses*. 2002; 141–162.
8. Qian Xu, Shixuan Wang, Ling Xi, Sufang Wu, Gang Chen, Yun Zhao, Ying Wu, Ding Ma Effects of human papillomavirus type 16 E7 protein on the growth of cervical carcinoma cells and immuno-escape through the TGF-h1 signaling pathway *Gynecologic Oncology* 2006; 101: 132–139.
9. Mandić, V. Petrović: Vakcina kao novi vid prevencije HPV infekcije, prekanceroznih i kanceroznih lezija donjeg genitalnog trakta žena. Institut za onkologiju Vojvodine; Sremska Kamenica, Štamparija Zamurović, 2007; 9–69.
10. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer*. 2007; 121: 621–632.
11. Cox JT. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of human papillomavirus infection? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006; 18 Suppl 1: s5–s13.
12. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007; 370: 890–907.
13. Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *N Engl J Med* 2005; 353 (20): 2101–2103.
14. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2001; 357: 1831–1836.
15. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucourt-Boulch D, Wheeler CM; ALTS Group. 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: 1582–1589.

16. Bosch X, de Sanjose S. Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assessment of causality. *Nat Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 3–13.
17. Horvath CA, Boulet GA, Renoux VM. Mechanisms of cell entry by human papillomaviruses; an overview. *Virology* 2010; 7: 11.
18. Frazer IH. Prevention of cervical cancer through papilloma virus vaccination. *Nature* 2004; 4: 46–54.
19. Grahovac B, Šimat M, Krašević M. Humani papiloma virus i karcinom cerviksa-imunopatogeneza i molekularna dijagnostika. *Medix* 2005; 58: 67–71.
20. Cobrinik D, Dowdy SF, Hinds PW, et al. The retinoblastoma protein and the regulation of cell cycling. *Trends Biochem Sci* 1992; 17: 312–325.
21. Nevins JR. E2F: A link between the Rb tumor suppressor protein and viral oncoproteins. *Science* 1992; 258: 424–429.
22. Christensen, ND. Monoclonal antibody-mediated neutralization of infectious human papillomavirus type 11. *J Virol* 1990; 64: 5678–5681.
23. Frazer IH. Immunology of papillomavirus infection. *Curr Opin Immunol* 1996; 8: 484–491.
24. Fausch SC, Da Silva DM., Rudolf MP, Kast MW. A possible immune escape mechanism used by human papillomaviruses. *J Immunol* 2002; 169(6): 3242–3249.
25. Tindle RW. Immune evasion in human papillomavirus associated cervical cancer. *Nature Rev Cancer* 2002; 2: 59–65.
26. Matthews K. Depletion of Langerhans cells in human papillomavirus type 16-infected skin is associated with E6-mediated downregulation of E-cadherin. *J. Virol* 2003; 77, 8378–8385.
27. Barnard P & McMillan NAJ. The human papillomavirus E7 oncoprotein abrogates signaling mediated by interferon- α . *Virology* 1999; 259: 305–313.
28. Park JS. Inactivation of interferon regulatory factor-1 tumor suppressor protein by HPV E7 oncoprotein. Implication for the E7-mediated immune evasion mechanism in cervical carcinogenesis. *J Biol Chem* 2000; 275: 6764–6769.
29. Höpfl R. Spontaneous regression of CIN and delayed type hypersensitivity to HPV-16 oncoprotein E7. *Lancet* 2000; 356: 1985–1986.
30. Mandic A. Primary prevention of cervical cancer: prophylactic human papilloma virus vaccies. *JBUON*, 2012; 17: 422–427.
31. Hatch KD. Clinical manifestations of HPV infection. Section A : Benign manifestations of HPV infection. A1. Anogenital condylomas. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2006; 94 (Suppl. 1), S32 –S55.
32. Committee on Terminology. International Society for the Study of Vulva Disease: new nomenclature for vulva disease. *Int J Gynecol Pathol* 1986; 8: 83–84.
33. Hatch KD. Clinical manifestations of HPV infection. Section A : Benign manifestations of HPV infection. A2. Vulvar interepithelial lesion. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2006; 94 (Suppl. 1), S36 –S39.
34. Sellors JW, Sankaranarayanan R, eds. *Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia. A Beginner's Manual*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2003.
35. Kesić V: Kolposkopija i bolesti donjih genitalnih organa žene. Zavod za izdavanje udžbenika i nastavnih sredstava, Beograd 2000.
36. Preuzeto sa: <http://www.azus.gov.rs/wp-content/uploads/2011/04/Vodic-za-dijagnostikovanje-i-licenje-raka-grlica-materice.pdf>

4. SEKUNDARNA PREVENCIJA KARCINOMA GRLIĆA MATERICE

Primarna prevencija je najbolji način za sprečavanja pojave nekog oboljenja, ali u slučaju njenog nedostatka ili nedovoljnosti, primenjuje se sekundarna prevencija. U okviru sekundarne prevencije nekog oboljenja najznačajniji je skrining, koji predstavlja strategiju za otkrivanje oboljenja u populaciji koje još nije prepoznato i ne daje ni simptome ni tegobe. Na taj način se može primeniti rana intervencija koja će sprečiti ili smanjiti morbiditet i mortalitet. Pored prepoznavanja oboljenja u ranoj fazi razvoja, skrining test mora da pokaže svoju korist u opštoj populaciji. S druge strane, postoji i mogućnost da skrining da lažno pozitivne ili lažno negativne rezultate, što podiže lažnu sigurnost i dovodi do kontraefekata skrining testa. Skrining test bi trebalo da ima sledeće osobine: da je jednostavan, efikasan, ekonomičan, prihvatljiv, bezbolan i da nije štetan; da ima visoku osetljivost, specifičnost i pozitivnu vrednost predviđanja.

Smatra se da je skrining program dobro organizovan:

- kada je ciljana populacija adekvatno identifikovana,
- kada su osobe koje su ciljna grupa skrininga dobro obaveštene i podstaknute da učestvuju u programu,
- kada se može postići velika obuhvaćenost ciljane populacije,
- kada postoje adekvatne mogućnosti za uzimanje i pregled citoloških briseva,
- kada postoji precizno organizovan sistem za dalju dijagnostiku i lečenje,
- kada postoji dobro organizovan sistem kontrole kvaliteta.

Prirodni tok HPV infekcije i biološko ponašanje cervikalne prekanceroze omogućavaju da se prevencija raka grlića materice ostvari na primarnom, sekundarnom i tercijalnom nivou. Primarna prevencija podrazumeva mere za sprečavanje infekcije humanim papiloma virusom (zdravstvena edukacija, vakcinacija), sekundarna prevencija uključuje skrining (rano otkrivanje asimptomatskih oblika bolesti), a tercijarna prevencija je lečenje prekancera, čime se sprečava njegoa progresija do invazivnog kancera.

U poslednjih dvadesetak godina na polju prevencije cervikalnog karcinoma možemo govoriti o dva glavna pravca u javnom zdravlju:

1. prvi pravac je povezan sa tradicionalnim citološkim metodama rane dijagnostike,
2. drugi pravac se bazira na identifikaciji humanih papiloma virusa (HPV), kao glavnog faktora rizika za razvoj oboljenja.

Primena skrining testa u sekundarnoj prevenciji raka grlića materice predstavlja fundamentalni pokazatelj benefita njegove primene u pokušaju smanjivanja incidencije ove preventibilne bolesti.

Prema obimu, skrining test može biti:

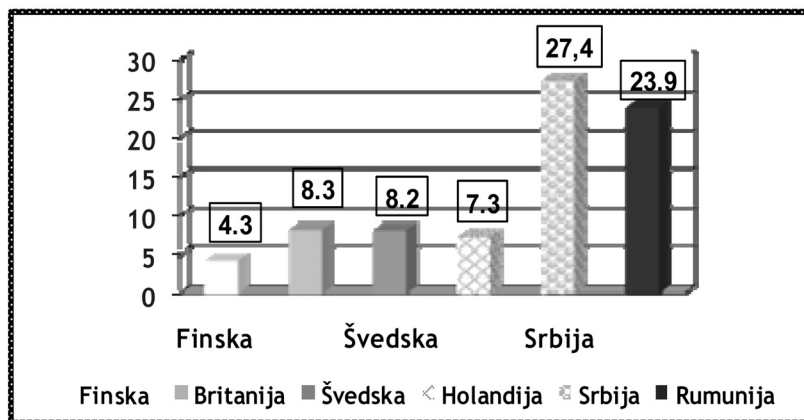
- opšti – obuhvata celokupnu ciljnu grupu za ranu detekciju određenog oboljenja,
- oportunistički – sporadični pristup.

Zbog potvrđene progresije preinvazivnih promena, dugog perioda pretkliničke faze bolesti, lake dostupnosti pregledu grlića materice, efikasnog i jednostavnog testa za detekciju promena (Papanikolau test), karcinom grlića materice je idealna bolest za skrining.

Cilj skrininga za rak grlića materice jeste da se spreči nastanak invazivne bolesti otkrivanjem početnih prekanceroznih promena.

U populacijama u kojima je kvalitet skrininga i obuhvaćenost stanovništva velika, učestalost invazivnog karcinoma smanjena je i za 90%. U zemljama u kojima je dobro organizovan populacioni skrining, broj žena obolelih i umrlih od raka grlića materice značajno je smanjen. Izrazito smanjenje incidencije i mortaliteta, kakvo se vidi u Engleskoj, Finskoj i Islandu, u tesnoj je povezanosti sa kvalitetom organizovanog skrininga. Najbolji primer je Finska u kojoj je organizovani skrining uveden još pre 45 godina i u kojoj su stope mortaliteta tokom ovog perioda snižene za 80% (grafikon 10).

Grafikon 10. Incidencija raka grlića materice na 100.000 u zemljama sa nacionalnim skriningom (Finska, Britanija, Švedska, Holandija) i bez nacionalnog skrininga (Srbija, Rumunija)



U Americi je data preporuka da se skriningom obuhvate sve seksualno aktivne žene koje su starije od 18 godina i da ti pregledi budu obavljeni u razmaku od jedne godine. U Engleskoj i većini evropskih zemalja koje imaju organizovan skrining obavlja se na tri godine. Smatra se da se smanjenjem intervala skrininga iznad

određene granice značajno povećavaju troškovi organizovanja skrininga, pri čemu se ne ostvaruje mnogo veći procenat smanjenja mortaliteta (tabela 9).

Tabela 9. Interval skrining program za karcinom grlića materice

Interval skrininga	Stopa detekcije karcinoma grlića materice regularnim skriningom (seksualno aktivne žene od 20 do 69 godina)
10 godina	64%
5 godina	84%
3 godine	91%
2 godine	93%
1 godina	93%

Nažalost, mnoge zemlje u razvoju u kojima se otkriva više od 80% novih slučajeva karcinoma grlića materice nisu u mogućnosti da uvedu pouzdane skrining programe. Zbog toga je preporuka Svetske zdravstvene organizacije da se u najsiromašnijim zemljama skrining organizuje bar jednom u toku života, u godinama najveće rizične starosti za pojavu karcinoma grlića materice, a potom prema finansijskim mogućnostima na 10 godina ili češće.

NACIONALNI PROGRAM ORGANIZOVANOG SKRININGA ZA KARCINOM GRLIĆA MATERICE

Veliki broj žena prvi put se javi ginekologu kada je bolest uznapredovala i kada je lečenje teško i neizvesno. Zbog toga je najvažniji deo borbe protiv karcinoma grlića materice uvođenje organizovanog skrininga. Cilj skrininga za rak grlića materice jeste smanjenje broja obolelih i broja umrlih od ove bolesti. Sem toga, ranim otkrivanjem i uspešnijim lečenjem značajno se poboljšava kvalitet života žena, omogućava buduće rađanje i, s ekonomskog aspekta, višestruko smanjuju troškovi lečenja.

U Srbiji nikad nije postojao sveobuhvatan, organizovani skrining program za rak grlića materice. Prevencija cervikalnog kancera zasnivala se na oportunom skriningu. Ovaj tip skrininga karakteriše se visokom pokrivenošću mlade populacije i niskim obuhvatom žena srednjih i starijih godina, kao i slabom dostupnošću seoskim regionima. Sistematski pregledi ograničenih grupa žena zaposlenih u velikim kolektivima nemaju veliki efekat na ukupni morbiditet i mortalitet.

Aktivnosti na uvođenju organizovanog skrininga u Srbiji počele su 2006. godine. Dve godine kasnije završen je predlog Nacionalnog programa organizovanog skrininga za rak grlića materice, koji je usvojila Vlada Republike Srbije. U skraćenom obliku Program je objavljen u „Službenom glasniku RS“ broj 54, od 23. maja 2008. godine. Ovim dokumentom definisani su svi zahtevi za organizaciju skrininga,

kao i metodologija različitih postupaka i aktivnosti koje su sastavni deo skrininga. Nacionalni skrining program definisan je da se sprovodi na teritoriji Republike Srbije u vidu organizovanog decentralizovanog skrining programa. Skrining programom obuhvataju se žene starosti **od 25 do 69 godina**. Ciljna grupa identifikuje se preko biračkih spiskova ili baze jedinstvenih matičnih brojeva i liste osiguranika Republičkog zavoda za zdravstveno osiguranje. Svim ženama iz ciljne grupe dostavlja se poziv na testiranje. Testiranje podrazumeva citološki pregled cervikalnog brisa (Papanikolau test) u skladu sa stručnometodološkim uputstvima. Skrining interval je tri godine.

Zadatak Nacionalnog programa skrininga za rak grlića materice jeste da na organizovan način prikupi zadovoljavajuće briseve od koliko god je moguće više žena starosnog doba obuhvaćenog skriningom, jer se pokazalo da povećavanje pokrivenosti populacije sa rizikom ima bolje efekte nego česti ponovljeni pregledi istih žena.

Dom zdravlja pokreće, organizuje i sprovodi Nacionalni program na teritoriji opštine koju pokriva. Ove aktivnosti obavlja u saradnji s okružnim institutom/zavodom za javno zdravlje i lokalnom samoupravom. Skrining pregled obavlja se u Službi za zdravstvenu zaštitu žena Doma zdravlja teritorije na kojoj pacijentkinja živi. Pozivi za pregled, uz propratni edukativni materijal, šalju se na kućnu adresu. U pozivu treba jasno da bude naznačeno vreme i mesto pregleda, kao i broj kontakt telefona na koji se može promeniti termin pregleda.

Kada početi cervikalni skrining?

Prvi citološki bris grlića materice (Papa test) i redovne ginekološke preglede treba započeti u prve tri godine posle početka seksualne aktivnosti, a najkasnije u starosti od 21 godine.

Koliko često se preporučuju pregledi?

Skrining interval se zasniva na metodi koja se koristi:

Konvencionalni Papa test – Godišnje jednom za žene mlađe od 30 godina. Kod žena sa 30 godina i starijih koje su uzastopno imale tri negativna citološka testa, skrining interval se može produžiti na 2–3 godine.*

Liquid based citologija – Godišnje jednom za žene mlađe od 30 godina. Kod žena sa 30 godina i starijih koje su uzastopno imale tri negativna citološka testa, skrining interval se može produžiti na 2–3 godine.*

HPV-DNA test sa citologijom – svake tri godine ukoliko je HPV negativan i citologija negativna.

* Žene koje imaju istoriju teške displazije, koje su imunokompromitovane, s prenatalnom ekspozicijom dietilstilbestrolom treba češće da imaju kontrole papa- testom i /ili kolposkopije.

Kad treba prestati sa skriningom?

Granična dob kada se može prestati sa skriningom još nije jasno definisana, ali se ukazuje na žene sa 65 godina koje su imale tri uzastopno negativna nalaza Papa testa.

TESTOVI ZA SKRINING KARCINOMA GRLIĆA MATERICE

Sveobuhvatnim razvojem medicine i tehnologije u današnje vreme postoji više prihvaćenih testova i njihova kombinacija za skrining raka grlića materice:

1. Konvencionalni citološki test – Papanikolau test (papa-test)
2. *Liquid-based* citološki test (BC)
3. Detekcija HPV infekcije
4. Vizuelni skrining

Najčešće se u sklopu nacionalnog skrining programa koristi konvencionalni citološki test.

1. Citološki test Papanikolau i Bethesda sistem

Osnovni test za otkrivanje raka grlića materice je citološki pregled cervikalnog brisa. Od kada su 1943. godine Papanikolau i Traut uveli citološke tehnike za dijagnozu maligne bolesti, otvoreno je novo polje u ginekologiji. Citologija je postala vitalna veza između kliničara i pacijenta. Citološkom analizom ćelija grlića materice citoskriner svojom interpretacijom nalaza daje dalje smernice ginekologu u njegovoj odluci za dalje ispitivanje. Citologija se zasniva na opažanju pojedinačnih ćelijskih promena, što je različito od histologije koja ispituje odlike celog tkiva i odnose između ćelija dodatnim posmatranjem različitih ćelijskih detalja. Interpretacija citološkog nalaza u poslednjih par dekada prošloga veka prošla je kroz brojne revizije sa osnovnim ciljem da se interpretacija citološkog nalaza što više približi adekvatnom patohistološkom nalazu.

Bethesda sistem za interpretaciju cervikalnih i vaginalnih citoloških dijagnoza uveden je 1988. na kongresu (Bethesda, Maryland), a revidiran je 1991. i 2001. godine (tabela 10).

Karcinom grlića materice razvija se kroz spektar abnormalnosti epitela koje se nazivaju cervikalnim intraepitelijalnim neoplazijama (CIN). Za ove promene u prošlosti je korišćena terminologija displazija / karcinom *in situ*. Posle uvođenja Bethesda citološke klasifikacije, CIN se svrstava u jednu od grupa skvamoznih intraepitelijalnih lezija – SIL.

Nažalost, nije objavljeno mnogo populacionih epidemioloških studija o cervikalnim intraepitelijalnim neoplazijama. Neke od retkih pominju da su standardizovane stope incidencije 195 na 100.000 žena za sve stepene displazije, a 38 na 100.000 za žene sa CIN 3 (karcinomom *in situ*).

Cervikalne intraepitelijalne neoplazije srednjeg i teškog stepena (CIN 2 i CIN 3) prethode većini invazivnih formi planocelularnog karcinoma.

Tabela 10. Promene Papanikolau nomenklature

Papanikolau nomenklatura			
1954. PAP sistem	1968. (deskriptivna)	CIN (1978)	Bethesda klasifikacija 1991/2001.
Klasa 1	Negativna na maligne ćelije	Negativna	Negativan
Klasa 2	Inflamatorna atipija		Inflamatorne i reaktivne promene
	Skvamozna atipija		Atipične skvamozne ćelije neodređenog značenja (engl. ASCUS)
	Koilocitoza		Atipične glandularne ćelije neodređenog značenja (engl. AGUS)
Klasa 3	Blaga displazija	CIN 1	L-SIL
	Srednja displazija	CIN 2	H-SIL
	Teška displazija	CIN 3	
Klasa 4	Karcinom <i>in situ</i>	CIN 3	H-SIL
Klasa 5	Invazivni karcinom	Invazivni karcinom	H-SIL
			Invazivni karcinom

CIN – Cervikalna intraepitelijalna displazija, L-SIL (engl. Low squamous intraepithelial lesion), H-SIL (engl. High squamous intraepithelial lesion)

Adenokarcinomu grlića materice prethode glandularne intraepitelijalne neoplazije (GCIN), od kojih se adenokarcinom *in situ* (AIS) smatra prekursorom invazivne bolesti.

Citološki nalaz kod invazivnog karcinoma može biti negativan u 6–55 % slučajeva, i to je posledica veoma odmaklog procesa sa izraženom nekrozom. Stopa od 5% negativnih nalaza smatra se prihvatljivom pod uslovom da bris uzima dobro obučeni ginekolog pod kontrolom kolposkopa, a preparate gleda citolog koji radi po visokim standardima kontrole kvaliteta.

Za briseve uzete bez kolposkopske kontrole uobičajena stopa lažno negativnih rezultata iznosi 10–20 %. Smatra se da je polovina grešaka u citološkim rezultatima posledica laboratorijskih grešaka, a druga polovina loše uzetih briseva. Ovo pokazuje da je citološki test primarno koristan u identifikovanju, ali ne i isključivanju bolesti.

Zbog nesavršenosti Papa testa, predlažu se novi, dodatni testovi za skrining, kao što je identifikacija humanih papiloma virusa (HPV), likvid bazirana citologija ili vizuelna inspekcija grlića materice posle aplikacije rastvora sirćetne kiseline koja se primenjuje u zemljama u razvoju. Ipak, bez obzira na sve argumente koji opravdavaju primenu HPV u primarnom skrining programu i dokazane koristi HPV testa kao sekundarnog skrining metoda, ovakav pristup zbog visoke cene još uvek nije moguće organizovati u većini zemalja. Tako je citološki pregled ostao i dalje vodeća dijagnostička metoda u dijagnostici karcinoma grlića materice. Primena HPV testiranja je za sada ograničena na trijažu pacijentkinja s atipičnim citološkim nalazima neodređenog značaja (ASCUS) i praćenje pacijentkinja posle lečenja premalignih promena grlića materice.

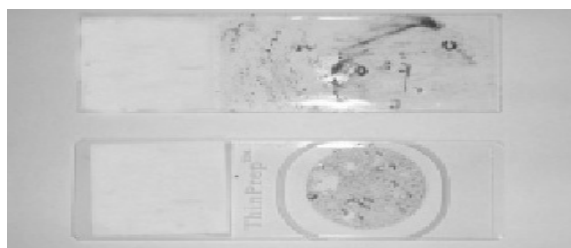
U dijagnostici različitih premalignih i malignih promena na sluzokoži organa donjeg genitalnog trakta postoje različite mogućnosti. Ovde spada i pokušaj uspostavljanja **novih skrining metoda**, kao što su glikogenizirani DNA-esej, glikoproteinske analize, novi dijagnostički markeri, cervikografija i polarna proba. Međutim, nijedna od ovih metoda nije potvrđena kao dovoljno efikasna, jednostavna, tačna i jeftina u poređenju sa citologijom.

2. Liquid-based citološki test (LBC)

Tehnološki razvoj pokušao je novom tehnikom da smanji najčešće greške konvencionalnog Papa testa:

- gubitak većeg broja ćelija,
- neadekvatnu fiksaciju,
- nepravilnu distribuciju abnormalnih ćelija,
- da smanji uticaj drugih vrsta ćelija koji remete interpretaciju,
- da smanji tehničke varijabilnosti kvaliteta brisa.

Za razliku od konvencionalnog citološkog razmaza, kod ovog testa se uzeti bris, najčešće četkicom, prenosi u poseban medij, čime se obezbeđuje trenutna fiksacija i izbegava oštećenje ćelija. Obradom se odvajaju artefakti i obezbeđuje čistije nanošenje na pločicu ćelija koje treba da se gledaju, čime se postiže bolja vizualizacija ćelija i njihov opis. Iako je metoda skuplja, ona ima i svoje prednosti (slika 9).



Slika 9. Razmaz pločica: konvencionalni razmaz (gore) i liquid base citološki razmaz (dole)

Za razliku od konvencionalnog razmaza prednosti su:

- primerak je reprezentativniji, čime se smanjuju nezadovoljavajući nalazi i lažno negativni nalazi,
- skraćeno je vreme pregleda,
- naknadno se uzorak može koristiti za ispitivanje na HPV-DNA bez potrebe da se pacijentkinja ponovo poziva za uzimanje cervikalnog brisa,
- smanjeni su lažno negativni nalazi u detekciji adenokarcinoma i AGUS-a,
- mogućnost primene ovakvih pločica pri korišćenju kompjuterskog sistema kao citoskrinera.

3. Detekcija HPV infekcije

HPV tipovi visokog rizika smatraju se nezavisnim faktorom rizika za nastanak karcinoma grlića materice. Pozitivna prediktivna vrednost pozitivnog HPV testa značajno se povećava posle 35 godina starosti i perzistencija HPV infekcije može pouzdano da predvidi već postojeću intraepitelijalnu neoplaziju (CIN). Zbog toga je predloženo testiranje na HPV visokog rizika kako bi se konvencionalni skrining učinio optimalnim.

Od 2002. godine konvencionalnom PAP testu u Americi pridodata je i detekcija HPV u cilju što preciznije detekcije promena na grliću materice kod žena preko 30 godina starosti. Dodatne skrining studije pokazale su veću senzitivnost u detekciji H-SIL promena u odnosu na sam konvencionalni bris.

Negativna prediktivna vrednost kod kombinovanog testa (PAP/HPV test) pokazala je 98–100% ukazujući da pacijentkinje sa negativnim nalazima u oba testa imaju vrlo malu mogućnost da razviju H-SIL promene na grliću (tabela 11).

Tabela 11. Prikaz senzitivnosti citološkog pregleda i HPV detekcije za detekciju H SIL promena

Senzitivnost : CIN 2/3 +				
Studija	No.	Godine	PAP	HPV
Cuzick J	11085	30–60	76,6%	97%
Clavel C	4076	30–76	57,7% Konv. PAP	100%
			64,4% LBC	

Metode detekcije humanih papiloma virusa:

- Hybrid capture II sistem (hc2)
- Pojedinačni amplifikacioni sistemi *in situ* hibridizacije
- Target amplifikacioni metod – PCR: – tipski specifični

PCR širokog spektruma

- Real time – PCR

Metode koje se primenjuju u detekciji zbog svoje cene još uvek nisu zaživele kao široko primenjivane u opštoj populaciji u okviru nacionalnih skrining programa, ali je američka Agencija za hranu i lekove (engl. FDA) odobrila sistem *Hybrid capture II* sistem (hc2) kao metodu koja bi se mogla primenjivati u sklopu skrininga.

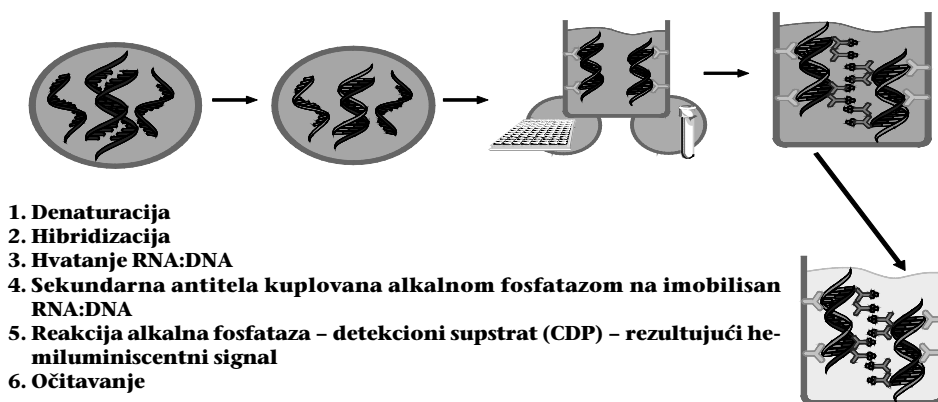
Ova tehnologija je s ojačanim signalom, mikropločastom analizom hibridizacije koja koristi hemiluminiscenciju za kvalitativno otkrivanje 18 vrsta HPV-DNA u cervikalnim uzorcima. Ovaj test pravi diferencijaciju između dve HPV-DNA grupe:

- HPV vrste niskog rizika 6, 11, 40, 42, 43, 44
- HPV vrste visokog rizika 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68.

Najčešće se koristi za detekciju visokoonkogenih tipova, ali im ne određuje tipsku pripadnost, za razliku od PCR metode, već samo detektuje prisustvo ili ne visokoonkogenih tipova virusa (oko 15 najčešćih) (shema 8).

Shema 8. Shematski prikaz detekcije HPV *Hybrid capture II* sistemom

Hybrid capture II sistem (hc2)

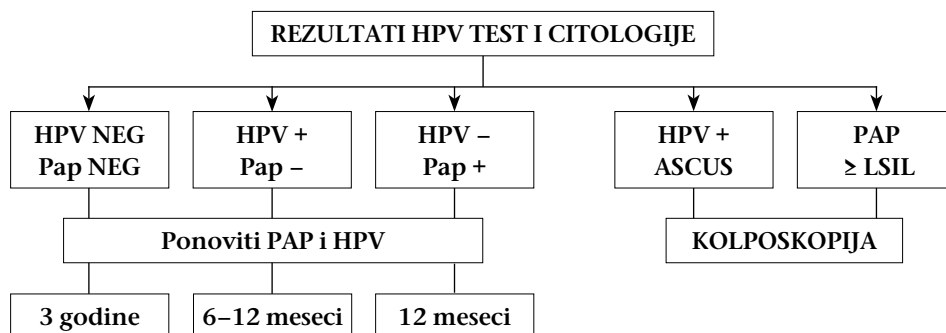


Primenom kombinovane metode (hc2 + citologija) značajno se povećala senziitivnost detekcije CIN 2/CIN3 promena u odnosu na samu citologiju (45% (95% CI: 31–60%) / 39% (95% CI: 11–73%)).

Na osnovu dosadašnjih rezultata i mogućnosti primene kombinovanih metoda detekcije date su odgovarajuće smernice tzv engl. *intermin guidance*, koje su u daljem praćenju podložne mogućim revizijama, a tiču se postupaka kod pacijentkinja kod kojih se primenjuje kombinovana detekcija (tabela 11).

I pored jasne potvrde poboljšanja detekcije primenom HPV detekcije indikaciono polje za primenu ove metode u sklopu sekundarne prevencije nije preširoko.

Detekcija HPV-a, kao dodatna dijagnostička procedura konvencionalnom PAP brisu, nije opravdana kod pacijentkinja ispod 30 godina zbog visoke prevalencije tranzitorne HPV infekcije od 20% do 50%.

Tabela 11. Interim guidance za kombinovani skrining žena ≥ 30 .

ASC, ASCO

Trogodišnji interval kod pacijentkinja sa HPV/PAP negativnim nalazom opravdan je s obzirom na to da je kod tih žena tokom 3–5 godina praćenja u samo 0,24% detektovana H-SIL promena. Jasno da je opravdanost samo za grupu pacijentkinja koje nemaju dodatni faktor rizika, kao što je ranije lečenje displastične promene ili pacijentkinje sa imunosupresijom.

Kod pacijentkinja koje imaju PAP negativan, a pozitivan nalaz na visokoonkogene HPV rizik za razvoj H SIL promena u 3–5 godina praćenja za 20 puta je viši.

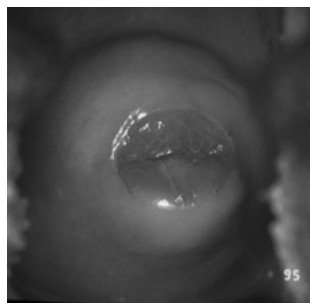
Vizuelni skrining

Vizuelni skrining predstavlja metodu detekcije promena pri samom rutinskom ginekološkom pregledu koristeći spekulum, kolposkop, rastvor sirćetne kiseline i Lugolov rastvor .

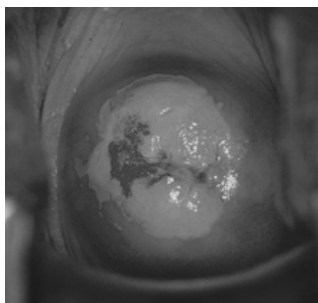
Postoje dve metode:

- *direktni vizuelni test sirćetnom kiselinom: (VIA):* pregled golim okom, nanošenje sirćetne kiseline,
- *vizuelna inspekcija sa Lugolom (VILI):* Šilerov test (Schiller's test).

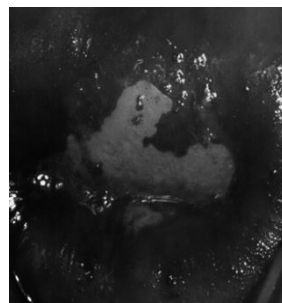
Osnova metode je klasičan kolposkopski pregled sa jasno definisanim kolposkopskim nalazima u predelu skvamo-kolumnarne granice, zone transformacije i van nje.



Slika 10. Uredan nalaz



Slika 11. VIA pozitivan



Slika 12. VILI pozitivan

Na osnovu takvog nalaza i date suspektne kolposkopske slike ginekolog se odlučuje da uradi ciljanu biopsiju ili ukoliko je dovoljno iskusan da primeni jednu od terapijskih modaliteta lečenja, ablativne ili ekzione tehnike (slika 10, 11, 12).

Kolposkopija

Zbog svoje male specifičnosti, kolposkopija nije skrining metoda. Međutim, u nekim zemljama, među kojima je i Srbija, kolposkopija se koristi kao bazična metoda za ranu dijagnostiku raka grlića materice u vreme ginekološkog pregleda. U Srbiji je, zahvaljujući Nacionalnoj školi za kolposkopiju i donju genitalnu patologiju, veliki broj ginekologa koji rade u primarnoj praksi obučeni da kvalitetno uradi kolposkopiju. Ni citologija, ni kolposkopija nemaju potpunu tačnost u detekciji prekliničkih lezija cerviksa, ali kada se urade zajedno, dijagnostička tačnost je preko 98%.

Zbog toga je poželjno prilikom svakog ginekološkog pregleda uraditi i kolposkopiju, a obavezno u sledećim slučajevima:

- klinički sumnjiv grlić,
- ponovljeno i drugačije neobjašnjeno krvavljenje,
- abnormalan citološki bris.

OSNOVNE SMERNICE IZVEDENE IZ PREPORUKA
NACIONALNOG VODIČA DOBRE KLINIČKE PRAKSE ZA
DIJAGNOSTIKOVANJE I LEČENJE KARCINOMA GRLIĆA MATERICE,
2012. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Agencija
za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije

Tabela 12. Preporuke za dalji postupak sa nalazom cervikalnog brisa (ref. 18)

Preporuka	Klasa preporuke	Nivo dokaza
<p>Nezadovoljavajući citološki nalaz (neadekvatan uzorak)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ukoliko je citološki bris neadekvatan za pregled zbog prisustva krvi, zapaljenja ili je slabo fiksiran, neophodno ga je ponoviti kroz 6–8 nedelja kako bi se isključilo postojanje bilo kakve značajne lezije. 	I	A
<p>Normalan citološki nalaz (PAP bris grupe I / Bethesda klasifikacija – normalan nalaz)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ponoviti još jednom u toku godinu dana. Posle dva negativna citološka brisa dalji periodičan citološki bris može se zakazati u intervalima od 3 godine 	I	A
<p>Zadovoljavajući bris, ali prisutna inflamacija, reparativne i reaktivne promene ili druga benigna stanja (PAP bris grupe II/ Bethesda klasifikacija – benigne reaktivne i reparativne promene)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kod žena sa teškim atrofičnim promenama preporučuje se lokalno davanje estrogena tokom najmanje jednog meseca. Mogućnost za pacijentkinje sa kontraindikacijama za primenu estrogena jeste ponovni citološki bris ili kolposkopija. 	I	A

<ul style="list-style-type: none"> • U slučaju teške inflamacije neophodno je dijagnostikovati i lečiti inflamatorni proces (<i>Chlamydia</i>, <i>Gonorrhoea</i>, <i>Candida</i>, <i>Trichomonas</i> ili bakterijska infekcija patogenim uzročnicima). • Citološki bris bi trebalo ponoviti posle lečenja i, ako je nalaz normalan, dalji pregledi provode se prema protokolu za skrining. 		
<p>Atipične skvamozne ćelije neodređenog značaja (PAP bris grupe IIIa / Bethesda klasifikacija – ASC-US)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Postoje tri moguće opcije: <i>HPV test</i>, <i>ponovljena citologija</i>, <i>kolposkopija</i>. • Kod pacijentkinja koje su mlađe od 20 godina, može se samo ponoviti citološki bris kroz 3 meseca. Ako ponovni bris ponovo pokaže ASC-US ili teže promene, obavezno uputiti na kolposkopiju. • Kod pacijentkinja starijih od 20 godina poželjno je uraditi HPV test. Negativna prediktivna vrednost HPV testa velika je i ukoliko je ovaj test negativan, sledeći kontrolni pregled može se zakazati kroz godinu dana. • Prema našem Nacionalnom programu skrininga za cervikalni kancer, svaka pacijentkinja sa ASCUS-om upućuje se na kolposkopiju (pošto se na odgovarajući način izleći infekcija ili tretira atrofija). • Ukoliko kolposkopija isključi postojanje promena težeg stepena, Papanikolau test se ponavlja na 6 meseci tokom perioda 1–2 godine do najmanje 3 uzastopna normalna nalaza. Posle toga pacijentkinja se može vratiti u redovni skrining. • Epitelu cerviksa je neophodno vreme da se regeneriše i ponovljena citologija ne bi trebalo da se radi u vremenu kraćem od tri meseca posle prethodnog testa. • Ukoliko je bilo koji od ponovljenih nalaza abnormalan, neophodno je uraditi dalju dijagnostiku (biopsija i/ili endocervikalna kiretaža, <i>Loop</i> ekscizija). 	I	A
<p>Atipične skvamozne ćelije neodređenog značaja – ne može se isključiti postojanje displazije (PAP bris grupe IIIa / Bethesda klasifikacija – ASC-H)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pacijentkinja se odmah upućuje na kolposkopiju.</i> • Dalji postupak zavisi od nalaza kolposkopije. Ako kolposkopski nalaz isključi postojanje promena težeg stepena, Papanikolau test se ponavlja na 6 meseci tokom perioda 1–2 godine do najmanje 3 uzastopna normalna Papanikolau brisa. • U ovim slučajevima takođe se može uraditi HPV test. • Ukoliko je bilo koji od ponovljenih nalaza abnormalan, neophodno je uraditi dalju dijagnostiku (biopsija, ECC, <i>Loop</i> ekscizija). • U slučaju atipičnog kolposkopskog nalaza težeg stepena uraditi biopsiju i dalje postupati prema nalazu. 	I	A
<p>Atipične žlezdane ćelije neodređenog značaja (PAP bris grupe IIIa / Bethesda klasifikacija AGC)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacijentkinja se upućuje na kolposkopiju sa biopsijom i endocervikalnom/endometrijalnom kiretažom. Ako biopsija i/ili endocervikalna kiretaža (ECC) ukaže na neoplaziju ili endocervikalni AIS, mora se uraditi konizacija. 	I	A

<ul style="list-style-type: none"> • Ukoliko su nalazi kolposkopije i ECC normalni – ponoviti Papanikolau bris na 6 meseci do 4 uzastopna negativna brisa. Ako bilo koji ponovljeni Papanikolau test pokaže AGC, potrebno je uraditi dijagnostičku eksciziju/konizaciju. • Kod žena starijih od 40 godina potrebno je uraditi endometrijalnu biopsiju ili eksplorativnu kiretažu. 		
<p>Diskarioza blagog stepena (PAP bris grupe IIIb / Bethesda klasifikacija L-SIL)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uputiti pacijentkinju na kolposkopiju. • Ukoliko je kolposkopski nalaz normalan ili pokazuje promene blagog stepena, ponoviti Papanikolau test kroz 6 meseci, do tri negativna citološka brisa. Epitelu cerviksa je neophodno vreme da se regeneriše i ponovljena citologija ne bi trebalo da se radi u vremenu kraćem od 3 meseca posle prethodnog testa. • U slučaju kolposkopskog nalaza težeg stepena ili nezadovoljavajućeg kolposkopskog nalaza (zona transformacije tipa 3-SCJ nedostupna pregledu), uraditi dijagnostičku eksciziju. • HPV testiranje na tipove visokog rizika ne preporučuje se kao rutinska metoda u daljem postupku kod žena mlađih od 35 godina, pošto je HPV test pozitivan u preko 80% lezija blagog stepena. • Iako HPV test kod mlađih žena sa L-SIL promenama nije dovoljno selektivan, treba ga (sem ako se ne planira tretman) uraditi ženama starijim od 35 godina. • Kod LSIL lezija nije prihvatljiva „Vidi i tretiraj“ (<i>See and treat</i>) strategija, odnosno intervencija zbog nalaza acido-belih površina na prvom pregledu, jer su u tim slučajevima visoke stope nepotrebnog tretmana. 	I	A
<p>Diskarioza srednjeg i teškog stepena (PAP bris grupe IIIb ili IV / Bethesda klasifikacija H-SIL)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uputiti pacijentkinju na kolposkopiju. • Ako je lezija vidljiva, ciljana biopsija je odgovarajući dalji dijagnostički postupak. • Ako lezija nije vidljiva, treba uraditi ECC. • Ukoliko su kolposkopski nalaz i ECC normalni, ponoviti citološki bris kroz 3 meseca i ako ponovni nalaz pokazuje promene srednje teškog stepena, uraditi dijagnostičku eksciziju. 	I	A
<p>Citološki znaci adenokarcinoma-in-situ (PAP bris grupe IV / Bethesda klasifikacija – AIS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Praćenje ponavljanim citološkim pregledima kod žena sa početnim rezultatom AIS je neprihvatljivo. • Kod nalaza AIS neophodno je odmah uraditi kolposkopiju i biopsiju sa endocervikalnom kiretažom (ECC). • Ako su prisutne endometrijalne ćelije (ako je glandularna lezija kvalifikovana kao endometrijalna), obavezno uraditi endometrijalnu kiretažu kod žena starijih od 35 godina ili mlađih od 35 ukoliko imaju neobjašnjeno vaginalno krvavljenje. • Ako je kolposkopski pregled normalan, potrebno je uraditi dijagnostičku ekscizionu proceduru klasičnom konizacijom nožem. 	I	A

Bris koji ukazuje na invazivni karcinom (PAP bris grupe V / Bethesda klasifikacija – invazivni karcinom) <ul style="list-style-type: none"> • Kolposkopija i biopsija i/ili ECC. • Ako je lezija klinički jasno prisutna ili pacijentkinja ima simptome, treba je odmah uputiti u referentni centar kako bi se ubrzao proces dijagnostike i tretmana. 	I	A
--	---	---

Tabela 13. Postupak posle kolposkopije kod pacijentkinja sa abnormalnom citologijom (ref. 18)

Citologija	Kolposkopski nalaz			
	Normalan	Atipičan lakog stepena	Atipičan težeg stepena	Sumnjiva invazija
Normalna PA I	Praćenje	Ponoviti citologiju i kolposkopiju za 6 meseci		
BCC PA II	Lečiti infekciju ili uraditi „estrogen test“ a onda ponoviti citologiju	Ponoviti citologiju i kolposkopiju za 4–6 meseci Uraditi HPV test	Biopsija i/ili ECC Konizacija	Biopsija odmah!
ASC-US PA IIIa	Lečiti infekciju ili uraditi „estrogen test“, a onda ponoviti citologiju* Uraditi HPV test			
ASC-H PA IIIa	Ponoviti citologiju i kolposkopiju za 4–6 meseci*	Biopsija i/ili ECC		
AGC PA IIIa	Endocervikalna kiretaža ECC			
L-SIL PA IIIb	Ponoviti citologiju za 4–6 meseci	Ponoviti citologiju i kolposkopiju za 4–6 meseci Kod žena starijih od 30 godina uraditi HPV test		
H-SIL PA IIIb, PA IV	Endocervikalna kiretaža ECC i/ili dijagnostička konizacija	Biopsija i/ili ECC Konizacija		
AIS PA IV				
Maligne ćelije PA V				

*Ako je ponovljena citologija negativna, ponoviti citologiju i kolposkopiju.

Literatura

1. V Kesić. Faktori rizika i skrining za karcinom grlića materice. Ginekološka onkologija. Urednici: S. Đurđević i V. Kesić. Medicinski fakultet Novi Sad, SCAN studio, Novi Sad; 2009.
2. A Mandić. Profilaktička HPV vakcina. Ginekološka onkologija. Urednici: S. Đurđević i V. Kesić. Medicinski fakultet Novi Sad, SCAN studio, Novi Sad; 2009: 117–123.
3. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O Connor D, Prey M et Al. The Bethesda System 2001. Terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. 2002; 287(16): 2114–2119.
4. Jones BA, Novis DA. Follow-up of abnormal gynecologic cytology: a college of American pathologists Q-probes study of 16132 cases from 306 laboratories. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124: 665–671.
5. Geier CS, Wilson M, Creasman W. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184: 64–69.
6. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004; 364(9430): 249–256.
7. IARC. IARC handbooks of cancer prevention. Cervix cancer screening, Vol. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer Press; 2005.
8. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000; 132(10): 810–819.
9. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al., Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer.* 2006.
10. Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet* 2006; 367 (9505): 122–132.
11. Ferreccio C, Bratti MC, Sherman ME, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, et al. A comparison of single and combined visual, cytologic, and virologic tests as screening strategies in a region at high risk of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent.* 2003; 12(9): 815–823.
12. NHS. Colposcopy and programme management: guidelines for the NHS cervical screening programme. NHSCSP; 2004. [Publication No. 20; www.cancerscreening.nhs.uk].
13. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, Sellors J, Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005; 89 (Suppl. 2): S4–S12.
14. Sarian LO, Derchain SF, Naud P, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S, et al. Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tools in Latin America. This report refers to partial results from the LAMS (Latin American Screening) study. *J Med Screen.* 2005; 12(3): 142–149.
15. Kitchener HC, Castle PE., Cox TJ. Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine.* 24S3 (2006) S3/63–S3/70.
16. Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R. Screening for cervical cancer in developing countries. *Vaccine* 24S3 (2006) S3/71–S3/77.

17. ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 45, August 2003. Cervical cytology screening (replaces committee opinion 152, March 1995). *Obstet Gynecol.* 2003; 102: 417–427.
18. Preuzeto <http://www.azus.gov.rs/wp-content/uploads/2011/04/Vodic-za-dijagnostikovanje-i-lecenje-raka-grlica-materice.pdf>

5. PRIMARNA PREVENCIJA INFEKCIJA HPV

TIPOVI HPV VAKCINE

Obe vakcine koje su registrovane u Srbiji (dvovalentna, 2vHPV) i četverovalentna (4vHPV vakcina) predstavljaju neinfektivne vakcine koje se sastoje od virusu sličnih čestica (virus like particles – VLPs). VLP nastaju od kopija L1 proteina, koji predstavljaju glavne strukturalne proteine viriona. VLP su neinfektivni i neonkogeni jer ne sadrže virusnu DNK. Oni formiraju strukturu koja dovoljno podseća na spoljni omotač HPV-a, tako da u organizmu podstiču stvaranje antitela koja reaguju s autentičnim virusom.

Iako slične, 2vHPV i 4vHPV se razlikuju u više aspekata, uključujući valentnost, dozu, način proizvodnje i adjuvanse (tabela 14). Dvovalentna vakcina je registrovana za primenu kod osoba ženskog pola uzrasta od 9 do 25 godina. Četverovalentna vakcina je registrovana za primenu kod osoba oba pola uzrasta od 9 do 26 godina.

Devetovalentna vakcina za sada nije registrovana u Srbiji, a u SAD je preporučena njena primena kod osoba oba pola: kod osoba ženskog pola uzrasta 9–26 godina, kod osoba muškog pola starosti 9–21 godine.

Tabela 14. Karakteristike HPV vakcina registrovanih u Srbiji

	Četverovalentna vakcina 4vHPV	Dvovalentna vakcina 2vHPV
L1 čestice HPV tipova	6, 11, 16, 18	16, 18
Doze L1	20–40–40–20 µg	20–20 µg
Ćelije koje su korišćene za stvaranje VLP	<i>Sacharmoyces cerevisiae</i>	<i>Trichoplusia ni</i> (Hi 5) ćelijska linija insekta, inficirana L1 rekombinantnim baculovirusom
Adjuvans	225 µg aluminijum-hidroksifosfat-sulfat	500 µg aluminijum hidroksida, 50 µg 3-0-dezacil-4-monofosforil lipid A
Način primene	3 doze, intramuskularno: 0, 2, 6 meseci	3 doze: 0, 1, 6 meseci

Skraćenice: HPV – humani papiloma virus, VLP – virusu slične čestice

Četvorovalentna vakcina protiv HPV-a (4vHPV) sadrži 20 mikrograma L1 proteina HPV-a tip 6, 40 mikrograma L1 proteina HPV-a tip 11, 40 mikrograma L1 proteina HPV tip 16 i 20 mikrograma L1 proteina HPV-a tip 18. L1 protein pomenutih tipova virusa proizveden je rekombinantnom DNK tehnologijom. Adjuvans je 225 mikrograma amorfnog aluminijum hidrosifosfat-sulfata.

Dvovalentna vakcina protiv HPV-a (2vHPV) sadrži po 20 mikrograma L1 proteina HPV-a tip 16 i 18. U vakcini se nalazi L1 protein pomenutih tipova HPV-a u obliku virusu sličnih čestica (*Virus like particles* – VLP), koje su proizvedene rekombinantnom DNK tehnologijom.

U okviru ove vakcine adjuvans je AS04 sistem koji sadrži 50 mikrograma 3-O-dezasil-4-monofosforil lipida A (MPL) i 0,5 miligrama hidriranog aluminijum-hidroksida. Smatra se da monofosforil lipid (MPL) povećava aktivnost NF- κ B proteinskog kompleksa koji kontroliše transkripciju DNK i stvaranje citokina, što dovodi do porasta broja aktivisanih dendritičnih ćelija i monicita sa fagocitovanim antigenom, u regionalnim limfnim nodusima koji prikupljaju limfu sa mesta primene vakcine. Ovo potom dovodi do aktivacije antigen specifičnih T-limfocita. Aluminijum hidroksid dovodi do produženog stvaranja citokina koje nastaje zbog dejstva MPL na mestu injekcije. Dakle, zajedno MPL i aluminijum hidroksid povećavaju odgovor na vakcinu, time što brzo izazivaju lokalno stvaranje citokina i dovode do optimalne aktivacije antigen prezentujućih ćelija.

Devetovalentna HPV vakcina (9vHPV): u februaru 2015. Savetodavni komitet za imunizaciju (Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)) u SAD preporučio je primenu devetovalentne HPV vakcine (9vHPV) za rutinsku vakcinaciju. Vakcina sadrži VLP HPV tip 6, 11, 16 i 18, kao i kvadrivalentna vakcina, i pored toga VLP HPV 31, 33, 45, 52 i 58. Agencija za hranu i lekove u SAD (Food and Drug Administration (FDA)) u decembru 2014. je odobrila upotrebu ove vakcine za devojčice i žene uzrasta od 9 do 26 godina i dečake i mladiće uzrasta od 9 do 15 godina.

MEHANIZAM DELOVANJA HPV VAKCINA

Kao što je već rečeno, HPV vakcine sadrže virusu slične čestice koje u dovoljnoj meri podsećaju na prirodni virus i stoga podstiču stvaranje visokog titra neutrališućih antitela.

Poznato je da je nakon prirodne infekcije HPV-om stvaranje antitela slabo, te se postavlja pitanje zašto HPV vakcine dovode do stvaranja neutrališućih antitela koja pružaju zaštitu od infekcije? Razlog je kvalitet i kvantitet imunog odgovora koji nastaje nakon primene vakcine. Osnovna obeležja imunog odgovora nakon davanja VLP-a jesu:

- VLP su visokoimunogene, podstiču stvaranje visokog titra neutrališućih antitela na L1 protein i titar tokom vremena ostaje visok;
- VLP podstiču heterogeni, odnosno poliklonalni imuni odgovor: L1 proteine koji se nalaze u HPV vakcini, prepoznaje više klonova B-limfocita koji potom stvaraju antitela protiv ovih proteina;

- doza antigena u VLP-u je znatno veća nego kod prirodne infekcije, a kapsidi su direktno izloženi sistemskom imunom odgovoru.

U više istraživanja je dokazano da se nakon primene bHPV i qHPV javlja brz, snažan i dugotrajan imunološki odgovor.

Titar antitela (IgG) dostiže maksimalnu koncentraciju nakon primenjene treće doze vakcine, a potom postepeno opada, ali ostaje viši nego nakon prirodne infekcije. Ovako visok titar antitela pruža visoku zaštitu (između 98% i 100%) kod osoba koje ranije nisu imale infekciju vakcinalnim tipovima HPV-a.

Postavlja se pitanje da je li intenzitet humoralnog imunog odgovora u korelaciji sa dugotrajnom zaštitom? Na ovo pitanje još nije dobijen jasan odgovor. Dosadašnjim praćenjem vakcinisanih žena ustanovljeno je da čak i kod osoba kod kojih je titar antitela opao do nivoa koji se postiže nakon prirodne infekcije, do sada nisu otkriveni proboji oboljenja.

Praćenjem kod drugih infektivnih bolesti, kao što je hepatitis A i B, dokazano je da se otpornost prema infekciji održavala nakon što opadne titar antitela. Smatra se da HPV vakcina podstiče stvaranje dugovečnih ćelija imunog sistema (memorijski B-limfociti), koji nakon ponovnog kontakta s odgovarajućim antigenom dovode do snažnog imunog odgovora, čime sprečavaju HPV infekciju. U istraživanju Olsona (Olsson) i saradnika dokazano je da ponovno davanje antigena osobama koje su vakcinisane 4vHPV vakcinom izaziva odgovarajući odgovor imunog sistema – tzv. anamnestički odgovor imune memorije.

KLINIČKA EFIKASNOST HPV VAKCINA

Efikasnost četvorovalentne vakcine

Efikasnost 4vHPV vakcine kod mladih žena

Efikasnost i imunogenost 4vHPV vakcine praćena je tokom pet godina kod 241 žene starosti od 16 do 23 godine. Tokom praćenja nisu registrovani slučajevi prekanceronih cervikalnih displazija ili genitalnih bradavica kod vakcinisanih žena, dok je u grupi koja je dobila placebo registrovano šest slučajeva (efikasnost 100%, 95% CI, 12–100%). U istom istraživanju seropozitivnost se kod vakcinisanih žena održavala do pet godina.

Nordijska studija u Danskoj, Islandu, Norveškoj i Švedskoj ispitivala je bezbednost, imunogenost i efikasnost 4vHPV vakcine kod žena starosti od 16 godina do 23 godine, u periodu od devet godina nakon započinjanja vakcinacije. U okviru Nordijske studije u grupi od 1.080 osoba nije ustanovljen nijedan slučaj CIN-a 2 ili 3, karcinoma cerviksa, karcinoma vulve ili vagine. Seropozitivnost se nakon devet godina održavala kod 91% do 100% vakcinisanih za HPV tipove 6, 11, 16, 18.

U istraživanju kojim je obuhvaćeno 1.781 dete oba pola, uzrasta od 9 do 15 godina, koji ranije nisu bili seksualno aktivni, nisu registrovani slučajevi oboljenja povezani sa vakcinalnim tipovima HPV-a tokom šest godina. Nakon 96 meseci 88–97% ispitanika bilo je seropozitivno na vakcinalne tipove virusa.

Efikasnost 4vHPV vakcine kod odraslih žena

U populaciji žena starosti od 24 do 45 godina ustanovljena je visoka efikasnost 4vHPV vakcine šest godina nakon vakcinacije. Nakon dve godine praćenja zabeležen je jedan slučaj CIN-a 2, čiji je uzročnik bio HPV tip 16, ali nakon četiri godine nije prijavljeno oboljenje kod iste ispitanice. Analiza podataka nakon šest godina praćenja pokazala je da nije bilo slučajeva CIN-a ili spoljašnjih genitalnih lezija povezanih sa vakcinalnim tipovima HPV-a. Seropozitivnost se kod vakcinisanih žena održavala do šest godina.

Efikasnost 4vHPV vakcine kod osoba muškog pola

Efikasnost je procenjivana u okviru istraživanja kojim je obuhvaćeno 4.065 zdravih mladića starosti od 16 do 26 godina, koji su praćeni tokom tri godine. Vakcina je u poređenju sa placeboom bila efikasna u 89,4% pacijenata u sprečavanju spoljašnjih genitalnih lezija. Efikasnost vakcine u prevenciji analne intraepitelijalne neoplazije uzrokovane HPV tipovima 6, 11, 16 i 18 kod muškaraca koji su imali seksualne odnose sa muškarcima (n = 602) bila je u 77,5% (95% CI 39,6–93,3%). U tabeli 15. prikazano je praćenje efikasnosti kvadrivalentne – četvorovalentne vakcine.

Tabela 15. Efikasnost četvorovalentne HPV vakcine

Istraživanje	Ispitanici	Efikasnost	Seropozitivnost	Dužina praćenja
P007 (Villa et al.)	Mlade žene 16–23 g.	Nije bilo CIN-a povezanog sa HPV 6, 11, 16, 18	Održavala se nakon 5 godina	5 godina
Nordijska studija P015 (Nygard et al.)	Mlade žene 16–23 g.	Nije bilo CIN-a povezanog sa HPV 6, 11, 16, 18	Trend do 9 godina	8 godina
Produžetak P018 (Iversen)	Dečaci i devojčice 9–15 g.	Nije bilo CIN-a povezanog sa HPV 6, 11, 16, 18	Održavao se 8 godina	6, 8 godina
Produžetak P019 (Luna et al.)	Odrasle žene 24–25 g.	Jedan slučaj CIN-a povezan sa HPV 6, 11, 16, 18	Održavala se 6 godina	6 godina
P020 (Guilano et al.)	Mladići 16–26 g.	Tri slučaja spoljašnjih genitalnih lezija	–	3 godine
P020 – AIN podstudija (Palefsky et al.)	Mladići – MSM 16–26 g.	Pet slučajeva analne intraepitelijalne neoplazije povezane sa HPV 6, 11, 16, 18	–	3 godine

Skraćenice: CIN – cervikalna intraepitelijalna neoplazija, AIN – analna intraepitelijalna neoplazija, MSM – muškarci koji imaju seksualne odnose sa muškarcima

Efikasnost dvovalentne HPV vakcine

Mlade žene

Dugotrajni imunitet dokazan je kod djevojčica uzrasta od 10 do 14 godina, koje su praćene do sedam godina nakon vakcinacije.

Najduže praćenje neke HPV vakcine do sada sprovedeno je kod devojaka i žena starosti od 15 do 25 godina koje pre započinjanja vakcinacije nisu imale pozitivan PCR na DNA-HPV i imale su normalnu citologiju. Ove devojke i žene praćene su tokom 6,4 godine nakon vakcinacije.

Tokom praćenja od 9,4 godine kod 437 devojaka i žena u Brazilu, starosti od 15 do 25 godina, ustanovljeno je da vakcina efikasno štiti od novonastale infekcije, perzistentne infekcije, CIN 1 + i CIN 2 + lezija povezanih sa HPV tipovima 16 i 18. Sve vakcinisane devojke i žene su bile seropozitivne 9,4 godine nakon vakcinacije.

Odrasle žene

U istraživanju u okviru kojeg su praćene ženske osobe starosti od 15 do 55 godina, 99,4% ostalo je seropozitivno na HPV tipove 16 i 18 do četiri godine nakon vakcinacije. U starijoj grupi utvrđena je snažna korelacija između nivoa antitela u serumu i cervikovaginalnom sekretu, što ukazuje na održavanje transudacije serumskih antitela u cervikalni epitel. U daljem praćenju ustanovljeno je da se seropozitivnost održavala do sedam godina.

Osobe muškog pola

U okviru istraživanja kojim je obuhvaćen 181 adolescent uzrasta od 10 do 18 godina praćeni su nivoi antitela do sedam meseci nakon primene vakcine. Dvovalentna vakcina je kod adolescenata dovela do stvaranja značajno višeg titra antitela nego kod osoba ženskog pola uzrasta 10–14 i 15–25 godina.

Tabela 16. Dužina održavanja titra antitela u krvi u nekoliko studija

Istraživanje	Ispitanici	Efikasnost	Seropozitivnost	Dužina praćenja
Produžetak HPV-013 NCT00196924 (Huang et al.)	Djevojčice 10–14 g.	–	Održavala se do 7 godina	7 godina
Produžetak HPV 001/007/023 kombinovano (Naud et al.)	Mlade žene 15–25 g.	Nije bilo reakcije kod vakcinisanih osoba	Održavala se do 9,4 godine	9,4 godine
NCT 00196937 (Schwartz et al.)	Mlade i odrasle žene 15–55 g.	–	Održavala se do 4 godine	4 godine
Produžetak NCT 00196937 (Schwartz et al.)	Mlade i odrasle žene 15–55 g.	–	Održavala se do 7 godina	8 godina
P011-NCT00309166 (Petaja et al.)	Dečaci i mladići 10–18 g.	–	Održavala se do 7 meseci	7 meseci

Uporedna analiza studija efikasnosti bHPV i qHPV vakcine u prevenciji CIN-a 2+ kod mladih žena prikazana je na slici 13.

Slika 13. Dugotrajno praćenje efikasnosti četverovalentne i dvovalentne HPV vakcine u HPV „naivnoj“ populaciji

4vHPV	FUTURE I i II Garland et al. (8), Future II Study Group (9)	HPV-P007 Villa et al. (28)	Nordijska studija P015 Nygard et al. (29)
Mlade žene	16–26 g.	16–23 g.	16–23 g
Efikasnost protiv HPV 6, 11, 16, 18 CIN 2+	100% (95% CI 94–100%)	100% (95% CI 12–100)	100% nije primenjivo

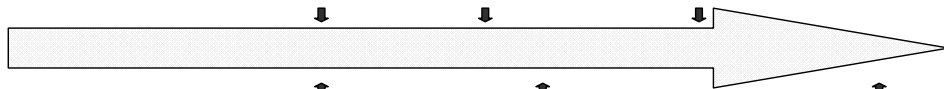
3 doze vakcine

0, 2, 6 m.

3,6 g.

5 g.

8 g.



3 doze vakcine

3,6 g.

6,4 g.

8,4 g.

9 g.

0, 1, 6 m.

bHPV	HPV 001 Harper et al. (39)	HPV 007 Romanowski et al. (40)	HPV 023 (Rotelli Martens et al. (41)	Extension HPV 023 Naud et al. (42)
Mlade žene	15–25 g.	15–25 g.	15–25 g.	15–25 g.
Efikasnost protiv HPV 16,18 CIN 2 ±	nije primenjivo Citološke abnormalnosti 93,5% (95% CI 51,3-99,1)	100% (95% CI 51,3-100)	100% (95% CI 0-100)	100% (95% CI 0-100)

Zaštita protiv drugih tipova HPV-a nakon primene četverovalentne i dvovalentne vakcine

U preliminarnim analizama, obe vakcine su pokazale da pružaju zaštitu i protiv HPV 31 i HPV 45, koji su blisko povezani sa tipovima HPV 16 i 18. Tokom produženog praćenja, u fazi II ispitivanja **dvovalentne HPV vakcine (2vHPV)**, uočeno je značajno smanjenje infekcija tipom 45 i tipom 31. U fazi II ispitivanja **četverovalentne (4vHPV) vakcine** ustanovljeno je da su antitela kod primalaca ove vakcine pružala zaštitu protiv HPV tipova 45 i 31. Da bi se utvrdilo da ukrštena zaštita

ima klinički značaj, biće neophodno da se dokaže da primena HPV vakcina smanjuje incidenciju perzistentne HPV infekcije i CIN-a dokazanih biopsijom, koje su uzrokovane navedenim tipovima HPV-a. Istraživanja se nastavljaju za obe vakcine.

Imunogenost 9vHPV vakcine

U fazi III kliničkih istraživanja poređena je efikasnost 9vHPV vakcine i 4vHPV vakcine kod 14.000 devojaka i žena starosti od 16 do 26 godina u pogledu prevencije \geq CIN2, vulvarnih intraepitelijalnih neoplazija stepena 2 i vaginalnih intraepitelijalnih neoplazija stepena 2 i 3 uzrokovanih HPV tipovima 31, 33, 45, 52 i 58. Efikasnost prevencije \geq CIN2 je bila 96,3% (tabela 17).

Tabela 17. Rezultati faze III studije poređenja efikasnosti 9-valentne HPV vakcine sa 4-valentnom HPV vakcinom (tzv. per protocol populacija¹) kod devojaka i žena uzrasta od 16 do 26² godina.

HPV tipovi vezani za ishode	Pračeni ishodi	9vHPV		4vHPV		Efikasnost vakcine	
		Broj učesnika	Slučajevi	Broj učesnika	Slučajevi	%	(95% CI)
HPV 31, 33, 45, 52, 58	\geq CIN2, VIN2/3, VaIN2/3	6.016	1	6.017	30	96,7	(80,9–99,8)
	\geq CIN2	5.948	1	5.943	27	96,3	(79,5–99,8)
	6-mesečna perzistentna infekcija	5.939	35	5.953	810	96,0	(94,4–97,2)
HPV 6, 11, 16, 18	\geq CIN2§	5.823	1	5.832	1	—	—
	Anogenital warts	5.876	5	5.893	1	—	—

Skraćenice: CI – confidence interval, interval poverenja; \geq CIN2 – cervikalna intraepitelijalna neoplazija stepena 2 ili 3 ili adenokarcinom *in situ*; VaIN2/3 – vaginalna intraepitelijalna neoplazija stepena 2 ili 3; VIN2/3 – vulvarna intraepitelijalna neoplazija stepena 2 ili 3.

Izvor: Package insert available at <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM426457.pdf>. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015; 372: 711–723.

- 1 Devojke i žene koje su dobile sve tri doze vakcine unutar godinu dana od uključivanja u istraživanje, nisu imale veća odstupanja od protokola istraživanja, imale su negativan PCR na relevantne HPV tipove, bile su seronegativne na relevantne HPV tipove pre prve doze i imale su negativan PCR na relevantne HPV tipove do jednog meseca nakon dobijanja treće doze (mesec 7 u toku istraživanja),
- 2 U istraživanje su uključene devojke i žene iz 18 država, prosečno praćenje je trajalo do 40 meseci.

Mesec dana nakon vakcinacije u preko 99% slučajeva registrovana je serokonverzija za svih devet vakcinalnih tipova HPV (tabela 18).

Tabela 18. Serokonverzija na HPV tipove 6, 11, 16 i 18 seroconversion and geometric mean titers (GMTs³) nakon 3 doze 9-valentne HPV vakcine (9vHPV) u poređenju sa četvorovalentnom

Test (cLIA)	9vHPV		4vHPV	
	Broj učesnica	Seropozitivnost (%)	Broj učesnica	Seropozitivnost (%)
Anti-HPV 6	3.993	(99,8)	3.975	(99,8)
Anti-HPV 11	3.995	(100)	3.982	(99,9)
Anti-HPV 16	4.032	(100)	4.062	(100)
Anti-HPV 18	4.539	(99,8)	4.541	(99,7)

Skraćenice: cLIA – competitive Luminex immunoassay, kompetitivni Luminex imunoesej; mMU – milli-Merck units.

Izvor: Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women, and supplementary appendix. N Engl J Med 2015; 372: 711–723.

Sprovedeno je istraživanje u okviru kog je upoređena imunogenost 9vHPV vakcine kod 2.400 dečaka i devojčica uzrasta od 9 do 15 godina i kod 400 devojaka i žena starosti od 16 do 26 godina. U obe populacije dogodila se serokonverzija u preko 99% ispitanika, titar antitela je bio značajno viši kod devojčica/devojaka i dečaka/mladića uzrasta od 9 do 15 godina nego u starijoj populaciji. U okviru drugog istraživanja upoređena je imunogenost 4HPV sa 9vHPV u približno 600 devojčica i devojaka uzrasta od 9 do 15 godina. U obe grupe dogodila se serokonverzija na tipove HPV 6, 11, 16 i 18, a titrovi postignuti 9vHPV vakcinom nisu bili niži u odnosu na 4HPV vakcinu.

Imunogenost u mladića/muškaraca starosti od 16 do 26 godina upoređena je sa imunogenošću 9vHPV vakcine kod devojaka/žena iste starosti. Kod učesnika oba pola preko 99% je imalo serokonverziju na svih devet vakcinalnih tipova, a titrovi antitela su bili slični u obe grupe.

Imunogenost 9vHPV vakcine je dobra i kada se vakcina primeni istovremeno sa kvadrivalentnom konjugovanom meningokoknom vakcinom, vakcinom protiv difterije, tetanusa, acelularnog pertusisa.

3 Devojke i žene koje su dobile sve tri doze vakcine unutar godinu dana od uključivanja u istraživanje nisu imale veća odstupanja od protokola istraživanja, imale su negativan PCR na relevantne HPV tipove, bile su seronegativne na relevantne HPV tipove pre prve doze i imale su negativan PCR na relevantne HPV tipove do jednog meseca nakon dobijanja treće doze (mesec 7 tokom istraživanja). U istraživanje su uključene devojke i žene iz 18 država, prosečno praćenje je trajalo do 40 meseci.

INDIKACIJE ZA PRIMENU HPV VAKCINE

Primena četvorovalentne HPV vakcine (qHPV) indikovana je kod devojčica i žena uzrasta od 9 do 26 godina za prevenciju sledećih oboljenja uzrokovanih HPV tipovima 6, 11, 16, 18:

- o cervikalne, vulvarne, vaginalne i analne prekancerozne i displastične lezije uzrokovane HPV tipovima 6, 11, 16, 18:
 - Cervikalna intraepitelijalna neoplazija (CIN) 2/3
 - Cervikalni adenokarcinom *in situ* (AIS)
 - Cervikalna intraepitelijalna neoplazija (CIN) 1
 - Vulvarna intrepitelijalna neoplazija (VIN) stepen 2 i 3
 - Vaginalna intraepitelijalna neoplazija (VaIN) stepena 2 i 3
 - Analna intrepitelijalna neoplazija (AIN) stepena 1, 2 i 3

Kod dečaka i mladića qHPV indikovana je u uzrastu od 9 do 26 godina radi prevencije oboljenja uzrokovana HPV tipovima 6, 11, 16, 18:

- o Karcinom anusa uzrokovan HPV tipovima 16 i 18
- o Genitalne bradavice, tj. šiljati kondilom uzrokovani HPV tipovima 6 i 11
- o prekancerozne i displastične lezije uzrokovane tipovima 6, 11, 16 i 18:
 - Analna intrepitelijalna neoplazija (AIN) stepena 1, 2 i 3

Dvovalentna vakcina (2vHPV) se može primeniti kod osoba ženskog pola od 9 do 26 godina života za prevenciju:

- karcinoma cerviksa uzorkovanih HPV tipovima 16 i 18
- prekanceroznih i displastičnih lezija uzrokovanih HPV tipovima 16 i 18:
 - o Cervikalna intraepitelijalna neoplazija (CIN) 2/3
 - o Cervikalni adenokarcinom *in situ* (AIS)
 - o Cervikalna intraepitelijalna neoplazija (CIN) 1

OGRANIČENJA U UPOTREBI I EFIKASNOSTI HPV VAKCINE

Primena vakcine ne isključuje potrebu za redovnim skriningom na karcinom cerviksa, te devojke i žene koje su vakcinisane treba redovno da obavljaju ovaj skrining.

HPV vakcina ne prevenira oboljenja cerviksa, vagine, vulve i anusa u sledećim slučajevima:

- ako je osoba ranije u seksualnim kontaktima bila izložena tipovima HPV-a koje vakcina sadrži
- oboljenja cerviksa, vagine, vulve i anusa uzrokovana HPV tipovima koje vakcina ne sadrži
- karcinoma cerviksa, vulve, vagine i anusa koji nisu uzrokovani HPV

Vakcina se ne primenjuje u terapiji genitalnih ili analnih karcinoma, kao ni genitalnih i analnih prekanceroznih lezija i displastičnih promena.

DOZIRANJE I NAČIN PRIMENE

Četvorovalentna HPV vakcina (4vHPV) se primenjuje u pojedinačnoj dozi od 0,5 ml. Daju se tri doze vakcine prema sledećem rasporedu: 0, 2 i 6 meseci. Pre davanja neophodno je da se ampula koja sadrži vakcinu dobro promućka. Nakon mućkanja vakcina ima izgled beličaste, zamućene tečnosti. Vakcinu ne treba razređivati i ne treba mešati sa drugim vakcinama u istom špricu.

Vakcina se primenjuje intramuskularno u deltoidni mišić. U toku davanja vakcine pacijent treba da bude u ležećem ili sedećem položaju da bi se izbegli padovi i povrede. Nakon primenjene doze vakcine pacijent treba da ostane pod nadzorom zdravstvenih radnika 15 minuta kako bi se sprečile povrede usled nastanka sinkope.

U fazi ispitivanja vakcine, interval između prve i druge doze kretao se između 6 i 12 nedelja, a između druge i treće doze 12–23 nedelje. Varijacije u intervalu između doza nisu oslabile imuni odgovor (titar antitela). U praćenju nakon puštanja vakcine u promet procenjivan je titar antitela i nakon većih razmaka između pojedinih doza: 0, 2 i 12 meseci; 0, 3 i 9 meseci; 0, 6, 12 meseci i 0, 12, 24 meseca. Titar antitela postignut nakon većeg razmaka između vakcina nije bio niži u odnosu na preporučeni režim davanja.

Praćena je serokonverzija nakon istovremene primene 4vHPV vakcine i drugih vakcina (meningokokne konjugovane vakcine, vakcine protiv tetanusa, difterije, acelularne pertusis vakcine, inaktivisane poliovakcine, vakcine protiv hepatitisa B). U svim do sada sprovedenim istraživanjima titar antitela na HPV u osoba koje su primile HPV vakcinu u isto vreme sa drugim vakcinama bio je sličan kao i kod onih koji su primili samo HPV vakcinu. Učestalost simptoma i neželjenih događaja bila je slična u svim ispitivanim grupama.

Dvovalentna HPV vakcina (bHPV) Preporučena šema vakcinacije za dvovalentnu vakcinu sastoji se od tri pojedinačne doze od 0,5 ml primenjene po šemi 0, 1, 6 meseci. Ukoliko je potrebna fleksibilnost u rasporedu doziranja, druga doza se može primeniti od 1 do 2,5 meseca nakon primene prve doze vakcine i treća doza se može primeniti 5–12 meseci nakon primene prve doze vakcine. Nije utvrđena potreba za buster dozom.

Vakcina se daje kao intramuskularna injekcija u deltoidni region. U toku davanja vakcine pacijent treba da bude u ležećem ili sedećem položaju da bi se izbegli padovi i povrede. Nakon primenjene doze vakcine pacijent treba da ostane pod nadzorom zdravstvenih radnika u periodu od 15 minuta kako bi se sprečile povrede koje mogu nastanu usled sinkope.

U toku ispitivanja vakcine, pre puštanja u promet 2vHPV vakcina je primenjivana prema shemi 0, 1, 6 meseci. Nakon puštanja u promet praćen je titar antitela nakon dužih intervala između pojedinih doza vakcine, npr. šest meseci između prve i druge doze i 12 meseci između prve i treće doze. Ustanovljeno je da je i nakon dužih intervala između pojedinih doza ostvaren odgovarajući titar antitela.

Praćena je serokonverzija nakon istovremene primene 2vHPV vakcine i drugih vakcina (meningokokne konjugovane vakcine, vakcine protiv tetanusa, difterije, acelularne pertusis vakcine, inaktivisane poliovakcine, vakcine protiv hepatitisa B). Odgovarajući titar antitela postignut je i u grupi osoba koje su istovremeno primile HPV vakcinu i druge vakcine, kao i u grupi osoba koje su primile samo bHPV vakcinu. Učestalost simptoma i neželjenih događaja je bila slična u obe ispitivane grupe.

Devetovalentna HPV vakcina (9vHPV) Devetovalentna vakcina primenjuje se intramuskularno, daju se tri doze. Druga doza se primenjuje najmanje od jednog do dva meseca nakon prve doze, a treća najmanje šest meseci od davanja prve doze. Nema podataka o efikasnosti 9vHPV vakcine ako se primeni manje od tri doze.

KONTRAINDIKACIJE ZA PRIMENU HPV VAKCINE

Četvorovalentna HPV vakcina se ne sme primeniti ukoliko je osoba preosetljiva na kvasac ili ukoliko je osoba imala tešku alergijsku reakciju nakon prethodne doze 4vHPV vakcine.

Dvovalentna HPV vakcina je kontraindikovana kod preosetljivosti na aktivne supstance ili na bilo koju pomoćnu supstancu koju vakcina sadrži. Primenu 2vHPV treba odložiti kod osoba s akutnim, teškim febrilnim stanjima. Prisustvo blaže infekcije, kao što je prehlada, ne predstavlja kontraindikaciju za imunizaciju.

POSEBNE MERE OPREZA

Četvorovalentna HPV vakcina

Kako se nakon vakcine može javiti sinkopa, koja može da dovede do pada i povreda, nakon primene vakcine pacijenta treba opservirati 15 minuta. Opisani su i slučajevi sinkope sa tonično-kloničnim grčevima nakon primene 4vHPV. Kada je sinkopa praćena tonično-kloničnim grčevima, tegobe najčešće kratko traju i uglavnom prestaju nakon postavljanja pacijenta u Trendelenburgov položaj.

Neophodno je da prilikom davanja vakcine uvek bude spremna oprema i lekovi za terapiju anafilaktičke reakcije.

Ispitivanje vakcine na trudnicama nije vršeno. Međutim, tokom programa kliničkog razvoja trudnoća je prijavljena kod više od 1.000 devojaka i žena koje su primile vakcinu ili placebo. Nije bilo značajne razlike u tipovima anomalija ili broju trudnoća sa neželjenim ishodom koje su se javljale i u placebo grupi i grupi koja je primala 4vHPV. Ovi podaci ukazuju da 4vHPV nije dovela do malformacija ploda. Međutim, ovi podaci su nedovoljni da bi se preporučila primena 4vHPV vakcine tokom trudnoće. Vakcinaciju treba odložiti do završetka trudnoće. Tokom kliničkog ispitivanja, učestalost neželjenih događaja kod dojilja koje su primale

4vHPV i njihove dece bila je slična kao kod dojilja koje su primale placebo. Imunogenost vakcine bila je slična kod dojilja i žena koje nisu doжилe tokom primene vakcine. Četvorovalentna HPV vakcina se može primeniti tokom dojenja.

Dvovalentna HPV vakcina

Kao i kod primene ostalih vakcina, odgovarajuća terapija i oprema za lečenje analitičke reakcije treba uvek da bude spremna i dostupna. Sinkopa (gubitak svesti) može se javiti nakon ili čak i pre primene vakcine, posebno kod adolescenata. Sinkopa u periodu oporavka može biti praćena prolaznim tegobama u vidu poremećaja vida i parestezija. Veoma je važno da pacijent nakon primene vakcine ostane pod nadzorom 15 minuta i da okruženje bude bezbedno kako bi se izbegle povrede u slučaju gubitka svesti.

Dvovalentna vakcina se ne sme primeniti intravaskularno ili intradermalno. Nisu dostupni podaci o supkutanoj primeni ove vakcine.

Specifična ispitivanja bHPV vakcine nisu sprovedena na trudnicama. Tokom programa kliničkog razvoja vakcine prijavljeno je ukupno 10.476 trudnoća, uključujući 5.387 kod žena koje su primile 2vHPV vakcinu. Učestalost kongenitalnih anomalija, prevremenog porođaja i spontanijh pobaćaja bila je ista kod žena koje su primile 2vHPV vakcinu i koje su primile placebo. Studije na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte u pogledu embrionalnog/fetalnog razvoja, porođaja i postporođajnog razvoja. Navedeni podaci su nedovoljni da bi se primena 2vHPV vakcine mogla preporučiti tokom trudnoće. Stoga, vakcinaciju treba odložiti za period po završetku trudnoće.

Uticaј primene 2vHPV vakcine na odojćad majki koje su primile vakcinu nije ispitivan tokom kliničkih studija. Prema preporukama proizvođača, dvovalentnu vakcinu treba koristiti tokom perioda dojenja samo ako potencijalna korist prevazilazi mogućе rizike.

Serološki podaci ukazuju na prenos HPV 16 i HPV 18 antitela preko mleka u periodu dojenja kod pacova. Međutim, nije poznato da li se vakcinom indukovana antitela izlućuju u majćino mleko kod ljudi.

BEZBEDNOST HPV VAKCINA

Znaćajni pojmovi vezani za bezbednost vakcina

Neželjeni događaj predstavlja neželjeno iskustvo koje se dogodilo u periodu primene leka, tj. vakcine tokom kliničkog ispitivanja i za koje uzročno-posledićna veza sa primenom leka ne mora da bude dokazana. Neželjeno iskustvo predstavlja bilo koji nenameravani i neželjeni znak (npr. abnormalni laboratorijski nalaz), simptom ili bolest vremenski povezan sa primenom leka, odnosno vakcine.

Neželjena reakcija je svaka štetna i nenamerno izazvana reakcija na lek, odnosno vakcinu koja se pojavila pri primeni uobićajene doze leka/vakcine kod ljudi

(u svrhu lečenja, sprečavanja bolesti, postavljanja dijagnoze, obnove, poboljšanja ili promene fiziološke funkcije) ili pri primeni bilo koje doze leka/vakcine u toku kliničkog ispitivanja. Izraz reakcija na lek znači da se uzročno-posledična povezanost između leka i neželjenog događaja smatra barem mogućom, odnosno da uzročno-posledična veza ne može da se isključi.

Ozbiljna neželjena reakcija / neželjeni događaj jeste svaka neželjena reakcija / neželjeni događaj koji imaju za posledicu:

- smrt,
- neposrednu životnu ugroženost,
- trajno ili teško oštećenje/invalidnost,
- bolničko lečenje ili produžetak postojećeg bolničkog lečenja,
- kongenitalne anomalije, odnosno defekt otkriven po rođenju,
- drugo medicinski značajno stanje.

Neželjene reakcije i događaji prema učestalosti mogu da budu:

- *veoma česti*: neželjena reakcija ili događaj su se javili kod $\geq 1/10$ osoba koje su primile vakcinu;
- *česti*: neželjena reakcija ili događaj su se javili kod $\geq 1/100$, a kod manje od $1/10$ osoba koje su primile vakcinu;
- *povremeni*: neželjena reakcija ili događaj su se javili kod $\geq 1/1000$, a manje od $1/100$ osoba koje su primile vakcinu;
- *retki*: neželjena reakcija ili događaj su se javili kod $\geq 1/10\ 000$, a manje od $1/1000$ osoba koje su primile vakcinu;
- *veoma retki*: neželjena reakcija ili događaj su se javili kod manje od $1/10\ 000$ osoba koje su primile vakcinu.

ISPITIVANJE I PRAĆENJE BEZBEDNOSTI HPV VAKCINA

Svaka HPV vakcina je pažljivo ispitivana u kliničkim istraživanjima pre dobijanja odobrenja za primenu kako bi se utvrdilo da li je bezbedna:

- četvorovalentna vakcina je ispitana na 29.000 muškaraca i žena;
- bivalentna vakcina je ispitana na preko 30.000 žena;
- devetovalentna vakcina je ispitana na preko 15.000 muškaraca i žena.

Klinička ispitivanja četvorovalentne vakcine (4vHPV) pre dobijanja licence za primenu

U fazi kliničkih ispitivanja qHPV vakcina je procenjena u odnosu na pojavu lokalnih i sistemskih neželjenih događaja, pojavu novih medicinskih stanja tokom perioda praćenja i bezbednost u toku trudnoće i dojenja. Podaci o bezbednosti 4vHPV vakcine dobijeni su iz sedam kliničkih istraživanja koja su obuhvatila 18.083 osobe koje su dobile 4vHPV vakcinu, amorfni aluminijum hidrosifosfat-sulfat (AAHS), odnosno adjuvans ili placebo (0,9% NaCl). Među ispitivanim osobama oba pola, uzrasta od 9 do 26 godina, lokalne reakcije su bile češće u grupi

koja je dobila 4vHPV u poređenju sa grupama koje su dobile AAHS i 0,9% NaCl. U sve tri grupe najčešći lokalni neželjeni događaj je bio bol na mestu primene (tabela 19).

Tabela 19. Lokalne reakcije na mestu injekcije 5 dana nakon primene četvorovalentne HPV vakcine u osoba oba pola, uzrasta od 9 do 26 godina

Neželjeni događaj	Četvorovalentna vakcina %	AAHS kontrola %	0,9% NaCl kontrola %
Devojčice i žene	N = 5.088	N = 3.470	N = 320
Bol	83,9	75,4	48,6
Otok	25,4	15,8	7,3
Crvenilo	24,7	18,4	12,1
Dečaci i muškarci	N = 3.093	N = 2.029	N = 274
Bol	61,4	50,8	41,6
Otok	13,9	9,6	8,2
Crvenilo	16,7	14,1	14,5

Skraćenica: AAHS – amorfni aluminijum hidroksifosfat sulfat

Učestalost javljanja sistemskih neželjenih događaja kod osoba oba pola bila je slična u grupi koja je primila 4vHPV vakcinu i u obe kontrolne grupe (AAHS i 0,9% NaCl).

Kod osoba ženskog pola najčešći sistemski neželjeni događaj bila je **glavobolja**, koja se javila kod 28,2% osoba koje su primile 4vHPV vakcinu i 28,4% onih koje su primile AAHS ili 0,9% NaCl. Kod osoba muškog pola, glavobolju je prijavilo 12,3% onih koji su primili 4vHPV i 11,2% osoba koje su primile AAHS ili 0,9% NaCl.

Ukupno 4–4,9% osoba ženskog pola i 2,8–3% muškog pola prijavilo je **povišenu temperaturu ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)** nakon prve, druge ili treće doze 4vHPV vakcine.

Udeo osoba koje su prijavile ozbiljne neželjene događaje bio je sličan u grupi osoba koje su primile 4vHPV vakcinu i obe kontrolne grupe. Ozbiljni neželjeni događaji povezani sa vakcinom javili su se u < 0,1% osoba. U okviru svih kliničkih ispitivanja (29.323 učesnika) prijavljen je 21 smrtni slučaj (0,1%) među osobama koje su primile 4vHPV vakcinu i 19 (0,1%) smrtnih slučajeva u obe kontrolne grupe (AAHS i 0,9% NaCl). Procenjeno je da nijedan smrtni slučaj nije bio povezan sa primenom vakcine.

U okviru kliničkih ispitivanja prikupljeni su podaci o novim medicinskim stanjima koja su se javila do četiri godine nakon primene vakcine kod osoba ženskog pola i do tri godine nakon primene kod osoba muškog pola. Među osobama ženskog pola uzrasta od 9 do 26 godina 2,3% je razvilo stanje koje bi moglo da ukaže

na autoimuni poremećaj u grupi koja je primila 4vHPV vakcinu, kao i 2,3% u obe kontrolne grupe (AAHS ili 0,9% NaCl). Među osobama muškog pola 1,5% u grupi koja je primila qHPV vakcinu i 1,5% u obe kontrolne grupe (AAHS ili 0,9% NaCl) razvilo je stanje koje bi moglo da ukaže na autoimuni poremećaj. Nije bilo statistički značajne razlike između grupa koje su primile 4vHPV vakcinu i kontrolnih grupa, kada se posmatraju ova stanja. Iako 4vHPV nije registrovan za primenu kod osoba starijih od 26 godina, istraživanja u kojima su učestvovalе žene starosti od 27 do 45 godina ukazala su na to da je profil neželjenih događaja sličan profilu kod osoba uzrasta od 9 do 26 godina.

Klinička ispitivanja bezbednosti dvovalentne vaccine pre dobijanja licence za primenu

U kliničkim ispitivanjima pre dobijanja dozvole za primenu 2vHPV vaccine praćene su lokalne reakcije, sistemski neželjeni događaji, medicinski značajna stanja, novonastale autoimune bolesti, novonastala hronična oboljenja, smrtni slučajevi, ozbiljni neželjeni događaji i ishod trudnoće. Bezbednost je procenjena na osnovu prikupljanja podataka iz 11 kliničkih ispitivanja 2vHPV u kojima su učestvovalе devojčice i žene uzrasta od 9 do 25 godina i metaanalizom baza podataka o bezbednost 2vHPV, kao i drugih vakcina koje sadrže isti adjuvans.

Pomenutim istraživanjima obuhvaćene su 29.952 devojčice i žene starosti od 9 do 25 godina. Oko 13.000 je dobilo najmanje jednu dozu 2vHPV. U analizi lokalnih i sistemskih neželjenih događaja, veći procenat je prijavio lokalne simptome u poređenju sa kontrolnom grupom koja je dobila vakcinu protiv hepatitisa A. U grupi koja je dobila 2vHPV, 92% je prijavilo bol na mestu injekcije, 48% crvenilo, 44% otok, u poređenju sa 64–87%; 24–28% i 17–21%, istim redom, u kontrolnim grupama (tabela 20).

Umor, glavobolja i mijalgija su bili najčešći sistemski simptomi. Nije uočena razlika u učestalosti pojave simptoma unutar 30 dana od vakcinacije između grupe koja je dobila vakcinu i kontrolnih grupa.

Ozbiljni neželjeni događaji su praćeni u zbirnoj analizi bezbednosti koja je obuhvatila 30.192 osobe ženskog pola, starosti od 9 do 72 godine (16.381 osoba dobila 2vHPV vakcinu). Udeo osoba koje su prijavile ozbiljan neželjeni događaj bio je sličan u grupi koja je primila vakcinu i u kontrolnim grupama (5,3% i 5,9%), kao i tip prijavljenih ozbiljnih neželjenih događaja.

U analizi bezbednosti kojom su obuhvaćene 12.772 devojčice i žene koje su dobile 2vHPV vakcinu i 10.730 devojčica i žena u kontrolnim grupama, incidencija potencijalnih novih autoimunih poremećaja nije se razlikovala (0,8% u obe grupe). U okviru završenih i tekućih istraživanja obuhvaćeno je 57.323 devojčice i žene starosti od 9 do 72 godine, a prijavljeno je 37 smrtnih slučajeva tokom praćenja od 7,4 godina: 20 među osobama koje su primile 2vHPV (0,06%) i 17 među osobama u kontrolnoj grupi (0,07%). Smatra se da nijedan od smrtnih slučajeva nije bio povezan sa primenom 2vHPV.

Tabela 20. Učestalost lokalnih neželjenih reakcija i opštih neželjenih događaja u devojčica i žena uzrasta od 9 do 25 godina unutar 7 dana od vakcinacije dvovalentnom HPV vakcinom

Neželjeni događaj	bHPV vakcina (9–25 g.) %	HAV 720 (15–25 g.) %	HAV 360 (10–14 g.) %	Al(OH) ₃ kontrola (15–25 g.) %
Lokalni	N = 6.669	N = 3.079	N = 1.027	N = 549
Bol	91,9	78,0	64,2	87,2
Crvenilo	48,4	27,6	25,2	24,4
Otok	44,3	19,8	17,3	21,3
Opšti	N = 6.670	N = 3.079	N = 1.027	N = 549
Umor	54,6	53,7	42,3	53,6
Glavobolja	53,4	51,3	45,2	61,4
GI	27,9	27,3	24,6	32,8
Povišena t (≥37,5 °C)	12,9	10,9	16,0	13,5
Osip	9,5	8,4	6,7	10,0
Mijalgija [§]	48,8	44,9	33,1	—
Artralgija [§]	20,7	17,9	19,9	—
Urtikarija [§]	7,2	7,9	5,4	—

Skraćenice: Al(OH)₃ kontrola – aluminijum-hidroksid Al(OH)₃ 500 µg GI – gastrointestinalni; HAV 360 – (360 EL.U. antigena i 250 µg Al(OH)₃); HAV 720 – hepatitis A vakcina kontrolna grupa (720 EL.U. antigena i 500 mcg Al(OH)₃)

Klinička ispitivanja bezbednosti devetovalentne vakcine pre dobijanja licence za primenu

Bezbednost vakcine je ispitana na oko 15.000 osoba tokom razvoja 9vHPV vakcine. Vakcina se dobro toleriše, većinu neželjenih događaja su činili bol na mestu injekcije, otok i crvenilo blagog do umerenog intenziteta. Bezbednosni profil je bio sličan kod 4HPV i 9vHPV vakcine. Lokalne reakcije su bile češće kod osoba ženskog nego kod osoba muškog pola. Učestalost otoka i crvenila na mestu injekcije se povećavala sa narednim dozama 9vHPV vakcine.

PRAĆENJE BEZBEDNOSTI HPV VAKCINA NAKON DOBIJANJA LICENCE I ZAPOČINJANJA PRIMENE

Klinička istraživanja su pokazala da su HPV vakcine efikasne i bezbedne. Nakon dobijanja dozvole za puštanje u promet i za primenu HPV vakcina nastavljeno je praćenje bezbednosti. Prate se svi problemi koji se javljaju nakon primene vakcine.

Posebna pažnja se posvećuje retkim i novim problemima koji se mogu javiti nakon vakcinacije.

Prijavljivanje neželjenih reakcija na lek je osnovni metod postmarketinškog praćenja leka / vakcine / medicinskog sredstva koji dovodi do novih saznanja o njegovom bezbednosnom profilu.

U Srbiji je Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) nadležna za praćenje neželjenih reakcija na lekove. Svi slučajevi neželjenih reakcija na lekove prikupljaju se u ALIMS-u, odnosno njegovom Nacionalnom centru za farmakovigilancu (NCF). Farmakovigilanca predstavlja skup aktivnosti koje se odnose na prikupljanje, otkrivanje, procenu, razumevanje i prevenciju neželjenih reakcija na lek/vakcinu, kao i drugih problema u vezi sa lekom / vakcinom / medicinskim sredstvom.

Neželjene reakcije ALIMS-u prijavljuju zdravstvene ustanove i zdravstveni radnici i pacijenti (spontano prijavljivanje), nosioci dozvola za lekove i sponzori kliničkih ispitivanja. S obzirom na to da HPV vakcinacija nije ušla u nacionalni program imunizacije, za sada za Srbiju nema podataka o neželjenim događajima nakon primene HPV vakcina.

Većina podataka o neželjenim događajima nakon vakcinacije potiče iz SAD.

U SAD postoje tri sistema koji prate bezbednost vakcina koje se primenjuju, uključujući i HPV vakcine:

- VAERS – The Vaccine Adverse Event Reporting System – Sistem za prijavljivanje neželjenih pojava,
- VSD – The Vaccine Safety Datalink – Telekomunikaciona mreža za bezbednost vakcina,
- CISA Network – The Clinical Immunization Safety Assessment Network – Mreža kliničke procene bezbednosti imunizacije.

VAERS je javni zdravstveni sistem preko kog se mogu prijaviti problemi ili zabrinutost u vezi sa vakcinom, koji pomažu FDA (Food and Drug Agency – Agencija za hranu i lekove) i CDC (Center for Disease Control and Prevention) – Centru za kontrolu i prevenciju bolesti da otkriju moguće neželjene efekte nakon vakcinacije.

VAERS je uspostavljen 1990. godine kao sistem koji prihvata prijave od privatnih lica o neželjenim događajima povezanim sa primenom vakcina koje se koriste u SAD kako bi se:

- otkrili novi, neuobičajeni ili retki neželjeni događaji nakon vakcinacije,
- da bi se pratila učestalost poznatih neželjenih događaja,
- da bi se identifikovali potencijalni faktori rizika kod pacijenta koji povećavaju šansu da se javi određeni neželjeni događaj,
- da bi se procenila bezbednost vakcina koje su nove i čija je primena otpočela.

Godišnje VAERS dobije oko 30.000 prijava u vezi sa neželjenim događajima vezanim za sve vakcine koje se primenjuju u SAD, pri čemu 10–15% smatra ozbiljnim – dovele su do trajnog invaliditeta, hospitalizacije, oboljenja koje je opasno po život ili do smrtnog ishoda. Neželjeni događaj VAERS-u mogu da prijave: zdravstveni radnici, proizvođači, osobe koje su primile vakcinu ili njihovi roditelji, odnosno staratelji.

U VAERS sistemu su potrebne sledeće informacije da bi se prijavio neželjeni događaj:

- koju vakcinu je osoba primila,
- vreme kada je dobila vakcinu (datum),
- kada se javio neželjeni događaj,
- da li osoba boluje trenutno od neke bolesti i koje lekove dobija,
- podaci o ranijim neželjenim događajima nakon vakcinacije,
- demografske podatke o osobi koja je primila vakcinu (pol, uzrast i sl.).

Podaci iz prijave neželjenog događaja unose se u bazu podataka. Slučajevi ozbiljnih neželjenih događaja prate se od 60 dana do godinu dana nakon vakcinacije kako bi se pratili zdravstveno stanje i oporavak pacijenta. FDA i CDC koriste podatke VAERS-a i na osnovu njih prate bezbednost vakcine i sprovode dalja istraživanja. Podaci VAERS-a su dostupni i javnosti, pri čemu su lični podaci pacijenta zaštićeni.

Iako VAERS obezbeđuje korisne informacije o bezbednosti vakcina, podaci su donekle ograničeni. VAERS prijava može da sadrži nepotpune informacije. Procena o tome da li je vakcina uzrokovala prijavljeni neželjeni događaj ne može se izvršiti na osnovu VAERS prijave.

The Vaccine Safety Datalink (VSD) – Telekomunikaciona mreža za bezbednost vakcina predstavlja zajednički projekat Kancelarije za bezbednost imunizacije CDC i devet zdravstvenih organizacija u SAD. VSD je organizovan 1990. godine i do danas nastavlja da prati bezbednost vakcina i sprovodi istraživanja o retkim i ozbiljnim neželjenim događajima nastalim nakon vakcinacije.

VSD koristi podatke iz elektronskog zdravstvenog sistema svih organizacija koje učestvuju u ovom sistemu. Sistem sadrži informacije o vrsti vakcine koju je pacijent dobio, drugim vakcinama koje su date istog dana. Takođe koristi podatke o drugim oboljenjima pacijenta (dijagnoze koje je postavio lekar), podatke o poseutama urgentnoj službi, hospitalizacijama.

VSD sprovodi istraživanja bezbednosti na osnovu pitanja koja proističu iz medicinske literature i prijave VAERS-u. Kada se odobri primena nove vakcine u SAD ili postoje promene u preporukama vezanim za vakcinu, VSD prati bezbednost vakcina.

Od 1990. kada je VSD uspostavljen, praćena je i procenjena bezbednost vakcina. VSD je objavio mnoga istraživanja o bezbednosti vakcina, npr. o bezbednosti vakcina koje sadrže aditive za decu, o bezbednosti vakcine protiv Rota virusa za odojčad, o razlozima za zabrinutost zbog HPV vakcine.

CISA Network – The Clinical Immunization Safety Assessment Network – Mreža kliničke procene bezbednosti imunizacije: projekat CDC koji je uspostavljen 2001. godine da bi se bavio istraživanjem bezbednosti vakcina u SAD. CISA je nacionalna mreža eksperata za bezbednost vakcina iz kancelarije za bezbednost imunizacije, CDC-a (Immunization Safety Office (ISO)), sedam medicinskih istraživačkih centara i drugih partnera, koja pruža sveobuhvatni javni zdravstveni servis stanovništvu SAD.

CISA se bavi pitanjima bezbednosti vakcina, sprovodi visokokvalitetna klinička istraživanja, procenjuje kompleksne kliničke neželjene događaje koji su se javili nakon vakcinacije.

Postmarketinško praćenje 4vHPV

U SAD federalne agencije i proizvođači vakcina nezavisno prate bezbednost vakcina nakon dobijanja dozvole i započinjanja primene. CDC prati bezbednost vakcina kroz VAERS i VSD.

Od juna 2006. do marta 2014. godine u SAD je primenjeno oko 67 miliona doza 4vHPV. VAERS-u je prijavljeno 25.063 neželjena događaja nakon primene 4vHPV vakcine (22.867 u osoba ženskog pola i 2.196 u osoba muškog pola).

Prijavljivanje neželjenih događaja kod osoba ženskog pola dostiglo je maksimum tokom 2008. godine, a potom je svake godine opadalo. Udeo ozbiljnih neželjenih događaja (trajni invaliditet, hospitalizacija, po život opasna oboljenja ili smrtni ishod) bio je najveći 2009, kada je iznosio 12,8% svih prijavljenih neželjenih događaja, a potom je opao na 7,4% 2013. godine. Od ukupnog broja prijavi neželjenih događaja nakon 4vHPV vakcine 92,4% je klasifikovano kao događaj koji nije bio ozbiljan. Među njima najčešći prijavljivani sistemski simptomi u osoba ženskog pola bili su sinkopa (gubitak svesti), vrtoglavica, mučnina, glavobolja i povišena temperatura. Kod osoba muškog pola najčešće su prijavljivani sledeći sistemski simptomi: vrtoglavica, sinkopa, bledilo, glavobolja i gubitak svesti. Najčešće prijavljivani lokalni simptomi bili su bol na mestu injekcije i crvenilo. Među 7,6% svih prijavljenih događaja koji su klasifikovani kao ozbiljni najčešće su prijavljivani glavobolja, mučnina, povraćanje i povišena temperatura kod osoba oba pola.

Ukupno posmatrano, neželjeni događaji koji su prijavljivani VAERS-u bili su u skladu sa neželjenim događajima uočenim tokom kliničkih ispitivanja vakcine i sa događajima koji su VAERS-u prijavljivani tokom prve dve i po godine nakon dobijanja dozvole i započinjanja primene 4vHPV. U periodu od juna 2006. do marta 2014. VAERS-u je prijavljeno ukupno 96 smrtnih slučajeva nakon primene 4vHPV. CDC i FDA sagledavaju sve dostupne informacije o prijavljenim smrtnim slučajevima nakon primene bilo koje vakcine, uključujući i 4vHPV. Među prijavljenim smrtnim slučajevima 47 je dokumentovano potvrdom o smrti ili drugom medicinskom dokumentacijom. Među uzrocima potvrđenih smrtnih slučajeva navedeni su bakterijski meningitis, virusni miokarditis, plućna embolija, dijabetična ketoacidoza, konvulzije. Stručnjaci CDC i FDA izvršili su detaljnu analizu svakog prijavljenog smrtnog slučaja i nije uočen obrazac nastupanja smrtnih slučajeva u odnosu na vreme proteklo od vakcinacije, dozu vakcine (prva, druga ili treća), istovremenu 4vHPV sa drugim vakcinama ili dijagnozu koja bi ukazala na uzročnu povezanost smrtnog ishoda sa primenom 4vHPV vakcine.

VSD procenjuje pojedinačne događaje koji mogu biti povezani sa vakcinacijom. Analizirani su podaci nakon primene 600.558 doza 4vHPV vakcine osobama ženskog pola. Nije uočen statistički značajno povećan rizik kod osoba koje su primile 4vHPV vakcinu za bilo koje od navedenih stanja:

- Gijen–Bareov sindrom (*Guillain–Barré syndrom*),
- cerebrovaskularni inzult,
- vensku tromboemboliju,
- apendicitis,

- konvulzije,
- sinkopu,
- alergijske reakcije,
- anafilaktičke reakcije.

Tabela 21. Opservaciono, populaciono, postmarketinško istraživanje bezbednosti četvovalentne HPV vakcine među osobama ženskog pola starosti od 9 do 26 godina u SAD i tri druge zemlje

Sistem nadzora i zemlja	Broj datih doza na osnovu kojih je izvršena procena	Opis	Metod	Rezultat
Vaccine Safety Datalink ⁴ SAD	600.558	Velika baza podataka koja aktivno prati i neželjene događaje i sprovodi istraživanja; procena bezbednosti u pogledu sedam prethodno definisanih ishoda među ženskim osobama koje su primile vakcinu ⁵	Kohortni dizajn sa nedeljnom sekvencijalnom analizom podataka iz elektronskog zdravstvenog informacionog sistema ⁶	Nema statistički značajno povećanog rizika za nastanak stanja koja su praćena
Postmarketinško praćenje (FDA) ⁷ SAD	346.972	Opšta procena bezbednosti nakon rutinske primene qHPV vakcine u dve velike organizacije	Samokontrolisani interval rizika uz procenu podataka iz medicinske dokumentacije	qHPV je povezana sa sinkopom na dan primene vakcine i infekcijama kože unutar dve nedelje nakon primene vakcine, ⁸ nisu otkriveni drugi signali vezani sa bezbednost vakcine

4 **Izvor:** Gee J, Naleway A, Shui I, et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2011; 29: 8270–8284.

5 Prethodno definisan ishodi: Gijen–Bareov sindrom (Guillain–Barré sy.), cerebrovaskularni inzulit, apendicitis, konvulzije, alergijske reakcije, *specified outcomes included* GBS, stroke, apendicitis, *seizures, allergic reactions, anaphylaxis, syncope, and venous thromboembolism* (VTE).

6 Grupe za poređenje su obuhvatile (anamnezu o ranijim oboljenjima) učestalost Gijen–Bareovog sindroma, inzulita, apendicitisa, venske tromboembolije, anafilaksiju, preventivne posete zbog konvulzija ili među adolescentima posete zbog vakcinacije povezane sa prijavljivanjem sinkope i/ili alergijskih reakcija.

7 **Izvor:** Klein NP, Hansen J, Chao C, et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 1140–1148.

8 Analiza medicinske dokumentacije ukazala je na to da su neki slučajevi možda lokalne reakcije na mestu injekcije.

Postmarketinško praćenje (FDA) ⁹ SAD	346.972	Procena 16 prethodno definisanih autoimunih stanja nakon rutinske primene qHPV u dve velike organizacije	Retrospektivna kohortna analiza na osnovu elektronskog zdravstvenog kartona uz procenu podataka iz medicinske dokumentacije ¹⁰	Nisu potvrđeni bezbednosni signali za praćena stanja
Istraživanje zasnovano na registru (kohortna studija) ¹¹ Danska i Švedska	696.420	Procena 23 različite autoimune bolesti, 5 neuroloških stanja i venskog tromboembolizma nakon primene qHPV kod devojčica i devojaka uzrasta od 10 do 17 godina	Retrospektivno kohortno istraživanje na osnovu nacionalnog registra pacijenata	Nije bilo konzistentnih dokaza o uzročnoj povezanosti između qHPV vakcine i praćenih stanja ¹²
Produžetak farmakoepidemiološkog opšteg istraživanja ¹³ Francuska	nije primenjivo	Praćenje 6 različitih autoimunih ishoda među 211 devojaka koje su primile qHPV vakcinu i 875 devojaka u kontrolnoj grupi (uzrasta 14 do 26 godina) ¹⁴	<i>Case-control</i> studija vakcinisanih devojaka i devojaka iz kontrolne grupe na osnovu registra	Nema povećanog rizika za praćene ishode – šest autoimunih poremećaja

Skraćenice: FDA – Food and Drug Administration

Na osobama muškog pola istraživanja bezbednosti su u toku. Istraživanja nakon dobijanja dozvole za primenu 4vHPV sproveo je proizvođač vakcine. U proceni opšte bezbednosti problemi su dijagnostikovani u urgentnim ambulancama i tokom hospitalizacije kod 189.000 osoba ženskog pola koje su primile najmanje jednu dozu 4vHPV. Ustanovljeno je da su sinkopa na dan primene 4vHPV vakcine i infekcije kože unutar dve nedelje nakon vakcinacije povezane sa 4vHPV vakcinom.

9 **Izvor:** Chao C, Klein NP, Velicer CM, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med* 2012; 271: 193–203.

10 **Grupa** za poređenje je uključila prethodnu incidenciju.

11 **Izvor:** Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* 2013; 347: f5906.

12 Za tri odvojena autoimuna događaja (*Behcet sindrom*, *Raynaud sindrom* i tip 1 dijabetes) uočen je statistički značajno povećan rizik. Na osnovu dalje analize zaključeno je da ne postoje konzistentni dokazi za uzročnu povezanost ovih poremećaja sa davanjem qHPV vakcine.

13 **Izvor:** Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med* 2014; 275: 398–408.

14 Idiopatska trombocitopenijska purpura, poremećaji vezivnog tkiva, demijelinizacija u CNS i multipla skleroza, Gijen–Bareov sindrom, dijabetes melitus tip 1 i autoimuni tireoidni poremećaji.

Nisu identifikovani drugi problemi vezani za bezbednost. U drugom istraživanju, učestalost 16 autoimunih poremećaja u vakcinisanoj populaciji nije bila povećana u poređenju sa populacijom nevakcinisanih osoba ženskog pola. Podaci o bezbednosti nakon dobijanja licence za 4vHPV vakcinu iz drugih zemalja takođe ukazuju na dobar bezbednosni profil.

U okviru velike populacione kohortne studije sprovedeni u Danskoj i Švedskoj analizirani su podaci o preko 696.000 doza 4vHPV vakcine datih osobama ženskog pola. Nisu ustanovljeni konzistentni dokazi koji ukazuju na uzročnu povezanost qHPV i autoimunih poremećaja, neuroloških stanja i venske tromboembolije.

U Francuskoj je sprovedeno *case-control* istraživanje da bi se evaluirali autoimuni poremećaji koji su se javili nakon primene 4vHPV. Obuhvaćeno je 211 slučajeva i 875 osoba u kontrolnoj grupi. Nije ustanovljen povećan rizik za idiopatsku trombocitopenijsku purpuru, demijelinizaciju u CNS/multiplu sklerozu, Gijen–Bareov sindrom, bolesti vezivnog tkiva (uključujući sistemski lupus, reumatoidni artritis / juvenilni artritis), dijabetes melitus tip 1 i autoimuni tireoiditis nakon primene 4vHPV vakcine.

Postmarketinško praćenje bezbednosti 2vHPV vakcine

Od oktobra 2009. do marta 2014. dato je približno 719.000 doza 2vHPV vakcine u SAD. S obzirom na to da je u poređenju sa četverovalentnom vakcinom dat mali broj doza dvovalentne vakcine, formalna evaluacija pasivnog praćenja iz VAERS-a i evaluacija podataka iz VSD nije sprovedena. Tokom ovog vremenskog perioda VAERS-u je prijavljeno ukupno 113 neželjenih događaja kod osoba ženskog pola koje su primile 2vHPV vakcinu. Od ukupno prijavljenih slučajeva, 93,8% klasifikovani su kao neželjeni događaji koji nisu ozbiljni. Među njima, najčešće prijavljivani opšti simptomi bili su mučnina, glavobolja i urtikarija. Najčešće prijavljivani lokalni simptomi bili su crvenilo na mestu injekcije, otok i induracija. Podaci u periodu nakon dobijanja licence dostupni su iz drugih zemalja koje su uvele vakcinaciju 2vHPV vakcinom.

U analizi pasivnog prijavljivanja iz zemalja u kojima se sprovodi vakcinacija 2vHPV vakcinom, distribucija neželjenih događaja bila je u skladu sa podacima pre dobijanja licence. Osim toga, postmarketinškim praćenjem baze podataka u okviru kohortne studije biće procenjen rizik za pojavu autoimunih bolesti u adolescentkinja i mladih žena koje su u Velikoj Britaniji dobile 2vHPV vakcinu.

EFEKTI PRIMENE HPV VAKCINACIJE U SVETU

Četverovalentna vakcina (4vHPV) primenjuje se za prevenciju premalignih cervikalnih, analnih, vulvarnih i vaginalnih lezija i karcinoma cerviksa i anusa povezanih sa HPV tipovima 16 i 18, kao i za prevenciju genitalnih bradavica uzrokovanih HPV tipovima 6 i 11. Vakcina se primenjuje kod osoba oba pola. Dvovalentna vakcina (2vHPV) primenjuje se za prevenciju premalignih lezija vulve, vagine i cerviksa povezanih sa HPV tipovima 16 i 18 kod osoba ženskog pola.

Od 2006. godine odobrena je primena HPV vakcina u preko 133 zemlje i uvedena u nacionalne programe imunizacije u najmanje 40 zemalja. Širom sveta do sada je dato preko 169 miliona doza 4vHPV od kada je odobrena njena primena.

U zemljama u kojima je HPV vakcina uvedena u nacionalne programe imunizacije procenjeno je da će se uticaj i pravi efekti ovih programa, kada se posmatra karcinom cerviksa i drugi karcinomi povezani sa HPV-om, imajući u vidu dug period između infekcije i nastanka karcinoma, ispoljiti na nivou populacije tek 30 do 50 godina nakon započinjanja programa vakcinacije. Međutim, kako se genitalne bradavice brzo razvijaju nakon infekcije, a maksimalnu incidenciju imaju kod osoba starosti od 20 do 35 godina, uticaj vakcine na incidenciju genitalnih bradavica trebalo bi da bude uočljiv ranije.

U različitim istraživanjima praćen je direktni uticaj/efektivnost u populaciji vakcinisanih osoba kao i indirektni uticaj, odnosno zaštita populacije nevakcinisanih osoba. Populacija osoba koje nisu vakcinisane može se podeliti na više podgrupa, imajući u vidu da ovo doprinosi ukupnom uticaju HPV vakcine:

- heteroseksualni muškarci sličnog uzrasta koji bi mogli imati seksualne odnose sa vakcinisanim ženama, te se može očekivati efekat zaštite populacije zbog HPV vakcinacije,
- starije osobe ženskog pola koje verovatno nisu vakcinisane i stariji heteroseksualni muškarci kod kojih je manje verovatan efekat zaštite populacije zbog HPV vakcinacije,
- muškarci koji imaju seksualne odnose sa muškarcima najverovatnije nemaju seksualne odnose sa vakcinisanim ženama i u vreme kada je sprovedeno istraživanje vakcinacija osoba muškog pola nije bila preporučena.

Uticaj HPV vakcinacije u Australiji

Australija je bila među prvim zemljama koje su uvrstile vakcinaciju četvorovalentnom HPV vakcinom u svoj nacionalni program imunizacije. U okviru programa, od aprila 2007. obezbeđena je besplatna vakcinacija devojčica uzrasta od 12 do 13 godina, u školi. Osim toga, od jula 2007. do decembra 2009. godine sproveden je *catch-up* program za devojke uzrasta od 13 do 18 godina i za žene starosti od 18 do 26 godina. Od 2013. godine program je proširen i na dečake uzrasta 12 i 13 godina. Tokom 2007. godine obuhvat vakcinom je bio 70% devojčica školskog uzrasta. Do 2011. godine oko 80% devojčica je primilo jednu dozu vakcine, a 70% tri doze.

U Australiji je nakon uvođenja HPV vakcinacije zabeležen značajan i brz pad učestalosti genitalnih bradavica kod žena i heteroseksualnih muškaraca starosti do 30 godina. U osoba ženskog pola starosti do 28 godina procenat prijavljenih slučajeva genitalnih bradavica je, godinu dana nakon uvođenja HPV vakcine, opao za 52% (sa 12,7% od 2004. do 2007. na 6,6% 2008. godine). Dve godine nakon uvođenja vakcinacije, učestalost genitalnih bradavica je opala na 4,9% kod osoba ženskog pola uzrasta od 12 do 26 godina. Četiri godine nakon uvođenja vakcinacije kod osoba ženskog pola starosti ispod 21 godine učestalost genitalnih bradavica bila je 1,9%, a kod žena starosti od 21 godine do 29 godina – 3,7%.

Učestalost genitalnih bradavica opala je za 39% kod heteroseksualnih osoba muškog pola, uzrasta od 12 do 26 godina, dve godine nakon uvođenja vakcinacije za devojčice i devojke.

Učestalost genitalnih bradavica nije opala kod žena i heteroseksualnih muškaraca starosti preko 30 godina. Učestalost takođe nije opala kod žena i muškaraca starosti preko 26 godina i kod muškaraca koji imaju seksualne odnose sa muškarcima. Četiri godine nakon uvođenja HPV vakcinacije zabeležen je dalji pad udela devojaka uzrasta ispod 21 godine kod kojih su prijavljene genitalne bradavice: zabeležen je pad od 92,6% od 2007. do 2011. godine.

Kod žena starosti od 21 godine do 30 godina učestalost genitalnih bradavica opala je za 72,6% u istom periodu. Potvrđeno je i značajno smanjenje učestalosti genitalnih bradavica kod heteroseksualnih muškaraca starosti \leq 30 godina. Smanjenje učestalosti je izostalo kod starijih žena, starijih heteroseksualnih muškaraca i muškaraca koji imaju seksualne odnose sa muškarcima. Važno je istaći da je u istom periodu zabeležen porast učestalosti infekcija uzrokovanih hlamidijom, dok je učestalost infekcija izazvanih genitalnim herpesom ostala nepromenjena.

Uticao HPV vakcinacije na Novom Zelandu

Primena četvorovalentne HPV vakcine započeta je u septembru 2008. godine kod devojčica uzrasta od 11 do 12 godina, sa *catch-up* programom za devojke rođene od 1990. godine. *Catch-up* program je trajao od 2008. do kraja 2010. godine. Procenjeno je da je obuhvat vakcinom 2009. godine iznosio 51,7% devojčica odgovarajućeg uzrasta. U periodu od januara 2007. do juna 2010. godine zabeležen je značajan pad učestalosti genitalnih bradavica kod devojaka i žena: učestalost genitalnih bradavica smanjena je za 62,8% kod devojaka mladih od 20 godina, a za 21,3% kod žena starijih od 20 godina.

Uticao HPV vakcinacije u SAD

S primenom četvorovalentne HPV vakcine započelo se u junu 2006. godine u SAD kod devojčica uzrasta od 11 do 12 godina, sa *catch-up* vakcinacijom devojaka uzrasta od 13 do 26 godina. Tokom 2011. godine preporuke su proširene i na dečake uzrasta od 11 do 12 godina, sa *catch-up* vakcinacijom za mladiće uzrasta od 13 godina do 21 godine. Obuhvat vakcinacijom kretao se 2010. godine kod devojčica i devojaka od 22,5% do 73% u različitim delovima SAD, dok je nacionalni prosek bio 48,7%.

Rezultati praćenja učestalosti genitalnih bradavica pokazali su značajan pad prevalencije četiri godine nakon uvođenja četvorovalentne vakcine (period od 2006. do 2010. godine). Zabeleženo je smanjenje prevalencije sa 2,9 na 1,8 slučajeva godišnje na 1.000 devojaka uzrasta od 15 do 19 godina, i sa 5,4 na 4,8 slučajeva godišnje na 1.000 devojaka uzrasta od 20 godina do 24 godine. Nije uočeno smanjenje prevalencije kod starijih žena. Kod mladića/muškaraca starosti od 20 godina

do 24 godine od 2003. do 2009. registrovan je značajan porast prevalencije genitalnih bradavica sa 2,5 na 5, a potom je od 2009. do 2010. usledio značajan pad prevalencije na 4,6.

Uticao HPV vakcinacije u Danskoj

U Danskoj je 4vHPV vakcina odobrena za upotrebu u oktobru 2006. godine, a od januara 2009. ponuđena je besplatno svim devojkama uzrasta 12 godina, sa *catch-up* vakcinacijom devojčica i devojaka uzrasta do 15 godina. Tokom 2012. obuhvat HPV vakcinacijom bio je od 82% do 85%. Najveće smanjenje prevalencije genitalnih bradavica zabeleženo je kod devojaka uzrasta od 16 do 17 godina, kod kojih je prevalencija sa 381,5 na 100.000 tokom 2008. opala na 39,8 na 100.000 tokom 2011. godine, što predstavlja prosečno godišnje smanjenje od 45,3%. U grupi žena starosti od 26 do 29 godina zabeležen je značajan, ali sporiji pad učestalosti genitalnih bradavica. Kod osoba muškog pola zabeležen je pad učestalosti genitalnih bradavica, ali nije bio statistički značajan.

Uticao HPV vakcinacije u Nemačkoj

U Nemačkoj je vakcinacija protiv HPV preporučena za devojčice i devojke uzrasta od 12 do 17 godina, u martu 2007. godine. Oko 90% prodatih doza bile su četverovalentne vakcine. Tokom 2008–2009. obuhvat devojaka uzrasta od 16 do 18 godina bio je oko 40%. Do kraja 2008. zabeležen je pad incidencije anogenitalnih bradavica u devojaka uzrasta 16 godina za 47%, devojaka uzrasta 17 godina za 45% i kod devojaka uzrasta 18 godina za 35%. Nije bilo dokaza o smanjivanju incidencije anogenitalnih bradavica kod starijih osoba ženskog pola i osoba muškog pola.

Uticao HPV vakcinacije u Švedskoj

Od maja 2007. četverovalentna HPV vakcina je bila dostupna i delimično finansirana od države za devojčice i devojke uzrasta od 13 do 17 godina. Procenjeno je da je 25% devojčica i devojaka uzrasta od 13 do 20 godina dobilo prvu dozu 4vHPV. Zabeležen je značajan pad incidencije genitalnih bradavica u devojaka i žena starosti od 15 do 25 godina u periodu od 2006. do 2010, dok za mladiće i muškarce nije zabeležen značajan pad incidencije.

SAŽETO OBRAZLOŽENJE PREPORUKA ZA VAKCINACIJU PROTIV HPV

HPV vakcine koje danas stoje na raspolaganju pružaju nam priliku da smanjimo učestalost prekanceroznih lezija, karcinoma cerviksa, drugih anogenitalnih prekanceroznih lezija i karcinoma, kao i genitalnih bradavica. Iako podaci o efikasnosti protiv orofaringealnih oboljenja nisu dostupni na osnovu kliničkih ispitivanja

HPV vakcina, verovatno je da one preveniraju i orofaringealne karcinome koji se mogu pripisati HPV infekcijama.

U Srbiji su na raspolaganju dve vakcine:

- dvovalentna (bHPV) za prevenciju poremećaja uzrokovanih HPV tipovima 16 i 18,
- četverovalentna (qHPV) za prevenciju poremećaja uzrokovanih HPV tipovima 6, 11, 16 i 18.

Dvovalentna vakcina se primenjuje kod osoba ženskog, a četverovalentna je preporučena za primenu kod osoba oba pola.

HPV tipovi 16 i 18 uzrokuju oko 70% karcinoma cerviksa i većinu ostalih karcinoma koji su posledica HPV infekcije. HPV tipovi 16 i 18 uzrokuju približno 90% genitalnih bradavica.

HPV vakcine su najefikasnije kada se primene pre izlaganja HPV-u. Preporuka da se vakcina primeni u uzrastu od 11 do 12 godina zasnovana je na razmatranju brojnih faktora:

- HPV vakcine su bezbedne i imunogene u ovom uzrastu,
- viši titar antitela postiže se nakon vakcinacije u uzrastu od 11 do 12 godina nego ako se vakcina primeni u kasnijem uzrastu,
- podaci o epidemiologiji HPV,
- podaci o uzrastu započinjanja seksualne aktivnosti adolescenata,
- odnos između cene i efikasnosti.

Rezultati dosadašnjih istraživanja ukazuju na to da je zaštita koju pružaju HPV vakcine dugotrajna. U toku su dugotrajne studije praćenja kako bi se ustanovilo koliko traje zaštita.

Iako se rutinska vakcinacija preporučuje u uzrastu od 11 ili 12 godina, vakcine mogu da se primene i kod starijih adolescenata i mladih odraslih osoba. Očekuje se da će adolescenti i mlade odrasle osobe koje još nisu seksualno aktivne imati maksimalne pozitivne efekte vakcinacije.

Seksualno aktivni adolescenti mogu imati infekciju jednim tipom ili više vakcinalnih tipova HPV-a, ali istraživanja ukazuju na to da je veoma mali procenat zaražen sa oba HPV tipa koja uzrokuju karcinome (16, 18) ili čak sa sva četiri vakcinalna tipa HPV-a. Vakcina štiti od tipova HPV-a kojima osoba još nije zaražena.

Nijedna HPV vakcina ne štiti od perzistentne infekcije, prekancerogenih lezija ili anogenitalnih bradavica uzrokovanih HPV tipovima kojima je osoba bila već zaražena u momentu vakcinacije. Iako će efikasnost vakcine biti niža kod osoba koje su seksualno aktivne i smanjivaće se sa uzrastom i verovatnoćom ranijeg izlaganja HPV-u, većina osoba u uzrastu u kome se HPV vakcine preporučuju imaće makar delimičnu korist.

HPV vakcine za sada nisu preporučene za osobe starije od 26 godina. Kod žena starosti iznad 26 godina očekivani efekat HPV vakcinacije na nivou cele populacije niži je nego kod mladih žena, jer postoji veća verovatnoća da starije žene već imaju infekciju nekim od vakcinalnih tipova HPV-a, kao i zbog toga što će manji procenat dobiti infekciju koja se može prevenirati, te je samim tim rizik da se razvije oboljenje usled incidentne infekcije manji.

AKTUELNE PREPORUKE ZA PRIMENU HPV VAKCINA

Rutinska vakcinacija

Preporučuje se rutinska vakcinaciju u uzrastu od 11 do 12 godina, četvorovalentnom ili dvovalentnom vakcinom kod devojčica i četvorovalentnom vakcinom kod dečaka. Vakcinacija se može započeti već u uzrastu od devet godina.

U SAD od ove godine postoji preporuka da 9vHPV vakcina može da se koristi kao rutinska vakcina kod devojčica i dečaka uzrasta 11 ili 12 godina.

Imunizacija se sprovodi sa tri doze vakcine (4vHPV, 2vHPV, 9vHPV). Drugu dozu treba primeniti od jednog do dva meseca nakon prve doze, a treću najmanje šest meseci nakon prve doze.

Vakcinacija adolescenata koji nisu vakcinisani sa 11 ili 12 godina

Primena HPV vakcina takođe se preporučuje i kod devojaka i žena starosti od 13 do 26 godina i kod dečaka i mladića starosti od 13 godina do 21 godine koji ranije nisu bili vakcinisani ili kod kojih nije sprovedena vakcinacija sa tri doze vakcine. Mladići/muškarci starosti od 22 godine do 26 godina takođe se mogu vakcinisati.

Ako devojke/žene i mladići/muškarci navršu 27 godina pre nego što se sprovede imunizacija sa tri doze vakcine, drugu i/ili treću dozu treba dati i nakon 26 godina kako bi se sprovela kompletna vakcinacija.

Ne preporučuje se papa-test niti skrining na visoko rizične tipove HPV (DNA test ili određivanje antitela na HPV) pre primene vakcine.

Način davanja

HPV vakcinu (4vHPV, 2vHPV, 9vHPV) treba dobro promućkati pre primene. Doza od 0,5 ml primenjuje se intramuskularno u predeo deltoidnog mišića.

Minimalni razmak između doza i nepotpuna (prekinuta) vakcinacija

Minimalni interval između prve i druge doze HPV vakcine treba da bude četiri nedelje. Minimalni interval između druge i treće doze je 12 nedelja. Minimalni interval između prve i treće doze je 24 nedelje.

Ukoliko je data neodgovarajuća doza vakcine ili je doza data u intervalu kraćem od preporučenog, treba je ponoviti.

U slučajevima kada je vakcinacija prekinuta, tj. nije završena sa tri doze vakcine, vakcinaciju ne treba započinjati otpočetak. Ako je pacijent primio samo jednu dozu HPV vakcine, treba primeniti drugu dozu i između druge i treće doze napraviti razmak od najmanje 12 nedelja.

Istovremena primena sa drugim vakcinama

HPV vakcine (qHPV i bHPV) mogu se primeniti tokom iste posete u okviru koje se daju i ostale vakcine preporučene za uzrast (tetanus, difterija). Istovremena primena

svih preporučenih vakcina tokom jedne posete povećava šansu da će adolescent dobiti sve vakcine prema predviđenom programu. Svaka vakcina se primenjuje u posebnom špricu i na drugom mestu.

Zamenjivost HPV vakcina

ACIP preporučuje da se serija od tri doze vakcine kod osoba ženskog pola sprovede istom HPV vakcinom kad god je moguće. U slučajevima kada nije dostupna vakcina kojom je vakcinacija započeta, imunizacija se može nastaviti i završiti bilo kojom dostupnom vakcinom kod osoba ženskog pola, a kod osoba muškog pola 4vHPV ili 9vHPV vakcinom.

Nisu sprovedene studije koje su ispitivale zamenjivost HPV vakcina. Ipak, ne postoje teorijski razlozi da se očekuje povećan rizik za pojavu neželjenih događaja ako se koristi više od jedne vrste HPV vakcine. Efikasnost vakcinacije tokom koje su primenjene obe HPV vakcine može da bude niža u poređenju sa vakcinacijom koja je kompletirana primenom jedne vrste HPV vakcine. Primena manje od tri doze 4vHPV može da bude manje efikasna zaštita protiv genitalnih bradavica nego zaštita koju pruža kompletna vakcinacija (tri doze 4vHPV ili 9vHPV).

Posebne populacije Patološki papa-test, poznata HPV infekcija, anogenitalne bradavice ili druge lezije povezane sa HPV

HPV vakcina može da obezbedi zaštitu protiv tipova HPV-a kojima osoba još nije zaražena. Stoga se vakcinacija preporučuje za sve devojčice i devojke odgovarajućeg uzrasta, nezavisno od toga da li imaju patološki papa-test i za sve mladiće/muškarce bez obzira na to da li imaju poznatu HPV infekciju, prekancerozne lezije povezane sa HPV-om ili anogenitalne bradavice. Devojke/žene koje imaju patološki skrining na karcinom cerviksa verovatno imaju infekciju jednim HPV tipom ili više genitalnih HPV tipova. Što papa-test više odstupa od normalnog nalaza, verovatnoća infekcije HPV tipom 16 ili 18 veća je, a očekivani pozitivni efekat vakcinacije manji. Osobe ženskog pola koje su imale testiranje na HPV kao deo skrininga na karcinom cerviksa možda imaju informaciju o svom HPV statusu. Osobe oba pola koje imaju analnu intraepitelijalnu neoplaziju (AIN) verovatno su zaražene HPV-om. Prisustvo anogenitalnih bradavica ukazuje na trenutnu ili raniju infekciju HPV-om, najčešće tipovima 6 i 11. Iako se vakcinacija i tada preporučuje, pacijentima treba objasniti da primena vakcine nema terapijski efekat u odnosu na postojeću HPV infekciju, prekancerozne lezije, karcinom ili anogenitalne bradavice.

Imunokompromitovane osobe

Osobe koje su imunokompromitovane zbog transplantacije, primene lekova ili HIV infekcije imaju veći rizik od oboljenja povezanih sa HPV-om i od nastanka karcinoma. Iako su različita istraživanja pokazala da osobe sa HIV infekcijom dobro

tolerišu HPV vakcine i da su imunogene, neka istraživanja su pokazala da je titar antitela niži nego kod osoba koje nemaju HIV infekciju.

Vakcinacija se preporučuje do 26 godina kod imunokompromitovanih osoba koje ranije nisu vakcinisane ili nisu dobile tri doze HPV vakcine.

Muškarci koji imaju seksualne odnose sa muškarcima (MSM)

MSM imaju visok rizik za HPV infekciju i stanja povezana sa HPV-om, uključujući i anogenitalne bradavice i karcinom anusa. Za ovu populaciju ACIP preporučuje rutinsku vakcinaciju 4vHPV ili 9vHPV vakcinom sa tri doze vakcine, do uzrasta od 26 godina.

Dojilje

Dojilje mogu primiti HPV vakcinu.

Anamneza o seksualnoj zloupotrebi ili napadu

Zdravstveni radnici koji ispituju i leče decu i mlade kod kojih postoji sumnja ili je potvrđena seksualna zloupotreba ili nasilje treba da budu svesni potrebe za HPV vakcinacijom. Seksualna zloupotreba i nasilje povećavaju rizik za nastanak HPV infekcije zbog same seksualne zloupotrebe, moguće viktimizacije u budućnosti i kasnije angažovanja u rizičnim ponašanjima. Deca koja su bila žrtve seksualne zloupotrebe ili nasilja imaju veće šanse da kasnije imaju rizične i nezaštićene seksualne odnose i da se angažuju u ovim ponašanjima u ranijem uzrastu nego deca koja nisu imala ovakva životna iskustva.

Iako HPV vakcinacije neće dovesti do povlačenja HPV infekcije ili zaštite od razvoja bolesti koje su povezane sa tipovima HPV-a kojima je adolescent već inficiran, vakcina će pružiti zaštitu protiv drugih vakcinalnih tipova HPV-a (kojima adolescent još nije zaražen). ACIP preporučuje da se sa HPV vakcinacijom započne u uzrastu od devet godina kod dece koja imaju anamnestičke podatke o seksualnoj zloupotrebi ili nasilju i da se sprovede sa tri doze vakcine. Osobe oba pola koje su žrtve seksualne zloupotrebe i nasilja treba da dobiju HPV vakcinu u preporučenom uzrastu, ako već nisu vakcinisane.

Mere opreza i kontraindikacije

HPV vakcine su kontraindikovane kod osoba koje imaju anamnestičke podatke o ranoj **preosetljivosti** na bilo koju od komponenti vakcine. Primena 4vHPV i 9vHPV kontraindikovana je kod osoba koje imaju anamnestičke podatke o ranoj preosetljivosti na kvasac. Kod osoba koje su imale anafilaktičku reakciju na lateks (latex) ne treba primenjivati 2vHPV.

HPV vakcine mogu da se daju osobama sa blagim **akutnim oboljenjima** (npr. dijareja ili blaga infekcija gornjih disajnih puteva koja nije praćena povišenom temperaturom). Vakcinaciju treba odložiti kod umereno teških i teških oboljenja dok se stanje pacijenta ne poboljša.

Prevenција sinkope nakon primene vakcine

Sinkopa (vazovagalna ili vazodepresorna reakcija) može da se javi nakon primene vakcine, najčešće kod adolescenata i mladih odraslih osoba. Sinkopa ujedno predstavlja najčešće prijavljivani neželjeni događaj koji je prijavljivan VAERS-u od kada je 4vHPV vakcina dobila dozvolu za upotrebu. Iako su epizode sinkope retke, zdravstveni radnici bi trebalo da opserviraju pacijenta 15 minuta nakon davanja bilo koje vakcine, uključujući i HPV vakcinu. Tokom primene i nakon primene HPV vakcine pacijent bi trebalo da sedi ili da leži kako bi se izbegle povrede prilikom pada usled sinkope.

Vakcinacija tokom trudnoće

HPV vakcine nisu preporučena za upotrebu kod trudnica. Vakcine nisu uzročno povezane sa nepovoljnim ishodima trudnoće ili nepovoljnim ishodima kod fetusa. Ako se ustanovi trudnoća nakon započinjanja vakcinacije, preostale doze treba odložiti do završetka trudnoće. Test na trudnoću nije potreban pre primene vakcina. Ako se vakcina primeni tokom trudnoće, nisu potrebne bilo kakve intervencije.

ISTRAŽIVANJA KOJA SU U TOKU I PRIORITETNE AKTIVNOSTI U BUDUĆNOSTI

Od kada je HPV vakcina uvedena, obezbeđeni su značajni dodatni podaci iz kliničkih istraživanja i evaluacija u okviru postmarketinškog praćenja. Istraživanja koja su u toku obezbeđiće nove podatke:

- *o efikasnosti i trajanju zaštite:* trenutno dostupni podaci pokazuju da se tokom 8–10 godina nakon primene vakcine ne gubi zaštita koju obezbeđuje HPV vakcina;
- *o režimu davanja manjeg broja doza:* postoji velika zainteresovanost za primenu vakcine uz manji broj doza. Istraživanja imunogenosti su pokazala da odgovor antitela nije slabiji ukoliko se devojčicama uzrasta od 9 do 14 godina daju dve doze vakcine u poređenju sa tri doze vakcine kod devojaka i žena starosti od 15 do 26 godina;
- *o bezbednosti:* više istraživanja je pružilo dokaze koji ukazuju na bezbednost qHPV i bHPV vakcine. Nastavlja se evaluacija bezbednosti HPV vakcina;
- *o praćenju ishoda povezanih sa HPV-om:* iako će biti potrebne godine da se ustanovi uticaj vakcinacije na karcinom cerviksa i druge karcinome povezane sa HPV-om, različita istraživanja su pokazala rani uticaj HPV vakcinacije na prevalenciju

genitalnih bradavica uzrokovanih vakcinalnim tipovima HPV-a. Evaluacija se nastavlja. Do danas nema podataka o zameni vakcinalnih tipova HPV-a tipovima HPV-a protiv kojih vakcina ne štiti;

- *o drugoj generaciji vakcina*: 9-valentna vakcina sadrži L1 protein HPV tipova 16 i 18 i pet dodatnih visoko rizičnih tipova HPV-a, kao i HPV tipove 16 i 18;
- *o skriningu na karcinom cerviksa*: obuhvat vakcinacijom raste i biće potrebno da se u budućnosti reevaluiraju preporuke za skrining na karcinom cerviksa. Potrebna je dalja evaluacija uticaja HPV vakcinacije na potrebu za skriningom na karcinom cerviksa;
- *o primeni i implementaciji vakcine*: potrebno je da se i dalje povećava obuhvat HPV vakcinacijom, što predstavlja ozbiljan izazov. Potrebne su različite mere kao što su: edukacija roditelja, zdravstvenih radnika i pacijenata, jasne i konzistentne preporuke za HPV vakcinaciju i eliminisanje propuštenih prilika za imunizaciju.

Literatura

1. Angelo MG, Zima J, Tavares Da Silva F, Baril L, Arellano F. Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 456–465.
2. Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom H, Sparen P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* 2013; 347: f5906.
3. Awate S, Babiuk L, Nutwiri G. Mechanisms of action of adjuvants. *Front Immunol* 2013; 4: 114.
4. Baandrup L, Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Andersen KK, Kjaer SK. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. *Sex Transm Dis.* 2013; 40(2): 130–135.
5. CDC. Human papillomavirus vaccination coverage among adolescent girls, 2007–2012, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006–2013—United States. *MMWR* 2013; 62: 591–595.
6. CDC. Syncope after vaccination—United States, January 2005–July 2007. *MMWR* 2008; 57: 457–460.
7. CDC. Vaccine safety: human papillomavirus vaccine. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccine-safety/Vaccines/HPV/index.html>
8. Chao C, Klein NP, Velicer CM, SY LS, Slezak JM, Takhar H, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med* 2012; 271: 193–203.
9. Dasbach EJ, Insinga RP, Elbasha EH. The epidemiological and economic impact of a quadrivalent human papillomavirus vaccine (6/11/ 16/18) in the UK. *BJOG.* 2008; 115(8): 947–956.
10. Denny LA, Franceschi S, de Sanjose S, Heard I, Moscicki AB, Palefsky J. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine* 2012; 30(Suppl 5): F168–174.

11. Descamps D, Hardt K, Spiessens B, Izurieta P, Verstraeten T, Breuer T, et al. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. *Hum Vaccin* 2009; 5: 332–340.
12. Didierlaurent A, Morel S, Lockman L, Giannini SL, Bisteau M, Carlsen H, et al. AS04, an aluminum salt- and TLR4 agonist-based adjuvant system, induces a transient localized innate immune response leading to enhanced adaptive immunity. *J Immunol* 2009 Nov 15; 183(10): 6186–6197.
13. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 1793–1802.
14. Donovan B, Franklin N, Guy R, Grulich AE, Regan DG, Ali H, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11(1): 39–44.
15. Dorell C, Stokley S, Yankey D, Liang JL, Markowitz LE. National and state vaccination coverage among adolescents aged 13 through 17 years—United States, 2010. *MMWR*. 2011; 60(33): 1117–1123.
16. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13(1): 28–41.
17. Esposito S, Birlutiu V, Jarcuska P, Perino A, Man SC, Vladareanu R, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered according to an alternative dosing schedule compared with the standard dosing schedule in healthy women aged 15 to 25 years: results from a randomized study. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: e49–55.
18. European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR) for Gardasil. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human_med_000805.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&murl=menus/edicines/medicines.jsp&jsenabled=true. Accessed May 16, 2014.
19. Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect*. 2009; 85(7): 499–502.
20. Food and Drug Administration. December 10, 2014. Approval letter –GARDASIL 9. Available at: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm426520.htm>. Accessed: May 18, 2015.
21. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information. Gardasil 9 (human papillomavirus 9-valent vaccine, recombinant). Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2014. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM426457.pdf>
22. Food and Drug Administration. Postmarket requirements and commitments. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2013. Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm>
23. Food and Drug Administration. Product approval-prescribing information [Package insert]. Cervarix [human papillomavirus bivalent (types 16, 18) vaccine, recombinant], Glaxo Smith Kline. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2014. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM186981.pdf>

24. Food and Drug Administration. Product approval-prescribing information [Package insert]. Gardasil [human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, and 18) vaccine, recombinant], Merck & Co, Inc. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2014. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111263.pdf>
25. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007; 356(19): 1915–1927.
26. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper D, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007; 356(19): 1928–1943.
27. Garland SM, Skinner SR, Brotherton JM. Adolescent and young adult HPV vaccination in Australia: achievements and challenges. *Prev Med.* 2011; 53(Suppl 1): S29–35.
28. Gee J, Naleway A, Shui I, Baggs J, Yin R, Li R, et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2011; 29: 8279–8284.
29. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira E, Penny M, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med.* 2011;364(5):401–411.
30. GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group, Romanowski B, de Borja PC, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet.* 2009; 374(9706): 1975–1985.
31. Grant LA, Dunne EF, Chesson H, Markowitz LE. Considerations for human papillomavirus (HPV) vaccination of mid-adult women in the United States. *Vaccine* 2011; 29: 2365–2370.
32. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Bénichou J, Lebrun-Frenay C, Papeix C, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med* 2014;275:398–408.
33. Harper DM, Franco ELS, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; 364(9447): 1757–1765.
34. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins 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: 1247–1255.
35. Harper D, Gall S, Naud P, Quint W, Dubin G, Jenkins D. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV-16/18 related cervical neoplasia: long-term follow up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix™ (GSK's HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). *Society of Gynecologic Oncologists 39th Annual Meeting on Women's Cancer. Tampa;* 2008. Mar 9–12.
36. Huang LM, Schwarz TF, Valencia A, et al. Long-term immunogenicity and safety of the HPV-16/18 as04-adjuvanted vaccine in adolescent girls aged 10–14 years: 7-year follow-up. Poster presented at: Eurogin 2013: HPV at a Crossroads – 30 Years of Research and Practice; November 3–6, 2013; Florence, Italy.
37. Iversen OE. Long-term extension study of Gardasil in adolescents: results through month 96. Poster presented at: Eurogin 2013: HPV at a Crossroads – 30 Years of Research and Practice; November 3–6, 2013; Florence, Italy.

38. Joura E, Kjaer S, Wheeler C, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, et al. PV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2008; 26: 6844–6851.
39. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehisen J, et al.; Broad Spectrum HPV Vaccine Study. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015; 372: 711–723.
40. Kahn JA, Xu J, Kapogiannis BG, Rudy B, Gonin R, Liu N, et al. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV-infected young women. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 735–744.
41. Klein NP, Hansen J, Chao C, Velicer C, Emery M, Slezak J, et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 1140–1148.
42. Leval A, Herweijer E, Arnheim-Dahlstrom L, Walum H, Frans E, paren P, et al. Incidence of genital warts in Sweden before and after quadrivalent human papillomavirus vaccine availability. *J Infect Dis*. 2012;206(6):860–6.
43. Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55: 197–204.
44. Luna J, Plata M, Gonzalez M, Correa A, Maldonado I, Nossa C, et al. Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil™ in adult women. *PLoS One*. 2013;8(12):e83431.
45. Luxembourg A. Program summary and new 9-valent HPV vaccine trial data. Presentation before the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), October 30, 2014. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/min-archive/min-2014-10.pdf>
46. Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JM. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Saf* 2013; 36: 393–412.
47. Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012;13:487–500.
48. Mariani L, Vici P, Suligoi B, Checucci-Lissi G, Drury R. Early Direct and Indirect Impact of Quadrivalent HPV (4HPV) Vaccine on Genital Warts: a Systematic Review. *Adv Ther* (2015) 32:10–30. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4311067/pdf/12325_2015_Article_178.pdf
49. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2014; 63(RR05); 1–30.
50. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson HW, Unger ER. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2007; 56(RR-2): 1–24.
51. Markowitz LE, Sternberg M, Dunne EF, McQuillan G, Unger ER. Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. *J Infect Dis* 2009; 200: 1059–1067.
52. Markowitz LE, Tsu V, Deeks SL, Cubie H, Wang SA, Vicari AS, et al. Human papillomavirus vaccine introduction—the first five years. *Vaccine*. 2012; 30 (Suppl. 5): F139–148.
53. Mikolajczyk RT, Kraut AA, Horn J, SchulzeRath R, Garbe E. Changes in incidence of anogenital warts diagnoses after the introduction of human papillomavirus vaccination in Germany—an ecologic study. *Sex Transm Dis*. 2013; 40(1): 28–31.

54. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, de Borba PC, Sanchez N, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10(8): 2147–2162.
55. Neuzil KM, Canh do G, Thiem VD, Janmohamed A, Huong VM, Tang Y, et al. Immunogenicity and reactogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam: a cluster randomized noninferiority trial. *JAMA* 2011; 305:1424–1431.
56. Noronha AS, Markowitz LE, Dunne EF. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine* 2014; 32: 2670–2674.
57. Nygård M, Krüger Kjaer S, Dillner J, et al. Long-term effectiveness and immunogenicity of Gardasil™ in the Nordic countries. Poster presented at: Eurogin 2013: HPV at a Crossroads – 30 Years of Research and Practice; November 3–6, 2013; Florence, Italy.
58. Oliphant J, Perkins N. Impact of the human papillomavirus (HPV) vaccine on genital wart diagnoses at Auckland Sexual Health Services. *N Z Med J.* 2011;124(1339):51–8.
59. Olsson SE, Villa LL, Costa R, Petta C, Andrade R, Malm C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007, 25: 4931–4939.
60. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. for the HPV PATRICIA study group: 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: 2161–2170
61. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow S, Apter D, et al. for the HPV PATRICIA Study Group: Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009, 374: 301–314.
62. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira E, Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2011; 365(17): 1576–1585.
63. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health.* 2007; 40(6): 564–571.
64. Petäjä T, Keränen H, Karppa T, Kawa A, Lantela S, Siitari. Mattila M, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10–18 years. *J Adolesc Health.* 2009;44(1): 33–40.
65. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR.* 2015; 64(11): 300–304.
66. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Peters K, Dionne M, Schulze K, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Hum Vaccin* 2011; 7: 1374–1386.
67. Rotelli-Martins CM, Naud PS, De Borba P, Teixeira JC, De Carvalho NS, Zahaf T, et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother.* 2012; 8(3): 390–397.
68. Sažetak karakteristika leka Gardasil. Dostupno na: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-3189-11-001.pdf>. Pristupljeno: 20. 5. 2015.

69. Sažetak karakteristika leka Cervarix. Dostupno na: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-6943-12-001.pdf>. Pristupljeno 20. 5. 2015.
70. Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Schulze K, et al. Persistence of immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in women aged 15–55 years. *Hum Vaccin*. 2011; 7(9): 958–965.
71. Schwarz TF, Spaczynski M, Wysocki J, et al. Persistence of immune response 7 years after administration of the HPV-16/18 as04-adjuvanted vaccine to women aged 15–55 years. Poster presented at: Eurogin 2013: HPV at a Crossroads – 30 Years of Research and Practice; November 3–6, 2013; Florence, Italy.
72. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009; 302: 750–757.
73. Smernice dobre kliničke prakse u kliničkom ispitivanju. („Službeni glasnik RS“, broj 28/08).
74. Smith JF, Brownlow MK, Brown MJ, Esser MT, Ruiz W, Brown DR. Gardasil antibodies cross-neutralize pseudovirion infection of vaccine-related HPV types. 23rd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop Abstract PL 1-6, Prague, September 1–7, 2006.
75. Stanley M. HPV – immune response to infection and vaccination. *Infect Agent Cancer*. 2010; 5: 19.
76. Stokley S, Jeyarajah J, Yankey D, Cano M, Gee J, Roark J, et al. Human papillomavirus vaccination coverage among adolescents, 2007–2013, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006–2014—United States. *MMWR* 2014; 63: 620–624.
77. Stokley S, Jeyarajah J, Yankey D, Yankey D, Cano M, Gee J, et al. Human papillomavirus vaccination coverage among adolescents, 2007–2013, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006–2014—United States. *MMWR* 2014; 63: 620–624.
78. The Future II Study Group: Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007, 369: 1861–1868.
79. Van Herck K, Van Damme P. Prevention of hepatitis A by Havrix: a review. *Expert Rev Vaccines* 2005, 4(4): 459–471.
80. Verstraeten T, Descamps D, David MP, Zahaf T, Hardt K, Izurieta P, et al. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine* 2008; 26: 6630–6638.
81. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18 *Vaccine* 2006, 24: 5571–5583.
82. Weinberg A, Song LY, Saah A, Brown M, Moscicki AB, Meyer WA 3rd, et al. *J Infect Dis* 2012; 206: 1309–1318.
83. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis* 2010; 202: 1246–1253.
84. Zimmerman RK, Nowalk MP, Lin CJ, Fox DE, Ko FS, Wettick E, et al. Randomized trial of an alternate human papillomavirus vaccine administration schedule in college-aged women. *J Womens Health* 2010; 19: 1441–1447.

