

Janina Markowska¹, Mariusz Bidziński², Anna Markowska³

Received: 04.06.2009

Accepted: 10.06.2009

Published: 30.06.2009

Prevention of uterine cervix adenocarcinoma: a review

Rak gruczołowy szyjki macicy w świetle profilaktyki

Железистый рак шейки матки в освещении профилактики

¹ Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu² Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii w Warszawie³ Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Correspondence to: prof. dr hab. n. med. Janina Markowska, Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego

im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Łąkowa 1/2, 61-878 Poznań, tel.: 061 854 90 16, faks: 061 851 04 90,

e-mail: janina.markowska@oncology.am.poznan.pl

Source of financing: Department own sources

Summary

Cervix adenocarcinoma accounts for 7-8% of all uterine cervix cancers. Most often it affects women under 50. As has been demonstrated, its development is associated with persistent infection by types 16, 18, 45 and 31 of human papilloma virus. Precursor (precancerous) lesion develops in the transitional area in the form of adenocarcinoma *in situ* (AIS), then infiltrates the cervical canal and after 5-12 years progresses to invasive cancer. Cytological study is much less sensitive in the detection of adenocarcinoma and colposcopic examination – less useful. Inferior sensitivity of cytological studies is caused by incorrect technique of harvesting exfoliated cells (e.g. from vaginal portion only, omitting the cervical canal), or by use of a cotton-swab instead of a special plastic brush (Cervex-Brush). Prognosis in cervical adenocarcinoma is worse than in planoepithelial cancer (even if detected at the same clinical stage), particularly if associated with persistent infection by HPV type 18. Vaccinations against this type of cancer (Cervarix and Silgard) play a significant role in the prevention of this condition, which is notoriously difficult to detect.

Key words: adenocarcinoma of uterine cervix, anti-HPV vaccinations, CIN, TBS system, HPV type 16, 18, 45, 31

Streszczenie

Rak gruczołowy szyjki macicy stanowi 7-8% wszystkich raków szyjki macicy. Najczęściej występuje u kobiet poniżej 50. roku życia. Wykazano, że jego obecność związana jest z przetrwałą infekcją typami 16, 18, 45 i 31 wirusa brodawczaka ludzkiego. Zmiana prekursorowa tych raków rozwija się w okolicy strefy przekształceń w postaci AIS (*adenocarcinoma in situ*), a następnie przemieszcza się w głąb kanału i po 5-12 latach ulega progresji do raka inwazyjnego. Badanie cytologiczne jest zdecydowanie mniej czułe w wykrywaniu raka gruczołowego, a badanie kolposkopowe – mniej przydatne. Mniejsza czułość badania cytologicznego wynika z nieprawidłowego pobrania zluszczonych komórek (np. tylko tarczy bez pobrania z kanału szyjki) lub też z użycia kwacza z watą zamiast plastikowej szczoteczki Cervex-Brush. Rokowanie w raku gruczołowym szyjki jest gorsze niż w raku płaskonabłonkowym (mimo wykrycia ich w tym samym stopniu klinicznym), szczególnie dotyczy to nowotworów rozwijających się na podłożu przetrwałej infekcji typem 18 HPV. Szczepienia wywołujące odporność (Cervarix i Silgard) odgrywają istotną rolę w profilaktyce tego trudno wykrywalnego raka.

Słowa kluczowe: rak gruczołowy szyjki macicy, szczepienia przeciw HPV, CIN, system TBS, HPV 16, 18, 45, 31

Содержание

Железистый рак шейки матки составляет 7-8% всех новообразований шейки матки. Чаще всего он появляется у женщин в возрасте до 50 лет. Доказано, что его появление связано с сохраненной

инфекцией типами 16, 18, 45 и 31 вируса папилломы человека. Раннее изменение упомянутых новообразований развивается рядом с зоной преобразований в виде АИС (сокр. название на латинском языке железистого рака – аденокарцинома ин ситу), а после этого перемещается вглубь канала и по истечении 5-12 лет подвергается поступательному развитию в виде инвазивного рака. Цитологическое исследование является определенно менее чувствительным при обнаруживании железистого рака, а кольпоскопическое исследование – менее полезным. Необходимо добавить, что меньшая чувствительность цитологического исследования является результатом неправильного отбора слущенных клеток (например только щипа без отбора из канала шейки) или применения мазилки с ватой вместо пластиковой щеточки СервиБруш. Прогнозирование при железистом раке шейки бывает труднее чем при раке плоскоэпителиальном, несмотря на то, что оба обнаруживаются в такой же клинической степени. Особенно это относится к развивающимся на основании сохраненной инфекции ХПВ типа 18. Прививки вызывающие невосприимчивость рака такого вида (Серварикс и Сильгард) играют существенную роль в профилактике рассматриваемого трудно обнаруживаемого рака.

Ключевые слова: железистый рак шейки матки, прививка против ХПВ, КИН, система ТБС, ХПВ 16, 18, 45, 31

Uterine cervix cancer is a global public health concern; worldwide there are about 530-550 000 new cases annually. In Europe, about 60 000 women succumb to this condition per year and standardised mortality index is 11.9⁽¹⁻³⁾.

Polish population of women over 15 is estimated at 16.78 million. Every year, uterine cervix cancer is diagnosed in 4900 women (standardised incidence index – 18.4) and over 2270 of them will die⁽³⁾. These figures are significantly higher than those presented by Centre of Oncology for the year 2004, where 3345 new cases have been reported (standardised index – 11.9) and 1819 women died⁽⁴⁾.

Epidemiologic and experimental data prove that carcinogenesis within the uterine cervix is a result of persistent infection by human papilloma virus, including types 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 39, 51, 73, 68, 66, which are designated as highly oncogenic⁽⁵⁾.

Nearly 80% of sexually active women contracts a HPV infection at least once in their life; the highest risk of HPV infection occurs 5-10 years after sexual initiation and most often this infection undergoes spontaneous remission^(6,7). Natural antibodies resulting from past infection do not protect against a repeat infection by HPV of the same type⁽⁸⁾.

Additional factors, such as tobacco smoking, HIV infection, prolonged contraception, HSV2 infection, immune deficit and genetic predisposition may contribute to a persistent HPV infection, whereby HPV DNA integrates with host DNA, ultimately resulting in the development of precancerous states and cancer⁽⁹⁾.

Predominating type of cervical malignancy is planoepithelial cancer. Among women born after 1950, an increased incidence of cervical adenocarcinoma has been noticed, mainly in the USA and Canada, but also in Europe, including Poland⁽¹⁰⁾. In the years 1990-1996, this condition accounting for 7.3-8.4% of all malignant neoplasms of uterine cervix⁽¹¹⁾.

According to other authors, invasive adenocarcinoma accounts for 5-25% of primary cervical cancers and frequently coexists with CIN or invasive planoepithelial cancer^(12,13). It

Rak szyjki macicy jest globalnym problemem zdrowia publicznego. Na świecie odnotowuje się rocznie 530-550 tys. nowych zachorowań. W Europie na ten nowotwór co roku zapada 60 tys. kobiet, a standaryzowany wskaźnik umieralności wynosi 11,9⁽¹⁻³⁾.

W Polsce populacja kobiet 15-letnich i starszych liczy ponad 16,78 miliona. Każdego roku u ponad 4900 kobiet diagnozuje się raka szyjki macicy (standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 18,4), a ponad 2270 z nich umiera⁽³⁾. Liczby te są zdecydowanie wyższe od podawanych przez Centrum Onkologii dla roku 2004, w którym stwierdzono 3345 zachorowań (standaryzowany wskaźnik 11,9) i 1819 zgonów⁽⁴⁾.

Dane epidemiologiczne i eksperymentalne dowodzą, że karcynogeneza w obrębie szyjki macicy spowodowana jest przetrwałą infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), do którego należą typy 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 39, 51, 73, 68 i 66, określane jako wysokoonkogenne HPV⁽⁵⁾.

Około 80% kobiet aktywnych seksualnie przechodzi w swoim życiu infekcję HPV, a najwyższe ryzyko zakażenia tym wirusem występuje w ciągu 5-10 lat po inicjacji seksualnej. Na ogół infekcja ta ulega spontanicznej remisji^(6,7), jednak naturalne przeciwciała powstające po jej przebyciu nie chronią przed ponownym zakażeniem HPV tego samego typu⁽⁸⁾.

Częste zakażenia HPV oraz dodatkowe czynniki, takie jak: palenie tytoniu, HIV, długotrwała antykoncepcja, infekcja HSV2, niedobory immunologiczne oraz predyspozycje genetyczne powodują przetrwałą infekcję wirusem brodawczaka ludzkiego, w czasie której dochodzi do integracji DNA HPV z genomem nosiciela, czego efektem jest rozwój stanów przedrakowych i raka⁽⁹⁾.

Przeważającym typem raka szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy. Wśród kobiet urodzonych po roku 1950 zanotowano wzrost liczby zachorowań na raka gruczołowego szyjki macicy. Zjawisko to zaobserwowano głównie w Kanadzie i USA, ale również w Europie, w tym w Polsce⁽¹⁰⁾. W latach 1990-1996 jego odsetek oszacowano na 7,3-8,4% wszystkich nowotworów złośliwych szyjki macicy⁽¹¹⁾.

has been demonstrated that HPV 16 and 18 are responsible for 86% of cases of cervical adenocarcinoma worldwide⁽¹⁴⁾. Although HPV 16 is the virus type most frequently associated with cervical adenocarcinoma, also HPV 18 and HPV 45 are also responsible for the development of this condition worldwide. HPV 18 has been detected in 30-40% of cases and, as demonstrated by recent research and meta-analyses, HPV 45 may be present in about 6-12% of cervical adenocarcinoma cases⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

The same cofactors are implicated in the aetiology of adenocarcinoma as in planoepithelial cancer⁽¹⁵⁾. These malignancies most frequently develop in women under 50⁽¹¹⁾.

In the case of adenocarcinoma, precancerous lesion usually develops in the transitional area, taking the form of adenocarcinoma *in situ* (AIS), then moves deeper into the cervical canal and after 5-12 years progresses to invasive adenocarcinoma⁽¹⁴⁾. Cytological examination is significantly less sensitive in the detection of adenocarcinoma, in part due to incorrect technique of harvesting study material using cotton swab instead of a special plastic brush (Cervex-Brush). Furthermore, colposcopic examination is of little use, as cervical canal is not encompassed by visual evaluation.

Therefore, the TBS (Bethesda) system has been introduced in order to assess whether material included in cervical smear is representative and to provide meaningful information for the clinician. According to this system, abnormal glandular cells are classified as follows:

- atypical glandular cells:
 1. endocervical cells,
 2. endometrial cells,
 3. glandular cells;
- atypical endocervical glandular cells probably neoplastic;
- endocervical adenocarcinoma *in situ*;
- adenocarcinoma.

Cervical adenocarcinoma is associated with worse prognosis than planoepithelial cancer, due to the above-mentioned more difficult detection, resulting in it being diagnosed in more advanced clinical stages and thus more frequent recurrences and unfavourable outcomes⁽¹⁷⁾.

As has been demonstrated, even if planoepithelial cancer and adenocarcinoma are detected at the same clinical stages, the latter is associated with a worse prognosis, particularly in the case of HPV 18, characterised by deeper invasion of tissues and more frequent lymph node metastases⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Therefore the adenomatous cancer type constitutes a serious diagnostic problem. Anti-HPV vaccination, causally associated with this type of tumour appears as an extremely effective preventive measure. As already mentioned, HPV 16 and HPV 18 are responsible for about 86% of cases of cervical adenocarcinoma⁽¹⁵⁾, while HPV 45 and HPV 31 are associated with the development of further 10% of the cases⁽¹³⁻¹⁵⁾. Introduction of vaccines: Silgard (Gardasil) and Cervarix with adjuvant system (ASO4) enhancing immune response, creates resistance to both most common types HPV 16 and HPV 18 causing CIN2/3 and AIS, as well as invasive cervical cancer. Both vaccines are based on the expression of the

Według innych danych inwazyjny gruczolowy rak szyjki macicy stanowi 5-25% pierwotnych nowotworów szyjki macicy i często współlistnieje z CIN lub naciekającym rakiem płaskonabłonkowym^(12,13). Wykazano, że HPV 16 i 18 odpowiadają za 86% gruczolakoraków odnotowywanych na świecie⁽¹⁴⁾.

Chociaż HPV 16 jest najczęstszym typem wirusa związanym z rakiem gruczolowym szyjki macicy, to za jego rozwój w populacji świata odpowiadają również typy HPV 18 i HPV 45. HPV 18 zidentyfikowano w 30-40% tych nowotworów, a HPV 45, jak wykazały ostatnie badania, w tym metaanalizy, wykryto w około 6-12% przypadków raka gruczolowego⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. W etiologii raka gruczolowego rolę odgrywają te same cofaktory, które związane są z rakiem płaskonabłonkowym⁽¹⁵⁾. Najczęściej nowotwory te występują u kobiet poniżej 50. roku życia⁽¹¹⁾.

Zmiana prekursorowa raków gruczolowych rozwija się w okolicy strefy przekształceń w postaci AIS (*adenocarcinoma in situ*), a następnie przemieszcza się w głąb kanału szyjki macicy i po 5-12 latach ulega progresji do raka gruczolowego⁽¹⁴⁾. Badanie cytologiczne jest zdecydowanie mniej czułe w wykrywaniu tego nowotworu, co częściowo wynika z nieprawidłowego pobierania materiału do badania (kwaczem, a nie odpowiednią szczoteczką plastikową – Cervex-Brush). Badanie kolposkopowe jest z kolei mało przydatne, gdyż kanał szyjki macicy nie jest obszarem objętym wizualną oceną. Z tego właśnie powodu wprowadzono system TBS (Bethesda). Dzięki niemu można ocenić, czy materiał zawarty w rozmazie nadaje się do analizy, i podać informacje istotne dla klinicysty. W systemie tym nieprawidłowości komórek gruczolowych podzielono na:

- atypowe komórki gruczolowe:
 1. komórki endocerykalne,
 2. komórki endometrialne,
 3. komórki gruczolowe;
- atypowe komórki gruczolowe endocerykalne prawdopodobnie nowotworowe;
- *endocervical adenocarcinoma in situ*;
- *adenocarcinoma*.

Rak gruczolowy szyjki macicy cechuje się gorszym rokowaniem niż rak płaskonabłonkowy. Jest to skutek opisanego powyżej trudniejszego jego wykrycia, co powoduje diagnozowanie w zaawansowanych stadiach. Następstwem takiego stanu rzeczy są częstsze nawroty i niepomyślne rezultaty⁽¹⁷⁾. Nawet jeśli oba typy rozpoznane są w tych samych stopniach zaawansowania klinicznego, to prognozy są gorsze w raku gruczolowym; szczególnie dotyczy to nowotworów związanych z HPV 18, których cechami są głębsza inwazja i częstsze przerzuty do węzłów chłonnych⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Rak gruczolowy stanowi zatem poważny problem diagnostyczny. Postępowaniem niezwykle skutecznym wydaje się szczepienie przeciwko typom HPV związanym przyczynowo z tym rodzajem nowotworu. Jak już wspomniano, HPV 16 i 18 odpowiadają za występowanie około 86% raków gruczolowych szyjki macicy⁽¹⁵⁾, HPV 45 i HPV 31 za kolejne 10%⁽¹³⁻¹⁵⁾. Szczepionki czterowalentna Silgard (Gardasil) i dwuwalentna Cervarix z systemem adiuwantu (ASO4), wzmacniające odpo-

main viral capsid protein L₁ and formation thereof of virus-like particles.

Evaluation of effectiveness of vaccines depends on several factors, including study population, duration of active and passive follow-up, as well as ethically admissible endpoints. Cervical cancer, as an ultimate endpoint, develops many years after infection, so can not be adopted as a real endpoint of clinical trials. Therefore, the time-span during which the vaccine provides targeted protection, is the most important index of vaccine effectiveness. The Cervarix vaccine provides a 100% protection against CIN2⁺ caused by HPV 16/18 during 6.4 years and is highly effective in preventing a persisting cross-infection by other highly-oncogenic virus types (phase III, PATRICIA trial)^(20,22):

- HPV 45 – 59.9%;
- HPV 31 – 36.1%;
- HPV 33 – 36.5%;
- HPV 52 – 31.6%.

This vaccine will undergo further studies (up to 9.5 years)⁽²⁰⁾. The Silgard vaccine provides 100% protection against CIN1-3 lesions (genital warts) caused by HPV 6, 11, 16, 18 during at least 5 years, although high titre of anti-HPV 18 antibodies decreases after 3 years⁽²³⁾. Studies have shown that the Silgard vaccine reduced by 32.5% the risk of CIN2/3/AIS combined with 10 additional oncogenic HPV types (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), which cause 20% of cervical cancer cases. Effectiveness against HPV 31 was 70% and against HPV 33 – 55.6%^(24,25).

In view of studies performed to date, anti-HPV vaccination appears to play a significant preventive role, not only against cervical planoepithelial cancer, but also against the difficult-to-detect cervical adenocarcinoma.

BIBLIOGRAPHY: PISMIENICTWO:

1. Bosch F.X., Burchell A.N., Schiffman M. i wsp.: Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type – specific implication in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 26 (supl. 10): K1-K16.
2. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin DM., Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence. Worldwide IARC CancerBase No 5, version 2.0, Lyon, IARC Press 2004.
3. De Sanjose S., Aguado T., Louie K.S. i wsp.: HPV and cervical cancer in the world. 2007 Report. *Vaccine* 2007; 25 (supl. 3): C163.
4. Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie. Warszawa 2006: 51-54.
5. Muñoz N., Bosch F.X., Castellsague X. i wsp.: Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int. J. Cancer* 2004; 111: 278-285.
6. Collins S., Mazaloomzadeh S., Winter H. i wsp.: High incidence of cervical human papillomavirus infection in wo-

wiedź immunologiczną, wywołują odporność przeciwko głównym typom HPV 16 i 18 powodującym CIN2/3 i AIS (*adenocarcinoma in situ*) oraz raka inwazyjnego szyjki macicy. Obie szczepionki oparte są na ekspresji głównego białka kapsydu wirusa L₁ oraz tworzeniu się z niego cząsteczek podobnych do wirusa.

Ocena skuteczności szczepionek zależy od wielu czynników, w tym od badanej populacji, czasu trwania obserwacji aktywnej i kontrolnej oraz dopuszczalnych punktów końcowych pod względem etycznym. Rak szyjki macicy, będący ostatecznym punktem końcowym, rozwija się przez wiele lat po zakażeniu i nie może być rzeczywistym punktem końcowym badań. Zatem okres, kiedy szczepienie jest skuteczne, stanowi najważniejszy wykładnik skuteczności szczepień. Szczepionka Cervarix wykazuje 100% ochronę przed zmianami CIN2⁺, wywołanymi przez HPV 16/18 przez okres 6,4 roku, i jest wysoce skuteczna w zapobieganiu infekcji przetrwałej krzyżowej (faza III badań PATRICIA) innymi wysokoonkogennymi typami wirusa^(20,22):

- HPV 45 – 59,9%;
- HPV 31 – 36,1%;
- HPV 33 – 36,5%;
- HPV 52 – 31,6%.

Szczepionka ta będzie badana nadal (do 9,5 roku)⁽²⁰⁾.

Szczepionka Silgard wykazuje 100% ochronę przed zmianami CIN1-3, brodawkami płciowymi, wywołanymi przez HPV 6, 11, 16, 18 przez okres co najmniej 5 lat, chociaż wysokie miano przeciwciał przeciwko HPV 18 obniża się po okresie 3 lat⁽²³⁾. Badania wykazały, że szczepionka ta redukuje o 32,5% CIN2/3/AIS skojarzone z dodatkowymi 10 onkogennymi typami HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), które są przyczyną 20% raków szyjki macicy. Skuteczność przeciwko HPV 31 określono na 70%, a przeciwko HPV 33 – na 55,6%^(24,25).

W świetle przedstawionych badań wydaje się, że szczepienie przeciwko HPV odgrywa istotną rolę w zapobieganiu nie tylko rakowi płaskonabłonkowemu, ale również trudno wykrywalnemu gruczołowemu rakowi szyjki macicy.

men during their first sexual relationship. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2002; 109: 96-98.

7. Baseman J.G., Koutsky L.A.: The epidemiology of human papillomavirus infections. *J. Clin. Virol.* 2005; 32 (supl. 1): S16-S24.
8. Viscidi R.P., Schiffman M., Hildesheim A. i wsp.: Seroreactivity to human papillomavirus (HPV) types 16, 18 or 31 and risk of subsequent HPV infection: results from a population-based study in Costa Rica. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2004; 13: 324-327.
9. Jenkins D.: A review of cross-protection against oncogenic HPV by an HPV-16/18 ASO4-adjuvanted cervical cancer vaccine: importance of virological and clinical endpoints and implications for mass vaccination in cervical cancer prevention. *Gynecol. Oncol.* 2008; 110 (supl. 1): 18-25.
10. Castle P.E., Jeronimo J., Schiffman M. i wsp.: Age related changes of the cervix influence human papillomavirus type distribution. *Cancer Res.* 2006; 66: 1218-1224.

11. Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego na temat profilaktyki raka gruczołowego szyjki macicy. *Ginekol. Pol.* 2008; 79: 710-714.
12. Bręborowicz J., Bręborowicz D.: Patologia nowotworów szyjki macicy. W: Markowska J. (red.): *Ginekologia onkologiczna*. Tom 1, Urban & Partner, Wrocław 2006.
13. Curado M.P., Edwards B., Shin H.R. i wsp.: Cancer incidence in five continents. Vol. IX: endocervical adenocarcinoma. *IARC Sci. Publ.* 2007; 160.
14. Castellsague X., Diaz M., de Sanjose S. i wsp.: Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications of screening and prevention. *J. Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 303-315.
15. Clifford G., Franceschi S.: Members of the human papillomavirus type 18 family (alpha-7 species) share a common association with adenocarcinoma of the cervix. *Int. J. Cancer* 2008; 122: 1684-1685.
16. Sanjose S., Quint W., Klaustemeier J. i wsp.: HPV type distribution in invasive cervical cancer: the worldwide perspective. 24th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop Beijing, China, 3-9 November, 2007.
17. Herbert A., Singh N., Smith J.A.: Adenocarcinoma of the uterine cervix compared with squamous cell carcinoma: a 12-year study in Southampton and South-west Hampshire. *Cytopathology* 2001; 12: 26-36.
18. Panek G.: Czynniki rokownicze w raku szyjki macicy. *Ginekologia po Dyplomie* 2002; 18: 65.
19. Paavonen J.: Cross protection findings: bivalent vaccine. Eurogin 2008, Final Program and Abstract. Nice, France, 12-15 November, 2008, abst. TC 2-7.
20. Paavonen J., Jenkins D., Bosch F.X. i wsp.: Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16, 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161-2170.
21. French K.M., Barnabas R.V., Lehtinen i wsp.: Strategies for the introduction of human papillomavirus vaccination: modelling the optimum age-and sex-specific pattern of vaccination in Finland. *Br. J. Cancer* 2007; 96: 514-518.
22. Harper D.M.: Cervarix™ 64 years of safety efficacy and immunogenicity in HPV naive 15-25 years olds. Eurogin 2008, Final Program and Abstract. Nice, France, 12-15 November, 2008, abst. TC 2-5.
23. Villa L.L., Costa R.L.R., Petta C.A. i wsp.: 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.
24. Brown D.: HPV type 6/11/16/18 vaccine: first analysis of cross-protection against persistent infection, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), and adenocarcinoma in situ (AIS) caused by oncogenic HPV types in addition to 16/18. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, USA, 17-20 September, 2007.
25. Majewski S.: Quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine (Gardasil): works protection against CIN and AIS caused by 10 oncogenic HPV types other than 16/18. Eurogin 2008, Final Program and Abstract. Nice, France, 12-15 November, 2008, abst. TC 2-6.

Information for contributors!

In order to ensure a higher MNiSW and Index Copernicus score for our journal "Ginekologia Onkologiczna", we ask you to comply with the following conditions when preparing your manuscripts for publication:

- Authors' **affiliation** should be clearly stated, providing the name of centre, address for correspondence, phone and fax number and e-mail address.
- Original paper should be preceded by an **abstract** counting **200-250 words**, while a review paper and case report should have abstracts **150-200 words** long. Abstract of original paper should be structured, i.e. should be subdivided into the following sections: introduction, material and method, results and conclusions.
- The number of **key words** should not be less than 5. Key words should not be a repetition of the title. At best, use key words from the MeSH catalogue.
- **Original paper** should include the following sections: introduction, material and method, results, discussion, conclusions, references.
- **References** should be listed in the **order of appearance**.

Informacja dla autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „Ginekologia Onkologiczna” wyższą indeksację MNiSW i Index Copernicus, zwracamy się do Państwa o dopełnienie poniższych warunków podczas przygotowywania pracy do publikacji:

- Publikację należy opatrzyć **afiliacją** – z podaną nazwą ośrodka/ów, adresem do korespondencji, numerem telefonu, faksu, adresem e-mail.
- Praca oryginalna powinna być poprzedzona **streszczeniem** zawierającym **200-250 słów**, a poglądowa i kazuistyczna – **150-200 słów**. Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną: wstęp, materiał i metoda, wyniki, wnioski.
- Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż 5. Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu. Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.
- **Praca oryginalna** winna zawierać elementy: wstęp, materiał i metoda, wyniki, omówienie, wnioski, piśmiennictwo.
- **Piśmiennictwo** należy ułożyć w **kolejności cytowania**.