



Tečaj iz kolposkopije i bolesti vrata maternice

K.B. "Sestre milosrdnice"
Zagreb, 14.-15.12. 2005.

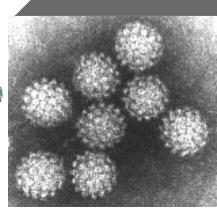
Zagreb, 14.12.2005.



Uloga papilomavirusima čovjeka (HPV) u nastanku neoplastičnih promjena vrata maternice

Dr. sc. Magdalena Grce
Zavod za molekularnu medicinu
Instituta "Ruđer Bošković"
Zagreb

Zagreb, 14.12.2006.

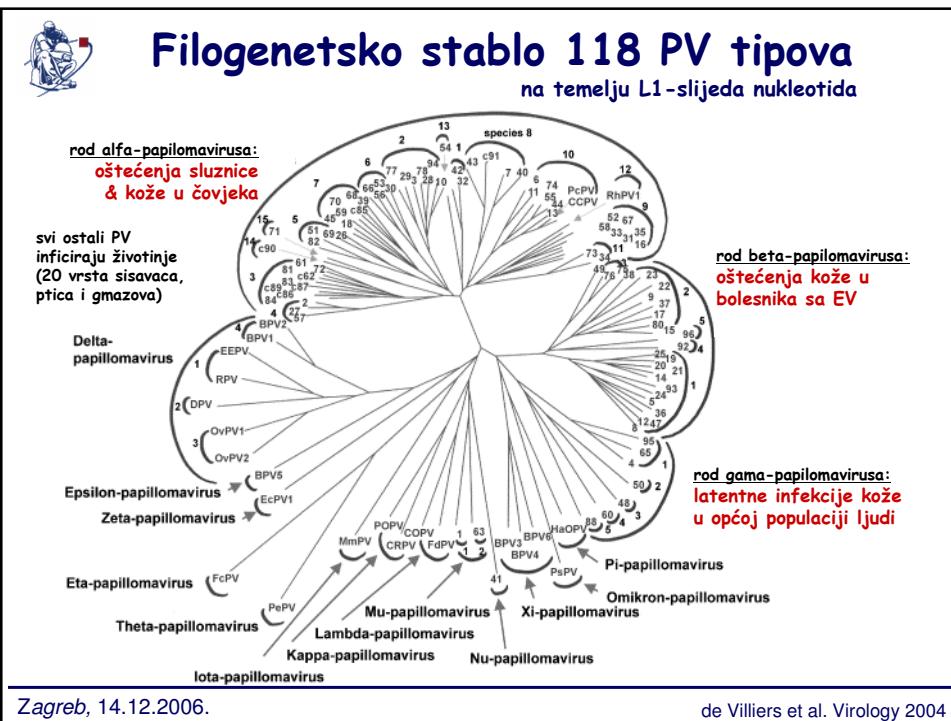
Papilomavirusi (PV) su

- vrsno specifični
- tkivno specifični

Uzrokuju

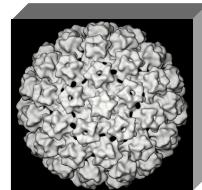
- dobroćudne proliferacije kože i sluznice
- neoplastične promjene

Zagreb, 14.12.2006. De Villiers et al. Virology 2004





Papilomavirusima čovjeka (HPV - human papillomavirus)



- > 130 HPV-genotipova

→ tip <90%, podtip 90-98% i variant ≥98% homologije na razini gena E6/E7 i L1

- većina ih inficira kožu

- 40 tipova inficiraju genitalni sustav

- 12 tipova imaju niski onkogeni potencijal - LR HPV

- 15-18 tipova imaju visoki onkogeni potencijal - HR HPV

Zagreb, 14.12.2006.

De Villiers et al. Virology 2004



Posljedice infekcije HPV tipova koji inficiraju kožu

LR HPV 1, 2, 3, 4 i dr.

- dobroćudne promjene:
- obične bradavice po rukama i stopalima
- lako se utvrde i liječe



HR HPV 5, 8 i dr.

- zloćudne promjene kod oboljelih od EV
- teže se liječe jer su proširene po cijelom tijelu

Zagreb, 14.12.2006.



Posljedice genitalne HPV-infekcije

LR HPV 6,11,40,42,43,44,54,61,70,72,81,CP6108



- **vrlo česte** dobroćudne promjene:
 - genitalne bradavice
 - blaga oštećenja genitalne sluznice
- lako se utvrde i liječe

HR HPV 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73,82
(26,53,66)

- **vrlo rijetke** zloćudne promjene:
 - teža oštećenja genitalne sluznice
 - rak vrata maternice
- teško ih je dokazati i liječenje je složeno



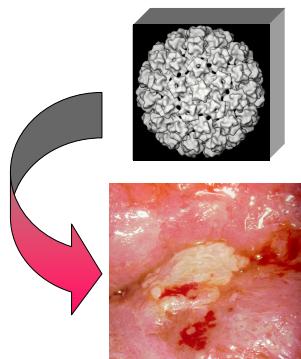
Zagreb, 14.12.2006.

Munoz et al. New Eng J Med 2003



Veza između HPV i raka vrata maternice

- 1976. god. **hipoteza** etiologije HPV u razvoju RVM
- 1996. god. SZO:
 - prvi solidni zloćudni tumor uzrokovani virusom (HPV)
 - moguće ga je spriječiti zahvaljujući metodama probira premalignih oštećenja
 - u potpunosti **izlječiv** ako na vrijeme utvrđen

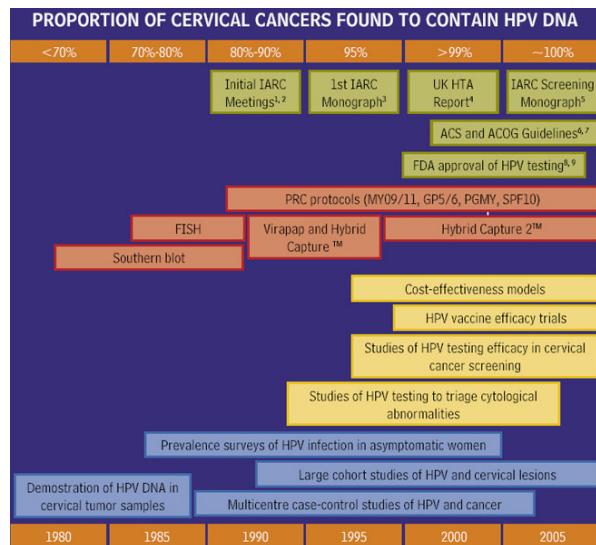


Zagreb, 14.12.2006.

WHO, 1996; Nature Review Cancer 2002



Povezanost HPV-infekcije i RVM



Zagreb, 14.12.2006.

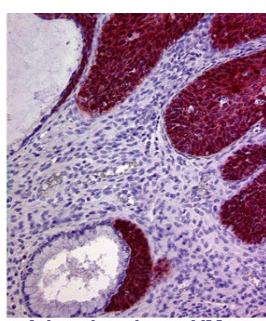
HPV Today 2005



Nepobitne činjenice

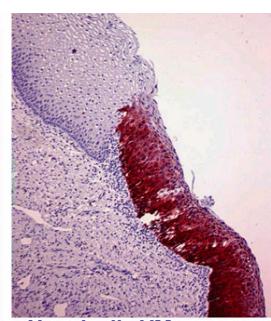
- DNK HPV je prisutna u gotovo svakom karcinomu vrata maternice, odnosno u **99,7%**
- HPV-negativan karcinom vrata maternice je nepostojeći !

HPV prevalencija



Adenokarcinom VM

100%

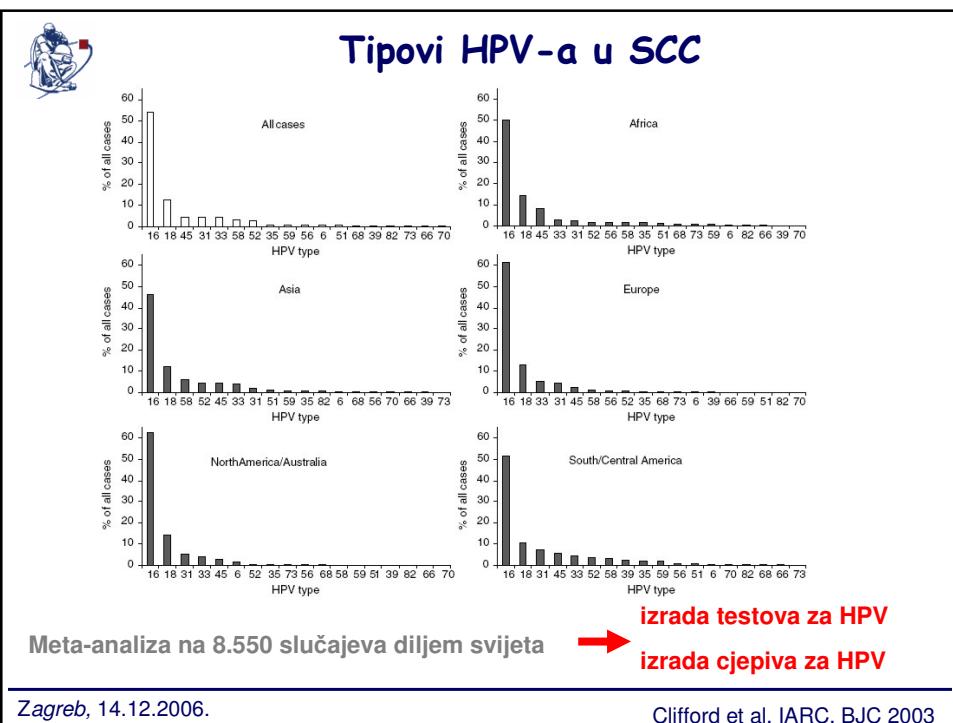
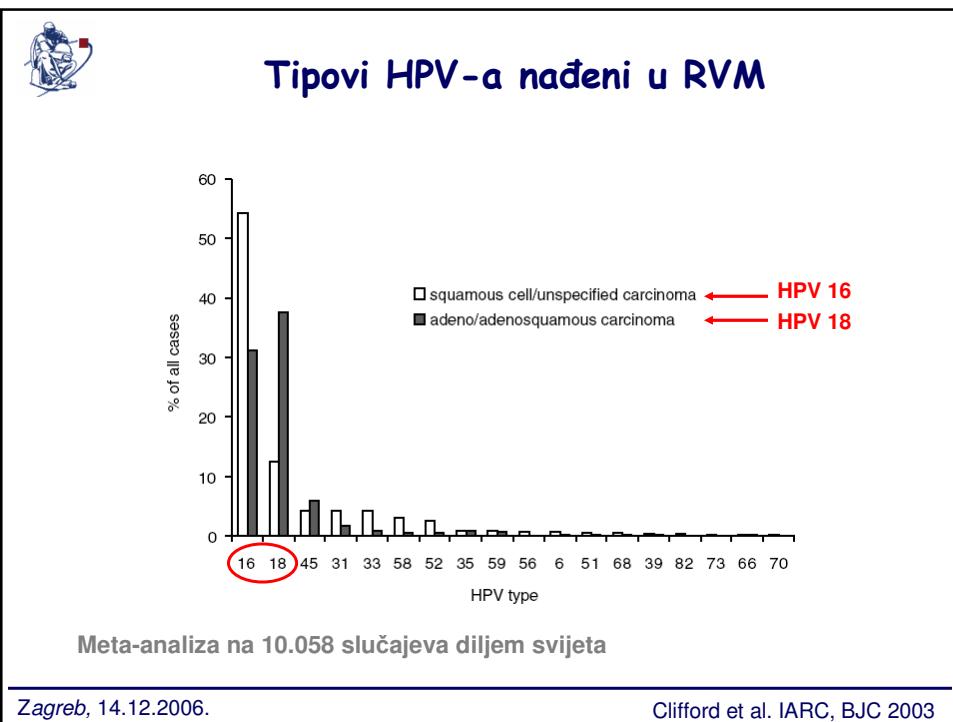


Neoplasijska VM

> 85%

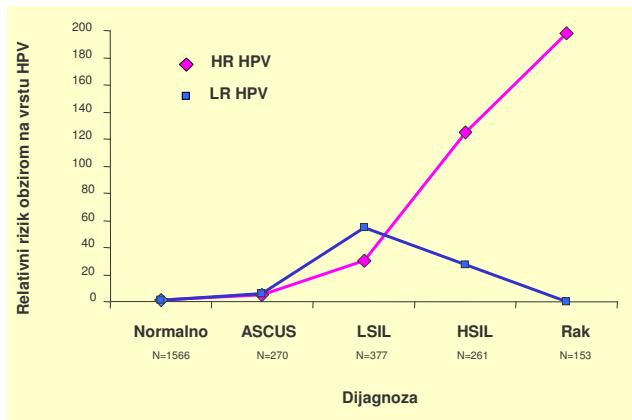
Zagreb, 14.12.2006.

Walboomers 1999





Povezanost vrste HPV i oštećenja vrata maternice

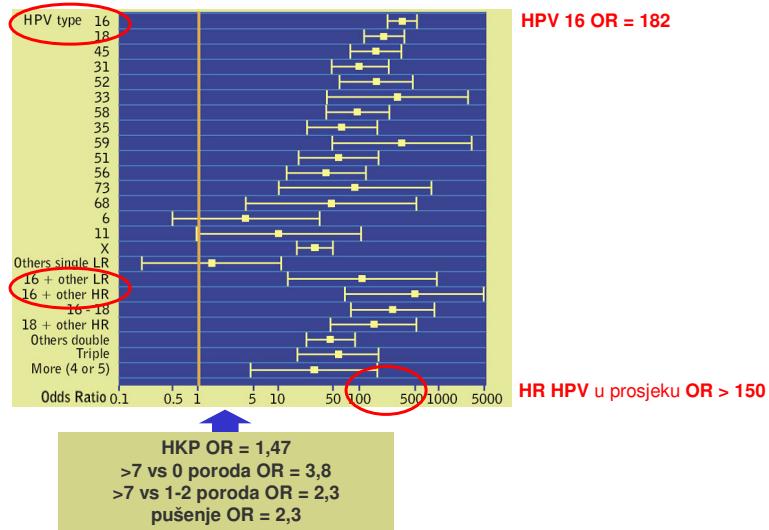


Zagreb, 14.12.2006.

Lorincz et al. Obstet Gynecol 1992



Relativni rizika za razvoj raka vrata maternice

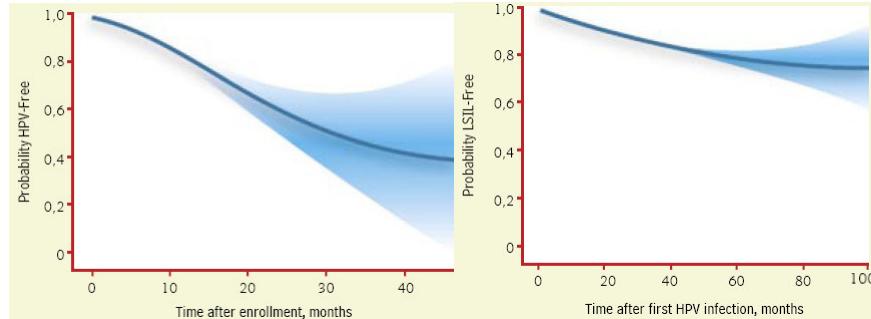


Zagreb, 14.12.2006.

Munoz et al. New Eng J Med 2003



HPV infekcija u adolescentnoj dobi



U razdoblju od godine dana

Regresija HPV: 80%

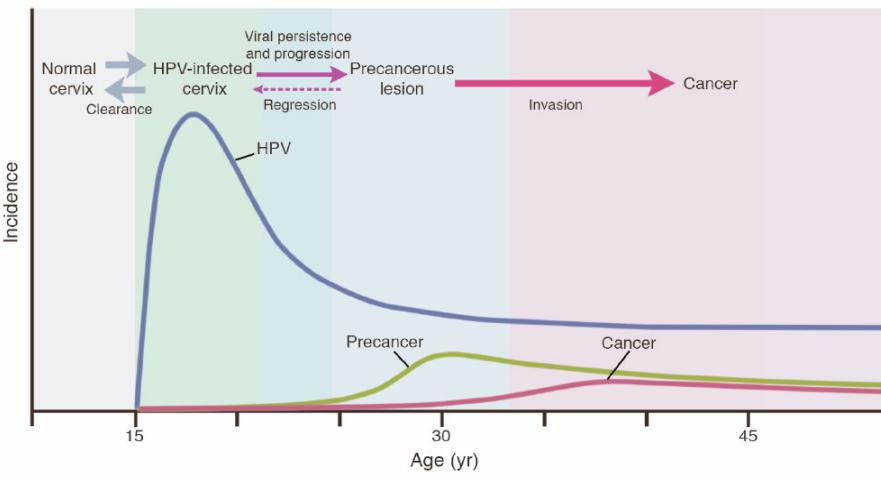
Nastanka LSIL: 20%

Zagreb, 14.12.2006.

Moscicki JAMA 2001



Prirodni tijek infekcije HPV i RVM



→ RVM je rijetka komplikacija vrlo učestale SPI

Zagreb, 14.12.2006.

Schiffman & Castle N Engl J Med 2005



Dinamika oštećenja vrata maternice

HPV	Nalaz	Regresija	Progresija
100% (trajna inf.)	ICC	0%	100%
>85%	CIS/CIN 3	30% (>50 g.ž.) 70% (<30 g.ž.)	50%
75%	CIN 2	40%	<20%
60% (prolazna inf.)	CIN 1	60% >90% u 5.god	<10%
>10%	uredan	/	6-11%*

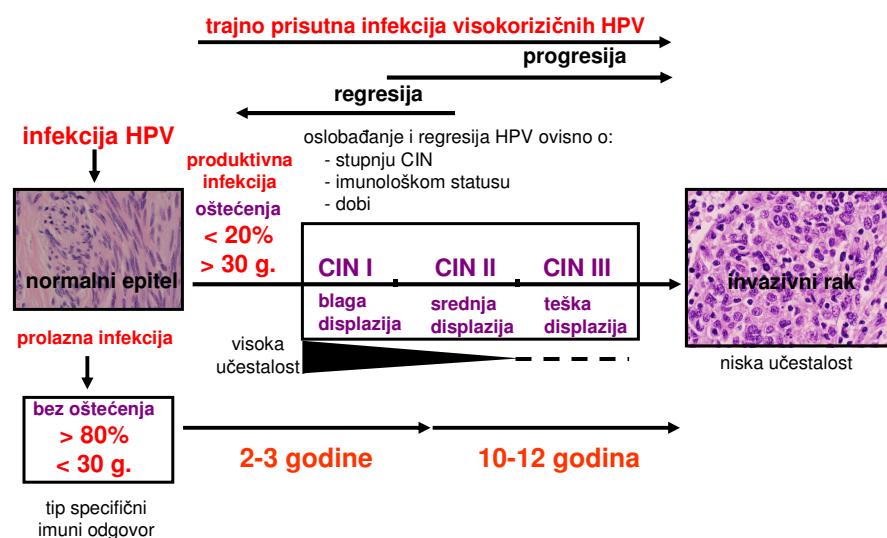
*promijenjen Papa-nalaz

Zagreb, 14.12.2006.

IARC, 2005; Eurogin 2004; Grce i sur., 2003



Razvoj raka vrata maternice



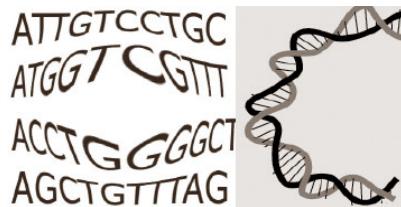
Zagreb, 14.12.2006.

Grce, 2006



Razvoj raka vrata maternice na molekularnoj razini

Trajno prisutna infekcija visokorizičnih HPV



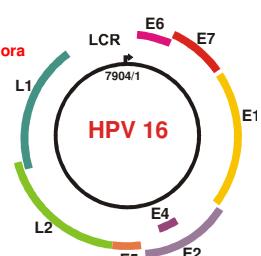
Zagreb, 14.12.2006.

Grce, 2005



Genom i funkcija gena HPV-a

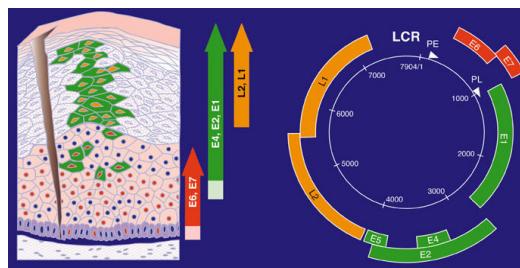
Regija	Veličina	Funkcija
Ne kodirajuća regija		
LCR	500–1000 bp	Početak replikacije i regulacija ekspresije gena HPV-a
Rani proteini		
E1	68–85 kD	Helikaza; osnovni enzim za replikaciju i transkripciju
E2	48 kD	Viralni transkripcijski faktor; osnovni protein za replikaciju i transkripciju
E3	nepoznata	Nepoznata funkcija; prisutan samo u nekim HPV-ima
E1E4	10–44 kD	Vezivanje za citoskelet
E5	14 kD	Interakcija sa EGF/PDGF-receptorima
E6	16–18 kD	Interakcija sa niz staničnih proteina; razgradnja p53 i aktivacija telomeraze
E7	~ 10 kD	Interakcija sa niz staničnih proteina; interakcija sa pRB i transaktivacija promotora ovisnih o transkripcijskom faktoru E2F
E8–E2C	20 kD	Transkripcija represorskih proteina i replikacija
Kasni proteini		
L1	57 kD	Glavni kapsidni protein
L2	43–53 kD	Sporedni kapsidni protein



Zagreb, 14.12.2006.



Način širenja infekcije HPV

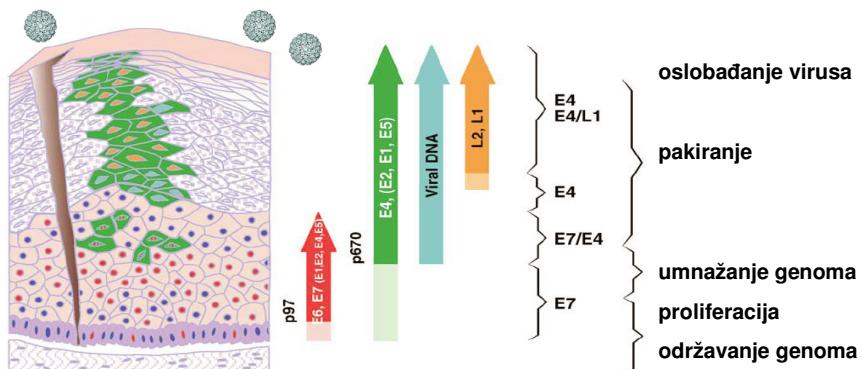


- HPV infekcija se šire neposrednim kontaktom i u lokalne je prirode
- infekcija je specifična za stanice pločastog epitela kože i sluznice
- infektivne virusne čestice nalaze se u keratinocitima inficirane osobe
- uslijed kontakta i mikro-oštećenja virusne čestice inficiraju bazalne stanice gdje započinje virusni životni ciklus

Zagreb, 14.12.2006.



Životni ciklus HPV



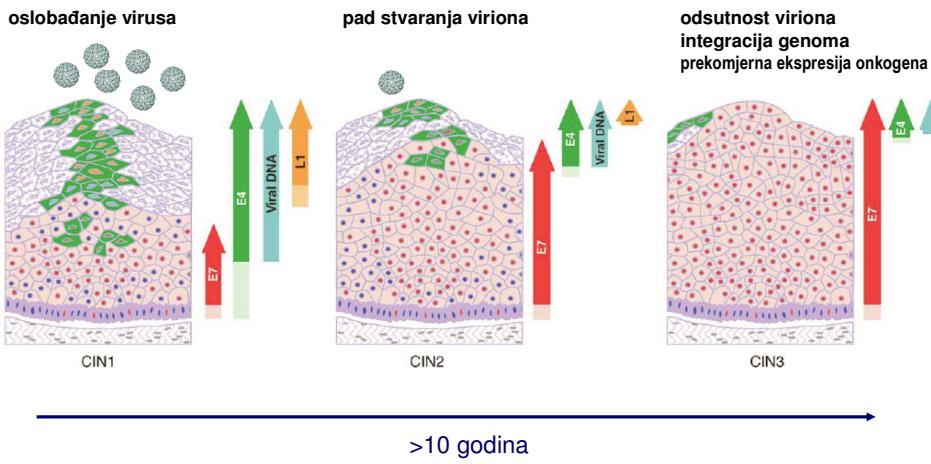
- bazalne stanice se dijele, a istovremeno virus uključuje kaskadu svojih ranih gena kojima započinje replikacija u suprabazalnim stanicama, što rezultira nastankom 20-100 kopija episomalnog virusnog genoma po stanići
- proizvodnja proteina kapside virusa i stvaranje virusnih čestica ograničeno je samo na krajnje diferencirane keratinocite

Zagreb, 14.12.2006.

Doorbar, J Clin Virol 2005



Promjene životni ciklus HPV 16 uslijed razvoja neoplazija vrata maternice



Zagreb, 14.12.2006.

Doorbar, J Clin Virol 2005



Interakcija E6 & E7 s proteinima stanice domaćin

E6 cellular binding partner	E7 cellular binding partner
p53	pRb
AMF-1/Gps2	PRb-associated pocket proteins
Bak	AP1 family proteins
CBP/p300	α -glucosidase
c-myc	CyclinA, cyclinE complexes
E6AP	Histone H1 kinase
E6TPI	hTid-1
ERC55 (E6BP)	IGFBP-3
hDLG/Sap97	IRF-1
hScrib	Mi2B
Interferon regulatory factor 3	Mpp2
MAGI-1/2/3	M2 pyruvate kinase
Mcm7	$p21^{CIP-1}$ and $p27^{KIP-1}$
Mupp1	p48
Paxillin	Subunit 4 ATPase
XRCC1	TAF110 and TBA

Zagreb, 14.12.2006.

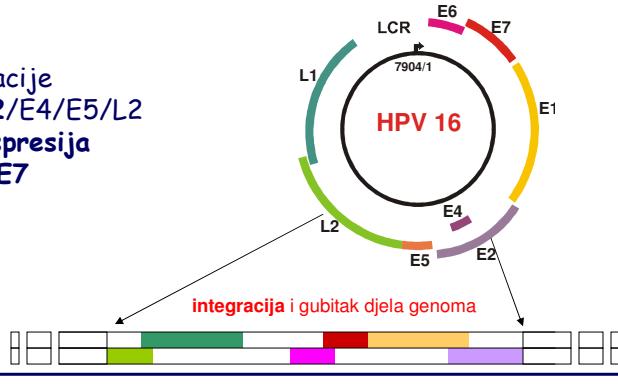
Grce, 2005



Fizičko stanje genoma HPV-a

- DNK visokorizičnih HPV se **ugrađuje** u genom stanice domaćina, dok DNK niskorizičnih HPV ostaje u **episomalnoj formi**

- posljedica integracije
→ gubitak regije E2/E4/E5/L2
→ **prekomjerna ekspresija**
onkogena E6 & E7



Zagreb, 14.12.2006.

Grce, 2004



Fizičko stanje genoma HPV 16 i 18

Table 2 *HPV16 and 18 oncogene transcripts in cervical swab and biopsy samples*

Histology	n	Only episomal n (%)	Integrated ^a n (%)
Normal	19	19 (100)	0 (0)
CIN I	10	10 (100)	0 (0)
CIN II	22	21 (95.5)	1 (4.5)
CIN III	64	54 (84.4)	10 (15.6)
CxCa ^b	40	5 (12.5)	35 (87.5)
Total	155		

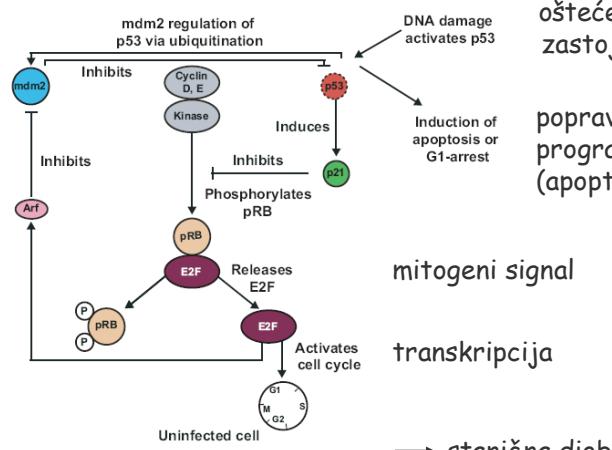
^a Episomal and integrated HPV transcripts were coexpressed in 1 CIN II lesion, in 7 of 10 CIN III lesions, and in 9 of 35 carcinoma samples.

^b CxCa, cervical carcinoma.

Zagreb, 14.12.2006.

Klaes et al. Cancer Res 1999

Normalni signalni putovi staničnog ciklusa



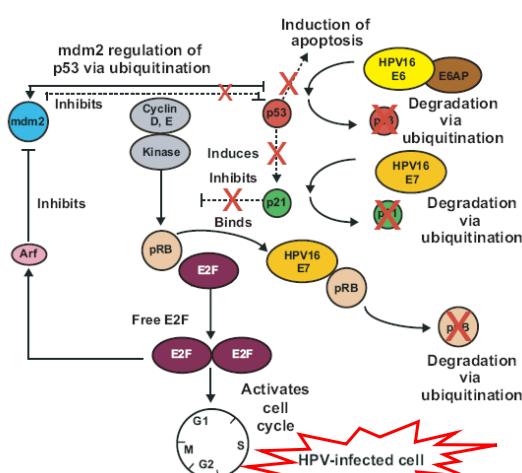
oštećenje stanične DNA
zastoj staničnog ciklusa

popravak oštećene DNA ili
programirana stanična smrt
(apoptoza)

Zagreb, 14.12.2006.

ECCA, 2005

Kontinuirani sinergistički učinak E6 i E7 na stanični ciklus



ključne
interakcije:
→ E6 & p53
→ E7 & pRB

kontinuirana
stanična dioba bez
mogućnosti
popravka stanične
DNA i apoptoze
što dovodi do
akumuliranje
genetičkih grešaka

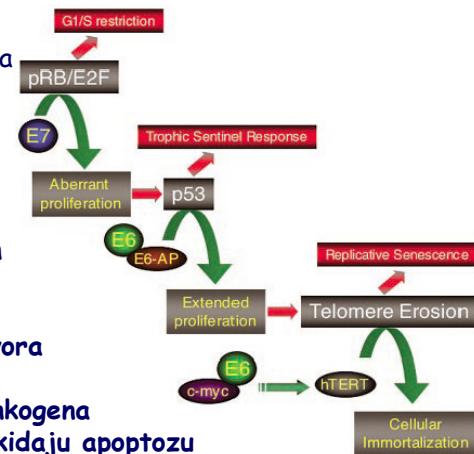
Zagreb, 14.12.2006.

ECCA, 2005



Dugoročni učinak E6, a pogotovo E7 na proliferaciju stanica

- kromozomalna nestabilnost koja dovodi do abnormalnih centrozoma & aneuploidije
- otpor prema apoptozi, starenje & diferencijacija
- invazivni rak posljedica je dodatnih genetskih i epigenetskih promjena u stanici domaćin:
 - aktivacija telomeraze
 - izbjegavanje imunološkog odgovora
 - smanjena aktivnost TSG-a
 - povećana aktivnost staničnih onkogena
 - povećana aktivnost gena koji ukidaju apoptozu



Zagreb, 14.12.2006.

Munger J Virol 2004



Genomska nestabilnost i fizičko stanje HPV 16

	n	DNA aneuploidy n (%)	HPV E6/E7 integration n (%)
CIN 1/2	20	4 (20)	1 (5)
CIN3	50	16 (32)	7 (14)
CxCa	15	12 (80)	12 (80)
P ^a		0.001	0.001

^a χ^2 test for trend.

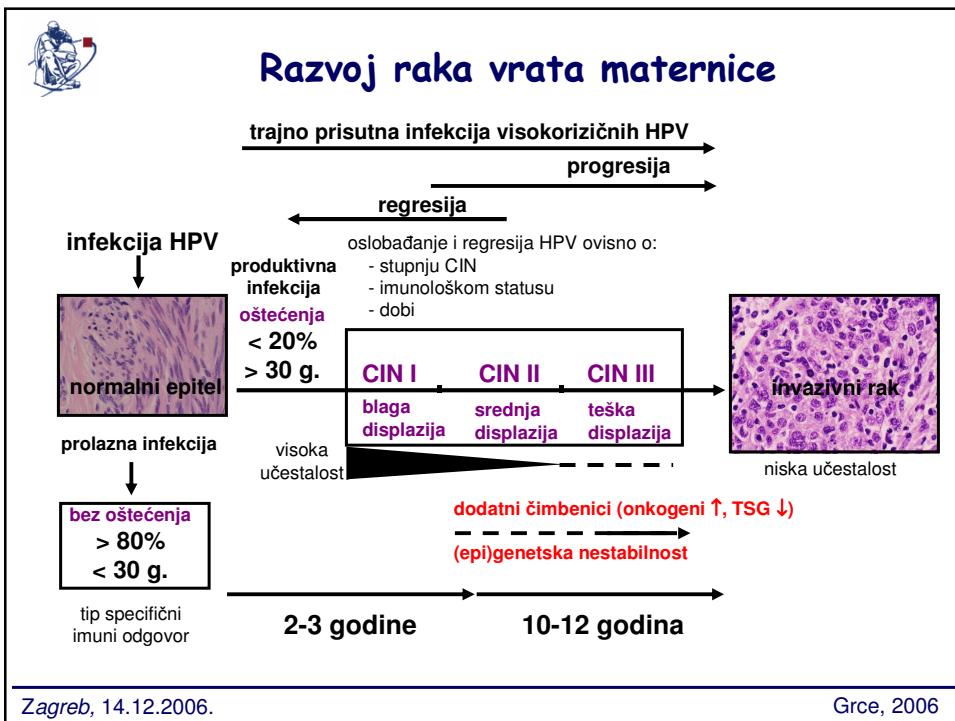
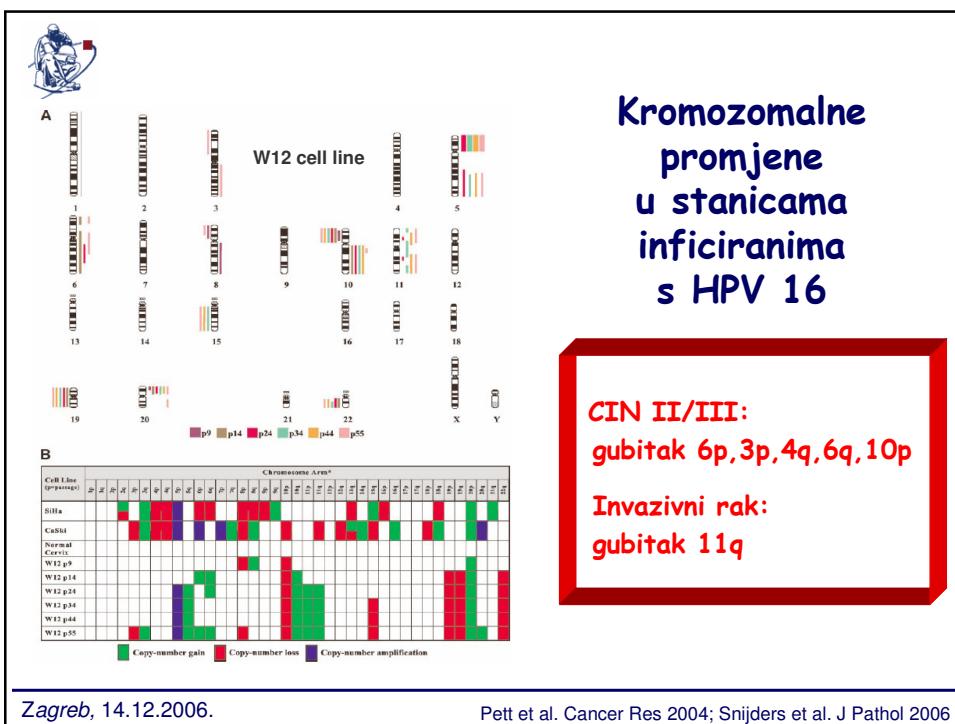
Human papillomavirus E6/E7 integration

	Negative	Positive	Total
Nonaneuploid	52	1	53
Aneuploid	13	19	32
Total	65	20	

^a P < 0.001 (Fisher's exact test).

Zagreb, 14.12.2006.

Melsheimer et al. Clin Cancer Res 2004





Od spoznaja do praktične primjene

Zagreb, 14.12.2006.



Otkrivanje HPV infekcija

Indirektno

- protutijela → nedovoljno informativno

Direktno

- izolacija virusa → teško izvodiva
- virusni antigeni → nije dovoljno informativno & teško izvedivo
- DNA ili RNA (hibridizacija i/ili amplifikacija)
→ informativno & specifično

Zagreb, 14.12.2006.

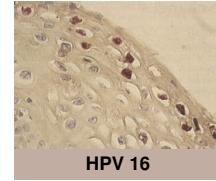
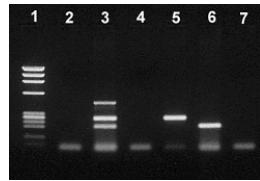
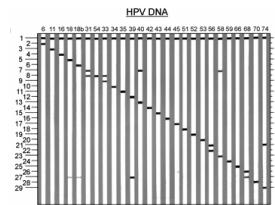
Grce, 2006



Biološki biljeg neoplazije

Prisutnost HPV DNA:

- specifični tip HPV (visokorizični)
- broj kopija virusnog genoma
- ekspresija virusnih onkogena E6/E7
- fizičko stanje genoma (episomalno/integrirano)



Zagreb, 14.12.2006.

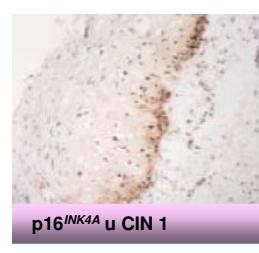
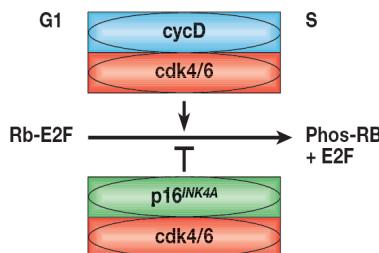
Grce, 2006



Ostali biološki biljezi neoplazije

Prekomjerna ekspresija:

- Proteini MCM5 i MCM7
(*Minichromosome maintenance*)
- Protein CDC6 (*DNA licensing protein*)
- Tumor supresorski protein p16^{INK4A}



Zagreb, 14.12.2006.

ECCA, 2005



Citologija

Prednost

- neupitna; najbolji način ranog otkrivanja premalignih oštećenja

Nedostaci

- subjektivna i varijabilna metoda zbog uzorkovanja i interpretacije nalaza
- visoki stupanj pogrešaka uzorkovanja (2:1)
- vrlo teška identifikacija žljezdanih stanica
- lažno pozitivni rezultati u 15-50% slučajeva
- lažno negativni rezultati u 30% slučajeva
- kratki interval testiranja
- nema prognostičku vrijednost



Poboljšanje

- metoda tekuće citologije LBC
- **HPV-testiranje**
- p16 *INK44*

Zagreb, 14.12.2006.

Grce, 2006



Testiranje na HPV

- Utvrđuje uzročnika bolesti
- Test je reproducibilan
- **Ima prognostičku vrijednost**
 - 30-70% HPV-poz. i Papa neg. žena će razviti SIL unutar 2-3 godine u usporedbi sa HPV neg. ženama
- Visoka **negativna prediktivna vrijednost od 99,5%**
 - HPV-neg. žene neće razviti SIL
- Omogućava **veći interval testiranja (od 1-3 do 5-10 god.)**
- Jeftiniji i isplativiji je od ponavljajućih Papa-testova



Zagreb, 14.12.2006.

Grce, 2006



Probir = Screening



- osjetljivost 58% (11-99%)
- specifičnost 68% (14-97%)

- osjetljivost 90%
- specifičnost <30%; povećava se sa dobi, dok se specifičnost Papa-testa smanjuje sa dobi
- HPV-test je u prosjeku osjetljiviji za 25-40% od Papa-testa

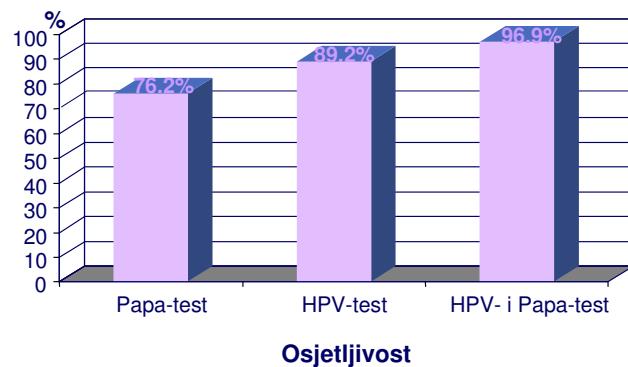


Zagreb, 14.12.2006.

Fahey i sur., 1995



Veća osjetljivost prepoznavanja HSIL



osjetljivost Papa-testa i HPV-testa zajedno je skoro 100%

Zagreb, 14.12.2006.

Manos i sur., 1999



Testiranje na HPV u kliničkim laboratorijima

Zagreb, 14.12.2006.



Trenutno dostupni HPV-testovi

Test	Kit	Metoda	Prednost	Nedostatak
HC2*	+	RNA-DNA hibridizacija	osjetljivost	unakrsna reaktivnost nedostatak interne kontrole
G5+/6+EIA	-	L1 PCR (140 pb)	vrlo osjetljiv	slabo osjetljiv za HPV 53 i 61
PGMY9/11	-	L1 PCR (450 pb)	osjetljiv kao HC2	slabo osjetljiv za HPV 31 i 52
SPF10	+	L1 PCR (65 pb)	vrlo osjetljiv	klinički preosjetljiv
Amplicor*	+	L1 PCR (165 pb) + hib. microtitarskoj ploči	vrlo osjetljiv	klinički preosjetljiv
PreTec HPV Proofer*	+	E6 i E7 RNA	viralna aktivnost	u fazi istraživanja

*komercijalni test

Zagreb, 14.12.2006.

Grce, 2006



Poboljšanje HPV-testova

<u>Strategija</u>	<u>Komentar</u>
Ponavljanje HPV-testa	infekcija spontano nestaje kroz 1-2 god.
Tipizacija HPV-a	HPV 16 u > 60% RVM
Određivanje količine virusa	možda će se povećati PPV
Serologija HPV-a	pozitivna serologija je povezana sa razvojem CIN 3 u HPV DNA pozitivnih žena
HPV integracija	možda će se povećati PPV
Utvrđivanje drugih čimbenika rizika	- Haplotip HLA DQW3 i DR15/DQ6 - Pušenje - <i>Chlamydia trachomatis</i>

Zagreb, 14.12.2006.

Grce, 2006



Princip hibridizacije

- 1. denaturacija** dvolančane molekule DNK na 90-100°C ili/i alkalini pufer
- 2. dodatak obilježene** DNK ili RNK **probe**
- 3. komplementarno vezivanje** jednolančane DNK (G i C, A i T ili U) na nižoj temperaturi (40-65°C) u neutralnom puferu tijekom nekoliko sati
- 4. detekcija hibrida** (ovisno o biljegu probe)



Zagreb, 14.12.2006.



HC 2 HPV DNK test - DIGENE

Hybrid Capture 2 HPV DNK test je **test probira** (screening) za žene > 30 god.

HC2 se zasniva na **hibridizaciji** i detekciji hibrida u mikrotitarskoj ploči uporabom 1 ili 2 skupine RNK proba:

- 5 LR HPV types 6, 11, 42, 43 & 44
- 13 HR HPV types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 & 68

→ FDA-approved HPV-test

Zagreb, 14.12.2006.



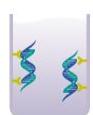
Princip HC2 HPV-testa



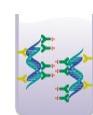
1. Denaturacija DNK



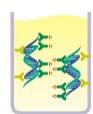
2. Hibridizacija RNK-probe sa ciljnom DNK



3. Vezanje hibrida
RNK:DNK
univerzalnim
protutijelina



4. Detekcija hibrida sa
protutijelima
obilježenim alkalinom
fosfatazom



5. Detekcija alkaline fosfataze sa
kemiluminiscentnim substratom i mjerjenje emitirane
svjetlosti luminometrom - 3000-puta pojačani signal

Zagreb, 14.12.2006.

Digene



Inerpretacija rezultata HC2 HPV-testa

HPV	Interpretacija
< 1 RLU	HPV visokog rizika nije prisutan
≥ 1 RLU	HPV visokog rizika prisutan

RLU (Relative Light Units) = odnos emitirane svjetlosti uzorka na srijeđuju vrijednost emitirane svjetlosti u triplikatu pozitivne kontrole (1 pg DNK HPV, odnosno **5000 kopija genoma HPV**)

Zagreb, 14.12.2006.

Digene



Osjetljivost metode hibridizije

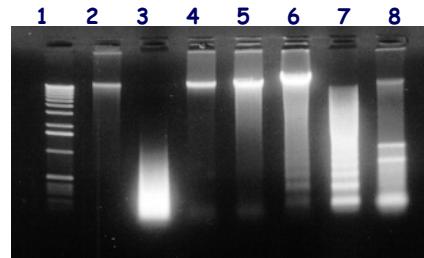
- je uvjetovana količine ciljne DNK u uzorku
- u test *HC2-Digene* hibridizira se denaturirani nativni uzorak
- kako bi se povećala osjetljivost HPV-testova koji se zasnivaju na hibridizaciji uvedena je metoda amplifikacije, odnosno lančana reakcija polimerazom (PCR)
 - nova generacija *HC3-Digene* (PCR i hibridizacija sa više HPV proba)
- preduvjet PCR je izolacija čiste DNK za daljnju analizu

Zagreb, 14.12.2006.



Izolacija i analiza DNK

- **Izolacija** i pročišćavanje DNK (odvajanje od proteina i lipida)
- Određivanje **konzentracije** - spektrofotometar ($A_{260}/280$)
- Određivanje **kvalitete** - gel elektroforeza (1% agarosa - 0.5 µg DNK):
 1. DNK biljeg
 2. DNK Hef stanica
 3. DNK HeLa stanica
 - 4-8. DNK epitelnih stanica vrata maternice



→ preduvjet primjene PCR

Zagreb, 14.12.2006.



Princip PCR

a-b. **denaturacija** DNK

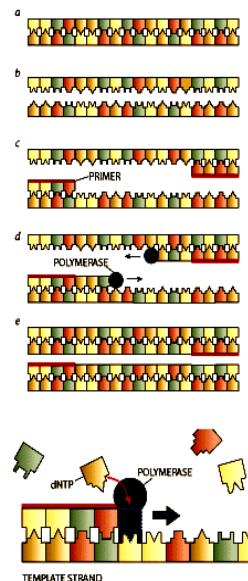
c. **hibridizacija** početnih oligonukleotida (početnice, *primer*) sa ciljnom DNK

d. **sinteza** novih lanaca DNK pomoću DNK-polimeraze



e. **ponavljanje** postupka više puta ($n=20-40$)

→ 2^n molekula ciljne DNK

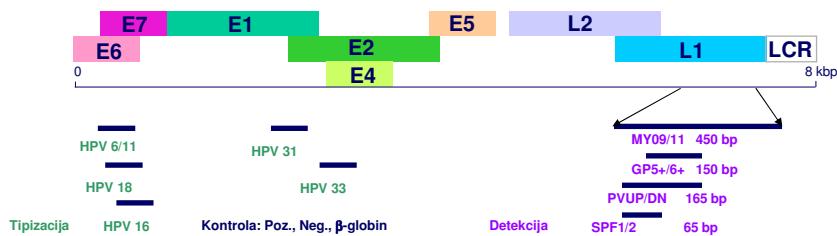
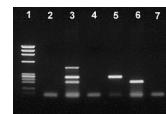


Zagreb, 14.12.2006.



Detekcija HPV metodama PCR

- analiza produkata PCR dobivenih s univerzalnim ili zajedničkim početnim oligonukleotidima
- hibridizacija sa specifičnim sondama
 - cijepanje s restriktivnim enzimima - RFLP
 - sekvencioniranje
 - EIA
- PCR sa specifičnim početnicama za pojedini tip HPV-a



Zagreb, 14.12.2006.

Grce, 2006



Interpretacija rezultata PCR

Koncenzus PCR	Tip specifični PCR	Interpretacija
- svi genitalni HPV tipovi	- HPV 6/11 (niski rizik) - HPV 31, 33 (srednji rizik) - HPV 16, 18 (visoki rizik)	
Neg	Poz (jedan ili više)	HPV tipovi 6/11, 16, 18, 31 i/ili 33
Poz	Poz (jedan ili više)	HPV tipovi 6/11, 16, 18, 31 i/ili 33
Poz	Svi Neg	HPV neutvrđeni tip (neodređeni rizik)
Neg	Neg	HPV nije utvrđen

Zagreb, 14.12.2006.

Grce et al., 1997



GP-PCR EIA HPV DNK test

GP-PCR EIA HPV DNK test je test probira zasniva se na PCR, odnosno amplifikaciji regije L1 HPV pomoću **GP5+/GP6+** početnih oligonukleotida i detekciji produkata PCR (**150 pb**) u mikrotitarskoj ploći pomoću EIA:

- **14 HR HPV** tipova 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 & 68
- **28 LR HPV** tipova 6, 11, 26, 32, 34, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 55, 57, 61, 67, 70, 71(CP8061), 72, 73, 81(CP8304), 82/MM4, 82/IS39, 83 (MM7), 84 (MM8) 85, 86, CP6108 & JC9710
- gen β -globin (interna kontrola; 268 pb)

→ *in house PCR EIA*

Zagreb, 14.12.2006.

Van den Brule et al., 2002



PCR EIA HPV DNK test - Roche

Roche-ov HPV DNK test također je test probira (*screening*) koji se zasniva na PCR, odnosno amplifikaciji regije L1 HPV pomoću **PVUP/PVDN** početnih oligonukleotida i detekciji produkata PCR (**165 pb**) u mikrotitarskoj ploći pomoću EIA:

- **13 HR HPV types** 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 & 68
- gen β -globin (interna kontrola; 268 pb)

→ *CE-approved PCR EIA*

Zagreb, 14.12.2006.

Kornegey et al., 2001



Interpretacija rezultata ROCHE HPV-testa

HPV (A ₄₅₀)	β-globin (A ₄₅₀)	Interpretacija
< 0,2	≥ 0,2	HPV visokog rizika nije prisutan
< 0,2	< 0,2	Neadekvatan nalaz
≥ 0,2	bilo šta	HPV visokog rizika prisutan

Detekcija:

- 100 kopija/ml HPV 16, 18, 33, 35, 39, 45, 51, 56 i 68
- 240 kopija/ml HPV 31, 52, 58 i 59
- 480 kopija/ml ostali HPV tipovi

Osjetljivost i specifičnost: cca. 96% (CI 95%)

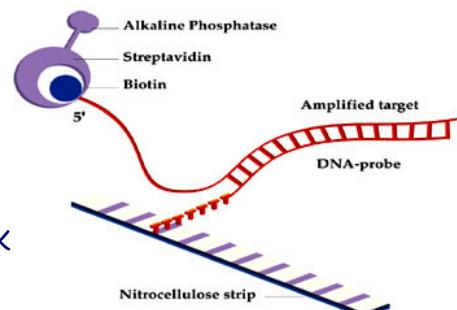
Zagreb, 14.12.2006.

Roche Diagnostics



Princip Line Blot Assay - LBA

1. PCR pomoću univerzalnih početnih oligonukleotida obilježenih **biotinom**
2. hibridizacija sa poznatom probom fiksiranom na **nitrocelulozu**
3. detekcija hibrida DNK/DNK sistemom **streptavidin** i **alkalna fosfataza**



→ LiPA Innogenetics
LBA Roche

Zagreb, 14.12.2006.



Razliku između pojedinih testova

HPV test	LiPA	LBA
Amplicon size (bp)	65	450
Primer (n)	SPF1/2 (6+ & 9-)	MY09/11(5+ & 13-)
Probe (n)	28	27
Genotipovi (n)	25	27
HR HPV (n)	15 (13 HR+2 PHR)	16 (13 HR+3 PHR)
LR HPV (n)	10 (8 LR+2 PLR)	11 (5 LR+6 PLR)
Ne detektirani	HR HPV 73 & 82 & PHR HPV 26	HR HPV 73 & 82

Zagreb, 14.12.2006.



Klinička primjena HPV-testiranja:

detekcija HR HPV

Zagreb, 14.12.2006.



Klinička primjena HPV-testiranja



test ne prepoznaje neoplaziju međutim:

- omogućava bolju dijagnozu u žena s **graničnim citološkim** nalazima: **ASC-US** i **LSIL**, pogotovo u mladih žena
- preporuča se 6 mjeseci **nakon terapije** (LETZ, konizacija) oštećenja visokog stupnja (**CIN3, CIS**)
- omogućava bolju detekciju **adenokarcinoma in situ (ACIS)**
- test se preporuča kao test probira **u žena u dobi > 30 god.**

Zagreb, 14.12.2006.

Grce, 2006



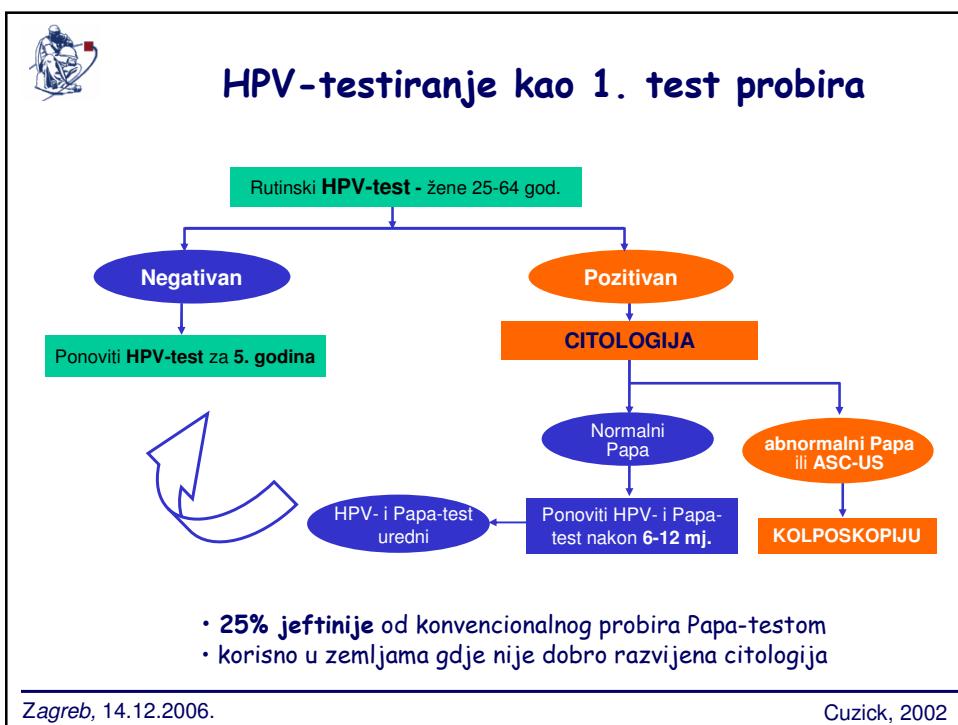
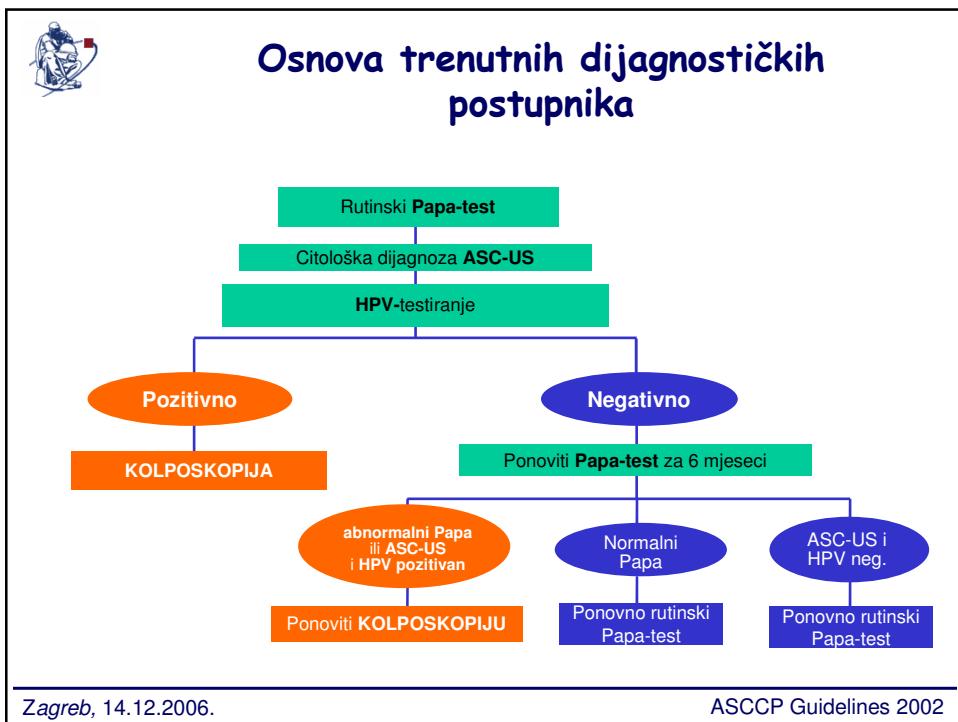
Ne preporučava se klinička primjena HPV-testiranja



- **u muškaraca**
 - zbog neadekvatnog načina uzorkovanja
 - zbog nedostatka kontrole DNA u većini uzoraka
- **u žena u dobi < 30 god.** kao test probira istovremeno sa Papa-testom
- **u žena sa definiranim oštećenjima visokog stupnja** Papa-testom (**HSIL**) ili histologijom (**CIN2-3**)

Zagreb, 14.12.2006.

Grce, 2006





<http://www.irb.hr/hpvccp/>

**INTERNATIONAL WORKSHOP ON
HUMAN PAPILLOMAVIRUSES AND CONSENSUS
RECOMMENDATIONS FOR CERVICAL CANCER PREVENTION
&
COLPOSCOPY TRAINING**

April 18-21, 2007, Hotel Croatia, Dubrovnik-Cavtat, Croatia

Home | Organizers | Programme | Social Program | Registration | Accommodation | Venue | Travel | Contact

ORGANIZERS

Organizing Societies Rudjer Boskovic Institute International Papillomavirus Society ECCA

Organizing Committee Asperges European Cervical Cancer Association

Scientific Committee Sponsors

Croatian Medical Association Croatian Society for Clinical Cytology of Croatian Medical Association Croatian Society for Colposcopy and Cervical Pathology of Croatian Medical Association

Zagreb, 14.12.2006. HPVCCP@irb.hr

