Rak gruczołowy szyjki macicy – rola profilaktyki pierwotnej

Cervical adenocarcinoma – role of primary prophylaxis

Tomasz Paszkowski, Tomasz Radomański

III Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie;
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Paszkowski

Przegląd Menopauzalny 2008; 3: 144–147

Streszczenie

W odróżnieniu od raka płaskonabłonkowego szyjki macicy, częstość występowania raka gruczołowego wzrasta, szczególnie u młodych kobiet. Skuteczność rutynowo stosowanych metod przesiewowych w wykrywaniu zmian prekursorowych jest w przypadku *adenocarcinoma* zdecydowanie gorsza aniżeli w przypadku zmian płaskonabłonkowych. Infekcja onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) jest najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia raka gruczołowego szyjki macicy. Trzy najczęstsze typy HPV (16, 18 i 45) występują łącznie w 93% przypadków *adenocarcinoma cervicis uteri*. Szacowana wartość protekcyjna szczepień przeciwko HPV w stosunku do zachorowalności na gruczołowego raka szyjki macicy jest bardzo wysoka i przekracza o ok. 20% analogiczną wartość dotyczącą raka płaskonabłonkowego. Zastosowanie szczepień przeciwko zakażeniom HPV u dziewcząt, przed zaistnieniem ich narażenia na wirusa, ma szansę zapobiec znacznej liczbie przypadków zachorowań na raka gruczołowego szyjki macicy.

Słowa kluczowe: rak gruczołowy szyjki macicy, wirus brodawczaka ludzkiego, profilaktyka pierwotna, szczepienia

Summary

In contrast to planoepithelial cervical carcinoma, the incidence of cervical *adenocarcinoma* is increasing, especially in young women. The efficacy of routinely used screening methods in detecting glandular precancerous lesions is significantly poorer than for planoepithelial ones. Infection with oncogenic types of human papillomavirus (HPV) constitutes the most important risk factor for the development of cervical *adenocarcinoma*. The three most frequent HPV types (16, 18 and 45) coexist with 93% of cases of cervical *adenocarcinoma*. The estimated protective potential of anti-HPV vaccination with regard to *adenocarcinoma* exceeds by approximately 20% the corresponding value regarding planoepithelial cervical cancer. The implementation of anti-HPV vaccination in adolescents prior to their exposure to the virus might prevent a significant number of cases of cervical *adenocarcinoma*.

Key words: cervical adenocarcinoma, human papillomavirus, primary prophylaxis, vaccination

Rak gruczołowy szyjki macicy – skrytobójca młodych kobiet

W latach 1973–1976 raki typu *adenocarcinoma* stanowiły 12,4% wszystkich złośliwych nowotworów szyjki macicy [1]. Odsetek ten wzrósł 2-krotnie na przestrzeni 30 lat i w latach 2001–2004 wynosił już 29,4% [2]. Największy wzrost częstości występowania raka gruczołowego szyjki macicy zanotowano w grupie kobiet relatywnie młodych (poniżej 50. roku życia) [3]. O ile spadkowi częstości występowania raka nabłonkowego szyjki towarzyszy trend spadku umieralności z powodu tego nowotworu, o tyle zjawiska takiego nie obserwuje się w odniesieniu do *adenocarcinoma* [4].

Adenocarcinoma rozwija się z komórek gruczołowych śluzotwórczego nabłonka kanału szyjki i ze względu na pierwotne usadowienie guza w kanale szyjki może upłynąć wiele czasu, zanim zmiana stanie się klinicznie uchwytna. Drogi szerzenia się tych nowotworów są po-

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. med. **Tomasz Paszkowski**, III Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

dobne jak w przypadku raków płaskonabłonkowych i składa się na nie naciekanie przez ciągłość tkanek i narządów sąsiednich, któremu towarzyszy powstawanie przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych miednicy mniejszej [5].

W dużym badaniu Eifela i wsp. obejmującym ponad 1700 pacjentek ze stopniem Ib raka płaskonabłonkowego lub gruczołowego szyjki wykazano, że pacjentki z *adenocarcinoma* mają gorsze rokowanie ze względu na wyższe ryzyko przerzutów [6]. Podobne spostrzeżenie było udziałem Shingletona i wsp. [7], którzy badając ponad 11 tys. pacjentek z rakiem szyjki i zajętymi węzłami chłonnymi, stwierdzili 5-letnie przeżycia 2-krotnie rzadziej wśród pacjentek z rakiem gruczołowym w porównaniu z kobietami ze zmianą płaskonabłonkową. Gorsze rokowanie guzów szyjki pochodzenia gruczołowego zaobserwowano szczególnie w odniesieniu do guzów związanych z infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego typu HPV 18 [8]. W tej grupie gorsze rokowanie związane było z głębszą inwazją i częstszym występowaniem zmian przerzutowych w węzłach miednicy mniejszej.

Rak gruczołowy szyjki w postaci *in situ* (AIS), zdefiniowany po raz pierwszy przez Heplera i wsp. w 1952 r. [9], jest zmianą prekursorową w stosunku do inwazyjnego raka gruczołowego szyjki. W przeciwieństwie do raka płaskonabłonkowego nie zostały scharakteryzowane wczesne zmiany prekursorowe o charakterze *low-grade* lub *high-grade* [10, 11]. Czas trwania progresji od AIS do inwazyjnego raka gruczołowego szyjki oszacowano na 5–13 lat [12]. Zmiany typu AIS powstają pierwotnie w okolicy strefy przekształceń i mogą rozwijać się, sięgając w głąb kanału szyjki macicy. W ramach teorii zakładającej kluczową rolę onkogennych wirusów HPV w etiopatogenezie raka szyjki macicy opisano model kancerogenezy [13], zakładający, że wirusy infekują komórki rezerwowe w obrębie strefy transformacji podlegające różnicowaniu w kierunku komórek gruczołowych, co na drodze poliferacji atypowych komórek gruczołowych prowadzi do powstania *adenocarcinoma in situ*.

Do głównych podtypów histologicznych raka gruczołowego szyjki macicy należą rak śluzowy, rak endometroidalny, rak jasnokomórkowy, brodawczakorak surowiczy i rak mezonefroidalny [14].

Skryning cytologiczny charakteryzuje się zdecydowanie wyższym stopniem czułości w odniesieniu do raka płaskonabłonkowego i jego zmian prekursorowych aniżeli w stosunku do raka gruczołowego.

Termin *atypowe komórki nabłonka gruczołowego* (AGC) wprowadzony w 1988 r. i zmodyfikowany w 2001 r. jest rozpoznaniem cytologicznym, które dotyczy zazwyczaj mniej niż 1% wyników, choć częstość jego występowania waha się 0,05–5,96% w różnych doniesieniach [15, 16]. Za określeniem tym kryje się wiele różnorodnych rozpoznań patomorfologicznych, włączając łagodne, przednowotworowe oraz złośliwe zmiany zarówno nabłonka gruczołowego, jak i płaskiego. Według różnych autorów częstość rozpoznania istotnej kliniczne patologii (CIN 2, 3, CIS, AIS, rak inwazyjny) u pacjentek z AGC waha się 9–38% (nieco starsze doniesienia podają nawet wyższe odsetki – 17–59%), w tym raka inwazyjnego 3–17% [17–20]. Częstość występowania i rodzaj stwierdzanych patologii są związane z wiekiem pacjentek. Nie stwierdzono wpływu ciąży na powiązanie AGC z histologicznie stwierdzanymi patologiami. W badaniu przeprowadzonym przez Sharpless i wsp. AGC rozpoznano u 0,3% pacjentek. Rozpoznanie to w 14% przypadków wiązało się z obecnością choroby – w 4% była to zmiana złośliwa. Utrzymujące się w badaniu kontrolnym rozpoznanie AGC u tej samej pacjentki było przyczyną zmiany chorobowej w 31%, a zmiany złośliwej w 10% przypadków. W 55% przypadków AGC rozpoznano patologie nabłonka płaskiego (H-SIL, CIS, płaskonabłonkowy rak inwazyjny), w 38% przypadków patologie nabłonka gruczołowego szyjki i trzonu (dysplazja nabłonka gruczołowego szyjki, AIS, gruczołowy rak inwazyjny szyjki, rak endometrium), natomiast w 7% przypadków zmiany dotyczyły zarówno nabłonka płaskiego, jak i gruczołowego. U pacjentek poniżej 35. roku życia nie stwierdzono ani jednego przypadku raka endometrium, kryjącego się za rozpoznaniem cytologicznym AGC. Najczęstszym rozpoznaniem w tej grupie kobiet był H-SIL, który wystąpił u 88% pacjentek. Zróżnicowanie rozpoznań histologicznych związane było także z wiekiem. U pacjentek po 35. roku życia obserwowano znacznie większą różnorodność patologii w porównaniu z pacjentkami młodszymi, u których oprócz H-SIL rozpoznawano jedynie dysplazję nabłonka gruczołowego oraz inwazyjnego raka płaskonabłonkowego [21]. Podobne lub nawet wyższe odsetki poważnych zmian chorobowych związanych z rozpoznaniem AGC przedstawili także inni badacze. Ha i wsp. zmiany takie stwierdzili w 46,3%, a Scheiden i wsp. w 56,3% przypadków [16, 22]. W prospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Behtash i wsp. przednowotworowe lub złośliwe zmiany stwierdzono w 31,7% przypadków z AGC, a raka szyjki rozpoznano w 10% przypadków, z czego w 75% był to rak gruczołowy. Podobne wyniki uzyskali Gutman i wsp., obserwując klinicznie istotne zmiany (CIN 1–3, CIS) w 53,3%, a raka (AIS i CIS) w 6,7% przypadków pacjentek z rozpoznaniem cytologicznym AGC.

Czułość konwencjonalnej cytologii eksfoliatywnej w zakresie zmian typu AIS wynosi 55–78% [23]. Odsetek wyników fałszywie negatywnych w odniesieniu do AIS zdecydowanie przewyższa wskaźnik dotyczący HSIL. Szczególnie duży odsetek wyników fałszywie negatywnych dotyczy zmian rozwijających się w obrębie kanału szyjki powyżej strefy przekształceń. Najważniejsze przyczyny tak dużego odsetka wyników fałszywie ujemnych w odniesieniu do gruczolakoraka szyjki, to – poza czynnikami zależnymi od biologii tego nowotworu – nieprawidłowe pobieranie rozmazu (brak miarodajnego materiału komórkowego ze strefy przekształceń i *endocervix*), a także trudności w interpretacji morfologii komórek en-

docerwikalnych skupionych w grubych *plastrach* w obrębie rozmazu [24]. Metodą zdecydowanie bardziej czułą od klasycznej cytologii eksfoliatywnej w odniesieniu do skryningu raka gruczołowego szyjki macicy oraz jego zmian prekursorowych jest cytologia płynna oparta na cienkich, jednowarstwowych rozmazach komórkowych [25]. Niestety, z powodu relatywnie wysokiego kosztu tego badania w większość krajów nadal zalecany jest skryning w oparciu o tradycyjną metodę opisaną przez Papanicolau. Czułość badania cytologicznego w zakresie zmian dotyczących komórek gruczołowych znacząco wzrasta na skutek zastosowania szczoteczki endocerwikalnej obok klasycznych przyrządów do pobierania cytologii z tarczy części pochwowej. Na rynku obecne są również przyrządy umożliwiające jednoczesne pobranie do badania cytologicznego materiału komórkowego z tarczy części pochwowej, granicy międzynabłonkowej oraz *endocervix* [26].

W odróżnieniu od raka płaskonabłonkowego szyjki macicy przydatność kolposkopii w wykrywaniu wczesnych postaci raka gruczołowego jest znacznie ograniczona [11]. Dzieje się tak z powodu umiejscowienia zmiany poza obszarem wizualizacji kolposkopowej, a także często występującej wieloogniskowości zmiany.

Wzrastająca częstość występowania, szczególnie wśród młodych kobiet, w zestawieniu z wysoce niezadowalającą skutecznością konwencjonalnych metod przesiewowych czynią z raka gruczołowego jedno z większych wyzwań ginekologii onkologicznej. Nadzieję na zmianę niekorzystnych statystyk epidemiologicznych stanowi profilaktyka pierwotna w postaci szczepienia przeciwko zakażeniu wirusami HPV o wysokim potencjale onkogennym.

Profilaktyka pierwotna raka gruczołowego szyjki macicy

Infekcja onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego jest najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia raka gruczołowego szyjki macicy [27]. Iloraz szans wystąpienia *adenocarcinoma* szyjki macicy u kobiet HPV-dodatnich w porównaniu z pacjentkami HPV-ujemnymi wynosi wg Catellagua i wsp. 81,3 [27]. Zdaniem An i wsp. [28] zakażenie wirusem HPV ma miejsce w 90% przypadków gruczolakoraka szyjki macicy. Autorzy ci zaobserwowali, że typ HPV 16 dominuje w gruczolakoraku endometroidalnym, podczas gdy w innych typach histopatologicznych nie obserwuje się dominacji któregokolwiek z typów wirusa. Rozkład częstości występowania poszczególnych typów wirusa HPV u pacjentek z rakiem gruczołowym szyjki istotnie różni się od tego, który dotyczy raka płaskonabłonkowego [29]. Różnice te przedstawiono w tab. I.

Tab. I. Współistnienie zakażenia poszczególnymi typami wirusa HPV z rakiem szyjki macicy w zależności od typu histopatologicznego guza

Typ wirusa	Rak gruczołowy	Rak płaskonabłonkowy
HPV 16	49,07%	62,14%
HPV 18	31,02 %	7,91%
HPV 45	12,04%	5,00%
razem (HPV 16, 18 i 45)	93,13%	75,05%

Typy 16 i 18 wirusa brodawczaka ludzkiego związane są łącznie z 82% przypadków raka gruczołowego szyjki macicy [27]. Trzy najczęstsze typy HPV (16, 18 i 45) występują łącznie w 93% przypadków *adenocarcinoma cervicis uteri*. Dla porównania w raku płaskonabłonkowym szyjki odsetek ten jest znacznie mniejszy i wynosi tylko 75%. A zatem szacowana wartość protekcyjna szczepień przeciwko HPV w stosunku do zachorowalności na gruczołowego raka szyjki macicy jest bardzo wysoka i przekracza o ok. 20% analogiczną wartość dotyczącą raka płaskonabłonkowego [30]. Ze względu na ponad 2-krotnie częstsze współistnienie typu HPV 45 z rakiem gruczołowym szyjki w porównaniu z guzem płaskonabłonkowym, szczególnego znaczenia dla profilaktyki pierwotnej *adenocarcinoma cervicis uteri* nabiera szeroka, długotrwała oraz silna ochrona po szczepieniu przed przygodnym lub przetrwałym zakażeniem wirusem HPV, wyrażona odpowiednimi poziomami swoistych przeciwciał nie tylko w stosunku do HPV 16, 18, ale również przeciwko HPV 45.

Obie obecne dzisiaj na rynku szczepionki przeciwko zakażeniu wirusem HPV (czterowalentna obejmująca poza HPV 16 i 18 również typy o niskim potencjale onkogennym – HPV 6 i HPV 11 oraz dwuwalentna obejmująca tylko HPV 16 i 18) charakteryzują się w obserwacji ok. 5-letniej wysoką skutecznością w zakresie zapobiegania zakażeniom HPV 16 i 18. Szczepionka czterowalentna daje po 5 latach ochronę przeciwko infekcji HPV 16 na poziomie 96,6%, natomiast HPV 18 w wysokości 90,6%. Z kolei szczepionka biwalentna daje ochronę zarówno przeciwko HPV 16, jak i HPV 18 w obserwacji 5,5-rocznej w wysokości 100% i to zarówno u kobiet seronegatywnych, jak i seropozytywnych [30].

W odróżnieniu od szczepionki poliwalentnej, po zastosowaniu szczepionki dwuwalentnej wykazano także wysoką, jakkolwiek niższą niż w stosunku do HPV 16 i HPV 18, odporność krzyżową względem typu HPV 45 (78% ochrony krzyżowej przed zakażeniem przygodnym w obserwacji 6,4-rocznej i niespełna 60% ochrony krzyżowej przed zakażeniem przetrwałym – 6 mies.). Zjawisko to ma szczególne znaczenie dla prewencji wtórnej raka gruczołowego szyjki macicy, ponieważ typ HPV 45 odgrywa istotną rolę w patogenezie tego nowotworu [30]. Relatywnie wysoka ochrona krzyżowa wobec HPV 45 stwierdzona w odniesieniu do szczepionki dwuwalentnej oraz brak oznak osłabienia odpowiedzi immunologicznej wobec

przez HPV 16 i 18 do 6,4 roku po szczepieniu tą szczepionką mogą być rezultatem zastosowania w tym produkcie systemu adjuwantu AS04. Adjuwant ten odgrywa rolę wzmacniacza odpowiedzi immunologicznej i stymuluje odporność komórkową, co zapewnia lepszą immunogenność, skutkującą wysokimi i długo utrzymującymi się poziomami swoistych przeciwciał zarówno w stosunku do obecnych w szczepionce immunogenów, jak i w stosunku do HPV 45 będącego typem blisko związanym z HPV 18 [31–34].

Zastosowanie szczepień przeciwko zakażeniom HPV u dziewcząt w okresie dojrzewania, przed zaistnieniem ich narażenia na wirus, ma szansę zapobiec znacznej liczbie przypadków zachorowań na raka gruczołowego szyjki macicy. Ponadto pojawia się coraz więcej danych wskazujących na zasadność szczepienia również aktywnych seksualnie starszych kobiet w prewencji raka szyjki macicy. Wydaje się, że profilaktyka pierwotna przy użyciu szczepienia przeciwko zakażeniu HPV odgrywa szczególnie istotną rolę w poprawieniu wskaźników epidemiologicznych występowania raka gruczołowego szyjki macicy, szczególnie wobec faktu ograniczonej skuteczności rutynowo dzisiaj stosowanych metod przesiewowych wykrywania wczesnych postaci tego nowotworu.

Piśmiennictwo

1. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, et al. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States: a 24-year population-based study. Gynecol Oncol 2000; 78: 97-105.
2. Ries L, Harkins D, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2004. National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2005 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2007.
3. Liu S, Sememciw R, Moa Y. Cercical cancer: the inceasing incidence of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in younger women. CMAJ 2001; 165: 1151-2.
4. Sherman ME, Wang SS, Carreon J, et al. Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States: relation to incidence and survival. Cancer 2005; 103: 1258-64.
5. DiSaia PH, Creasman WT. Ginekologia onkologiczna. Wyd. Czelej, Lublin, 1999.
6. Eifel PJ, Burke TW, Morris S, et al. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. Gynecol Oncol 1995; 59: 38-44.
7. Shingleton HM, Bell MC, Fremgen A, et al. Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix? Cancer 1995; 76: 1948-55.
8. Im SS, Wilczyński SP, Burger RA, et al. Early stage cervical cancer containing human papillomavirus type 18 DNA have more nodal metastasis and deeper stromal invasion. Clin Cancer Res 2003; 9: 4145-50.
9. Hepler T, Dockerty MB, Randall LM, et al. Primary adenocarcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol 1852; 63: 800-8.
10. Jaworski RC, Pacey NF, Greenberg ML, et al. The histologic diagnosis of adenocarcinoma in situ and related lesions of the cervix uteri: adenocarcinoma in situ. Cancer 1988; 61: 1171-81.
11. Zaino RJ. Symposium part I: adenocarcinoma in situ, glandular dysplasia, and early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. Int J Gynecol Pathol 2002; 21: 314-26.
12. Lee KR, Flynn CE. Early invasive adenocarcinoma of the cervix. Cancer 2000; 89: 1048-55.
13. Stoler MH. Human papillomavirus and cervical neoplasis: a model for carcinogenesis. Int J Gynecol Pathol 2000; 19: 16-28.
14. Tiltman AJ. The pathology of cervical tumours. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2005; 19: 485-500.
15. Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, et al. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. Am Coll Obstet Gynecol 2006; 107: 701-8.
16. Scheiden R, Wagener C, Knolle U, et al. Atypical glandular cells in conventional cervical smears: Incidence and follow-up. Cancer 2004; 4: 1-9.
17. DeSimone CP, Day ME, Tovar MM, et al. Rate of pathology from atypical glandular cell Pap tests classified by the Bethesda 2001 nomenclature. Obstet Gynecol 2006; 107: 1285-91.
18. Tam KF, cheunge AN, Liu KL, et al. A retrospective review on atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) using the Bethesda 2001 classification. Gynecol Oncol 2003; 91: 603-7.
19. Derchain SF, Rabelo-Santos SH, Sarin LO, et al. Human papillomavirus DNA detection and histological findings in women referred for atypical glandular cells or adenocarcinoma in situ in their Pap smears. Gynecol Oncol 2004; 96: 618-23.
20. Meatch AJ, Carley ME, Wolson TO. Atypical glandular cells of undetermined significance: review of final histologic diagnoses. J Reprod Med 2002; 47: 249-52.
21. Sharpless KE, Schnatz PF, Mandavilli S, et al. Dysplasia associated with atypical glandular cells on cervical cytology. Am Coll Obstet Gynecol 2005; 105: 494-500.
22. Ha SY, Cho HI, Oh YH, et al. Cytologic and histologic correlation of atypical glandular cells of undetermined significance. J Korean Med Sci 2001; 16: 214-9.
23. Lee KR, Minter LJ, Granter SR. Papanicolaou smear sensitivity for adenoracinoma in situ of the cervix: a study of 34 cases. Am J Clin Pathol 1997; 107: 30-5.
24. Ruba S, Schoolland M, Allpress S, et al. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: screening and diagnostic errors in Papanicolau smears. Cancer 2004; 102: 280-7.
25. Ashfaq R, Gibbons D, Vela C, et al. Thin Prep Pap test: accuracy for glandular disease. Acta Cytol 1999; 43: 81-5.
26. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasis and cancer. CA Cancer J Clin 2002; 52: 342-62.
27. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical caner screening tests. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: 346-55.
28. An HJ, Kim KR, Kim IS, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA in various histological subtypes of cervical adenocarcinoma: a population-based study. Mod Pathol 2005; 18: 528-34.
29. Herzog TJ, Monk BJ. Reducing the burden of glandular carcinomas of the uterine cervix. Am J Obstet Gynecol 2007; 12: 566-71.
30. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące szczepienia przeciwko zakażeniom HPV. Ginekol Pol 2007; 3: 1-6.
31. Gall SA, Teixeira J, Wheeler CM, et al. Substantial impact on precancerous lesions and HPV infections through 5.5 years in women vaccinated with the HPV-16/18 L1 VLP AS04 candidate vaccine. AACR, April 2007.
32. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2007; 369: 2161-70.
33. Giannini SL, Hanon E, Moris P, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV 16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. Vaccine 2006; 24: 5937-49.
34. De Sanjose S, Quint W, Klaustermeier J, et al. HPV type distribution in invasive cervical cancer: the worldwide perspective (2007 update). IPC November 2007.