

## **HPV tipovi 16/18 u korelaciji sa kolposkopijom, citologijom, histopatologijom i najčešćim faktorima rizika u nastanku L-SIL i H-SIL intraepitelnih lezija**

Paunović Vesna<sup>1</sup>, Paunović Tomislav<sup>2</sup>, Konević Slavica<sup>3</sup>, Vasiljević Sladana<sup>4</sup>

<sup>1,2</sup>Medicinski fakultet, Ginekološko akušerska klinika „Narodni front“ – Beograd, Srbija

<sup>3</sup>Dom zdravlja Rakovica – Beograd, Srbija

<sup>4</sup>Dom zdravlja Zemun – Beograd, Srbija

### **Apstrakt**

Perzistentna infekcija Humanim papiloma virusima je najsnažniji epidemiološki faktor povezan sa intraepitelnim neoplazijama i rakom grlića materice. Infekcija humanim papiloma virusom danas je najčešći tip seksualno prenosive bolesti.

Kod žena inficiranih visokorizičnim tipovima virusa postoji veći rizik od razvoja težih displastičnih promena, odnosno karcinoma. Cilj ove studije bio je da ispita povezanost između infekcije HPV tip 16/18, citologije, kolposkopije, biopsije i faktora rizika u nastanku intraepitelnih lezija niskog L-SIL i visokog stepena H-SIL. U studiju bilo je uključeno 864 pacijentkinje kod kojih je urađena HPV tipizacija na genotipove 16/18 metodom DNK in situ hibridizacije. Svi učesnici studije su podeljeni u tri kategorije prema prisustvu H-SIL, L-SIL i histološki benignog nalaza. U studijskoj grupi slučajeva koje su imale L-SIL i H-SIL dokazan je značajno veći procenat HPV infekcija u odnosu na grupu pacijentkinja sa benignim histološkim nalazom. Procenat H-SIL je najveći kod pacijentkinja koje su imale infekciju HR-HPV tipovima 16/18, seksualni odnos pre 16. godine života i dva do pet seksualnih partnera.

Ova studija ukazuje da je među H-SIL intraepitelnim neoplazijama visoko prisustvo HR-HPV tipova 16/18 koji su povezani sa brojem seksualnih partnera i prvim seksualnim odnosom u mlađoj životnoj dobi kao i statistički značajno prisustvo ovih genotipova kod L-SIL intraepitelnih neoplazija.

**Ključne reči:** HPV infekcija 16/18, premaligne promene grlića materice.

## **HPV types 16/18 in correlation with colposcopy, cytology, histopathology, and frequent risk factors in the development of L-SIL and H-SIL intraepithelial lesion**

Paunovic Vesna<sup>1</sup>, Paunovic Tomislav<sup>2</sup>, Konevic Slavica<sup>3</sup>, Vasiljevic Sladjana<sup>4</sup>

<sup>1,2</sup>University of Belgrade, School of Medicine, Department of scientific research, Gynecology and Opstetrics Clinics “Narodni front”, Belgrade, Serbia

<sup>3</sup> Department of Psychiatry, Health Center Rakovica, Belgrade, Serbia

<sup>4</sup> Department of Medical Statistics, Health Center Zemun, Belgrade, Serbia

### **Abstract**

Persistent infection of Human papillomavirus (HPV) is the strongest epidemiological factor associated with intraepithelial neoplasia and cervical cancer. These days, infection with Human papillomavirus is the most common type of sexually transmitted disease. In most cases, infection is asymptomatic and it remains undiagnosed.

Women infected with high-risk types of the virus are at greater risk of developing severe dysplastic changes or cancer. The aim of this study was to examine the association between HPV type 16/18, cytology, colposcopy, biopsy and risk factors of developing intraepithelial lesions of low L-SIL and a high level of H-SIL. The study included 864 patients who had undergone detection of HPV type 16/18 DNA using in situ hybridization. All study participants were divided into three categories according to the presence of H-SIL, L-SIL and benign histologic findings. In the case study group that had L-SIL and H-SIL there was a significant higher percentage of HPV infection than in the group of patients with benign histologic findings. The percentage of H-SIL is highest in patients who had HR-HPV infection with types 16/18, sexual intercourse before 16 the age and two to five sexual partners.

This study indicates that among the H-SIL intraepithelial neoplasia, there is a high presence of HR-HPV 16/18 related to the number of sexual partners and early sexual intercourse at a younger age as a statistically significant presence of these genotypes with L-SIL intraepithelial neoplasia.

**Key words:** HPV infection types 16/18, premalignant changes in the cervix.

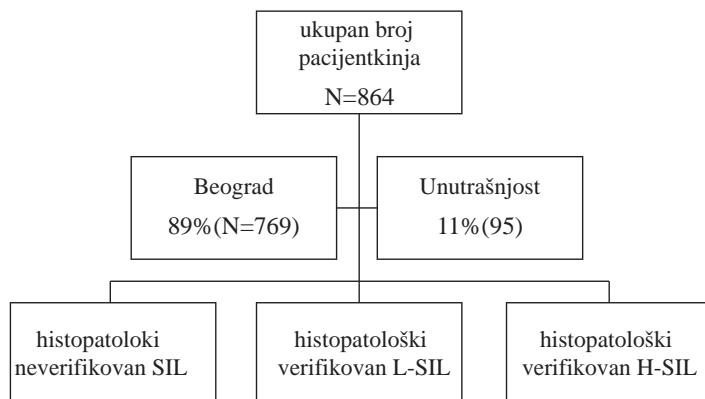
## Uvod

Cervikalni kancer je na trećem mestu po učestalosti kod žena širom sveta<sup>1</sup>. Ranije studije su pokazale da je 83% svih slučajeva cervikalnog karcinoma u razvijenim zemljama dok novije studije ukazuju da bi taj procenat mogao biti čak i do 90%, do 2020.godine<sup>2</sup>. Perzistentna infekcija Humanim papilomavirusima (HPV) je najsnažniji epidemiološki faktor povezan sa intraepitelnim neoplazijama i rakom grlića materice. Danas se smatra za nezaobilaznog uzročnika, ali ne dovoljnog da bi se lezije razvile usled HPV infekcije<sup>3</sup>. Proučavajući prognozu ovih patoloških promena treba reći da je biološki razvoj nepredvidiv. Prisustvo visokorizičnih HPV tipova u epitelijalnim ćelijama dovodi do promena koje značajno povećavaju mogućnost razvoja intraepitelnog carcinoma<sup>4</sup>. Visokorizični (HR) HPV tipovi 16 i 18 uzrokuju 70% svih invazivnih cervikalnih carcinoma<sup>5</sup>, zatim 41-67% skvamoznih intraepitelnih lezija visokog gradusa (H-SIL) i 16-32% skvamoznih intraepitelnih lezija niskog gradusa (L-SIL)<sup>6</sup>. HPV infekcija je najčešća seksualno prenosiva infekcija (SPI) mada većina promena niskoga gradusa spontano prođu tokom dve godine<sup>7,8,9</sup>. Brojni faktori koji utiču na prisustvo virusa i lezija nisu dovoljno shvaćeni<sup>10</sup>.

Perzistentna detekcija HR-HPV tipova je jak prediktor razvoja high-grade cervikalnih promena i invazivnog carcinoma<sup>11</sup>. Redovnim kontrolama se može prevenirati bolest, kao i progresija bolesti iz već dijagnostikovane intraepitelne promene u invazivni karcinom. Infekcija sa HR-HPV tipovima rezultira kompleksnim celularnim abnormalnostima i važan je prekursor u kancerogenezi i nastanku cervikalnog karcinoma<sup>12, 13</sup>. Zbog svega navedenog kao i zbog troškova lečenja, citologija je najčešća dijagnostička metoda i predstavlja zlatni standard skrining programa u mnogim zemljama širom sveta. Mora se istaći da je njena osetljivost u otkrivanju intraepitelnih lezija ili stadijuma bolesti ograničena. U histopatološki verifikovanim stadijumima bolesti, procenat lažno negativnih rezultata citodijagnostike je značajan. Osim citodijagnostike, kolposkopija je druga metoda za detekciju cervikalnih neoplazija, za koju je karakteristična visoka senzitivnost u detekciji nižih stadijuma bolesti. Za verifikaciju i određivanje patološke promene osim testiranja na HPV, kolposkopije i citološkog pregleda, potrebno je uraditi biopsiju i histopatološku verifikaciju<sup>13, 14</sup>.

## Material i metode

Studijom su obuhvaćene 864 pacijentkinje od 17 do 54 godine starosti, kojima je u periodu od 2007.-2011. godine u Ginekološko akušerskoj klinici "Narodni front" u Beogradu, vršeno testiranje na Humane papilomaviruse. Pri istraživanju se pridržavalo poslednje verzije Helsinške deklaracije Svetske medicinske asocijacije i uputstava zakonskih normi i preporuka svih domaćih i međunarodnih institucija koje se odnose na naučna istraživanja. Istraživanje je bilo odobreno od strane etičkog odbora Ginekološko akušerske klinike "Narodni front" a u studiji su učestvovalo samo one ispitanice koje su dale dobrovoljni informirani pristanak da učestvuju u studiji. Uzorak pacijentkinja je sakupljen iz primarne, sekundarne i tercijalne zdravstvene zaštite, a najveći broj pacijentkinja (89%) je iz Beograda, ostalo je unutrašnjost (11%) (Dijagram. 1).

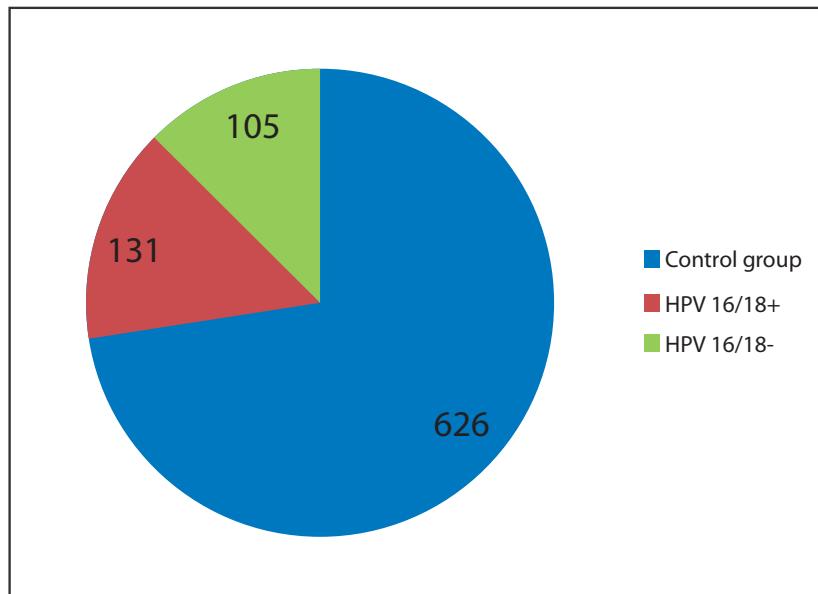


**Dijagram 1.** Ilustrujući dijagram populacije u studiji

Svim pacijentkinjama je predhodno uradjen kolposkopski i citološki (Papanicolau) pregled kao i biopsija grlića materice iz medicinskih indikacija, sa histopatološkom verifikacijom. HPV tipizacija je vršena na tipove virusa 16/18 metodom DNK in situ hibridizacije. Pacijentkinje su podeljene u tri grupe: eksperimentalnu grupu I (pacijentkinje sa histopatološki verifikovanim L-SIL promenama na grliću), eksperimentalnu grupu II (pacijentkinje sa histopatološki verifikovanim H-SIL promenama na grliću) i kontrolnu grupu (pacijentkinje bez histopatološki verifikovanih SIL promena na grliću). Citološki nalazi su klasifikovani po Papanikolau ili Bethesda sistemu cervikalne citologije iz 2001.godine. Kolposkopski nalazi su klasifikovani prema Međunarodnoj klasifikaciji za cervikalnu patologiju i kolposkopiju (IFCPC), Barselona 2002.godine. Terminologija skvamoznih intraepitelnih lezija uključuje: atipične skvamozne ćelije neodređenog značaja (ASCUS), skvamozne intraepitelne lezije (SIL), koje obuhvataju prekancerozna stanja podeljena na L-SIL (HPV promene označene kao CIN1) i H-SIL (CIN2 i CIN3). Uzimani su i anamnistički podaci o prvom seksualnom odnosu i broju seksualnih partnera. U statističkoj obradi podaci su prikazani kao relativne ili apsolutne vrednosti. Analiza varijabli je izvedena upotrebom testa. Statistička analiza je izvedena upotrebom SPSS programa. Svi statistički testovi se smatraju signifikantnim sa verovatnoćom od 0,05 .

## Rezultati

Parametri koji su praćeni i analizirani u sve tri grupe pacijentkinja su: godine starosti (koje su predstavljene kao prosečne  $\pm$  standardna devijacija), prisustvo HPV tipova 16/18, kolposkopski nalazi, citološki rezultati, broj seksualnih partnera i seksualni odnos pre 16. godine života. Od ukupno 864 žene koje su učestvovali u istraživanju 131 je bilo pozitivno na HPV tipove 16/18 a kod 105 žena nisu pronađeni ovi tipovi virusa (Dijagram 2.).



**Dijagram 2.** Prisutnost HPV infekcije tip 16/18 kod pacijentkinja sa dijagnozom skvamoznih intraepitelnih lezija visokog i niskog stepena ( H-SIL i L-SIL ) i kontrolne grupe

U Tabeli 1. su prikazani rezultati studije. Kao što se očekivalo eksperimentalne grupe I i II imaju značajno veći procenat HPV infekcije u odnosu na kontrolnu grupu, ( $p<0,001$ ). Nije bilo pozitivnih na HPV tip 16/18 u kontrolnoj grupi, dok je u eksperimentalnim grupama I i II 131 od 236 pacijentkinja bilo pozitivno na ove tipove virusa.

Parameters	L-SIL n=213 24.70%	H-SIL n=23 2.70%	Benign findings N=626 72.60%	p
<b>Age, years</b>	34.7±9.4	37.2±6.1	34.4±9.8	
<b>HPV 16/18</b>	0.371			
positive	108(50.5%)	23(100%)	0(0%)	
negative				
<b>Pap smear</b>	105(49.5%)	0(0%)	626(100%)	<0.001
Normal	76(35.56%)	7(28.56%)	545(87.0%)	
abnormal	137(64.44%)	16(71.42)	81(13.0%)	<0.001
<b>Sexual partners</b>				
one				
two to five	16(7.2%)	0(0%)	57(9.1%)	
six and more	151(71.1%)	13(57.1%)	518(82.9%)	<0.001
<b>Sex before the Age of 16 years</b>	46(21.6)	10(42.9%)	51(8.1%)	
before				
after	24(11.3%)	16(71.4%)	26(4.2%)	
<b>Colposcopy</b>	189(88.7%)	7(28.6%)	600(95.8%)	<0.001
normal	12(14.9%)	0(0%)	69(85.1%)	
abnormal	170(27.5%)	23(3.8%)	423(68.7%)	
unsatisfactory	4(10.8%)	0(0%)	36(89.2%)	
mixed	27(21.9%)	0(0%)	98(78.1%)	<0.002

**Tabela 1.** Klasifikacija i glavne karakteristike posmatranih grupa

Papa test je bio 64.44% i 71.42% pozitivan kod pacijentkinja u eksperimentalnoj grupi I i II a u kontrolnoj 13.0% ( $p<0.001$ ). Značajan broj pacijentkinja koje su imale dva do pet seksualnih partnera u vreme pregleda su imale H-SIL (57.1%), L-SIL (71.1%) i benigni nalaz (82.8%), ( $p<0.001$ ). Procenat H-SIL je najveći kod pacijentkinja koje su imale seksualni odnos pre 16. godine života (71.4%). Kod pacijentkinja sa benignim kolposkopskim nalazom nije pronađen H-SIL ali 14.9% njih je imalo L-SIL. Takođe, H-SIL nije dijagnostikovan ni kod pacijentkinja sa nezadovoljavajućim kolposkopskim nalazom ali 10.8% njih je imalo L-SIL i 89.2% je bilo sa benignim promenama ( $p<0.002$ ).

## Diskusija

HPV je je najčešća seksualno prenosiva infekcija čiji genotipovi visokog rizika su integralni factor razvoja cervikalnog karcinoma kao i njegovog citološkog prekursora. U našoj studiji sprovedenoj na uzorku od 864 pacijentkinje nismo našli statistički značajnu razliku među grupama u odnosu na godine starosti, što ukazuje na podjednaku verovatnoću za infekciju u starosnoj dobi koju je obuhvatala eksperimentalna grupa. Inače, opseg starosti pacijentkinja podudara se sa grupom starosne dobi u kojoj verovatnoća pojave prekanceroznih lezija najveća 15.

HPV 16 je najčešći HR-HPV tip nađen na cerviku i u cervikalnom karcinomu, otkriven u preko 50% pacijentkinja koje su bile njime inficirane i kod kojih se razvio H-SIL 16, 17. Rana detekcija HR-HPV tipa 16 koja je udružena sa CIN III je veoma značajna jer utiče na smanjenje morbiditeta i mortaliteta od cervikalnog karcinoma<sup>18, 19</sup>. Drugi HPV tipovi koji su češće detektovani u cervikalnim karcinomima uključuju tipove 18, 31, 45. Ovi HPV tipovi su mnogo češće dijagnostikovani kod invazivnog cervikalnog karcinoma nego kod prekanceroznih lezija<sup>21, 22, 23</sup>. U našoj studiji u eksperimentalnoj grupi II među H-SIL promenama autori su pronašli prisustvo HR-HPV tipova 16/18 kod 100% žena, dok su prisustvo tog istog genotipa našli kod 50.5%

žena u eksperimentalnoj grupi I sa L-SIL promenama. U kontrolnoj grupi nije bilo pacijentkinja pozitivnih na HPV 16/18. Ovi rezultati pokazuju da infekcija HR-HPV tipovima 16/18 dovodi do najvećeg rizika za nastanak cervikalnih lezija visokog gradusa u odnosu na druge HPV infekcije, što je u skladu sa rezultatima drugih prospективnih studija<sup>24, 25, 26</sup>. HR-HPV 18 značajno češće se javlaju kod adenocarcinoma in situ (ACIS) dok je kod pacijentkinja sa H-SIL promenama češće sreće infekcija HR-HPV tipom 31, ili kao udružene infekcije HPV 16, 18, 45 i 31<sup>27</sup>. HPV infekcije najčešće su prolazne naročito među mlađim ženama dok je samo mali broj infekcija perzistentan i može dovesti do cervikalnog karcinoma. U prospективnoj kohorti od 1075 žena Woodman je pokazao da su žene inficirane HR-HPV 16 i 18 dobijale intraepitelne neoplazije CIN II ili CIN III u 8.5% odnosno 3.3% slučajeva<sup>24, 28, 29, 30</sup>. Mnoge studije su proučavale uticaj potencijalnih faktora rizika ponašanja na dobijanje i razvoj infekcije i došle do saznanja da su sve sexualno aktivne žene podložne HPV infekciji<sup>31, 32</sup>. Naime, u našoj studiji, ni jedna pacijentkinja koja je imala samo jednog partnera nije imala H-SIL dok je svega 7.2% pacijentkinja sa jednim partnerom ispoljilo L-SIL. Ovakav nalaz ukazuje da monogamni način života može da smanji rizik od ovakve vrste infekcije i konsekventno do pojave prekanceroznih lezija. Relativno mali procenat pacijentkinja koje su imale samo jednog partnera (9.1%), takođe je pokazatelj da ovakav životni stil ima relativno mali broj žena<sup>33, 34</sup>. Takođe, uočili smo jaku povezanost između prvog seksualnog iskustva u mlađim godinama i HPV infekcije, što je u skladu sa dosadašnjim istraživanjima<sup>35, 36</sup>. Sugerisano je da je dobijanje HPV infekcije najverovatnije zbog strukturne nezrelosti prelazne zone epitela cerviksa kod adolescentkinja što ga čini prijemčivim za ulazak i perzistenciju HPV. Nasuprot rezultatima naših istraživanja, u studiji Louvanto K i saradnika dokazano je da veći broj seksualnih partnera i seksualna aktivnost započeta pre 13 godina života imaju niži rizik za HPV infekciju<sup>37</sup>. Vrlo je verovatno da žene koje kasnije stupaju u seksualne odnose imaju povećan rizik za infekciju samo zbog toga što su žene koje su ranije stupale u seksualne odnose imale dužu seksualnu ekspoziciju te su stekle imunitet do 20. godine. Ista analogija može se primeniti i na broj seksualnih partnera, koji je u ovoj studiji obrnuto proporcionalan riziku za HPV infekciju tj. manji broj partnera vodi povećanom riziku. Čini se da su žene koje su imale veći broj partnera pre nego što su uključene u ovu studiju imale manji rizik za infekciju istim HPV genotipom<sup>38</sup>.

Zbog svoje jednostavnosti i relativno niske cene citologija i HPV testiranje su najčešće korišćene dijagnostičke metode te predstavljaju osnov skrininga programa širom sveta<sup>39, 40, 41</sup>. U ovoj studiji je pokazano, kao što su autori i očekivali, da je u eksperimentalnoj grupi II 28.56% žena koje su bile HPV pozitivne imalo normalnu citologiju i H-SIL dok je u eksperimentalnoj grupi I njih 35.56% imalo normalnu citologiju i L-SIL. U kontrolnoj grupi pacijenata normalnu citologiju je imalo 87.0% žena. Abnormalna citologija je pokazala da postoji statistička značajnost kod prisustva HPV i H-SIL (71.42%) i L-SIL (64.44%). Ovi rezultati su potvrdili da je HPV infekcija najčešća seksualno prenosiva infekcija koja može proći bez cervikalnih lezija ili sa lezijama niskog gradusa koje najčešće spontano prolaze. Prisustvo HPV infekcije dovodi do razvoja CIN III i cervikalnog karcinoma. Virulencija, okruženje i drugi faktori rizika mogu uticati na razvoj HPV infekcije<sup>40, 42</sup>.

Citodijagnostika, kolposkopija i druge bazične metode za detekciju cervikalnih neoplazija karakteriše visoka senzitivnost i mogućnost otkrivanja početnih stadijuma bolesti. Osnov kolposkopije je prepoznavanje promena na cervikalnom epitelu. To je bazirano na povećanju proteina i gubitku glikogena u displastičnim ćelijama kao i promenama vaskularizacije, broju i rasprostiranjenosti kapilarne mreže što dovodi do odeđenih kolposkopskih slika kao što su ACW epitel, mozaik, punktacija, leukoplakija ili atipična vaskularizacija. Ove slike su znak patološke promene epitela i zahtevaju dalju histološku dijagnostiku<sup>13, 40, 41, 42</sup>. Studija Kulasingam i saradnika je pokazala da sve žene sa abnormalnom citologijom su imale i abnormalnu kolposkopiju. Strategija u dijagnostikovanju koja koristi dva pozitivna PCR testa na HPV je imala veću senzitivnost i specifičnost u odnosu na kolposkopiju<sup>42, 43</sup>. U našoj studiji na uzorku od 864 pacijentkinje, autori su pronašli normalan kolposkopski nalaz samo u eksperimentalnoj grupi I kod 11 (14.9%) žena koje su bile HPV pozitivne i imale L-SIL promene na grliću i u kontrolnoj grupi kod 63 (85.1%) žene koje nisu imale SIL. U eksperimentalnoj grupi II kod žena koje su imale HPV infekciju i H-SIL nije nađen ni jedan normalan kolposkopski nalaz. Važno otkriće je da je 27.5% pacijentkinja imalo L-SIL i abnormalnu kolposkopiju, 10.8% nezadovoljavajući i 21.9% mešovitu, dok je 3.8% pacijentkinja imalo H-SIL i abnormalnu kolposkopiju a nezadovoljavajući i mešoviti kolposkopski nalaz nije imala ni jedna žena (0%). Ovi rezultati pokazuju da je kolposkopija bitna u dijagnostikovanju najranijih stadijuma bolesti.

Dobro je poznato da je infekcija HPV glavni etiološki faktor za nastanak prekanceroznih lezija grlića materice. Faktori rizika za dobijanje HPV infekcije ukazuju na demografske i socioekonomiske faktore, seksualnu aktivnost, životne navike<sup>44</sup>. Na osnovu statističke analiza, utvrdili smo da je HPV infekcija 16/18 tipom virusa najbolji predictor nastanka skvamoznih intraepitelnih lezija grlića. Ova otkrića pokazuju da testiranje na HPV, naročito kod starijih pacijentkinja, može poboljšati dijagnostiku prekanceroznih lezija grlića materice. Potrebna su dalja istraživanja, kako bi se kod pacijentkinja različitog životnog doba i životnih navika razumeo pun potencijal HPV testa kao biomarkera ranog predviđanja i dijagnostike.

## Zaključak

Otkriće ove studije ukazuje da je medu H-SIL intraepitelnim neoplazijama visoko prisustvo HR-HPV tipova 16/18 koji su povezani sa brojem seksualnih partnera i prvim seksualnim odnosom u mlađoj životnoj dobi kao i statistički značajno prisustvo ovih genotipova kod L-SIL intraepitelnih neoplazija. Autori su takođe pronašli statistički značajnu povezanost između abnormalne citologije i prisustva visokoonkogenih tipova 16/18 u obe grupe (H-SIL i L-SIL). Važno otkriće je da benigni kolposkopski nalaz, na našem uzorku, nije nađen kod nijedne pacijentkinje sa intraepitelnim lezijama visokog gradusa (0%), takođe u istoj grupi nijedna pacijentkinja nije imala samo jednog partnera.

## Literatura

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 10 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. Parkin DM, Bray F. Chapter 2. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24(3):S11-25.
3. Bosch FH, Lorinez A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Jurnal of Clinical Pathology* 2002;55(4):244-265.
4. Schiffman M., Castle P.E., Jeronimo J., Rodriguez A.C., Wacholder S.: "Human papillomavirus and cervical cancer". *Lancet*, 2007;370:890.
5. De Sanjose S, Quint WGV, Alemany I, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional survey. *Lancet Oncol* 2010;11:1048-56.
6. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, Sanjose S, Bruni L, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008;26S:K1-K16.
7. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucort-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;195:1582-9.
8. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell JK, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intraepithelial lesion in young women. *Lancet* 2004;364:1678-83.
9. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, Costa MC, Sobrinho JP, Prado JC, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1336-43.
10. Wheeler CM. Natural history of human papillomavirus infections, cytologic and histologic abnormalities, and cancer. *Obset Gynecol Clin N Am* 2008;35:519-36.
11. Muñoz N., Castellsagué X., González A.B., Gissmann L.: "Chapter I: NPV in the etiology of human cancer". *Vaccine*, 2006;24:53.
12. Ho G.Y., Burk R.D., Klein S.: "Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia". *J Natl Cancer Inst*, 1995;87:1365.
13. Mitrović-Jovanović A., Stanimirović B., Nikolić B., Zamurović M., perišić Ž., Pantić-Aksentijević S.: "Cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasms". *Vojnosanit Pregl* 2011;68:1051.
14. Keita N., Clifford G.M., Koulibaly M., Douno K., Kabba I., Haba M., et al. "HPV infection in women with and without cervical cancer in Conakry, Guinea". *Br J Cancer* 2009;101:202.

15. Michael P. Stanya, Michael A. Bidusa, Elizabeth J. Reeda, Keith J. Kaplanb, Michael T. McHalec, G. Scott Rosea, John C. Elkasa The prevalence of HR-HPV DNA in ASC-US Pap smears: A military population study. *Gynecologic Oncology* Volume 101, Issue 1, April 2006, Pages 82–85
16. Sideri M, Igidbashian S, Boveri S, Radice D, Casadio C, Spolti N, Sandri MT. Age distribution of HPV genotypes in cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2011;121:510.
17. Kulasingam SL, Hughes JP, Kivat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM, Koutsky LA. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities. *JAMA* 2002;288:1749.
18. Naugler P, Ryd W, Turnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, et al. Human papillomavirus and Papanicualu test to screening for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1589-1597.
19. Ronco G, Giorgi-Rosci P, Carrozi F, Confortini M, Palma PD, Mistra AD, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical screening (ARTISTIC): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:249-257.
20. Xi J, Toure P, Critehlow C, Haves S, Dembele D, Snow P, Kivait N. Prevalence of specific types of human papillomavirus and cervical intraepithelial lesions in consecutive previously unscreened , west African women over 35 years of age. *Int J Cancer* 2003;103:803.
21. Trottier H, Franco E. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006;24:S1/4.
22. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Brun I. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type specific implication in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 26:K10.
23. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1072-79.
24. Kjaer S, Hogdall E, Frederksen K, et al. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res* 2006; 66: 10630-36.
25. Bulk S, Bulkmans NW, Berkhof J, et al. Risk of high-grade cervical intra-epithelial neoplasia based on cytology and high-risk HPV testing at baseline and at 6-months. *Int J Cancer* 2007;121:361-67.
26. Bekkers RLM, Bulten J, Wiersma van Tilburg A, Mravunac M, Schiff CPT, Massuger LFAG, et al. Coexisting high-grade glandular and squamous cervical lesions and human papillomavirus infections. *British Journal of Cancer* 2003;89:886-890.
27. Correnti M, Medine F, Cavazza ME, Rennola A, Avila M, Hansen M, et al. Human papillomavirus type distribution in cervical carcinoma, low-grade, and high-grade squamous intraepithelial lesions in Venezuelan women. *Gynecol Oncol* 2011;121:527.
28. Trottier H, Mahmud SM, Lindsay L, Jenkins D, Quint W, Wieting SL, et al. Persistence of an incident human papillomavirus infection and timing of cervical lesions in previously unexposed young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:854.
29. Laukkonen P, Koskela P, Pukkala E, Knekt P, Lehtinen M. Time trends in incidence and prevalence of human papillomavirus type 6,11 and 16 infections in Finland. *J Gen Virol* 2003;84:2105.
30. Cotton SC, Sharp L, Seth R, Masso LF, Little J, Cruickshank ME, et al. Lifestyle and socio-demographic factors associated with high-risk HPV infection in UK women. *Br J Cancer* 2007;97:133-9.
31. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and sexual behavior: collaborative reanalysis of individual data on 15,461 women with cervical carcinoma and 29,154 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1060-9.
32. Waller J, McCaffery KJ, Forrest S, Wardle J. Human papillomavirus and cervical cancer: issues for behavioral and psychosocial research. *Ann Behav Med* 2004;27:68–79.
33. Locksley A, Borgida E, Brekke N, Hepburn C. Sex stereotypes and social judgment. *J Pers Soc Psychol* 1980;39:821–831.
34. Stanley M. Early age of sexual debut: a risky experience. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2009;35:118-20.
35. Moscicki AB. HPV infections in adolescents. *Dis Markers* 2007;23:229-34.
36. Louvanto K, Rintala M, Syrjänen K, Grenman S, Syrjänen S: Incident cervical infections with high- and low-risk human papillomavirus (HPV) infections among mothers in the prospective Finnish Family HPV Study. *J Infect Dis* 2011;11:179.
37. Louvanto K, Rintala M, Syrjänen K, Grenman S, Syrjänen S: Genotype-specific persistence of genital human papillomavirus (HPV) infections in women followed for 6 years in the Finnish Family HPV Study. *J Infect Dis* 2010;202:436-44.

38. Gonzalez-Bosquet E, Selva L, Sabria J, Pallares L, Almeida I, Muñoz-Almagro C. Predictive factors for the detection of CIN II-III in follow up of women with CIN I. Eur J Gynecol Oncol 2010;4:369.
39. Molano M, Van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arsan A, et al. Determination of clearance of Human Papillomavirus Infection in Colombian Women with normal cytology: A population-based, 5-year follow-up study. Am J Epidemiol 2003;158:486.
40. Reich O, Ballon M. DNA cytometry as a first line method for diagnosis of cervical with respect to clinical behavior. Eur J Gynaecol Oncol 2010;4:372.
41. Yoon JH, Yoo SC, Kim WY, Chang SJ, Chang KH, Ryu HS. Role of HPV DNA testing for detection of High grade cervical lesions in women with atypical squamous cells of undetermined significance: A prospective study in Korean population. Eur J Gynaecol Oncol 2009;3:271.
42. Kjaer S, Van den Brule A, Paull G, Svare R, Sherman M, Thomsen B, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. BMJ 2002;325:572.
43. Syrjanen K, Kulmala SM, Shabalova I, Petrovichev N, Konzachenco V, Zakharova T, et al. Epidemiological, clinical and viral determinants of the increased prevalence of high risk human papillomavirus (HPV) infections in elderly women. Eur J Gynaecol Oncol 2008;29:114.
44. P.J. DiSaia, W.T. Creasman Clinical Gynecologic Oncology (5th ed.)Mosby Year Book, St. Louis 1997

Autor za korespondenciju:

Dip.ecc.menadžmenta u zdravstvu Vesna Paunovic,  
Ginekološko akušerska klinika "Narodni front",  
Kraljice Natalije 62, Beograd, Srbija.  
Telefon:+381652525269,  
e-mail: vesna.paunovic@hotmail.co.uk