**ТИПИЗАЦИЈА ХУМАНИХ ПАПИЛОМА ВИРУСА КОД СКВАМОЗНИХ
ИНТРАЕПИТЕЛНИХ ЛЕЗИЈА ЦЕРВИКСА***Весна Јовановић¹, Вера Симић², Весна Максимовић³, Весна Обрадовић⁴***TYPING OF HUMAN PAPILLOMA VIRUSES IN CERVICAL SQUAMOUS
INTRAEPITHELIAL LESIONS***Vesna Jovanović, Vera Simić, Vesna Maksimović, Vesna Obradović***Сажетак**

Сквамозне интраепителне лезије (SIL) грлића материце представљају патолошке промене из којих се развија инвазивна малигна болест. Дијагностика цервикалних интраепителних неоплазија се постиже детекционим методама – цитодијагностиком, колпоскопијом и хистопатолошким анализом узорка ткива. Означавамо их и као премалигне лезије и управо настојимо открити болест у тим стадијумима, који су у потпуности излечиви. Настанку ових болести доприносе многи фактори, међу којима је најважнија инфекција хуманим папилома вирусима.

Од посебног значаја је открити инфекцију онкогеним типовима вируса (16, 18, 31, 33), који својим онкогеним потенцијалом утичу на настаanak и даљу еволуцију обољења.

Из тих разлога се у откривеним сквамозним интраепителним лезијама цервикса, врше испитивања на присутност инфекције онкогеним типовима вируса. То је веома важно код патолошких промена ниског хистолошког гадуса (L SIL), у које спадају condillomata plana цервикса и цервикалне интраепителне неоплазије првог степена (CIN I), јер налаз онкогених типова HPV у тим променама, детерминише став по питању њиховог лечења. L SIL са негативним HPV статусом само пратимо редовним контролама, док оне са присутним онкогеним типовима вируса код H SIL-а, одмах лечимо неком од деструктивних метода лечења (електрокаутеризација, хладна коагулација, криотерапија, ласер - вапоризација), јер оне по правилу имају прогресиван ток развоја ка инвазивној малигну болести.

Цитодијагностика се показала као веома ефи-

Summary

Squamous intraepithelial lesions (SIL) of the cervix are abnormal changes from which to develop invasive malignancy. Diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia detection methods can be achieved - cytodiagnosis, colposcopy and histopathologic analysis of tissue samples. We mark them as premalignant lesions, and just try to detect the disease in these stages, which are completely curable. Occurrence of these diseases contribute to many factors, among which the most important human papilloma virus infection.

Of particular interest is to detect virus infection of oncogenic types (16, 18, 31, 33), to its oncogenic potential affect the onset and evolution of disease.

For these reasons, the exposed cervical squamous intraepithelial lesions are examined for the presence of oncogenic types of virus infection. It is very important in pathological changes of low histologic grade (L SIL), including condillomata plana cervix and cervical intraepithelial neoplasia first stage (CIN I), because a finding of oncogenic HPV types in these changes, determines the position regarding their treatment. L SIL with negative HPV status are just following the regular controls, while those with oncogenic types of the virus present H SIL, just treat some of the destructive methods of treatment (electrocautery, cold coagulation, cryotherapy, laser - vaporisation), because they usually have a progressive course toward the development of invasive malignant disease.

Cytodiagnostics proved to be very effective in re-

1 Весна Јовановић, Висока здравствена школа струковних студија, Београд.

2 Вера Симић, Медицинска школа, Београд.

3 Весна Максимовић, Висока здравствена школа струковних студија, Београд.

4 Весна Обрадовић, Завод за стоматологију, Крагујевац.

касна у смањивању учесталости и смртности од карцинома грлића материце. HPV тестирање се предлаже као средство за побољшање сензитивности и специфичности PAPA теста тј. да се побољша предиктивна вредност цитологије. Пошто је карцином грлића материце често изазван HPV инфекцијом, постоји оправдана потреба да се HPV тестирање укључи у скрининг програм.

Кључне речи: HPV, LSIL, H SIL, сквамозне интраепителне лезије

ducing the incidence and mortality of cervical cancer. HPV testing is proposed as a means to improve the sensitivity and specificity of Pap tests that to improve the predictive value of cytology. Since cervical cancer is often caused by HPV infection, there is a justified need to include HPV testing in screening programs.

Key words: HPV, L SIL, H SIL, squamous intraepithelial lesions

Увод

Хумани папилома вирус (HPV) изазива карцином грлића материце који је други најчешћи карцином код жена широм света. У 2008. години, било је око 529.000 нових случајева карцинома грлића материце, а 274.000 случајева завршило се смртним исходом. Више од 85% смртних случајева од карцинома грлића материце је у земљама у развоју, где он чини око 13% свих карцинома који се јављају код жена. HPV су уобичајени у целом свету. Иако већина инфекција HPV-ом не изазива никакве симптоме, упорна генитална HPV инфекција може да доведе до карцинома грлића материце код жена. Практично сви случајеви карцинома грлића материце (99%) су повезани са гениталним инфекција HPV-ом који је најчешће вирусна инфекција репродуктивног тракта. HPV, такође може да изазове и друге врсте аногениталних карцинома, карцином главе и врата, као и гениталне брадавице код мушкараца и код жена. HPV инфекција се најчешће преноси сексуалним контактом [1].

Инфекција цервикса онкогеним типовима HPV је иницијални и кључни догађај у настанку SIL-а. Еволуција SIL-а је заснована на принципу L SIL → H SIL → Ca. Прогресија L SIL ка H SIL је условљена присуством онкогених типова вируса. За настанак премалигних и малигних лезија доњег гениталног тракта жене (DGT) је од пресудног значаја инфекција онкогеним типовима хуманих папилома вируса (HPV).

Постоји преко 200 генотипова ових вируса. Поједини од њих имају високи специфичитет за ткиво и доводе се у везу са одређеним клиничким променама. HPV типови, као 6 и 11, инфицирају плочастослојевити епител без орожавања, изазивајући бенигне лезије типа condillomata acuminata и papilloma laringis. Једна већа група од 22 генотипа инфицира мукозе гениталног тракта

и доводи се у везу са настанком премалигних и малигних лезија. Хумани папилома вируси типа 16 и 18 чине 60%–70% цервикалног карцинома широм света [2]. Чак је и у овој групи нађен ужи специфичитет за ткиво. Тако је, на пример, тип 18 HPV углавном откриван код аденокарцинома цервикса [3].

Инфекције са HPV типовима високог ризика су резултат целуларних абнормалности на цервикалном епителу и веома је важно превенирати прогресију карцинома у цервикални канцер [4, 5]. Инфекције овим вирусима се манифестују у различитим клиничким облицима и субклиничким формама, захватајући доњи генитални тракт, перинеум и перианалну регију код жене, а кожу и слузокожу пениса, ингвинални и перианални предео код мушкараца. Уколико је порођајни канал инфициран, могуће је преношење инфекције при порођају са мајке на плод.

HPV по правилу инфицирају базалне ћелије епитела на местима микротраума или у пределу метаплазије на цервиксу. У њима вирус на DNA бива ослобођена из капсида и одлази у једро ћелије домаћина. У једру ћелије домаћина, циркуларни вирални геном перзистира у епизомалној форми, не изазивајући цитопатогени ефекат. Тај латентни период може трајати годинама и деценијама. Под утицајем, за сад недовољно познатих фактора (кокарциногена), долази до пуцања прстена вирусног генома и интеграције његове DNA у DNA ћелије домаћина. У том процесу део вирусног генома бива оштећен, али секвенце Е6 и Е7 остају и у инегрисаној форми функционално интактне. Сматрају их одговорним за транскрипцију вирусне DNA, што резултује алтерацијом ћелије домаћина, која стиче пролиферативна својства. Тако настаје лезија која је по правилу моноклонална, тј. настала од једне ћелије у којој је процес почео [6].

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Истраживање је спроведено као студија пресека. Прикупљање података на терену је рађено у временском периоду од јануара 2007. године до децембра 2011. године. Основним скупом је обухваћено 734 испитаника, старости од 15. до 78. године, које су класификоване у седам старосних група (≤ 18 , 19–23, 24–28, 29–33, 34–38, 39–43 и ≥ 44) са дијагностикованим SIL цервикса.

Коришћене су следеће методе дијагностиковања:

- Колпоскопски преглед,
- Цитодијагностика,
- Хистопатолошки преглед ткива PVU добијеног циљаном биопсијом,
- Детекција HPV инфекције методом „in situ хибридизације“ за следеће типове вируса:
 - о 6/11 – неонкогени типови,
 - о 16/18 – типови високог онкогеног потенцијала,
 - о 31/33/51 – типови средњег онкогеног потенцијала.

Сви подаци су обрађени адекватним методама дескриптивне статистике, а у циљу израчунавања статистичке значајности разлика примењен је χ^2 - тест. За статистичку обраду добијених података са терена коришћен је статистички пакет – рачунарски програм Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows ver. 17.0). Статистички тестови су прихваћени као статистички значајни уколико је вероватноћа нулте хипотезе једнака или мања од 5% ($p < 0.05$).

РЕЗУЛТАТИ

За верификацију и утврђивање патолошких промена потребно је урадити HPV тестирање, кол-

поскопију и цитолошки налаз, а ако је потребно биопсију и хистопатолошку верификацију [7, 8].

Од посебног значаја за откривање ендоцервикалних лезија је хистопатолошки преглед ткива PVU добијеног биопсијом. Биопсија се узима циљано, под колпоскопском контролом са места најизраженијих епителних промена. Налаз који се тим прегледом добије, чини дефинитивну дијагнозу патолошке промене и представља основни параметар на основу кога планирамо лечење према постојећим протоколима [9].

Наша испитивања обухватила су 734 испитаника женског пола различитог животног доба и показала да код малигне болести цервикса H SIL, онкогени типови HPV су откривени код 190 (25,89%) испитаника, док сквамозне интраепителне лезије цервикса ниског градуса L SIL смо открили у значајно већем проценту 544 (74,11%) испитаника (табела 1).

У периоду од јануара 2007. године до децембра 2011. године, праћењем испитаника женског пола старосне доби од 15 до 78 година је установљено да се лезије ниског хистолошког градуса L SIL јављају највише у старосној групи од 24 до 28 година (23,35%), с тим што тај проценат постепено опада од 34. до 38. године старости, а затим са повећањем година живота поново линеарно расте. Интраепителне лезије високог градуса H SIL достижу највећи проценат (40,53%) у старосној групи од 34 до 38 година старости, а тај проценат опада у даљим годинама за разлику од L SIL, где од 38. године он постепено расте (табела 2).

За детекцију SIL цервикса, како ниског, тако и високог хистолошког градуса високу сензитивност је показала метода колпоскопије. Најчешће су виђене слике мозаика (36,92%) и комбинованих патолошких налаза (21,11%), а потом пунктације (16,07%) и јод нег. (-) нема поља (11,03%) (табела 3).

Табела 1. Резултати хистопатолошких прегледа биопсије са PVU

Резултати хистопатолошких прегледа	Број испитаника (n)	Проценат (%)
L SIL	544	74.11
H SIL	190	25.89
УКУПНО	734	100

Табела 2. Дистрибуција пацијенткиња по годинама старости и стадијуму SIL

Године	≤18	19 - 23	24 - 28	29 - 33	34 - 38	39 - 43	≥44	Укупно
L SIL								
Број (n)	6	90	127	105	58	69	89	544
Проценат (%)	1.10	16.54	23.35	19.30	10.66	12.68	16.36	100
H SIL								
Број (n)	0	17	24	34	77	29	9	190
Проценат (%)	0	8.95	12.63	17.89	40.53	15.26	4.74	100
Укупно								
Број (n)	6	107	151	139	135	98	99	734
Проценат (%)	0.82	14.58	20.57	18.94	18.39	13.35	13.49	100

Табела 3. Налази колпоскопских прегледа

Колпоскопски налаз	Укупно		L SIL		H SIL	
	Број n= 734	%	Број n=544	%	Број n=190	%
Мозаик	271	36.92	196	36.03	75	39.47
Пунктација	118	16.07	98	18.01	20	10.52
Леукоплакија	73	9.95	49	9.01	24	12.63
Јод (-) нег. нема поља	81	11.03	65	11.95	16	8.42
AW епител	22	3.0	11	2.02	11	5.79
Атипична васкуларизација	14	1.91	11	2.02	3	1.57
Удружени патолошки налази	155	21.11	114	20.96	41	21.58

У табели 4. приказани су резултати цитодијагностике и нормалан налаз РА (II) је пронађен код 485 (66,08%) испитаника женског пола са лезијама ниског градуса L SIL, док патолошки налаз РА (III, IV, V) код 249 (33,92%) испитаника женског пола. Тежак степен интраепителних промена ће цитолошка анализа открити чешће, док је њена поузданост за откривање инвазивних стадијума болести врло висока. Код испитаника женског пола код којих је откривен H SIL, РА (III,IV,V) се јавља код 107 испитаника женског пола (56,32%), док нормалан налаз РА (II) налазимо код 83 испитаника (43,68%). Резултати истраживања су показали да испитаници са патолош-

ким налазом РА (III, IV, V) чешће обољевају од H SIL у односу на испитанике који имају нормалан налаз РА (II) који чешће обољевају од L SIL.

Према онкогеном потенцијалу ови се типови вируса деле у три групе, зависно од врсте патолошких промена. У првој групи су типови ниског онкогеног потенцијала 6 и 11, који се откривају у бенигним патолошким променама типа condillomata acuminata (42,46%), а знатно ређе у сквамозним интраепителним лезијама ниског онкогеног потенцијала (20,77%). Типови умереног онкогеног потенцијала се најчешће откривају код интраепителних неоплазија цервикса, а ређе код инвазивних карцинома, кад су обично удру-

Табела 4. Резултати цитодијагностике

РЕЗУЛТАТ ЦИТОДИЈАГНОСТИКЕ	УКУПНО n=734		L SIL n=544		H SIL n=190	
	Broj (n)	%	Broj (n)	%	Broj (n)	%
Патолошки налаз РА (III,IV,V)	249	33.92	142	26.10	107	56.32
Нормалан налаз РА (II)	485	66.08	402	73.90	83	43.68

Табела 5. Резултати детекције типова HPV

HPV налаз	Укупно		L SIL		H SIL	
	број (n=734)	%	број (n=544)	%	број (n=190)	%
Негативан	256	34.88	231	42.46	25	13.6
6/11 позитиван	131	17.85	113	20.77	18	9.47
16/18 позитиван	174	23.70	103	18.93	71	37.37
31/33/51 позитиван	106	14.44	58	10.66	48	25.26
16/18 + 31/33/51 позитиван	67	9.13	39	7.17	28	14.74

жени са типовима треће групе. У овој групи су најчешћи типови 31, 33, 35, 39, 51, 52, 58, 61. Трећу групу чине типови високог онкогеног потенцијала као што су 16 и 18 који најчешће доводе до инвазивних карцинома (37,37%) (табела 5).

Методом *in situ* хибридизације смо открили присутност неонкогених типова вируса у ћелијама LSIL цервикса код 343 испитаника (63,05%), док су код осталих пронађени онкогени типови HPV 201 испитаника (36,95%) (табела 6). Код 13,16% испитаника женског пола смо пронашли негативан налаз у ћелијама H SIL, док је 86,84% испитаника имало онкогени тип HPV. Према различитим и многобројном резултатима испитивања, значајан број HPV инфекција спонтано регресира или перзистира у латентном стадијуму, а само мали број доводи до развоја цервикалних неоплазија. Тако ће на пример карцином *in situ* прогресирати у инвазивни карцином у око 70% случајева. Постоји високо статистички значајна разлика између неонкогених типова HPV и онкогених типова HPV код испитаника женског пола испитиваних група ($\chi^2=475$, $p<0.001$).

ДИСКУСИЈА

Развој SIL цервикса је континуални процес који се креће од нижих ка тежим стадијумима болести, а процес се мери годинама. Основни ризик за пренос HPV инфекције првенствено је имунолошко стање организма жене. Први полни

однос у раној животној доби, удаја и рађање у раној животној доби, већи број сексуалних партнера, већи број порођаја, полни односи с ризичним мушким или женским партнером, ниски социо-економски статус, јесу најчешћи ризици [10]. Други потенцијални ризици су коришћење оралних контрацептивних средстава, пушење, конзумација алкохола, недостатак витамина, полно преносиве болести изазване herpes simplex вирусом (HSV), те друге полно преносиве болести (Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, Trichomonas vaginalis, Citomegalo virus инфекције) [11, 12, 13].

Методе детекције колпоскопија и цитодијагностика заједно показују велику поузданост. PAPA тест је стандардна цитолошка скрининг метода и користи се свуда у свету зато што је јефтина и једноставна процедура. Цитодијагностика се показала као веома ефикасна у смањивању учесталости и смртности од карцинома грлића материце у Канади [14], Скандинавији, Западној Европи и Америци [15]. Међутим, PAPA тест се показао као умерено тачан и мета-анализе великог броја студија показују да осетљивост PAPA теста је само 51%, док је специфичност 98% за откривање високог степена лезија. Тренутни успех PAPA теста заснива се на препоруци да жене имају цитолошки преглед грлића материце једном годишње. Са сваким додатним PAPA тестом жена повећава се вероватноћа откривања присутности лезија грлића материце [16].

Табела 6. Резултати HPV типизације

HPV налаз	УКУПНО		L SIL		H SIL		p*
	број n=734	%	број n=544	%	број n=190	%	
Негативан налаз или неонкогени типови HPV	386	52.59	343	63.05	25	13.16	$\chi^2 = 4.75$ $p < 0.001$
Онкогени типови HPV	348	47.41	201	36.95	165	86.84	

HPV тестирање се предлаже као средство за побољшање сензитивности и специфичности PAPA теста тј. да се побољша предиктивна вредност цитологије (проценат жена без абнормалности грлића материце чији је PAPA тест негативан). Комбинацијом и цитологије и HPV типизације у детекцији интраепителних лезија цервикса сензитивност се повећава на скоро 100%, негативна предиктивна вредност је, такође, 100%, док специфичност остаје нешто нижа, прихватљивих 76,6%. Сензитивност цитологије је 80,95% (50% за L SIL), а употребом HPV типизације сензитивност се повећава на 95,23%, што су највеће вредности за сензитивност (веће и од оних добијених колпоскопијом). На основу ових података истраживачи су дошли до закључка да HPV типизација има бољу предиктивну вредност за LSIL од цитологије [17].

Жене са два абнормална цитолошка налаза ASCUS или L SIL упућују се на колпоскопију где се узима биопсија да би се утврдила присутност или одсутност H SIL [18, 19]. Код нас се колпоскопија користи прекомерно, јер свега 1% од свих L SIL случајева напредује ка H SIL или тежем облику [20]. Али и поред тога заступљена је пракса провере цитолошких дијагноза колпоскопијом и хистолошким анализом биоптичког узорка која омогућује потврду цитолошке дијагнозе, даље праћење као и избегавање непотребних операција. Већина инфекција које се утврде су пролазне, а само мали део жена има исти тип HPV-а у наредном периоду праћења [21]. Стога, већина случајева субклиничке HPV инфекције је пролазна и нестаје природно. Цервикална инфекција откривена је у 31.19% жена са нормалном цитологијом грлића материце. Већи проценат негативног налаза или неонкогених типова имамо код LSIL. Када посматрамо старосну доб код жена, лезије ниског хистолошког градуса L SIL се јављају највише у старосној групи од 24 до 28 година (23,35%), док интраепителне лезије високог градуса H SIL достижу највећи проценат (40,53%) у старосној групи од 34 до 38 година старости. Присуство онкогених типова HPV је пронађено код испитаника са LSIL и то 42,64%, док код испитаника са HSIL 22,48% их је имало онкогени тип HPV.

Резултати нашег истраживања су показали да је присуство онкогених типова вируса код више од трећине LSIL сматрано одговорним за прогресију промене у HSIL. Око 60% ниско градусних интраепителних лезија може да се повуче нормално, али ако HPV инфекција презистира, форме

цервикалних лезија могу напредовати и развити се у инвазивни карцином грлића материце [22, 23]. Скоро сви случајеви карцинома грлића материце повезани су са HR HPV. HPV типа 16 и 18 изазива скоро половину свих случајева рака грлића материце у свету [22], што је исто као и у нашем истраживању, где је 52.11% жена имало H SIL изазван овим типовима HPV-а. Инциденца H SIL је много већа код жена инфицираних са онкогеним HPV-ом [24].

Конвенционално спречавање рака грлића материце до сада је било организовано и засновано на цервикалном цитолошком прегледу, као основи цервикалног скрининг програма, што је довело до смањења учесталости и смртности од карцинома грлића материце. Упркос успеху скрининг програма, када је у питању смањење инциденце и морталитета, позитивни резултати цервикалних цитолошких прегледа су ограничени. Посебан проблем је висок проценат лажно негативних резултата који имају импликације на јавно здравље [25]. Наше истраживање указује на велики проценат лажно негативних налаза код цитодијагностике, преко 70% код LSIL, а 46 % код HSIL, указује на њену недовољну сензитивност као самосталне методе. Пошто је карцином грлића материце често изазван HPV инфекцијом, постоји оправдана потреба да се HPV тестирање укључи у скрининг програм. Нађено је да један HPV тест има већу негативну предиктивну вредност од једног теста цитологије, и ако је HPV тест користи у комбинацији са цитолошким тестом, негативна предиктивна вредност је висока око 99% [26]. HPV тестирање треба користити у скринингу из следећих разлога: 1) да се допуне резултати PAPA теста у примарном скринингу за детекцију карцинома грлића материце или асимптопских лезија код жена, 2) у тријажи жена са абнормалним налазом PAPA теста (бриса), као допуна цервикалних цитолошких прегледа или замена за понављање PAPA теста (бриса), 3) за боље праћење и надзор рекурентних лезија грлића материце, како би се омогућило правовремено управљање случајевима који ће се поновити због перзистенције HPV-а [25].

HPV тестирање се предлаже као средство за побољшање сензитивности и специфичности PAPA теста тј. да се побољша предиктивна вредност цитологије. Пошто је карцином грлића материце често изазван HPV инфекцијом, постоји оправдана потреба да се HPV тестирање укључи у скрининг програм.

Литература

1. International Agency on Cancer Research (IARC). Cancer Incidence and Mortality Worldwide. World Health Organisation, 2008.
2. Michelle J.Kan, Philip E.Castle, Atila T. Lorincz, Sholom Wacholder, M. Sherman, DR Scott et al.: The Elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus type 16 and 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J of the National Cancer Institute, 2005; Vol. 97, No.14.
3. Wilczynski SP, Bergen S, Walker J. et al.: Human papillomaviruses and cervical cancer: Analysis of histopathologic features associated with different viral types. Hum. Pathol., 1988; 19: 697-704.
4. Ho GY, Burk RD, Klein S: Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. J Natl Cancer Inst, 1995; 87: 1365-1371.
5. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, ShahKV: The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002; 55: 244-65.
6. Bedell M, Jones KH, Laimins LA: The E6-E7 region of human papillomavirus type 18 is sufficient for transformation of NIH 3T3 and Rat-1 cells. Virol, 1987; 61: 3635-3640.
7. Митровић Јовановић А, Станимировић Б, Николић Б, Замуровић М, Перишић Ж. и Анд Аксентић С: Cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasms. Војносаниететски преглед, 2011; 68(12): 1-10.
8. Keita N, Clifford GM, Koulibalz M, Douno K, Kabba I, Haba M, Szilla B. et al: HPV infection in women with and without cervical cancer in Conakry, Guinea. British Journal of Cancer 2009; 101: 200-207.
9. Cripe TC, Haugen TH, Turk JP et al: Transcription regulation of human papillomavirus-16 E 6-E7 promotor by keratinocyte dependent enhancer and by viral E2 transactivator and repressor gene products: implications for cervical cancerogenesis. EMBO J, 1987; 6: 3745-3753.
10. Parazzini F, LaVecchia C, Negri E: Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia. Cancer, 1992; 19: 259-63.
11. Harris TG, Kulasingam SL, Kiviat NB, Mao C, Agoff SN, Feng Q, Koutsky LA: Cigarette smoking, oncogenic human papillomavirus, Ki-67 antigen, and cervical intraepithelial neoplasia. Am J Epidemiol, 2004; 159: 834-92.
12. Meiseles A, Begin R, Schneider V: Dysplasias of uterine cervix. Epidemiological aspects: role of age at first coitus and use of oral contraceptives. Cancer, 1977; 40: 3076-81.
13. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM: Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. Br J Cancer, 2000; 82: 1332-8.
14. Storey A, Thomas M, Kalita A, Harwood C, Gardiol D, Mantovani F, Breuer J, Leigh I, Matlashewski G, Banks L: Role of a p53 polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer. Nature 1998; 393: 229-34.
15. Gustafsson L, Ponten J, Zack M, Adami H: International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. Cancer Causes Control, 1997; 8: 755-63.
16. McCrory D, Matchar D, Bastian L et al: Evaluation of cervical cytology: Evidence Report/Technology Assessment No. 5. AHCPR Publication No. 99-E010. Rockville, MD.: US Department of Health and Human Services, 1999.
17. Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, Esteve R, Quinto L, Campo E, et al: Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. Gynecol Oncol, 2006; 103(2): 631-6.
18. Ratnam S, Franco E, Ferenczy A: Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev, 2000; 9: 945-51.
19. Solomon D, Schiffman M, Tarone R, for the ALTS Group. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: Baseline results from a randomized trial. J Natl Cancer Inst, 2001; 93(4): 293-99.
20. Miller A, Nazeer S, Form S, Brandup-Lukanow A, Rehman R, Cronje H, Sankaranarayanan R, Korolitchouk V, Syrjanen K, Singer A, Onsrud M: Report on consensus conference on cervical cancer screening and management. Int J Cancer, 2000; 86: 440-7.
21. Moscicki A, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N, Darragh T, Brescia R, Kanowitz S, Miller S, Stone J, Hanson E, Palefsky J: The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. Journal of Pediatrics, 1998; 132(2): 277-84.

22. Manhart LA, Koutsky LA: Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? Sexually Transmitted Diseases; 2002; 29 Suppl 11: 725-732.
23. Schiffman M, Castle PE: Human papillomavirus: epidemiology and public health. Arch Pathol Lab Med; 2003; 127: 930-934.
24. Janet G. Baseman, Laura A. Koutsky: Review. The epidemiology of human papillomavirus infections. Journal of Clinical Virology, 2005; 32S.
25. Franco EL. Chapter 13: Primary screening of cervical cancer with human papillomavirus tests. J Natl Cancer Inst Monogr, 2003; (31): 89-96.
26. Cuschieri KS, Cubie HA: The role of human papillomavirus testing in cervical screening. J Clin Virol, 2005; 32 Suppl 1: S34-42.
-

Контакт: Весна Јовановић, Обалских радника 31/3, 11000 Београд, тел. 011/2546752, моб.тел. 065/4256322,
e-mail: j_vesna@ikomline.net