

Klinika za  
ginekologiju i porodništvo  
Medicinskog fakulteta  
Sveučilišta u Zagrebu

Opća bolnica "Sveti Duh"  
Sveti Duh 64  
10000 Zagreb

Tel: 385 1 37 12 317  
Fax: 385 1 37 45 534  
Mail: : rmatijev@mef.hr

**I**nfekcija humanim papilomavirusom (HPV) i karcinom cerviksa u uzročno su posljedičnoj vezi. Svi dosadašnji napori u prevenciji HPV infekcije i karcinoma cerviksa sastojali su se od razumnog spolnog ponašanja, sekundarne prevencije putem probira citološkom analizom dobro poznatim Papa testom, te liječenjem dijagnosticiranih patoloških promjena cerviksa različitim metodama. Nažalost, osim mehaničkih - destruktivnih i ekscizijskih, drugi postupci za eradicaciju HPV infekcije nisu se pokazali dovoljno učinkovitim. Posljednjih godinu dana sve su češći ohrabrujući podatci o profilaktičkom HPV cjepivu s obećavajućim rezultatima tog oblika primarne prevencije kako perzistirajuće HPV infekcije tako i njezinih posljedica

# PRIMARNA PREVENCIJA INFEKCIJE HUMANIM PAPILOMAVIRUSOM CIJEPLJENJEM

**Autor:**  
doc. dr. sc.  
Ratko Matijević

NASTAVNI TEKST

Ovaj tekst se je dio preglednog članka poslanog za objavljivanje u stručnom i znanstvenom časopisu *Gynaecologia te Perinatologia*

## Genitalna infekcija

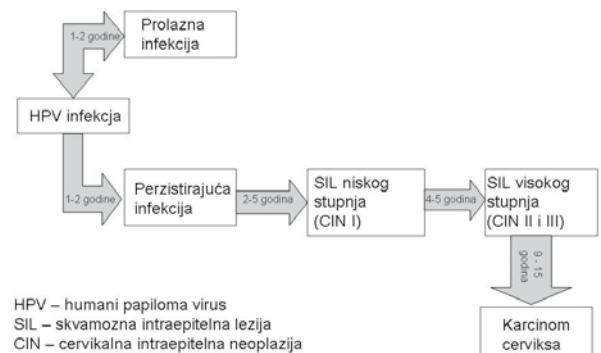
### humanim papiloma virusom (HPV) u žena

Genitalna HPV infekcija najčešća je spolno prenosiva bolest u Sjedinjenim Američkim Državama (1). Za vjerovati je da unatoč nedostatku jasnih i preciznih pokazatelja i podataka ni u nas situacija nije znakovito različita (2). HPV je DNA virus od kojega je do sada poznato gotovo 200 tipova. Oko 30 do 40 od njih specifični su za anogenitalnu regiju. Što se njihovog malignog potencijala tiče, dijele se u dvije skupine koje su prikazane na tablici 1. Po istraživanjima najučestaliji je tip 16 (50%), slijedi tip 18 (17.8%), tip 58 (16.3%), te 33, 52, 39, 45 i 31 s učestalosti ispod 10% (3). HPV infekcija je široko rasprostranjena u općoj populaciji i smatra se da će svaka druga spolno aktivna žena i muškarac biti inficirani HPV-om tijekom života (4). Infekcija se pretežito širi u populaciji mlađih žena. Više od 20% žena studentske populacije već 12 mjeseci nakon stupanja u spolne odnose neovisno o broju spolnih partnera bit će inficirano HPV-om (5). Faktori rizika uključuju mlađu životnu dob (ispod 25 godina), broj spolnih partnera žene, raniju dob stupanja u spolne odnose (prije 16. godine) te broj prethodnih spolnih partnera muškarca s kojim je žena stupila u spolne odnose (6).

### Rizici genitalne HPV infekcije u žena

Većina HPV genitalnih infekcija su prolazne i asimptomatske te bez posljedica. Međutim, perzistirajuća HPV infekcija, koja se definira kao ona koja traje dvije godine i više, smatra se vodećim uzročnikom karcinoma cerviksa (7). Oko 70% žena s HPV infekcijom tijekom godine dana postaje HPV DNA negativno bez bilo kakvih terapijskih mjera dok se taj postotak tijekom dvije godine podiže i do 90% (8). To odgovara prirodnom tijeku HPV infekcije i pridruženih bolesti cerviksa (Shema 1). Do samoizlječenja dolazi najčešće poradi porasta imunosti organizma i bez medicinske intervencije, ali nažalost je dokazano da virus može opstati u "neotkrivenom" stadiju godinama i reaktivirati se kasnije. To je razlog poradi kojega se može otkriti "nova" HPV infekcija u žena koje su godinama u stabilnoj monogamnoj vezi, a bile su HPV negativne (1). Brojni su faktori rizika koji pogoduju progresiji perzistentne HPV infek-

Shema 1. Prirodni tijek HPV infekcije te progresija prema karcinomu cerviksa



cije te progresiji do karcinoma cerviksa. Jasno je dokazano da je najvažniji dodatni faktor rizika za oboljenje od karcinoma cerviksa nesudjelovanje žena u programima probira. Po podacima iz literature, polovica žena kod kojih je dijagnosticiran karcinom cerviksa nikada nisu bile obuhvaćene probirom ili nisu imale probir unutar četiri godine prije postavljanja dijagnoze (9). Ostali faktori rizika su klasični, a uključuju dugotrajnu uporabu oralnih kontraceptiva, infekcije, pušenje, spolno ponašanje, paritet i slično. Međutim, vrlo važno napomenuti da poradi programa probira odnosno sekundarne prevencije, biva vrlo rijetko da žena koja u istim programima redovito sudjeluje, razvije karcinom cerviksa čak i ako je HPV pozitivna, jer su brojne preinvazivne lezije koje se tom sekundarnom prevencijom mogu prepoznati i adekvatno liječiti. Dakle, problem pojavnosti karcinoma cerviksa nikako nije za podcijeniti. Po procjenama Američke udruge za karcinom (American Cancer Society), u 2007. godini u Sjedinjenim Američkim Državama biti će dijagnosticirano oko 11 150 novih slučajeva karcinoma cerviksa dok će učestalost novih slučajeva preinvazivnih stadija bolesti odnosno karcinoma in situ biti i 4 puta veća. O ozbiljnosti problema govori i činjenica da će u istoj državi tijekom 2007. godine umrijeti od karcinoma cerviksa oko 3670 žena (10). Podatci govore o više od 300 novootkrivenih



slučajeva karcinoma cerviksa godišnje u Republici Hrvatskoj s oko 100 smrtnih slučajeva povezanih s istom bolesti. Nažalost, programi probira odnosno sekundarne prevencije su i dalje poprilično nedostadni u većem dijelu svijeta. Karcinom cerviksa je prije nekoliko desetljeća bio najučestaliji karcinom u žena. Sekundarna prevencija kroz metode citološkog probira unazad 40 godina zajedno s metodama liječenja displazija i preinvasivnih lezija rezultirala je u bitnijem smanjenju mortaliteta i morbiditeta povezanog s karcinomom cerviksa (11). Preporuke probira Američke udruge za karcinom te Američkog koledža ginekologa i opstetričara (American college of obstetricians and gynecologists, ACOG) nisu se bitnije mijenjale unazad nekoliko godina. One savjetuju početak sekundarne prevencije tijekom prve tri godine od stupanja u spolne odnose ili nakon 21 godine starosti. Probir se vrši klasičnim citološkim obriskom po Papanikolau koji se ponavlja svake 2-3 godine kod žena starijih od 30 godine ako su nalazi prethodnih uzoraka uredni. HPV testiranje se preporuča svake 3 godine, opet ako su prethodni HPV i citološki nalazi uredni (10,12). Najveći problem sekundarne prevencije je nesudjelovanje svih žena u programima probira. Kao primjer navodi se Finska gdje je učestalost novih slučajeva karcinoma cerviksa 6.2/100 000 uz mortalitet od 3.0/100 000 godišnje, ali s 93% žena uključenih u probir koji se radi jed-

nom u 5 godina ukoliko su prethodni nalazi uredni. Suprotno tome, u Njemačkoj učestalost novih slučajeva je 14.7/100 000 s mortalitetom od 7.1/100 000, ali samo je oko 50% žena uključeno u probir koji se provodi svake godine (13). Drugi, manji problem ne idealne učinkovitosti sekundarne prevencije na konačne ciljeve smanjenja mortaliteta i morbiditeta povezanog s karcinomom cerviksa je u njegovoj osjetljivosti (30-67%) te specifičnosti (86-100%) (14), međutim to je zanemariv utjecaj u odnosu na gore navedeni postotak žena uključenih u programe prevencije.

#### Profilaksa – primarna prevencija

Profilaktička cjepiva predstavljaju mogućnost primarne prevencije kako HPV infekcije, ali što je daleko bitnije, većine njezinih posljedica. Trenutno postoje dva cjepiva za primarnu prevenciju HPV infekcije, bivalentno koje djeluje na HPV tipove 16 i 18 kao dva najznačajnija tipa HPV koji se povezuju s oko 70% slučajeva karcinoma cerviksa; te kvadrivalentno cjepivo, koje uz dva gore navedena tipa virusa svoju imunološku profilaksu proširuje s tipovima 6 i 11 kao uzročnicima više od 90% kondiloma genitalne regije. Drugo, kvadrivalentno cjepivo (za tipove 6, 11, 16 i 18) prošlo sve faze kliničkih ispitivanja, dobilo odobrenje Američke uprave za hranu i lijekove (FDA – Food and drug administration) 8. lipnja 2006. godine te preporuku Centra za kontrolu bolesti (CDC – Centers for disease control), dobilo odobrenje Europske unije (EU) 20. rujna 2006. godine, a 9. ožujka 2007 dobilo je i odobrenje Hrvatske agencije za lijekove pod imenom Gardasil.

Bivalentno cjepivo (za tipove 16 i 18) završilo je sve potrebne faze ispitivanja, ali u trenutku pisanja ovog teksta još nije dobilo registraciju niti u EU niti u SAD, no ona se očekuje uskoro. Njezova klinička učinkovitost dokazana je na nekoliko studija (15). Pokazalo je visoki stupanj zaštite kod HPV tipa 16 i 18 te 45 koji je genetski povezan s tipom 18 te tipa 31 koji je povezan s tipom 16 (16). U ovome istraživanju procijenjena je učinkovitost bivalentnog cjepiva (tip 16 i 18) u cilju prevencije perzistentne HPV infekcije. Tijekom istraživanja seropozitivnost je ostvarena u više od 98% ispitanica koje su imunizirane bivalentnim cjepivom (n=393). U konačnici autori potvrđuju visoku imu-

#### Literatura:

- Weinstock H, Berman S, Cates W Jr. Sexually transmitted diseases among American youth: Incidence and prevalence estimates 2000. *Perspect Sex Reprod Health* 2004;36:6-10.
- Grce M, Husnjak K, Matovina M, Milutin N, Magdic L, Husnjak O, Pavelic K. Human papillomavirus, cytomegalovirus and adeno-associated virus infections in pregnant and nonpregnant women with cervical intraepithelial dysplasia. *J Clin Microbiol* 2004;42:1341-1344.
- Lai CH, Huang HJ, Hsueh S, Chao A, Lin CT, Huang SL, Chao FY, Oiu JT, Hong JH, Chou HH, Chang TC, Chang CJ. *Int J Cancer* 2007;31 (EPUB ahead of print)
- Koutsky LA. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102:3-8
- Weiner RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: Incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003;157:218-226
- Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infection. *J Clin Virol* 2005;32(Suppl 1):S16-24.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Hereero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ, International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. *N Engl J Med.* 2003;348:518-527
- Woodman CB, Collins S, Sollason TP et al. Human papilloma virus type 18 and rapidly progressing cervical intraepithelial neoplasia *Lancet* 2003;361:40-43.
- National Institute of Health. NIH consensus statement Cervical Cancer 1996;14:1-38
- American Cancer Society. Detailed Guide: Cervical Cancer. [http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI\\_2\\_4\\_1X\\_What\\_are\\_the\\_key\\_statistics\\_for\\_cervical\\_cancer\\_8.asp](http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_1X_What_are_the_key_statistics_for_cervical_cancer_8.asp) What are the Key Statistics about Cervical Cancer? [www.cancer.org](http://www.cancer.org), 2006
- Health and Sexuality. Association of Reproductive Health Professionals. 2005:10
- ACOG Cervical Cytology Screening ACOG Practice Bulletin No 45. *ACOG* 2003;102:417-427.
- Anttila A, Ronco G, Clifford G, Bray F, Halama M, Arbyn M, Weiderpass E. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer.* 2004;91:935-941
- Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities. Comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 2002;288:1749-1757

**Tablica 1. Podjela tipova HPV po riziku.**

HPV	Visoki rizik	Visoki rizik
TIP	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 68 i 82	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 62, 72, 73, te 81

nogenost i sigurnost bivalentnog cjepiva za perzistentnu HPV 16 i 18 infekciju te pridružene lezije cerviksa. Za sada nema podataka o zaštiti od infekcije uzrokovane drugim tipovima HPV-a ni utjecaja na tipom uvjetovane HPV specifične cervikalne displazije (15,17). U drugom od dva navedena istraživanja bivalentnog cjepiva ukupno je randomizirano 1113 ispitanica životne dobi između 15 i 25 godina u skupine od kojih je jedna dobivala cjepivo (tip 16 i 18) te druga koja je dobivala placebo. U analizi rezultata učinkovitost u svezi incidentne infekcije bila je 91.6%, a perzistirajuće infekcije 100%. Učinkovitost u svezi citoloških abnormalnosti cerviksa povezanih s HPV tipom 16 i 18 bila je 92.9% (17).

Kvadrivalentno cjepivo predstavlja rekombinantno cjepivo (ne sadrži živući virus). Način djelovanja cjepiva je putem L1 proteina. L1 proteini se inače nalaze na kapsuli ili kapsidi virusa. Kvadrivalentno cjepivo sadrži pročišćene L1 proteine za 4 tipa virusa. Načinjeno je od gljivica koje su dobile gen (DNA) kako bi bile u mogućnosti producirati L1 proteine. Oni su uključeni u takozvane VLP (Virus like particles) koji svojom strukturom izgledaju kao HPV kako bi ih organizam lakše prepoznao. Nakon injiciranja cjepiva, imunološki mehanizam organizma počinje proizvoditi antitijela protiv ciljanih L1 proteina, koji se nalaze na HPV-u te dolazi do razaranja virusa nakon ekspozicije (18). U dizajniranju istraživanja koja su promatrala učinkovitost kvadrivalentnog cjepiva definirani su primarni ciljevi koji uključuju: smanjenje učestalosti cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN), vaginalne intraepitelne neoplazije (VaIN), vulvarne intraepitelne neoplazije (VIN) te smanjenje učestalosti anogenitalnih bradavica - kondiloma. To su vrlo dobro odabrani ciljevi jer se nije težište postavilo na samu HPV infekciju poradi dobro poznatog i ranije opisanog prirodnog tijeka bolesti i mogućnosti samoizlječenja; niti je kao cilj istraživanja uzet karcinom cer-

**Tablica 2. Analiza po protokolu**

	HPV 6,11,16 i 18 cjepivo n=277	Placebo n=275
Perzistentna infekcija	4	36
HPV 6,11,16 i 18 povezana bolest	0	6
CIN	0	3
Modificirana "intention to treat" analiza		
Perzistentna infekcija	6	48
CIN	0	7

viksa (ili drugih organa koji je povezan s HPV infekcijom) što bi uz sekundarnu prevenciju i potencijalne metode liječenja bilo ne etično.

Vrlo je važno napomenuti da dosadašnji rezultati učinkovitosti kvadrivalentnog cjepiva ne govore u prilog zaštite imunizacijom kod žena koje su primile cjepivo, ali su već bile inficirane jednim od četiri tipa HPV-a za koje se provodi imunizacija. To govori u prilog potrebe imunizacije žena prije moguće ekspozicije, odnosno prije stupanje u spolne odnose o čemu i govore preporuke Centra za kontrolu bolesti (CDC) u SAD. Također, rezultati ne govore o učinkovitosti kvadrivalentnog cjepiva za infekciju tipovima HPV-a koji nisu uključeni u cjepivo. Unatoč porastu titra antitijela za tipove HPV-a koji nisu uključeni u cjepivo nakon imunizacije, taj porast titra ne znači da postoji protektivna uloga za perzistirajuću infekciju i njezine posljedice te se sekundarna prevencija putem citološke analize odnosno Papa testa mora nastaviti unatoč koristima koje se očekuju od imunizacije.

U istraživanju objavljenom 2005. godine, od ukupnog broja 1158 ispitanica faze II kliničkog ispitivanja, 552 su uključene u

- Bosch X, Harper D. Prevention strategies of cervical cancer in the HPV vaccine era. *Gynecologic Oncology* 2006;103:21-24.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki Ab, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, Schuind A, Costa Clemens SA, Dubin H on behalf of the HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4-5 years of bivalent L1 virus-like-particle vaccine against human Papillomavirus types 16 and 18: follow up from a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:1247-1255
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, Zahref T, Innis B, Naud P, DeCarvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira J, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G. GlaxoSmithKline Vaccine Study Group. Efficacy of a bivalent L1 virus-like-particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-1765
- EMA. European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR) Gardasil 2007, [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, Wheeler CM, Koutsky LA, Malm C, Lehtinen M, Skjeldstad FE, Olsson SE, Steinwall M, Brown DR, Kurman RJ, Ronnett BM, Stoler MH, Ferenczy A, Harper DM, Tamms GM, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Jansen KU, Esser TM, Sing

- HL, Saah AJ, Barr E. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16 and 18) virus-like particle vaccine in young women: a randomized double blind placebo controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-278
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, Olsson SE, Steinwall M, Riis-Johannessen G, Andersson-Ellstrom A, Elfregren K, Krogh G, Lehtinen M, Malm C, Tamms GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo TJ, Bryan J, Esser MT, Sing HL, Saah AJ, Barr E. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006;95:1459-1466
- Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Brown DR, Ferenczy A, Harper DM, Koutsky LA, Kurman RJ, Lehtinen M, Malm C, Olsson SE, Ronnet BM, Skjeldstad FE, Steinwall M, Stoler MH, Wheeler CM, Taddeo FJ, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Marchese R, Esser MT, Bryan J, Jansen KU, Sing HL, Tamms GM, Saah AJ, Barr E. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6,11,16 and 18. *Vaccine* 2006;24:5571-5583.
- McMahon B, Braden D, Peterson K et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of 15 years fol-

fazu III te randomizirane u dvije grupe. Od njih 277 je dobilo cjepivo (ispitivana skupina), a 275 placebo (kontrolna skupina) (19). U analizi rezultata po protokolu, 4 od 276 ispitanice u ispitivanoj skupini nakon 30 mjeseci od završene imunizacije (3 godine od uključenja i istraživanje), imale su perzistentnu infekciju u usporedbi s 36 ispitanica od 275 u kontrolnoj skupini. Učinkovitost cjepiva bila je 90%. U ispitivanoj skupini, nije uočen niti jedan slučaj bolesti genitalne regije koja bi bila povezana s HPV tipovima 6, 11, 16 i 18 dok je 6 takvih slučajeva bilo u kontrolnoj skupini, što daje učinkovitost cjepiva od 100%. Preciznije, u kontrolnoj skupini pojavila su se 3 slučaja od 273 CIN-a te 3 slučaja vidljivih genitalnih lezija. U modificiranoj "intention to treat" analizi, 6 od 276 ispitanica u ispitivanoj skupini imalo je perzistentnu HPV infekciju, ali bez ijednog slučaja bolesti genitalne regije koja je povezana s jednim od 4 tipa virusa uključenih u kvadrivalentno cjepivo, dok je u kontrolnoj skupini uočeno 48 slučajeva infekcije te 4 slučaja vidljivih genitalnih lezija i 7 slučajeva CINa. Drugi rad datira iz prosinca 2006. godine (20). U skupini placeba ukupno su analizirane 233 ispitanice od kojih je u analizi po protokolu 46 imalo HPV infekciju ili pridruženu bolest, i to 3 slučaja CIN 1-3 definiranih kao prekarcerozne displazije te tri slučaja kondiloma. U ispitivanoj skupini koja je dobila cjepivo, kod 235 analiziranih ispitanica, uočena su samo dva slučaja infekcije bez dijagnosticiranih slučajeva CIN 1-3 i bez kondiloma. Po tome, učinkovitost cjepiva u sprječavanju HPV infekcije bila je 95. 6% dok je učinkovitost u sprječavanju posljedica infekcije u obliku CIN 1-3 i kondiloma bila 100%. U modificiranoj analizi, dakle kod ispitanica ispitivane skupine koje se nisu pridržavale protokola ili koje nisu dobile sve tri doze cjepiva, te bile eksponirane HPV tijekom imunizacije, uočena su 4 slučaja infekcije u usporedbi s 58 u skupini koja je dobivala placebo što daje učinkovitost cjepiva od 93. 5%. Što se tiče posljedica infekcije koje su promatrane kroz pojavnost CIN 1-3 i kondiloma, nije zabilježen niti jedan slučaj u skupini koja je dobivala cjepivo, dok je u placebo skupini uočeno 7 slučajeva CIN 1-3 te 4 slučaja kondiloma što govori u prilog 100% učinkovitosti cjepiva. Po tome, učinkovitost kvadrivalentnog cjepiva za infekciju tipovima 6 i 11 je 100% dok je učinkovitost za tipove 16

i 18 bila 91. 6%. Cjepivom inducirani titrovi anti-HPV bili su i dalje iznad onih koji su dobiveni stečenom infekcijom, što u konačnici znači da je protektivna uloga kvadrivalentnog cjepiva potvrđena na 5 godina.

#### **Način imunizacije i trajanje zaštite nakon imunizacije te zaštita od ostalih tipova HPV-a**

Imunizacija kvadrivalentnim cjepivom se provodi kroz tri doze cijepjenja na dan 0, nakon 2 te 6 mjeseci. Cjepivo je po svojoj građi slično cjepivu protiv hepatitisa B te se očekuje dugotrajna imunost kroz takozvani anamnistički odgovor ili brz porast titra neposredno nakon docijepjenja (22). Ispitanice koje su prije cijepjenja bile eksponirane HPV virusu imale su daleko jači i brži imunološki odgovor no što su to imale one koje nisu bile eksponirane HPV-u (21,22). Po dosadašnjim prezentiranim rezultatima praćenja titra antitijela te objavljenim radovima potvrđeno je petogodišnje trajanje imunizacije (21,23).

#### **Provođenje imunizacije te utjecaj na postojeće programe probira za karcinom cerviksa**

Uvođenje profilaktičke imunizacije neće značajnije utjecati na dosadašnje programe probira i sekundarne prevencije karcinoma cerviksa. To je vrlo važan podatak jer se znatna sredstva nacionalnih osiguravajućih zdravstvenih sustava izdvajaju za programe probira. Primjerice u SAD broj Papanicolau obrisa cerviksa je porastao s 50 milijuna u 80-tim godina prošlog stoljeća na oko 65 milijuna u 2005 (24). Unatoč učinkovitosti HPV cjepiva ono neće u potpunosti eradicirati karcinom vrata maternice radi brojnih drugih tipova HPV-a koji i dalje predstavljaju potencijalni rizik (25). Bitnije koristi za imunizirane žene najvjerojatnije neće biti ukoliko su već ranije dobile HPV infekciju ili ukoliko se striktno nisu pridržavale protokola imunizacije. Dakle, razumno spolno ponašanje i programi probira imaju i dalje vrlo važno mjesto u dijagnostici i liječenju karcinoma vrata maternice te sve žene unatoč imunizaciji moraju ostati u programima probira (26).

Sadašnja preporuka je imunizacija odnosno cijepjenja u dobroj skupini djevojčica između 10 i 13 godina kada je velika vjerojatnost da su one HPV negativne, ali mogu se cijepiti i žene između 13 i 26 godina starosti te djevojčice od 9 – 10 godina starosti ovisno o odluci liječnika (27, 28). Po tome se očekuje porast imunosti u općoj populaciji koja bi u konačnici mogla imati učinka na smanjenje učestalosti karcinoma cerviksa. Učinkovitost cijepjenja heteroseksualnih muškaraca najvjerojatnije bi bila minorna jer oni rijetko oboljevaju od karcinoma koji je povezan s HPV infekcijom (19). Međutim, tu ne treba zaboraviti učinkovitost cijepjenja u svezi prevencije HPV infekcije tipovima 6 i 11. U konačnim zaključcima ipak treba biti oprezan te sagledati sve preporuke i rezultate prije organiziranog programa primarne prevencije kroz kalendare cijepjenja (29).

#### **Zaključak**

HPV infekcija je uzrok displazija, ali i invazivnog karcinoma cerviksa. Cijepjenje kao primarna prevencija je vrlo obećavajuće, ali to nikako ne znači da ne treba nastaviti programe citološkog probira kao sekundarne prevencije. Razumno spolno ponašanje smanjuje rizik od svih spolno prenosivih bolesti pa i HPV infekcije te svih njezinih posljedica.

low up. *Ann Intern Med* 2005;142:333-41.

23. Sylvester G. Senior Director, Medical Affairs, Merck, at Gardasil speakers forum, Istanbul, Turkey, Oct. 2006 (personal communication)
24. Eltoun IA, Rovertson J. Impact of HPV testing, HPV vaccine development and changing screening frequency on national Pap test volume: projections from the National Health Interview Survey (NHIS) *Cancer* 2007;111:34-40.
25. Tyring SK, Arany I, Stanley MA et al. A randomized, controlled molecular study of conyoma accuminata clearance during treatment with imiquimod. *J Infect Dis.* 1998;178:551-555.
26. CDC. Human papillomavirus: HPV information for clinicians. CDC Press, November 2006.
27. Johnson AM, Mercer CH, Erens B, Copas AJ, McManus S, Welinges K, Fenton KA, Korovessis C, Macdowal W, Nanchahal K, Purdon S, Field J. Sexual Behaviour in Britain: partnership, practices and HIV risk behaviours. *Lancet* 2001;358:1835-1842
28. Zimmerman RK. HPV vaccine and its recommendations 2007. *J Fam Pract* 2007;65:51-55
29. Colgrove J. The ethics and politics of compulsory HPV vaccination. *N Eng J Med* 2006;355:2389-2392