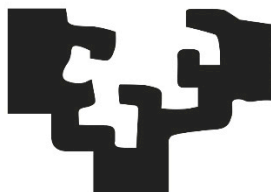


eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

## **DOKTOREGO TESIA**

# **GIZA PAPILOMA BIRUSAREN GENOTIPAKETA ZERBIXEAN ETA OROFARINGEKO INFEKZIOAREKIKO LOTURA**

**MARÍA SÁNCHEZ PASCUAL**

**Bilbo. 2021.**

## **ESKERRAK**

Nire zuzendariei, Daniel Andia eta Miren Basaras doktoreei, nigan jarri duten konfiantzagatik eta haiei esker ikasi dudan guztiagatik.

Amaia Bilbao doktoreari, nire zalantza estatistiko guztiak aztertu eta argitzeko izan duen pazientzia agortezinagatik.

Basurtoko Mikrobiologia Zerbitzuari, bereziki Carmen Nieto doktoreari, proiektu honi eskainitako denboragatik.

Basurtoko Ginekologia eta Obstetrizia Zerbitzuko kide guztiei, azterlan honetan parte hartzeagatik eta erakutsi didaten guztiagatik.

Doktorego tesi hau nire familia eta lagunei zor diet, beti nire ondoan egoteagatik eta lan hau egiten laguntzeagatik.



## LABURDUREN AURKIBIDEA

<b>AEB</b>	Ameriketako Estatu Batuak
<b>ACG</b>	Zelula glandularren atipia
<b>ACG-NOS</b>	Zalantzazko esanahia duen zelula glandularren atipia
<b>ADH</b>	<i>Alcohol deshidrogenasa</i>
<b>AEP</b>	<i>Asociación Española de Pediatría</i>
<b>AEPC</b>	<i>Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia</i>
<b>AJCC</b>	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
<b>ALDH</b>	<i>Aldehído deshidrogenasa</i>
<b>AIN</b>	<i>Anal Intraepithelial Neoplasia</i>
<b>AIS</b>	<i>Adenokartzinoma in situ</i>
<b>ASCCP</b>	<i>American Society for Colposcopy and Cervical Pathology</i>
<b>ASC-H</b>	Zelula ezkatatsu atipikoak, maila handiko lesioa baztertu ezin denean.
<b>ASCUS</b>	Esanahi ezezaguneko zelula ezkatatsu atipikoak
<b>BOE</b>	Estatuko Aldizkari Ofiziala
<b>CAV-AEP</b>	<i>Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría</i>
<b>CAP</b>	<i>College of American Pathologists</i>
<b>CEIC</b>	Ikerketa Klinikoetarako Batzorde Etikoa
<b>CIIC</b>	<i>Centro Internacional de Investigación sobre el Cáncer</i>
<b>CIN 1</b>	<i>Cervical Intraepithelial Neoplasm grade 1</i>
<b>CIN 2-3</b>	<i>Cervical Intraepithelial Neoplasm grade 2-3</i>
<b>CIN 2+</b>	<i>Cervical Intraepithelial Neoplasm grade 2 or more</i>
<b>CIN</b>	<i>Cervical Intraepithelial Neoplasm</i>
<b>CISNS</b>	<i>Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud</i>
<b>CMH II</b>	II motako histokonpatibilitate konplexu nagusia
<b>DIU</b>	<i>Dispositivo Intrauterino</i>
<b>DIU-Cu</b>	<i>Dispositivo Intrauterino de cobre</i>
<b>DNA</b>	<i>Desoxyribo Nucleic Acid</i>
<b>EAE</b>	Euskal Autonomi Erkidegoa
<b>EEB</b>	Epstein-Barr Birusa
<b>E geneak</b>	Adierazpen goiztiarreko geneak ( <i>early</i> )
<b>EGF</b>	<i>Factor de crecimiento epidérmico</i>
<b>erb-b</b>	<i>Receptor del factor de crecimiento epidérmico</i>
<b>ESI</b>	Erakunde Sanitario Integratua
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>



<b>GACVS</b>	<i>Global Advisory Committee on Vaccine</i>
<b>GIB</b>	Giza Immunoeskasiaren Birusa
<b>GPB</b>	Giza Papilomaren Birusa
<b>GPB-AH</b>	Arrisku Handiko Giza Papilomaren Birusa
<b>GPB-AT</b>	Arrisku Txikiko Giza Papilomaren Birusa
<b>G</b>	Genotipoa
<b>g</b>	Gramo
<b>HC</b>	<i>Hybrid Capture</i>
<b>HLA</b>	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
<b>HSB</b>	Herpes Sinple Birusa
<b>H-SIL</b>	Gradu altuko lesio intraepitelial ezkatatsua
<b>IARC</b>	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
<b>IC</b>	<i>Intervalo de Confianza</i>
<b>ICO</b>	<i>Institut Català d 'Oncologia</i>
<b>IFCPC</b>	<i>International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy</i>
<b>IFN</b>	<i>Interferon</i>
<b>IL</b>	<i>Interleuquina</i>
<b>IgM</b>	M Immunoglobulina
<b>LAST</b>	<i>Lower Anogenital Squamous Terminology</i>
<b>LCR</b>	<i>Long Control Region</i>
<b>L geneak</b>	Adierazpen berantiarreko geneak ( <i>late</i> )
<b>LLETZ</b>	<i>Large Loop Excision of the Transformation Zone</i>
<b>L-SIL</b>	Gradu txikiko lesio intraepitelial ezkatatsua
<b>MMMF</b>	Zuntz mineral artifizialak
<b>mg</b>	Miligramo
<b>MOE</b>	Munduko Osasun Erakundea
<b>NFkB</b>	<i>Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de células B activadas</i>
<b>ORF</b>	<i>Open Reading frame</i>
<b>ORL</b>	Otorrinolaringologia
<b>OZ</b>	Osasun Zentrua
<b>PERC</b>	Perkloroetileno
<b>PAIN</b>	<i>Perianal Intraepithelial Neoplasia</i>
<b>PAMPs</b>	Patogenoekin lotutako patroi molekularren hartzaileak
<b>PCR</b>	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
<b>PeIN</b>	<i>Penile Intraepithelial Neoplasia</i>

<b>PPGF</b>	<i>Platelet derived growth factor</i>
<b>pRB</b>	Erretinoblastomaren proteina
<b>PZU</b>	Patologia Zerbikalaren Unitatea
<b>RFLP</b>	<i>Polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción</i>
<b>RNA</b>	<i>Ribonucleic acid</i>
<b>RNA<sub>m</sub></b>	RNA mezularia
<b>SAS</b>	<i>Statistical Analysis Systems</i>
<b>SEGO</b>	<i>Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia</i>
<b>SIL-BG</b>	Gradu txikiko lesio intraepitelial ezkatatsua
<b>SIL-AG</b>	Gradu altuko lesio intraepitelial ezkatatsua
<b>TNF</b>	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
<b>TNM</b>	<i>Estadificación de tumores, ganglios y metástasis</i>
<b>Th 1</b>	<i>Linfocitos T helper 1</i>
<b>Th 2</b>	<i>Linfocitos T helper 2</i>
<b>UTM</b>	<i>Universal Transport Medium</i>
<b>VaIN</b>	<i>Vaginal intraepithelial neoplasia</i>
<b>VIN</b>	<i>Vulvar Intraepithelial Neoplasia</i>
<b>VLP</b>	<i>Virus Like Particles</i>
<b>ZT</b>	<i>Zona de Transformación</i>

# IRUDIEN AURKIBIDEA

1. **irudia.** Umetoki-lepoko minbiziaren munduko intzidentzia.
2. **irudia.** Minbiziaren intzidentzia eta heriotza-tasa Espainian (0-74 urte).
3. **irudia.** GPBaren egitura.
4. **irudia.** GPB-16 genomaren antolamenduaren irudikapen eskematikoa.
5. **irudia.** GPBaren erreplikazio-zikloa.
6. **irudia.** GPBaren zuhaitz filogenetikoa.
7. **irudia.** GPBaren prebalentziaren determinatzaileak.
8. **irudia.** GPBarekin erlazioa duten minbizien portzentaia.
9. **irudia.** GPBak zerbixean eragindako infekzioaren eta lesioen irudikapen eskematikoa.
10. **irudia.** GPBaren ondoriozko minbizia; G16 eta G18ari egotz dakioken minbizi portzentaia.
11. **irudia.** Minbizi arriskua hainbat kokalekutan, genotipo biralen arabera.
12. **irudia.** 30-65 urte bitarteko pazienteen GPB frogen konparaketa.
13. **irudia.** Zitologiaren emaitzaren arabera maneia.
14. **irudia.** GPB frogaren emaitzaren arabera maneia.
15. **irudia.** CIN 1 maneia, aurretiko alterazio arinekin.
16. **irudia.** CIN 1 maneia, aurretiko alterazio zitologiko larriekin.
17. **irudia.** CIN 2-3 maneia.
18. **irudia.** GPBaren ahoko infekzioaren historia naturala. Infekzioa ekiditeko baliabideak.
19. **irudia.** GPBaren prozesu onkogenikoa orofaringean.
20. **irudia.** Orofaringeko lagina hartzeko prozedura.
21. **irudia.** Exozerbixeko biopsiak egiteko Schumacher pintza.
22. **irudia.** Aztertutako biztanleriaren egoera tabako-ohituraren aurrekariari dagokionez.
23. **irudia.** Aztertutako biztanleriaren egoera kolposkopiaren indikazioari dagokionez.
24. **irudia.** Aztertutako biztanleriaren egoera GPBaren aurkako txertaketari dagokionez.
25. **irudia.** Aztertutako biztanleriaren egoera bikote egonkorraren aurrekariari dagokionez.
26. **irudia.** Aztertutako biztanleriaren egoera antisorgailuaren aurrekariari dagokionez.
27. **irudia.** Aztertutako biztanleriaren egoera seme-alabei dagokionean.
28. **irudia.** Aztertutako biztanleriaren egoera aho bidezko sexu harremani dagokionez.
29. **irudia.** Arrisku handiko GPBaren genotipoen banaketa zerbixean.
30. **irudia.** GPBak eragindako infekzio anizkoitza zerbixean.
31. **irudia.** Alpha espeziaren arabera infekzioa zerbixean.
32. **irudia.** Alpha generoko espezieen koinfekzioa.
33. **irudia.** Zerbixeko emaitza histologikoak aztertutako populazioan.

- 34. irudia.** GPB genotipoen araberako minbizi arriskua kokapen desberdinetan.
- 35. irudia.** Txerto nonabalenteko genotipoekin erlazonaturiko gaixotasuna Europan.
- 36. irudia.** Zerbixeko minbiziaren inzidentzia vs gizonen orofaringeko minbizi inzidentzia.
- 37. irudia.** Txertaketa egoeraren araberako GPBaren prebalentzia orofaringean.

## TAULEN AURKIBIDEA

1. **taula.** GPB proteinen funtzioa.
2. **taula.** GPBen sailkapena, arrisku onkogenikoaren eta lotutako gaixotasunen arabera (CIIC).
3. **taula.** GPBaren aurkako hiru txerto profilaktikoen ezaugarri nagusiak.
4. **taula.** Lesio histologikoen sailkapena urteetan zehar.
5. **taula.** Espainian umetoki-lepoko minbizia bahetzeko gomendioak.
6. **taula.** IFPCk proposatutako zerbixaren kolposkopiaren sailkapen berria.
7. **taula.** Buruko eta lepoko minbizia duten pazieenten ezberdintasun nagusiak.
8. **taula.** Laginean aztertutako aldagaiak.
9. **taula.** Arrisku handiko genotipo biralen banaketa zerbixean.
10. **taula.** GPB-AH genotipoen banaketa *Alpha* generoko espezieetan.
11. **taula.** Zerbixeko emaitza histologikoak aztertutako populazioan.
12. **taula.** 16 genotipoaren araberako ezaugarriak.
13. **taula.** 18 genotipoaren araberako ezaugarriak.
14. **taula.** 31 genotipoaren infekzioaren araberako ezaugarriak.
15. **taula.** 33 genotipoaren infekzioaren araberako ezaugarriak.
16. **taula.** 45 genotipoaren infekzioaren araberako ezaugarriak.
17. **taula.** 52 genotipoaren infekzioaren araberako ezaugarriak.
18. **taula.** 66 genotipoaren infekzioaren araberako ezaugarriak.
19. **taula.** 68 genotipoaren infekzioaren araberako ezaugarriak.
20. **taula.** *Alpha 5* infekzioarekin lotutako aldagaiak.
21. **taula.** *Alpha 6* infekzioarekin lotutako aldagaiak.
22. **taula.** *Alpha 7* infekzioarekin lotutako aldagaiak.
23. **taula.** *Alpha 9* infekzioarekin lotutako aldagaiak.
24. **taula.** G16 infekzioarekin lotutako aldaketa histologikoak.
25. **taula.** G33 infekzioarekin lotutako aldaketa histologikoak.
26. **taula.** G68 infekzioarekin lotutako aldaketa histologikoak.
27. **taula.** *Alpha* espeziearen infekzioaren araberako aldaketa histologikoak.
28. **taula.** Orofaringeko GPB infekzioaren araberako pazienteen analisisa.
29. **taula.** Orofaringeko infekzioaren eta zerbixeko genotipoen infekzioaren arteko lotura.
30. **taula.** Orofaringeko infekzioaren eta zerbixeko GPB infekzio anizkoitzaren arteko lotura.
31. **taula.** Orofaringeko infekzioaren eta zerbixeko *Alpha* espeziearen arteko lotura.
32. **taula.** Orofaringeko infekzioaren eta zerbixeko *Alpha* espezieen koinfekzioaren arteko lotura.
33. **taula.** Orofaringeko infekzioaren eta zerbixeko biopsiaren arteko lotura.

## LABURPENA

Urteetan zehar giza papilomaren birusak (GPB) umetoki-lepoko minbiziarekin eta haren lesio preneoplasikoekin duen lotura aztertu da. Halaber, GPBaren eragina beste kokapen batzuetan ere ezaguna da, hala nola baginan, bulban, zakilean eta uzkiean. Azken urteetan, birus honek orofaringeko minbizian duen papera geroz eta gehiago aztertzen ari da. Horrela, birusak aho-barrunbean duen prebalentzia eta kartzinogenesisian inplikaturako beste aldagai batzuk ezagutzeko minbizi orofaringeoaren agerpenean erabakigarria dela dirudi. Azterlan honetan, GPBak zerbixean duen eraginaren eta birus horrek orofaringean duen presentziaren arteko lotura aztertu da.

GPBaren infekzioa denboran zehar mantentzea umetoki-lepoko minbizia garatzeko arrisku-faktore garrantzitsua da. Birusak irauteko arriskuan hainbat faktorek eragiten dute, horien artean isolaturako GPBaren genotipoa erabakigarria izanik. Lan honetan, genotipo bakoitzak gure ingurunean duen prebalentzia aztertu da, baita genotiporik onkologikoenak zeintzuk diren zehaztu dugularik, genotipo bakoitzaren infekzioaren ostean azaldutako lesio intraepitelialen tasan oinarrituta. Datu horiek umetoki-lepoko kartzinogenesiarekin zerikusia duten beste aldagai batzuekin erlazionatu dira: erretzeko-ohitura, erabilitako antisorgailua, seme-alaba kopurua, sexu-portaera, koinfekzioa eta GPBaren aurkako txertoa, besteak beste.



# EDUKIAREN AURKIBIDEA

<b>SARRERA</b> .....	<b>1</b>
<b>1. OROKORTASUNAK</b> .....	<b>3</b>
<b>2. GPBaren EZAUGARRIAK</b> .....	<b>5</b>
2.1. GPBaren historia .....	5
2.2. Genoma birala .....	5
2.3. Erreplikazio zikloa .....	7
2.4. GPBaren sailkapena .....	9
<b>3. GPBak ERAGINDAKO INFEKZIOA</b> .....	<b>12</b>
3.1. GPBak erangidako gaixotasuna .....	12
3.2. Historia naturala .....	14
3.3. Erantzun immunea .....	15
3.4. Onkogenesi prozesua .....	15
3.5. Zerbixaren kartzinogenesisian eragiten duten aldagaiak.....	16
<b>4. ZERBIXEKO MINBIZIAREN PREBENTZIOA</b> .....	<b>20</b>
4.1. Txertaketa.....	20
4.1.1. Txertoen ezaugarriak.....	20
4.1.2. Txertaketa immunitatea .....	21
4.1.3. Eraginkortasuna .....	22
4.1.4. Segurtasuna.....	24
4.1.5. Indikazioa eta posologia .....	24
4.1.6. Egutegitik kanpoko txertaketa .....	25
4.2. Zerbix minbiziaren aurkako baheketa .....	28
4.2.1. Baheketa eredua .....	28
4.2.2. Baheketa proba .....	29
4.3. Baheketa estrategia Espainian.....	35
4.4. Baheketa estrategia EAEn.....	37
<b>5. DIAGNOSTIKOA</b> .....	<b>40</b>
<b>6. ZERBIXEKO ALDAKETA HISTOLOGIKOAK</b> .....	<b>42</b>
6.1. Lesio preneoplasikoen terminologia .....	42
6.2. Umetoki-lepoko lesio histologikoen maneia .....	43
6.2.1. CIN 1 maneia.....	43
6.2.2. CIN 2-3 maneia .....	44
6.3. Lesio preneoplasikoen tratamendua .....	45
6.3.1. Eszisio bidezko tratamenduak .....	45
6.3.2. Tratamendu suntsitzaileak .....	46
6.3.3. Histerektomia .....	47
<b>7. BURUKO ETA LEPOKO MINBIZIA</b> .....	<b>47</b>
7.1. Epidemiologia .....	47
7.2. Arrisku faktoreak.....	48
7.3. GPBari lotutako buruko eta lepoko minbizia .....	50



7.3.1. Historia naturala eta onkogenesi-prozesua .....	50
7.3.2. Epidemiologia .....	52
7.3.3. Prebentzioa .....	53
7.3.4. Estadifikazioa .....	54
7.3.5. Aurkezpen klinikoa .....	54
7.3.6. Tratamendua.....	55
<b>HELBURUAK.....</b>	<b>57</b>
<b>1. HELBURU NAGUSIA .....</b>	<b>59</b>
<b>2. BIGARREN MAILAKO HELBURUAK .....</b>	<b>59</b>
<b>PAZIENTEAK ETA EGITURAKETA .....</b>	<b>61</b>
<b>1. GOGOETA ETIKOAK.....</b>	<b>63</b>
<b>2. IKERLAN TALDEA .....</b>	<b>63</b>
2.1. Parte hartzeko irizpideak.....	64
2.2. Baztertzeko irizpideak.....	64
<b>3. PARTAIDEEN AZTERKETA .....</b>	<b>65</b>
3.1. Aztertutako aldagaiak.....	65
3.1.1. Identifikazio aldagaiak.....	65
3.1.2. Aldagai pertsonalak.....	65
3.2. Miaketa .....	66
3.2.1. Hartutako laginak .....	66
3.2.2. GPBaren azterketa.....	67
3.2.3. Kolposkopia.....	67
<b>4. LAGINEN AZTERKETA.....</b>	<b>68</b>
4.1. Isolatutako infekzioen maneia.....	68
4.2. GPBaren azterketa.....	69
4.3. Umetoki-lepoko biopsiak.....	71
<b>5. EMAITZEN ANALISI ESTADISTIKOA.....</b>	<b>72</b>
<b>EMAITZAK.....</b>	<b>73</b>
<b>1. LAGINAREN DESKRIBAPENA .....</b>	<b>75</b>
1.1. Aztertutako emakumearen profila .....	75
1.2. GPBaren azterketa umetoki-lepoan .....	81
1.3. GPBaren azterketa aho barrubean.....	85
1.4. Umetoki-lepoko emaitza histologikoak.....	86
<b>2. GPBaren GENOTIPOAK UMETOKI-LEPOAN.....</b>	<b>86</b>
2.1. Genotipo biralaren araberako pazientearen profila.....	86
2.2. <i>Alpha</i> espeziearen araberako pazientearen profila .....	99
2.3. Genotipo biralaren araberako zerbixeko biopsia .....	103

2.4. <i>Alpha</i> espeziearen araberako zerbixeko biopsia .....	105
<b>3. GPBaren GENOTIPOAK OROFARINGEAN .....</b>	<b>106</b>
3.1. Aho infekzioaren araberako emakumearen profila .....	106
3.2. Orofaringeko infekzioaren eta beste aldagai batzuen arteko lotura .....	107
<b>EZTABAIDA .....</b>	<b>111</b>
<b>1. GPBaren PREBALENTZIA .....</b>	<b>113</b>
1.1. GPBaren genotipoen prebalentzia .....	113
1.2. <i>Alpha</i> generoko espezieen prebalentzia .....	115
<b>2. GPBaren ONDORIOZKO GAIXOTASUNA .....</b>	<b>116</b>
<b>3. GPB GENOTIPOEN ERABILERA .....</b>	<b>119</b>
<b>4. GPBarekin LOTUTAKO ALDAGAIK .....</b>	<b>120</b>
4.1. Tabako ohitura .....	120
4.2. Seme-alaba kopurua .....	121
4.3. Antisorgailuak .....	121
4.4. Txertaketa .....	122
4.5. Sexu-ohiturak .....	122
<b>5. GPB BIDEZKO OROFARINGEKO INFEKZIOA .....</b>	<b>123</b>
<b>6. TXERTOAREN ABANTAILAK ZERBIXETIK KANPO .....</b>	<b>126</b>
6.1. Ekidin daitekeen GPB gaixotasuna .....	126
6.2. Txertoa GPB aho infekzioan .....	127
6.3. Txertoa gizonezkoetan .....	129
<b>ONDORIOAK .....</b>	<b>131</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>135</b>
<b>ERANSKINAK .....</b>	<b>155</b>



**SARRERA**

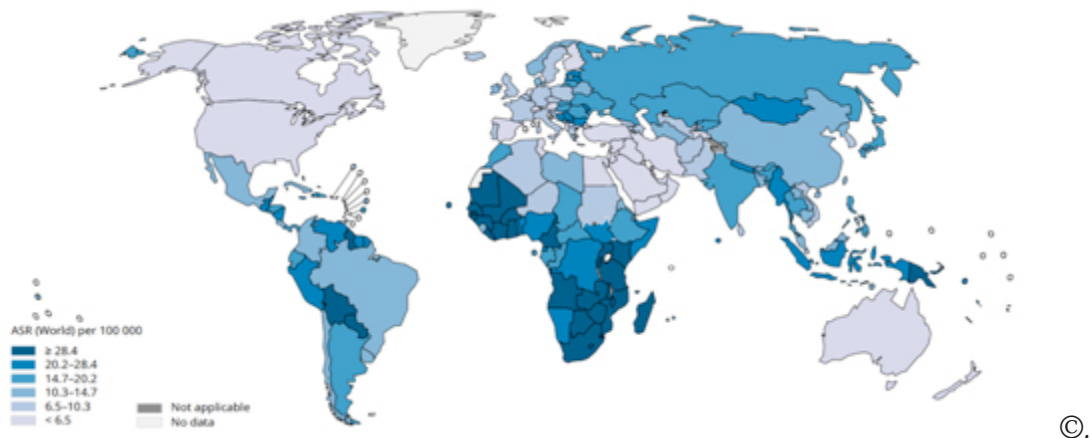
---



## 1. OROKORTASUNAK

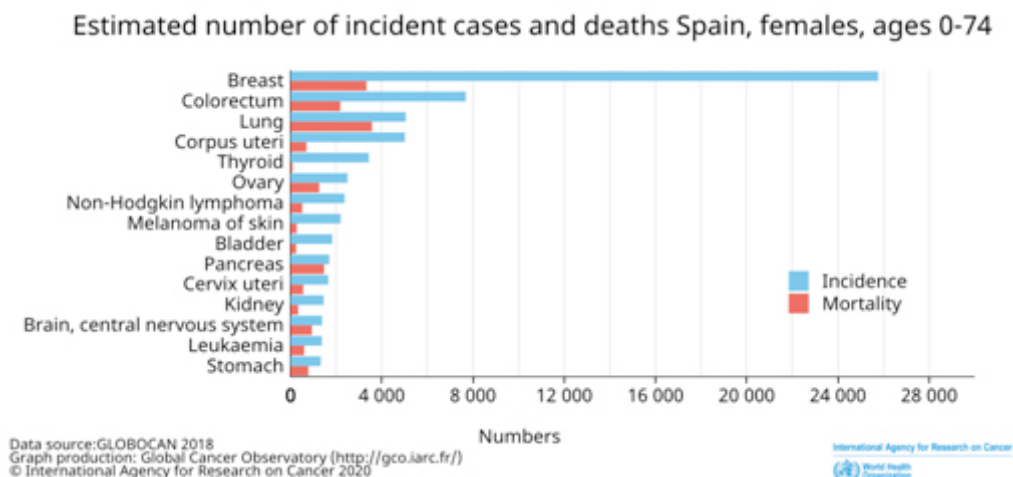
Urtero munduan umetoki-lepoko minbizia 18 milioi emakumek baino gehiagok sufritzen dute, munduko laugarren minbizi ohikoena delarik. Datuen arabera, 2018an 570.000 umetoki-lepoko minbizi kasu berri ezagutu ziren, hau da, emakumeen minbizien %6,6a. Zerbixeko minbizia, bularreko, ondesteko eta biriketako minbiziarekin batera, emakumeen minbizi kasu guztien %51a suposatzen dute. 2018an, minbizi honek 311.365 heriotza eragin zituen, beraz umetoki-lepoko minbizia munduko emakumeen artean hilkortasun gehien eragiten duen laugarren minbizia da.

Minbizi honen prebalentzia asko aldatzen da eremu batetik bestera, eta handiagoa da Hego Amerikan, Afrikan eta Asiako ekialdean. Datuen arabera, heriotzen %85-90a garapen bidean dauden herrialdeetan gertatzen da, eta heriotza-tasa 18 aldiz handiagoa da diru-sarrera txikiko edo ertaineko herrialdeetan herrialde aberatsetan baino [1].



1. irudia. *Umetoki-lepoko minbiziaren munduko intzidentzia*. Iturria: Globocan 2018. International Agency for Research on Cancer, 2020.

Espanian, umetoki-lepoko minbizia 11. neoplasia ohikoena da emakumeetan, 2018an 1.656 kasu berri egon zirelarik, 10,8 kasu/100.000 emakume/urte intzidentziarekin eta 3,6 kasu/100.000 emakume/urte hilkortasunarekin [1].



2. irudia. Minbiziaren intzidentzia eta heriotza-tasa Espainian (0-74 urte). Iturria: Globocan 2018. International Agency for Research on Cancer, 2020.

Herialde garatuen eta garapen-bidean daudenen artean umetoki-lepoko minbiziaren intzidentzian eta hilkortasunean dagoen aldea, neurri batean, munduan dauden minbizi honen aurkako baheketa estrategien islada da. Zerbixeko zitologiaren bidezko screeningak, modu egoki eta iraunkorrean, umetoki-lepoko minbiziaren intzidentzia eta hilkortasuna % 80-90eraino murriztea lortu du [2].

Giza Papilomaren Birusa (GPB) umetoki-lepoko neoplasien eta horien lesio aitzindarien eragilea dela frogatuta dago. Orain arte, GPBaren 150 mota baino gehiago identifikatu dira. Horietatik 40 genotipo inguruk umetoki-lepoko epitelioa infektatzen dute, eta horietako 12 kantzerigeno gisa sailkatzen ditu Minbiziari buruzko Nazioarteko Ikerketa Zentroak (CIIC). Arrisku handiko bi genotipok (16 eta 18), zerbixeko minbizien %70etik gora eragiten dituzte, eta gainerako 10 motak, gainerako %25-35aren erantzuleak dira [3].

GPBa larruazala edo mukosak ukituz transmititzen da, sexu harremanen bitartez. Izan ere, infekzio hau mundu mailan ohikoena den sexu-transmisiozko infekzioa da [4].

GPBa, zerbixeko minbizi ia guztien erantzule izateaz gain (%99), minbizi anogenitalen zati garrantzitsu baten erantzule ere bada (bulban %40, baginan %70, zakilean %50 eta uzkiean %85), baita buruko eta lepoko neoplasien %38en eragilea ere [5] [6] [7].

## 2. GPBaren EZAUGARRIAK

### 2.1. GPBaren historia

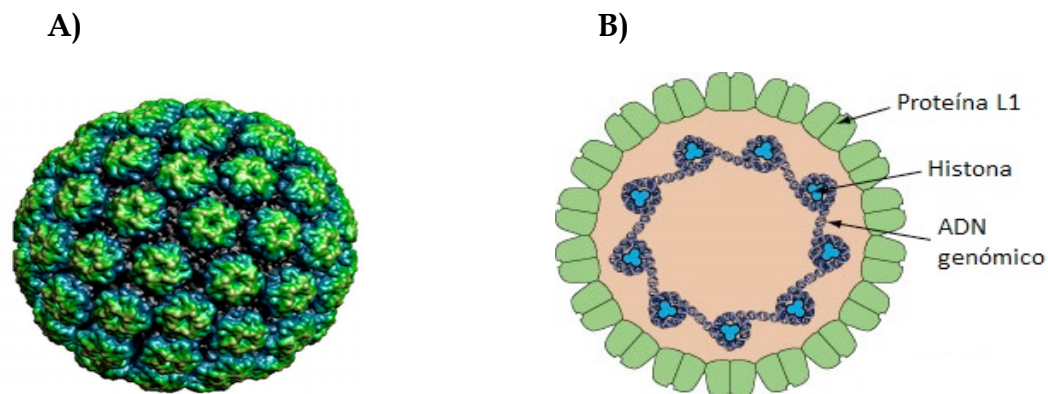
1907an, GPBaren aurkikuntza deskribatu zen, animalia ornodun espezie batzuetan azaleko garatxoak agertzearekin lotuta. 1933an, Shope eta Hurstek larruazaleko lehen arrisku handiko GPBa deskribatu zuten, isats zuriko basau-txi moduko batean. Ikerketa berean papilomaren partikula biralak keratinozito berezien nukleoetan bakarrik zeudela deskribatu zen, eta GPBaren erreplikazioa zelula epitelial ezkatatsuen bereizketa-prozesuarekin estuki lotuta zegoela ondorioztatu zen [8].

1975ean Harald-zur Hausenek GPB eta zerbixeko minbiziaren arteko harremana proposatu zuen, 2008an Nobel Saria jaso. Hortik aurrera, onkogenikoak izan zitezkeen genotipo biralak identifikatu ziren, eta birusarekin lotutako patologiak ezagutu ziren. Orduetik, 200 GPB mota baino gehiago identifikatu dira [9].

Umetoki-lepoko prebentzioari dagokionez, 90eko hamarkadan GPBaren aurkako txertoak garatzen hasi ziren, baina FDAk (*Food and Drug Administration*) 2006. urtera arte ez zituen onartu. Detekzio goiztiarrerako programari dagokionez, 2012. urtera arte ez zen GPBaren proba balioztatu [10].

### 2.2. Genoma birala

GPBa birus txiki bat da, 8.000 base pare dituen DNA zirkular kate bikoitz batez osatua dagoena, kapside ikosaedriko batez estalia [11] (3. irudia).



3. irudia. *GPBaren egitura*. A) Birioi baten hiru dimentsioko berreraikuntza. B) GPBaren kapsidearen eskema, non L1 kapsidearen proteina nagusia eta histona zelularrekin paketatutako genoma birala behatzen diren. Iturria: Santos-López G *et al.* Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2015.

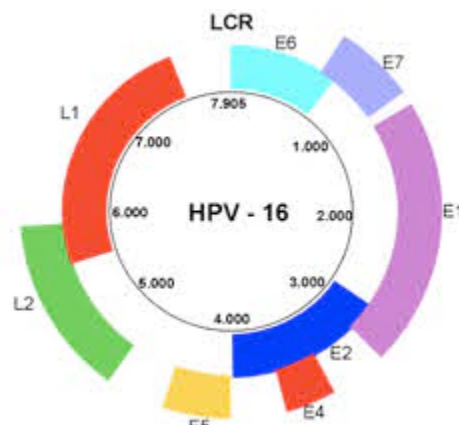


*Papillomaviridae* familiak birus talde heterogeneo bat hartzen duen arren, birus guztiek genomaren antolaketa bera partekatzen dute, bi Irakurketa Marko Ireki edo ORF (*Open Reading Frames*) (1. taula) eta LCR (*Long Control Region*) izeneko kontrol ez kodetzaileko eskualde batean egituratua dagoena [12].

Adierazpen goiztiarreko geneak (ORF. E1-E7): ziklo biralaren hasieran adierazten dira eta birusa erreplikatu eta mantentzeko egiturazkoak ez diren proteinak kodetzen dituzte.

Adierazpen berantiarreko geneak (ORF. L1-L2): ziklo biralaren amaieran adierazten dira eta kapside birala osatzen duten egiturazko proteinak kodetzen dituzte.

Kontrol eskualdea - ez kodetzailea (LCR): E6 eta E7 geneen adierazpen genikoa eta partikula biralen mihiztadura kontrolatzen du [13] [14].



**4. irudia.** *GPB-16* genomaren antolamenduaren irudikapen eskematikoa. E1etik E7ra: transkripzio goiztiarreko geneak. L1-L2: transkripzio berantiarreko geneak. LCR: kontrol-eskualdea. Iturria: [www.nih.gov/National Institutes of Health](http://www.nih.gov/National%20Institutes%20of%20Health).

**1. taula: GPB proteinen funtzioa.** Iturria: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic risk to Humans. Human papillomaviruses.

ORF	Proteina biralen funtzioa
E1	DNA biralaren erreplikazioaren modulatzailea.
E2	Transkripzio genetiko biralaren kudeatzailea.
E3	Ezezaguna.
E4	Zelula ezkatatsuen zitokeratina desagitea, mihizadura birala eta askatzea erraztuz
E5	Zelulen ugalketa eta hazkunde-faktoreen hartzaileak aktibatzea. Apoptosi zelularren inhibizioa [15].
E6	DNA sintesia. P53ri lotutako ugaltzea eta eraldaketa zelularra.
E7	Proliferazio zelularra eta transkripzioa pRb geneari lotuta, zelula S fasean sartzea eragotziz [16] [17].
L1	Kapsideko proteina nagusia
L2	Kapsideko proteina txikia

E6 eta E7 proteinak asko aztertu dira, eta badakigu ziklo zelularra aktibatuz sinergikoki jarduten dutela, kutsatutako zelulei ugaltzeko gaitasuna eta efektu antiapoptotikoa emanaz eta onkogenesia erraztuz. Horrela, E6 proteinak tumoreak ezabatzen dituen p53 proteinaren degradazioa eragiten du, E7 proteinak pRBarekin egiten duen bitartean. p53aren gaineko eragina arrisku handiko eta txikiko Giza Papilomaren Birusak sailkatzeko erabili da (GPB-AH eta GPB-AT). Izan ere, lehenengok p53aren aurkako E6 proteina oso aktiboa duten bitartean, arrisku txikiko birusen E6 proteinak p53arekiko kidetasun txikiagoa du [18] [19] [20].

### 2.3. Erreplikazio zikloa

GPBaren xede-zelulak epidermisaren geruza basaleko keratinozitoak dira, eta zerbixaren eraldaketa eremua (ZT) kokaleku sentikorrena da.

GPBaren erreplikazio zikloa zelula epitelialaren bereizketa mailak markatzen du [21] [22]. Infekzioa epitelioaren zelula basaletan birioiak endozitosiagatik sartzean hasten da, ziurrenik epitelioaren urradura txiki batengatik. Geruza basaleko zeluletan sartu ondoren, bi infekzio mota sor daitezke: latentea edo produktiboa.

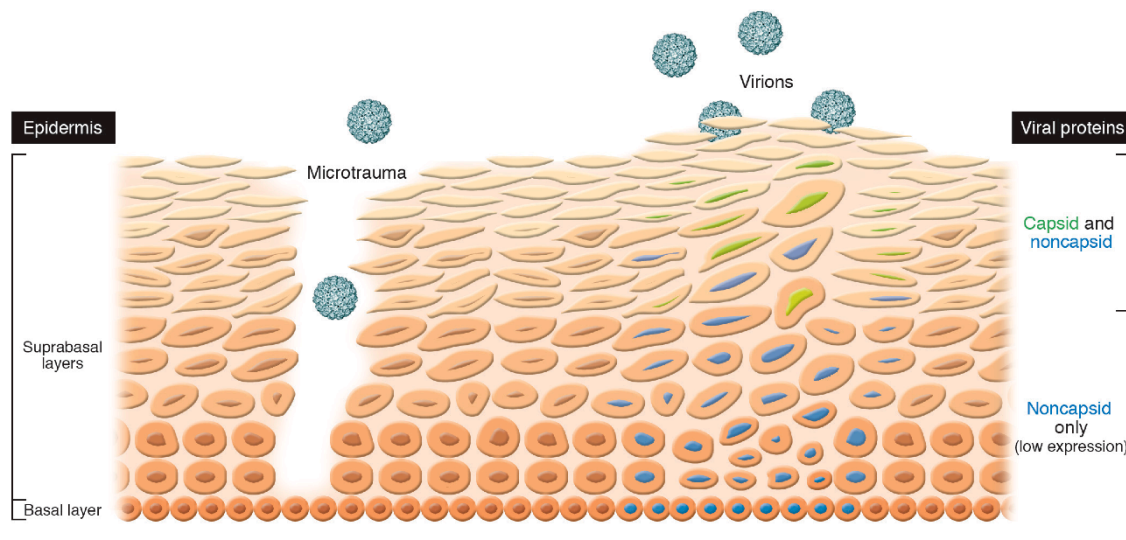
Infekzio latentean, GPBaren genoma modu zirkularrean eta askean zelula basalen barruan mantentzen da, erreplikatu gabe eta efektu zitopatikorik sortu gabe. Infekzio produktiboan, genoma birikoaren integrazioa gertatzen da, eta

genoma hori DNA zelularren erreplikazioarekin batera biderkatu egiten da, zelula epitelialen ugaltzeko ahalmena aprobetxatuz. Ostalariaren immunologia-baldintzek eta haren joera genetikoak genoma birikoa integratzen lagun dezakete, bai eta infekzio produktiboa ere. Fenomeno honek epitelioaren eraldaketa neoplasikoaren mekanismoak eragingo lituzke.

DNA birikoa nukleo zelularra iristen denean, bere erreplikazioa eta adierazpena kontrolatzen duten E geneak (*early*) adierazten hasten dira. Bitartean, zelula epiteliala mitosiaz bereizten eta zatitzen doa, epiteliotik kanporago dauden zelulak sortuz. Zelula infektatua kanpoko geruzetara iristen denean, eta, beraz, desberdintasun mailarik handienera iristen denean, kapside biralaren egiturazko proteinak kodetzen dituzten L eskualdeko (*late*) geneak aktibatzen dira. Behin kapsidearen L1 eta L2 proteinak sintetizatuta, birioien mihiztadura, nukleo zelularren haustura eta birus helduen askapena gertatzen dira. Birioi-mihiztadura kanpoko zeluletan gertatzen da, epitelioaren oinarrizko mintzetik eta, beraz, odol-hodietatik urrun. Horrek azalduko luke birus horien aurka sortzen den erantzun immune eskasa, eta horrek infekzioak eta, beraz, kartzinogenesiak irautea errazten du [23].

Gradu txikiko lesio intraepitelialetan (CIN 1), genoma birala ez da ostalariaren zelulen DNAn txertatzen. Epitelioaren gainazalean, adierazpen berantiarreko gene biralek (L1 eta L2) kapside proteikoa sintetizatzen dute eta zitoplasma zelularrean metatzen diren birio ugari mihiztatzen dira, zelulei koiloizitoen itxura bereizgarria emanez [24].

Gradu altuko lesio intraepitelialetan (CIN 2-3) eta minbizi inbaditzaileetan, orokorrean DNA birikoa ostalariaren zelula epitelialen genomatik integratzen da. Integrazio horren ondorioz, zelulen ugalketa eta GPBaren eragin kartzinogenikoa estimulatzen dira [25] [26]. Horrela, eraldaketa zelularra hasiko litzateke, epitelioaren heltze eta egituraketa aldatuz, zelula aneuploideez osatutako geruza basalaren antzeko bat osatuz. Lesio horietan, birusek ez dute beren bizi-zikloa osatzen, beraz ez da kapsidea osatzen eta ez da birioi osorik agertzen.



5. irudia. GPBaren erreplikazio zikloa. Iturria: R. Douglas *et al.* Prophylactic human papillomavirus vaccines. *Journal of Clinical Investigation*, 2006.

## 2.4. GPBaren sailkapena

Giza Papilomaren Birusak *Papillomaviridae* familiakoak dira eta genero, espezie eta mota ezberdinetan sailkatzen dira, genomaren homologia graduen arabera [27]. GPB desberdinak 5 generotan sailkatuta daude: *Alpha*-GPB, *Gamma*-GPB, *Beta*-GPB, *Mu*-GPB eta *Nu*-GPB. *Alpha*-papilomavirus generoa nabarmentzen da, non bide genitala kutsatzen duten GPB mukosotropiko gehienak dauden [28].

Orain arte, 200 GPB mota baino gehiago identifikatu dira, eta horietatik 170 erabat sekuentziatu dira [29]. Mota hauen sailkapena E6, E7 eta L1 proteinen eskualde kodifikatzaileen DNA sekuentzien homologian oinarritzen da, mota, azpimota edo aldaeretan sailkatuz [30]. Mota ezberdinek %90etik beherako homologia dute eskualde hauetako sekuentzietan. *Azpimotek*, genotipo baten barruan, %90-98ko homologia dute, eta *aldaerek*, azpimota baten barruan, %98tik gorako homologia [31].

Gizakiak infektatzen dituzten GPBaren genotipoak haien arrisku onkogenikoaren arabera sailkatzen dira [32]. Minbiziari buruzko Nazioarteko Ikerketa Zentroaren (CIIC) azken sailkapenak gizakia infektatzen duten GPBaren genotipoak 4 taldetan banatzen ditu (2. taula): *high risk*, *low-risk*, *probable carcinogenic* eta *possible carcinogenic*.

**2. taula.** GPBen sailkapena, arrisku onkogenikoaren eta lotutako gaixotasunen arabera, Minbiziari buruzko Nazioarteko Ikerketa Zentroaren (CIIC) arabera. Iturria: S. de Sanjosé et al. The natural history of human papillomavirus infection. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, 2018.

Human papillomavirus	Genotypes	Associated disease
High risk or oncogenic	HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Cervical, anal, vaginal, vulvar, penile, and oropharyngeal cancer and associated precursor lesions
Low-risk types	HPV 6, 11	Genital warts, recurrent respiratory papillomatosis
Probable carcinogenic	HPV 68	Cervical cancer
Possible carcinogenic	HPV 5, 8	Squamous cell carcinoma of the skin in patients affected by epidermodysplasia verruciformis
Possible carcinogenic	HPV 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, and 97	Uncertain

Arrisku txikiko GPBak garatxo genitalen eta gradu baxuko lesio ezkatatsuen eragileak dira, eta ez ohi dira onkogenikoak izaten [33]. 6 eta 11 genotipoak dira talde honetako nabarmenenak, kondiloma genitalen %90en erantzule baitira [34] [35].

Arrisku handiko GPBak (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 eta 59), baita arrisku handikoak izan daitezkeenak ere, zerbixeko lesio aitzindarien eta umetoki-lepoko minbiziaren erantzuletzat hartzen dira [36] [37] [38]. Arrisku handiko 16 eta 18 genotipoek lesio zerbikal inbaditzaileen %70a eragiten dituzte, eta gainerako genotipoak beste lesioen erantzuleak dira (%25-35).

GPBaren aldaerei dagokienez, genotipo bakoitzerako kopuru mugatua dago, eta aldaera horiek gehieneko dibergentzia bat dute urte askotan harremanik izan gabe eboluzionatu duten talde etnikoen artean. GPBaren aldaerak biologian eta etiologian bereizten dira [39].

16 eta 18 genotipoen aldaera intratipikoak L1, E6 eta E2 geneen sekuentzien heterogeneotasunean oinarrituta deskribatu dira. 2013. urtera arte, genotipo horien aldaera intratipikoak 5 adar filogenetiko handitan sailkatzen ziren: *Europakoa (E)*, *Asiakoa (As)*, *Asia-Amerikakoa (AA)*, *Afrikakoa 1 (AF-1)* eta *Afrikakoa 2 (AF-2)*. Aldaera hauek etnia eta kokapen geografikoaren arabera sailkatzen dira [40]. *Asiako aldaera* Asiako hego-ekialdean dago batez ere, *Asia-Amerikako aldaera* Erdialdeko Amerikan eta Hego Amerikan, *Afrikako aldaerak* Afrikan daude eta *Europako aldaerak* eskualde guztietan, Afrikan izan ezik [41] [42] [43].

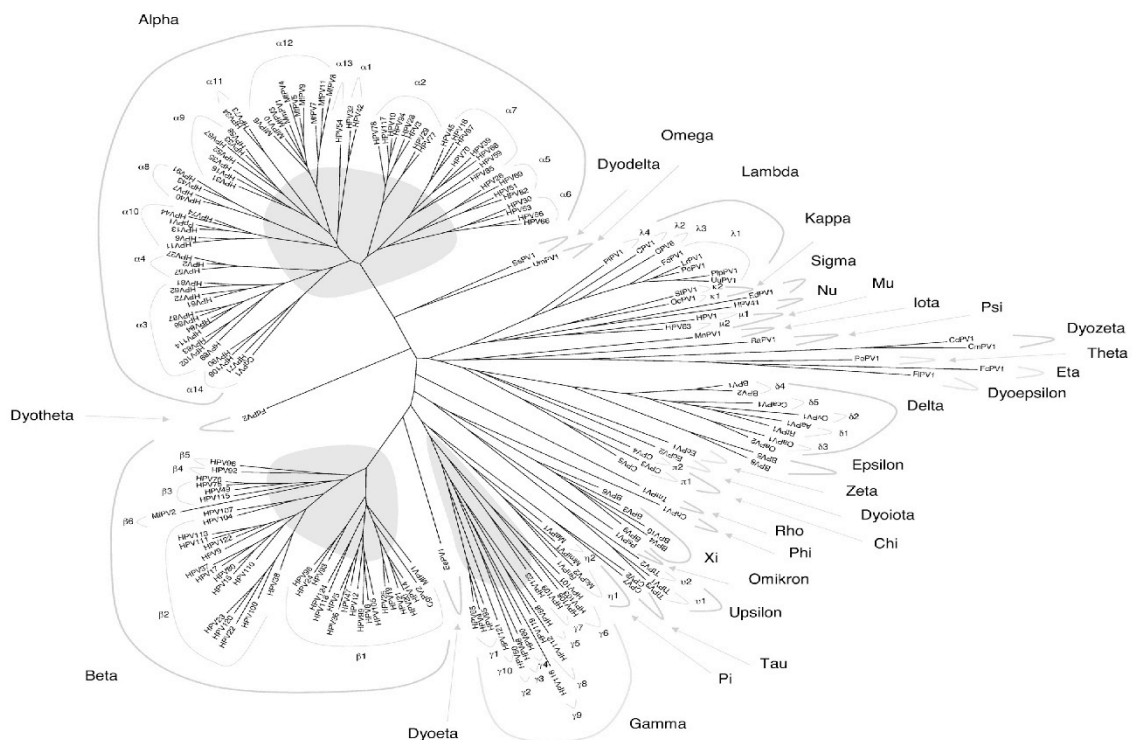
Hala ere, 2013az geroztik, aldatu egin da 16 eta 18 genotipoen aldaera intratipikoen sailkapena. 16 genotipoari dagokionez, 4 leinutan sailkatzen da: *A leinua*, aurreko sailkapenaren Europako eta Asiako aldaerekin bat datorrena; *B leinua*, lehen Afrikakoa 1 bezala ezagutzen zen aldaerarekin bat datorrena; *C leinua*, aurreko Afrikakoa 2 aldaera hartzen duena; eta *D leinua*, bere homologoa Asia-Amerikar aldaeran duena. Bestalde, 18 genotipoa 3 leinutan sailkatzen da

gaur egun: *A leinua*, Europa eta Asia-Amerikar aldaerekin bat datorrena, eta *B eta D leinuak*, Afrikakoa 1 eta Afrikakoa 2 aldaerak biltzen dituztenak.

Garrantzi medikoa duten papilomabirusen nomenklatura errazteko, hauek izendatzeko beste modu bat sortu da. Minbiziarekin erlazionatuta dauden papilomabirus guztiak *Alphapapillomavirus* generoan kokatzen dira. Zuhaitz filogenetiko bat osatzean, birusak adarretan multzokatuta geratzen dira, eta espezie bezala izendatu beharrean, 1etik 14ra doazen taldeetan antolatu daitezke, alfa 1 edo A1-etik hasita, alfa 14 edo A14 bitartean [29] [44].

CIICK arrisku onkogeniko handikotzat sailkatutako hamabi genotipo biralak *Alpha* generoaren barruan deskribatutako 14 espezieetatik 4 espezieetan taldekatzen dira: GPB 51 5. *espeziean*, GPB 56 6. *espeziean*, GPB 18, 39, 45 eta 59 7. *espeziean* eta GPB 16, 31, 33, 35, 52 eta 58 9. *espeziean*.

Espezie bereko genotipoen portaera antzekoa dela ikusi da, hori dela eta, azken urteetan arrisku handiko GPBak deskribatutako lau espezieetan multzokatuta aztertzen hasi dira: *Alpha 5*, *Alpha 6*, *Alpha 7* eta *Alpha 9* [3].



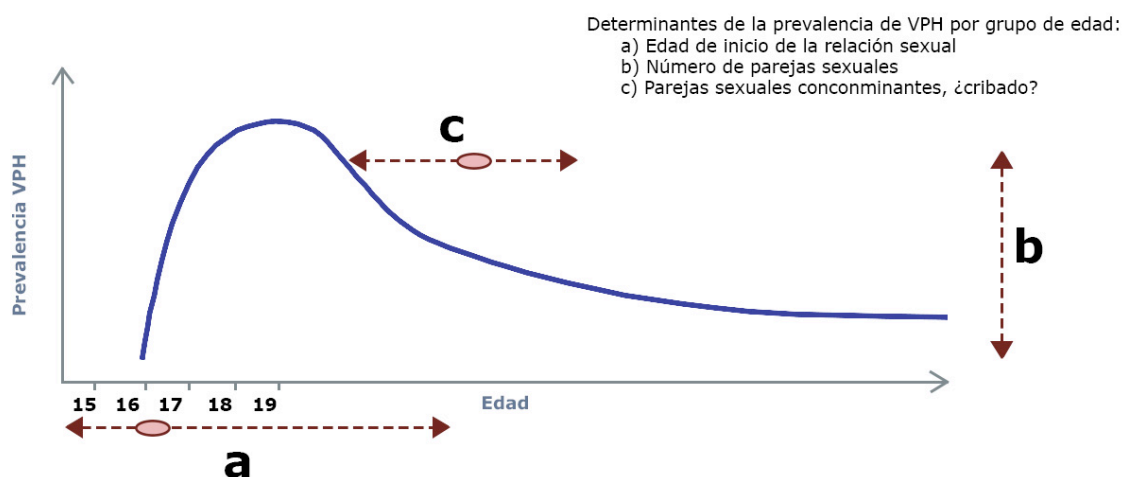
**6. irudia.** GPBaren zuhaitz filogenetikoa. Iturria: Hans-Ulrich *et al.* Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. Virology, 2010.

### 3. GPBak ERAGINDAKO INFEKZIOA

#### 3.1. GPBak eragindako gaixotasuna

GPB infekzioaren prebalentzia, intzidentziaren eta infekzioaren iraupenaren arteko erlazioaren emaitza da. Infekzioa eskuratzeko arriskua, batez ere, bikote sexualen kopuruak eta haien portaera sexualak baldintzatzen dute eta birusa mantentzeko edo irauteko faktore nagusiak genotipoa eta karga birala dira, baina ez dira eskuratzeko eta irauteko arrisku-faktore bakarrak.

Populazioaren %80a bizitzan zehar GPBarekin kontaktuan egon daitekeela kalkulatzen da. Sintomarik ez duten emakumeen artean, infekzioaren prebalentzia %10ekoa da gutxi gorabehera [45], eta adinarekin prebalentzia behera doa. 7. irudian ikus daitekeenez, GPBak eragindako infekzioak ohikoagoak dira emakume gazteen artean, eta prebalentzia maximoa 20-25 urtekoen artean dago (%24), sexu-harremanak hasteko adinak baldintzatuta. Hortik aurrera, infekzioaren prebalentziak behera egiten du eta, 30-35 urtetik aurrera, ia egonkor mantentzen da, %5-10eko tartean. GPBaren prebalentziak behera egin ohi du infekzioa osatzeagatik eta adin aurreratukoetan sexu-kontaktu berrien eraginpean gutxiago egotearen ondorioz. Herrialde batzuetan, menopausiaren ondoren prebalentzia berriro igotzen da, honen arrazoia argi ez egonik [46].



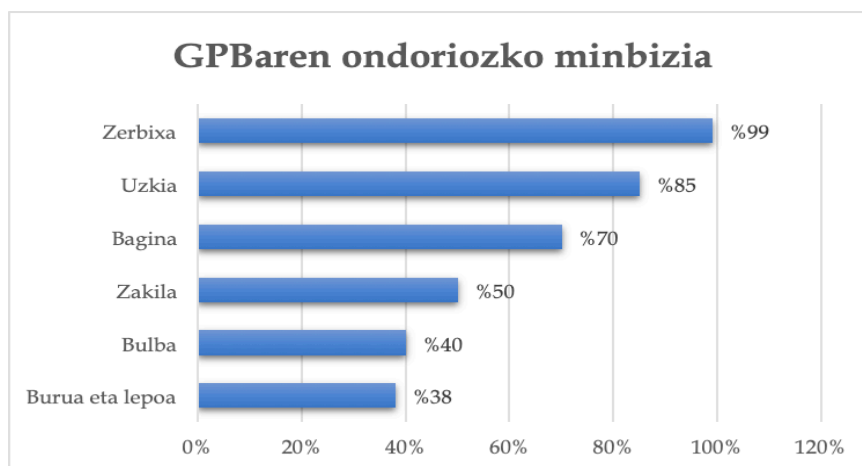
7. irudia. GPBaren prebalentziaren determinatzaileak. Iturria: S. de Sanjosé *et al.* The natural history of papillomavirus infection. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, 2018.

Infekzioaren prebalentziak ere aldakortasun geografiko handia du [47]. Espainian, GPBaren prebalentzia %3-6 artekoa zela kalkulatzen zen (munduko baxuenetarikoa) [48], baina 2014an egindako *Cleopatre* azterlanaren datuek

prebalentzia datu askoz handiagoak ematen dituzte, %14,3koa (%13,1-%15,5). Ikerketa horretan, prebalentziak adinarekin alderantzizko erlazioa duela ikusi zen: %28,8 (%26,6-%31,1) 18-25 urte bitarteko emakumeen artean, % 13,4 (%10,7-16) 26-45 urte bitarteko emakumeen artean eta %7,9 (%6,2-%9,6) 46-65 urte arteko emakumeen artean [49].

GPBak eragindako infekzio gehienak berez osatzen badira ere, GPB mota onkogenikoen ondoriozko infekzio iraunkorrak lesio preneoplasiko eta minbizia eragin dezake.

8. irudian erakusten den bezala, GPB-AHak zerbixeko minbizi kasu ia guztien erantzule izateaz gain (%99), minbizi anogenitalen zati garrantzitsu baten erantzule ere badira (bulba minbizien %40, bagina minbizien %70, zakila minbizien %50, uzki minbizien %85) eta buru eta lepoko neoplasien %38an ere agertzen dira [5] [6] [7].



**8. irudia. GPBarekin erlazioa duten minbizien portzentaia.** Iturria: J. M. Walboomers *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. The Journal of Pathology, 1999.

Umetoki-lepoko minbiziekin gertatzen ez den bezala, zerbixeko lesio intraepitelialen maiztasuna ezagutzea zaila da, gaur egun ez baitago lesio hauen erregistro fidagarririk. 2015ean, Europan, lesio preneoplasikoak (CIN 2-3) urtean 263.227 eta 503.010 kasu artean zirela kalkulatu zen [47]. Espainian CIN 2-3aren prebalentzia 25.035 eta 46.996 kasu artean zegoela ondorioztatu zen [50].

Argitaratutako erreferentzien arabera, lesio preneoplasikoei dagokionean, zerbixean %82,3a, bulban %86,9a eta baginan %97,9a GPBari egotz dakizkioke Europan [50] [51] [52]. Kasu horietan, arrisku handiko 16 genotipoa lesio intraepitelialen %58,2an detektatzen da zerbixean, eta %67,1ean eta %56,1ean bulban eta baginan, hurrenez hurren [53].



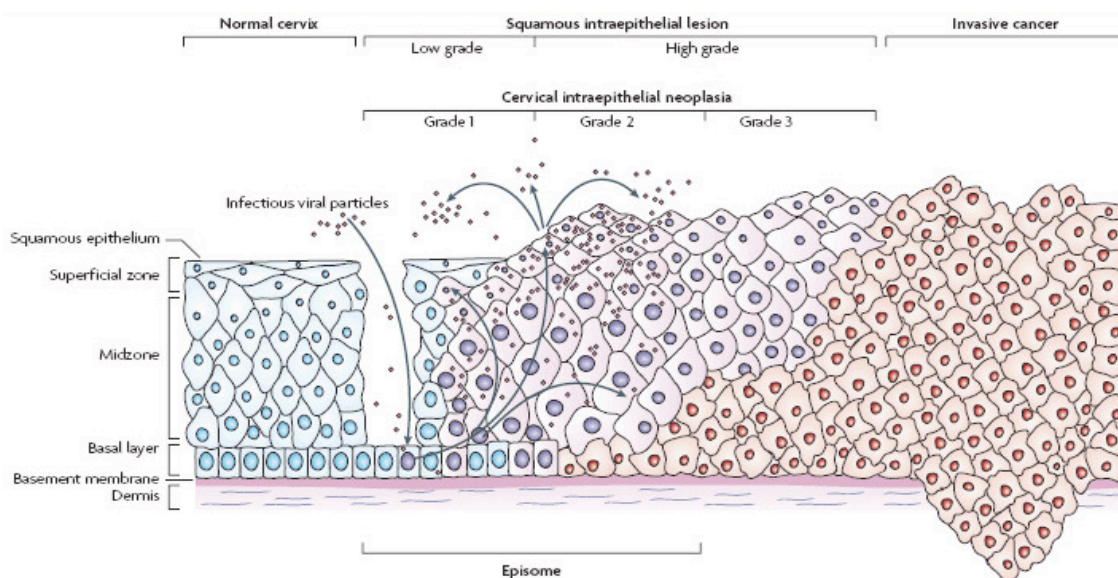
### 3.2. Historia naturala

GPBa sexu harremanen bidez transmititzen da, mundu mailan sexu bidez transmititutako infekzio ohikoena izanik [4]. Orokorrean, infekzioa sintomarik gabe gertatzen da eta ez du inflamazio bidea aktibatzen, infekzio biralaren osaketa lesioen erregresiorako erabakiorra izanik.

Infekzioa zerbixeko epitelioaren eraldaketa eremuan (ZT) hasi ohi da. GPBak epitelioaren geruza basaleko zelulak kutsatzen ditu, bere geneen adierazpena hasiz, honek babes zelularreko mekanismoak eta epitelio zerbikalaren heldutasuna aldatzen dituelarik.

Hasierako faseetan, lesioak epitelioaren beheko herena baino ez du hartzen, eta maila baxuko edo 1. graduko lesio intraepitelialak sortzen ditu (SIL-BG edo CIN 1). CIN 1en %85-90 inguru berez itzultzen dira, tratamendurik behar izan gabe.

CIN 1 delakoen %10-15ek aurrera egin dezakete, zelula atipikoak epitelioaren lodieraren erdian baino gehiagotan edo osorik aurkituz, gradu altuko lesio intraepitelialak osatuz (SIL-AG): CIN 2 edo CIN 3, hurrenez hurren. Lesio horiek emakumeen %40an baino ez dira osatzen, eta kartzinoma inbaditzaileantz aurrera egiteko joera dute, zelula atipikoek mintz basala zeharkatu eta azpiko ehuna inbaditzen baitute. Hori dela eta, haien tratamendua funtsezkoa da.



**Figura 9.** Zerbixeko mukosan GPBak eragindako infekzioaren eta lesioen irudikapen eskematikoa. Iturria: S. de Sanjosé *et al.* The natural history of papillomavirus infection. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, 2018

### 3.3. Erantzun immunea

GPBaren infekzioa desagerrarazteko, immunitate zehaztugabea eta immunitate moldagarria aktibatu egiten dira, zelulen bidezko immunitatea mekanismo horren erantzule nagusia izanik. Infekzio gehienak immunitate zehaztugabeari esker konpontzen dira. Baina gorputzak birus partikulak ezabatzea lortzen ez badu, eta horiek ostalariaren zeluletan sartzen badira, immunitate moldagarria aktibatuko da infekzioa ebazteko.

Behin GPBak ostalariaren hesi epiteliala zeharkatzen duenean, keratinozitoak euren azalean patogenoekin lotutako patroï molekularren hartzaileak (PAMP) adierazten hasten dira. Partikula biralek aktibatu ondoren, transkripzio-faktore desberdinak aktibatzen dira (NFkB eta IFN1) eta zitokinak sortzen dira (IL-1, IL-6, TNF, E selektina, IFN-*alpha* eta IFN-*beta*) [54]. Langerhansen zelula dendritikoek infekzioa detektatzen dute, kutsatutako zelulak prozesatzen dituzte eta bigarren mailako gongoil linfatikoetara migratzen duten bitartean ugaltzen dira. Gongoil horietan, II. motako histokonpatibilitate-konplexu handienaren testuinguruan (CMH II), antigenoak T linfzito birjinei agertzen zaizkie. Th1 eta Th2 linfzitoak bereiztea eta ugaritzea sustatzen da, eta infekzio fokura migratzen dute infekzioari aurre egiteko [55]. Th1 bidea infekzioaren aurkako T linfzito zitotoxiko espezifikokoak heltzean amaitzen da, eta Th2 bideak B linfzitoak sortuko ditu, antigeno biralen aurkako antigorputzak sortuko dituztenak [56].

GPBak eragindako infekzioaren ondorioz sorturiko antigorputzek ez dute birusaren desagerpenean eragin handirik. Izan ere, emakume kopuru mugatu batek bakarrik garatzen ditu birusaren aurkako antigorputzak, eta infekzio berri baten aurrean babes txikia ematen dute. Hala ere, txertoaren ondoren antigorputzen titulu askoz handiagoak sortzen dira, eta horrek babes handiagoa ematen du [57].

Orokorrean immunitate zelularrak infekzioa kontrolatzen badu ere, batzuetan ezin du desagerrarazi, eta GPBaren kopia gutxi batzuk mantentzen dira (ezkutuko infekzioa). Kasu horretan, birusa berriro aktibatu daiteke, menopausia, adina edo immunoeskasia-egoeren ondorioz adibidez.

### 3.4. Onkogenesi prozesua

Ostalaria, GPBak epitelioko zelulak infektatu ostean sortutako DNA akatsak, proteina batzuen bidez konpontzen saiatzen da. Proteina horien artean, p53 tumoreak ezabatzen dituen proteina eta erretinoblastomaren proteina (pRB) aurkitzen dira.

Ostalariaren proteina hauek DNAREN nukleotido okerrak detektatzen dituztenean, konpontzen saiatzen dira, baina ez dira gai DNA biralaren tamaina handiagatik, kutsatutako zelula apoptosira eramanez. Gainera, kutsatutako zelulek p53 eta pRB blokeatzeko mekanismo bat garatu dute GPBaren E6 eta E7 proteinen bidez, ezegonkortasun genomikoa areagotuz [16]. Horrela, E6 proteinak kutsatutako zelularen p53 proteinaren degradazioa eragiten du, E7ak pRBarekin egiten duen bitartean. Gainera, DNA birala DNA zelularrean integratzean, ORF E2aren funtzioa galtzen da, E6 eta E7 adierazpena inhibitzea dena, hauen espresioa areagotuz [18] [19] [20].

p53ren gaineko eragina arrisku handiko eta txikiko birusak sailkatzeko erabili da. Izan ere, lehenengoek p53aren aurkako E6 proteina oso aktiboa duten bitartean, arrisku txikiko birusen E6 proteinak p53arekiko kidetasun txikiagoa du [58].

### 3.5. Zerbixaren kartzinogenesisian eragiten duten aldagaiak

GPBaren infekzioa mantentzea da umetoki-lepoko minbizia garatzeko benetako arrisku-faktorea, baina "iraunkortasun" kontzeptua eta horren neurria ez daude ondo ezarrita. Infekzio gehienak 2 urtetan desagertzen direla kontutan hartuz [59], egile batzuentzat iraunkortasuna honela definitzen da: batez besteko iraupen-denbora baino gehiago irauten duen infekzioa. Beste autore batzuek, "iraunkortasuna" denbora jakin batean GPBaren bi froga positibo daudenean jotzen dute. Ildo horretan, baheketa-estrategia gehienek GPBaren proba urtebetean errepikatzea gomendatzen duten arren [60], denbora laburregia izan daiteke.

Birusak irauteko arriskuan hainbat faktorek eragiten dute, zerbixaren kartzinogenesisian eragiten duten aldagaiak direla ere esan dezakegu:

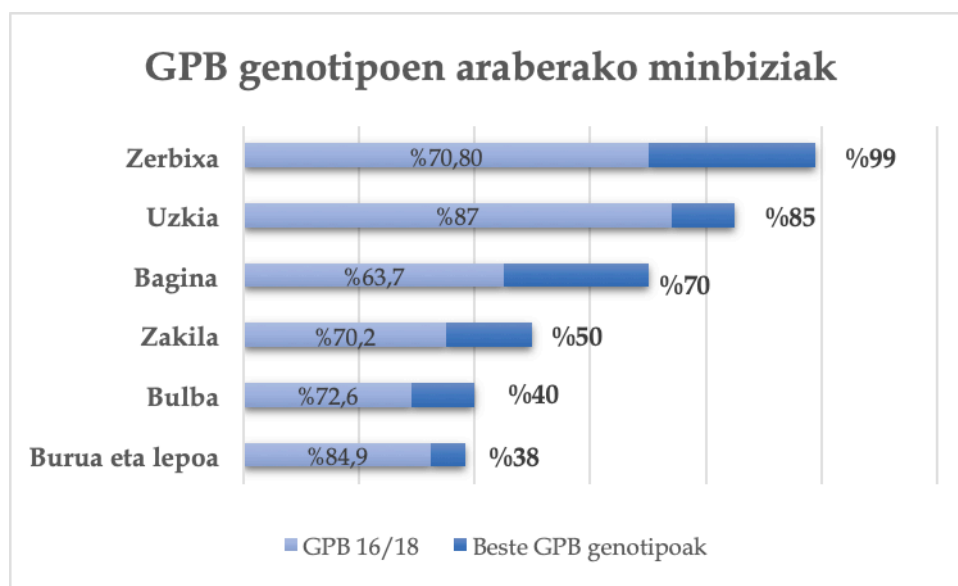
#### A) GPBaren ezaugarriekin lotutako aldagaiak:

- Genotipo birala: GPB-AH moten artean, 16 genotipoa da gehien azaltzen dena, eta beste genotipoekin konparatzean, umetoki-lepoko lesioen eta minbiziaren progresio azkarragoarekin lotzen da. Zitologia normala duten pazienteen %3,2an aurkitzen da, eta prebalentziak gora egiten du zerbixeko lesioen larritasunarekin: %27,6 CIN 1ean, %39,8 CIN 2an, %58,2 CIN 3an eta minbizien %60an [53].

16 eta 18 genotipoak arrisku handieneko genotipoak direla ikusi den arren, azken hamarkadetan beste genotipo batzuen prebalentziari eta birulentziari buruz ikertu da.

10. irudian, eremu anogenitalaren hainbat lekutan eta buruan eta lepoan GPBari egotz dakioken gaixotasun onkologikoaren karga erakusten da. Umetoki-lepoko ia neoplasia guztiak GPBari egotzen zaizkio (%99), eta hori uzkiean ere gertatzen da (%85). Baginan eta bulban lotura %70 eta %40an ikusten da, hurrenez hurren. Zakilean, berriz, neoplasien erdiak GPBaren ondorioz izango lirateke. Buruko eta lepoko minbiziei dagokienez, erlazioa %38koa izango litzateke.

10. irudian, GPBaren 16 eta 18 genotipo biralei egotz dakiekeen minbizien maiztasuna erakusten da, kokapen guztietan genotipo ohikoenak izanik. Nabarmentzekoa da uzkieko neoplasia gehienak eta buruko eta lepoko minbiziak genotipo horien infekzioagatik garatzen direla, %87 eta %84,9, hurrenez hurren. Zerbix, zakil eta bulbako minbizietan, 16-18 genotipoekiko lotura >%70ean gertatzen da (%70,8, %70,2 eta %72,6, hurrenez hurren). Baginan, 16-18 genotipoekin erlazonaturiko minbizi zatia zertxobait txikiagoa izango litzateke (%63,7) [6] [61] [51] [52] [62] [63] [64].



10. irudia. GPBaren ondoriozko minbizia kokapen desberdinetan; 16 eta 18 genotipoei egotz dakioken minbizi portzentaia. Iturria: M. M. Walboomers *et al.* The Journal of Pathology, 1999; S. de Sanjosé *et al.* Lancet Oncology, 2010; S. de Sanjosé *et al.* European Journal of Cancer, 2013; L. Alemany *et al.* European Journal of Cancer, 2014; L. Alemany *et al.* International Journal of Cancer, 2015; L. Alemany *et al.* European Urology, 2016; X. Castellsagué *et al.* Journal of the National Cancer Institute, 2016.

- Karga birala: birusaren karga infekzioaren bilakaerarekin erlazio zuzena duen eztabaidatzen ari da, balio klinikoari dagokionez oso baieztapen desberdinak daudelarik. Birus kargaren eta minbiziaren arrisku igogeraren arteko lotura frogatu duten azterlanak ez dira nahikoak, beraz birus karga

txikia izatea ezin da arriskua ez izatearen seinale bezala hartu. Gainera, duela gutxi agertutako lesio preneoplasiko arinetan birus karga handia antzematen da, eta gauza bera gertatzen da garatxo genitalekin.

- Birus-integrazioa: badirudi DNA birala ostalariaren DNAn integratzea erabakigarria dela minbiziaren prozesuan. Hala ere, tumore batzuetan ez da integrazioa frogatu, edo aske eta integrazio formak aldi berean agertzen dira.
- GPBak eragindako infekzio anizkoitzak: badirudi GPB genotipo desberdinek eragindako infekzioak gehiago irauteko arriskua dutela eta lesioak aurrera egiten lagun dezaketela [60] [61]. Gradu txikiko lesioak birus bakar batek eragin ohi ditu, gradu handiko lesioetan, berriz, ohikoagoa da hainbat genotipok eragindako infekzioak behatzea.

## **B) GPBak eragindako infekzioarekin zerikusia duten aldagaiak**

Birusaren ezaugarriez gain, badira GPBak eragindako infekzioaren historia naturala alda dezaketen beste faktore batzuk ere, birusak irautea sustatuz edo onkogenizitatea indartuz, horrela, zerbixeko lesioak edo minbiziaren bilakaera erraztuz [67] [68] [69] [70] [71]. Aldagai horien artean, honako hauek nabarmentzen dira:

- Tabakoa: bilakaera luzeko tabakismoak immunitate lokala jeistea eragiten du, eta horrek birusaren desagertzea zaildu egiten du. Gainera, nikotina, kotinina, eta benzopireno bezalako kartzinogenoek eragin zuzena eta kaltegarria dute DNA zelularrean.
- Immunitatea aldatzen duten egoerak:
  - Giza immunoeskasiaren birusak eragindako infekzioa (GIB): infekzio hau zerbixeko minbizia garatzeko arriskuarekin lotutako faktore gisa hartu da [72]. GIBak eragindako immunogutxitzeak, eta ez birusak berak, minbizia aurrera egiteko arriskua areagotzea eragiten du. Azterketa berri batek erakusten duenez, erretrobirusen aurkako tratamenduak behar bezala betetzen dituzten pazienteek murriztu egiten dute GPBa hartzeko arriskua, baita lesioen intzidentzia eta horien progresioa ere [73].
  - Farmakologikoa (transplanteak, immunitatea jeisten duten tratamenduak...): egoera horietan umetoki-lepoko minbizien arriskua areagotzen da [74] [75]. Paziente horiek infekzioa jasateko arrisku handiagoa dute, eta birusak irauteko arrisku handiagoa dauka.

- Multiparitatea: haurdunaldian agertzen diren estrogeno eta progesterona maila handiek zerbixean aldaketak eragiten dituzte, eta aldaketa hauek umetoki-lepoko lesioak irauten eta aurrera egiten laguntzen dute. Gainera, haurdunaldian gertatzen den immunitate jeitsierak ere prozesu hau areagotu dezake [76].
- Antisorgailu hormonalak: badirudi tratamendu hormonal hori 5 urte baino gehiagoz hartzeak lesio preneoplasikoak eta minbizia izateko arriskua 3-5 aldiz areagotzen duela. Ez dakigu zein mekanismoren bidez gertatuko litzatekeen efektu hori, baina uste da eragin hormonalak GPBaren gene jakin batzuen adierazpena bultzatzen dezakeela [77]. Hala ere, arriskua tratamendua utzi eta 5-10 urtetan desgertzen da.

Patologia zerbikalaren eta kolposkopiaren Espainiako Elkartearen (AEPCC) gidaren arabera, antisorgailu hormonalak erabiltzen dituzten emakumeei, orokorrean, erabileraren ondoriozko onurek, arriskuak gainditzen dituztela jakinarazi behar zaie. Horrela, emakumearen eta GPBaren infekzioaren alderdi guztiak aintzakotzat hartzea gomendatzen da [78].

- Koinfekzioa: umetoki-lepoko infekzioaren presentziak, batez ere *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Herpes Simplex* birusa edo *Trichomonas vaginalis* mikroorganismoek eragindakoak, GPBaren infekzio arriskua areagotu dezake, baita minbizi baten arriskua ere [79].
- Jokabide sexuala: harreman sexualak goiz hastea eta sexu bikote ugari izatea GPBaren eraginpean egoteko arrisku handiagoarekin lotzen da, eta, beraz, infekzio-arrisku handiagoarekin [80].
- Preserbatiboa: patogenoak igarotzeko hesi iragazkaitza da, horregatik GPB eta GIB bezalako infekzioen aurrean babes ematen du [81] [82] [83]. Hala ere, *in vitro* azterketetan behatutako babes klinikoki behatutakoa baino askoz handiagoa da, izan ere, babes-maila erabilera egokiaren arabera da. Orokorrean, infekzio-arriskuaren murrizketa %60-70 ingurukoa dela kalkulatu da [84] [85] [86].

GPBa duten pertsonengan, preserbatiboa ondo erabiltzeak lesioek aurrera egiteko arriskua ere murrizten du, eta birusa desagertzea eta lesioek atzera egitea errazten du [87] [88] [89] [90].

- Umetoki barneko kobrezko gailua (DIU): AEPCCren gidaren arabera, kobrezko DIUak gutxitu egin dezake GPBaren ondoriozko lesioen bilakaera, eta birusen desagertzea errazten du [78]. Baina, Erresuma Batuko 2018ko *Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare of The Royal College of Obstetricians and Gynaecologist* delakoaren azterketa kontutan hartuz, ez dago gomendioak aldatzeko datu sendorik. Beraz, datu hauen arabera,

momentuz antisorgailu honek umetoki-lepoko minbizia nolabait ekiditeko gaitasuna duenik ezin da esan.

- **Jarrera genetikoa:** HLA sistemaren hainbat profil genetikok eta p53 genean dauden polimorfismoek zerbixeko minbizia garatzeko aukera handitzen dute [91]. Gainera, jarrera genetikoak DNA birikoa DNA zelularrean integratzen lagun lezake, eta horrek onkogenesisia erraztuko luke.
- **Baginako mikrobiota:** azken urteotan, baginako mikrobiotaren eta birusak irauteko eta lesioek aurrera egiteko arriskuaren arteko erlazioa aztertzeak interesa piztu du. Hainbat lanek lactobaziloen espezieek GPBaren desagertzean izan lezaketan papera aztertzen dute [92]. Ildo horretan, ikerketa batzuek haurdunetan baginosi bakterianoa aurkeztea GPBa mantentzearekin lotu dute. Hala ere, gaur egun, ez dago honen inguruko ebidentzia nahikorik.

## 4. ZERBIXEKO MINBIZIAREN PREBENTZIOA

### 4.1. Txertaketa

GPBaren aurkako txertaketa sistematikoa infekzioa kontrolatzeko eta GPBari lotutako gaixotasunak ekiditeko baliadide eraginkorra da.

GPBaren aurkako txerto profilaktikoak 90eko hamarkadan diseinatu ziren, eta 2006. urtetik eskuragarri daude. Gaur egun dauden txertoek GPB genotipo ohikoenen aurrean babesa eskaintzen dute, umetoki-lepoko lesio preneoplasikoen eta minbiziaren aurrean %70-90eko babesa eskainiz. Gainera birusarekin loturiko beste gaixotasun batzuk ere ekiditen dituzte.

#### 4.1.1. Txertoen ezaugarriak

Gaur egun, Espainian birusaren aurkako hiru txerto profilaktiko eskuragarri daude: bibalentea (Cervarix ®) [93], tetrabalentea (Gardasil ®) [94] eta nonabalentea (Gardasil 9 ®) [95].

GPBaren aurkako txertoak birusaren antzeko partikula ez-infekziosoek osatzen dituzte (VLPak, *viral like particles*), eta partikula horiek L1 proteinen auto-mihiztaduraren bidez sortzen dira. VLPak GPB genotipoen kapsidearen birkonbinazio genetikoaren tekniken bidez lortzen dira [96].

Txerto bibalentea 16 eta 18 genotipoetako VLPek osatzen dute, txerto tetrabalenteak, gainera, 6 eta 11 motako VLPak ditu. Garatutako azken txertoa nonabalentea da, tetrabalentean sartutako 4 genotipoen VLPak barne hartzen dituena (16, 18, 6 eta 11), baita 31, 33, 45, 52 eta 58 motako VLPak ere, azken

hauek umetoki-lepoko minbizi kasuen %20 gehigarriaren erantzuleak izanik. Beraz, txerto nonabalenteak zerbixeko minbiziaren %90eko prebentzioa lortuko luke [61] [97].

**3. taula. GPBaren aurkako hiru txerto profilaktikoen ezaugarri nagusiak.** Iturria: Guía AEPC. Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado.

Tabla 2. Principales características de las tres vacunas profilácticas frente a VPH.			
	Cervarix ® (23) - GSK	Gardasil ® (24) - Merck/SPMSD	Gardasil 9 ® (25) - Merck/SPMSD
Tipos de VLP	16/18	6/11/16/18	6/11/16/18/ 31/33/45/52/58
Contenido	20/20 mcg	20/40/40/20 mcg	30/40/60/40 mcg 20/20/20/20/20 mcg
Adyuvante	AS04 (hidróxido de aluminio, MPL)	Hidroxifosfato sulfato de aluminio (AAHS)*	Hidroxifosfato sulfato de aluminio (AAHS)**
Pautas***	0, 6 meses (9-14 años) 0, 1, 6 meses (≥ 15 años)	0, 6 meses (9-13 años) 0, 2, 6 meses (≥ 14 años)	0, 6 meses (9-14 años) 0, 2, 6 meses (≥ 15 años)
Indicaciones	Lesiones precancerosas cervicales, vulvares, vaginales y anales, y cáncer de cérvix y ano	Lesiones precancerosas cervicales, vulvares, vaginales y anales, y cáncer de cérvix y ano; verrugas genitales	Lesiones precancerosas y cáncer de cuello uterino, vulva, vagina y ano; verrugas genitales

MPL: monofosforil lípido A; VLP: virus-like particles  
 \* 225 mcg  
 \*\* 500 mcg  
 \*\*\* En situaciones de inmunodepresión, la pauta será siempre de tres dosis

#### 4.1.2. Txertaketa immunitatea

Txertoaren partikula ez-infekziosoen immunitatea indartzeko, hainbat adyubante edo laguntzaile erabiltzen dira. Cervarix® kasuan, aluminio hidroxidoa erabiltzen da lipopolisakarido detoxifikatu batekin (ASO4), eta Gardasil ® eta Gardasil 9 ® kasuetan, aluminio amorfo hidroxifosfata. Hiru txertoek immunogenizitate handia erakutsi dute, infekzio naturalaren bidez baino antigorputz titulu handiagoak sortuz [98], batez ere 15 urtetik beherako emakumeetan ematen direnean [99] [100]. Sortutako erantzun immuneak antigorputzen titulu handi bat denboran zehar mantentzea eragiten du [101]. Antigorputz horiek serumetik mukosa zerbikobaginalera migratzen dute, eta birusak blokeatzen dituzte, epitelioaren zelula basaletan sartzea eragotziz. Infekzioa ekiditeko, bide genitalean antigorputzen kontzentrazioa nahiko handia izatea garrantzitsua da [102].

GPBaren txertoek emandako babesaren iraupen zehatza ez dago argi. Txerto bibalentearekin gizakietan egindako azterketek adierazten dutenez, txertoa hartu eta 8,4 urtera, antigorputzen tituluak infekzio naturalak eragindakoak



baino hainbat aldiz handiagoak dira txertatutakoen %98 baino gehiagotan, bi genotipoetarako [103].

Hala ere, gaur egungo txertoek GPB mota onkogeniko guztietarako babesa eskaintzen ez dutenez, txertoa jaso arren, umetoki-lepoko minbiziaren baheketa programekin jarraitzea gomendatzen da.

#### **4.1.3. Eraginkortasuna**

GPBaren aurkako txertoek birusen infekzioa ekiditen dute, baina ez dute momentuko infekzioen historia naturala aldatzen. Beraz, txertoek eraginkortasun profilaktikoa duten arren, ez dute eraginkortasun terapeutikorik frogatu. Izan ere, infekzioaren desagerpen tasak edo lesioaren erregresio tasak antzekoak dira txertoa jartzen duten eta jartzen ez duten pazienteen artean [104].

Zerbixeko lesio preneoplasikoak, minbiziaren aurkako babesean markatzaile gisa onartu dira. Izan ere, minbizi hau garapen moteleko gaixotasuna da, eta oso epe luzeko azterketak beharko lirateke GPBak duen minbiziaren gaineko eragina frogatu ahal izateko. Gainera, ez litzateke etikoa izango lesio preneoplasiakoak eboluzionatzen uztea, haien tratamenduak kasu gehienetan pazienteak sendatzea dakarrela baitakigu.

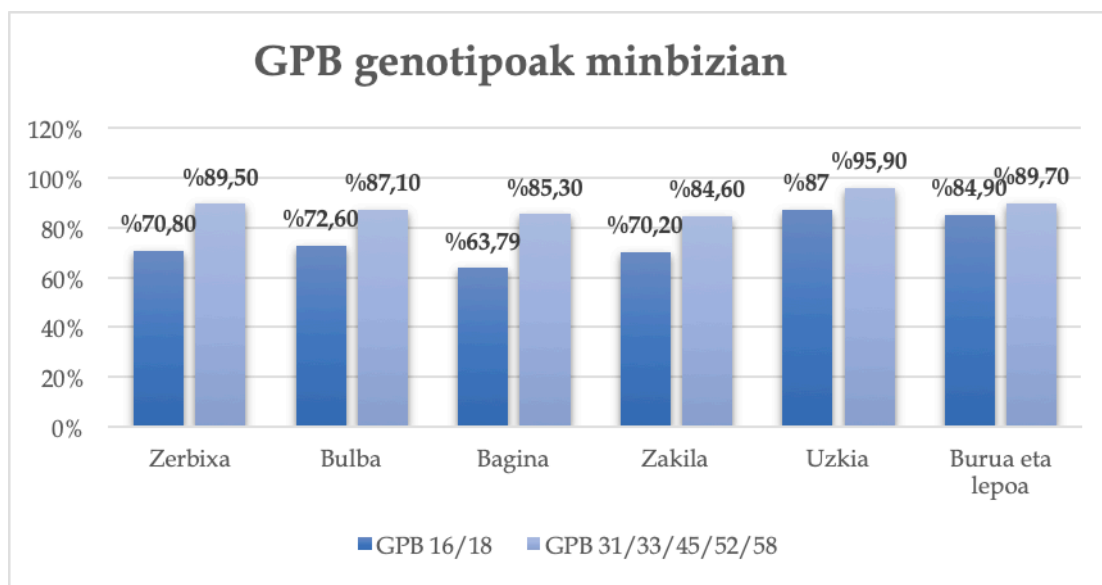
GPB genotipo mota batzuen aurkako babes gurutzatu esanguratsua frogatu da txerto bibalentearekin (31, 33 eta 45) [93]. Txerto tetrabalentearen kasuan babes gurutzatua 31 genotipoarekin ikusi da [94].

Txerto bibalente eta tetrabalenteekin egindako II. eta III. faseko azterketa klinikoek emaitzek segurtasun, immunogenotasun eta eraginkortasun handia erakusten dute GPBak eragindako infekzioen eta horiei lotutako lesio preneoplasikoen prebentzioan, batez ere nerabeei ematen bazaizkie, lehen sexu-harremanak izan aurretik eta, beraz, birusarekin esposizioa izan aurretik [96] [105]. Txertoen inguruko azterlanek ondorioztatzen dutenaren arabera, txertaketa programa zabalak ezarri diren herrialdeetan, populazio mailan ikusten den txertoaren eraginkortasuna oso handia da, infekzioaren prebalentzian eta baita garatxo genitalen eta zerbixeko lesio preneoplasikoen intzidentzian ere murrizketa garrantzitsua ikusiz [105].

Txerto nonabalentearekin egindako azterketa klinikoek ere segurtasun eta immunogenizitate handia erakusten dute, eta aurreko txertoekin alderatuta, eraginkortasun handiagoa ikusi da txertoen genotipoekin lotutako infekzioaren eta neoplasia zerbikalen prebentzioan. Gainera, azken azterlanek txerto nonabalenteak zerbixeko lesioez gain, GPBarekin lotutako gaixotasun karga nabarmen murrizteko ahalmena duela ondorioztatu dute [106].

Gaur egun, txerto nonabalentea gaixotasun onkologiko zerbikalaren aurrean babes handiena eskaintzen duen txertoa da (%90), GPBarekin lotutako beste minbizi anogenitalen eta buru-lepoko neoplasien aurrean ere babesa eskaintzen duelarik (%85-95) [107]. Hala ere, Espainiako Pediatria Elkarteko Txertoen Aholku Batzordeak (CAV-AEP) autonomia-erkidego bakoitzak hautatutako GPBaren aurkako txertoa jasotzea gomendatzen du [108].

Urteetan zehar, GPBaren aurkako txertoaren helburu nagusia zerbixeko minbizia desagerraraztea bazen ere, azkenaldian, eta *European Cancer Organisation* delakoaren helburuetan jasota dagoenez, GPBarekin lotutako gaixotasu guztiak murrizteko helburuak indarra hartu du [109]. 11. irudian, GPBarekin lotutako gaixotasun onkologikoa erakusten da, 16-18 genotipoekin eta txerto nonabalentean sartutako bederatzi genotipoekin lotuta (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 eta 58). Txertoaren eraginkortasuna kontuan hartuta, gaixotasun onkologikoaren karga %72,4tik (16-18 genotipoekin) %89,7ra murriztuko litzateke txerto nonabalentean sartutako genotipoekin [110].



**11. irudia.** Minbizi arriskua hainbat kokalekutan, genotipo biralen arabera; txerto nonabalentearen babesa. Iturria: C. de Martel *et al.* Worldwide burden of cancer attributable to VPH by site, country and HPV type. *International Journal of Cancer*, 2017.

Kostu-eraginkortasun datuak txerto nonabalentea estatu mailan erabiltzeko zuzenak dirudite [107]. 2016an Bartzelonan egindako azterlan batean, txerto nonabalentean dauden motei egotz dakizkiekeen garatxo genitalen, lesio preneoplasikoen eta minbizien kasuak aztertu ziren, eta 49.251, 29.405 eta 3.381 kasu zenbatu ziren, hurrenez hurren. Horien artean, 12.597 lesio preneoplasiko eta 530 minbizi txerto nonabalenteak babesten dituen 5 mota gehigarriekin lotu ziren. Txerto nonabalentea ezartzearekin lotutako kostuak, sahiesten den

gaixotasun kopuruarekin konpentsatu egiten direla ondorioztatzen du azterlan honek, beraz txerto nonabalentea ezartzea kostu-estrategia eraginkorra izango litzateke [107].

#### **4.1.4. Segurtasuna**

Hiru txertoek segurtasun egokia erakutsi dute azterketa klinikoetan [96] [105] [111]. Erreakzio lokal ohikoenak eritema, mina eta hantura dira. Erreakzio sistemiko ohikoenak zefalea eta sukarra dira. Sinkopea edozein txerto hartu ondoren gerta daiteke, batez ere nerabeen kasuan. Orokorrean, behatutako kontrako erreakzioak intentsitate arinekoak edo moderatukoak dira, eta ez dute iraupen luzerik. Txertoen jarraipen-datuek azterketa klinikoetan ikusitako segurtasun egokia berresten dute. Munduko Osasun Erakunderen (MOE) Txertoen Segurtasunari buruzko Munduko Aholku Batzordeak (GACVS) txerto horien segurtasunari buruzko ebidentzia berrikusten doa, eta egindako berrikuspen guztietan txertoek segurtasun egokia dutela ondorioztatu du [112] [113].

#### **4.1.5. Indikazioa eta posologia**

2007an, Espainiako Osasun Sistema Nazionaleko Lurralde arteko Kontseiluak (CISNS), GPBaren aurkako txertaketa sistematikoa 11 eta 14 urte bitarteko nesken kohorte bakar batean onartu zuen, 2007-2008 urteetan txertaketa autonomia erkidego guztietan ezarri zelarik. 2015. urtean Espainiako txertaketaren jarraipena %79,2koa izan zen neska talde honetan (%65,6 -%93,4) [114].

Gomendatutako txertaketa pauta txerto motaren, adinaren eta immunitate egoeraren arabera da. Txerto bibalentearen kasuan, 9-14 urteko nerabeen txertaketa jarraibideak bi dosi hartzen ditu barne, lehenengoa hartu eta 6 hilabetera bigarrena ematen delarik (0, 6 hilabete). 15 urtetik aurrerako txertaketa pauta 3 dosikoa da (0, 1, 6 hilabete). Txerto tetrabalentearen kasuan, 9 eta 13 urte bitartekoen txertaketa pauta ere bi dosikoa da (0, 6 hilabete). Adin honetatik aurrera, txertaketa pauta ere 3 dosikoa izango delarik (0, 2, 6 hilabete). Nonabalentearen kasuan, berriz, adin tartea 9 eta 14 urte bitartekoa da eta aurreko kasuetan bezala, 2 dosi gomendatzen dira (0, 6 hilabete). Adin honetatik aurrera, txertaketa pauta txerto tetrabalentearen berdina izango da.

Txerto hauek 9 urtetik beherakoan artean ez dira gomendatzen, immunogenizitateari eta segurtasunari buruzko azterketarik ez baitaude. Immunoeskasia duten pertsonen kasuan, adina edozein dela ere, beti 3 dosiko

pauta erabiltzea gomendatzen da. Orain arte, oroitzapen dosiak emateko beharrik ez da ikusi.

Txertoa emateko erabateko kontraindikazioak txertoaren osagaien batekiko hipersentikortasuna edo aurretiazko dosi batekiko erreakzio anafilaktikoaren aurrekaria dira. Txertaketa ez da haurdunaldian gomendatzen, segurtasun-datuak mugatuak baitira. Emakume bat txertoa hartzen hasi ondoren haurdun geratzen bada, gainerako dosiak erditu arte atzeratzea gomendatzen da. Hala ere, haurdun dagoen emakume bati dosiren bat ematen bazaio, ez da neurririk hartu behar, izan ere txertaketa ez da haurdunaldiko arazoekin edo ondorio teratogenikoekin lotu.

#### 4.1.6. Egutegitik kanpoko txertaketa

GPBaren aurkako txertoak erabili ziren lehen urteetan, interes handiena emakume gazteen txertaketa sistematikorako programen ezarpenean oinarritu zen. Azken urteetan, emakume helduetan ere txertaketaren eraginkortasuna baieztatu da, baita GPBaren eraginpean egon diren edo aldeztatik lesioak izan dituzten emakumeetan ere [115].

- Txertaketa egutegitik kanpoko emakumeak

Oso herrialde gutxi gomendatzen eta finantzatzen dute 25 urtetik beherako emakume guztien txertaketa, eta adin horretatik aurrera, txertaketa medikuaren eta pazientearen erabakiaren arabera egiten da.

25 urtetik gorako emakumeen proportzio esanguratsu batean GPBaren infekzioa agertzen da, bereziki 16 eta 18 genotipoek eragindakoa. Infekzio hau mantentzeko probabilitatea handitu egiten da adinarekin batera, eta horrek lesio preneoplasikoak edo minbizia garatzeko arriskua areagotzen du. GPBaren aurkako txertoek 25 urtetik gorako emakumeengan eraginkortasuna eta segurtasuna erakutsi dute. Txertoen eraginkortasuna adinarekin murrizten bada ere, emakume heldu gehienek GPBaren aurkako txertoa jaso dezakete [116]. Hala ere, Espainian, osasun publikoak, ez du 25 urtetik gorako emakumeen txertaketa sistematikoa finantziatzen, kostu-eraginkortasun arrazoiengatik.

- Lesio preneoplasikoak dituzten emakumeak

Zerbixeko lesio preneoplasikoak dituzten pazienteek 5-10 urtetan CIN 2-3a berriz izateko arriskua dute, %16,5 eta %18,3ko arriskuarekin, hurrenez hurren [108]. Tratamendua egin eta 10-20 urtera, minbizia izateko arriskua gainerako emakumeetan baino 5-10 aldiz handiagoa da oraindik [117] [118].

Konizatutako emakumeetan ematen diren GPBaren aurkako txertoak esker, etorkizunean lesio berri bat izateko aukera %64-88an murrizten da txertorik hartu ez duten pazienteekin alderatuta [119] [111]. Hala, azterlanek txertoa ez jartzea CIN 2-3 errepikatzeiko arrisku-faktore independentetzat jotzen dute [115].

Emakume konizatuen txertaketak honako onurak ekartzen ditu [116]:

- Txertoak ez dituen genotipoen ondoriozko lesioa: txertoak dituen genotipoen aurkako infekzio berrien babesa.
- Txertoak dituen genotipoen ondoriozko lesioa: beste genotipoetatik babestea eta txertoak ez dituen beste genotipo batzuetatik babestea (babes gurutzatua).
- Txertoak dituen genotipoen ondoriozko lesioa eta tratamendu osteko sendaketa: birus mota beragatik berrinfekzio/berraktibazioaren aurkako babesa.

Zerbixeko lesioak diagnostikatu/tratatu zaizkien emakumeei dagokienez, ez dago txertoa emateko une egokiari buruzko datu espezifikorik. Hala ere, txertoa ahalik eta lasterren ematea gomendagarria dela dirudi. Txertaketa goiztiarrak txertoaren eraginkortasunari eta segurtasunari kalte egin diezaiokeenik ez da ezagutzen, ezta tratamenduaren emaitzari ere.

Gainera, lesio berriak ekiditeak, pazientearen etorkizun genesikoan eragina dauka, bigarren konizazio bat erditze goiztiarra izateko arrisku bikoitzarekin lotzen baita [120].

Tratamendua behar ez duten zerbixeko lesioak dituzten emakumeei dagokienez, ez dago GPBaren aurkako txertoen eraginkortasunari buruzko azterketa espezifikorik. Txerto horien 3. faseko azterlanetan, emakume talde honek ez zuen segurtasun eta immunogenizitatearekin arazorik izan.

#### ▪ Gizonezkoak

2020an, Espainiako Pediatria Elkartearen Txertoen Aholku Batzordeak (CAV-AEP) argitaratutako azken dokumentuan, honako hau gomendatzen da: "GPBaren aurkako txertaketa sistematiko unibertsala, neskegan zein mutilengan, ahal dela 11-12 urterekin. Neurri horrekin GPBarekin lotutako gaixotasunak bi sexuetan nabarmen murriztu direla frogatu da, horrela mutilei GPBarekiko immunitatea garatzeko aukera ematen zaie, neska eta mutilen arteko berdintasuna sustatuz" [108].

Gomendio horren oinarria GPBarekin lotutako gaixotasuna gizonezkoetan gero eta gehiago ezagutzen dela da [121]. Alde batetik, GPBarekin lotutako minbizi asko ikusi dira gizonezkoetan (zakilan, uzkiean eta buru-lepoan).

Honez gain, gizonezkoetan GPBarekin lotutako genitaletako garatxoak oso ohikoak dira, kasuen erdiak baino gehiago gizonengan ikusten direlarik. Horri, mutilak mundu mailan birusaren transmisore nagusiak direla gehitu behar zaio. Gainera, buruko eta lepoko minbiziaren eta uzkiako minbiziaren intzidentzia pixkanaka handitzen ari da, batez ere gizonezkoetan. Buruko eta lepoko neoplasiak nabarmenki nagusitzen dira sexu maskulinoan, eta Europan GPB minbizi guztietatik laurden bat gizonezkoei dagozkiela uste da, batez ere neoplasia horren kontura. Horri, GPBak buruko eta lepoko minbizian duen eragina gehitu behar zaio, klasikoki GPBa minbizi hauen %20-30ean ikusten zen bitartean, gaur egun maiztasuna handiagoa dela ikusi da [50].

Zerbixeko minbiziarekin gertatzen denaren kontra, gizonezkoetan ez dago GPBarekin lotutako minbiziak sahisteko baheketa estrategiarik. Beraz, gizonezkoetan gaixotasun hau kontrolatzeko aukera bakarra txertaketa da. Izan ere, gizonezkoen txertaketak GPBaren infekzio iraunkorraren maiztasuna jeisten duela ikusi da (ahoa, genitaletan eta uzkian), baita uzkiako lesio preneoplasikoen intzidentzia ere [122] [123].

Gomendio horretarako txertoak Gardasil® edo Gardasil9® izan beharko lukete, horiekin esperientzia handia baitago gizonengan, bai azterketa klinikoetan, baita egutegi ofizialetan ere [124].

Espanian ez bezala, gaur egun, gizonei, egutegi sistematikoari jarraituz, 30 herrialdetan baino gehiagotan txertatzen zaie [125]. Horren inguruan esperientzia gehien dutenak AEB (2010etik), Kanada (2012) eta Australia (2013) dira. Europan 16 herrialdek eskaintzen dute txertaketa unibertsala (Alemania, Austria, Belgika, Kroazia, Txekiar Errepublika, Danimarka, Eslovakia, Irlanda, Italia, Liechtenstein, Luxenburgo, Norvegia, Suitza, Erresuma Batua, Suedia eta Frantzia) [126]. Zeelanda Berria, Argentina, Brasil, Txile, Panama, Uruguai eta Israel bezalako herrialdeetan ere txertaketa unibertsala eskaintzen da. Datozen urteetan hobeto ezagutuko da bi sexuen txertaketa estrategiarekin agertzen diren onurak [127].

- Txertaketa selektiboa arrisku handiko populazioan

Espanian, txertaketa programetatik kanpo, ez dago txertaketa gomendio ofizialik. Hala ere, zenbait autonomia erkidegotan gomendio espezifikoak egin dira, arrisku handiko populazioetan txertaketa finantzatuz. Autonomia erkidego bakoitzak populazio konkretu bat sartzen du programa horretan.

2020an Eusko Jaurlaritzako Osasun Sailak txertaketa programan egindako eguneraketak kontuan hartuz, GPBaren aurkako txertaketa bi talde hauetan finantziatua egongo da [128]:

- Haurren egutegia: Euskadin bizi diren neskek txertoa 12 urterekin jasoko dute. Txertaketa hau eskoletan burutuko da, Lehen Hezkuntzako 6. mailan, 2 dosi jarriko direlarik (0, 6 hilabete).
- Arrisku talde konkretuak (3 dosi; 0, 2, 6 hilabete):
  - Tratamendu immunogutzitzailea jasotzen duten umeak.
  - Zelula ama hematopoietikoen transplantea jaso behar dutenak, 45 urtera arte.
  - GIB infekzioa duten 9 eta 45 urte bitarteko pertsonak.
  - Prostituzio-egoeran dauden pertsonak, 45 urtera arte.
  - Gizonekin sexua duten gizonak, 45 urtera arte.
  - Azatioprina hartzen duten emakumeak, 45 urtera arte.
  - Umetoki-lepoan CIN2+ delakoa edo adenokartzinoma *in situ* duten edozein adineko emakumeak, konizazioa egiten den urte berdinean, beti ere txertaturik ez badaude.

Gainera, Eusko Jaurlaritzak, 2020. urtetik aurrera, azaldutako bi taldeetan txertaketa Gardasil9® delako txertoarekin egitea gomendatzen du, txerto tetrabalentearekin hasi zirenak, txerto nonabalentearekin txertaketa osatu beharko dutelarik.

## 4.2. Zerbix minbiziaren aurkako baheketa

### 4.2.1. Baheketa ereduak

Baheketaren helburu nagusia zerbixeko minbiziaren intzidentzia eta heriotza-tasa murriztea da. Ahal dela, baheketak minbizia sortzeko arrisku handiena duten GPBak eragindako infekzioak edo lesio preneoplasikoak dituzten emakumeak identifikatu behar ditu, eta birusak eragindako infekzio iragankorrei lotutako lesio ez-progresiboak edo lesio onberak detektatzea saihestu egin behar du. Horregatik guztiagatik, praktikan, CIN 2-3 detektatzea da baheketaren eraginkortasuna hobekien baloratzen duena. Umetoki-lepoko minbizi guztien prebentzioa utopikoa da. Ez dago %100eko sentikortasuna duen frogarik, beraz baheketa egoki bat egin arren, nolabaiteko minbizi arriskua egongo da beti (negatibo faltsuak edo progresio azkarreko neoplasiak).

Baheketaren onura nagusiak honako hauek dira: 1) detekzio goiztiarraren ondoren tratatutako emakumeak sendatzea, baheketarik gabe minbiziaren ondorioz hilko lirakeenak; 2) bizi-kalitatea hobetzea, detekzio goiztiarrari

esker tratamendu egokiagoak ezartzeko aukerari lotuta, eta 3) baheketa probaren emaitza negatiboa dela jakitearen onura psikologikoa [129].

Emakume talde mugatu batentzat baheketa kaltegarria izan daiteke. Baheketa izan ditzakeen kalteak honako hauek dira: 1) beharrezkoak ez diren tratamenduak ekar ditzakeen lesio ez progresibo bat detektatzea (gaindiagnostikoa); 2) beharrezkoak ez diren tratamenduek sortzen duten morbiditatea; 3) minbizia edo lesio preneoplasiko bat duen emakume batek emaitza negatiboa izatea, segurtasun-sentsazio faltsua eta balizko tratamendu bat atzeratzen duena.

Baheketaren muga nagusia populazioaren segmentu batek programara jotzeko duen zailtasuna da. Datuen arabera, zerbixeko neoplasien %60a baino gehiago aurretiazko baheketarik gabeko edo baheketa desegokia duten emakumeetan diagnostikatzen da. Espainian, zerbix minbiziaren prebentzio programak orokorrean oportunistak dira, eta haien ezaugarrietan eta ezarpen irizpideetan desberdintasun handiak daude. Espainiatik kanpoko zenbait herrialdeetan, pazienteen %80ak baino gehiagok baheketa jarraitzea lortzen ari da, honek minbiziaren intzidentzia eta heriotza-tasa %70-80 murriztea lortu duelarik [130] [131] [132].

Datu hauek kontutan izanik, Espainia mailan zerbixeko baheketa programaren inguruan egiten ziren iradokizunak 2019an aldatu ziren. Horrela, 2019ko apirilean Estatuko Aldizkari Ofizialean (BOE) aldaketak argitaratu ziren. Dokumentu honetan, zerbix minbiziaren baheketa 25 eta 65 urte bitarteko emakumeei egitea gomendatzen da. Baheketa probari dagokionean, 25-35 urte bitartean zitologia egitea gomendatzen da (hiru urtero) eta 35-65 urte bitartean GPBaren proba (5 urtero) [133].

Bestalde, GPBaren aurkako txertoa jaso duten emakumeak, baheketa-estrategian sartzen ari dira. Espainiako baheketa aldaketa horrek, txertaketarekin batera, berebiziko garrantzia izango du umetoki-lepoko minbiziaren intzidentzia eta heriotza-tasa murrizteko.

#### **4.2.2. Baheketa proba**

##### **A) Umetoki-lepoko zitologia**

Baheketa proba honek exozerbixeko eta endozerbixeko zelula esfoliatuak mikroskopioan aztertzen ditu, hauek porta batera transferitzen dira eta ondoren tindatu egiten dira. Proba honen aitzindariak Papanicolaou eta Babes izan ziren 20. hamarkadan [134] [135].

Zitologia bidezko baheketaren zailtasuna diagnostiko teknika sistematizatzea eta zerbixeko minbiziarekin lotutako aldaketa zitologiko bakoitzari



nomenklatura desberdin bat ezartzea izan da [136]. Izan ere, urteetan zehar desadostasun handia egon da lesio zitologikoak sailkatzeko erabilitako terminologiari dagokionean. 1953an, Reeganek lesioak hiru motatan sailkatu zituen epiteliaren aldaketa mailaren arabera: displasia (arina, moderatua edo larria), *in situ* kartzinoma eta kartzinoma inbaditzailea. Terminologia honekin, lesio bat displasia larritzat edo *in situ* kartzinomatzat noiz hartu behar zen eztabaida zegoen [137]. 1967an, Richartek *Neoplasia Intraepitelial Cervical* (CIN) delako terminoa proposatu zuen 3 gradu progresiborekin (CIN 1, 2 eta 3), CIN 3an, aurretiko sailkapenaren displasia larriak eta *in situ* kartzinoma sartuz [138] [139]. 1989. urtera arte ez zen Bethesda sistema zabaldu, non esperientzia klinikoak gomendatzen zituen irizpideak bateratu ziren [140] [141], 2001. urtean sailkapen hau eguneratu zelarik [142].

#### 4. taula. Lesio histologikoen sailkapena urteetan zehar.

Displasia (Reagan 1953)	- Displasia arina - Displasia moderatua - Displasia larria - Kartzinoma <i>in situ</i>
CIN (Richart, 1967)	- CIN I ( <i>displasia arina</i> ) - CIN II ( <i>displasia moderada</i> ) - CIN III ( <i>displasia larria-CIS</i> )
Bethesda (2001)	- SIL-BG (CIN I) - SIL-AG (CIN 2-3)

Bethesda sistemarekin anomalia zelularrak 2 gradutan sailkatzen dira: gradu baxuko lesioak (SIL-BG), Richarten sailkapenean deskribatutako CIN 1 alterazioak barne hartuz; eta gradu altuko lesioak (SIL-AG), CIN 2 eta CIN 3. Gainera, *atipia escamosa indeterminada o no especificada* delako kontzeptua gehitzen da [141].

#### Bethesda sistemaren sailkapena

- Lesio intraepitelial edo minbizirako negatiboa (*neoplasiaren ebidentziarik ez dagoenean erabiltzen da, mikroorganismoak edo bestelako aurkikuntza ez-neoplasikoak ikusten diren edo ez kontuan hartu gabe*)
- Epitelioko zelulen aldaketak
  - Zelula ezkatatsuak:
    - ASCUS: esanahi ezezaguneko zelula ezkatatsu atipikoak.

- ASC-H: zelula ezkatatsu atipikoak, maila handiko lesioa baztertu ezin denean.
- L-SIL: gradu txikiko lesio intraepitelial ezkatatsua, GPBak eragindako alterazio arinak barne.
- H-SIL: gradu handiko lesio intraepitelial ezkatatsua.
- Kartzinoma epidermoidea.
- o Zelula glandularrak:
  - Zelula glandularren atipia (ACG)
    - \* Endozerbixekoak
    - \* Endometriokoak
    - \* Glandularrak-NOS (*Not Otherwise Specified*)
  - Endozerbixeko adenokartzinoma *in situ* (AIS)
  - Adenokartzinoma
    - \* Endozerbixekoa
    - \* Endometriokoa
    - \* Umetokitik kanpokoa
    - \* Zehaztu gabea-NOS (*Not Otherwise Specified*)
- Beste minbiziak

Zitologia joan den mendearen erdialdean sartu zenetik, azterlan askok zerbixeko minbiziaren baheketan froga eraginkorra dela azaldu dute. Froga honekin, umetoki-lepoko minbiziaren heriotza-tasa %80 murriztu daitekeela kalkulatu da, baheketa programa behar bezala aplikatu eta %70etik gorako jarraipena duten herrialdeetan [143]. Murrizketa hori, aldaera histologiko ezkatatsuen kontura gertatu da batez ere. Adenokartzinomaren kasuan ordea, lesioak non dauden eta haien historia naturala zein den ez dakigunez, zitologiak lesio hauek detektatzeko sentikortasun txikiagoa du [144].

Ohiko zitologiaren sentikortasuna eta espezifikotasuna asko aztertu dira. Europako eta Amerikako hainbat herrialdeetako berrikuspen sakon batek CIN2+ detektatzeko zitologiaren sentsibilitatea %61,3koa zela ikusi zuen, aldakortasun handiarekin (%18,6-%94), espezifikotasuna %93,5koa izanik [145] [146]. Sentsibilitatearen aldakortasun handia zitologiaren erreproduzigarritasun txikiagatik azaltzen da. Datu horiek kalitatearen kontrol zorrotza justifikatzen

dute, baita zitologikoa maiz errepikatzeko beharra ere. Lagin zitologiko desegokiak eta negatibo faltsuen tasa murrizteko ahaleginean, zitologiak ingurune likidoan duen eginkizuna aztertu zen baheketa-teknika gisa. Ingurune likidoan aztertutako zitologiekin lagin desegokiaren kopuruak behera egin duela baieztatzen bada ere [147], ez da ikusten zerbixeko lesioen detekzio tasak nabarmen gora egin duenik, ohiko zitologiaren sentikortasuna hobetzen ez delarik [148]. Bestalde, teknika horren onuretako bat lagin berean beste azterketa batzuk egiteko aukera da, hala nola GPBa detektatzeko azterketa molekularrak edo immunohistokimikoak (p16/ki67 determinazioarako) [149].

## **B) GPBaren froga**

Zitologiaren sentsibilitate eta erreproduzigarritasun txikia dela eta, GPBaren probak umetoki-lepoko minbiziaren prebentzioan duen eginkizuna aztertu zen. Azterlan askok GPBaren frogak CIN 3 detektatzeko zitologiak duen sentikortasuna gaitzen duela ikusi dute. Gainera, GPBaren froga adenokartzinomak diagnostikatzeko orduan zitologia baino eraginkorragoa dela ere ikusi da [150]. Honez gain, GPBaren frogak balio prediktibo negatibo handia du, frogaren arteko denbora luzatzea ahalbidetu dezakeelarik [151], pazienteen kontsulta kopurua murriztuz.

GPB probaren desabantaila nagusia bere espezifikotasuna da, eta zitologiarekin konparatuz, balio prediktibo positibo txikiagoa duela [152]. Honek kolposkopia kopuru handiagoa dakarrelarik [153]. Egoera hau adierazgarriagoa da 35 urtetik beherako emakume gazteen artean, non infekzio iragankorraren prebalentzia handia den, horregatik, populazio-talde horretan zitologia da Espainian gomendatzen den baheketa froga.

GPBaren froga birusaren genoma aztertzen duten zuzeneko proben bidez egin daiteke, birusen DNA zati bat amplifikatuz (genotipifikazioarekin edo gabe), edo E6/E7 onkogeneen RNA mezularia (RNAm) bilatuz. Jarraian, GPB froga mota desberdinak azaltzen dira:

- Zuzeneko probak. Hibridoen analisia

Birusaren DNA eta RNA zunden hibridazioan oinarritutako teknika bat da, DNA birikoa amplifikatzeko beharrik gabe.

Laborategian, zelula zerbikalen material genetikoa aztertzeke soluzio alkalino desnaturalizatzaile bat erabiltzen da. Ondoren, RNA zunda koktel bat erabiliz (GPB mota ezberdinei dagozkienak), DNA biral-RNA hibrido bat sortzen da. Hibridazioa antigorputz espezifikoen eta soluzio kimio-luminiszente baten bidez identifikatzen da, hibridoak daudenean argia igortzen delarik. Kimio-luminiszentzia seinalearen irakurketari esker, proba

positibotzat jo daiteke argia igortzen denean, edo negatibotzat, argirik ez dagoenean. Proba positibo batek, emakumea GPB mota batek kutsatu duela esan nahi du, genotipo konkretua zein den jakin gabe, ezta pazienteak genotipo bat edo batzuk dituen jakin gabe ere [154].

- DNA anplifikatzeko frogak

Geneak PCR teknikaren bidez anplifikatuz gero, DNA biral zati batetik abiatuta milioika kopia lor daitezke.

Azterketa ohiko PCR bidez egin daiteke, GPBaren identifikazio sistema batekin. Horretarako, primerrak edo hasiera-emaileak erabiltzen dira, anplifikatu beharreko zatiaren osagarri diren DNA sekuentziak direnak eta erreazioaren "gizentzaile" gisa jarduten dutenak. Aztertu beharreko DNAREN kopia anitzak lortu ondoren, genotipo biriko espezifikoa identifikatu ahal izateko, teknika osagarriak erabiltzen dira [155]: DNAREN sekuentziazioa, polimorfismoen analisisa (RFLP) eta hibridazio genomikoan oinarritutako metodoak.

Bestalde, PCR konbentzionalaren aldaera bat dago, denbora errealeko PCRA. Honek, fluoreszentsia igortzen duten fluoroforoekin markatutako zundak erabiliz, anplifikatutako produktua kuantifikatzeko aukera ematen du. Zenbat eta DNA biral gehiago, orduan eta lehenago detektatzen da igortzen duen immunofluoreszentsia seinalea.

Azaltzen duen sentikortasun handia dela eta, PCR metodoa gehien erabiltzen den teknika da, esanahi klinikorik gabeko infekzio iragankorrak detektatzea ere eragiten duelarik.

- E6/E7 onkogeneen RNAm-aren detekzioa

DNA birala detektatzeaz gain, E6 eta E7 geneen adierazpen handia duten infekzioak zehazten ditu. GPBaren E6 eta E7 onkoproteinek prozesu onkogenikoa erregulatzen dutela kontuan hartuta, gene horien gehiegizko adierazpena umetoki-lepoko minbiziaren arriskuarekin lotzen da.

Eremu honetako ikerketen arabera, E6 eta E7 onkogeneen RNAm detektatzea etorkizun handiko teknika da [156]. Froga hauek DNA detektatzeko testak bezain sentikorrek izan ez arren, espezifikoagoak dira. Beraz, baliagarriak izan litezke GPBarekiko positiboak diren pazienteentzat, egin beharreko kolposkopien kopurua murrizteko [157] [158].

- Beste markatzaile molekular batzuk

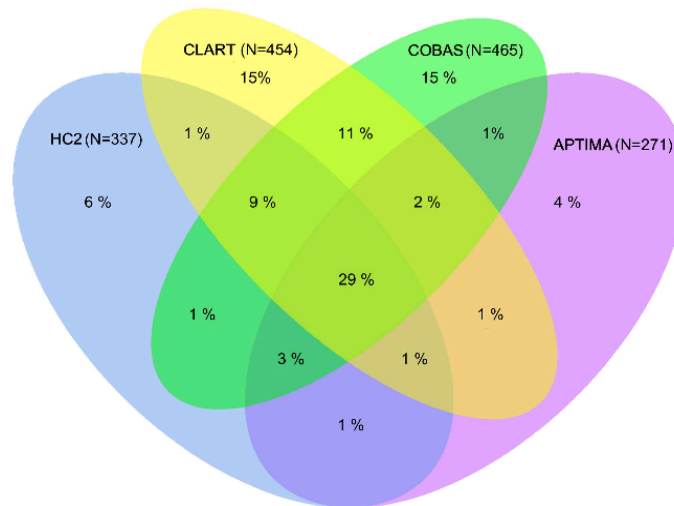
- *CADM1* eta *MAL* sustatzaileen metilazioaren azterketa: azken urteetan garatutako etorkizun handiko markagailu molekular bat da, hauen baliagarritasuna finkatzeko azterketa gehiago egin behar diren arren.

- *p16 eta Ki67* aldi berean detektatzea: hasieran, *p16*aren detekzio immunohistokimikoa aztertu zen, baina *p16a* zelula normaletan ere agertzen denez, teknika honek irizpide morfologikoak erabiltzera behartzen gaitu [159]. *p16/Ki67* tindaketa dualaren abantaila ezaugarri nuklearren interpretazio morfologikorik behar ez izatea da. Izan ere, positibotzat jotzen da *p16*rako tindaketa zitoplasmatikoa (marroia) eta *Ki67*rako tindaketa nuklearra (gorria) dituen zelula bat gutxienez duen edozein zitologia. Gaur egun, *p16* isolatua merkatutik kanpo dago eta tindaketa dualagatik ordezkatu da. Beraz, zitologian egindako *p16/Ki67* tindaketa duala probarik onenatariko bat da lesio preneoplasikoak identifikatzeko [160] [161] [162].

GPB frogan emaitzen artean desadostasunak hauteman dira. Lagin positiboaren proportzioa froga guztietan antzekoa bada ere, froga desberdinek lagin desberdinak positibotzat jotzen baitituzte [163].

2014an argitatu tutako Reboljen azterlanean, 5.064 lagin behatu ziren, lau metodo desberdinekin: HC2, Cobas, CLART eta APTIMA (12. irudia). Laginen %33,2 gutxienez proba batean positiboa izan zen, eta %41 lauetan. Frogan arteko adostasuna txikiagoa izan zen 30 urtetik gorako pazienteen artean (%30), 30 urtetik beherako emakumeen artean baino (%49). Konkordantzia ere txikiagoa izan zen GPBaren froga baheketarako erabili zenean (%29), jarraipen frogetan egin zenean baino (%38). Zitologia normala zuten emakumeen artean frogan arteko adostasuna ere txikiagoa izan zen (%22), alterazio zitologikoak zituzten emakumeekin konparatzen baditugu (%68) [163].

Beraz, GPBaren froga aukeratzea faktore erabakigarria da, batez ere 30 urtetik beherako emakumeetan egiten dugunean, baheketaren test gisa ezartzeko orduan eta zitologia normala duten pazienteen jarraipenean.



**12. irudia.** 30-65 urte bitarteko pazienteen GPB frogen konparaketa. HC2, Cobas, CLART eta APTIMA metodoen arteko desadostasuna. Iturria: M. Rebolj *et al.* Disagreement between human papillomavirus assays. PLOS One, 2014.

DNA birala zehazteko test desberdinen arteko aldakortasuna dela eta, beste teknika batzuk sortzeko beharra sortu zen, eta horien artean DNAREN sekuentziazio masiboa edo *Next-Generation sequencing* nabarmentzen da. Honek abantaila hauek eskaintzen ditu: orain arte deskribatu gabeko genotipoak detektatzea, infekzio anizkoitzetan genotipo biralaren kantitate erlatiboa kuantifikatzea eta mutazioak/delezioak detektatzea.

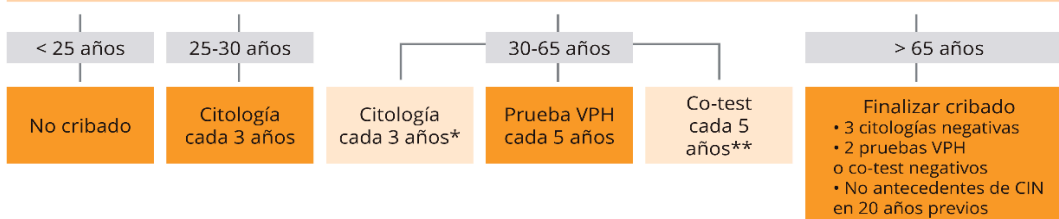
### 4.3. Baheketa estrategia Espainian

Gaur egun, Espainian ez dago zerbixeko minbiziaren bahetzeko politika komunik, autonomia-erkidego bakoitzean estrategia desberdinak jarraitzen dira. Baheketa gehienak oraindik oportunistak dira. SEGO eta AEPCC elkarteek umetokilepoko minbiziaren baheketarako ezartzen dituzten gomendio orokorrak honako hauek dira:

## 5. taula. Espainian umetoki-lepoko minbizia bahetzeko gomendioak. Iturria: AEPCC guía. Prevención del Cáncer de Cuello de Útero, 2014.

Población diana y estrategia de cribado		Calidad de la evidencia	Recomendación
Mujeres que han iniciado su actividad sexual y con edad comprendida entre los 25 y 65 años de edad		Moderada	Fuerte a favor
El cribado, independientemente de la prueba utilizada, debería garantizar una propuesta de base poblacional con mecanismos de evaluación de cobertura		Moderada	Fuerte a favor
Edad	Prueba de cribado		
Antes de los 25 años	• Ninguna prueba de cribado	Moderada	Fuerte a favor
Entre 25 y 30 años	• Citología cervical cada 3 años	Alta	Fuerte a favor
Entre 30 y 65 años	• Prueba VPH cada 5 años. <b>(opción preferente)</b>	Alta	Fuerte a favor
	• Prueba VPH y citología (co-test) cada 5 años. <b>(opción aceptable)</b>	Baja	Débil a favor
	• Citología cada 3 años. <b>(opción aceptable)</b>	Moderada	Débil a favor
A partir de los 65 años	• Finalizar cribado Cribado previo adecuado y negativo (10 años) y no CIN o CCU (20 años)	Moderada	Fuerte a favor
Histerectomía (No CIN ni CCU previos)	• Ninguna prueba de cribado	Alta	Fuerte a favor
Antecedentes de lesión $\geq$ a HSIL/CIN2	• Cribado al menos 20 años	Moderada	Fuerte a favor
Inmunodeprimidas	• Citología a partir de los 21 años	Baja	Fuerte a favor
	• Co-test a partir de los 30 años	Baja	Fuerte a favor
<b>Obtención de muestras de cribado</b>			
Citología en medio líquido			Preferente
Citología, extensión en portaobjetos			Aceptable
Pruebas moleculares, otros medios			Aceptable
<b>Actuación ante una prueba de cribado anormal</b>			
Prueba VPH	• Citología "réflex" si medio líquido		Aceptable
Citología	• Prueba VPH o Colposcopia (Protocolo específico)		Aceptable

VPH: virus del papiloma humano; CIN: neoplasia intraepitelial cervical; HSIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado, CCU: cáncer de cuello de útero)



\* Aunque la citología cervical exclusiva en el cribado primario continúa vigente, siempre que se cumplan los controles de calidad preceptivos, la transición a cribado con prueba VPH debería ser un objetivo alcanzable en el plazo de 3-5 años para todos los ámbitos del cribado primario de cáncer de cuello uterino. Esta recomendación se justifica en base a la ganancia en calidad y validez del cribado.

\*\* Globalmente, prueba de VPH y citología (co-test) no añade mayor rendimiento y eficacia a la prueba de VPH-AR como método único y conlleva un mayor gasto de recursos. La elección del co-test debe tener una finalidad transitoria mientras se incorpora e implementa la tecnología para la detección del VPH. CIN: neoplasia cervical intraepitelial; VPH: virus del papiloma humano

Elkarte hauen gomendioak ofizialki aldatu ez diren arren, 2019ko apirilaren 26an, zerbix minbiziaren baheketaren inguruko agindu berri bat argitaratu zen BOEn (SCB/480/2019 Agindua) [164].

**Umetoki-lepoko minbiziaren baheketarako irizpide orokorrak:**

- Baheketa populazioa: 25 eta 65 urte bitarteko emakumeak.
- Baheketa proba eta miaketan arteko tartea:
  - 25 eta 34 urte bitarteko emakumeak: zitologia hiru urtean behin.
  - 35 eta 65 urte bitarteko emakumeak: GPBaren froga
    - GPBaren froga negatiboa bada, 5 urte barru errepikatu.
    - GPBaren froga positiboa bada, zitologia egin. Zitologia negatiboa bada, GPBaren froga urtebete barru errepikatu.

**Zerbixeko minbiziaren baheketaren ezarpena:**

Umetoki-lepoko minbiziaren baheketa, progresiboki ezarriko da estatu mailan. Agindu hau indarrean jarri eta bost urteko epean, autonomia erkidego guztiek eta Ceuta eta Melilla hiriek programa hau hasita izan beharko dute, eta hamar urteren buruan programaren jarraipena, parte hartzeko gonbidapen gisa ulertuta, %100era hurbildu beharko da.

Gaur egun, AEPCC umetoki-lepoko baheketa estrategia estatu mailan aldatzeko lanean ari da.

#### 4.4. Baheketa estrategia EAEn

2018-2023 arteko Euskadiko Plan Onkologikoaren [165] helburuetako bat Euskal Autonomia Erkidegoan (EAE) umetoki-lepoko minbiziaren populazio-baheketako programa ezartzea da.

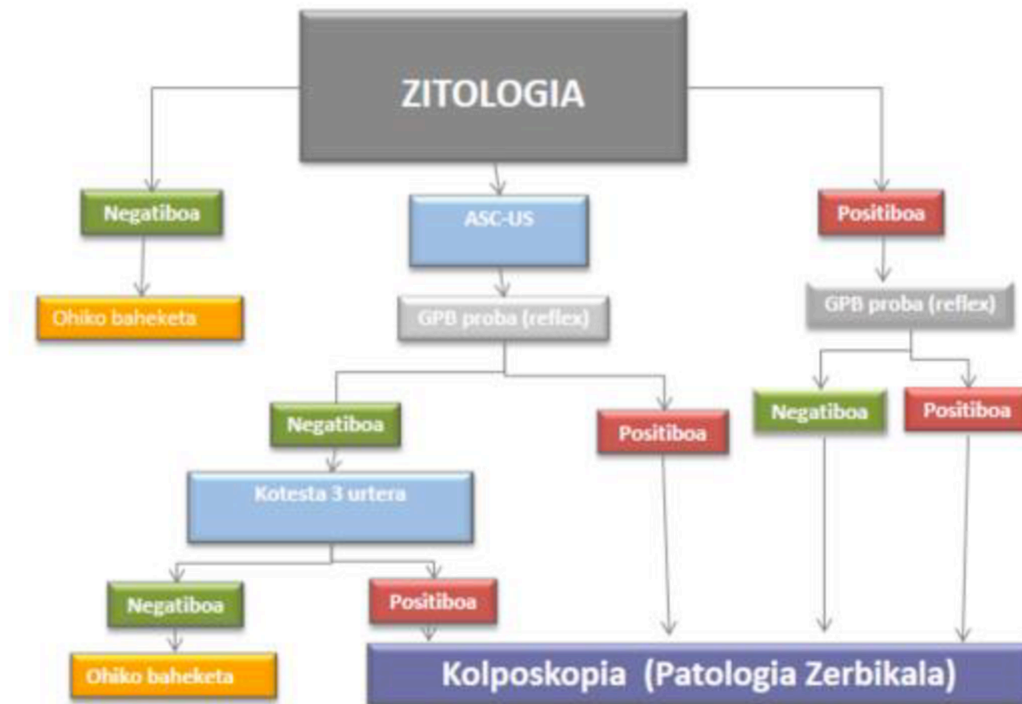
Zerbixeko minbiziaren baheketa oportunistak Euskadin aldatzea garrantzi handiko erronka da. Horretarako, baheketa proba, biltzeko modua, laginaren prozesamendua, emaitzen kudeaketa eta positiboen kudeaketa eraldatzea beharrezkoa izan da. Horren guztiaren helburua, baheketa eraginkor baten bidez, EAEn zerbixeko minbiziaren intzidentzia ahalik eta gehien murriztea da.



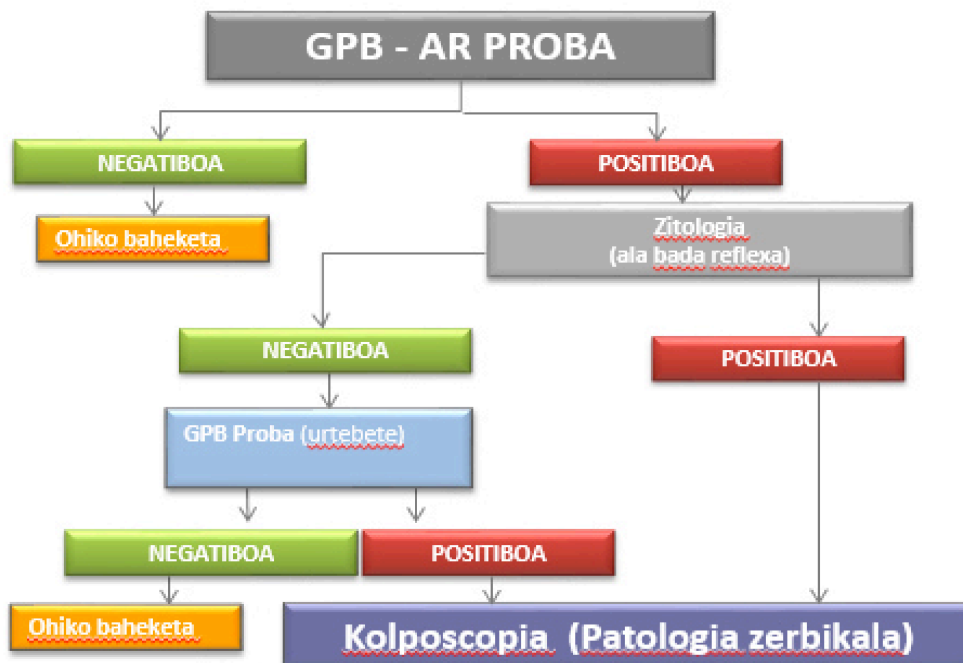
Jarraian, Euskadiko umetoki-lepoko minbiziaren biztanleria-baheketarako estrategia laburbiltzen da (1.3 bertsioa. 2020ko azaroa):

- Baheketa populazioa: 25 eta 65 urte bitarteko emakumeak.
- Laginaren harrera: ingurune likidoan egingo da, horrela erabilitako material berean etorkizunean froga gehiago egiteko aukera egongo da (GPB aren froga edo zitologia).
- Baheketa proba eta miaketan arteko tartea:
  - 25 eta 34 urte bitarteko emakumeak: zitologia.
    - Zitologia negatiboa bada: 3 urte barru errepikatu
    - Zitologia positiboa bada: Patologia Zerbikalaren Unitatera (PZU) bideratu
  - 35 eta 65 urte bitarteko emakumeak: GPBaren proba.
    - GPB negatiboa bada: GPBaren proba bost urtetan errepikatu.
    - GPB positiboa bada: zitologia.
      - \* Zitologia negatiboa bada: GPBaren froga urte batean errepikatu.
      - \* Zitologia positiboa bada: PZUra bideratu
- Baheketa talde berezietan: Ko-test baheketa (zitologia eta GPB froga).
  - Taldearen definizioa:
    - Patologia zerbikalaren aurrekaria.
    - Immunoeskasia egoeran dauden emakumeak.
    - ASC-US aurrekaria duela 3 urte (GPB froga negatiboarekin).
    - Baheketa amaierako egoera (61-65 urte), baheketarik gabe edo baheketa desegokia.
  - Emaizen maneiua:
    - Ko-test positiboa: PZUra bideratu
    - Ko-test negatiboa: banakako maneiua

**Jarduketa-algoritmoak, baheketa proban izandako emaitzen arabera:**



13. irudia. Zitologiaren emaitzaren araberako maneiuua. Iturria: Umetoki-lepoko minbiziaren baheketa egiteko programa EAEan. Azaroa 2020.



14. irudia. GPB frogaren emaitzaren araberako maneiuua. Iturria: Umetoki-lepoko minbiziaren baheketa egiteko programa EAEan. Azaroa 2020.

## 5. DIAGNOSTIKOA

Pazienteen baheketaren bidez, umetoki-lepoaren azterketa kolposkopia behar duten emakumeak hautatzen dira. Froga honi esker, diagnostiko bat egin dezakegu, baita pazienteen jarraipena eta tratamendua gidatu ere.

Kolposkopia umetoki-lepoaren miaketa egituratu eta ordenatua da. Honen helburua aurkikuntza kolposkopikoak interpretatzea eta biopsia zuzentzea da, lesio jakin baten baieztapen histologikoa lortzeko.

Kolposkopio bidezko miaketak azterketa sistematikoa jarraitu behar du [166] [167]:

- Pazientea litotomia dortsalean jarri.
- Baginaren araberako tamaina eta luzera egokiko espekulua sartu.
- Argi zuriarekin anatomia bagino-zerbikala ikusi, mukosen trofismoa eta infekzioen presentzia aztertuz.
- Patroi baskularra iragazki berdearekin aztertu. Odol hodian behaketa egin aurretik ez da azido azetikoa jarriko, ezta laginik hartuko ere.
- Azido azetikoa %3-5ean umetokiaren lepoan jarri, eta argi zuriarekin begiratu, gertatzen diren aldaketak xehetasunez ikusteko.
- Kolposkopia egokia den ala ez zehaztu.
- Eraldaketa-eremua bilatu.
- Aurkikuntza kolposkopikoen ezaugarriak identifikatu eta baloratu, exozerbix, endozerbix eta baginan.
- Eremu susmagarrien topografia eta hedadura zehazteko lugol soluzioa aplikatu. Pazientearen alergiak aurrez galdetu.
- Beharrezko kasuetan zuzendutako biopsiak egin eta biopsiatutako eremuko odol-eremuak koagulatu.
- Irudi digitalizatuak hartzea gomendatzen da, pazientearen historia klinikoan sartzeko.

Kolposkopia lesio zerbikalak detektatzeko oso teknika sentikorra da, baina ez da oso espezifikoa, irudi kolposkopiko anormalak beti ez baitira lesio intraepitelialen islada.

Kolposkopia teknika subjektiboa da, behatzaileen arteko korrelazio eskasa izanik. Adostasun maila handiagoa da maila altuko lesioen kasuan edo epitelioa normala denean, eta oso txikia maila baxuko lesioen kasuan [168] [169].

Horregatik guztiagatik, oso garrantzitsua da erreproduzigarritasun ona ahalbidetuko duen nomenklatura uniforme bat egotea. Helburu horrekin, funtsezkoa da profesionalek eta kolposkopian parte hartzen duten elkarte

zientifikoek adostutako terminologia izatea. Patologia Zerbikalaren eta Kolposkopiaren Nazioarteko Federazioak (IFCPC) proposatzen duen sailkapena da nazioartean gehien onartzen dena. Azken eguneratzea, mundu mailako Zientzia Elkarteetako 13 kolposkopistaz osatutako batzorde batek egin, Rio de Janeiron egin zen 2011n [170].

6. taula. IFPCk proposatutako zerbixaren kolposkopiaren sailkapen berria, Rio 2011.

2011 IFCPC colposcopic terminology of the cervix <sup>1</sup>			
<b>General assessment</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adequate/inadequate for the reason ... (i.e.: cervix obscured by inflammation, bleeding, scar)</li> <li>• Squamo-columnar Junction visibility: completely visible, partially visible, not visible</li> <li>• Transformation zone types 1,2,3</li> </ul>	
<b>Normal colposcopic findings</b>		Original squamous epithelium: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mature</li> <li>• Atrophic</li> </ul> Columnar epithelium <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ectopy</li> </ul> Metaplastic squamous epithelium <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nabothian cysts</li> <li>• Crypt (gland) openings</li> </ul> Deciduous in pregnancy	
<b>Abnormal colposcopic findings</b>	<b>General principles</b>	<b>Location of the lesion:</b> Inside or outside the T-zone, Location of the lesion by clock position <b>Size of the lesion:</b> Number of cervical quadrants the lesion covers, Size of the lesion in percentage of cervix,	
	<b>Grade 1 (Minor)</b>	Thin aceto-white epithelium Irregular, geographic border	Fine mosaic, Fine punctation
	<b>Grade 2 (Major)</b>	Dense aceto-white epithelium, Rapid appearance of acetowhitening, Cuffed crypt (gland) openings	Coarse mosaic, Coarse punctuation, Sharp border, Inner border sign, Ridge sign
	<b>Non specific</b>	Leukoplakia (keratosis, hyperkeratosis), Erosion Lugol's staining (Schiller's test): stained/non-stained	
<b>Suspicious for invasion</b>		Atypical vessels <b>Additional signs:</b> Fragile vessels, Irregular surface, Exophytic lesion, Necrosis, Ulceration (necrotic), tumor/gross neoplasm	
<b>Miscellaneous finding</b>		Congenital transformation zone, Condyloma, Polyp (Ectocervical/ endocervical) Inflammation,	Stenosis, Congenital anomaly, Post treatment consequence, Endometriosis

Sailkapen honek berrikuntza nagusi hauek sartu zituen:

- Behaketa egokiaren kontzeptua.
- Lesioaren deskribapena, tamainari, kokapenari eta eraldaketa-eremuarekiko kokapenari dagokienez.
- Bi zeinu berri gehitzen ditu 2. graduko aldaketen atalean ("*Inner border sign*" eta "*Ridge sign*").
- Baginaren lesioen sailkapena eta terminologia jasotzen ditu.

## 6. ZERBIXEKO ALDAKETA HISTOLOGIKOAK

### 6.1. Lesio preneoplasikoen terminologia

GPBak eragindako lesio preneoplasikoak morfologikoki berdinak dira kokaleku guztietan, bi sexuetan. Aldaketa horietarako terminologia uniformeaz ezartzeko asmoz, 2012an *College of American Pathologists* (Patologoien Amerikako Ikastetxea, CAP) eta *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (Amerikako Kolposkopia eta patologia zerbikalaren Elkarte, ASCCP) elkarteek konferentzia bat izan zuten. Bertan, nomenklatura sistema bat adostu zuten, LAST izenekoa (*Lower Anogenital Squamous Terminology*). Sistema horren helburua GPBaren infekzioaren ezagutzak azaltzea, biomarkatzaileak modu optimoan erabiltzea eta medikuen arteko komunikazioa erraztea izan zen [171].

Gaur egun, CIN 1 infekzio produktibo baten adierazpen histologikoa dela onartzen da. Hala ere, garrantzitsua da emakume horien jarraipen zorrotza egitea, kasu hauetan maila handiko lesio bat diagnostikatu gabe gelditzea posible baita. Bestalde, CIN3a benetako neoplasia bat da, aurrera egiteko ahalmen handikoa, eta umetoki-lepoko lesio aitzindaritzat hartzen da. CIN2ak, ordea, desagertu edo aurrera egiteko arriskua dauka.

LAST terminologiak GPBarekin lotutako lesioak bi gradutan sailkatzen ditu: gradu baxuko lesioak (L-SIL) eta gradu altuko lesioak (H-SIL). LAST terminologiak, Bethesda sistemak zitologien sailkapenerako erabiltzen duen terminologia bera erabiltzen du, baita antzeko irizpideak ere. Hauek dira lesio horiek definitzen dituzten irizpide histopatologikoak:

- **L-SIL:** ezohiko ezaugarri nuklearrak dituzten zelula ezkatatsu edo metaplasikoen ugaritzea, tamaina nuklearra, mintz nuklear irregularra eta nukleo/zitoplasma erlazioa handitzea barne. Zitoplasma gutxi heltzen da epitelioaren beheko herenean, baina heltze hori erdiko herenean hasten da eta nahiko normala da goiko herenean. Irudi mitotikoak epitelioaren behealdean baino ez daude. Gainera, koilozitosia dagoela ikus daiteke, hau da, GPBak eragindako infekzioaren eragin zitopatiko bereizgarria. Koilozitosiaren ezaugarri nagusiak nukleo aniztuna, handitze nuklearra eta pleomorfismoa dira, nukleo inguruko haloekin batera.
- **H-SIL:** ezohiko ezaugarri nuklearrak dituzten zelula ezkatatsu edo metaplasikoen ugaritzea, tamaina nuklearra handitzea, mintz nuklear irregularra eta nukleo/zitoplasma erlazioa areagotzea barne, mitosi irudiekin batera. Ezberdintasun zitoplasmatiko gutxi edo batere ez dago epitelioaren erdiko eta azaleko herenetan. Irudi mitotikoak ez dira epitelioaren beheko herenera mugatzen.

LAST sailkapenak GPBak eragindako kokapen desberdineko lesio guztietarako terminologia berdina proposatzen du (L-SIL eta H-SIL). LAST terminologiak kokapenari dagokion siglarekin hasi eta *neoplasia intraepitelial* delako terminologiarekin (“IN” delakoarekin) jarraitzea gomendatzen du: umetokilepoa, CIN; bagina, VaIN; bulba, VIN; uzkia, AIN; perianal, PAIN; zakila, PeIN. Ondoren lesioaren arrisku gradua eranstea gomendatzen delarik (-IN1, 2 edo 3).

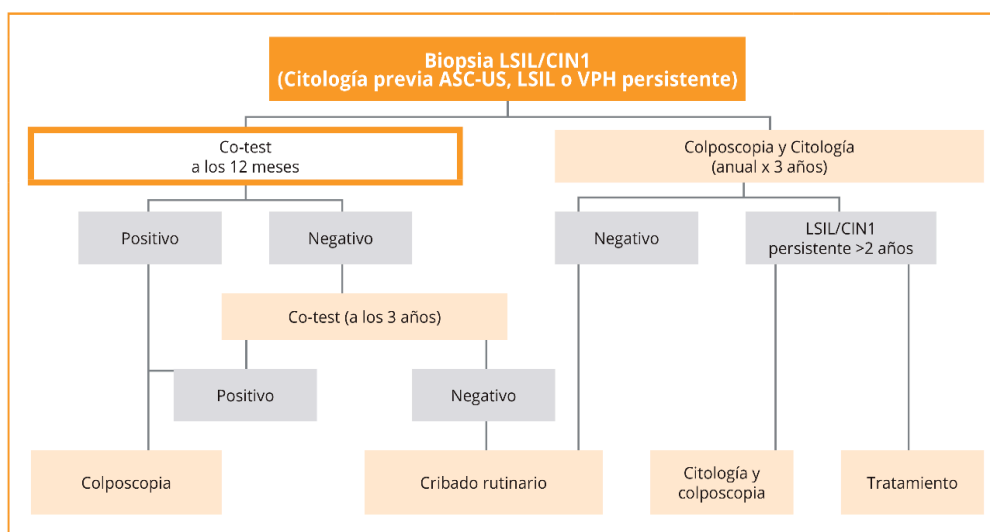
Hemendik aurrera, SIL nomenklatura erabiliko da emaitza zitologikoez hitzegiteko, eta CIN nomenklatura emaitza histologikoez hitzegiteko.

## 6.2. Umetoki-lepoko lesio histologikoen maneia

Zerbixeko lesio histologikoen aurrean izan beharreko jokabidea honako hauen araberakoa izango da: lesioaren gradua eta ezaugarriak, pazientearen adina eta aurretiko zitologiaren emaitza. Tratamenduaren helburua minbiziaren progresio arriskua murriztea da, horretarako prozedura kontserbadoreenak erabiliko direlarik.

### 6.2.1. CIN 1 maneia

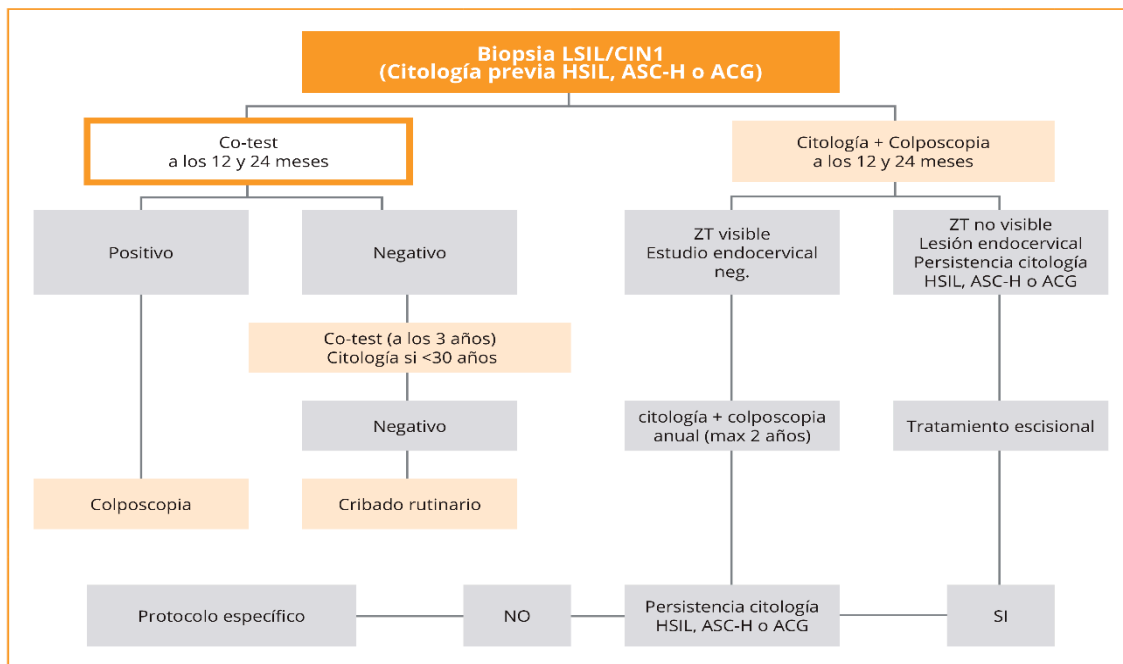
AEPCCk umetoki-lepoko minbiziaren prebentzioari buruzko gidan emandako azken gomendioen arabera, CIN 1 emaitzaren aurretik alterazio zitologiko arina edo GPB-AH iraunkorra badago (15. irudia), 12 hilabeteren buruan kontrol bat egin behar da, zitologiarekin eta GPBaren frogarekin, lesioak berez atzera egiteko probabilitate handia duelako. Tratamendua 2 urte edo gehiagoko kasu iraunkorretan egingo litzateke, jarraipena ere egin daitekeen arren.



15. irudia. CIN 1 maneia, aurretiko alterazio arinekin. Iturria: AEPCC guía. Prevención del Cáncer de Cuello Uterino, 2014.

CIN 1 duten pazienteen bilakaera eta biopsia negatiboa duten emakumeena antzekoa da (aurrez L-SIL, ASCUS edo GPB froga positiboa agertu deneko kasuetan). Izan ere, emakume hauek ezkutuko CIN 2-3 motako lesio bat izateko edo 6-24 hilabeteetan garatzeko arrisku berdina dute bi kasuetan (CIN 1 edo biopsia normalarekin) [172] [173]. Arrisku hori %4-13 artekoa da eta ez da kartzinoma inbaditzaileak deskribatu populazio honetan [172] [173] [174] [175]. Zehazki, paziente horiek %3,8ko HSIL/CIN3 arriskua dute 5 urterako jarraipenean [176].

CIN 1 emaitza histologiko baten aurrean, aurretiko erantzun zitologikoa larria izan bada (16. irudia), ondorengo 5 urteetan CIN 2-3 diagnostikatzeko arriskua %15ekoa da [172]. Hala ere, kolposkopia egokia bada eta lagin endozerbikala negatiboa bada, tratamendurik gabeko jarraipena egin daiteke, gehienez 2 urtez. Konizazio bat egitea aukera gomendagarria da kolposkopia egokia ez bada, lagin endozerbikalak aldaketaren bat badu edo baloragarria ez bada. Gomendio hauek kolposkopian eta biopsian lesioa gutxiegia detektatzeko arriskuan oinarritzen da.

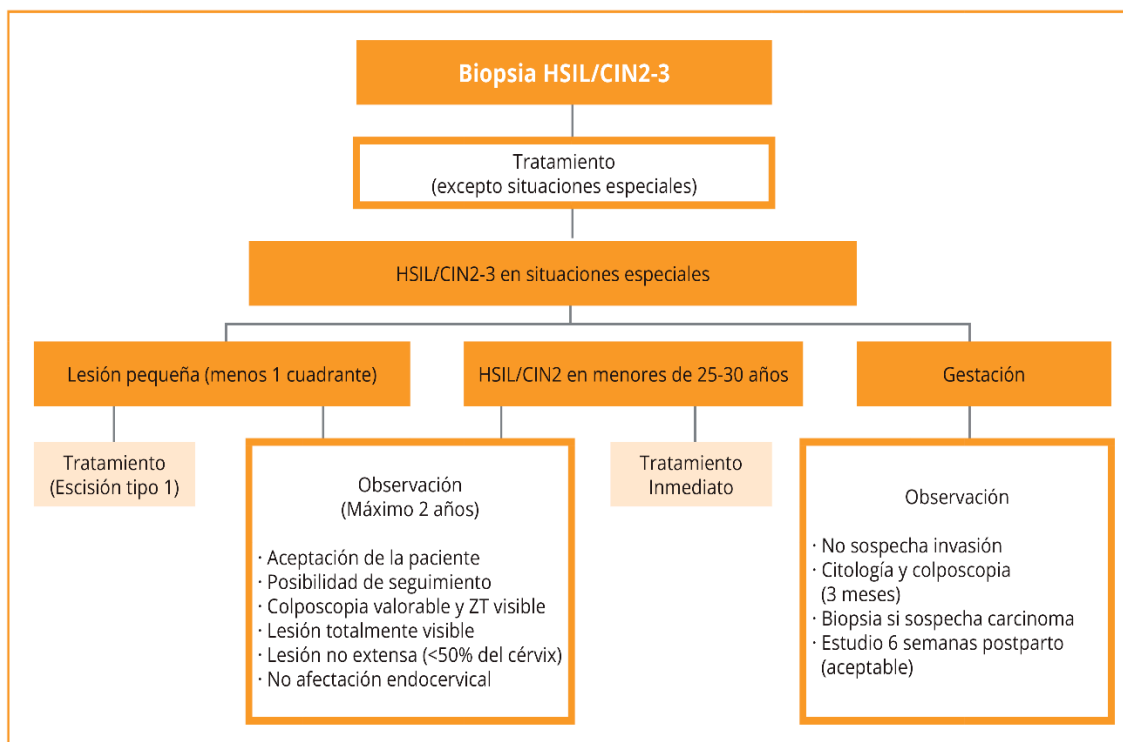


**16. irudia.** CIN 1 maneia, aurretiko alterazio zitologiko larriekin. Iturria: AEPCC guía. Prevención del Cáncer de Cuello de Útero, 2014.

### 6.2.2. CIN 2-3 maneia

Orokorrean, CIN 2-3 lesioek jarraitzeko edo aurrera egiteko arrisku handiagoa dute. Lesio horien tratamenduarekin umetoki-lepoko minbiziaren intzidentzia eta hilkortasuna murrizten direla ikusi da [177] [178] [179]. Beraz, AEPCCk CIN 2-3 duten paziente guztien tratamendua gomendatzen du. Tratamendua egoera

berezietan ekidin daiteke, hala nola lesio txikiak, paziente gazteak edo haurdunaldia.



17. irudia. CIN 2-3 maneia. Iturria: AEPCC guía. Prevención del Cáncer de Cuello Uterino, 2014.

### 6.3. Lesio preneoplasikoen tratamendua

Umetoki-lepoko lesio preneoplasikoen tratamenduen helburua lesioak desagerraraztea eta kartzinoma inbaditzaile baten garapena ekiditea da, ondorio kaltegarriak sahiestuz eta gehiegizko tratamendua ekidinez.

#### 6.3.1. Eszizio bidezko tratamenduak

Prozedura hauen helburua lesio osoa kentzea da, histologikoki ebaluatu ahal izateko. Lesio mikroinbaditzaileak, askotan, infradiagnostikatuta daude biopsia kolposkopikoetan eta eszizio bidezko tratamenduak egin ondoren berresten dira [180] [181].

Eszisioa tamainaren eta ezaugarri lesionalen araberakoa izan behar da. Hiru tratamendu mota bereizten dira, lesio endozerbikalaren presentziaren arabera era eraldaketa eremuaren (ZT) arabera sailkatzen direnak.

- 1go motako eszisioa: ZT-1 kasuetan. Kanal endozerbikalera iritsi gabe eta 8 mm-ko sakonera gainditu gabe.



- 2. motako eszisia: ZT-2 kasuetan. Kolposkopia bidez ikus daitekeen kanal endozerbikal zati txiki bat kentzea dakar.
- 3. motako eszisia: ZT-3 kasuetan. Epitelio endozerbikalaren zati bat barne hartzen du.

Jarraian, 3 teknika bereizgarri nagusiak aztertuko ditugu:

- LLETZ (*Large Loop Excision of the Transformation Zone*): teknika erraza, azkarra eta kostu txikikoa da. Forma eta tamaina desberdineko gailu diatermikoak erabil daitezke. Hautatutako gailua eta eszisia mota lesioen ezaugarriei egokitu behar da. Zatikitzea sahiesten duen exeresia egitea gomendatzen da. Endozerbixaren lesio sakona dagoenean, exeresia “kopako kapelan” egitea gomendatzen da. Gaur egun, gailu diatermikoaren bidezko exeresia da gehien erabiltzen den teknika eszisional.
- Laser bidez konizazioa: nahiz eta tratamendu oso zehatza ahalbidetzen duen, ekipu konplexu eta garestia eskatzen duen teknika da. Gainera, lesio termiko periferikoak eragiten ditu, horrek analisi anatomopatologikoa egitea zaildu egiten duelarik [182].
- Bisturi hotzarekin egindako konizazioa: lesio handien exeresia ahalbidetzen du eta kendutako laginaren analisi egokia errazten du (garrantzitsua da inbasio-susmoa dagoenean edo gaixotasun glandularra dagoenean). Ez da teknika oso kontserbatzailea eta sarritan exeresi handiegia egin ohi da, distortsio anatomiko handia eraginez. Nahiz eta urte askotan erreferentziazko tratamendua izan den [181], azken urteotan ia erabiltzen ez den teknika bat da, eta LLETZ teknikagatik ordezkatu da.

Hiru prozedura hauekin antzeko sendatze tasak (%90-97) eta CIN lesioaren persistentziaren inzidentzi bera ikusi da [180].

### 6.3.2. Tratamendu sunsitzailak

Lesioa erabat ezabatzean edo sunsitzean oinarritzen da, eraldaketa eremua barne. CIN 2-3 lesio guztia histologikoki ezin aztertzea da eragozpen handiena, eta horrek mikroinbasioa edo inbasioa duten eremuak oharkabean sunsitzeko arriskua dakar. Hautatutako kasuetan bakarrik gomendatzen da, zerbix minbizien %0,5-8a histologia azterketetan aurkitzen baitira [184] [185].

Teknika sunsitzaille hauek, tratamendua behar duten kasu jakin batzuetan egin daitezke. Horretarako, honako baldintza hauek bete behar dira: kolposkopia egokia, lesio endozerbikalaren ebidentziarik gabea, eta mikroinbasio edo inbasiorik gabea. Tratamendu hauek ez dira neoplasia glandularren edo diskordantzia zito-histologikoaren susmopean gomendatzen [186].

Honako tratamendu suntsitzaile hauek nabarmentzen dira:

- Krioterapia: teknika sinplea, ekonomikoa eta eskuragarria ingurune sozioekonomiko baxuetan. Tamaina ezberdineko zundak badaude ere, tratamendu ez oso selektiboa da. CIN 2-3aren sendatze-tasak %77-93koak dira, beste teknika batzuekin alderatuta datu kaxkarrak izanik [187] [188]. Gaur egun, CIN 1 kasuetarako edo baliabide mugatuak dituzten osasun inguruneetarako baliozko aukera bat da.
- CO<sub>2</sub> laserraren bidezko lurruntzea: teknika konplexua eta garestia, ikaskuntza handiagoa eskatzen duena. Kontrol kolposkopikoarekin erabiliz gero, ehunaren sakonera behar bezala kontrola daiteke. CIN 2-3aren sendatze-tasak %95-98koak dira [189] [190]. Lesio handietan eta baginara hedatzen diren lesioetarako teknika izango litzateke, anatomia asko errespetatzen duen teknika baita.

### 6.3.3. Histerektomia

Histerektomia ez da CIN 2-3aren lehen mailako tratamendutzat hartzen, zerbixean kontuan hartu ez diren lesio mikroinbaditzaile edo inbaditzaileak egon daitezkeelako, hauen tratamendua histerektomia isolatua ez izanik. Gainera, baginako erreziidak ez ditu sahiesten, ezta ondoren gertatu daitekeen baginako minbizia ere. Gainera baginaren azterketa zailagoa izan daiteke, batez ere ebakuntzaren inguruko eremuetan [191] [192]. Hala ere, umetoki-lepoaren tratamendua behar duten kasu jakin batzuetan justifika daiteke, beste teknikak erabili ezin daitezkeanean: bagina estenosia, zerbixaren distortsio anatomikoa edo aurretiko konizazioak. Era berean, histerektomia justifikatzen duen beste gaixotasun bat agertzen denean gomendatzen da [193] [194].

## 7. BURUKO ETA LEPOKO MINBIZIA

### 7.1. Epidemiologia

Buruko eta lepoko 650.000 minbizi kasu diagnostikatzen dira urtero munduan, neoplasia honengatik urtean 330.000 gaixo hiltzen direlarik [195]. Europan, batezbesteko 250.000 kasu agertzen dira urtero (minbiziaren intzidentziaren %4), azken urteetan urteko heriotza tasa 65.000 gaixoena izanik [196].

Neoplasia honek gizonei emakumei baino gehiago eragiten die, eta proportzioa 2:1etik 4:1era doa. Gizonezkoen intzidentzia tasa >20/100.000 da Frantzia, Hong Kong, India, Erdialdeko eta Ekialdeko Europa, Espainia, Italia eta Brasilen, eta Estatu Batuetako afroamerikarren artean [197] [198].

Azken hamarkadetan, GPBarekin lotutako minbizi orofaringeoak gora egin du [199]. Izan ere, Estatu Batuetan, 2010az geroztik, GPBarekin lotutako minbizi orofaringeoak gizonengan duen intzidentziak umetoki-lepoko minbiziak emakumeengan duen intzidentzia gainditu du [200].

## 7.2. Arrisku faktoreak

**Tabakoa:** tabakismoa buruko eta lepoko minbizia garatzeko arrisku-faktore garrantzitsua da [201].

- Erretzaile handien kasuan, minbizia izateko arriskua erretzaile ez direnena baino 5-25 aldiz handiagoa da [202]. Arrisku-faktore gehigarri gisa hartzen dira goiz hasteko adina eta tabako ohituraren urteak.
- Hainbat ikerketen arabera, erretzaile pasiboek neoplasia hori izateko arrisku gehigarria dute [203].
- Nikotina txikleak eta batez ere biltzeko tabakoa, arrisku-faktoretzat hartzen dira [204].
- Marihuanaren arriskuei buruzko azterketak ez daude argi [205].

**Alkohola:** alkohola kontsumitzea buruko eta lepoko minbizia izateko arrisku faktore independentea bada ere, zaila da ohitura horren ondorio negatiboak tabakismoaren arriskutik bereiztea. Hala ere, biek modu sinergikoan jarduten dutela ikusi da, kontsumo bateratuarekin neoplasia horren arriskua larriagotuz [206] [207].

- Arriskua dosiaren arabera da [208]. Egunean 50g alkohol baino gehiago kontsumitzen badira, arriskua egunean 10g kontsumituz baino 5-6 aldiz handiagoa dela jotzen da.
- Alkoholaren kontsumoari lotuta, minbizia izateko arriskua azaltzen duen joera genetiko bat egon daitekeela pentsatu da, alkohol deshidrogenasaren (ADH) eta aldehido-deshidrogenasaren (ALDH) polimorfismo genetikoekin lotuta [209].

### Infekzio biralak:

- Epstein-Barr Birusa (EBB): minbizi nasofaringeoa herrialde gehienetan gaixotasun arraroa bada ere, Txinako hegoaldeko minbizi ohikoenetako bat da, EBB eragile etiologiko nagusia izanik.
- Giza Papiloma Birusa (GPB): minbizi honen kausa GPBaren ondoriozko infekzioa izan daitekeela argi ikusi da azken urteetan, batez ere 16 genotipoarekin loturikoa. Izan ere, bereziki mihiaren eta amigdalaren

oinarrian sortzen den minbizia birus honekin lotuta dagoela ikusi da, neoplasia hau tabakorik eta alkoholik kontsumitzen ez duten gizon gazteagoetan ikusten delarik.

- Herpes Simple Birusa (HSB): buruko eta lepoko minbiziarekiko harremana lehen azaldutako birusekin baino askoz txikiagoa bada ere, buruko eta lepoko minbizia duten pazienteek azterketa serologikoetan birus honen aurkako antigorputzak dituztela ikusi da [210] [211].

#### **Immunoeskasia:**

- Giza Immunoeskasiaren Birusak eragindako infekzioa (GIB): buruko eta lepoko minbiziaren intzidentzia 2-3 aldiz handiagoa da GIBaz kutsatutako pazienteengan.
- Organo solidoen transplantea: organo solidoen hartzaileek edozein minbizi izateko arrisku handiagoa dute, buruko eta lepoko minbizia barne. Egindako azterlan batean, 2.817 organo-hartzaile aztertu ziren, buru eta lepoko 391 neoplasia agertu zirelarik [212].

**Betel intxaurrak mastekatzea**: Asiako zenbait eskualdeetan ohitura hau oso arrunta da eta buruko eta lepoko minbizia garatzeko arrisku faktore independentea da [213]. Badirudi ondorioak tabakoarekin eta alkoholarekin sinergikoak direla. Betel intxaurraren mastekatzeak ere minbizi hepatozelularren eta hestegorriaren garapenean eragina du.

**Esposizio okupazionala**: minbizi honetan eragin dezaketen produktu asko daudela uste da, horien artean honakoak daude: perkloroetileno-PERC garbiketako agentea [214], amiantoa, plagizidak, zuntz mineral artifizialak (MMMF), hidrokarbuo aromatiko poliziklikoak [215], ehungintzako langileak, zurgintzako langileak [216], plastiko eta kautxuzko produktuak, naftalenoazko fingailuak, etanola, azido sulfurikoa...

**Dieta**: faktore dietetiko batzuek eragina izan dezakete neoplasia horren babesean, eta beste batzuek, berriz, gaixotasun espezifikoekiko suszeptibilitatea areagotu dezakete. Fruitu eta barazkien kontsumo handiagoarekin lotutako babes-efektua dagoela frogatu da zenbait azterlanetan [217]. Bestalde, nitrito maila altuak dituzten kontserbako haragien ohiko kontsumitzaileetan kartzinoma nasofaringeoaren arriskua areagotu egiten dela ikusi da [218].

**Faktore genetikoak**: faktore eta bide genetiko ugarik minbizi arriskua areagotzen lagun dezakete, faktore horiek beste arrisku faktore ezagun batzuekin elkarreragin dezaketelarik [219].

Fanconi anemia duten pazienteek neoplasiak garatzeko arrisku handia dute, horien artean buruko eta lepoko minbizia, sindrome mielodisplasikoa eta leuzemia mielozitiko akutua ohikoenak izanik [220].

**Ahoko irakuzketa:** ahoko irakuzketak, alkoholaren kartzinogenizitatea dela eta, buruko eta lepoko minbiziarekin lotu daitezke.

**Beste arrisku-faktore batzuk:** aho-higiene txarra eta gaixotasun periodontala adibidez arrisku faktoretzat jo dira, aho-barrunbeko kartzinomarekin erlazionatzen direlarik [221].

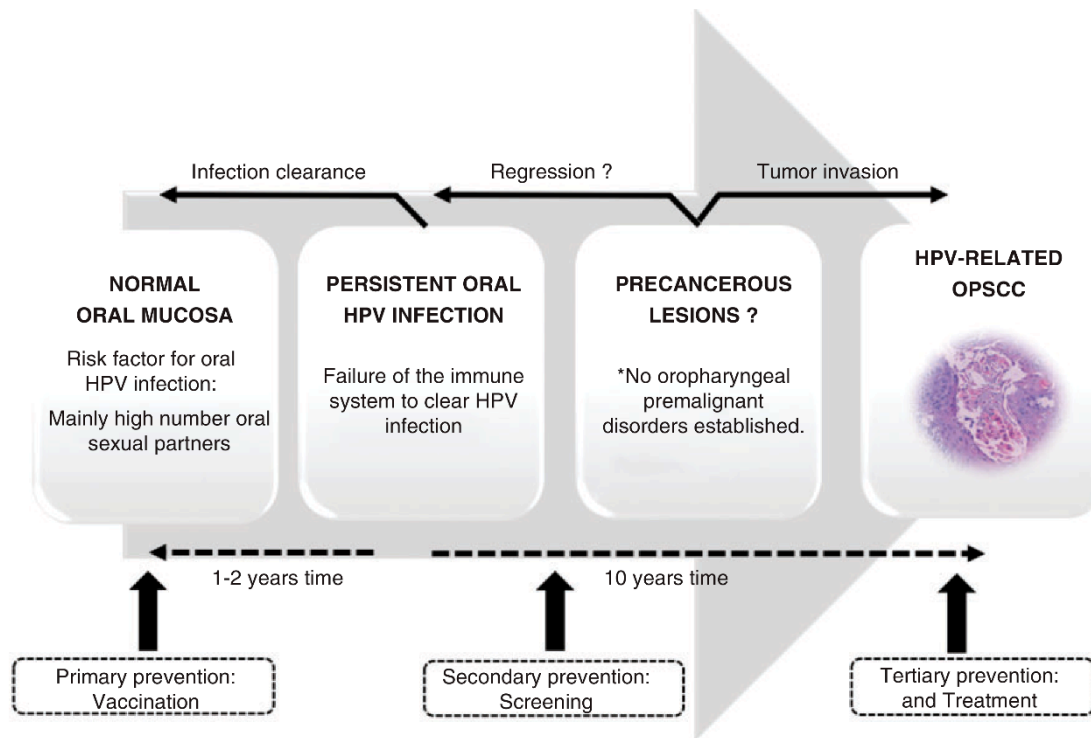
### 7.3. GPBari lotutako buruko eta lepoko minbizia

Buruko eta lepoko minbizia duten paziente askok, orofaringean kokaturikoak bereziki, ez dituzte kokapen horretako neoplasiekin lotutako arrisku faktore tradizionalak (tabakismoa eta alkohol kontsumoa). Azterketa epidemiologikoek eta molekularrek GPBaren 16 genotipoa agente eragile gisa identifikatu dute paziente horiengan [222].

*Hemendik aurrera, GPBarekin lotutako orofaringeko zelula ezkatatsuen kartzinoma "GPB minbizi" gisa aipatuko da (buruko eta lepoko minbizien barruan beste mota histologiko batzuk eta beste kokapen anatomiko batzuk kontuan hartu gabe).*

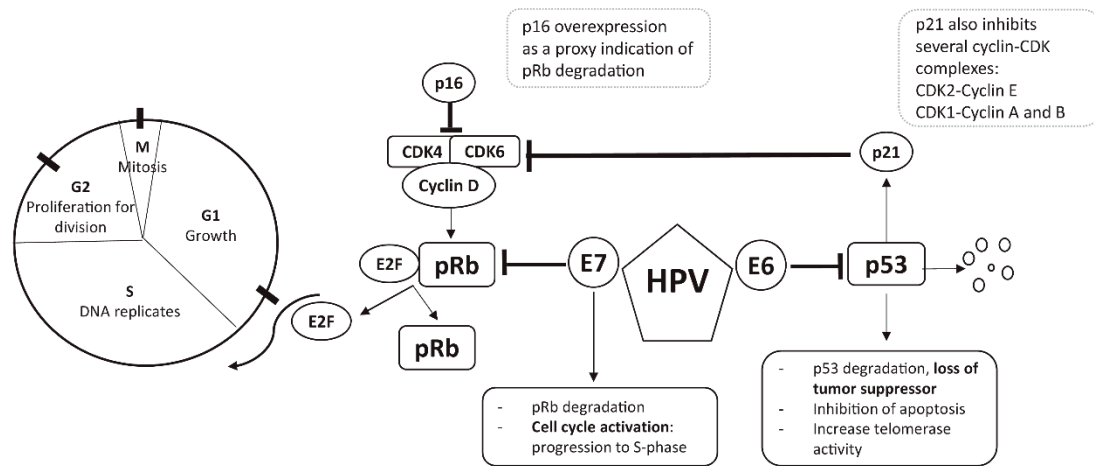
#### 7.3.1. Historia naturala eta onkogenesi-prozesua

GPBaren infekziotik buruko eta lepoko minbizira bitarteko prozesu kartzinogenikoaren ezagutza mugatua da gaur egun, gehienetan zerbixeko minbiziaren bilakaera kontutan hartzen delarik. Amigdalaren eta kriptaren amigdalaren mukosaren estaldurak, zelula immunitarioak zuzenean igarotzea ahalbidetzez gain, GPB bezalako patogenoak ere zuzenean igarotzea ahalbidetzen du. GPBak eragindako infekzioa kontrolatzen ez denean, haren iraunkortasunak minbizi aurreko lesio bat eragin dezake, eta lesio hau osatzen ez bada, minbizia ager daiteke [223]. Hala ere, buruko eta lepoko lesio preneoplasikoak oraindik ez dira behar bezala ezagutzen. GPBak eragindako infekzio iraunkorrek 10 urtetan minbizi bat eragin dezakeela uste da, hala ere infekzio gehienak urte batean edo bitan desagertu egiten dira [224] [225].



**18. irudia. GPBaren ahoko infekzioaren historia naturala. Infekzioa ekiditeko baliabideak.** Iturria: M. Taberna *et al.* Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Annals of Oncology*, 2017.

E6 eta E7 proteinak funtsezkoak dira GPB minbiziaren kartzinogenesisian, p53 eta pRB geneak inaktibatzea eragiten baitute [226]. E6 onkoproteinak p53 aktibitatea inhibitzen du, E7 onkoproteinak pRB degradazioa eta E2F transkripzio faktorea askatzea sustatzen duen bitartean [16] [227]. Honek G1-S zelula zikloaren kontrol puntuaren erregulazio galera eta S fasean berriz sartzea dakar, ondorioz birusaren erreplikazioa gertatzen delarik. E7 proteinaren aktibazioaren ondorioz, p16<sup>INK4a</sup> gehiegi adierazten da eta pRB-E2F konplexuaren jardura inhibitzailetik askatzen da, zelula epitelialen biziraupenerako bideetan eragina izanik [228]. p16<sup>INK4a</sup>-aren gehiegizko espresioa funtsezkoa da GPBarekin lotutako zelula tumoralen biziraupenerako, birus honekin zerikusirik ez duten tumoreetan sarritan inaktibatu egiten delarik. Horren ondorioz, p16<sup>INK4a</sup> minbizi hauen adierazle bezala har daiteke [224]. Hala ere, p16<sup>INK4a</sup>-aren gehiegizko adierazpena GPBaren detekzioarekin osatu behar da, izan ere, GPB tumore negatiboek p16<sup>INK4a</sup> adierazpena mantentzea gerta daiteke [229]. Gainera, ezegonkortasun kromosomikoa, seinaleztapen apoptotikoaren inhibizioa eta telomerasaren jardura areagotzea zuzenean lotzen dira E6-E7 adierazpenarekin eta, ondorioz, p53 eta pRB geneak inaktibatzearekin [226] [231].



19. irudia. GPBaren prozesu onkogenikoa orofaringean. Iturria: M. Taberna *et al.* Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Annals of Oncology*, 2017.

### 7.3.2. Epidemiologia

Azken urteetan tabakoaren kontsumoak pixkanaka behera egin duen arren, buruko eta lepoko minbiziaren intzidentziak bere horretan jarraitu zuen hasieran, eta azken hamarkadetan gora egiten hasi da [222] [232]. Hainbat azterlanek buruko eta lepoko minbiziaren gorakada globala GPBarekin lotu dituzte, hauek mihiaren oinarrian eta amigдалen eskualdean sortzen direlarik.

Sintomarik gabeko populazioan, GPBak eragindako aho infekzioaren prebalentzia oraindik ez dago ondo ezarrita. 4.441 pertsonen artean egindako metanalisi batean, GPBa partaideen %4,5en ahoan isolatu zen, gizonen eta emakumeen arteko tasak antzekoak izanik [233]. AEBetan egin berri den azterlan batean, berriz, GPBaren aho infekzioaren prebalentzia %6,9koa izan zen, eta prebalentzia handiagoa izan zen gizonen artean (%10,1 gizonetzkoak eta %3,6 emakumezkoak;  $p=0,001$ ) [234].

GPB minbizia, batez ere 16 genotipoarekin erlazionatzen dela ikusi da, kokapen guztietan genotiporik ohikoena eta onkogenikoa izanik [235] [236]. 1990eko hamarkadan egindako azterketek orofaringeko minbizien %50 inguru GPBari lotzen zitzaizkiola iradoki zen, eta ikerketa berriagoek, Ipar Amerikan eta Europan, minbizi hauen %70-80a birusarekin erlazioa dutela iradoki dute [237]. Herrialde garatuetan orofaringeko minbiziak gizonengan duen eragina nabarmen handitu da, eta gaixotasuna populazio gazteagoan agertzen da, GPB infekzioaren historia naturalarekin gertatzen den bezala [238].

Orofaringetik kanpoko buruko eta lepoko lekuetan (ahoa, hipofaringea eta laringea), GPBaren infekzioaren prebalentzia, orofaringean behatutakoa baino nabarmen txikiagoa da. Horrela, buruko eta lepoko zelula ezkatatsuen kartzinoma duten 24.000 paziente aztertu ondoren (%60 orofaringea eta %40

ez-orofaringea), GPB infekzioaren tasa %63koa izan zela ikusi zen orofaringean, beste kokalekuetan infekzio tasa txikiagoa ikusi zelarik. Horrela, ahoko, laringeko eta hipofaringeko minbiziak zituzten pazienteen artean GPBaren tasa positiboa %11, %11 eta %17 izan zen, hurrenez hurren [239].

### 7.3.3. Prebentzioa

GPBaren aurkako txertoa orofaringeko minbizia sahiesteko tresna eraginkorrena izan daitekeela uste da. Gaur egun eskuragarri dauden txertoek %90etik %100erako eraginkortasuna erakusten dute GPBak eragindako infekzioen eta lesio preneoplasikoen prebentzioan [240], baita minbizi anogenitala sahiesteko eraginkortasun handia ere [241]. Argitaratutako azterlan batek, txertatuen artean GPBak eragindako ahoko infekzioaren prebalentzia murriztu egin dela dio (plazeboarekin alderatuz) [242]. Horren inguruan ere, Pinto *et al* delakoaren azterlanean, gizonen txertaketak aho-barrunbean GPBaren aurkako antigorputzen mailak eragiten dituela frogatu da, zirkulazio orokorreko mailekin lotzen direnak [243]. Ikerketa asko egin ostean, 2020ko ekainean FDAk buruko eta lepoko minbiziaren prebentzioa sartu du txerto nonabalentearen fitxa teknikoan.

Baheketari dagokionean, azterketa proba desberdinak proposatu dira. Lepoko ekografia buruko eta lepoko zenbait minbizi aztertzeko egokia izan daiteke [244], arrisku handiko pertsonengan eginkizun garrantzitsua izan dezakeelarik. Bestalde, ahoko irakuzketetan GPBaren detekzioa egitea baliagarria izan daiteke, baina oso datu gutxi daude eskuragarri. Baheketarako beste froga bat GPBaren aurkako antigorputzak bilatzea izango litzateke. Hala ere, oraindik froga hauen erabilkortasun klinikoa eskasa da, GPB minbiziaren prebalentzia txikia denez, %99tik gorako proba baten espezifikotasunak ere oso balio prediktibo positibo txikia izango luke [245]. Gainera, oraindik ez dago orofaringeko minbizi aurreko lesio identifikagarriarik, eta ez dago frogatutako ebakuntzarik, ezta minbizi aurreko lesioak identifikatzen badira ere. Beraz, oraindik ez dago biztanleria orokorrean baheketak egiteko estrategiarik, honen inguruko ikerketa gehiago egitea beharrezkoa izanik.

Hirugarren mailako prebentzioari dagokionez, tratamendua amaitu ondoren, GPBak eragindako infekzio iraunkorrari buruz datu gutxi daude eskuragarri. Azterlan batean, tratamendua egin eta 9, 12, 18 eta 24 hilabetera, ahoko irauzketen bidez GPBaren presentzia begiratu zen. Azterlan honetan, GPBak eragindako infekzio iraunkorra biziraupen okerragoarekin lotu zen, hala ere honen inguruan ikerketa gehiago behar dira [246].



#### 7.3.4. Estadifikazioa

GPB minbiziak, GPBarekin lotu gabeko orofaringeko minbiziarekin alderatuta, desberdintasun garrantzitsuak ditu estadifikazioan eta ezaugarri kliniko patologikoetan. Desberdintasun horiek ondorio garrantzitsuak dituzte pronostikorako eta tratamendurako.

2007an ospatu zen *American Joint Committee on Cancer* delakoaren (AJCC) tumore, gongoil eta metastasien estadifikazio sistemaren zortzigarren edizioan, lehen aldiz estadifikazio sistema bereziak ezarri ziren GPB minbizi positibo eta negatiborako. GPB positiboa duen gaixotasunerako TNM sistemak p16ren positibotasuna erabiltzen du markatzaile gisa.

Bi minbizi hauen tratamenduaren ondoriozko erantzun desberdinak kontuan hartuta, sailkapen berri hori ezartzeko beharra ikusi zen.

#### 7.3.5. Aurkezpen klinikoa

**Adina diagnostikoaren unean:** GPB minbizi positiboa duten pazienteak GPB negatiboa dutenak baino gazteagoak direla ikusi da, bi adin taldeetan arrisku gehiago ikusi delarik (30 urte eta 55 urte) [235]. GPB minbizia duten pertsonak, gazteagoak izatea eta tabako eta alkohol kontsumo txikiagoa edukitzea, tratamendua onartzeko gaitasunean garrantzia duela ikusi da.

**Sexua:** gizonezkoa izatea arrisku faktorea da GPBarekin lotutako orofaringeko minbizirako.

**Kokapen anatomikoa:** GPBarekin lotutako tumoreak orofaringean sortzen dira nagusiki, eskualde amigdalinoan, mihiaren oinarrian eta ahosabai bigunean [234], nahiz eta beste leku batzuetan tumore gutxi batzuk ere positiboak diren. Horrela, GPBa orofaringean beste kokapenetan baino 5 aldiz gehiago isolatzen dela uste da. Izan ere, orofaringea beste leku batzuk baino sentikorragoa da infekzioaren aurrean, badirudi kokapen horretan bakarrik dagoen epitelio motarekin lotuta dagoela: epitelio ezkatatsu estratifikatua. Amigdalek mukosaren gainazalean inbaginazio sakonak dituzte, antigenoak harrapatzea eta prozesatzea errazten dutenak, zelula basaletarako sarbide birala erraztu dezakeena.

**Tabakoa:** alkohol edo tabakoaren kontsumoa GPB minbizi negatiboetan baino askoz txikiagoa dela ikusi da [235], hala ere tabakoa GPB minbizietan ere arrisku faktore bezala jotzen da.

**Sexu-ohiturak:** bikote sexual ugari izatea eta, batez ere, ahozko sexuaren maiztasun handiagoak areagotu egiten dute GPBari lotutako orofaringeko minbizia garatzeko arriskua. Izan ere, GPBak eragindako ahoko infekzioa da

neoplasia horren arrisku-faktore nagusia, eta infekzio horien >%90 sexu kontaktuaren bidez hartzen direla uste da [247].

**Aurkezpena:** zeinu ohikoena lepoko masa asintomatiko bat da, GPB minbizi negatiboak odinogafiarekin edo disfagiarekin hasten diren bitartean [248].

**Aurkezpenaren uneko larritasuna:** fase goiztiarrean dagoen tumore primario baten maiztasuna handiagoa da GPB positiboa dutenen artean (T1 edo T2), baina eragin ganglionar aurreratuagoa ere ohikoagoa da paziente hauetan (N2 edo N3). Diagnostikoaren unean, gongoilen gaixotasuna GPB minbizietan nabarmenagoa izan arren, tratamenduari hobe erantzuten diote eta biziraupen handiagoa izan ohi dute [249].

**Tumore mota:** ikuspegi histopatologikotik, GPBarekin lotutako buruko eta lepoko minbiziak zelula ezkatatsuen tumore ez keratinizataileak izan ohi dira. Gaixo hauek bigarren neoplasia primario gutxiago erakusten dituzte, tabako eta alkohol esposizio txikiagoaren ondorioz ziurrenik [250].

**7. taula. GPBaren infekzioarekin loturiko buruko eta lepoko minbizia duten pazieentzen ezberdintasun nagusiak.** Iturria: M. Taberna *et al.* Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Annals of Oncology*, 2017.

	HNSCC HPV-non related	HNSCC HPV-related
Risk factor	Alcohol, tobacco	Number of oral sex partners
Age	Older	Younger
Incident trends	Mostly decreasing	Increasing
Head and neck tumor location	Anyone	Base of the tongue, tonsil
Stage	Anyone	Small T, large N involvement
Radiological image	Anyone	Cystic nodal involvement
Histopathological features	Keratinising	Baseloid, Non-keratinising
Tumor differentiation	Anyone	Undifferentiated
Biology and genetic alterations:		
CDKN2A	Common	Rare
p16 <sup>INK4a</sup> overexpression	Rare	Common
EGFR	Common (amplification)	Rare
p53	Common	Rare (p53 degradation by E6)
pRb	Rare	Rare (pRb degradation by E7)
PIK3CA	Common	Common (APOBEC)
TRAF3	Rare	Common
Outcomes	Worse OS and PFS	Better OS and PFS
Metastatic dissemination	Yes	Rarely
Comorbidity	Yes	No
Second primary tumors	Yes	No
Prevention strategies	Quitting smoking and drinking	Vaccination (in development)

HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma; HPV, human papillomavirus; OS, overall survival; PFS, progression free survival.

### 7.3.6. Tratamendua

GPBaren minbizi positiboaren tratamenduak kirurgia, erradioterapia eta kimioterapia barne har ditzake, tratamendu bakar gisa edo konbinatuta. Tumore hauek dituzten paziente ez erretzaileak, fase goiztiarrean

diagnostikatuz gero, sendatzeko aukera asko dituzte eskura dauden tratamenduekin.

GPBa positibo edo negatiboa izan arren, minbizi honen aurreko jarrera terapeutikoa nahiko antzekoa da, saiakuntza kliniko baten testuinguruan izan ezik. Orain arte ez dago terapia aldatzeko III. faseko azterlan nahikorik [222].

GPB minbizia duten pazienteen epe luzerako pronostikoa ona izan ohi dela kontuan hartuta, tratamendua ezartzerako orduan, funtzio orofaringeoa zaintzea, tratamenduarekin lotutako toxikotasun berantiarrak eta terapiaren beharrik gabeko intentsifikazioa saihestu behar dira.

## **HELBURUAK**

---



## **1. HELBURU NAGUSIA**

Doktorego-tesi honen helburua, GPBaren prebalentzia aztertu eta kartzinogenesiarekin zerikusia duten aldagaiak aztertzea da. Horrela, birusaren portaera hobe ezagutuko dugu, umetoki-lepoko eta orofaringeko lesioekin erlazionatuz.

## **2. BIGARREN MAILAKO HELBURUAK**

Bigarren mailako helburu hauek aintzakotzat hartu ditugu:

- Partaideen ezaugarri soziodemografikoen azterketa eta minbizi prozesuan parte hartzen duten aldagaien analisia.
- Gure inguruko GPBaren prebalentziaren ezagutza, bai umetoki lepoan, baita orofaringean ere.
- Umetoki lepoko GPB-AH genotipoen prebalentzia eta bakoitzaren portaeraeran azterketa.
- GPBak eragindako infekzio-ereduen azterketa (bakarra, anizkoitza eta GPB espezieen araberakoa) eta kartzinogenesisian eragina duten aldagaiekin erlazionatzea.



## **PAZIENTEAK ETA EGITURAKETA**

---





## **1. GOGOETA ETIKOAK**

Azterlana, Basurtoko Unibertsitate Ospitaleko (Bilbo Basurto ESia) Ikerketa Klinikoetarako Batzorde Etikoak (CEIC) onartu zuen (I Eranskina). Pazientearen autonomia eta informazio eta dokumentazio klinikoaren arloko eskubideak eta betebeharrak arautzen dituen 41/2002 legeak adierazten duenaren arabera, historia klinikoen azterketan lortutako informazioa babestu zen.

## **2. IKERLAN TALDEA**

Lan hau 2016 eta 2017 urte bitartean Basurtoko Unibertsitate Ospitalera (Bilbao-Basurto ESia) azterketa kolposkopikoa egitera joan ziren paziente talde bati egindako azterlanean oinarritzen da.

Aztertutako biztanleria, umetoki-lepoko minbiziaren baheketan emaitza positiboa izan ondoren, Patologia Zerbikalaren Unitatera (PZU) kolposkopia bat egitera joan ziren emakumeek osatzen dute.

Bai emaginek eta baita ginekologoen ere, Bilbo-Basurto ESiko honako kokaleku hauetan egiten dute zerbixeko minbiziaren baheketarako frogak:

- Basurto OZ.
- Basurtoko Unibertsitate Ospitalea.
- Begoña OZ.
- Bombero Etxaniz OZ.
- Deusto OZ.
- Gazteleku OZ.
- Indautxu-Dr. Areilza OZ.
- La Merced OZ.
- La Peña OZ.
- Mina del Morro-Larreagaburu OZ.
- Miribilla OZ.
- Otxarkoaga OZ.
- Rekalde OZ.
- Saenz de Buruaga OZ.

- San Ignacio OZ.
- Santutxu-Karmelo OZ.
- Santutxu-Solokoetxe OZ.
- Txurdinagako Anbulategia.
- Txurdinaga OZ.
- Zorroza OZ.

## **2.1. Parte hartzeko irizpideak**

Orokorrean, kolposkopia umetoki-lepoko gaixotasuna susmatzen denean egin ohi da, umetoki-lepoko baheketa programan froga positiboa izateagatik (zitologia edo GPB froga) edota susmo klinikoagatik.

Azterlan honetan, baheketa froga positiboa zuten pazienteak soilik hautagaitzat hartu ziren, beti ere PZUra aurrez joan ez baziren eta umetoki-lepoko gaixotasunen aurrekaririk ez bazuten.

Proiektu honetan parte hartzea eskaini zitzaizen pazienteek baheketa programan honako erantzun positiboak izan zituzten:

1. GPB-AH iraunkorra (2 GPB froga positibo, urtebeteko tartearekin)
2. GPB-16 eta/edo GPB-18.
3. ASC-US. GPB-AH (+)
4. ACG
5. L-SIL
6. H-SIL
7. ASC-H
8. Kartzinomaren susmoa

## **2.2. Baztertzeko irizpideak**

Baheketa programatik zuzenduak ez zeuden pazienteak ez ziren azterlanean kontuan hartu, ezta gure unitatean aurrez jarraipenean zeudenak ere.

Datu bilketa ezegokia izan zenean edo laginen prozesamenduan akatsen bat egon zen kasuetan, partaideak ere baztertu egin ziren.

Azterketa honetan parte hartzeko irizpideak betetzen zituzten pazienteetatik, eta proiektuaren asmoa, metodologia eta inplikazioak azaldu ondoren, guztira 408 emakumek parte hartu zuten, alde zuzen, aldez aurretik baimena sinatu zutelarik (II. Eranskina).

### **3. PARTAIDEEN AZTERKETA**

Lan honetan proposatutako aldagaiak erregistratzeko datu base bat sortu zen.

Aztertutako aldagaiak lan honetarako egindako datu-bilketa orrian erregistratu ziren (III. Eranskina). Pazienteen ezaugarri batzuk kolposkopia egin zen egunean jaso ziren, beste aldagai batzuk, laginak hartzeari dagozkionak, Mikrobiologia eta Anatomia Patologikoko Zerbitzuen emaitzak izan ondoren jaso zirelarik.

#### **3.1. Aztertutako aldagaiak**

##### **3.1.1. Identifikazio aldagaiak**

Pazientearen datu orokorrak jaso ziren, hala nola filiazio-datuak, historia zenbakia eta kolposkopia egin zen data.

##### **3.1.2. Aldagai pertsonalak**

Edozein kolposkopia egin aurretik egiten den bezala, lehenik eta behin pazientearen anamnesi zehatza egin zen. Emakumearen familia-aurrekariengatik eta aurrekari pertsonalengatik galdetu zen, aurrekari gineko-obstetrikoko azpimarratuz. Gainera, GPBaren infekzioarekin erlazionatutako aldagaietan arreta berezia jarri zen. Orokorrean, pazientearen miaketa eta azterketa kolposkopikoa egin aurretik egin zen elkarrizketa klinikoaren eskema honakoa izan zen:

- Jaioteguna eta adina.
- Kolposkopiaren indikazioa.
- Aurreko baheketaren azterketa.
- Aurrekari familiarak, gaixotasun immunogutxitzaileak eta autoimmuneak azpimarratuz.
- Alergiak.

- Aurrekari mediko-kirurgikoak, sexu transmisiozko gaixotasunak edo gaixotasun immunogutxiztaileen aurrekariak azpimarratuz.
- Tabako ohitura eta zigarro kopurua egunean.
- Ohiko tratamendua, tratamendu immunogutxiztaileak azpimarratuz.
- Aurrekari gineko-obstetrikoak:
  - o Menarkia.
  - o Haurdunaldi, erditze eta abortu kopurua.
  - o Hilerokoaren maiztasuna edo menopausia adina.
  - o Azken hilerokoaren data.
  - o Sexu-jokabidea: bikote egonkorra, ahozko sexu harremanak.
  - o Antisorgailu-metodoa eta haren iraupena.
  - o GPBaren aurkako txertoa (mota eta dosi kopurua).

## 3.2. Miaketa

### 3.2.1. Hartutako laginak

Patologia Zerbikaleko Unitatean kolposkopia lehen aldiz egiten zaien paziente guztiei, umetoki-lepoko behaketa egiteaz gain, sexu-transmisiozko infekzioen azterketa egiten zaie. Baheketa hau bi azterketetan oinarritzen da: alde batetik, lagin baginalak eta endozerbikalak hartzen dira (bakterioak, onddoak eta *Trichomonas vaginalis* detektatzeko), eta bestetik, odol analisi bat eskatzen da serologiak egiteko (Lues, B hepatitisaren birusa, C hepatitisaren birusa eta Giza Immunoeskasiaren Birusa).

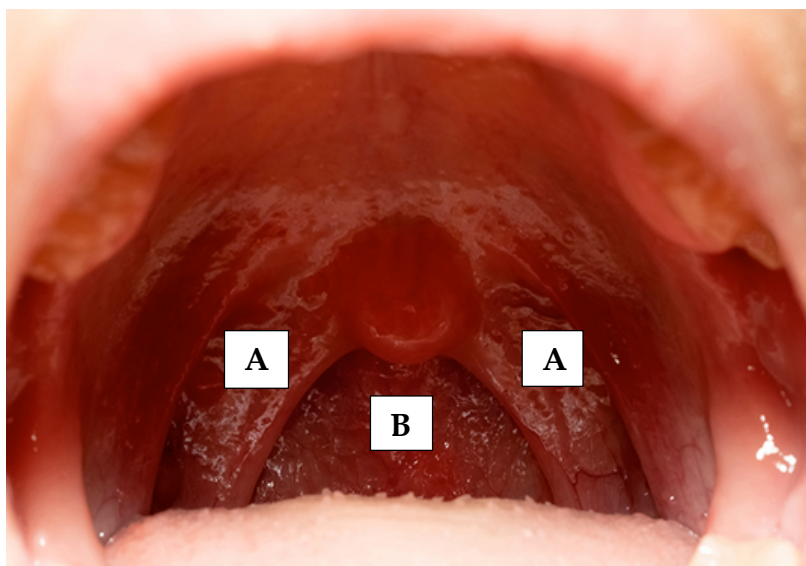
Pazientea posizio ginekologikoan jarrita eta 24 mm-ko espekulu esterila erabiliz, bide genitalaren miaketa egiten da eta azterketa mikrobiologikorako laginak hartu ohi dira. Laginak Mikrobiologiako Zerbitzura zuzenean bidali, edo hozkailuan mantentzen dira 4-6°C artean bertara bidali bitartean.

Baginatik hartutako laginari dagokionez, exudatu gehien dagoen eremutik edo baginako hondotik hartzen da. Onddoen eta *Trichomonas vaginalis*aren diagnostiko bakteriologikoa egiteko, Citoswab® torunda erabiltzen da, Amies garraiobidearekin (*Amies Transport Medium*). Endozerbixeko lagina bi torunda desberdinekin hartzen da: Citoswab® torunda azterketa bakteriologikorako eta Copan® torunda, azken hau UTM garraiobiderarekin (*Universal Transport Medium*), non *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis* eta *Ureaplasma urealyticum* aztertzen diren.

Sexu-transmisiozko infekzioen azterketa mikrobiologikoa osatzeko, betiere alde zuzenetik infekzioaren historia ez bazuten, odol analisi eskakizun bat egin ohi da serologiak zehazteko (Lues, B Hepatitis, C Hepatitis eta GIB). Analisia paziente bakoitzari dagokion osasun-zentroan egiten da, seruma Basurtoko Unibertsitate Ospitaleko Mikrobiologia Zerbitzuan aztertzen delarik.

### 3.2.2. GPBaren azterketa

Proiektuan parte hartu zuten pazienteei, sexu transmisiozko infekzioen azterketa egiteko laginez gain, GPBaren azterketa mikrobiologikorako umetokilepoan eta orofaringean laginak hartu zitzaizkien. Kokaleku bakoitzetik 2 lagin hartu ziren, UTM delako inguruan sartutako hisopoekin (Copan®). Umetokilepoko lagina endozerbixetik hartu zen, horretarako hisopoa umetokilepoko kanalean sartu eta mugimendu birakariak egin zirelarik. Orofaringeko lagina, hisopoa bi amigdaletan eta atzeko orofaringean igurtziz hartu zen. Teknika hau mingarria ez bada ere, pazientearengan goragale erreflexua sortzen du, lagina behar bezala hartzea eragotziz.

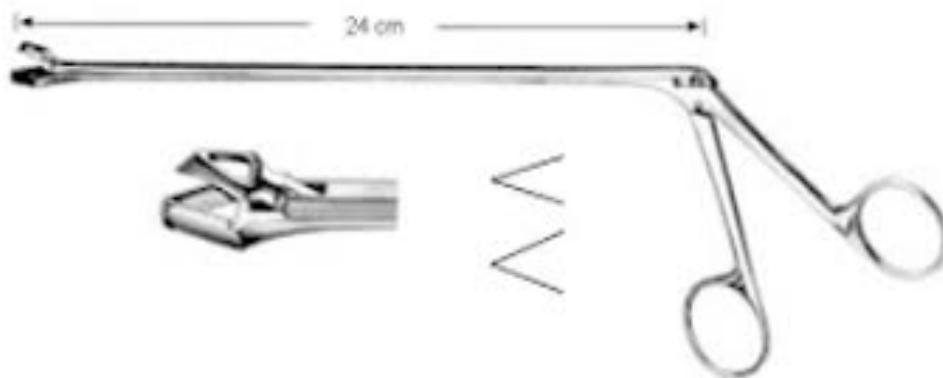


20. irudia. Orofaringeko lagina hartzeko prozedura. Lagina amigdala bietatik (A) eta orofaringe atzeko paretatik hartzen da (B). Iturria: Basurtoko Unibertsitate Ospitaleko ORL zerbitzua.

### 3.2.3. Kolposkopia

Azaldutako laginak hartu ondoren, azterketa kolposkopikoa egin zen. Azterketa honetarako *Olympus OCS 500* delako 32 handipeneko kolposkopioa erabili zen, xenon argi iturri batekin. Kolposkopioari akoplatutako *Stryker 1488 HD* delako kamera batek irudi kolposkopikoak pantaila batean ikustea ahalbidetu zigun. Ondoren, *Medical Explorer* programaren bidez irudi hauek pazientearen historia kliniko informatizatuan sartu zirelarik.

Lehenik eta behin, umetoki-lepoko eta baginako anatomia argi zuriz eta handipen txikiarekin bistaratu zen. Gero, iragazki berdearekin patroï baskularra aztertu zen. Ondoren, umetoki lepoko epitelioaren ezaugarriak nabarmentzeko eta alterazioen presentzia zehazteko, %5eko azido azetikoan sartutako kotoizko torunda bat eta %5eko lugol soluzioan sartutako beste bat erabili ziren. Egindako azterketa guztiekin, orokorrean, behatutako aldaketak hiru talde handitan sailkatu ziren: azterketa normala, 1go graduko aldaketak edo 2. graduko aldaketak. Aurkikuntzen arabera, *Schumacher* delako pintza berezi batzuekin exozerbixeko biopsiak hartu ziren (21. irudia). Beharrezko kasuetan, *Novak* delako kanula baten bidez lagin endozerbikala ere hartu zelarik.



21. irudia. Exozerbixeko biopsiak egiteko *Schumacher* pintza. Iturria: Quirumed; Instrumental quirúrgico para ginecología.

## 4. LAGINEN AZTERKETA

### 4.1. Isolatutako infekzioen maneia

Sexu-transmisiozko beste infekzio batzuk isolatu zirenean (kultiboan edo serologian), pazienteak Ginekologiako Zerbitzutik Mikrobiologia Zerbitzura edo beste zerbitzu zehatz batzuetara bideratu ziren (Digestibo Zerbitzura hepatitisaren kasuan).

Orokorrean, *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* eta *Mycoplasma hominis* espezieen hazkuntza identifikatu zen paziente asintomatikoetan, ez zen tratamendu edo jarraipenik egin. Sintomatologia, infekzio anizkoitzak edo beste irizpide batzuegatik tratamendua jaso behar izanez gero, hauek izan ziren gehien gomendatu ziren tratamenduak:

- *Candida albicans*: tratamendu antifungiko topikoak.
- *Gardnerella vaginalis*: metronidazol gel %5 topikoa; 24 orduro, 5 egunez.
- *Mycoplasma hominis* eta *Ureaplasma urealyticum*: Azitromizina 1g dosi bakarrean edo Doxiziklina 100mg 12 orduro 14 egunez.

*Trichomonas vaginalis* isolatutako pazienteetan Tinidazol 2g edo Metronidazol 2g gomendatu zen dosi bakarrean. *Chlamydia trachomatis* isolatutako pazienteek Doxiziklina gomendatu zitzaien, 12 orduetik behin, 14 egunez. Bi infekzioetan sexu kideei tratamendu bera gomendatu zitzaien. Bi kasu hauetan, gure pazientea eta baita bere sexu kideak ere, Basurtoko Unibertsitate Ospitaleko Mikrobiologia Zerbitzuko sexu-transmisiozko infekzioen kontsultara bidali genituen, azterketa osatzeko eta jarraipena egiteko.

Sexu-transmisiozko infekzioen kontsultan, anamnesi berri bat egin zen aurrekari pertsonal eta familiarrekin, baita sexu-ohiturei buruzko azterlan zehatz bat ere.

Bidalitako pazienteen sexu-ohituren arabera, azterketa osatzeko, orofaringeko laginak errepikatu eta/edo ondesteko laginak hartu ziren. Gainera, lesio espezifikoak egotekotan, eremu horietako laginak ere hartu ziren. Kontsulta honetara joan ziren pazienteen sexu-kontaktuei uretra eta orofaringeko laginak eta serologiak hartu zitzaizkien.

Gainera, kontsulta horretan pazienteak isolatutako infekziorako tratamendu egokia jasotzen ari zirela edo jaso zutela egiaztatu zen.

Emandako tratamendua amaitu eta hilabetera, diagnostikatutako infekzioa osatuta zegoen baieztatzeko pazientea kontsultara itzuli zen, horretarako lagin konkretu hori errepikatuz. Gertakaria ixteko, azken kontsulta hiru hilabete geroago finkatu zen, bertan lagin eta serologia guztiak errepikatu zirelarik.

## 4.2. GPBaren azterketa

GPB aztertzeke umetoki-lepoko eta orofaringeko laginak Mikrobiologiako Zerbitzura bidali ziren.

GPB zehazteko, Abbott-ek merkaturatutako PCR teknika erabili zen (*Abbott Real Time HR-HPV*), Abbott m2000 sistema erabiliz. Teknika kualitatiboa izanik, DNA biral zati batetik milioika kopia lortzeko aukera ematen du. Abbott m2000 sistemak erauzketa modulu bat (*m2000sp*) eta plakan termoziklatzeko modulu bat (*m2000rt*) ditu. Teknika honek GPB-16, GPB-18 eta beste hamabi genotiporen berri ematen du, baina bereizi gabe (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 eta 68).



Endozerbixeko laginei dagokienean, *Abbott* teknikaren bidez isolatutako genotipoak zehazteko, *Anyplex II HPV HR (Seegene)* sistema erabili zen. Sistema hori, sentsibilitate eta espezifikotasun handiko *PCR multiplex* teknologian oinarritzen da. Teknika honek arrisku handiko 14 genotipoak isolatu eta horien kuantifikazio erlatiboa ahalbidetzen du, hau da, *Abbott* teknikak isolatutako GPB lagin guztiak genotipatzea lortzen du (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 eta 68).

Ondoren, umetoki-lepoan eta orofaringean isolatutako GPB-AH genotipo ezberdinak datu basean erregistratu ziren.

Orofaringean GPB-AH zehaztu zen kasuetan, pazienteak Ginekologia Zerbitzutik Otorrinolaringologia Zerbitzura (ORL) bideratu ziren.

ORL-ko kontsultan anamnesi berri bat egin zen, pazientearen sexu-ohiturak berriro aztertuz, batez ere babesik gabeko ahozko sexu harremanak. Ohitura toxikori buruz, laneko arrisku-faktoreei buruz eta aurrekari mediko-kirurgikoei buruz ere galdetu zen.

Gure unitatetik bidalitako emakume guztiei, GPBaren infekzioarekin loturiko lesioekin erlazionaturiko sintomatologia zuten galdetu zitzairen, denek ORL mailan sintomarik ez zutela adierazi zutelarik.

Orofaringeko GPB minbizia duten pazienteek lepoan masa asintomatikoa izan ohi dute diagnostikoaren momentuan. GPBaren infekzioak eragindako lesio papilomatosoei dagokienez, ez dira preneoplasikotzat hartzen, miaketan egindako aurkikuntzak dira, eta pazienteek orokorrean ez dute sintomarik adierazten. Hala ere, orofaringeko papilomek batzuetan gorputz arrotzaren sentsazioa sor dezakete, batez ere ubulan dauden papilometan edo lesio oso elongatuetan. Papilomak ahots-korden gainean badaude, pazienteak disfonia izatera hel daitezke. Bestalde, papilomaren tamaina asko handituko balitz, disfagia eta disnea bezalako sintomak ere agertuko lirateke.

Bidalitako pazienteen miaketari dagokionez, eremu anatomikoen araberako azterketa egin zen, pazienteak esplorazio aulkian eserita zegoela, 90°-ko bizkarraldearekin eta buru-euskarriekin. Fotoforo (argi frontala) eta zurezko depresoreak erabili ziren.

- Ahoa eta orofaringea: depresoreen laguntzarekin, mukosak, hortzak, ahoko zorua eta mihia sistematikoki aztertu ziren, ondoren orofaringea arreta handiz behatu zen, hau baita GPBarekin erlazionaturiko minbizien kokaleku ohikoena.
- Hipofaringea eta laringea: azterketa zeharkako laringoskopia batekin egin zen eta, aukerako kasuetan, nasofibroskopioren bidez.

- Lepoa: bi kate ganglionar zerbikalak eta tiroide-eremua aztertu ziren.

Gure pazienteen miaketa egin ondoren, ez zen lesio makroskopiko susmagaririk ikusi. Papilomak ikusten direnean, honako hau izaten da maneiua:

- Orofaringeko papilomak: lesio pedikulatuen edo lauen kasuan, exeresia egiten da kirofanoan, anestesia lokalarekin.
- Hipofaringeko edo laringeko papilomak: behaketa eta exeresi egokia egiteko, kirurgia endolaringeoa behar da, anestesia orokorrarekin.

Lesio neoplasikoak hautematen diren kasuetan, ebakuntzatik lortutako laginean Anatomia Patologikoko Zerbitzuak GPBa isolatzen du. Papilomen exeresiaren ondoren, ordea, ez da zehaztapen biralik egiten, eta paziente horiek ez dute jarraipenik behar.

### **4.3. Umetoki-lepoko biopsiak**

Kontrol kolposkopikoarekin egindako biopsia exozerialak eta/edo endozerialak Anatomia Patologikoko Zerbitzura bidali ziren.

Hartutako laginak ontzi independenteetan biltegitatu ziren, %10eko formaldehidoarekin (*Serosep Laboratory Diagnosticen Histogen 40*), eta Anatomia Patologikoko Zerbitzura bidali ziren azterketarako. Hartutako materiala formolean gorde zen 24 orduz, ondoren biopsia zenbakiarekin identifikatutako kaseteetan sartu zelarik. Laginak ehuna gogortzeko aparatu automatiko batekin prozesatu ondoren, parafinako bloke solido batzuetan sartu ziren, mikrotomoan 3 mikrako ebaketak egin eta materiala biopsia zenbakiarekin identifikatutako portetan bildu zelarik. Azkenik, laginak hematoxilina-eosinarekin tindatu eta mikroskopia optikoan aztertu ziren. Diagnostikoa LAST terminologiari jarraituz egin zen:

- SIL-BG. Talde honetan CIN 1 lesioak sartzen dira.
- SIL-AG. Talde honetan CIN 2 eta CIN 3 lesioak sartzen dira.
- Umetoki-lepoko kartzinoma (ezkatatsua edo adenokartzinoma).

*Hemendik aurrera, datuak sinplifikatzeko, SIL delako nomenklatura emaitza zitologikoei erreferentzia egiteko erabiliko dugu, eta CIN delako nomenklatura emaitza histologikoetarako.*

Eskuratutako umetoki-lepoko biopsien emaitzak prestatutako datu-basean erregistratu ziren.

## **5. EMAITZEN ANALISI ESTADISTIKOA**

Lehenik eta behin, jasotako aldagai guztien analisi deskribatzailea egin zen. Aldagai kuantitatiboen analisi deskribatzailea egiteko, batez bestekoa eta desbiderapen estandarra, edo mediana eta kuartilarteko tartea erabili ziren. Aldagai kualitatiboak deskribatzeko, maiztasunak eta ehunekoak erabili ziren.

Jarraian, GPB genotipo edo *Alpha* taldearen araberrako ezaugarriak aztertu ziren. Aldagai kualitatiboak alderatzeko, *Chi-cuadrado* delako testa edo *Fisher* delako testa erabili zen. Aldagai kuantitatiboak alderatzeko, *t-test* delako proba edo *Wilcoxon test ez-parametrikoa* erabili zen.

Analisi guztietarako, emaitza estatistiko adierazgarriak  $p < 0,05$ erako kontsideratu ziren. Analisiak SAS for Windows statistical software (SAS Institute, Inc., Carey, NC) programaren bidez egin ziren.

**EMAITZAK**

---



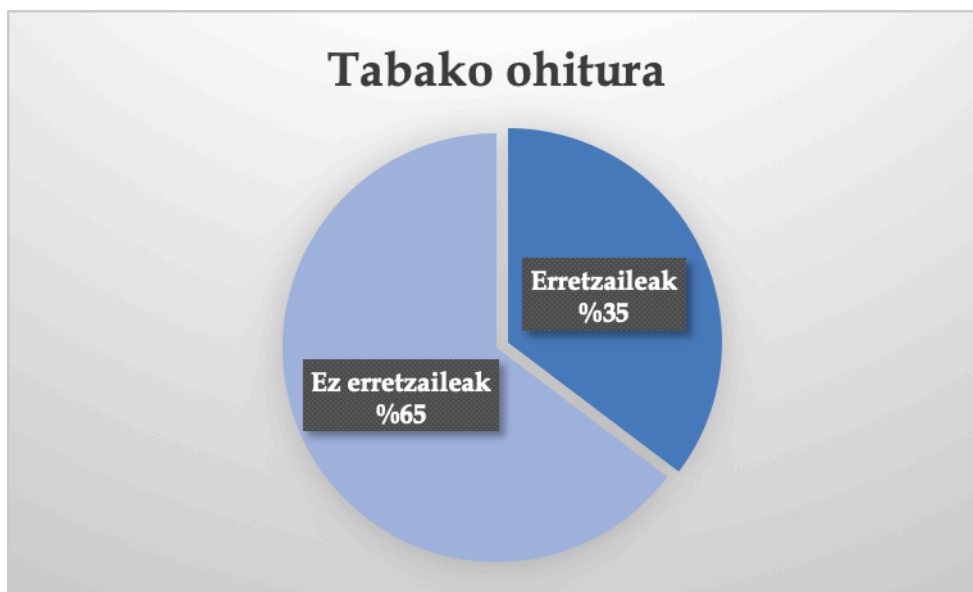
## 1. LAGINAREN DESKRIBAPENA

Gure azterlanean 408 emakumeen ezaugarri soziodemografikoak aztertzeaz gain, kartzinogenesi zerbikalean jarduten duten aldagaiak aintzakotzat hartu ziren. Horrela, birusaren eskuratzearekin, transmisioarekin, iraunkortasunarekin, eta progresioarekin lotutako faktoreak aztertu ziren parte hartu zuten emakumeetan.

### 1.1. Aztertutako emakumearen profila

Azterketa honen xede izan diren pazienteek 24 eta 69 urte bitartean zituzten, batez bestekoa 38,89 urte (+/- 9,93) eta mediana 37 urtekoa izan zelarik.

Tabako ohitura kartzinogenesi faktoretzat hartzen da, eta proiektuko 144 parte-hartzaileetan ikusi zen, beraz, lagin osoaren %35ean (22. irudia). Zigarro kopuruari dagokionez, batez bestekoa eguneko 11,59 zigarrotan egon zela ondorioztatu zen.



22. irudia. Aztertutako biztanleriaren egoera tabako-ohituraren aurrekariari dagokionez.

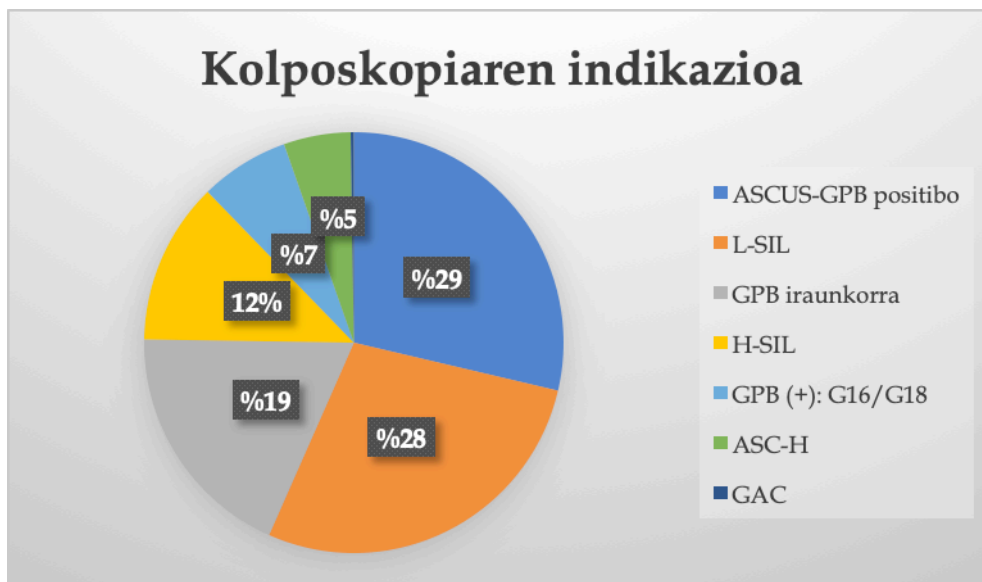
23. irudian, Patologia Zerbikaleko Unitatea kontsultatzeko arrazoiak jasotzen dira. Emakumeak kolposkopia bat egitera bidaltzearen arrazoi ohikoena arrisku handiko GPB positiboarekin lotutako ASCUS zitologikoa izan zen, hau da, kontsulten %29a (117 emakume). Azterlan kolposkopikoaren bigarren indikazio ohikoena L-SIL emaitza zitologikoa izan zen, lagin guztiaren %27,94a, hain zuzen ere (114 emakume).

GPBa denboran zehar mantentzeagatik kolposkopiara jo zuten pazienteak kontuan hartzekoak dira (urtebeteko tarteaz bereizitako 2 proba positibo

dituzten emakumeak dira, alterazio zitologikoen ebidentziarik gabe), lagin osoaren %19a izan baitziren (76 paziente).

Emakumeen %17ak baheketa-testean alterazio larria izan zuen, %12ak H-SIL zitologikoa eta %5ak ASC-H.

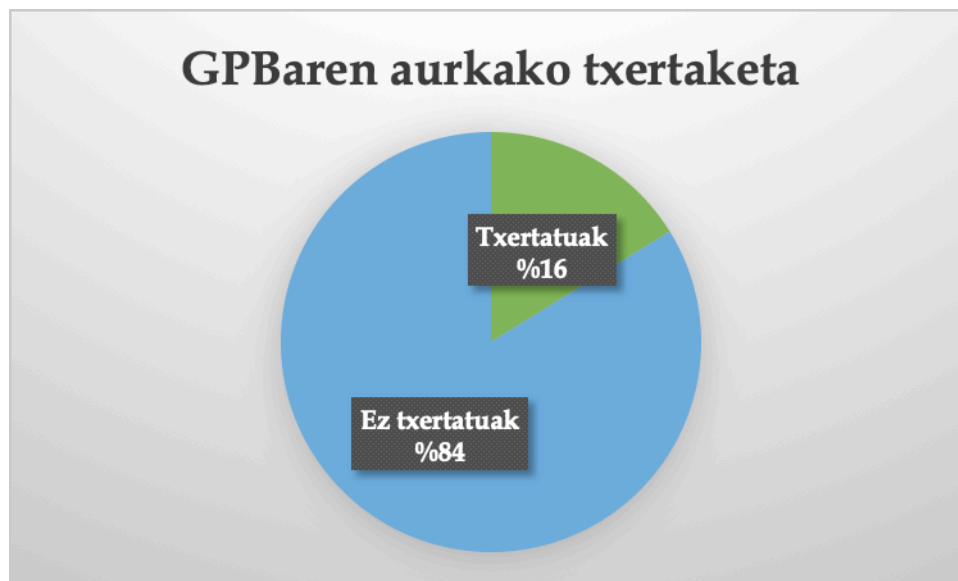
Pazienteen %7an kolposkopiaren indikazioa arrisku onkogeniko handieneko birusen genotipoak zehaztea izan zen (GPB-16 eta GPB-18).



23. irudia. Aztertutako biztanleriaren egoera kolposkopiaren indikazioari dagokionez.

24. irudian ikus daitekeen bezala, partaideen %16ak GPBaren aurkako txertaketa osoa zuen, beraz, proiektuan parte hartu zuten 408 emakumeetatik 66 txertatuta zeuden.

Ordura arte merkaturatutako txertoetako edozeinen (Cervarix® edo Gardasil®) 3 dosi jaso zituzten emakumeak txertaketa osoa zutela kontsideratu zen, azken dosiaren eta kolposkopiaren arteko tartea edozein izanda ere. Txertaketarik jaso ez zuten emakumeen taldean, txertaketa behar bezala bete ez zutenak eta kolposkopiaren unean txertaketa prozesuan zeudenak sartu ziren. Bestalde, ez zen kontuan hartu pazientearen bikotekidearen txertaketa egoera.



24. irudia. Aztertutako biztanleriaren egoera GPBaren aurkako txertaketari dagokionez.

Proiektuan parte hartu zuten 408 emakumeetatik 290ak bikote sexual egonkorra zutela adierazi zuten, hau da, laginaren guztiaren %71 (25. irudia).

Bikote egonkor delako aldagaia ez dago argi zehaztuta, lan honetarako, azken urtean pertsona berarekin sexu-harremanak izan zituzten emakumeak bikote egonkorra zutela kontsideratu zelarik.



25. irudia. Aztertutako biztanleriaren egoera bikote egonkorraren aurrekariari dagokionez.



Azterlanean parte hartu zuten pazienteek erabilitako antisorgailuari dagokionez, banaketa honako hau izan zen (26. irudia):

- 133 pazienteek ez zuten sexu harremanik izan azken 12 hilabeteetan.
- 48 emakume menopausian, inolako babesik erabiltzen ez zutenak.
- Menopausiatik kanpoko 74 emakumeek ez zuten antisorgailurik erabiltzen.
- 140 emakumeek preserbatiboa erabiltzen zuten.
- 63 paziente antisorgailu hormonalen erabiltzaileak ziren. Ez zen tratamendu hormonal mota, ezta tratamendu hori emateko bidearen araberako sailkapenik egin. Talde honetan sartzen dira:
  - Metodo konbinatuak: aho bidezkoak, transdermikoak edo baginalak.
  - Gestagenoak bakarrik dituzten metodoak: intramuskularra, larruazalpekoa edo umetoki barnekoa.
- 20 emakumek umetoki barneko kobrezko gailu bat zuten (DIU-Cu). Talde horretan ez ziren DIU hormonalak zuten pazienteak sartu.
- 24 pazienteek behin betiko metodo bat aukeratu zuten: femeninoa (tronpen ebakuntza, salpingektomia edo tronpa barneko gailuak) edo maskulinoa (basktomia).

Emaitzak aztertuta, ohiko sexu-harremanak izan arren, parte-hartzaileen %30ek babes metodorik erabiltzen ez zuela kontutan hartzekoa da, portzentai horren %12a menopausia osteko emakumei dagokie eta beste %18a, adin ugalkorreen zeuden pazienteek osatzen zuten, azken hauek haurdunaldia eta sexu bidezko infekzioak sahisteko metodorik erabiltzen ez zutelarik.

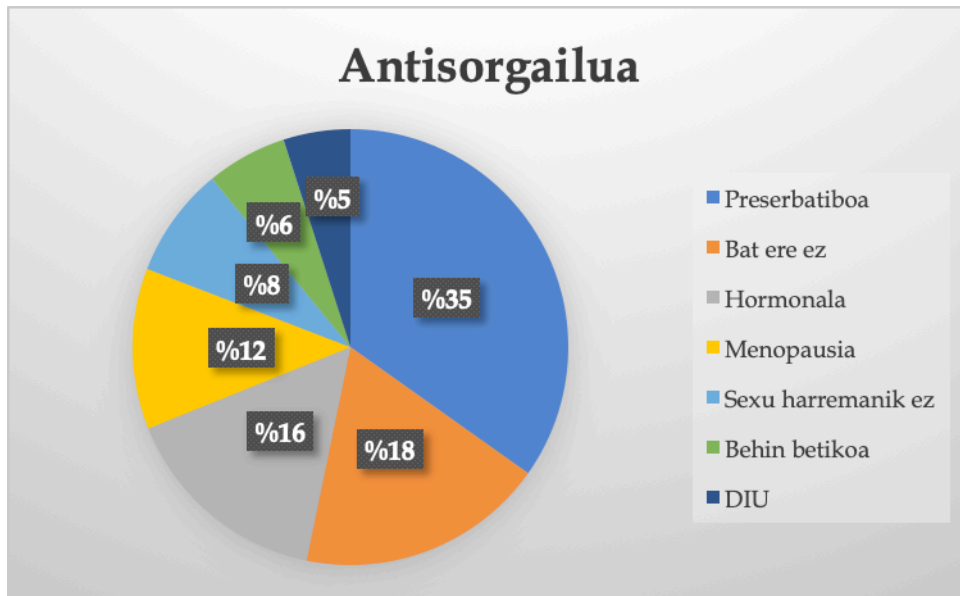
Azterlanean parte hartu zutenen artean, gehien erabilitako antisorgailua preserbatiboa izan zen, guztira 140 partaide, laginaren %35a hain zuzen ere. Hala ere, orokorrean, preserbatiboaren benetako erabilera eta erabilera ideala desberdinak dira, datuak oso fidagarriak ez izanik.

Pazienteen %16ak haurdunaldia saihesteko tratamendu hormonalak erabiltzen zituen. Datuak aztertzerakoan, ez genuen erabilitako tratamendu hormonal mota kontuan hartu, ezta tratamendu hori emateko bidea ere. Beraz, talde honetan, bai tratamendu konbinatuen erabiltzaileak (estrogenoak eta gestagenoak), bai gestagenoak soilik dituzten metodoen erabiltzaileak sartu genituen. Tratamendu hormonalak emateko bidea ere ez genuen aintzakotzat hartu: aho bidezkoa, transdermikoak, baginala, intramuskularra, larruazalpekoa edo umetoki barnekoa.

Umetoki barneko kobrezko gailuen erabiltzaileak guztira 20 izan ziren, hau da, partaide guztien ia %5a. Talde honetan ez genituen karga hormonalak duten gailuen erabiltzaileak sartu (DIU-Levonorgestrel), emakume horiek tratamendu hormonalaren erabiltzaileen artean sailkatu zirelarik.

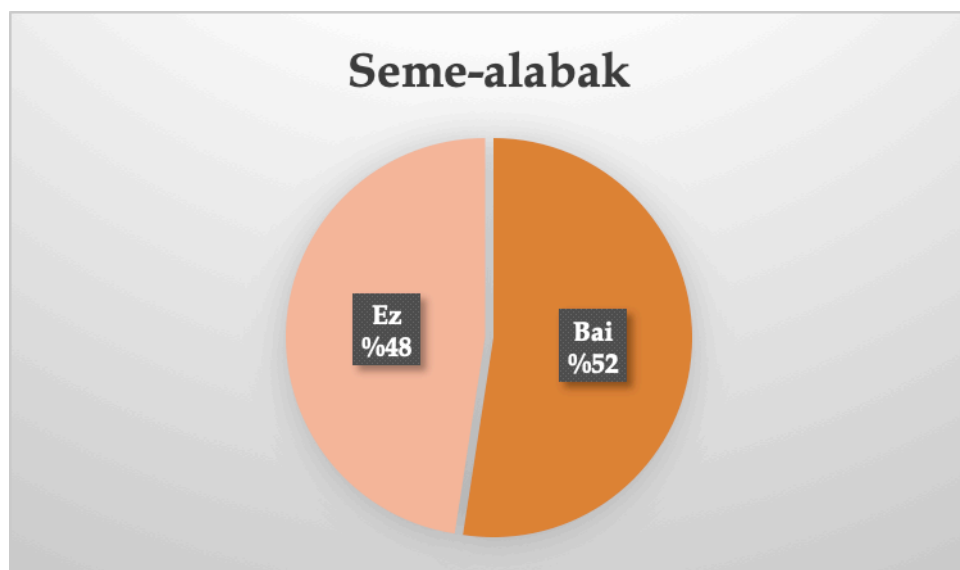
Laginaren %6ak behin betiko kontrazepzioa aukeratu zuten, femeninoa edo maskulinoa. Talde honetan, tronpen ebakuntza zuten edo tronpa barneko gailuen eramaileak ziren emakumeak zeuden. Halaber, basktomia zuten sexu-bikotekideak zituzten pazienteak ere talde honetan sartu genituen.

Azterlanean parte hartu zuten emakumeen %8ak ez zuten kontsultaren aurreko urtean sexu-harremanik izan.



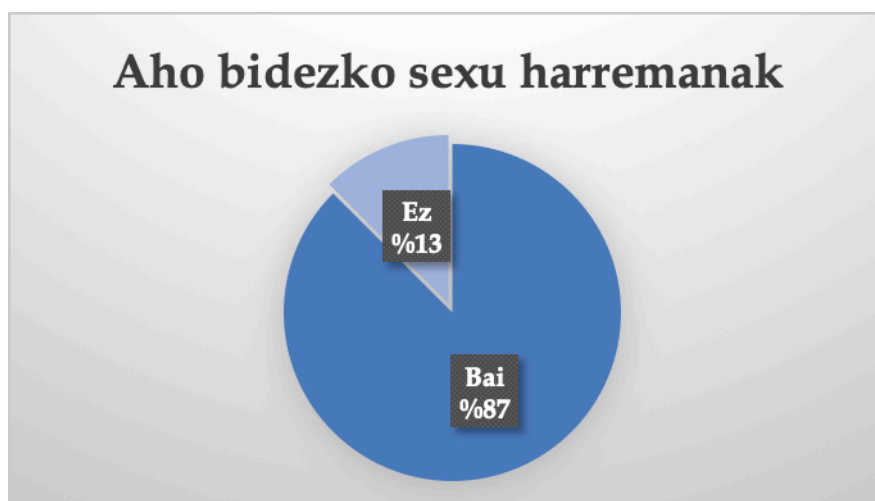
26. irudia. Aztertutako biztanleriaren egoera antisorgailuaren aurrekariari dagokionez.

27. irudian ikus daitekeen bezala, 214 emakumeek seme-alabak zituzten, hau da, laginaren %52ak. Azterketa honetarako ez zen partaideen seme-alaba kopurua kontuan hartu.



27. irudia. Aztertutako biztanleriaren egoera seme-alabei dagokionean.

Sexu-ohiturei dagokienez, azterketan parte hartu zuten 357 partaideek aho bidezko sexu harremanak zituzten ohiko sexu praktika gisa (28. irudia). Honek lagin osoaren %87a suposatzen du, portzentai esanguratsua izanik.



28. irudia. Aztertutako biztanleriaren egoera aho bidezko sexu harremanei dagokienez.

8. taula. Laginean aztertutako aldagaiak.

ALDAGAIK	Guztira (n=408)
Adina, media (DE)	38,89 (9,93)
Tabako ohitura, n (%)	144 (35,29)
Zigarro zbkia, media (DE)	11,59 (8)
Indikazioa, n (%)	
-GPB-AH (+) iraunkorra	76 (18,63)
-GPB-AH (+) genotipo 16/18	28 (6,86)
-ASC-US. GPB-AH	117 (8,68)
-GAC	1 (0,25)
-L-SIL	114 (27,94)
-H-SIL	51(12,5)
-ASC-H	21 (5,15)
Txertaketa, n (%)	66 (16,18)
Bikote egonkorra, n (%)	290 (71,08)
Antisorgailua, n (%)	
-Harreman sexualik ez	33 (8,11)
-Menopausia (babesik ez)	48 (11,79)
-Bat ere ez (menopausiatik kanpo)	74 (18,18)
-Preserbatiboa	140 (4,40)
-Hormonala	63 (15,48)
-Umetoki barneko gailua	20 (4,91)
-Behin betikoa	24 (5,90)
Seme-alabak, n (%)	214 (52,45)
Aho bidezko sexu harremanak, n (%)	357 (87,50)

## 1.2. GPBaren azterketa umetoki-lepoan

Umetoki-lepotik hartutako laginen azterketari esker, arrisku handiko GPBaren genotipo konkrituak identifikatu ziren, jatorri filogenetikoaren arabera ere genotipoak espezie desberdinetan taldekatu zirelarik. Ondoren, isolatutako genotipo bakoitzaren eta espezie bakoitzari loturiko kartzinogenesi aldagaiak aztertu ziren.

### A) GPBaren ezaugarriekin lotutako aldagaiak

- Genotipo birala:

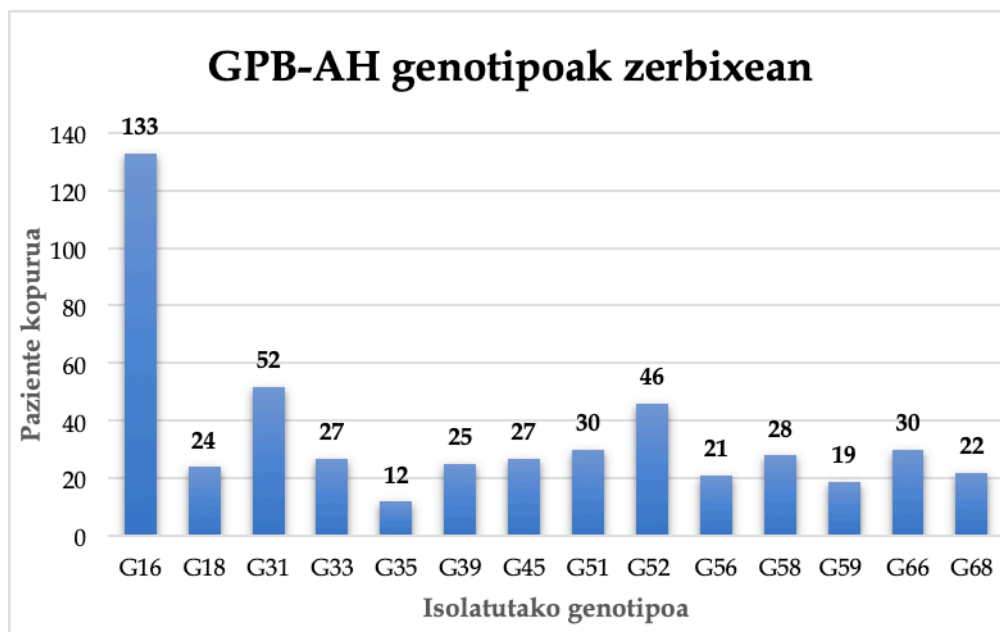
Hartutako zerbixeko laginetatik abiatuta, arrisku handiko GPBaren 14 genotipo aztertu ziren: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 eta 68. Ondorengo 9. taulan eta 29. irudian, aztertutako genotipoak zein maiztasunarekin isolatu ziren bistaratzen da.

GPBaren azterketarako, *Abbottek* merkaturatutako PCR teknika erabili zen. Teknika horrek GPB-16, GPB-18 eta arrisku handiko beste hamabi genotiporen berri ematen du, baina zein genotipoa den bereizi gabe (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 eta 68).

*Abbott* teknikaren bidez detektatutako arrisku handiko genotipoak zehazteko, *Anyplex II HPV-HR* sistema erabili zen, horrela *Abbott* teknikaren bidez isolatutako arrisku handiko GPBaren lagin guztiak genotipatu zirelarik.

9. taula. Arrisku handiko genotipo biralen banaketa zerbixean.

Genotipoak, n (%)	Guztira (n=408)
G16	133 (32,60)
G18	24 (5,88)
G31	52 (12,75)
G33	27 (6,62)
G35	12 (2,94)
G39	25 (6,13)
G45	27 (6,62)
G51	30 (7,35)
G52	46 (11,27)
G56	21 (5,15)
G58	28 (6,86)
G59	19 (4,66)
G66	30 (7,35)
G68	22 (5,39)



29. irudia. Arrisku handiko GPBaren genotipoen banaketa zerbixean.

29. irudian ikus daitekeenez, 16 genotipoa (G16) da maiztasun handienarekin isolatu zen genotipoa, izan ere 133 pazientetan identifikatu zen, lagin guztien %32,60an, hain zuzen ere. Beste genotipoen maiztasunarekin alderatuta, G16aren maiztasuna bereziki nabarmentzen da.

Hurrengo genotipo ohikoena G31 izango litzateke. Genotipo hau aztertutako 52 laginetan isolatu zen, laginaren %12,75a suposatzen duelarik.

Hirugarrenik, G52 izan zen gehien isolatu zen genotipoa, 46 pazientetan isolatu zelarik, datu horrek lagin osoaren %11,27a suposatuz.

Azterlan honetan maiztasun handienarekin isolatu ziren 3 genotipoak *Alpha 9* espeziean sailkatuta daude, zeinak GPB-AH genotipo hauek biltzen dituen: 16, 31, 33, 35, 52 eta 58.

Ondoren, 18, 33, 39, 45, 51, 58 eta 66 genotipoek tasa nahiko homogeneousak erakutsi zituzten zerbixean, %6-7 ingurukoak.

Gainerako genotipoak (35, 56, 59 eta 68) maiztasun txikiagoarekin isolatu ziren.

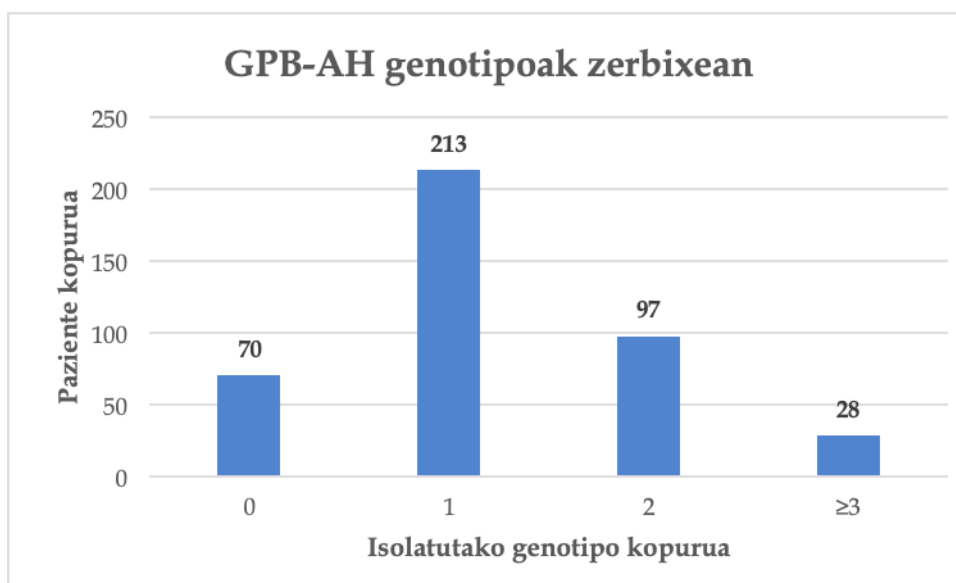
- GPBak eragindako infekzio anizkoitza:

Azterketan parte hartu zuten paziente gehienek genotipo bakarreko infekzioa aurkeztu zuten, 213 partaideek zehazki (aztertutako pazienteen %52,21a). 30. irudia.

Bestalde, pazienteen %23,77ak 2 genotipo desberdinek eragindako koinfekzio bat izan zuen, eta partaideen %6,87ak soilik aurkeztu zituen 3 genotipo.

Kolposkopiara joan ziren 408 pazienteetatik 70etan ez zen arrisku handiko GPBa isolatu, hau da, azterketan parte hartu zuten emakumeen %17,16an.

Beraz, GPB-AH infekzioaren tasa gure laginean %82,84koa izan zen, kasu hauen %36,98an GPBak eragindako infekzio anizkoitza isolatu zelarik.



30. irudia. GPBak eragindako infekzio anizkoitza zerbixean.

## B) Jatorri filogenetikoaren arabera GPBaren genotipoak

Espezie bereko genotipoen portaera antzekoa izan ohi dela kontutan hartuz, isolatutako arrisku handiko GPB genotipoak, *Alpha* generoaren barruan dauden espezietan banatuta aztertu genituen.

CIIC-k egindako sailkapenean arrisku handiko hamabi genotipo daude eta hauek jatorri filogenetikoaren arabera taldekatzen baditugu, *Alpha* generoaren barruan deskribatutako 14 espezietatik 4 espezietan kokatzen dira: G51 5. espezietan, G56 6. espezietan, G18, G39, G45 eta G59 7. espezietan eta G16, G31, G33, G35, G52 eta G58 9. espezietan.

▪ Alpha generoko espezieen araberako infekzioa

Abbott teknikaren bidez gure azterlanean detektatu genituen arrisku handiko genotipoetatik, CIIC-k adierazten dituen 12 genotipoak arrisku onkogeniko handikotzat jo genituen, dagokien *Alpha* generoko lau espezieetan banatuz. (10. taula; 31. irudia)

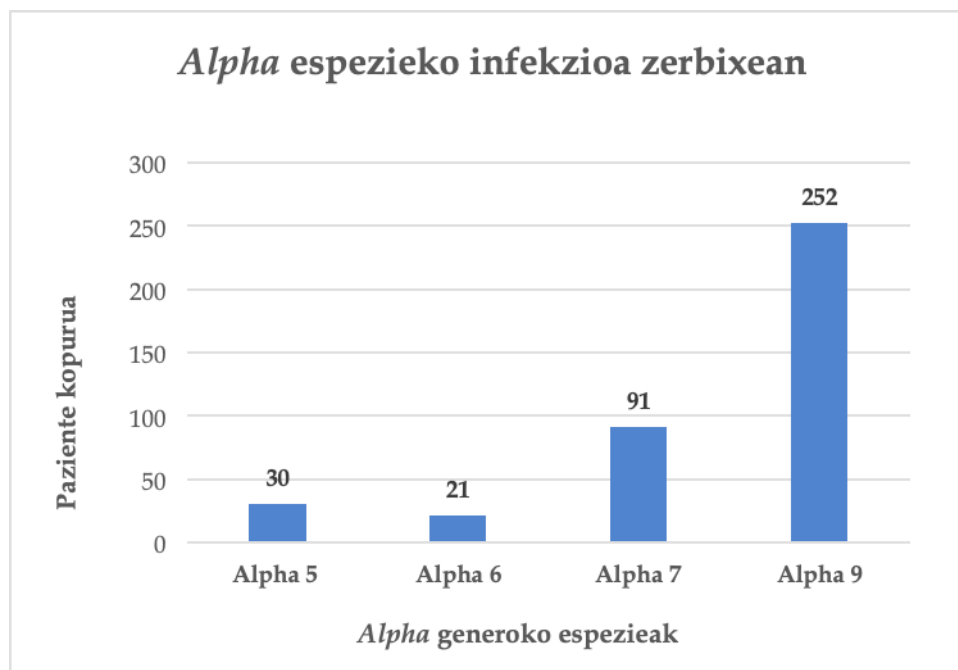
10. taula. GPB-AH genotipoen banaketa *Alpha* generoko espezieetan.

<i>Alpha</i> espeziea, n (%)	Guztira (n=408)
<i>Alpha</i> 5	30 (7,35)
<i>Alpha</i> 6	21 (5,15)
<i>Alpha</i> 7	91 (22,30)
<i>Alpha</i> 9	252 (61,76)

Azterlaneko 252 pazienteetan *Alpha* 9 taldeko genotipo bat edo batzuk isolatu ziren, izan ere laginaren %61,76an *Alpha* 9 espeziea identifikatu zen. Beraz, talde honen ondoriozko infekzioa bereziki nabarmendu zen gure emakumeen artean.

Bigarrenik, *Alpha* 7 taldeko genotipoek eragindako infekzioa izan zen gehien isolatu zena (91 partaide; laginaren %22,3a).

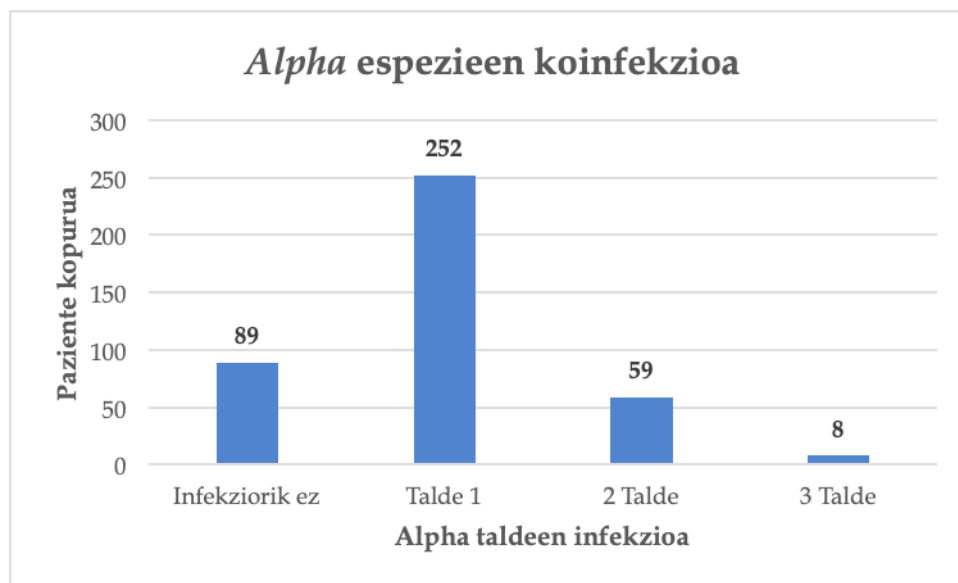
Gure pazienteen artean *Alpha* 5 eta *Alpha* 6 taldeen prebalentzia askoz txikiagoa izan zen, %7,35 eta %5,15, hurrenez hurren.



31. irudia. *Alpha* espeziaren araberako infekzioa zerbixean.

- Alpha generoko espezie desberdinen infekzioa

Gure azterlaneko %61,76ak *Alpha* espezie bakar baten ondoriozko infekzioa izan zuen (252 emakume), hau ohikoena izanik. Horrela, bi edo hiru *Alpha* talde desberdinek eragindako infekzioaren prebalentzia txikiagoa izan zen, laginaren %14,46an eta %1,96an, hurrenez hurren. Bestalde, pazienteen %22an ez zen arrisku onkogeniko handiko birusen ondoriozko infekziorik isolatu. (32. irudia).



32. irudia. *Alpha* generoko espezieen koinfekzioa.

### 1.3. GPBaren azterketa aho barrubean

GPBa aho barrubean isolatzeko, umetoki lepoan egin zen bezala, *Abbott*-ek merkaturatutako PCR teknika erabili zen. Teknika horrek G16, G18 eta arrisku handiko beste hamabi genotipoen berri ematen du, baina azken hauek bereizi gabe (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 eta 68).

G16 eta/edo G18 genotipoak 6 laginetan isolatu ziren, eta hauek ez ziren beste genotipoetarako 18 lagin positibo identifikatu ziren. Paziente batzuek bi taldeetako genotiporen baterako positibotasuna izan zutela kontuan hartuz, aho barrubean GPB-AH 20 emakumeetan isolatu zen, hau da, lagin osoaren %4,9an.



## 1.4. Umetoki-lepoko emaitza histologikoak

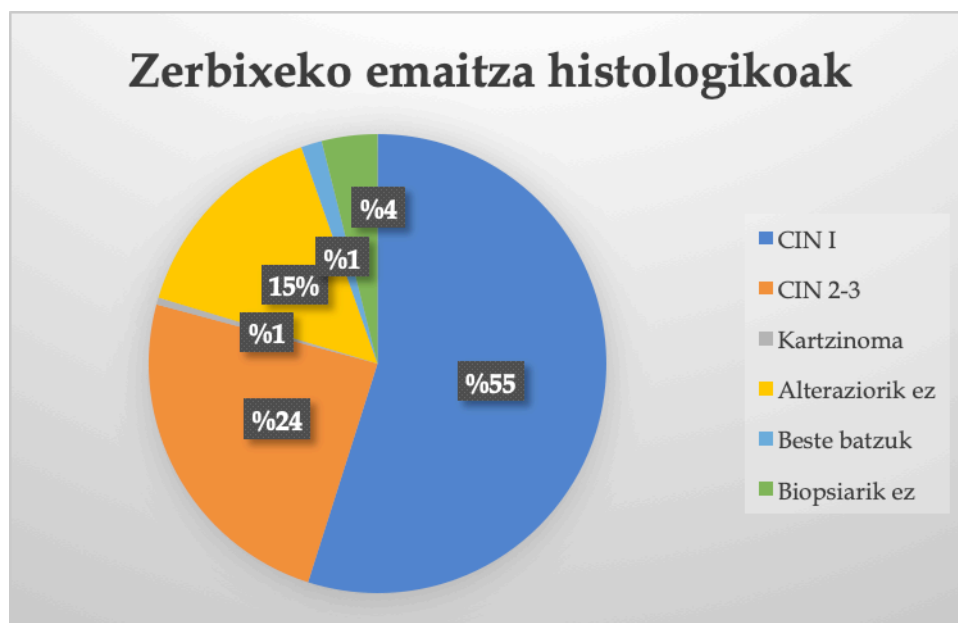
Emaitza histologikoei dagokionean (11. taula; 33. irudia), aztertutako biztanleriaren %54,90an CIN 1 delakoa isolatu zen (224 paziente).

Azterlanean parte hartu zuten emakumeen %24,26an lesio preneoplasikoak identifikatu ziren (CIN 2-3 delakoak), zerbixeko minbizia bi emakumeetan isolatu zelarik.

Gainerako kasuetan (%20 inguru), ez zen zerbixeko aldaketa histologikorik behatu.

11. taula. Zerbixeko emaitza histologikoak aztertutako populazioan.

Biopsia, n (%)	Guztira (n=408)
CIN I	224 (54,90)
CIN 2-3	99 (24,26)
Zerbixeko minbizia	2 (0,49)
Aldaketa histologikorik ez	61 (14,95)
Beste batzuk (zerbixitisa)	6 (1,47)
Biopsiarik ez	16 (3,92)



33. irudia. Zerbixeko emaitza histologikoak aztertutako populazioan.

## 2. GPBaren GENOTIPOAK UMETOKI-LEPOAN

### 2.1. Genotipo biralaren arabera pazientearen profila

Abbott-en teknikak hautematen dituen arrisku handiko genotipoak dituzten pazienteak identifikatu ondoren, isolatutako genotipoen arabera, emakume

horien ezaugarriak aztertu ziren. Egindako azterketan, honako genotipoak dituzten emakumeen ezaugarriak nabarmentzen dira:

#### ▪ 16 genotipoa

Aztertutako GPBaren genotipo guztien artean, G16 izan zen gehien isolatu zena, 133 parte-hartzailetan (laginaren %32,60an). Genotipo honen infekzioarekin loturiko emakumeen ezaugarriak 12. taulan ikus daitezke.

G16 zuten pazienteek 24-65 urte bitartean zeuden, batez beste 38,32 urte zituzten eta 36 urteko mediana.

Tabako-ohitura G16a zuten 54 partaideetan ikusi zen, genotipo hori zuten pazienteen %40an, hain zuzen ere. Zigarro kopuruari dagokionez, eguneko batez bestekoa 10,46 zigarrotan egon zen.

G16 ondoriozko infekzioa eta kolposkopiaren indikazioaren arteko erlazioan estatistikoki esanguratsuak diren desberdintasunak ikusi ziren ( $p=0,0129$ ). Gure azterlanean 16 genotipoa izan zuten emakumeen %11,28ak aurrez egindako baheketa frogan G16 eta/edo G18 izan zuten. 16 genotipoa negatiboa zuten pazienteen %4,73 kolposkopiara arrazoi horregatik joan zen bitartean. Desberdintasun horiek H-SIL motako alterazio zitologiko baten ondorioz kolposkopia egin zitzaizen pazienteetan ere ikusi ziren. Hala, G16 positiboa zuten pazienteen %18,8a H-SIL zitologiagatik joan zen kontsultara, baina G16 negatiboa zuten pazienteen %9,45 baino ez zen arrazoi horregatik joan, azken kasu honetan bi aldagaien arteko lotura txikiagoa izan zela esan daitekeelarik.

GPBaren aurkako txertoari dagokionez, ez zen desberdintasun esanguratsurik ikusi G16 zuten eta ez zuten emakumeen artean, txertaketa %18,8 eta %14,91an ikusi zen hurrenez hurren, datu horiek oso antzekoak izanik.

Bikote egonkorrari dagokionez, ez zen bi taldeen artean alderik egon. Horrela, G16 zuten pazienteen %73,68ak bikotekide egonkorra zuten bitartean, genotipo hau ez zuten emakumeen %69,82ak ere bikote egonkorra zuela ziurtatu zuten.

Antisorgailuei dagokionez, preserbatiboa izan zen bi taldeetan gehien erabilitako metodoa, bi taldeen emaitzak oso parekoak izanik: %36,09 G16 zuten pazienteetan eta %35,40 genotipo hau ez zutenetan. Inolako metodorik erabiltzen ez zuten emakumeen artean ere, ez ziren desberdintasunik ikusi.

Pazienteen seme-alaba kopurua aztertuz gero, bi taldeen artean ez zen ezberdintasunik ikusi. Talde bakoitzeko pazienteen ia erdiak seme-alabak zituela ikusi zen.

Sexu-ohiturei dagokienez, talde bakoitzeko emakumeen >%85ak ahozko sexu-harremanak zituela adierazi zuen, bi taldeen artean desberdintasunak agertu gabe.

12. taula. 16 genotipoaren infekzioaren araberrako ezaugarriak.

ALDAGAIK	G16 zerbixean		p-balioa
	Positiboa (n=133)	Negatiboa (n=275)	
Adina, media (DE)	38,32 (9,77)	39,17 (10,02)	0,4203
Tabakoa, n (%)	54 (40,46)	90 (32,73)	0,1187
Zigarroak, media (DE)	10,46 (7,42)	12,27 (8,29)	0,2201
Indikazioa, n (%)			<b>0,0129</b>
-GPB-AH iraunkorra	22 (16,54)	54 (19,64)	
-GPB-AH: G16/G18	15 (11,28)	13 (4,73)	
-ASC-US. GPB-AH (+)	33 (24,81)	84 (30,55)	
-GAC	0	1 (0,36)	
-L-SIL	30 (22,56)	84 (30,55)	
-H-SIL	25 (18,80)	26 (9,45)	
-ASC-H	8 (6,02)	13 (4,73)	
Txertaketa, n (%)	25 (18,80)	41 (14,91)	0,3175
Bikote egonkorra, n (%)	98 (73,68)	192 (69,82)	0,4195
Antisorgailua, n (%)			0,5140
-Harreman sexualik ez	8 (6,02)	25 (9,12)	
-Bat ere ez	42 (31,58)	80 (29,20)	
-Preserbatiboa	48 (36,09)	97 (35,40)	
-Hormonala	24 (18,05)	39 (14,23)	
-LARC-Behin betikoa	11 (8,27)	33 (12,04)	
Seme-alabak, n (%)	66 (49,62)	148 (53,82)	0,4265
Sexu harreman oralak	115 (86,47)	242 (88)	0,6606

### ▪ 18 genotipoa

Abbott testaren bidez isolatutako genotipoen artean, 18 genotipoa (G18) 24 parte-hartzailetan ikusi zen. Jarraian, 18 genotipoak eragindako infekzioa kontuan hartuta, kartzinogenesi zerbikalarekin lotutako hainbat aldagai aztertzen dira (13. taula).

G18 zuten pazienteek 27 eta 65 urte bitartean zituzten, batez beste 36,50 urte eta 33,50 urteko medianarekin. Datu hauek genotipo hori ez zuten pazienteekin alderatzean, ez zen ezberdintasun esanguratsurik identifikatu.

Tabako-ohiturari dagokionez, ez zen bi taldeen arteko desberdintasunik ikusi, G18 zuten parte-hartzaileen %29,17a erretzailea zelarik. Zigarro kopuruari dagokionez, emakume hauek eguneko batez beste 12,86 zigarro erretzen zituzten.

Kolposkopiaren indikazioari dagokionean, bi taldeen artean esanguratsuak diren desberdintasunak ikusi ziren ( $p=0,0897$ ). Horrela, gure azterlanean G18 identifikatu zen pazienteen  $>20\%$ ak, aurretiko baheketa-testean G16-G18 izan zuen. Azterlanean genotipo biral hori ez zutenen artean,  $5,99\%$  baino ez ziren arrazoi horrengatik kolposkopiara zuzendu.

GPBaren aurkako txertoari dagokionez, bi taldeetan emaitzak parekoak izan ziren ( $16,67\%$  eta  $16,15\%$ , hurrenez hurren).

Nabarmenezkoa da G18 zutenen artean,  $54,17\%$ ak bakarrik zuela bikotekide egonkorra, G18 negatiboa zutenen artean  $72,14\%$ ak bikote egonkorra zuen bitartean. Datu horiek estatistikoki ia esanguratsuak izan zirela esan dezakegu, beraz bikotearen egonkortasunak G18ak eragindako infekzioa baldintzatzen duela esan daiteke ( $p=0,0596$ ).

Antisorgailuei dagokionez, bi taldeetan gehien erabiltzen den metodoa preserbatiboa izan zen, taldeen artean desberdintasunak ikusiz:  $54,17\%$  G18 zuten pazienteen artean, eta  $34,46\%$  birus hori ez zutenen artean. Metodoric erabiltzen ez zuten pazienteei dagokienez, emaitzak ere deigarriak izan ziren, izan ere, G18 pazienteen  $12,50\%$ ek positibo eman zuen eta G18 pazienteen  $34,46\%$ ak negatibo.

Pazienteen seme-alaba kopurua aztertuz gero, ez zen alderik ikusi bi taldeen artean.

Sexu-ohiturei dagokionez, nabarmenezkoa da bi taldeetan  $87,50\%$ ek sexu orala praktikatzen zutela, 18 genotipoaren infekzioaren araberako desberdintasunak ez egonik ( $p=1$ ).

13. taula. 18 genotipoaren infekzioaren arabeko ezaugarriak.

ALDAGIAK	G18 zerbixean		p-balioa
	Positiboa (n=24)	Negatiboa (n=384)	
Adina, media (DE)	36,59 (8,86)	39,04 (9,99)	0,2329
Tabakoa, n (%)	7 (29,17%)	137 (35,68)	0,5173
Zigarroak, media (DE)	12,86 (8,99)	11,53 (7,97)	0,6583
Indikazioa, n (%)			0,0897
-GPB-AH iraunkorra	2 (8,33)	74 (19,27)	
-GPB-AH: G16/G18	5 (20,83)	23 (5,99)	
-ASC-US. GPB-AH (+)	8 (33,33)	109 (28,39)	
-GAC	0 (0)	1 (0,26)	
-L-SIL	6 (25)	108 (28,13)	
-H-SIL	1 (4,17)	50 (13,02)	
-ASC-H	2 (8,33)	19 (4,95)	
Txertaketa, n (%)	4 (16,67)	62 (16,15)	1
Bikote egonkorra, n (%)	13 (54,17)	277 (72,14)	0,0596
Antisorgailua, n (%)			0,2325
-Harreman sexualik ez	2 (8,33)	31 (8,09)	
-Bat ere ez	3 (12,50)	119 (31,07)	
-Preserbatiboa	13 (54,17)	132 (34,46)	
-Hormonala	4 (16,67)	59 (15,40)	
-LARC-Behin betikoa	2 (8,33)	42 (10,97)	
Seme-alabak, n (%)	11 (45,83)	203 (52,86)	0,5034
Sexu harreman oralak	21 (87,50)	336 (87,50)	1

### ▪ 31 genotipoa

Abbott testaren bidez aztertutako genotipoen artean, 31 genotipoa (G31) 52 emakumetan isolatu zen. Genotipo honen infekzioarekin lotutako emakumeen ezaugarriak 14. taulan ageri dira.

G31 zuten pazienteek batez beste 41,88 urte zituzten, genotipo hau isolatu ez zen paziente-taldearekin alderatzean, desberdintasun esanguratsurik ez egonik.

Estatistikoki esanguratsuak diren aldeak hauteman ziren G31 infekzioa eta tabako ohituraren artean. G31 paziente positiboen %23a erretzailea zela ikusi zen, emakume erretzaileen tasa G31 negatiboa izan zutenen artean oso desberdina izan zelarik (p=0,0484).

Kolposkopiaren indikazioari dagokionean, G31 positiboa eta negatiboa zuten pazienteen artean ez zen desberdintasun esanguratsurik ikusi (p=0,4555).

GPBaren aurkako txertoari dagokionez, bi taldeetan txertatutako emakumeen maiztasuna oso antzekoa zela ikusi zen (%13,46 vs %16,57). Bikote egonkorraren azterketari dagokionez ere, bi taldeetan datuak homogeenak izan ziren (%69,23 eta %71, hurrenez hurren).

Antisorgailuen erabilerari dagokionez, nabarmentzekoa da G31 positiboa zuten paziente gehienek ez zutela babes-metodorik erabiltzen (%38,46), baina kontuan izan behar da talde horretan menopausia zuten emakumeak ere sartzen zirela. G31 paziente negatiboek dagokienez, emakume gehienek preserbatiboa erabiltzen zuten (%36,34). Hala ere, erabilitako antisorgailuei dagokionez, 31 genotipoa zuten pazienteen eta ez zutenen artean, ez zen alde nabarmenik hauteman.

Pazienteen seme-alaba kopurua aztertuz gero, ez zen bi taldeen arteko ezberdintasunik ikusi.

Sexu-ohiturei dagokionez, 31 genotipoa zuten pazienteen taldean ahozko sexu-harremanak zituzten emakumeen ehunekoa handiagoa zela ikusi zen (%92,31 eta %86,80, hurrenez hurren).

14. taula. 31 genotipoaren infekzioaren arabeko ezaugarriak.

ALDAGAIK	G31 zerbixean		p-balioa
	Positiboa (n=52)	Negatiboa (n=356)	
Adina, media (DE)	41,88 (12,18)	38,46 (9,50)	0,0999
Tabakoa, n (%)	12 (23,08)	132 (37,08)	<b>0,0484</b>
Zigarroak, media (DE)	13,83 (8,35)	11,39 (7,97)	0,3009
Indikazioa, n (%)			0,4555
-GPB-AH iraunkorra	10 (19,23)	66 (18,54)	
-GPB-AH: G16/G18	4 (7,69)	24 (6,74)	
-ASC-US. GPB-AH (+)	18 (34,62)	99 (27,81)	
-GAC	0 (0)	1 (0,28)	
-L-SIL	9 (17,31)	105 (29,49)	
-H-SIL	6 (11,54)	45 (12,64)	
-ASC-H	5 (9,62)	16 (4,49)	
Txertaketa, n (%)	7 (13,46)	59 (16,57)	0,5692
Bikote egonkorra, n (%)	36 (69,23)	254 (71,35)	0,7531
Antisorgailua, n (%)			0,2616
-Harreman sexualik ez	1 (1,92)	32 (9,01)	
-Bat ere ez	20 (38,46)	102 (28,73)	
-Preserbatiboa	16 (30,77)	129 (36,34)	
-Hormonala	10 (19,23)	53 (14,93)	
-LARC-Behin betikoa	5 (9,62)	39 (10,99)	
Seme-alabak, n (%)	30 (57,69)	184 (51,69)	0,4178
Sexu harreman oralak	48 (92,31)	309 (86,80)	0,2618

### ▪ 33 genotipoa

Abbott testaren bidez aztertutako genotipoen artean, 33 genotipoa (G33) 27 emakumetan isolatu zen. Genotipo honen infekzioarekin lotutako emakumeen ezaugarriak 15. taulan ageri dira.

G33 zuten pazienteen taldeak batez beste 39,70 urte zituen, baina 33 genotipoa isolatzen ez zen pazienteen taldearekin alderatzean, adinari dagokionean, ez zen desberdintasunik zehaztu.

Tabako-ohiturari dagokionez, ez zen desberdintasun esanguratsurik hauteman bi taldeen artean (G33 positibo eta G33 negatibo), ezta eguneko zigarro kopuruari dagokionean ere.

Kolposkopiaren indikazioa aztertzean, nabarmentzekoa da G33 positiboa zuten emakumeen ia %30a baheketa testean GPB iraunkorra izateagatik joan zela probara. Genotipo hori ez zuten pazienteen taldean, aldiz, %17,85 baino ez zen arrazoi horregatik joan. Gainerako indikazioak oso homogeenak izan ziren bi taldeetan.

GPBaren aurkako txertoari dagokionean, txertatutako emakumeen ehunekoa bi taldeetan oso antzekoa zela ondorioztatu zen (%14,81 *vs* %16,27). Antisorgailuen erabilerari dagokionean ere, datuak antzekoak izan ziren bi taldeetan ( $p=0,9117$ ).

Nabarmentzekoa da G33 positiboen %62,96ak baino ez zuela bikotekide egonkorra, genotipo hau ez zuten emakumeen %71,65ak bikote finkoa zuen bitartean. Estatistikoki esanguratsuak diren desberdintasunak egon ez arren, bikotearen egonkortasunak 33 genotipoaren infekzioarekin nolabaiteko korrelazioa duela ikusi zen.

Pazienteen seme-alaba kopurua aztertuz gero, bi taldeen artean ez zen alderik aurkitu ( $p=0,9117$ ).

Sexu-ohiturei dagokienez, bi taldeetan ahozko sexu-harremanak zituzten emakumeen ehunekoa homogeenoa zela ikusi zen ( $p=1$ ).

15. taula. 33 genotipoaren infekzioaren arabeko ezaugarriak.

ALDAGAIK	G33 zerbixean		p-balioa
	Positiboa (n=27)	Negatiboa (n=381)	
Adina, media (DE)	39,70 (11,28)	38,84 (9,84)	0,8745
Tabakoa, n (%)	10 (37,04)	134 (35,17)	0,8445
Zigarroak, media (DE)	10,30 (6,63)	11,69 (8,10)	0,7592
Indikazioa, n (%)			0,4633
-GPB-AH iraunkorra	8 (29,63)	68 (17,85)	
-GPB-AH: G16/G18	0 (0)	28 (7,35)	
-ASC-US. GPB-AH (+)	7 (25,93)	110 (28,87)	
-GAC	0 (0)	1 (0,26)	
-L-SIL	8 (29,63)	106 (27,82)	
-H-SIL	4 (14,81)	47 (12,34)	
-ASC-H	0 (0)	21 (5,51)	
Txertaketa, n (%)	4 (14,81)	62 (16,27)	1,0000
Bikote egonkorra, n (%)	17 (62,96)	273 (71,65)	0,3358
Antisorgailua, n (%)			0,9117
-Harreman sexualik ez	3 (11,11)	30 (7,89)	
-Bat ere ez	8 (29,63)	114 (30,00)	
-Preserbatiboa	9 (33,33)	136 (35,79)	
-Hormonala	5 (18,52)	58 (15,26)	
-LARC-Behin betikoa	2 (7,41)	42 (11,05)	
Seme-alabak, n (%)	14 (51,85)	200 (52,49)	0,9486
Sexu harreman oralak	24 (88,89)	333 (87,40)	1,0000

#### ▪ 45 genotipoa

Abbott testaren bidez aztertutako genotipoen artean, 45 genotipoa (G45) 27 emakumetan isolatu zen. Genotipo honen infekzioarekin lotutako emakumeen ezaugarriak 16. taulan ageri dira.

G45 zuten pazienteen taldeak 36,85 urteko batez besteko adina zuen, baina ez zen desberdintasunik zehaztu datu horiek 45 genotipoa isolatzen ez zen paziente taldearekin alderatzean.

Tabako ohiturari dagokionean, G45 positiboa eta negatiboa zuten pazienteen artean ez ziren estatistikoki esanguratsuak diren desberdintasunak behatu, ezta eguneko zigarro kopuruari dagokionean ere.

Kolposkopiaren indikazioa aztertzean, ez zen alderik hauteman G45 positiboa eta negatiboa zuten pazienteen artean ( $p=0,8267$ ).

GPBaren aurkako txertoari dagokionez, bi taldeetan txertatutako emakumeen ehunekoa oso antzekoa zela ondorioztatu zen (%14,81 *vs* %16,27). Antisorgailuen erabilera aztertzean, bi taldeetan ere datuak homogeenak izan ziren ( $p = 0,6872$ ).



Bi talde hauen artean (G45 positibo eta G45 negatibo) konparatutako aldagaien artean, desberdintasun handiena bikote egonkorraren presentziarekin ikusi zen. Horrela, 45 genotipoa zuten pazienteen %88,89ak bikote egonkorra zuen bitartean, genotipo hau ez zuten pazienteen %69,82ak bakarrik bikotekide finkoa zuen ( $p=0,0347$ ).

Pazienteen seme-alaba kopurua aztertuz gero, ez zen bi taldeen artean alderik aurkitu ( $p= 0,6462$ ).

Sexu-ohiturei dagokienez, 45 genotipoa positiboa zuen taldean ahozko sexu-harremanak zituzten emakumeen ehuneko handiagoa zela ikusi zen (%96,30 eta %86,88, hurrenez hurren).

16. taula. 45 genotipoaren infekzioaren arabeko ezaugarriak.

ALDAGAIK	G45 zerbixean		p-balioa
	Positiboa (n=27)	Negatiboa (n=381)	
Adina, media (DE)	36,85 (10,01)	39,04 (9,92)	0,1979
Tabakoa, n (%)	9 (33,33)	135 (35,43)	0,8254
Zigarroak, media (DE)	9,67 (6,93)	11,72 (8,07)	0,5641
Indikazioa, n (%)			0,8267
-GPB-AH iraunkorra	5 (18,52)	71 (18,64)	
-GPB-AH: G16/G18	1 (3,70)	27 (7,09)	
-ASC-US. GPB-AH (+)	8 (29,63)	109 (28,61)	
-GAC	0 (0)	1 (0,26)	
-L-SIL	8 (29,63)	106 (27,82)	
-H-SIL	5 (18,52)	46 (12,07)	
-ASC-H	0 (0)	21 (5,51)	
Txertaketa, n (%)	4 (14,81)	62 (16,27)	1
Bikote egonkorra, n (%)	24 (88,89)	266 (69,82)	<b>0,0347</b>
Antisorgailua, n (%)			0,6872
-Harreman sexualik ez	1 (3,70)	32 (8,42)	
-Bat ere ez	10 (37,04)	112 (29,47)	
-Preserbatiboa	8 (29,63)	137 (36,05)	
-Hormonala	6 (22,22)	57 (15)	
-LARC-Behin betikoa	2 (7,41)	42 (11,05)	
Seme-alabak, n (%)	13 (48,15)	201 (52,76)	0,6432
Sexu harreman oralak	26 (96,30)	331 (86,88)	0,2283

#### ▪ 52 genotipoa

Abbott testaren bidez aztertutako genotipoen artean, 52 genotipoa (G52) 46 emakumetan isolatu zen.

Erantzunen analisisa egitean, G52 gure laginean gehien isolatutako hirugarren genotipoa izan zela ondorioztatzen da (16 eta 31 genotipoen ondoren, hurrenez

hurren). 16 genotipoaren jatorri filogenetikoa berdina izanik (biak *Alpha 9* espeziekoak), hauen portaera antzekoa izan daitekeela dirudi. Genotipo honen infekzioarekin lotutako emakumeen ezaugarriak 17. taulan ageri dira.

G52 zuten pazienteen taldeak 37,67 urteko batez besteko adina zuen (+/- 9,68), baina datu horiek 52 genotipoa isolatzen ez zen paziente taldearekin alderatzean, ez zen desberdintasunik zehaztu.

Bi taldeen arteko (G52 positibo eta G52 negatibo) tabako ohituraren ez zen desberdintasun esanguratsurik hauteman, ezta eguneko zigarro-kopuruan ere.

Kolposkopiaren indikazioari dagokionez, G52 positiboa eta negatiboa zuten pazienteen artean ez zen desberdintasunik hauteman ( $p=0,7440$ ).

GPBaren txertaketa aztertzean, bi taldeetan txertatutako emakumeen ehunekoa oso antzekoa zela ondorioztatu zen (%17,39 *vs* %16,02). Bikote egonkorraren presentziari dagokionez ere ez zen desberdintasun esanguratsurik aurkitu ( $p=0,3520$ ).

Antisorgailuen erabilerari dagokionean, datuak bi taldeetan homogeneousak izan ziren ( $p=0,8017$ ). Pazienteen seme-alaba kopurua aztertuz, kasu honetan ere ez zen bi taldeen artean desberdintasun esanguratsurik ikusi ( $p=0,7238$ ).

Bi taldeen artean alderatutako aldagaien artean, emakumeen sexu-portaera desberdinena izan zela ondorioztatu zen. Horrela, 52 genotipoa zuten emakumeen %97,83ak ahozko sexu-harremanak izan ohi zituen bitartean, genotipo hau ez zuten emakumeetan harreman sexual hauek %86an baino ez ziren identifikatu, estatistikoki esanguratsuak diren desberdintasunak izanik ( $p=0,0246$ ).

17. taula. 52 genotipoaren infekzioaren arabeko ezaugarriak.

ALDAGAIK	G52 zerbixean		p-balioa
	Positiboa (n=46)	Negatiboa (n=362)	
Adina, media (DE)	37,67 (9,68)	39,05 (9,97)	0,3602
Tabakoa, n (%)	20 (43,48)	124 (34,25)	0,2175
Zigarroak, media (DE)	9,60 (7,34)	11,91 (8,08)	0,2511
Indikazioa, n (%)			0,7440
-GPB-AH iraunkorra	7 (15,22)	69 (19,06)	
-GPB-AH: G16/G18	3 (6,52)	25 (6,91)	
-ASC-US. GPB-AH (+)	18 (39,13)	99 (27,35)	
-GAC	0 (0)	1 (0,28)	
-L-SIL	12 (26,09)	102 (28,18)	
-H-SIL	5 (10,87)	46 (12,71)	
-ASC-H	1 (2,17)	20 (5,52)	
Txertaketa, n (%)	8 (17,39)	58 (16,02)	0,8122
Bikote egonkorra, n (%)	30 (65,22)	260 (71,82)	0,3520
Antisorgailua, n (%)			0,8017
-Harreman sexualik ez	5 (10,87)	28 (7,76)	
-Bat ere ez	11 (23,91)	111 (30,75)	
-Preserbatiboa	18 (39,13)	127 (35,18)	
-Hormonala	8 (17,39)	55 (15,24)	
-LARC-Behin betikoa	4 (8,70)	40 (11,08)	
Seme-alabak, n (%)	23 (50)	191 (52,76)	0,7238
Sexu harreman oralak	45 (97,83)	312 (86,19)	0,0246

#### ▪ 66 genotipoa

Abbott testaren bidez aztertutako genotipoen artean, 66 genotipoa (G66) 30 emakumetan isolatu zen. Genotipo honen infekzioarekin lotutako emakumeen ezaugarriak 18. taulan ageri dira.

G66 zuten pazienteen taldeak 36,07 urteko batez besteko adina zuen (+/- 9,01), baina 66 genotipoa isolatzen ez zen pazienteen taldearekin alderatzean, ez zen desberdintasunik zehaztu.

Tabako-ohiturari dagokionean, ez zen estatistikoki esanguratsuak diren desberdintasunik hauteman 2 paziente taldeen artean (G66 positibo eta G66 negatibo), ezta eguneko zigarroen kopuruari dagokionean ere.

G66 infekzioari lotuta, estatistikoki esanguratsuak diren aldeak hauteman ziren kolposkopiaren indikazioari dagokionean ( $p=0,0284$ ). Azterlanean 66 genotipoa izan zuten pazienteen %53,33a kolposkopiara L-SIL motako alterazio zitologiko batengatik joan zen, beraz genotipo hau positiboa zuten pazienteen erdiak baino gehiagok alterazio zitologiko horregatik kolposkopiara bidali ziren. G66 negatiboa zuten pazienteetan ordea, baheketa programan L-SIL zitologikoa maiztasun txikiagoarekin ikusi zen (%25,93an).

GPBaren aurkako txertoari dagokionez, bi taldeetan txertatutako emakumeen ehunekoa oso antzekoa zela ondorioztatu zen ( $p=0,1975$ ). Bikote egonkorraren presentziari dagokionez, ez ziren bi taldeen artean desberdintasun esanguratsuak ikusi (%76,67 *vs* %70,63).

Erabilitako antisorgailuei dagokionez, bi taldeetan datuak homogeenak izan zirela esan daiteke ( $p=0,3179$ ). Pazienteen seme-alaba kopurua aztertuz gero, genotipo honen infekzioarekin loturiko desberdintasunik ere ez ziren ikusi (%53,33 *vs* %52,38).

Sexu-ohiturei dagokionez, 66 genotipoa zuen taldean ahozko sexu-harremanak zituzten emakumeen ehunekoa handiagoa zela ikusi zen (%93,33 eta %87,04, hurrenez hurren).

18. taula. 66 genotipoaren infekzioaren arabeko ezaugarriak.

ALDAGAIK	G66 zerbixean		p-balioa
	Positiboa (n=30)	Negatiboa (n=378)	
Adina, media (DE)	36,07 (9,01)	39,12 (9,98)	0,1002
Tabakoa, n (%)	11 (36,67)	133 (35,19)	0,8702
Zigarroak, media (DE)	14,36 (11,40)	11,36 (7,66)	0,4671
Indikazioa, n (%)			<b>0,0284</b>
-GPB-AH iraunkorra	2 (6,67)	74 (19,58)	
-GPB-AH: G16/G18	0 (0)	28 (7,41)	
-ASC-US. GPB-AH (+)	9 (30)	108 (28,57)	
-GAC	0 (0)	1 (0,26)	
-L-SIL	16 (53,33)	98 (25,93)	
-H-SIL	3 (10,00)	48 (12,70)	
-ASC-H	0 (0)	21 (5,56)	
Txertaketa, n (%)	2 (6,67)	64 (16,93)	0,1975
Bikote egonkorra, n (%)	23 (76,67)	267 (70,63)	0,4831
Antisorgailua, n (%)			0,3179
-Harreman sexualik ez	2 (6,90)	31 (8,20)	
-Bat ere ez	5 (17,24)	117 (30,95)	
-Preserbatiboa	11 (37,93)	134 (35,45)	
-Hormonala	8 (27,59)	55 (14,55)	
-LARC-Behin betikoa	3 (10,34)	41 (10,85)	
Seme-alabak, n (%)	16 (53,33)	198 (52,38)	0,9199
Sexu harreman oralak	28 (93,33)	329 (87,04)	0,5629

## ▪ 68 genotipoa

Abbott testaren bidez aztertutako genotipoen artean, 68 genotipoa (G68) 22 emakumetan isolatu zen. Genotipo honen infekzioarekin lotutako emakumeen ezaugarriak 19. taulan ageri dira.

G68 zuten pazienteen taldeak batez beste 40,64 urte zituen (+/- 11,69), baina datu horiek 68 genotipoa isolatzen ez zen pazienteen taldearekin alderatzean, ez zen desberdintasunik zehaztu.

Tabako-ohiturari dagokionean, bi taldeen artean ez zen estatistikoki esanguratsua den alderik hauteman, ezta eguneko zigarroen kopuruari dagokionean ere.

Azterlanean 68 genotipo positiboa izan zutenen artean, %45,45ek ASCUS motako alterazio zitologikoa izan zuen baheketa programan, %13,64ek G16/G18 eta %4,55ek AGC motako alterazio zitologikoa. Azterlanean 68 genotipo negatiboa zuten pazienteekin konparatzean, desberdintasun esanguratsuak ikusi ziren. Izan ere, bigarren talde horretan, ASCUS zitologikoa eta G16/G18 %27,72ak eta %6,48k soilik aurkeztu zituzten, hurrenez hurren. Desberdintasun horiek estatistikoki esanguratsuak izan ziren ( $p=0,0004$ ), horrek baheketa-testeko erantzunak eta azterlanean ikusitako emaitzen artean lotura dagoela adierazten duelarik.

GPBaren aurkako txertoari dagokionez, bi taldeetan txertatutako emakumeen ehunekoa oso antzekoa zela ondorioztatu zen (%18,18 *vs* %16,06). Halaber, bikote egonkorraren presentziari dagokionez, bi taldeak alderatzean ez ziren estatistikoki esanguratsuak diren desberdintasunik ikusi ( $p=0,2533$ ).

Bi taldeetan erabilitako antisorgailuari dagokionez, datuak homogeneoak izan ziren ( $p=0,1233$ ). Pazienteen seme-alaba kopurua aztertuz gero, G68 pazienteen artean ere ez zen desberdintasun esanguratsurik ikusi (%36,36 *vs* % 53,37).

Sexu-ohiturei dagokienez, aho bidezko sexu-harremanak dituzten emakumeen ehunekoa antzekoa izan zen bi laginetan (%90,91 *vs* %87,31).

19. taula. 68 genotipoaren infekzioaren araberrako ezaugarriak.

ALDAGAIK	G68 zerbixean		p-balioa
	Positiboa (n=22)	Negatiboa (n=386)	
Adina, media (DE)	40,64 (11,69)	38,80 (9,83)	0,5620
Tabakoa, n (%)	7 (31,82)	137 (35,49)	0,7258
Zigarroak, media (DE)	11 (6,86)	11,62 (8,07)	0,9887
Indikazioa, n (%)			<b>0,0004</b>
-GPB-AH iraunkorra	2 (9,09)	74 (19,17)	
-GPB-AH: G16/G18	3 (13,64)	25 (6,48)	
-ASC-US. GPB-AH (+)	10 (45,45)	107 (27,72)	
-GAC	1 (4,55)	0 (0)	
-L-SIL	4 (18,18)	110 (28,50)	
-H-SIL	1 (4,55)	50 (12,95)	
-ASC-H	1 (4,55)	20 (5,18)	
Txertaketa, n (%)	4 (18,18)	62 (16,06)	0,7670
Bikote egonkorra, n (%)	18 (81,82)	272 (70,47)	0,2533
Antisorgailua, n (%)			0,1233
-Harreman sexualik ez	0 (0)	33 (8,57)	
-Bat ere ez	10 (45,45)	112 (29,09)	
-Preserbatiboa	10 (45,45)	135 (35,06)	
-Hormonala	2 (9,09)	61 (15,84)	
-LARC-Behin betikoa	0 (0)	44 (11,43)	
Seme-alabak, n (%)	8 (36,36)	206 (53,37)	0,1203
Sexu harreman oralak	20 (90,91)	337 (87,31)	1,0000

## 2.2. Alpha espeziearen araberrako pazientearen profila

Espezie bereko genotipoen portaera antzekoa izan ohi dela kontutan hartuz, isolatutako arrisku handiko GPB genotipoak, *Alpha* generoaren barruan dauden espezieetan banatuta aztertu genituen. Gure inguruan espezie bakoitzaren prebalentzia zein zen ikusi ondoren, talde bakoitzeko emakumeek zituzten aldagaiak aztertu ziren.

Beraz, jarraian, espezie bakoitzaren emakumeen ezaugarriak aztertuko ditugu (*Alpha 5*, *Alpha 6*, *Alpha 7* eta *Alpha 9*), infekzioaren presentzia kontuan hartuz.

### ▪ *Alpha 5*

*Alpha* generoaren barruan sailkatutako *Alpha 5* espeziean, 51 genotipoa baino ez dago. *Alpha 5* espeziearen infekzioaren araberrako emakumeen ezaugarriak 20. taulan ageri dira.

Kolposkopiaren indikazioari dagokionean, estatistikoki esanguratsuak izan daitezkeen desberdintasunak ikusi ziren *Alpha 5* espeziaren ondoriozko infekzioa zuten pazienteen eta infekzio hau ez zutenen artean ( $p=0,0689$ ).

Horrela, *Alpha 5* paziente positiboen artean, %20a kolposkopiara alterazio zitologiko larri baten ondorioz joan zen (H-SIL). *Alpha 5* paziente negatiboen kasuan, kolposkopiara H-SIL zitologikoagatik %11 baino ez zen joan.

20. taula. *Alpha 5* infekzioarekin lotutako aldagaiak.

ALDAGAIK	<i>Alpha 5</i> zerbixean		p-balioa
	Positiboa (n=30)	Negatiboa (n=378)	
Adina, media (DE)	40,90 (11,09)	38,74 (9,83)	0,3115
Tabakoa, n (%)	12 (40)	132 (34,92)	0,5752
Zigarroak, media (DE)	12,08 (7,55)	11,55 (8,06)	0,6737
Indikazioa, n (%)			0,0689
-GPB-AH iraunkorra	1 (3,33)	75 (19,84)	
-GPB-AH: G16/G18	0 (0)	28 (7,41)	
-ASC-US. GPB-AH (+)	14 (46,67)	103 (27,25)	
-GAC	0 (0)	1 (0,26)	
-L-SIL	8 (26,67)	106 (28,04)	
-H-SIL	6 (20)	45 (11,90)	
-ASC-H	1 (3,33)	20 (5,29)	
Txertaketa, n (%)	5 (16,67)	61 (16,14)	1
Bikote egonkorra, n (%)	25 (83,33)	265 (70,11)	0,1240
Antisorgailua, n (%)			0,4822
-Harreman sexualik ez	2 (6,67)	31 (8,22)	
-Bat ere ez	8 (26,67)	114 (30,24)	
-Preserbatiboa	8 (26,67)	137 (36,34)	
-Hormonala	7 (23,33)	56 (14,85)	
-LARC-Behin betikoa	5 (16,67)	39 (10,34)	
Seme-alabak, n (%)	16 (53,33)	198 (52,38)	0,9199
Sexu harreman oralak	25 (83,33)	332 (87,83)	0,4035

#### ▪ *Alpha 6*

*Alpha* generoaren barruan sailkatutako *Alpha 6* espeziean, 56 genotipoa baino ez dago. *Alpha 6* espeziearen infekzioaren araberako emakumeen ezaugarriak 21. taulan ageri dira.

Bikote egonkorrari dagokionean, *Alpha 6* pazienteen %47,62ak soilik bikotekide finkoa zuela zioen. Espezie horretako birusik isolatu ez zen pazienteen artean ordea (*Alpha 6* negatibo), bikote egonkorra izatea ohikoagoa izan zen (%72,35). Bi taldeen artean ikusitako desberdintasun horiek estatistikoki esanguratsuak dira ( $p=0,0149$ ), eta horrek sexu-portaeraren eta *Alpha 6* espeziearen infekzioaren artean lotura dagoela erakutsiz.

21. taula. Alpha 6 infekzioarekin lotutako aldagaiak.

ALDAGAIK	Alpha 6 zerbixean		p-balioa
	Positiboa (n=21)	Negatiboa (n=387)	
Adina, media (DE)	40,86 (11,36)	38,79 (9,85)	0,4733
Tabakoa, n (%)	10 (47,62)	134 (34,63)	0,2249
Zigarroak, media (DE)	8,30 (7,51)	11,84 (8)	0,1589
Indikazioa, n (%)			0,4052
-GPB-AH iraunkorra	3 (14,29)	73 (18,86)	
-GPB-AH: G16/G18	0 (0)	28 (7,24)	
-ASC-US. GPB-AH (+)	6 (28,57)	111 (28,68)	
-GAC	0 (0)	1 (0,26)	
-L-SIL	10 (47,62)	104 (26,87)	
-H-SIL	2 (9,52)	49 (12,66)	
-ASC-H	0 (0)	21 (5,43)	
Txertaketa, n (%)	3 (14,29)	63 (16,28)	1
Bikote egonkorra, n (%)	10 (47,62)	280 (72,35)	0,0149
Antisorgailua, n (%)			0,2605
-Harreman sexualik ez	4 (19,05)	29 (7,51)	
-Bat ere ez	4 (19,05)	118 (30,57)	
-Preserbatiboa	6 (28,57)	139 (36,01)	
-Hormonala	4 (19,05)	59 (15,28)	
-LARC-Behin betikoa	3 (14,29)	41 (10,62)	
Seme-alabak, n (%)	9 (42,86)	205 (52,97)	0,3660
Sexu harreman oralak	21 (100)	336 (86,82)	0,0911

- *Alpha 7*

*Alpha* generoaren barruan sailkatutako *Alpha 7* espeziean, honako genotipoak aurkitzen dira: 18, 39, 45 eta 59. *Alpha 7* espeziearen infekzioaren araberako emakumeen ezaugarriak 22. taulan ageri dira.

Gure datuak aztertzean, GPBaren aurkako txertaketa eta *Alpha 7* espezieko genotiporen batek eragindako infekzioaren arteko lotura estatistikoki esanguratsua dela ikusi zen. Horrela, espezie horren genotiporen batek eragindako infekzioa zuten pazienteen %23,08a GPBaren aurka txertatua zegoen bitartean, *Alpha 7* negatiboen artean %14,20a bakarrik txertatua zegoen. Desberdintasun horiek estatistikoki esanguratsuak direlarik ( $p=0,0426$ ).



22. taula. Alpha 7 infekzioarekin lotutako aldagaiak.

ALDAGAIK	Alpha 7 zerbixean		p-balioa
	Positiboa (n=91)	Negatiboa (n=317)	
Adina, media (DE)	37,67 (9,70)	39,25 (9,98)	0,1631
Tabakoa, n (%)	31 (34,07)	113 (35,65)	0,7809
Zigarroak, media (DE)	9,68 (7,12)	12,12 (8,17)	0,1948
Indikazioa, n (%)			0,8020
-GPB-AH iraunkorra	16 (17,58)	60 (18,93)	
-GPB-AH: G16/G18	8 (8,79)	20 (6,31)	
-ASC-US. GPB-AH (+)	26 (28,57)	91 (28,71)	
-GAC	0 (0)	1 (0,32)	
-L-SIL	29 (31,87)	85 (26,81)	
-H-SIL	9 (9,89)	42 (13,25)	
-ASC-H	3 (3,30)	18 (5,68)	
Txertaketa, n (%)	21 (23,08)	45 (14,20)	<b>0,0426</b>
Bikote egonkorra, n (%)	61 (67,03)	229 (72,24)	0,3342
Antisorgailua, n (%)			0,7504
-Harreman sexualik ez	6 (6,59)	27 (8,54)	
-Bat ere ez	28 (30,77)	94 (29,75)	
-Preserbatiboa	36 (39,56)	109 (34,49)	
-Hormonala	14 (15,38)	49 (15,51)	
-LARC-Behin betikoa	7 (7,69)	37 (11,71)	
Seme-alabak, n (%)	42 (46,15)	172 (54,26)	0,1724
Sexu harreman oralak	81 (89,01)	276 (87,07)	0,6210

### ▪ Alpha 9

Alpha generoaren barruan sailkatutako Alpha 9 espeziean, honako genotipoak aurkitzen dira: 16, 31, 33, 35, 52 eta 58. Alpha 9 espeziearen infekzioaren araberrako emakumeen ezaugarriak 23. taulan ageri dira.

Kolposkopiaren indikazioari dagokionean, estatistikoki esangurtatsuak izan daitezkeen desberdintasunak hauteman ziren Alpha 9 espezieko birus genotiporen baten infekzioa zuten pazienteen eta infekzio hau ez zutenen artean ( $p=0,0837$ ). Horrela, Alpha 9 espezieko birusen batek infektatutako pazienteen %15,08a kolposkopiara H-SIL motako alterazio zitologiko baten ondorioz joan zen bitartean, aldaketa zitologiko horrengatik Alpha 9 negatiboan %8,33a soilik joan zen.

23. taula. Alpha 9 infekzioarekin lotutako aldagaiak.

ALDAGIAK	Alpha 9 zerbixean		p-balioa
	Positiboa (n=252)	Negatiboa (n=156)	
Adina, media (DE)	38,88 (10,15)	38,92 (9,60)	0,7495
Tabakoa, n (%)	95 (37,70)	49 (31,41)	0,3403
Zigarroak, media (DE)	11 (7,51)	12,73 (8,83)	0,1965
Indikazioa, n (%)			0,0837
-GPB-AH iraunkorra	46(18,25)	30 (19,23)	
-GPB-AH: G16/G18	20 (7,94)	8 (5,13)	
-ASC-US. GPB-AH (+)	73 (28,97)	44 (28,21)	
-GAC	0 (0)	1 (0,64)	
-L-SIL	60 (23,81)	54 (34,62)	
-H-SIL	38 (15,08)	13 (8,33)	
-ASC-H	15 (5,95)	6 (3,85)	
Txertaketa, n (%)	43 (17,06)	23 (14,74)	0,5363
Bikote egonkorra, n (%)	177 (70,24)	113 (72,44)	0,6342
Antisorgailua, n (%)			0,6948
-Harreman sexualik ez	19 (7,54)	14 (9,03)	
-Bat ere ez	74 (29,37)	48 (30,97)	
-Preserbatiboa	95 (37,70)	50 (32,26)	
-Hormonala	40 (15,87)	23 (14,84)	
-LARC-Behin betikoa	24 (9,52)	20 (12,90)	
Seme-alabak, n (%)	131 (51,98)	83 (53,21)	0,8103
Sexu harreman oralak	223 (88,49)	134 (85,90)	0,4412

### 2.3. Genotipo biralaren araberako zerbixeko biopsia

Ikerketa honetan, zerbixeko GPB-AH genotipoek eragindako infekzioa kontuan hartuta, umetoki-lepoko lesio histologikoen prebalentzia aztertu zen.

Jarraian, genotipo baten ondoriozko infekzioaren eta lesio histologiko zerbikalen agerpenaren artean lotura erakutsi zuten kasuak baino ez dira azalduko. Hiru genotipo biralaren ondoriozko infekzioek lesio histologikoen agerpenean eragina izan zutela ikusi zen: G16, G33 eta G68.

#### ▪ 16 genotipoa

Gure lagineko datuak aztertzean, estatistikoki lotura esanguratsua aurkitu zen 16 genotipoaren infekzioaren eta lesio histologiko zerbikalen agerpenaren artean ( $p < 0,0001$ ). (24. taula).

Azterlanean 16 genotipoa isolatu zen pazienteen artean, %48,12ak CIN 2-3 motako alterazio histologikoa izan zuen biopsia kolposkopikoan. G16 negatiboa izan zuten pazienteen artean ordea, %13,45an soilik agertu ziren lesio preneoplasikoak.

CIN 1 motako alterazio histologikoari dagokionez, 16 genotipoa zutenen artean lesio hori %38,35an isolatu zen. G16 negatiboa zuten pazienteen artean ordea, %62,91an ikusi zen CIN 1 delako aldaketa.

24. taula. G16 infekzioarekin lotutako aldaketa histologikoak.

Biopsia, n (%)	G16 zerbixean		p-balioa <0,0001
	Positiboa (n=133)	Negatiboa (n= 275)	
CIN 1	51 (38,35)	173 (62,91)	
CIN 2+	64 (48,12)	37 (13,45)	
Beste batzuk	18 (13,53)	65 (23,64)	

### ▪ 33 genotipoa

Gure datuak aztertzean, 33 genotipoaren infekzioaren eta lesio histologiko zerbikalen agerpenaren artean esanguratsua den lotura aurkitu zen ( $p=0,0062$ ), datu hauek 25. taulan ikus daitezkeelarik.

33 genotipoa isolatu zen emakumeen artean, %44,44an lesio preneoplasikoak ikusi ziren. G33 negatiboa zutenen artean ordea, CIN 2-3 motako lesioak pazienteen %23,36an soilik ikusi zirelarik.

CIN 1 motako alterazio histologikoari dagokionez, G33 positiboen %25,93ak alterazio zerbikal hori aurkezten zuen. G33 ez zutenen artean ordea, ehuneko hori %56,96raino igo zen.

25. taula. G33 infekzioarekin lotutako aldaketa histologikoak.

Biopsia, n (%)	G33 zerbixean		p-balioa 0,0062
	Positiboa (n=27)	Negatiboa (n =381)	
CIN 1	7 (25,93)	217 (56,96)	
CIN 2+	12 (44,44)	89 (23,36)	
Beste batzuk	8 (29,63)	75 (19,69)	

### ▪ 68 genotipoa

Gure datuak aztertzean, 68 genotipoaren infekzioaren eta lesio histologiko zerbikalen agerpenaren artean estatistikoki esanguratsua den lotura aurkitu zen ( $p<0,0330$ ). (26. taula).

68 genotipoa isolatu zen pazienteen artean %9,09ak CIN 2-3 motako alterazio histologikoa izan zuen bitartean, genotipo hori isolatu ez zen pazienteen artean, lesio preneoplasikoak %25,65era iritsi ziren.

CIN 1 motako alterazio histologikoari dagokionez, G68 positiboen %81,82an lesio hau ikusi zen bitartean, ehuneko hori genotipo hori isolatu ez zutenen artean %53,37ra jaitsi zen.

26. taula. G68 infekzioarekin lotutako aldaketa histologikoak.

Biopsia, n (%)	G68 zerbixean		p-balioa 0,0330
	Positiboa (n=22)	Negatiboa (n =386)	
CIN 1	18 (81,82)	206 (53,37)	
CIN 2+	2 (9,09)	99 (25,65)	
Beste batzuk	2 (9,09)	81 (20,98)	

## 2.4. Alpha espeziearen araberako zerbixeko biopsia

Isolatutako *Alpha* generoko lau espezieetakoren batek eragindako infekzioa kontuan hartuta, lesio histologiko zerbikalen intzidentzia aztertu zen gure laginean.

Jarraian, *Alpha* generoko espezie batek eragindako infekzioa eta lesio histologiko zerbikalen agerpenaren arteko erlazioa esanguratsua deneko kasuak bakarrik azalduko dira, gainerako kasuetan infekzioaren eta lesio histologikoen intzidentziaren artean lotura garrantzitsurik ez dagoela ulertuta.

### ▪ Alpha 9

*Alpha 9* espezieko genotiporen bat isolatu zen pazienteen artean (G16, G31, G33, G35, G52 eta G58), %37,30ek CIN 2-3 motako alterazio histologikoa izan zuen. Espezie horretako genotiporik isolatu ez zen pazienteen artean berriz, lesio preneoplasikoak %4,49an diagnostikatu ziren soilik (27. taula). Izan ere, lehen ere aztertu dugunez, *Alpha 9* espeziaren barnean dauden 16 eta 33 genotipoen eta lesio preneoplasikoen agerpenaren arteko lotura estatistikoki esanguratsua da.

CIN 1 motako alterazio histologikoari dagokionez, *Alpha 9* positiboen %46,43an ikusi zen, eta ehuneko hori %53,37ra igo zen espezie horretako genotiporik isolatu ez zutenen artean.

Datu horiek esangura estatistikoa dute ( $p < 0,0001$ ), eta horrek *Alpha 9* espezieko genotipo biralen detekzioaren eta lesio preneoplasikoen agerpenaren artean gure laginean erlazio nabarmena dagoela esan nahi du.

27. taula. Alpha espeziearen infekzioaren araberako aldaketa histologikoak.

Biopsia, n (%)	Alpha 9 zerbixean		p-balioa <0,0001
	Positiboa (n=252)	Negatiboa (n =156)	
CIN 1	117 (46,43)	107 (68,59)	
CIN 2+	94 (37,30)	7 (4,49)	
Beste batzuk	41 (16,27)	42 (26,92)	

### **3. GPBaren GENOTIPOAK OROFARINGEAN**

#### **3.1. Aho infekzioaren araberako emakumearen profila**

Gure azterlanean parte hartu zuten 408 emakumeetatik, orofaringean GPB-AH 20 emakumetan isolatu zen, hau da, lagin osoaren %4,9an.

Orofaringeko GPBaren infekzioa aztertzeko asmoz, infekzio honen araberako pazienteen analisia egin zen (28. taula).

GPBa isolatu zen pazienteen taldea 28 eta 65 urte artekoa zen, batez beste 41,60 urte zituztelarik (mediana 40 urtekoa).

Tabako-ohiturari dagokionean, aho infekzioa zuten 4 partaideetan ikusi zen, hau da, GPB positiboan %20an. Zigarro kopuruari dagokionez, egunean batez-beste 9 zigarro erretzen zituztela ondorioztatu zen.

Kolposkopiaren indikazioari dagokionean, aho infekzioa zuten pazienteen %20a kontsultara alterazio zitologiko larri baten ondorioz joan zela ikusi zen (H-SIL). Orofaringean birusa isolatzen ez zen pazienteen artean, berriz, %12,11ak soilik alterazio zitologiko larri bat izan zuen baheketa programan.

Aho infekzioa zuten pazienteen %15ek txertoa jarrita zuten azterketa kolposkopikora joan zirenean, eta paziente horien %70ek bikote egonkorra zutela ziurtatu zuten. Bi aldagai horiek oso antzekoak izan ziren infektatu gabeko pazienteen taldean ere.

Erabilitako antisorgailuari dagokionez, aho infekzioa zuten pazienteen %25ek soilik erabiltzen zuen preserbatiboa, infektatu gabeko pazienteetan ehuneko hori %36,18ra iristen zelarik. Beraz, preserbatiboa, infekzio orofaringeoa zuten pazienteen artean infekziorik ez zutenen artean baino gutxiago erabili zen.

Pazienteen seme-alaba kopuruari dagokionean, bi taldeak aztertzean (GPB positiboak eta GPB negatiboak), ez zen desberdintasunik ikusi.

Aho barrunbean GPBaren ondoriozko infekzioa zuten pazienteen %100ak ahozko sexu-harremanak zituztela ziurtatzen zuen, datu hau oso esanguratsua izanik.

28. taula. Orofaringeko GPB infekzioaren araberrako pazienteen analisisia.

ALDAGAIK	GPB-AH orofaringean		p-balioa
	Positiboa (n=20)	Negatiboa (n=388)	
Adina, media (DE)	41,60 (11,24)	38,76 (9,86)	0,2913
Tabakoa, n (%)	4 (20)	140 (36,08)	0,1422
Zigarroak, media (DE)	9 (8,21)	11,66 (8,01)	0,1253
Indikazioa, n (%)			0,7839
-GPB-AH iraunkorra	5 (25)	71 (18,30)	
-GPB-AH: G16/G18	2 (10)	26 (6,77)	
-ASC-US. GPB-AH (+)	3 (12,50)	114 (29,69)	
-GAC	0 (0)	1 (0,26)	
-L-SIL	5 (25)	109 (28,09)	
-H-SIL	4 (20)	47 (12,11)	
-ASC-H	1 (5)	20 (5,15)	
Txertaketa, n (%)	3 (15)	63 (16,24)	1
Bikote egonkorra, n (%)	14 (70)	276 (71,13)	0,9131
Antisorgailua, n (%)			0,1793
-Harreman sexualik ez	4 (20)	29 (7,49)	
-Bat ere ez	4 (20)	118 (30,49)	
-Preserbatiboa	5 (25)	140 (36,18)	
-Hormonala	5 (25)	58 (14,99)	
-LARC-Behin betikoa	2 (10)	42 (10,85)	
Seme-alabak, n (%)	10 (50)	204 (52,58)	0,8219
Sexu harreman oralak	20 (100)	337 (86,86)	0,1544

### 3.2. Orofaringeko infekzioaren eta beste aldagai batzuen arteko lotura

Jarraian, orofaringeko GPB infekzioaren eta zenbait aldagairen arteko lotura aztertzen da:

#### ▪ GPB-AH genotipoak zerbixean

Orofaringeko GPB infekzioa izan zuten pazienteen artean, G16 izan zen zerbixeko genotipo biral ohikoena, aho infekzioa izan zuten pazienteen %35an agertu zelarik (29. taula). Hala ere, infekzio orofaringeorik ez zuten pazientekin alderatuz gero, datu hori ez da estatistikoki esanguratsua ( $p=0,8142$ ).

Zerbixeko G51 infekzioaren eta aho infekzioaren artean baino ez zen estatistikaren aldetik garrantzia duen lotura esanguratsua ikusi. Aho infekzioa izan zuten artean, %20ak 51 genotipoa zuen zerbixean, eta ehuneko hori %6,70era jaisten da aho infekziorik ez zuten artean ( $p=0,0502$ ).

Beraz, gainerako kasuetan, aho infekzioaren eta zerbixean aztertutako genotipoen artean ez zen estatistikoki esanguratsua den loturarik ikusi.

29. taula. Orofaringeko infekzioaren eta zerbixeko genotipoen infekzioaren arteko lotura.

GPB-AH genotipoak zerbixean (n, %)	Orofaringeko GPB-AH		p-balioa
	Positiboa (20)	Negatiboa (388)	
G16	7 (35)	126 (32,47)	0,8142
G18	2 (10)	22 (5,67)	0,3318
G31	4 (20)	48 (12,37)	0,3033
G33	2 (10)	25 (6,44)	0,6334
G35	0 (0)	12 (3,09)	1
G39	2 (10)	23 (5,93)	0,3506
G45	2 (10)	25 (6,44)	0,6334
G51	4 (20)	26 (6,70)	0,0502
G52	4 (20)	42 (10,82)	0,2635
G56	3 (15)	18 (4,64)	0,0760
G58	1 (5)	27 (6,96)	1
G59	2 (10)	17 (4,38)	0,2372
G66	1 (5)	29 (7,47)	1
G68	0 (0)	22 (5,67)	0,6150

#### ▪ GPBaren infekzio anizkoitza zerbixean

Hainbat GPB genotipok zerbixean eragindako koinfekzioa eta aho infekzioaren arteko loturari dagokienez, honako hau ondorioztatu zen (30. taula):

- Zerbixeko infekziorik ez zegoeneko kasuetan, birusa ez zen orofaringean ikusi, horrek zerbixeko eta ahoko infekzioen arteko lotura erakutsi zuelarik. Birusa orofaringean ikusi zen pazienteen artean, erdiek birus genotipo bakarreko infekzioa zuten zerbixean, eta beste erdiek, berriz, bi genotipoen ondoriozko infekzio zerbikala.
- Birusa orofaringean isolatzen ez zen kasuetan, pazienteen %18,04ak ez zuen zerbixeko infekziorik, %52,32ak genotipo bakarra zuen zerbixean, eta %29,65ak bi genotipo.

Datuen analisisa egitean, GPB orofaringe infekzioaren eta zerbixeko infekzio anizkoitzaren artean estatistikoki esanguratsua den lotura ikus daiteke ( $p=0,0450$ ).

30. taula. Orofaringeko infekzioaren eta zerbixeko GPB infekzio anizkoitzaren arteko lotura.

Zerbixeko GPB infekzio anizkoitza, n (%)	Orofaringeko GPB-AH		p-balioa 0,0450
	Positiboa (20)	Negatiboa (388)	
0	0 (0)	70 (18,04)	
1	10 (50)	203 (52,32)	
≥2	10 (50)	115 (29,65)	

### ▪ *Alpha* generoko espeziea zerbixean

Aztertutako 4 *Alpha* espezieetako batek zerbixean eragindako infekzioari eta horrek aho barrunbeto infekzioarekin duen loturari dagokienez, honako emaitzak ikusi ziren (31. taula):

- Aho infekzioa zuten pazienteen artean, %20ak *Alpha* 5 espeziearen infekzio zerbikala zuen. Aho-barrunbean infekziorik ez zuten pazienteen artean ordea, zerbixean infekzio hori %6,70ean baino ez zen detektatu, desberdintasun horiek esanahi estatistikoa izatera hurbiltzen direlarik ( $p=0,0502$ ).
- Ahoko infekzioa zuten kasuen %15ean *Alpha* 6 espeziea zerbixean isolatu zen eta infekzio orofaringeoak zehazten ez zen kasuetan ordea, %4,64an ( $p=0,0760$ ).
- Zerbixean dauden beste *Alpha* espezieen infekzioa homogeenagoa izan zen GPB aho infekzio positiboa eta GPB aho infekzio negatiboa izan zuten emakumeen artean.

31. taula. Orofaringeko infekzioaren eta zerbixeko *Alpha* espeziearen arteko lotura.

Zerbixeko <i>Alpha</i> espeziea	Orofaringeko GPB-AH		p-balioa
	Positiboa (20)	Negatiboa (388)	
<i>Alpha</i> 5	4 (20)	26 (6,70)	0,0502
<i>Alpha</i> 6	3 (15)	18 (4,64)	0,0760
<i>Alpha</i> 7	7 (35)	84 (21,65)	0,1718
<i>Alpha</i> 9	14 (70)	238 (61,34)	0,4371

### ▪ *Alpha* generoko espezieen infekzio anizkoitza zerbixean

Zerbixean aztertutako *Alpha* espezieen infekzio anizkoitzari eta GPB infekzio orofaringeoaren arteko loturari dagokienez, honako emaitza hauek ikusi ziren (32. taula):

- Orofaringeko infekzioa detektatu zen kasu guztietan, *Alpha* espezieko genotiporen batek eragindako infekzioa isolatu zen zerbixean. Bestalde, ahoko infekziorik ez zutenen taldean, %22,94an ez zen umetoki-lepoko infekziorik isolatu.
- Zerbixean *Alpha* espezie desberdinetako infekzio bat izateko joera handiagoa izan zen orofaringeko infekzioa izan zuten emakumeetan (%30ak 2 espezie eta %5ak 3 espezie) ahoko infekziorik gabeko emakumeetan baino (%13,66ak 2 espezie eta %1,80ak 3 espezie). Beraz, orofaringean infekzioa isolatu zen emakumeen ia bikoitzak zerbixean *Alpha* espezieen infekzio anizkoitza izan zuen.



Gure azterlaneko emaitzen analisia egin ondoren, orofaringeko infekzioaren eta zerbixeko *Alpha* espezieen koinfekzioaren arteko lotura estatistikoki esanguratsua izan zela esan daiteke ( $p=0,0277$ ).

32. taula. Aho infekzioaren eta zerbixeko *Alpha* espezieen koinfekzioaren arteko lotura.

Zerbixeko <i>Alpha</i> espezieen koinfekzioa	Orofaringeko GPB-AH		p-balioa 0,0277
	Positiboa (20)	Negatiboa (388)	
0	0 (0)	89 (22,94)	
1	13 (65)	239 (61,60)	
2	6 (30)	53 (13,66)	
3	1 (5)	7 (1,80)	

#### ▪ Zerbixeko biopsia

Orofaringeko infekzioa izateak zerbixeko biopsiaren erantzunarekin duen erlazioa aztertzean, honako emaitza hauek ikusi ziren (33. taula):

- Orofaringeko infekzioa izan zuten pazienteen %55ak CIN 1 lesio histologikoa izan zuten zerbixean, orofaringeko infekzioa izan ez zuten emakumeek lesio honen agerpen tasa ia berdina izan zutelarik (%54,90).
- Orofaringeko infekzioa izan zuten pazienteen artean, zerbixeko lesio preneoplasikoak ohikoagoak izan ziren. Horrela, infekzio orofaringeoak izan zuten pazienteen %35ak CIN2+ motako lesioa izan zuen bitartean, infekzio orofaringeo ez zutenen artean, lesio hau %24,23an baino ez zen agertu.

33. taula. Orofaringeko infekzioaren eta zerbixeko biopsiaren arteko lotura.

Biopsia, n (%)	Orofaringeko GPB-AH		p-balioa 0,3683
	Positiboa (20)	Negatiboa (388)	
CIN 1	11 (55)	213 (54,90)	
CIN 2+	7 (35)	94 (24,23)	
Beste batzuk	2 (10)	81 (20,88)	

**EZTABAIDA**

---



Urte askotan GPBak eragindako infekzioa umetoki-lepoko gaixotasunarekin soilik lotu izan den arren, azken hamarkadetan birus honekin lotutako gaixotasun kargari buruz asko aztertu da, bai zerbixean eta baita beste kokapen batzuetan ere.

Alde batetik, GPBak eragindako infekzioak patologia ez-onkologikoa eragin dezake, hala nola arnas papilomatosia edo garatxo genitalak. Gainera, arrisku handiko GPB genotipoek eragindako infekzio iraunkorra minbizi eta lesio preneoplasikoen garapenaren arrazoia izan daiteke eremu anogenitaletan, hala nola zerbixean, baginan, bulban, uzkiean eta zakilean. Baina GPBak eragindako infekzioaz ari garenean, orofaringeko patologia ere aintzakotzat hartu behar dugu. Arrazoi guzti hauengatik, gure azterlanean GPBaren orofaringeko infekzioa aztertu dugu.

Prozesu kartzinogenikoan parte hartzen duten GPB moten artean, 16 genotipoa da gehien isolatzen dena eta, gainerako mota onkogenikoekin alderatuta, lesioen progresio azkarragoarekin lotzen da. Hala ere, GPBari egotz dakioken patologiaren ehuneko bat arrisku handiko beste genotipo batzuekin lotzen da, horregatik gure azterketako pazienteen genotipoa zehaztu dugu. Genotipo bakoitzaren portaera ezagutzeak, datu epidemiologikoez gain, infekzioa maneiatzeko eta ekiditeko estrategiak ezartzeko informazioa emango liguke.

## 1. GPBaren PREBALENTZIA

### 1.1. GPBaren genotipoen prebalentzia

Gure azterlanean, alterazio zitologikoak zituzten 408 pazienteren artean GPB-AH genotipoen prebalentzia aztertu zen. GPBaren determinaziorako, *Abbott* teknika erabili zen. Teknika horrek G16, G18 eta arrisku handiko beste hamabi genotiporen berri ematen du, baina bereizi gabe (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 eta 68). Genotipo hauek zehazteko *Anyplex II HPV HR* sistema erabili zen.

Gure azterlanaren emaitzek erakusten dutenez, zitologia anormala zuten pazienteen artean, GPB-AH infekzioaren prebalentzia %82,84koa da. Datu horiek G16 eta/edo G18 genotipoa duten emakumeetara mugatuz gero, gure laginean prebalentzia %37,7koa izango litzateke. Baina *Abbott* teknikaren bidez zehaztutako emaitza positiboak bakarrik kontuan hartzen baditugu, G16 eta/edo G18 genotipoak pazienteen %45,6an agertuko lirateke. 16 genotipoaren ondoren, maiztasun nabarmen txikiagoarekin, gehien isolatzen den genotipoa G31 izango litzateke (%12,75). Hirugarrenik, nabarmentzekoa da 52 genotipoaren maiztasuna, lagin guztien %11,27an isolatzen delarik. Ondoren, maiztasun handienarekin agertzen diren zerbixeko genotipoak 18, 33, 39, 45, 51, 58 eta 66 dira, agerpen tasa nahiko homogeenak erakusten dituztelarik (batez

beste %6-7 ingurukoak). Gainerako genotipoak (35, 56, 59 eta 68) maiztasun txikiagoarekin isolatzen dira. Bestalde, zerbixean GPBaren ondoriozko infekzio anizkoitzen prebalentzia %36,98koa da gure lagineko paziente positiboen artean.

2019an argitaratutako IARC/ICO (*International Agency for Research on Cancer/Institut Català d'Oncologia*) erakundearen txostenean [251], Espainiako GPBaren egoera eta horri lotutako gaixotasunak adierazten dira. Argitalpen berri horren arabera, zitologiaren araberrako G16 eta/edo G18 genotipoen prebalentzia, honako hau da Espainian: %2,7 alterazio zitologikorik gabe, %23,7 L-SIL kasuan, %46,3 H-SIL kasuan eta %63,1 zerbixeko minbiziaren kasuan.

Gure laginean GPBaren prebalentzia aldaketa zitologikoen arabera estratifikatu ez dugunez, gure datuak ezin dira estatu mailan egindako azterlan honekin konparatu.

2014an argitaratutako *Cleopatre* azterlanak [45], Espainiako GPBaren genotipoen banaketa eta prebalentzia zehazteko asmoz, sintomarik gabeko 3.261 emakume aztertu zituen. Emakume talde honetan GPB-AH infekzio-tasa %12,2koa izan zen, genotiporik ohikoena G16 izan zelarik (%2,9). Ondoren isolatutako genotipo ohikoenak G52 (%1,8), G51 (%1,6), G31 (%1,3) eta G66 (%1,2) izan ziren. Azterlan horretan, GPBak eragindako infekzio anizkoitzen tasa %25ekoa izan zen lagineko paziente positiboen artean.

Genotipoen prebalentziari dagokionez, azterlan honetan hautemandako datuak eta gure emaitzak oso desberdinak dira. Gure azterlaneko emakumeak ez dira biztanleria orokorreko pazienteak, kolposkopiara bidaliak baizik, aurrez umetoki-lepoko baheketa proban alterazio bat izan zutelarik. Ez da harritzekoa, beraz, gure laginean GPBaren detekzio tasa nabarmen handiagoa izatea.

Era berean, gure datuak D. Delgado *et al* azterlanekoekin alderatu ditugu [252]. Azterlan horretan, zitologia positiboa zuten Arabako 106 emakumeetan GPBa nola banatzen den aztertu zen, GPBaren genotipoen azterketa *Linear Array-Roche* sistemaren bidez egin zelarik. Proba horrek GPBaren 37 genotipo isolatzen ditu, eta horien artean arrisku handiko nahiz txikiko genotipoak daude. Aztertutako pazienteen %69,8an GPBa isolatu zen, G16 eta/edo G18 genotipoak laginaren %27,3an isolatu zirelarik. Azterlan honetan, GPBak eragindako infekzio anizkoitzen tasa, lagineko paziente positiboen artean, %58,1ekoa izan zen.

Ikerlan honetan, gure proiektuan bezala, parte-hartzaileek alterazio zitologiko positibo bat aurkezten dute, ez dira biztanleria orokorreko pazienteak, bi laginak nahiko antzekoak direla esan daitekeelarik. Hala ere, GPBaren maiztasuna nabarmen handiagoa izan da gure laginean (% 82,84 *vs* % 69,8). Era berean, G16 eta/edo G18ko genotipoak izan dituzten pazienteen ehunekoa ere

handiagoa izan da gure azterlanean (%37,7 vs % 27,3). GPBak eragindako infekzio anizkoitzari dagokionez, datuak desberdinak dira ere bi azterlanetan (%36,98 vs %58,1). Beraz, nahiz eta bi laginetan paziente guztiek aurrez zitologia positiboa izan, azterlan hauek aldagai askotan bereizten dira (laginaren tamaina, lagin mota, GPBaren genotipoak isolatzeko testa...), horrek azterlanen emaitzak baldintzatzen dituelarik.

M. Ortiz *et al* egileen azterlanean [40], GPB genotipoen infekzioa aztertzen da arrisku desberdineko Espainiako bi emakume taldeetan. Populazio orokorrean ohikoenak diren genotipo biralak honako hauek direla ondorioztatzen da: 16, 31, 52, 68, 51, 53, 18, 33, 45, 58 eta 66.

Gure datuak estatu mailan egindako azterlan honekin bat datoz, izan ere bi kasuetan 3 genotipo biral nagusiak berdinak dira (G16, G31 eta G52).

## 1.2. Alpha generoko espezieen prebalentzia

Jatorri filogenetiko bera duten genotipoen portaera antzekoa izan ohi denez, gure azterlanean GPBak, Alpha generoaren barruan, espezieen arabera multzokatuta aztertu ditugu.

Arrisku onkogeniko handia duten hamabi genotipoak Alpha generoaren barruan dauden 14 espezieetatik, lau ezpezie desberdinetan banatzen dira: Alpha 5, Alpha 6, Alpha 7 eta Alpha 9.

Gure azterlanean isolatutako espezie ohikoena Alpha 9 izan zen, non 16, 31, 33, 35, 52 eta 58 genotipoak dauden. Pazienteen %61,76ak espezie horretako genotipo batek edo batzuek eragindako infekzioa izan zuen.

Gainera, gure datuek Alpha 9 espezieko genotipoen detekzioaren eta lesio preneoplasikoen agerpenaren artean estatistikoki esanguratsua den lotura dagoela erakusten dute ( $p < 0,0001$ ). Izan ere, Alpha 9 espezieko genotiporen bat isolatzen den pazienteen artean, %37,30ek CIN 2-3 motako alterazio histologikoa du. Espezie horretako genotiporik isolatzen ez den pazienteetan berriz, lesio intraepitelialak %4,49an baino ez dira isolatzen.

*International Journal of Cancer* [253] erakundeak, 2017an argitaratutako azterlan batean, GPBaren jatorri filogenetikoaren arabeko lesio preneoplasikoen arriskua aztertzen du. Bertan, G31, G35, G52 eta G58 genotipoen (guztiak Alpha 9 espeziekoak) eta lesio preneoplasikoen detekzioaren artean estatistikoki esanguratsua den erlazioa dagoela ondorioztatzen da. Azterlan honetan, laginean 16 genotipoa sartu ez arren, estatistikoki esanguratsua den lotura ikusi zen, hori dela eta filogenetikoki 16 genotipoaren antz handiena duten

genotipoen portaera aztertzea garrantzitsua dela ikusten ari da [6] [61] [51] [52] [62] [63] [64].

## **2. GPBaren ONDORIOZKO GAIXOTASUNA**

GPB genotipoen arriskua bere gaitasun onkologikoarekin erlazionatzen dela esan daiteke, hori dela eta azterlan asko genotipo desberdinek eragindako gaixotasunean oinarritu dira.

Gure lagineko datuak aztertzean, 16 genotipoa ohikoena dela ondorioztatzeaz gain, estatistikoki esanguratsua den lotura ikusi da genotipo honen eta zerbixeko lesio preneoplasikoen agerpenaren artean ( $p < 0,0001$ ). Horrela, 16 genotipoa isolatu den pazienteen artean, %48,12ak CIN 2-3 motako alterazio histologikoa izan du, baina G16 isolatu ez den pazienteen artean aldiz, lesio preneoplasikoak %13,45an ikusi dira soilik.

Gure emaitzak orain arte argitaratutako literaturarekin erlazionatzen dira, 16 genotipoa ohikoena eta onkogenikoena dela ikusi baita azterlan askotan.

Horrela, hainbat azterlanetan ondorioztatzen den bezala, eremu anogenitalaren hainbat lekutan eta buruan eta lepoan GPBari egotz dakioken gaixotasun onkologikoaren maiztasuna oso handia da. Izan ere, umetoki-lepoko ia neoplasia guztiak GPBari egotzen zaizkio (% 99), eta hori uzkiean ere gertatzen da (%85). Baginan eta bulban lotura %70 eta %40an ikusten da, hurrenez hurren. Zakilean, berriz, neoplasien erdiak GPBaren ondorioz izango lirateke. Buruko eta lepoko minbiziei dagokienez, erlazioa %38koa izango litzateke.

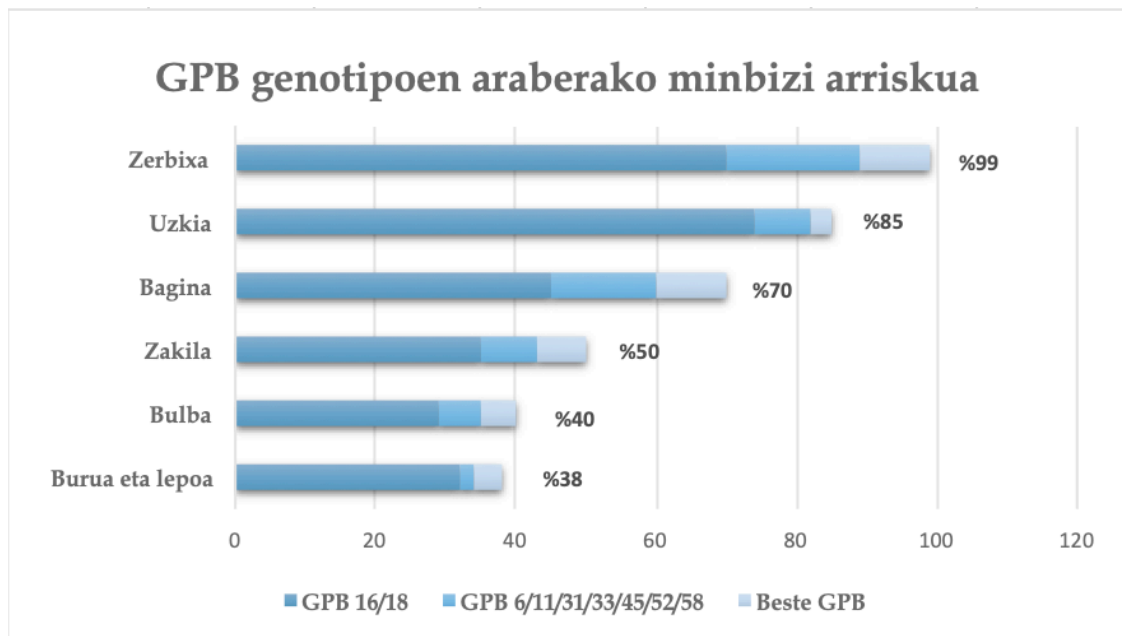
Genotipoen araberako banaketa egitean, 16 eta 18 genotipoak minbizia eragiten duten birus mota ohikoenak dira kokapen guztietan. Nabarmentzekoa da uzkieko neoplasia gehienak eta buruko eta lepoko minbiziak genotipo horien infekzioagatik garatzen direla, %87 eta %84,9, hurrenez hurren. Zerbix, zakil eta bulbako minbizietan, 16-18 genotipoekiko lotura  $>70$ ean gertatzen da (%70,8, %70,2 eta %72,6, hurrenez hurren). Baginan, 16-18 genotipoekin erlazionaturiko minbizi kopurua zertxobait txikiagoa izango litzateke (%63,7) [6] [61] [51] [52] [62] [63] [64].

16 eta 18 genotipoak arrisku handieneko genotipoak direla ikusi den arren, azken hamarkadetan beste genotipo batzuen prebalentziari eta birulentziari buruz ikertu da.

Azken argitalpenek adierazten duten bezala, gure azterlanean G16 ez diren beste genotipo batzuen detekzioaren eta lesio preneoplasiko zerbikalen agerpenaren arteko erlazioa ikusi da. Lotura hori esanahi estatistikora hurbiltzen da G33 genotipoaren kasuan, eta horrek genotipo horren eta

zerbixeko lesio preneoplasikoen agerpenaren artean lotura esanguratsua dagoela adierazten du ( $p=0,0062$ ). Izan ere, G33 genotipoa isolatzen den emakumeen artean, %44,44an lesio preneoplasikoak ikusi ziren. G33 negatiboa zuten pazienteen artean ordea, CIN 2+ motako lesioak %23,36an isolatu ziren. Era berean, G68 genotipoak eragindako infekzioaren eta lesio histologiko zerbikalen agerpenaren arteko lotura estatistikoki esanguratsua ikusi da gure azterlanean ( $p < 0,0300$ ).

Ildo horretan, 34. irudian, hainbat azterlanen analisiak kontutan hartuz, GPB genotipo desberdinekin erlazionatutako minbizi arriskua adierazten da kokapen desberdinetan: 16-18 genotipoak, txerto nonabalentean sartutako beste 7 genotipoak (6, 11, 31, 33, 45, 52 eta 58) eta beste genotipo biral batzuk [6] [90] [254] [255] [256] [257] [258].



**34. irudia.** GPB genotipoen arabera minbizi arriskua kokapen desberdinetan. Iturria: M. M. Walboomers *et al.* The Journal of Pathology, 1999; S. de Sanjosé *et al.* Lancet Oncology, 2010; S. de Sanjosé *et al.* European Journal of Cancer, 2013; L. Alemany *et al.* European Journal of Cancer, 2014; L. Alemany *et al.* International Journal of Cancer, 2015; L. Alemany *et al.* European Urology, 2016; X. Castellsagué *et al.* Journal of the National Cancer Institute, 2016.

Gure lagineko emakumeen %67,4an txerto nonabalentean sartutako arrisku handiko genotipoak isolatu ziren, hauek isolatutako genotipo positibo guztien %81,4a izan zirelarik. Bestalde, txertoan sartutako genotipoekin lotutako zerbixeko lesio preneoplasikoen maiztasuna %34,91 izan zen gure azterlanean, genotipo horiek isolatu ez ziren pazienteetan CIN 2+ motako lesioak %3,76an bakarrik identifikatu zirelarik. Izan ere, txerto nonabalentean sartutako GPB-



AH genotipoek eragindako infekzioaren eta zerbixeko lesio preneoplasikoen agerpenaren arteko erlazioa estatistikoki esanguratsua izan da gure laginean ( $p < 0,001$ ).

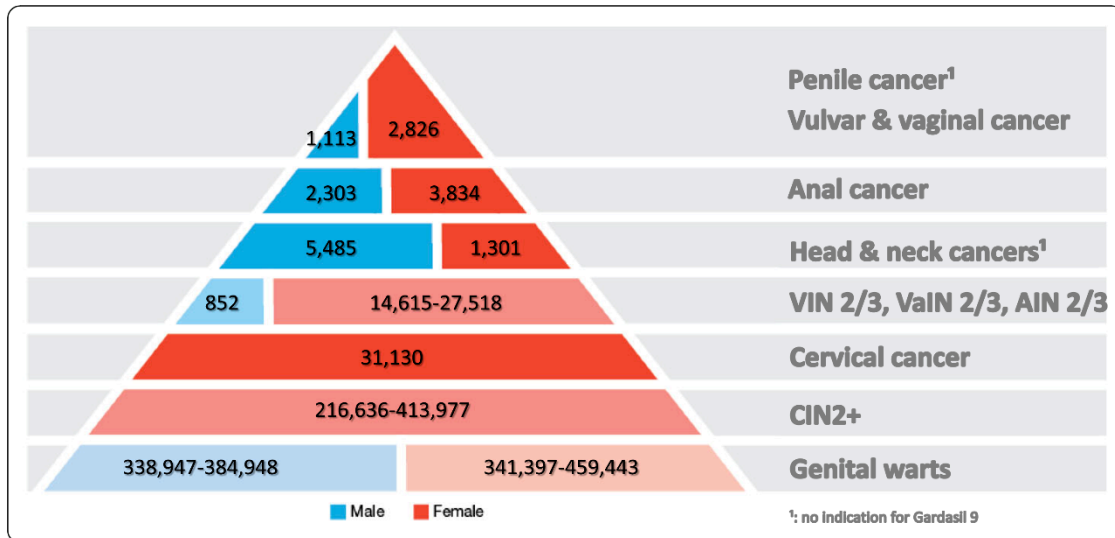
Testuinguru horretan, nabarmentzekoa da S. Hartwing *et al* egileen argitalpena [50]. Azterlan honetan, txerto nonabalentean sartutako genotipoek loturiko neoplasien, lesio preneoplasikoen eta garatxo genitalen azterketa egiten da Europa mailan, bai emakumezkoetan eta baita gizonezkoetan ere.

Europar GPBak eragindako infekzioari egotz dakizkiokeen 53.013 minbizi-kasu diagnostikatzen dira urtero (48.160-67.171). Gaixotasun onkologiko horren %90a baino gehiago txerto nonabalentean sartutako genotipoekin lotuta egonik (39.785-58.511).

Gaixotasun onkologikoaz gain, urtero 232.103-442.347 lesio preneoplasiko berri (CIN 2-3, adenokartzinoma *in situ*, VIN 2-3, VaIN 2-3 eta AIN 2-3) eta 680.344-844.391 garatxo genitalen kasu berri diagnostikatzen direla estimatzen da (341.397-459.443 emakumeetan eta 338.947-384.948 gizonezkoetan).

34. irudian, Europar txerto nonabalentearen genotipo biralei egotz dakiekeen urteko gaixotasunaren karga ikusten da bi sexuetan eta kokapen anatomiko desberdinetan (zerbixean, bulban, baginan, uzkian, zakilan eta buru-lepoan).

Azterlan horren arabera, txerto nonabalentearekin ekidin daitekeen gaixotasunaren karga zerbixeko minbizitik harago doa, beste patologia onkologiko eta preneoplasiko batzuk eta garatxo genitalak ere saihestu daitezkeelarik. Beraz, txerto honekin Europar GPBari egotz dakiokeen gaixotasun-karga nabarmen murriztea lor daitekeela uste da, bai emakumeetan eta baita gizonezkoetan ere. Datuen arabera, urteko murrizketa %90ekoa izango litzateke GPBarekin erlazionatutako minbizietan, %80koa patologia preneoplasikoan eta % 90ekoa garatxo genitaletan.



35. irudia. Txerto nonabalenteko genotipoekin erlazionaturiko gaixotasuna Europan, kokapen anatomiko eta sexuaren arabera. Iturria: S. Hartwig *et al.* Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infectious Agents and Cancer*, 2017.

### 3. GPB GENOTIPOEN ERABILERA

Gure populazioan GPBaren genotipoak aztertzean, genotipo bakoitzak gure ingurunean duen prebalentzia ezagutzeaz gain, genotiporik onkologikoenak zeintzuk diren ere ezagutu dugu, arrisku hau lesio intraepitelialen tasan oinarrituz aztertu dugularik. Ezagutza hau baheketa froga positiboa izan duten pazienteen arriskua estratifikatzeko erabilgarria izan daiteke, ondoren emakume hauei jarraipen bereizi bat egiteko aukera izango dugularik.

Izan ere, gero eta interes handiagoa dago baheketa-testean erantzun patologikoak dituzten emakumeen benetako arriskua ezagutzeko, batez ere geroko maneiua indibidualizatu ahal izateko. Zitologiaren sentsibilitate eskasak eta GPB frogaren balio prediktibo positibo txikiak, erantzun positibo baten aurrean beharrezkoak ez diren kolposkopia asko egitera behartzen gaituzte, ildo horretan emakumeen benetako arriskua ezagutzeko tresna bat beharrezkoa ikusten delarik. Testuinguru honetan, GPBaren genotipo ezberdinen isolaketa tresna erabilgarria izan liteke.

Gure datuen azterketa estatistikoa egin ondoren, G16 genotiporik ohikoena zela ondorioztatu zen, eta estatistikoki esanguratsua zen lotura ikusi zen G16, G33 eta G68 genotipoek eragindako infekzioaren eta zerbixeko lesio intraepitelialen detekzioaren artean. Beraz, gure biztanlerian datu horiek ezagutzeak zenbait egoeratan arrisku onkologikoa estratifikatzen lagun diezaguke.

Ildo horretan, Y. Nakamura delakoaren azterlana aipatzekoa da [254]. Bertan, alterazio zitologiko desberdinetan GPBaren genotipoak isolatzen dira, ondoren zerbixeko lesio histologikoekin erlazionatzen direlarik. Azterlan honen arabera, SIL-BG motako aldaketa zitologiko baten aurrean, arrisku onkologiko handieneko (16/18/31/33/35/45/52/58) zortzi genotipo baztertzan badira, kolposkopia saihestu daiteke. Horrek kolposkopien %40 inguru murriztea suposatuz. Hala ere, azterlan honen arabera, HSIL/ASC-H emaitza zitologiko baten aurrean, GPBaren genotipoen azterketak ez luke egungo estrategia aldatuko, beraz paziente hauetan ez litzateke kolposkopia ekitideko aukerarik egongo.

Testuinguru horretan, T.C. Wright Jr egilearen ikerketa ere nabarmendu behar da [255]. Bertan, ASC-US edo LSIL zitologia zuten emakumeetan GPB-AH genotipoak aztertu ziren, ondoren zerbixeko lesio preneoplasikoen arriskua kalkulatu zelarik.

Bi paziente-taldeetan (ASC-US eta LSIL) 16 genotipoa izan zen CIN 2+ lesioak agertzearekin gehien lotu zen genotipoa. 18, 31, 33, 51, 52 eta 58 genotipoek eragindako infekzioa lesio preneoplasikoak garatzeko tarteko arrisku batekin lotu zen. Gainerako genotipoek (35, 39, 45, 56, 59, 66 eta 68) CIN 2+ motako lesioak eragiteko arrisku nahiko txikia erakutsi zuten, berehalako kolposkopia gomendatzeko arrisku-mailaren azpitik. Beraz, arrisku txikiko GPB genotipoak dituzten emakume talde batzuetan (ASC-US eta L-SIL), kolposkopiarik gabeko jarraipena ziurtasunarekin egin daitekeela ondorioztatzen da azterlan honetan.

## **4. GPBarekin LOTUTAKO ALDAGAIK**

GPBak eragindako infekzioa beharrezkotzat jotzen bada ere, infekzioa denboran zehar mantentzea da umetoki-lepoko garapenean garrantzi gehien duen arrisku-faktorea. Birusak irauteko arriskuan aldagai desberdinek parte hartzen dute, zerbixeko kartzinogenesi kofaktore gisa ere ezagutzen direnak.

Alde batetik, birusaren ezaugarriekin lotutako kofaktoreak daude, hala nola genotipo birala, birus karga, birus integrazioa eta GPBak eragindako infekzio anizkoitza. Bestalde, GPBaren infekzioarekin lotutako kofaktoreak daude, hauen artean tabako ohitura, seme-alaba kopurua, GPBaren aurkako txertoa, immunoeskasia, sexu-ohiturak eta antisorgailuak daude, besteak beste.

### **4.1. Tabako ohitura**

Tabako-ohiturari dagokionez, bide genitourinarioan immunitatea aldatzen duela ezaguna da, GPBaren infekzioa eta iraunkortasuna bultzatuz.

Gure azterlanean, ezohiko zitologia duten emakumeen %35a erretzaileak ziren, eguneko batez besteko 11,59 zigarro erretzen zituztelarik. Datuen analisisa egitean, tabako ohituraren eta 31 genotipoak eragindako infekzioaren artean estatistikoki esanguratsua den lotura ikusi dugu ( $p=0,0484$ ). Beraz, tabako ohitura zerbixean G31 genotipoa izatearekin lotuta dago gure emakumeen artean.

2019an argitaratutako IARC/ICO erakundearen txostenaren arabera [251], emakume erretzaileen prebalentzia %27,8koa da Espainian, gure populazioan baino prebalentzia baxuagoa. Tabako ohiturak GPBaren infekzioa eta birusaren iraunkortasuna errazten dituela kontuan hartuz, gure populazioan agertzen den GPB infekzio-tasa handiagoa tabakoari lotuta egon daiteke.

## 4.2. Seme-alaba kopurua

Haurdunaldian agertzen diren estrogeno eta progesterona maila handiek zerbix aldaketak eragiten dituzte, eta aldaketa hauek umetoki-lepoko lesioak irauten eta aurrera egiten laguntzen dute. Gainera haurdunaldian gertatzen den immunitate jeitsierak ere prozesu hau areagotu dezake.

Gure datuen arabera, proiektuan parte hartu zuten 408 emakumeetatik 214k seme-alabak zituzten, hau da, lagin osoaren %52ak.

IARC/ICO erakundearen txostenaren arabera [251], Espainiako ugalkortasun-tasa 1,3koa da, emakume bakoitzeko bizirik jaiotako seme-alaba kopuruaren arabera neurtuta. Emaitzak hauek ezin dira gure datuekin alderatu, gure azterketarako parte-hartzaileen seme-alaba kopurua ez baitzen kontuan hartu.

## 4.3. Antisorgailuak

Gure emaitzak aztertuta, ohiko sexu-harremanak izan arren, parte-hartzaileen %30ek ez zuen harreman sexuarekin inolako babes-metodoric erabiltzen, hori gure laginean azaldutako GPBaren prebalentziaren eragile bat izan daitekeelarik.

Azterlanean parte hartzen zutenen artean, gehien erabiltzen zen antisorgailua preserbatiboa izan zen (laginaren %35ean).

Gure lagineko pazienteen %16ak haurdunaldia saihesteko tratamendu hormonalak erabiltzen zituzten. Datuak aztertzerakoan, erabilitako tratamendu mota, ezta tratamendu hori emateko bidea ere kontuan hartu ez zirelarik.

Umetoki barneko kobrezko gailuen erabiltzaileak partaide guztien ia %5a izan ziren. Talde honetan ez genituen karga hormonalak duten gailuen erabiltzaileak

sartu (DIU-Levonorgestrel), emakume horiek tratamendu hormonalaren erabiltzaileen artean sailkatu zirelarik.

Laginaren %6ak behin betiko kontrazepzioa aukeratu zuen (femeninoa edo maskulinoa) eta emakumeen %8ak ez zuen kontsultaren aurreko urtean sexu-harremanik izan.

IARC/ICO erakundearen txostenaren arabera [251], Espainiako preserbatiboaren erabileraren prebalentzia %24,8koa da, gure laginean ikusitakoa baino txikiagoa. Ahozko antisorgailuak erabiltzen dituzten emakumeen tasari dagokionez, txosten honek %17,2ko erabilera aurreikusten du. Kasu honetan emaitzak antzekoak diren arren, gure laginean tratamenduaren administrazio bidea ez genuen kontuan hartu. DIU-Cu-ari dagokionez, Espainiako emakumeen erabilera %3,5ekoa dela kalkultzen da, gure laginean ikusitakoa baino txikiagoa (%5). Beraz, gure azterlanean ez da umetoki barneko kobrezko gailuari atxikitzen zaion GPBaren aurkako babes faktore hori ikusten.

#### **4.4. Txertaketa**

Gure azterlaneko pazienteen %16a GPBaren aurka txertatuta zegoen, hau da, proiektuan parte hartu zuten 408 emakumeetatik 66.

M. Ramírez egileak argitaratu berri duten azterlan batean, 2007-2019 urteen artean, Espainian GPBaren txertaketa sistematikotik kanpo, 15-55 urte bitarteko emakumeen artean dagoen txertoaren jarraipena aztertzen da [256]. Azterlan honen emaitzen arabera, azken urteetan emakume helduen txertaketa handitu bada ere, emakume talde horretako txertaketak txikia izaten jarraitzen du (%3,6a).

Gure proiektuko pazienteen artean ikusi den txertaketaren maiztasuna azterlan honetan ikusitakoa baina handiagoa da, seguraski Bilbo-Basurtu ESIan lan egiten duten osasun-profesionalen txertaketa-gomendioei lotuta. Izan ere, bai baheketa-proba egiten duten eta horren berri ematen duten emagin eta ginekologoek, baita kolposkopia egiten duten ginekologoek ere, txertaketa gomendatzen dute emakume heldutean. Gomendioa emakume heldu guztiei egiten bazaie ere, baheketa froga positiboa dutenek txertaketa profilaktikoa gehiagotan aukeratzen dute.

#### **4.5. Sexu-ohiturak**

Zenbait sexu-ohiturek, hala nola sexu-harremanen hasiera goiztiarrak, sexubikote kopurua handiak... GPBaren sexu-transmisioarekin erlazionatzen dira.

Testuinguru horretan, gure azterlanean bikote egonkorra zuten emakumeen ehunekoa aztertu zen, hau birusaren infekzioarekiko babes-faktoretzat jotzen delarik. Bikote egonkorra izatea zer den argi ez dagoen arren, lan honetarako azken urtean pertsona berarekin sexu-harremanak izan zituzten emakumeak talde horretan sailkatu ditugu.

Hala, gure proiektuan parte hartu zuten 408 emakumeetatik 290 bikote sexual egonkorra zutela adierazi zuten, hau da, laginaren %71ak. Datu horiek isolatutako genotipoen arabera aztertzen baditugu, emaitzak literaturak dioenari gehiago hurbiltzen dira. Hala, gure azterlanean, genotipo jakin batzuentzako infekzioaren eta bikote sexual egonkorrik ez izatearen arteko lotura ikusi da. Hala, G18 positiboak %54,17ak bakarrik bikote egonkorra zuten bitartean, G18 negatiboak %72,14ak bikote egonkorra zuten. Datu horiek esanahi estatistikora hurbiltzen dira, eta horrek bikotearen egonkortasunak G18 birusak eragindako infekzioa baldintzatzen duela esan nahi du ( $p=0,0596$ ). Lotura hori ere estatistikoki esanguratsua izan da 45 genotipoaren ( $p=0,0347$ ) eta 56 genotipoaren ( $p=0,0149$ ) infekzioen kasuan.

GPBak eragindako orofaringeko infekziorako arrisku-faktore garrantzitsuena ahoko sexua dela ikusi da, datu hori gure azterlanean aintzakotzat hartu dugularik, lagin osoaren %87an ikusi zelarik. 52 genotipoaren kasuan, estatistikoki esanguratsua den erlazioa ikusi da zerbixean genotipo horrek eragindako infekzioaren eta ahoko sexua izatearen artean, izan ere zerbixean G52 genotipoa zuten emakumeen %97,83ak ahozko sexu-harremanak zituzten ( $p=0,0246$ ).

## 5. GPB BIDEZKO OROFARINGEKO INFEKZIOA

Badakigu GPBak eragindako infekzio orofaringeoa ohikoagoa dela gizonengan emakumeengan baino, infekzio arrisku-faktore nagusia ahoko sexua izanik. GPBa, orofaringeko minbizia duten paziente gehienetan isolatzen da, 16 genotipoa ohikoena izanik. GPBaren infekzioaren eta orofaringeko minbiziaren garapenaren arteko denbora, 10 urtetik gorakoa izan daitekeela uste da. Ahozko sexu-harremanak arrisku-faktore nagusia izan arren, GPBarekin erlazionatutako minbizi orofaringeoa duten pazienteen bikoteetan ez ohi da GPBa isolatzen.

Gure azterlanean ahoko GPBa detektatzeko, zerbixean bezala, *Abbott*-ek merkaturatutako *PCR* teknika erabili zen. Teknika horrek G16, G18 eta arrisku handiko beste hamabi genotiporen berri ematen du, baina azken hauen genotipoak bereizi gabe (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 18).

G16 eta/edo G18 genotipoak 6 laginetan isolatu ziren, eta G16/G18 ez ziren beste genotipoetarako 18 lagin positibo kuantifikatu ziren. Paziente batzuek bi taldeetako genotiporen baterako positibotasuna izan zutela kontuan hartuta, aho barrunbean GPB-AH 20 emakumetan isolatu zen, lagin osoaren %4,9an, hain zuzen ere. Gure laginaren tamaina mugatua bada ere, gure datuak beste argitalpen batzuek diotenarekin bat datoz [223].

GPBगतिको orofaringeko infekzioa duten pazienteen artean, 16 genotipoa da gehien isolatzen dena, aho infekzioa duten pazienteen %35ean, hain zuzen ere. Zerbixean ere gehien isolatzen den genotipoa dela kontuan hartuta, umetokilepoan ikusitako genotipoen eta aho-barrunbean zehazten direnen artean lotura dagoela dirudi, gure azterketan estatistikoki esanguratsua den erlazioa ikusi ez den arren. Bestalde, zerbixeko 51 genotipoak eragindako infekzioaren eta aho-barrunbeto infekzioaren artean lotura esanguratsua ikusi da gure azterlanean ( $p=0,0502$ ), erlazio hau beste azterlanetan ikusi ez delarik

Gure datuak aztertzean, ahoan GPBa zuten pazienteen %25ek baheketa-testean gradu altuko aldaketa zitologikoak zituztela ikusi da. Kasuen beste %35ean, berriz, kolposkopiaren indikazioa GPBaren infekzio iraunkorra eta/edo G16-G18 genotipoen isolaketa izan zen. Datu horien arabera, umetokilepoko alterazio zitologikoak larriagoak direnean eta/edo zerbixeko infekzioa mantentzen denean, ahoan GPBa isolatzeko aukerak handitzen dira.

Tabako-ohiturari dagokionean, GPBak eragindako aho infekzioa duten pazienteen %20a erretzaileak ziren, batez beste 8,21 zigarro egunean. Azterlanean parte hartu zuten pazienteen %35a ordea erretzaileak zirela ikusi zen. Ikusitako datu horiek literaturan argitaratutako beste datu batzuekin bat datoz, izan ere orofaringeko GPB minbizia duten pazienteek GPB negatiboa dutenek baino erretzeko joera txikiagoa dute [235]. Ildo horretan, baliteke aho-barrunbean birusa eskuratzeko orduan, tabakismoak zerbixean baino garrantzi txikiagoa izatea.

Gure azterlanaren emaitzak aztertuta, ahoko infekzioa duten pazienteen %25ek soilik preserbatiboa antisorgailu gisa erabiltzen zuela ikusi zen. Kopuru hori lagin osoarekin alderatuz gero, bereziki baxua da. Izan ere, parte-hartzaile guztien %35ak antisorgailu hori erabiltzen du. Bestalde, ahoko infekzioa zuten pazienteen %100ek ahozko sexua praktikatzen zuela ziurtatzen zuten, kokapen anatomiko horretan GPBa eskuratzeko arrisku-faktore nagusia izanik.

Zerbixeko GPBगतिको infekzio anizkoitza eta aho infekzioaren arteko erlazioari dagokionean, nabarmentzekoa da zerbixeko infekzioa ez dagoeneko kasuetan, orofaringean ez zela birusa isolatu, horrek zerbixeko eta orofaringeko infekzioaren arteko lotura erakutsiz. Gainera, birusa aho-barrunbean isolatu zen pazienteen artean, erdiek birus genotipo bakarreko infekzioa zuten

zerbixean, eta beste erdiak  $\geq 2$  genotipokoa. Datuen osotasuna aztertuta, estatistikoki esanguratsua den lotura aurkitu da zerbixeko GPBak eragindako infekzio anizkoitzaren eta GPBak eragindako ahoko infekzioaren artean ( $p=0,0450$ ).

Zerbixeko *Alpha* espezieen infekzio anizkoitzari eta infekzio orofaringeoaren arteko erlazioari dagokienez, infekzio orofaringeoa detektatu zen kasu guztietan, *Alpha* espezieko genotiporen batek eragindako infekzioa isolatu zen zerbixean. Gainera, GPBa zuten pazienteen ia bikoitzak 2 *Alpha* espeziek eragindako infekzio anizkoitza zuten zerbixean (GPB negatiboa zuten emakumeekin alderatzean). Beraz, gure azterlanean, estatistikoki esanguratsua den lotura ikusi da hainbat *Alpha* espezieren zerbixeko koinfekzioaren eta ahoko infekzioaren artean ( $p=0,0277$ ).

Horrela, gure datuen arabera, zerbixeko GPBakiko infekzio anizkoitza (genotipo edo *Alpha* espezie desberdinek eragina), GPB aho infekzioarekin erlazionatzen da. Emaizta horiek estatistikoki esanguratsuak diren arren, ez dugu aldagai hauek erlazionatzen dituen azterlan berririk aurkitu.

Aztertutako 4 *Alpha* espezieetako batek eragindako zerbixeko infekzioaren eta orofaringeko GPBaren arteko erlazioari dagokienez, infekzio orofaringeoa duten pazienteen %20ak *Alpha* 5 espeziearen infekzio zerbikala zuela ondorioztatu zen. Ahoko infekziorik ez duten pazienteetan ordea, zerbixean *Alpha* 5 espeziea kasuen %6,70ean baino ez zen detektatu, desberdintasun horiek garrantzia estatistikoa aurkezten dutelarik ( $p=0,0502$ ). Horri buruzko argitalpenik ez badago ere, kontuan hartu beharreko datua da.

Ikerketa askoren arabera, ahoko infekzio-tasa handiagoa da gizonezkoetan emakumezkoetan baino.

Nabarmentzekoa da AEBn egindako 14 eta 69 urte bitarteko gizon-emakumeen azterlan bat, non GPBaren orofaringeko prebalentzia %6,9koa izan zen, G16 genotipoaren prebalentzia %1ekoa izanik. Infekzio-tasa maximoa 30-34 urteko pertsonen artean ikusi zen. Gizonen artean GPBaren prebalentzia emakumeen artean baino hiru aldiz handiagoa izan zen (%10,1 eta %3,6, hurrenez hurren), GPBari lotutako orofaringe-minbiziaren kasuan ikusitako sexuaren araberrako banaketarekin bat etorriz [257].

Alessandro Villa *et al* ikerlariak 2018an argitaratutako azterlan batean, gizonezkoek GPBa orofaringean maiztasun handiagoarekin izateko kausak aztertu zituzten. Alde batetik, gizonaren eta emakumearen arteko desberdintasun immunologikoak deskribatu ziren. Gainera, gizonengan, infekzio anogenital baten ondoren, GPBarekiko immunitatea gutxiago garatzen zela ikusi zen. Hala, infekzio genital baten ondoren, emakumeek beste kokapen anatomiko batzuetan GPBarekiko immunitate handiagoa izango lukete. Horri



guztiari, gizonek emakumeek baino sexu-bikote gehiago dituztela gehitu behar zaio, hori ahozko infekziorako arrisku-faktore nagusia izanik, zehazki, ahozko sexu-harremanen maiztasuna [258].

Literaturan ikus daitekeenez, GPBari lotutako minbizi orofaringeoetan gehien isolatzen den genotipoa G16 da. Hala, 96.650 kasu-kontrolen azterketa batean, ahoko GPBa aztertu zen. 132 parte-hartzailek buruko eta lepoko zelula ezkatatsuen kartzinoma garatu zuten ikerketan zehar. Neoplasia garatu zuten pazienteen %20an GPBa identifikatu zen aho barrunbean, minbizik garatu ez zuten kontrolen artean kasu bakar batean isolatu zelarik. Azterlan honen arabera, aho-barrunbean G16 genotipoa egotea kartzinoma orofaringeoaren garapenarekin lotzen da [259].

Zenbait ikerketek diotenaren arabera, GPBaren esposizioaren eta orofaringeko minbiziaren garapenaren arteko denbora 10 urtetik gorakoa da. Europa mailan egindako azterlan batean, buruko eta lepoko minbizia zuten 638 pertsona identifikatu ziren, diagnostikoa egin baino sei urte lehenagoko plasma-laginak aztertu zirelarik. GPBaren E6 antigenoaren aurkako antigorputzak aztertutako pazienteen %35an isolatu ziren, kontrolen %0,6an bakarrik ikusi zirelarik. Bestalde, beste minbizi batzuk zituzten pazienteetan, E6ren aurkako antigorputzen prebalentzia ez zen handia izan [260].

Eskura ditugun datuen arabera, GPB minbizia orofaringeoa duten pazienteen bikoteetan ez ohi da ahoko infekzioa isolatzen. Ildo horretan, GPBa orofaringeko minbizia zuten pazienteen %65ean isolatu zen, eta %88an identifikatutako genotipoa G16 izan zen. Sexu-bikoteen GPBaren intzidentzia orokorra, ordea, %4koa izan zen. Aurkikuntza horiek iradokitzen dutenez, orofaringeko GPB minbizi positiboa duten pazienteen sexu-bikote gehienek eraginkorki ezabatzen dute GPBa [261].

## 6. TXERTOAREN ABANTAILAK ZERBIXETIK KANPO

### 6.1. Ekidin daitekeen GPB gaixotasuna

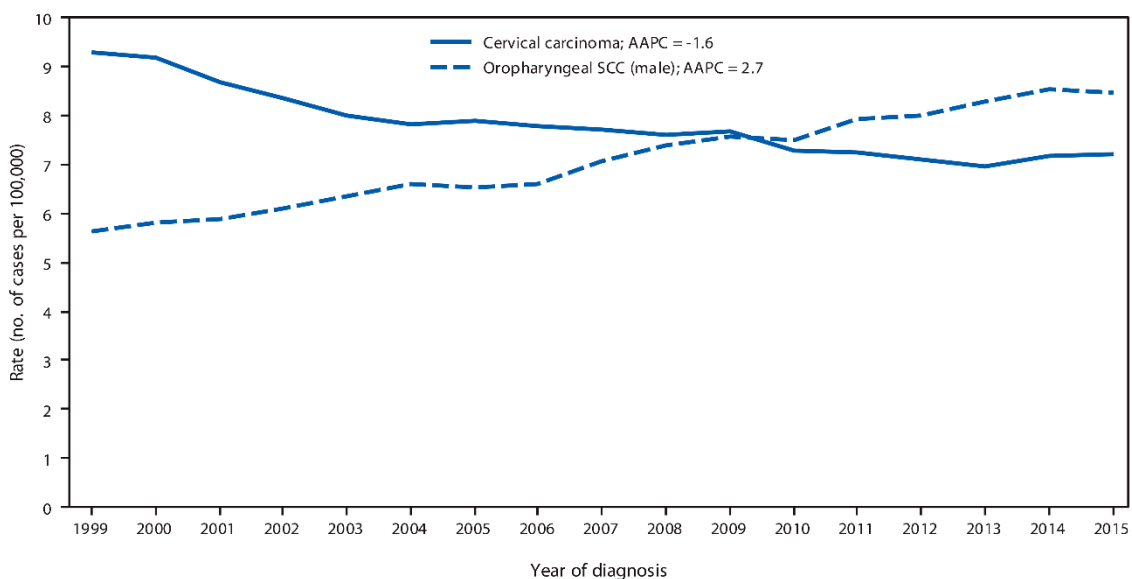
GPBaren aurkako txertoaren helburu nagusia umetoki-lepoko minbizia desagerraraztea bazen ere, azken urteetan, eta *European Cancer Organisation* delakoaren helburuetan jasota dagoenez [109], GPBarekin lotutako gaixotasun-karga murrizteko helburuak indarra hartu du. De Martel *et al* egileen azterlanean, G16-G18 genotipoekin lotutako gaixotasun onkologikoaren karga erakusten da, txerto nonabalentean sartutako bederatzi genotipoek eragindako gaixotasunarekin alderatzen delarik (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 eta 58). Txerto honen eraginkortasuna kontuan hartuta, gaixotasun onkologikoaren karga

%72,4tik (G16-G18 genotipoekin) %89,7ra murriztuko litzateke (txerto nonabalentean sartutako genotipoekin) [110].

## 6.2. Txertoa GPB aho infekzioan

GPBarekin lotutako minbizi orofaringeoaren goranzko eragina kontuan hartuta, 2020ko ekainean FDA elkarteak txerto nonabalentearen fitxa teknikoan buruko eta lepoko neoplasien prebentzioa sartu zuen [262].

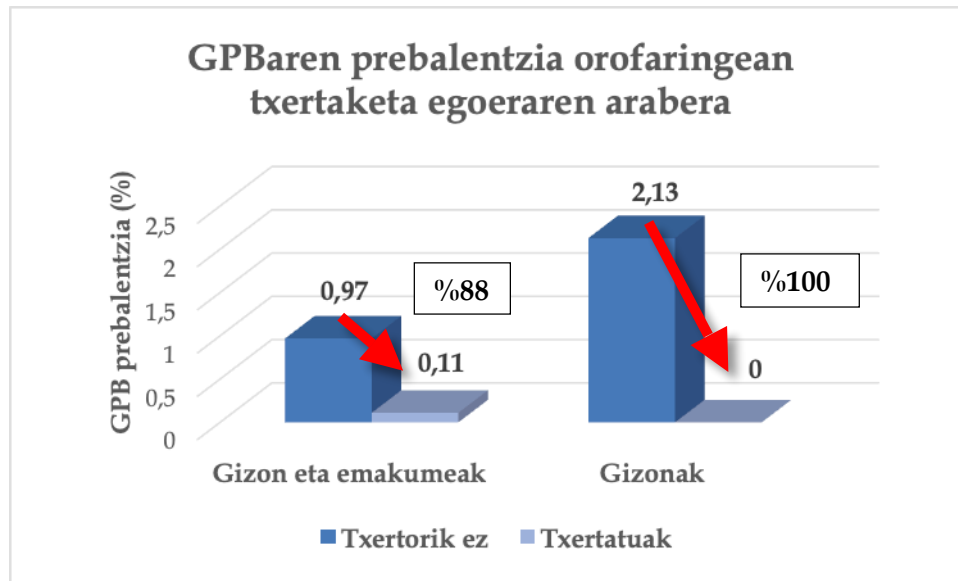
GPBarekin lotutako orofaringeko minbiziaren intzidentzia handitzen ari dela erakusten duten argitalpenen artean, Elizabeth A. Van Dynek [263] argitaratutako artikulua nabarmentzen da. 35. irudian ikusten den bezala, AEBetan zerbixeko minbiziaren intzidentzia urteko %1,6 jaitsi zen 1999-2015 bitartean, GPB aho minbiza, berriz, urteko %2,7 igo zen gizonen artean. Datu horiek erakusten dutenez, 2010 urteaz geroztik, minbizi orofaringeoaren intzidentzia gizonetan zerbixeko intzidentzia baino handiagoa da.



**36. irudia.** Emakumezkoen zerbixeko minbiziaren inzidentzia vs gizonetzkoen orofaringeko minbizi inzidentzia. EEUU, 1999-2015. Iturria: E. A. Van Dyne *et al.* Morbidity and Mortality Weekly Report, 2018.

2018an AEBetan argitaratutako beste azterlan batean (37. irudia), txertaketa dela eta orofaringeko GPBaren beherakada oso esanguratsua dela erakusten da [264]. Horretarako, txertoa hartu eta 7 hilabetera birusaren aurkako antigorputzak aztertu ziren. Azterlan horretan 18-33 urte bitarteko 2.627 pertsonak parte hartu zuten 2011-2014 bitartean, txertoa hartu zutenen eta txertorik hartu ez zutenen artean birusaren presentzia alderatu zelarik.

Horretarako, listuan, txertoan sartutako lau genotipoen (6, 11, 16 eta 18) antigorputzak behatu ziren. Datuak aztertu ondoren, txertoa jaso zuen populazioan, GPBaren lau genotipoek eragindako ahoko infekzioaren prebalentzia %88 murriztu zela ikusi zen (sexu bereizketarik egin gabe), txertoa jaso zuten gizonen artean murrizketa hori %100ekoa izan zelarik. Azterlan honetan ondorioztatutakoa minbizi orofaringeoa txerto nonabalentearen indikazioetan sartzeko erabakiorra izan zen.



**37. irudia.** Txertaketa egoeraren araberako GPBaren prebalentzia orofaringean. Iturria: A. K. Chaturvedi *et al.* Journal of Clinical Oncology, 2018.

2019ko Michel D. Wissing-en artikuluan, emakumearen txertaketa-egoera kontuan hartuta, GPBaren ahozko transmisioa aztertzen da Kanadako 497 bikote heterosexualetan [265]. Txertoa jaso zuten emakumeen batez besteko adina 18 urtekoa izan zen eta %92ak txertoa jaso aurretik sexu-harremanak izan zituela ziurtatzen zuen. Gizonen orofaringean birusa aztertu ondoren, txertoa jarrita zuten bikotekidea zuteneko kasuetan, ez zen infekzio kasurik ikusi. GPBak eragindako infekzioa izan zuten gizonen artean, %33ak bikotekidearen genotipo berdina izan zuten. Horrela, txertoa hartu aurretik GPBarekin kontaktua izan arren, txertoa jaso duten emakumeen birus-karga txertoa jaso ez dutenena baino askoz txikiagoa izan daitekeela ondorioztatzen da azterlan honetan.

### **6.3. Txertoa gizonezkoetan**

GPBarekin lotutako gaixotasuna gero eta gehiago ezagutzen da gizonengan [121], txertaketaren aldeko argudioak gero eta sendoagoak direlarik.

Alde batetik, GPBarekin lotutako minbizi ugari daude gizonezkoetan (zakilan, uzkiean eta buru-lepoan). Honez gain, birusarekin erlazionatutako genitaleko garatxoak aintzakotzat hartu behar dira, kasuen erdiak baino gehiago gizonengan agertzen direlarik. Gainera, mundu mailan birusaren transmisore nagusiak mutilak dira. Gizonetan GPBak eragindako infekzioaren prebalentzia eta arrisku-faktoreak aztertzen dituen metaanalisi batek, GPBaren %49ko prebalentzia erakutsi zuen mutiletan, potentzial onkogenikoa duten arrisku handiko genotipoen prebalentzia %36koa izan zelarik [115]. Espainian, gizon heldu gazteen intzidentzia %35 ingurukoa da, 35 urtetik beherako eta gorako gizonen artean desberdintasunak identifikatu gabe [267].

Gainera, buruko eta lepoko minbiziaren eta uzkieko minbiziaren intzidentzia pixkanaka handitzen ari da, batez ere gizonezkoetan. Buruko eta lepoko neoplasiak nabarmenki nagusitzen dira sexu maskulinoan, eta Europan GPBarekin lotutako minbizi guztietatik laurden bat gizonezkoen dagozkiela uste da, batez ere neoplasia horren kontura. Horri GPBak buruko eta lepoko minbizian duen eragina gehitu behar zaio, klasikoki kasuen %20-30arekin lotzen zen arren, gaur egun erlazioa handiagoa dela uste da [50].

Zerbixeko minbiziarekin gertatzen denaren kontra, gizonezkoetan ez dago GPBarekin lotutako minbiziaren baheketa estrategiarik. Beraz, txertaketa izango litzateke gizonen artean GPBarekin lotutako gaixotasun karga sahisteko bide bakarra. Izan ere, txertaketarekin gizonezkoen infekzio iraunkorraren maiztasuna ahoan, genitalean eta uzkiean jeisten dela frogatu da, baita uzkieko lesio preneoplasikoen maiztasuna ere [122] [123].

Gizonek, emakumearen txertaketa sistematikoari esker, birusaren aurkako babesak erakutsi dute herrialde batzuetan. Horrela, Australian, nesken txertaketa programa zabalarik esker, gizonezkoetan garatxo genitalak %80raino murriztu ziren [268]. Hala ere, Europako herrialdeetan dagoen emakumeen txertaketa programekin, ez da gizonezkoen babes hori frogatu [269]. Australian dagoen pertsonen mugikortasun txikiagoa eta immigrazio txikiagoa izan daiteke desberdintasun honen arrazoiak, izan ere Europan beste herrialde batzuetatik datozen eta txertorik jaso ez duten emakumeekin harremana handiagoa da [270].

Gainera, gizon bisexualei eta gizonekin sexua mantentzen duten gizonei txertoa jartzeko dauden programek, ez dute behar adinako jarraipena lortu, bi sexuak nerabeak txertatzeak ekarriko lituzkeen onura berberak ez direlarik ikusi [271].

Beraz, asko dira gizonei txertoa jartzeko arrazoiak, eta horiei gizon eta emakumeen arteko berdintasuna lortzea gehitu behar zaio. Argudio hori politikoen artean ere eztabaidatu da [272].

Espainiako Pediatria Elkartearen Txertoen Aholku Batzordeak (CAV-AEP), 2020an argitaratutako azken dokumentuan, honako hau gomendatzen du: "GPBaren aurkako txertaketa sistematiko unibertsala, neskengan zein mutilengan, ahal dela 11-12 urterekin. Neurri horrekin GPBarekin lotutako gaixotasunak bi sexuetan nabarmen murriztu direla frogatu da, horrela mutilei GPBarekiko immunitatea garatzeko aukera ematen zaie, neska eta mutilen arteko berdintasuna sustatuz" [108]. Gainera, erakunde honen arabera, GPB-AH desagerrarazteko, bi sexuetako nerabeen %70a txertatu beharko litzateke [273]. Gomendio horretarako txertoak Gardasil® edo Gardasil9® izan beharko lukete lehentasunez, horiekin gizonengan esperientzia handia baitago, bai azterketa klinikoetan, baita egutegi ofizialetan ere [124]. Hala ere, gaur egun, Espainian osasun publikoak ez du GPBaren aurkako txertoa mutiletan ordaintzen, hauek egutegi sistematikotik kanpo geratuz.

Gaur egun, gizonei, egutegi sistematikoari jarraituz, 30 herrialdetan baino gehiagotan txertatzen zaie [125]. Horren inguruan esperientzia gehien dutenak AEB (2010etik), Kanada (2012) eta Australia (2013) dira. Europan 16 herrialdek eskaintzen dute txertaketa unibertsala (Alemania, Austria, Belgika, Kroazia, Txekiar Errepublika, Danimarka, Eslovakia, Irlanda, Italia, Liechtenstein, Luxenburgo, Norvegia, Suitza, Erresuma Batua, Suedia eta Frantzia) [126]. Zeelanda Berria, Argentina, Brasil, Txile, Panama, Uruguai eta Israel bezalako herrialdeetan ere txertaketa unibertsala eskaintzen da. Datozen urteetan hobeto ezagutuko dira bi sexuen txertaketa estrategiarekin agertzen diren onurak [127].

## **ONDORIOAK**

---



1. Umetoki-lepoko ezohiko zitologia duten pazienteen artean, GPB-AH infekzioaren prebalentzia %82,84koa da. 16 genotipoa maiztasun handienarekin isolatzen da (%32,60an), ondoren, 31 eta 52 genotipoak gehien isolatzen direnak izanik. GPBa aurkezten duten pazienteen artean, infekzio anizkoitzaren prebalentzia %36,98koa da.
2. Estatistikoki esanguratsua den erlazioa ikusten da 16 genotipoak eragindako infekzioaren eta zerbixean lesio preneoplasikoak agertzearen artean ( $p < 0,0001$ ). Era berean, estatistikoki esanguratsua da 68 genotipoak eragindako infekzioaren eta lesio histologiko zerbikalen agerpenaren arteko lotura ( $p < 0,0330$ ). Erlazio hori esanahi estatistikora hurbiltzen da 33 genotipoaren kasuan ( $p = 0,0062$ ).
3. GPB-AH genotipoen banaketan, *Alpha 9* espeziearen prebalentzia nabarmentzen da (%61,76). *Alpha 9* espezieko genotipoen eta lesio preneoplasikoen artean estatistikoki esanguratsua den lotura ikusi da ( $p < 0,0001$ ).
4. Txerto nonabalentean sartutako arrisku handiko genotipoak %67,4an isolatu dira eta lesio preneoplasikoen agerpenarekin duten lotura estatistikoki esanguratsua izan da ( $p < 0,001$ ).
5. GPBaren infekzioarekin erlazionatutako kofaktoreei dagokienez, estatistikoki esanguratsua den erlazioa ikusi da erretzeko ohituraren eta 31 genotipoak eragindako infekzioaren artean ( $p = 0,0484$ ). Kolposkopia egiteko arrazoa faktore erabakigarria izan da 16, 66 eta 68 genotipoak isolatzerako orduan ( $p < 0,005$ ). Bikotearen egonkortasuna 45 genotipoaren infekzioarekin lotuta dagoela ikusi da ( $p = 0,0347$ ), baita 56 genotipoarekin ere ( $p = 0,0149$ ). Pazienteen sexu-portaerari dagokionez, ahoko sexua faktore erabakigarria da 52 genotipoaren aurkikuntzan ( $p = 0,0246$ ).
6. GPB-AH genotipo desberdinak isolatzeko orduan, pazienteen adina, antisorvailuen erabilera, seme-alaba kopurua eta txertaketa ez dira faktore erabakigarriak izan.
7. Umetoki-lepoko ezohiko zitologia duten pazienteen artean, orofaringeko GPB-AH infekzioaren prebalentzia %4,9koa da.
8. Ahoko sexua da orofaringean GPBa eskuratzeko arrisku-faktore nagusia, eta ohiko praktika da aho-barrunbean birusa isolatzen den paziente guztietan.
9. GPB infekzio orofaringeoa duten pazienteen artean, 16 genotipoa da zerbixean gehien isolatzen dena, estatistikoki esanguratsua den erlazioa egon ez arren. 51 genotipoaren kasuan aldiz, zerbixean eragindako infekzioaren eta orofaringeko infekzioaren artean estatistikoki ia esanguratsua den lotura ikusi da ( $p = 0,0502$ ).



10. Azterlan honetan, zerbixeko alterazio zitologikoen larritasuna edota birusaren iraunkortasuna gero eta handiagoa izan, GPBa ahoan maiztasun handiagoarekin isolatzen dela ondorioztatzen da.
11. GPBak eragindako infekzio zerbikalik ez badago, orofaringean birusa ez da inoiz isolatzen, horrek zerbixeko infekzioaren eta aho infekzioaren arteko lotura isladatzen duelarik. Estatistikoki esanguratsua den lotura aurkitu da zerbixeko GPBak eragindako infekzio anizkoitzaren eta orofaringeko infekzioaren artean ( $p=0,0450$ ).
12. Aztertutako 4 *Alpha* espezieetako batek eragindako zerbixeko infekzioaren eta orofaringeko infekzioaren artean, esanahi estatistikoa duen erlazioa ikusi da ( $p=0,0502$ ). Zerbixeko *Alpha* espezie desberdinen koinfekzioaren eta orofaringeko infekzioaren artean estatistikoki esanguratsua den lotura ikusi da ( $p=0,0277$ ).

## **BIBLIOGRAFIA**

---



- [1] «Globocan 2018. Global Cancer observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization».
- [2] AEPCC, «Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. Documento de consenso de las sociedades científicas AEPCC, SEGO, SEAP-IAP y SEC.,» 2014.
- [3] V. Bouvard, R. Baan y K. Straif, «A review of human carcinogens-part B. Biological agents», *Lancet Oncol*, vol. 10, pp. 321-2, 2009.
- [4] AEPCC, «Infección por el Virus del Papiloma Humano. Lesiones premalignas y cáncer», 2016.
- [5] Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. A review of human carcinogens. Part B: biological agents, vol. 100. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2011.
- [6] J. M. Walboomers, M. V. Jacobs y M. M. Manos, «Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide», *J Pathol*, vol. 189, n° 1, 1999.
- [7] Human papillomavirus vaccines World Health Organization position paper, Geneva, 2017.
- [8] R. E. Shope y E. W. Hurst, «Infectious papillomatosis of rabbits: with a note on the histopathology», *J Exp Med*, vol. 58, n° 5, pp. 607-24, 2016.
- [9] B. J. Kocjan, D. Bzhalava, O. Forslund, J. Dillner y M. Poljak, «Molecular methods for identification and characterization of novel papillomaviruses», *Clin Microbiol Infect*, vol. 21, n° 9, pp. 808-16, 2015.
- [10] A. Harari, Z. Chen y R. D. Burk, «HPV Genomics: Past, Present and Future», *Curr Probl Dermatol*, vol. 45, pp. 1-18, 2014.
- [11] H. Pfister y P. G. Fuchs, «Anatomy, taxonomy and evolution of papillomaviruses», *Intervirology*, vol. 37, pp. 143-9, 1994.
- [12] S. A. Southern y C. S. Herrington, «Molecular events in uterine cervical cancer», *Sex Transm Infect*, vol. 74, p. 101, 1998.
- [13] K. R. Beutner y S. Tyring, «Human papillomavirus and human disease», *Am J Med*, vol. 102, p. 9, 1997.
- [14] L. A. Laimins, «The biology of human papillomaviruses: from warts to cancer», *Infect Ag Dis*, vol. 2, pp. 74-86, 1993.
- [15] M. Dürst, F. X. Bosch, D. Glitz, A. Schneider y H. ZurHausen, «Inverse relationship between human papillomavirus (HPV) type 16 early gene expression and cell differentiation in nude mouse epithelial cyst and tumors induced by VPH-positive human cell lines», *J Virol*, vol. 65, pp. 796-804, 1991.
- [16] N. Dyson, P. M. Howley, K. Münger y E. Harlow, «The Human papillomavirus 16 E7 oncoprotein is able to find the retinoblastoma gene product», *Science*, vol. 243, pp. 934-7, 1989.
- [17] D. V. Heck, C. L. Yee, P. M. Howley y K. Münger, «Efficiency of binding the retinoblastoma protein correlates with the transforming capacity of the E7 oncoproteins of human papillomaviruses», *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 89, pp. 4442-6, 1992.
- [18] M. Lizano, J. Berumen y A. Garcia-Carranca, «HPV related carcinogenesis: basic concepts, viral types and variants», *Arch Med Res*, vol. 40, n° 6, pp. 428-34, 2009.
- [19] C. A. Moody y L. A. Laimins, «Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation», *Nat Rev Cancer*, vol. 10, n° 8, pp. 550-60, 2010.
- [20] M. Leto, G. F. Santos Junior, A. M. Porro y J. Tomimori, «Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations», *An Bras Dermatol*, vol. 86, n° 2, pp. 306-17, 2011.

- [21] M. J. Conway y C. Meyers, «Replication and assembly of human papillomaviruses», *J Dent Res*, vol. 88, n° 4, pp. 307-17, 2009.
- [22] J. Doorbar, W. Quint, L. Banks, I.G. Bravo, M. Stoler, T.R. Broker, et al, «The biology and life-cycle of human papillomaviruses», *Vaccine*, vol. 30 (Suppl 5), pp. 55-70, 2012.
- [23] J. Arroyo, «Papilomavirus humanos, cáncer cervical y vacunación», *Virología*, vol. 13, 2010.
- [24] A. A. Torné Bladé, Capítulo 21: Patología premaligna del cuello uterino, 2014, pp. 416-45.
- [25] E. Schwartz, U.K. Freese, L. Gissman, L. Mayer, B. Roggenbuck, A. Strelau, et al, «Structure and transcription of human papillomaviruses sequences in cervical carcinoma cell», *Nature*, vol. 314, pp. 111-4, 1985.
- [26] C. L. Yee, I. Krishnan-Hewlett, C. C. Baker, R. Schlegel y P. M. Howleg, «Presence and expression of human papillomavirus sequences in human cervical carcinoma cell lines», *Am Pathol*, vol. 119, pp. 361-6, 1985.
- [27] E. M. de Villiers, C. Fauquet y T. R. Brokerb, «Clasificación de los papilomavirus», *Virología*, vol. 324, pp. 17-27, 2004.
- [28] G. Santos-López, L. Márquez-Domínguez, J. Reyes-Leyva y V. Vallejo-Ruiz, «General aspects of structure, classification and replication of human papillomavirus», *Rev Med Inst Mex Seguro Soc (Supl 2)*, vol. 53, pp. 5166-71, 2015.
- [29] E. M. De Villiers, «Cross-roads in the classification of papillomaviruses», *Virology*, vol. 445, n° 1-2, pp. 2-10, 2013.
- [30] P. R. Murray, K. S. Rosenthal y M. A. Pfaller, *Microbiología médica*, Elsevier, 2009.
- [31] K. D. Quint, M. N. De Koning, L. J. Van Doorn, W. G. Quint y E. C. Pirog, «HPV genotyping and HPV16 variant analysis in glandular and squamous neoplastic lesions of the uterine cervix», *Gynecol Oncol*, vol. 117, pp. 297-301, 2010.
- [32] M. Schiffman, P. E. Castle, J. Jeronimo, A. C. Rodriguez y S. Wacholder, «Human papillomavirus and cervical cancer», *Lancet*, vol. 370, n° 9590, p. 890, 2007.
- [33] P. M. Howley, «Role of the human papillomaviruses in human cancer», *Cancer Res*, vol. 51, n° 18, pp. 5019-22, 1991.
- [34] M. H. Stoler, «A brief synopsis of the role of human papillomaviruses in cervical carcinogenesis», *Am J Obstet Gynecol*, vol. 175, pp. 1091-8, 1996.
- [35] M. A. Van Ranst, R. Tachezy, H. Delius y R. D. Burk, «Taxonomy of the human papillomavirus», *Hum Pathol*, vol. 3, p. 61, 1993.
- [36] N. Muñoz, F.X. Bosch, S. De San José, R. Herrero, X. Castellsagué, K.V. Shah, et al, «For the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer», *N Engl J Med*, vol. 348, pp. 518-27, 2003.
- [37] F. X. Bosch, A. Lorincz, N. Muñoz, C. J. Meijer y K. V. Shah, «The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer», *J Clin Pathol*, vol. 55, p. 244, 2002.
- [38] V. Bouvard, R. Baan, K. Straif, Y. Grosse, B. Secretan, F. El Ghissassi, et al., «A review of human carcinogens V Part B: Biological agents», *Lancet Oncol*, vol. 10, pp. 321-2, 2009.
- [39] H. U. Bernard, I. E. Calleja-Macias y S. T. Dunn, «Genome variation of human papillomavirus types: phylogenetic and medical implications», *Int J Cancer*, vol. 118, pp. 1071-6, 2006.
- [40] M. Ortiz, M. Torres, L. Muñoz, E. Fernández-García, J. Canals, A. I. Cabornero, E. Aguilar, J. Ballesteros, J. Del Amo y A. García-Sáiz, «Oncogenic Human Papillomavirus

- (HPV) type distribution and HPV type 16 E6 variants in two spanish population groups with different levels of HPV Infection risk», *J Clin Microbiol*, vol. 44, pp. 1428-34, 2006.
- [41] L. F. Xi, N. B. Kiviat, A. Hildesheim, D. A. Galloway, C. M. Wheeler, J. Ho y L. A. Koutsky, «Human papillomavirus type 16 and 18 variants: Race-related distribution and persistence», *J Natl Cancer Inst*, vol. 98, n° 15, pp. 1045-52, 2006.
- [42] Y. Cornet, T. Gheit, M. R. Iannacone, J. Vignat, B. S. Sylla, A. Del Mistro, S. Franceschi, M. Tommasino y G. M. Clifford, «HPV-16 genetic variation and the development of cervical cancer worldwide», *Br J Cancer*, vol. 108, n° 1, pp. 240-4, 2013.
- [43] A. Huertas-Salgado, D. C. Martín-Gámez, P. Moreno, R. Murillo, M. M. Bravo, L. Villa y M. Molano, «E6 molecular variants of human papillomavirus (HPV) type 16: An updated and unified criterion for clustering and nomenclature», *Virology*, vol. 410, n° 1, pp. 201-15, 2011.
- [44] R. D. Burk, Z. Chen, A. Harari, B. C. Smith, B. J. Kocjan, P. J. Maver, et al., «Classification and nomenclature system for human Alphapapillomavirus variants: general features, nucleotide landmarks and assignment of HPV6 and HPV11 isolates to variant lineages», *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*, vol. 20, n° 3, pp. 113-23, 2011.
- [45] G. M. Clifford; S. Gallus; R. Herrero; N. Muñoz; P. J. Snijders; S. Vaccarella; et al., «Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytological normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis», *Lancet*, vol. 366, n° 9490, pp. 991-8, 2005.
- [46] S. de Sanjosé, M. Brotons y A. M. Pavón, «The natural history of human papilomavirus infection», *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, vol. 47, pp. 2-13, 2018.
- [47] J. Ferlay; I. Soerjomataram; R. Dikshit; S. Eser; C. Mathers; M. Rebelo et al, «Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012», *Int J Cancer*, vol. 136, pp. 359-86, 2015.
- [48] «La infección por papilomavirus.» Documento de Consenso SEGO. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, 2002.
- [49] X. Castellsagué, T. Iftner, E. Roura, J.A. Vidart, S.K. Kjaer, F.X. Bosch, et al, «CLEOPATRE Spain Study Group. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study», *J Med Virol*, vol. 84, n° 6, pp. 947-56, 2012.
- [50] S. Hartwig, J. L. St Guily y G. Dominiak-Felden, «Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe», *Infect Agent Cancer*, vol. 12, p. 19, 2017.
- [51] S. de Sanjosé, L. Alemany, J. Ordi, S. Tous, M Alejo, S. M. Bigby, et al, «Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva», *European Journal of Cancer*, vol. 49, pp. 3450-61, 2013.
- [52] L. Alemany, M. Saunier, L. Tinoco, B. Quirós, I. Alvarado-Cabrero, M. Alejo, et al, «Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: A worldwide study in 597 samples», *European Journal of Cancer*, vol. 50, pp. 2846-54, 2014.
- [53] P. Guan, R. Howell-Jones y N. Li, «Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer», *Int J Cancer*, vol. 131, n° 10, pp. 2349-59, 2012.

- [54] R. Karim, C. Meyers, C. Backendorf, K. Ludigs, R. Offringa, G. Van Ommen, et al, «Human papillomavirus deregulates the response of a cellular network comprising of chemotactic and proinflammatory genes», vol. 6, n° 3, 2011.
- [55] M. A. Stanley, «Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus», *Clin Microbiol Rev*, vol. 25, n° 2, pp. 215-22, 2012.
- [56] C. Zentz, M. Wiesner, S. Man, B. Frankenberger, B. Wollenberg, P. Hillemanns, et al, «Activated B cells mediate efficient expansion of rare antigen-specific T cells», *Hum Immunol*, vol. 68, n° 2, pp. 75-85, 2007.
- [57] D. C. Beachler, G. Jenkins y M. Safaeian, «Natural acquired immunity against subsequent genital human papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis», *J Infect Dis*, vol. 213, n° 9, pp. 1444-54, 2016.
- [58] K. Shah, «Human Papillomaviruses and anogenital cancers», *N Engl J Med*, vol. 337, n° 19, pp. 1336-44, 1997.
- [59] G. Ronco, J. Dillner y K. M. Elfstrom, «Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials», *Lancet*, vol. 383, n° 9916, pp. 524-32, 2014.
- [60] M. A. Marks, P. E. Castle y M. Schiffman, «Evaluation of any or type-specific persistence of high-risk human papillomavirus for detecting cervical precancer», *J Clin Microbiol*, vol. 50, n° 2, pp. 300-6, 2012.
- [61] S. de Sanjosé, W. G. Quint, L. Alemany, D. T. Geraets, J. E. Klaustermeier y B. Lloveras, «Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study», *Lancet Oncol*, vol. 11, pp. 1048-56, 2010.
- [62] L. Alemany, M. Saunier, I. Alvarado-Cabrero, B. Quirós, J. Salmerón, H. R. Shin, et al, «Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide», *International Journal of Cancer*, vol. 136, pp. 98-107, 2015.
- [63] L. Alemany, A. Cubilla, G. Halc, E. Kasamatsu, B. Quirós, E. Masferrer, et al., «Role of Human Papillomavirus in Penile Carcinomas Worldwide», *European Urology*, vol. 69, pp. 953-61, 2016.
- [64] X. Castellsagué, K. A. Ault, F. X. Bosch, D. Brown y J. e. a. Cuzick, «Human papillomavirus detection in cervical neoplasia attributed to 12 high-risk human papillomavirus genotypes by region», *Journal of the National Cancer Institute*, pp. 61-69, 2016.
- [65] K. H. Fife, H. M. Cramer, J. M. Schroeder y D. R. Brown, «Detection of multiple human papillomavirus types in the lower genital tract correlates with cervical dysplasia», *J Med Virol*, vol. 64, pp. 550-9, 2001.
- [66] G. Y. Ho, R. Bierman, L. Beardsley, C. J. Chang y R. D. Burk, «Natural history of cervical papillomavirus infection in young women», *N Engl J Med*, vol. 338, n° 7, pp. 423-8, 1998.
- [67] M. Almonte, G. Albero, M. Molano, C. Carcamo, P. J. García y G. Pérez, «Risk factors for human papillomavirus exposure and co-factors for cervical cancer in Latin America and the Caribbean», *Vaccine*, vol. 26, n° 11, pp. 16-36, 2008.
- [68] P. K. Drain, K. K. Holmes, J. P. Hughes y L. A. Koutsky, «Determinants of cervical cancer rates in developing countries», *Int J Cancer*, vol. 100, n° 2, pp. 199-205, 2002.
- [69] L. Kjellberg, G. Hallmans, A.M. Ahren, R. Johansson, F. Bergman, G. Wadell, et al, «Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection», *Br J Cancer*, vol. 82, p. 133, 2000.

- [70] A. O. Olsen, J. Dillner, A. Skrondal y P. Magnus, «Combined effect of smoking and human papillomavirus type 16 infection in cervical carcinogenesis», *Epidemiology*, vol. 9, pp. 346-9, 1998.
- [71] X. Castellsagué y N. Muñoz, «Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking», *J Natl Cancer Inst Monogr*, vol. 31, pp. 20-28, 2003.
- [72] L. Conley, T. Ellerbrock, T. Bush, M. Chiasson, D. Sawo y T. Wright, «HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condyloma acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study», *Lancet*, vol. 359, n° 9301, pp. 108-13, 2002.
- [73] H. Kelly, H. A. Weiss y Y. Benavente, «Antiretroviral therapy, high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer: a systematic review and meta-analysis», *The Lancet HIV*, 2017.
- [74] «Human immunodeficiency viruses and human T-cell lymphotropic viruses», *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*, vol. 67, 1996.
- [75] J. A. Bell, «The increased frequency of cervical dysplasia/neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus is related to the degree of immunosuppression», *Am J Obstet Gynecol*, vol. 164, pp. 593-9, 1991.
- [76] E. Roura, N. Travier, T. Waterboer, S. de Sanjose, X. Bosch, M. Pawlita, «The influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort», *PLoS One*, 2016.
- [77] N. Muñoz, X. Castellsagué, A. B. González y L. Gissmann, «HPV in the etiology of human Cancer», *Vaccine* 2006, vol. 24, n° 3, pp. 1-10, 2006.
- [78] J. M. Bosch, J. R. Serrano, J. V. González, P. Lobo, E. López-Arregui, M. Quesada, J. M. Ramón y Cajal y C. Vanrell, «Métodos anticonceptivos, infección VPH, y lesiones premalignas del cuello uterino,» *Guía AEPCC*, 2018.
- [79] M. Champion, *Preinvasive disease. Berek and Hacker's Gynecologic Oncology*, 3th Edition, 2000.
- [80] A. B. Moscicki, N. Hills, S. Shiboski, K. Powell, N. Jay, E. Janson, et al, «Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females», *JAMA*, vol. 285, pp. 2995-3002, 2001.
- [81] F. N. Judson, J. M. Ehret, G. F. Bodin, M. J. Levin y C. A. M. Rietmeijer, «In vitro evaluations of condoms with and without nonoxynol 9 as physical and chemical barriers against chlamydia trachomatis, herpes simplex virus type 2, and human immunodeficiency virus», *Sex Trans Dis*, vol. 16, pp. 51-56, 1989.
- [82] A. M. Minnis y N. S. Padian, « Effectiveness of female controlled barrier methods in preventing sexually transmitted infections and HIV: current evidence and future research directions», *Sex Transm Infect*, vol. 81, pp. 193-200, 2005.
- [83] C. D. Lytle, L. B. Routson, G. B. Seaborn, L. G. Dixon, H. F. Bushar y W. H. Cyr, «An in vitro evaluation of condoms as barriers to a small virus», *Sex Transm Dis*, vol. 24, n° 3, pp. 161-4, 1997.
- [84] C. M. Nielson, R. B. Harris, A. G. Nyitray, E. F. Dunne, K. M. Stone y A. R. Giulano, «Condom use in prevention of Human Papillomavirus Infections and cervical neoplasia: systematic review of longitudinal studies», *J Infect Dis*, vol. 202, pp. 445-51, 2010.
- [85] L. Rachel, Ph. D. Winer, P. James, Ph. D. Hughes, Ph. D. Qinghua Feng, S. O'Reilly, et al, «Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women» *The New England Journal of Medicine*, 2006.



- [86] M. Carrie, R. B. Nielson, A. G. Harris, D. E. Nyitray, K. M. Stone y A. R. Giuliano, «Consistent condom use is associated with lower prevalence of human papillomavirus Infection in men», *J Infect Dis*, vol. 202, nº 3, pp. 445-51, 2010.
- [87] L. E. Manhart y L. A. Koutsky, «Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts or cervical neoplasia? », *Sex Transm Dis*, vol. 29, pp. 725-35, 2002.
- [88] H. D. Strickler, G. D. Kirk, J. P. Figueroa, E. Ward, A. R. Braithwaite y C. Escoffery, «HPV 16 antibody prevalence in Jamaica and the United States reflects differences in cervical cancer rates», *Int J Cancer*, vol. 80, pp. 339-44, 1999.
- [89] A. Burchell, P. P. Tellier, J. Hanley, F. Coutlee y E. L. Franco, «Influence of partner's infection status on prevalent human papillomavirus among persons with a new sex partner», *Sex Transm Dis*, vol. 37, pp. 34-40, 2010.
- [90] J. A. Cornelis, C. G. Hogewoning, J. C. Bleeker, J. Van Den Brule, J. F. Voorhorst y Snijders, «Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial», *Int J Cancer*, pp. 811-816, 2003.
- [91] B. Gostout, K. Podratz, R. McGovern y D. Persing, «Cervical cancer in older women: a molecular analysis of human papillomavirus types, HLA types and p53 mutations», *Am J Obstet Gynecol*, vol. 179, pp. 56-61, 1998.
- [92] R. M. Brotman, M. D. Shardell y P. Gajer, «Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection», *J Infect Dis*, vol. 210, nº 11, pp. 1723-33, 2014.
- [93] «Cervarix (Información de producto). Madrid, Spain: GlaxoSmithKline. página web de EMA. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/docs/es>».
- [94] «Gardasil [Información de Producto]. Madrid, Spain: Pfizer [página web de EMA] Junio, 2016.[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000703/WC500021142](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000703/WC500021142)».
- [95] «Gardasil 9 [Información de Producto] Madrid, Spain: Pfizer [página web de EMA] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/003852/WC500189111.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf)».
- [96] J. T. Schiller, X. Castellsagué y S. M. Garland, «A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines», *Vaccine*, vol. 30, nº 5, pp. 1-42, 2015.
- [97] B. Serrano, S. de Sanjosé, S. Tous, B. Quiros, N. Muñoz y X. Bosch, «Human papillomavirus genotype attribution for HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions», *Eur J Cancer*, vol. 51, nº 13, pp. 1732-41, 2015.
- [98] S. E. Olsson, L. Villa, R. Costa, C. Petta, R. Andrade, C. Malm, et al., «Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 16/18/6/11 L1 virus like particles (VLP) vaccine», *Vaccine*, vol. 25, pp. 4931-9, 2007.
- [99] C. Pedersen, T. Petaja, G. Strauss, H. C. Rumke, A. Poder, J. H. Richardus, et al., «Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle containing AS04 adjuvant», *J Adolesc Health*, vol. 40, nº 6, pp. 564-571.
- [100] A. R. Giuliano, E. Lazcano-Ponce, L. Villa, T. Nolan, C. Marchant, D. Radley, et al., «Impact of baseline covariates on the immunogenicity of a quadrivalent (types 6, 11, 16 and 18) human papillomavirus virus-like-particle vaccine», *J Infect Dis*, vol. 196, nº 8, pp. 1153-6, 2007.

- [101] S. L. Giannini, E. Hanon, P. Moris, M. Van Mechelen, S. Morel, F. Dessy, et al., «Enhanced humoral and memory B cellular immunity using VPH 16/18 LI VLP vaccine formulated with the MPL/aluminum salt combination (AS04) compared to aluminum salt only», *Vaccine*, 2006.
- [102] T. Schwarz y O. Leo, « Immune response to human papillomavirus after prophylactic vaccination wit ASO4 adjuvanted HPV 16/18 vaccine: Improving upon nature», *Gynecol Oncol*, vol. 110, pp. 1-10, 2008.
- [103] C. Roteli-Martins, P. Naud, P. Borba, J. Teixeira, N. De Carvalho, T. Zahaf, et al., «Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV 16/18 ASO4 adjuvanted action: follow-up of 8,4 years», 28th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious diseases (ESPID), 2010.
- [104] «FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions», *N Engl J Med*, vol. 356, pp. 1915-27, 2007.
- [105] L. Bruni, B. Serrano, X. Bosch y X. Castellsagué, «Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad,» *Enferm Infecc Microbiol Clin*, vol. 33, n° 5, pp. 342-54, 2015.
- [106] E. A. Joura, A. R. Giuliano, O. E. Iversen, B. C. C. Mao y J. Mehlsen, «A 9-valent HPV vaccine against Infection and intraepithelial neoplasia in women», *N Engl J Med*, vol. 372, n° 8, pp. 711-23, 2015.
- [107] N. López, A. Torné, A. Franco, M. San-Martin, E. Viayna, C. Barrull y N. Perulero, «Epidemiologic and economic burden of HPV diseases in Spain: implication of additional 5 types from the 9-valent vaccine», *Infect Agent Cancer*, vol. 13, p. 15, 2018.
- [108] Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría, «Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2020», 2020.
- [109] P. Baker, D. Kelly y R. Medeiros, «Viral Protection: Achieving the Possible. A four Step Plan for Eliminating HPV Cancers in Europe», *European Cancer Organization*, 2020.
- [110] C. de Martel, M. Plummer, J. Vignat, S. Franceschi, «Worldwide burden of cancer attributable to VPH by site, country and HPV type», *International Journal of Cancer*, 2017.
- [111] E. A. Joura, S. M. Garland, J. Paavonen, D. G. Ferris, G. Perez, K. A. Ault, et al, «Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data», *BMJ*, vol. 344, p. 1401, 2012.
- [112] «WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety», *Wkly Epidemiol Rec*, vol. 3, n° 91, pp. 21-32, 2016.
- [113] «WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety», *Wkly Epidemiol Rec*, vol. 88, n° 29, pp. 301-12, 2013.
- [114] «Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Coberturas de vacunación frente a virus del papiloma humano. Comunidades autónomas. Curso escolar 2019-2020», <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion>
- [115] W. D. Kang, H. S. Choi y S. M. Kim, «Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2-3)? », *Gynecol Oncol*, vol. 130, n° 2, pp. 264-8, 2013.
- [116] A. Torné, J. M. Bayas, X. Castellsagué, M. Castro, E. García y J. C. Martínez, «Vacunación frente al cáncer de cérvix en mujeres fuera de los programas de

- vacunación sistemática, con o sin infección por el virus del papiloma humano o lesión cervical. Encuesta de opinión y recomendaciones,» Prog Obs Ginecol, vol. 55, pp. 10-31, 2012.
- [117] W. P. Soutter, J. S. Butler y M. Tipples, «The role of colposcopy in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia», BJOG, vol. 113, n° 5, pp. 511-4, 2006.
- [118] I. Kalliala, P. Nieminen, T. Dyba, E. Pukkala y A. Anttila, «Cancer free survival after CIN treatment: comparisons of treatment methods and histology», Gynecol Oncol, vol. 105, n° 1, pp. 228-33, 2007.
- [119] S. M. Garland, S. R. Skinner y J. M. Brotherton, «Adolescent and young adult HPV vaccination in Australia: achievements and challenges», Prev Med, pp. 29-35, 2011.
- [120] M. Jakobsson, M. Gissler, J. Paavonen y A. M. Tapper, «Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth», Obstet Gynecol, vol. 114, n° 3, pp. 504-10, 2009.
- [121] B. Serrano, M. Brotons, F. X. Bosch y L. Bruni, «Epidemiology and burden of HPV-related disease», Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, vol. 47, pp. 14-26, 2018.
- [122] T. Lehtinen, A. Söderlund-Strand, T. Petäjä, T. Eriksson, S. Jokiranta y K. Natunen, «Human papillomavirus (HPV) prevalence in male adolescents 4 years after HPV-16/18 vaccination», J Infect Dis, vol. 216, pp. 966-8, 2017.
- [123] T. Harder, O. Wichmann, S. J. Klug, M. A. B. Van der Sande y M. Wiese-Posselt, «Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review», BMC Med, vol. 16, p. 110, 2018.
- [124] «CAV-AEP. Fichas técnicas vacunas virus del papiloma humano. CAV-AEP [Internet]».
- [125] M. Phillips, E. Morais, S. Kothari, A. Tantri, C. I. Parellada y M. Cashat, «Evolution of gender-neutral HPV vaccination in national immunization programs around the world. EUROGIN».
- [126] «CAV-AEP. Alemania y Reino Unido recomiendan vacunar a varones frente al VPH. CAV-AEP noticias, 29 de julio de 2018 [Internet]».
- [127] R. M. Lewis y L. E. Markowitz, «Human papillomavirus vaccination coverage among females and males. National Health and Nutrition Examination Survey. United States, 2007-2016», Vaccine, vol. 36, pp. 2567-73, 2018.
- [128] Departamento de Salud del Gobierno Vasco, «Vacunación frente al virus del papiloma humano. Actualización 2020,» <http://www.euskadi.eus/informacion/manual-de-vacunaciones/web01-a2gaixo/es/>, 2020.
- [129] W. J. Adriaensen, C. Mathei, F. J. Buntinx y M. Arbyn, «A framework provided an outline toward the proper evaluation of potential screening strategies», J Clin Epidemiol, vol. 66, n° 6, pp. 639-47, 2013.
- [130] W. M. Christopherson y M. A. Scott, «Trends in mortality from uterine cancer in relation to mass screening», Acta Cytol, vol. 21, n° 1, pp. 5-9, 1977.
- [131] I. C. Scarinci, F. A. Garcia, E. Kobetz, E. E. Partridge, H. M. Brandt y M. C. Bell, «Cervical cancer prevention: new tools and old barriers», Cancer, vol. 116, n° 11, pp. 2531-42, 2010.
- [132] A. R. Spence, P. Goggin y E. L. Franco, «Process of care failures in invasive cervical cancer: systematic review and meta-analysis», Prev Med, vol. 45, n° 2-3, pp. 93-106, 2007.
- [133] L. M. Puig-Tintoré, J. Cortés, X. Castellsagué, A. Torné, J. Ordi, S. de San José S, et al, «Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano,» Prog Obstet Ginecol, vol. 46, n° 2, pp. 5-62, 2006.

- [134] G. N. Papanicolaou y H. F. Traut, «The diagnosis value of vaginal smears in carcinoma of uterus», *Arch Pathol Lab Med*, vol. 121, nº 3, pp. 211-224, 1997.
- [135] G. N. Papanicolaou, «New Cancer Diagnosis in Proceedings of 3rd Race Betterment Conference», vol. 1928, pp. 528-34.
- [136] L. G. Koss, «The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy», *JAMA*, vol. 261, nº 5, pp. 737-743, 1989.
- [137] C. Lacruz Pelea, «Nomenclatura de las lesiones cervicales (de Papanicolau a Bethesda 2001)», *Revista Española de Patología*, vol. 36, p. 1, 2003.
- [138] R. M. Richart, «Cervical intraepithelial neoplasia», *Pathol Ann*, vol. 8, p. 301, 1973.
- [139] R. M. Richart, «A Theory of Cervical Carcinogenesis», *Ostet and Gynec Surv*, vol. 24, p. 874, 1969.
- [140] «Association of directors of anatomic and surgical pathology. Standardization of the surgical report», *Am J Surg Pathol*, vol. 16, p. 84, 1989.
- [141] «The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop», *JAMA*, vol. 262, pp. 931-4, 1989.
- [142] D. Solomon, D. Davey, R. Kurman, A. Moriarty, D. O'Connor, M. Prey, et al., «The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology», *JAMA*, vol. 287, pp. 2114-9, 2002.
- [143] «Screening for Cervical Cancer, Recommendations and Rationale. Disponible en: [www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov)», US Preventive Services Task Force (USPSTF).
- [144] F. Bray, A.H. Loos, P. McCarron, E. Weiderpass, M. Arbyn, H. Moller, et al, «Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening», *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 14, pp. 677-86, 2005.
- [145] J. Cuzick, P. Sasieni, P. Davies, J. Adams, C. Normand, A. Frater, et al, «A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme», *Health Technol Assess*, vol. 3, 1999.
- [146] T.C. Wright, M. Schiffman, D. Solomon, J.T. Cox, F. Garcia, S. Goldie, et al, «Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening», *Obstet Gynecol*, vol. 103, pp. 304-9, 2004.
- [147] P. Walker, «The English National Health Service Cervical Screening Programme--approach to new technologies and quality assurance», *J Low Genit Tract Dis*, vol. 9, pp. 118-23, 2005.
- [148] G. Ronco, J. Cuzick, P. Pierotti, M.P. Cariaggi, P.P. Dalla, C. Naldoni, et al., «Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomized controlled trial», *BMJ*, vol. 335, p. 28, 2007.
- [149] N. Chakhtoura, «Diagnóstico precoz de la Neoplasia Cervical: citopatología», *Guía Global para el Control y Prevención de Cáncer de Cérvix de la FIGO*, 2009.
- [150] G. Ronco, P. Giorgi-Rossi, F. Carozzi, M. Confortini, P. Dalla Palma P, A. Del Mistro, et al., «Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial», *Lancet Oncol*, vol. 11, pp. 249-57, 2010.
- [151] M. E. Sherman, A. T. Lorincz, D. R. Scott, S. Wacholder, P. E. Castle y A. G. e. a. Glass, «Baseline cytology, human papillomavirus testing and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis», *J Natl Cancer Inst*, vol. 95, pp. 46-52, 2003.
- [152] M. H. Mayrand, E. Duarte-Franco, I. Rodrigues, S. D. Walter, J. Hanley, A. Ferenczy, et al., «Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer», *N Engl J Med*, pp. 1579-88, 2007.

- [153] J. A. Jerónimo, «La prueba del VPH como complemento a la citología y como exploración primaria. Diagnóstico precoz de la Neoplasia Cervical: cito-patología», *Guía Global para el Control y Prevención de Cáncer de Cérnix de la FIGO 2009*.
- [154] J. Ordi, I. Alonso, A. Torne, R. Esteve, E. Sierra y E. Campo, «Human papillomavirus load in Hybrid Capture II assay: does increasing the cutoff improve the test? », *Gynecol Oncol*, vol. 99, pp. 313-9, 2005.
- [155] A. Roger, «Human papillomavirus testing methods», *Arch Pathol Lab Med*, vol. 127, pp. 940-5, 2003.
- [156] C. M. Ho, B. H. Lee, S. F. Chang, T. Y. Chien, S. H. Huang y C. C. Yan, «Type-specific human papillomavirus oncogene mRNA levels correlate with the severity of cervical neoplasia», *Int J Cancer*, vol. 127, n° 3, pp. 622-32, 2010.
- [157] S. W. Sørbye, S. Fismen, T. J. Gutteberg, E. S. Mortensen y F. E. Skjeldestad, «HPV mRNA is more specific than HPV DNA in triage of women with minor cervical lesions», *PLoS One*, vol. 9, n° 11, p. 112934, 2014.
- [158] M. Benevolo, A. Vocaturo, D. Caraceni, D. French, S. Rosini y R. Zappacosta, «Sensitivity, specificity, and clinical value of human papillomavirus (HPV) E6/E7 mRNA assay as a triage test for cervical cytology and HPV DNA test», *J Clin Microbiol*, vol. 49, n° 7, pp. 2643-50, 2011.
- [159] K. J. Denton, C. Bergeron, P. Klement, M. J. Trunk, T. Keller y R. Ridder, «The sensitivity and specificity of p16(INK4a) cytology vs HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL pap cytology results», *Am J Clin Pathol*, vol. 134, pp. 12-21, 2010.
- [160] H. Ikenberg, C. Bergeron, D. Schmidt, H. Griesser, F. Alameda y C. Angeloni, «Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study», *J Natl Cancer Inst*, vol. 105, pp. 1550-7, 2013.
- [161] J. Ordi, A. Sagasta, M. Munmany, L. Rodríguez-Carunchio, A. Torne y M. del Pino, «Usefulness of p16/Ki67 immunostaining in the triage of women referred to colposcopy», *Cancer Cytopathol*, vol. 122, pp. 227-35, 2014.
- [162] M. Waldstrom, R. K. Christensen y D. Ornskov, «Evaluation of p16(INK4a)/Ki-67 dual stain in comparison with an mRNA human papillomavirus test on liquid-based cytology samples with low-grade squamous intraepithelial lesion», *Cancer Cytopathol*, vol. 121, pp. 136-45, 2013.
- [163] M. Rebolj, S. Preisler, D. M. Ejegod, C. Rygaard, E. Lynge y J. Bonde, «Disagreement between human papillomavirus assays: an unexpected challenge for the choice of an assay in primary cervical screening», *PLoS One*, vol. 9, n° 1, p. 86835, 2014.
- [164] Boletín Oficial del Estado, «Orden SCB/480/2019,» Apartado 3.3.2.3. y Apartado 3.3.2.4., 2019.
- [165] «Plan Oncológico de Euskadi 2018-2023,» Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco. Departamento de Salud. <http://www.euskadi.net/ejgvbiblioteca>.
- [166] S. B. Apgar, M. Rubin y G. Brotzman, «Principios y técnica del examen colposcópico. Colposcopia. Principios y práctica,» Mc Graw-Hill Interamericana, 2002.
- [167] L. A. Puig-Tintoré, «Prevención del cáncer cervical: vacunación y colposcopia,» *Colposcopia*, vol. 3, 2011.
- [168] D. G. Ferris, M. Litaker y A. Group, «Interobserver agreement for colposcopy quality control using digitized colposcopy images during the ALTS trial», *J Low Gen Tract Dis*, vol. 9, n° 1, pp. 29-35, 2005.
- [169] E. H. Hopman, F. J. Voorhorst y P. Kenemans, «Observer agreement on interpreting colposcopic images of CIN», *Gynecol Oncol*, vol. 58, n° 2, pp. 206-210, 1995.

- [170] J. Bornstein; J. Bende; P. Bósz; H. Haefner; M. Menton; M. Perrotta, et al, «Colposcopy Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy», *Obstet Gynecol*, vol. 120, pp. 166-72, 2012.
- [171] A. G. Waxman, D. Chelmow, T.M. Darragh, H. Lawson, A.B. Moscicki, «Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix», *Obstetrics & Gynecology*, vol. 120, n° 6, pp. 1465-71, 2012.
- [172] H. A. Katki, M. Schiffman, P.E. Castle, B. Fetterman, N.E. Poitras, T. Lorey, «Five-year risks of CIN 3 positivo and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results», *J Low Genit Tract Dis*, vol. 17, pp. 36-42, 2013.
- [173] J. T. Cox, M. Schiffman y D. Solomon, «Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy», *Am J Obstet Gynecology*, vol. 188, n° 6, pp. 1406-12., 2003.
- [174] P. E. Castle, J. C. Gage, C. M. Wheeler y M. Schiffman, «The clinical meaning of a cervical intraepithelial neoplasia grade 1 biopsy», *Obstet Gynecol*, vol. 118, n° 6, pp. 1222-9, 2011.
- [175] L. Elit, M.N. Levine, J.A. Julian, J.W. Sellors, A. Lytwyn, S. Chong, «Expectant management versus immediate treatment for low-grade cervical intraepithelial neoplasia: a randomized trial in Canada and Brazil», *Cancer*, vol. 117, n° 7, pp. 1438-45, 2011.
- [176] H. A. Katki, J. C. Gage, M. Schiffman, P. E. Castle, B. Fetterman y N. E. Poitras, «Follow-up testing after colposcopy: five-year risk of CIN 2 positive after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less», *J Low Genit Tract Dis*, vol. 17, pp. 69-77, 2013.
- [177] M. R. McCredie, K. J. Sharples, C. Paul, J. Baranyai, G. Medley, R. W. Jones, et al., «Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study», *Lancet Oncol*, vol. 9, n° 5, pp. 425-34, 2008.
- [178] M. Kyrgiou, I. Tsoumpou, T. Vrekoussis, P. Martin-Hirsch, M. Arbyn y W. Prendiville, «The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: the Cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group approach», *Cancer Treat Rev*, vol. 32, n° 7, pp. 516-23, 2006.
- [179] G. J. Nuovo, «The role of human papillomavirus in gynecological diseases», *Crit Rev Clin Lab Sci*, vol. 37, n° 3, pp. 183-215, 2000.
- [180] P. P. Martin-Hirsch, E. Paraskevaidis, A. Bryant y H. O. K. S. L. Dickinson, «Surgery for cervical intraepithelial neoplasia», *Cochrane Database Syst Rev*, p. 1318, 2010.
- [181] M. C. Anderson, «Should conization by hot loop or laser replace cervical biopsy? », *Pro. J Gynecol Surg*, vol. 7, n° 3, pp. 191-4, 1991.
- [182] P. Martin-Hirsch, E. Paraskevaidis y H. Kitchener, «Surgery for cervical intraepithelial neoplasia», *Cochrane Database Syst Rev*, p. 1318, 2000.
- [183] C. Mazouni, G. Porcu, O. Haddad, J. P. Dales, C. Taranger-Charpin y L. Piana, «Conservative treatment of cervical intraepithelial neoplasia using a cold-knife section technique», *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, vol. 121, pp. 86-93, 2005.
- [184] C. Kietpeerakool, S. Khunamornpong, J. Srisomboon, S. Siriaunkgul y P. Suprasert, «Cervical intraepithelial neoplasia II-III with endocervical cone margin involvement after cervical loop conization: is there any predictor for residual disease? », *J Obstet Gynaecol Res*, vol. 33, pp. 660-4, 2007.

- [185] M. Ueda, U. K. M. Kanemura, S. Izuma, H. Yamaguchi y K. Nishiyama, «Diagnostic and therapeutic laser conization for cervical intraepithelial neoplasia», *Gynecol Oncol*, vol. 101, pp. 143-6, 2006.
- [186] N. P. Taylor, B. Goff y S. J. Falk, «Cervical intraepithelial neoplasia: Ablative therapies», *UpToDate*, 2013.
- [187] K. D. Hatch, H. M. Shingleton, J. M. Austin, S. J. Soong y D. H. Bradley, «Cryosurgery of cervical intraepithelial neoplasia», *Obstet Gynecol*, vol. 57, n° 6, pp. 692-8, 1981.
- [188] D. R. Ostergard, «Cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia», *Obstet Gynecol*, vol. 56, n° 2, pp. 231-3, 1980.
- [189] J. L. Benedet, D. M. Miller y K. G. Nickerson, «Results of conservative management of cervical intraepithelial neoplasia», *Obstet Gynecol*, vol. 79, n° 1, pp. 105-10, 1992.
- [190] J. A. Jordan, C. B. Woodman, M. J. Mylotte, J. M. Emens, D. R. Williams, M. MacAlary, et al, «The treatment of cervical intraepithelial neoplasia by laser vaporization», *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 92, n° 4, pp. 394-8, 1985.
- [191] S. Schockaert, W. Poppe, M. Arbyn, T. Verguts y J. Verguts, «Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study», *Am J Obstet Gynecol*, vol. 113, pp. 1-5, 2008.
- [192] B. Strander, A. Andersson-Ellstrom, I. Milsom y P. Sparen, «Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade3: population-based cohort study», *Br Med J*, vol. 335, p. 1077, 2007.
- [193] J. T. Piscitelli, L. A. Bastian, A. Wilkes y D. L. Simel, «Cytologic screening after hysterectomy for benign disease», *Am J Obstet Gynecol*, vol. 173, pp. 424-30, 1995.
- [194] A. Videlefsky, N. Grossl, M. Denniston, R. Sehgal, J. M. Lane y G. Goodenough, «Routine vaginal cuff smear testing in posthysterectomy patients with benign uterine conditions: when is it indicated? », *J Am Board Fam Pract*, vol. 13, n° 4, pp. 233-8, 2000.
- [195] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram et al, «Estadísticas mundiales de cáncer 2018: estimaciones de GLOBOCAN de incidencia y mortalidad en todo el mundo para 36 cánceres en 185 países», *CA Cancer J Clin*, vol. 68, n° 394, 2018.
- [196] G. Gatta, L. Botta y M. J. Sánchez, «Pronósticos y mejora de los cánceres de cabeza y cuello diagnosticados en Europa a principios de la década de 2000: el estudio poblacional EUROCORE-5», *Eur J Cancer*, vol. 51, p. 2130, 2015.
- [197] F. Bray, J. S. Ren, E. Masuyer y J. Ferlay, «Estimaciones globales de la prevalencia del cáncer para 27 sitios en la población adulta en 2008», *Int J Cancer*, vol. 132, p. 1133, 2013.
- [198] R. Lambert, C. Sauvaget, M. de Camargo Cancela y R. Sankaranarayanan, «Epidemiología del cáncer de cavidad oral y orofaringe», *Eur J Gastroenterol Hepatol*, vol. 23, p. 633, 2011.
- [199] B. S. Ducatman, «The role of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinoma», *Arch Pathol Lab Med*, vol. 142, n° 6, pp. 715-18, 2018.
- [200] E. A. Van Dyne, S. Jane Henley, M. Saraiya, et al, «Trends in Human Papillomavirus Associated Cancer. United States, 1999-2015», *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 67, n° 33, pp. 918-924, 2018.
- [201] A. Wyss, M. Hashibe y S. C. Chuang, «Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium», *Am J Epidemiol*, vol. 178, p. 679, 2013.
- [202] M. R. Spitz, «Epidemiology and risk factors for head and neck cancer», *Semin Oncol*, vol. 21, p. 281.

- [203] E. H. Tan, D. J. Adelstein y M. L. Droughton, «Squamous cell head and neck cancer in nonsmokers», *Am J Clin Oncol*, vol. 20, p. 146, 1997.
- [204] A. B. Wyss, M. Hashibe y Y. A. Lee, «Smokeless Tobacco Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis of US Studies in the INHANCE Consortium», *Am J Epidemiol*, 2016.
- [205] S. Aldington, M. Harwood y B. Cox, «Cannabis use and cancer of the head and neck: case-control study», *Otorhinolaryngology Head Neck Surg*, vol. 138, p. 374, 2008.
- [206] W. J. Blot, J. K. McLaughlin y D. M. Winn, «Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer», *Cancer Res*, vol. 48, p. 3282, 1988.
- [207] I. Kato y A. M. Nomura, «Alcohol in the etiology of upper aerodigestive tract cancer», *Eur J Cancer B Oral Oncol*, vol. 30, p. 75, 1994.
- [208] M. Hashibe, P. Brennan y S. Benhamou, «Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium», *J Natl Cancer Inst*, vol. 99, p. 777, 2007.
- [209] N. Druesne-Pecollo, B. Tehard y Y. Mallet, «Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer», *Lancet Oncol*, vol. 10, p. 173, 2009.
- [210] E. J. Shillitoe, D. Greenspan, J. S. Greenspan y S. J. Silverman, «Five-year survival of patients with oral cancer and its association with antibody to herpes simplex virus», *Cancer*, vol. 58, p. 2256, 1986.
- [211] P. A. Larsson, S. Edström y T. Westin, «Reactivity against herpes simplex virus in patients with head and neck cancer», *Int J Cancer*, vol. 49, p. 14, 1991.
- [212] N. Rabinovics, A. Mizrachi, T. Hadar, D. Ad-El, R. Feinmesser, D. Guttman, T. Shpitzer y G. Bachar, «Cancer of the head and neck region in solid organ transplant recipients», *Head Neck*, vol. 36, n° 2, pp. 181-6, 2014.
- [213] N. Guha, S. Warnakulasuriya, J. Vlaanderen y K. Straif, «Betel quid chewing and the risk of oral and oropharyngeal cancers: a meta-analysis with implications for cancer control», *Int J Cancer*, vol. 135, p. 1433, 2014.
- [214] T. L. Vaughan, P. A. Stewart, S. Davis y D. B. Thomas, «Work in dry cleaning and the incidence of cancer of the oral cavity, larynx, and esophagus», *Occup Environ Med*, vol. 54, p. 692, 1997.
- [215] H. Becher, H. Ramroth y W. Ahrens, «Occupation, exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and laryngeal cancer risk», *Int J Cancer*, vol. 116, p. 451, 2005.
- [216] A. Dietz, H. Ramroth y T. Urban, «Exposure to cement dust, related occupational groups and laryngeal cancer risk: results of a population-based case-control study», *Int J Cancer*, vol. 108, p. 907, 2004.
- [217] N. D. Freedman, Y. Park y A. F. Subar, «Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study», *Int J Cancer*, vol. 122, p. 2330, 2008.
- [218] D. C. Farrow, T. L. Vaughan y M. Berwick, «Diet and nasopharyngeal cancer in a low-risk population», *Int J Cancer*, vol. 78, p. 675, 1998.
- [219] V. Vukovic, J. Stojanovic y A. Vecchioni, «Systematic Review and Meta-analysis of SNPs from Genome-Wide Association Studies of Head and Neck Cancer», *Otorhinolaryngology Head Neck Surg*, vol. 159, p. 615, 2018.
- [220] D. I. Kutler, B. Singh y J. Satagopan, «A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR)», *Blood*, vol. 101, p. 1249, 2003.



- [221] D. Hashim, S. Sartori y P. Brennan, «The role of oral hygiene in head and neck cancer: results from International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium», *Ann Oncol*, vol. 27, p. 1619, 2016.
- [222] E. E. Vokes, N. Agrawal y T. Y. Seiwert, «HPV-Associated Head and Neck Cancer», *J Natl Cancer Inst*, vol. 107, p. 344, 2015.
- [223] M. Taberna, M. Mena, M. A. Pavon, L. Alemany, M. L. Gillison, R. Mesia, «Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer», *Annals of Oncology*, vol. 28, pp. 2386-98, 2017.
- [224] J. Mork, K. Lie y E. Glatte, «Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck», *N Engl J Med*, vol. 345, n° 5, pp. 1125-31, 2001.
- [225] A. R. Giuliano, J. H. Lee, W. Fulp, et al, «Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study», *Lancet*, vol. 377, n° 9769, pp. 932-40, 2011.
- [226] C. R. Leemans, B. J. M. Braakhuis y R. H. Brakenhoff, «The molecular biology of head and neck cancer», *Nat Rev Cancer*, vol. 11, n° 1, pp. 9-22, 2011.
- [227] I. G. Bravo y F.-S. M., «Papillomaviruses: viral evolution, cancer and evolutionary medicine», *Evol Med Public Health*, vol. 2015, n° 1, pp. 32-51, 2015.
- [228] M. E. McLaughlin-Drubin, D. Park y K. Munger, «Tumor suppressor p16INK4A is necessary for survival of cervical carcinoma cell lines», *Proc Natl Acad Sci USA*, pp. 16175-80, 2013.
- [229] G. Pannone, V. Rodolico y A. Santoro, «Evaluation of a combined triple method to detect causative HPV in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: p16 immunohistochemistry, consensus PCR HPV-DNA, and in situ hybridization», *Infect Agent Cancer*, vol. 7, n° 1, p. 4, 2012.
- [230] M. M. Rietbergen y P. J. F. B. D. Snijders, «Molecular characterization of p16-immunopositive but HPV DNA-negative oropharyngeal carcinomas», *Int J Cancer*, vol. 134, n° 10, pp. 2366-72, 2014.
- [231] A. J. Klingelutz, S. A. Foster y J. K. McDougall, «Telomerase activation by the E6 gene-product of human papillomavirus type-16», *Nature*, vol. 380, pp. 79-82, 1996.
- [232] E. A. Van Dyne, S. J. Henley y M. Saraiya, «Trends in Human Papillomavirus-Associated Cancers - United States, 1999-2015», *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 67, p. 918, 2018.
- [233] Z. S. Zumsteg, G. Cook-Wiens y E. Yoshida, «Incidence of Oropharyngeal Cancer Among Elderly Patients in the United States», *JAMA Oncol*, vol. 2, p. 1617, 2016.
- [234] T. Carpén, A. Sjöblom y M. Lundberg, «Presenting symptoms and clinical findings in HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal cancer patients», *Acta Otorhinolaryngology*, vol. 138, p. 513, 2018.
- [235] M. L. Gillison, G. D'Souza y W. Westra, «Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers», *J Natl Cancer Inst*, vol. 100, p. 407, 2008.
- [236] A. K. Chaturvedi, E. A. Engels y R. M. Pfeiffer, «Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States», *J Clin Oncol*, vol. 29, p. 4294, 2011.
- [237] B. O'Sullivan, S. H. Huang y J. Su, «Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicenter cohort study», *Lancet Oncol*, vol. 17, p. 440, 2016.

- [238] A. K. Chaturvedi, W. F. Anderson y J. Lortet-Tieulent, «Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers», *J Clin Oncol*, vol. 31, p. 4550, 2013.
- [239] S. Tian, J. M. Switchenko y J. Jhaveri, «Survival outcomes by high-risk human papillomavirus status in no-oropharyngeal head and neck squamous cell carcinomas: A propensity-scored analysis of the National Cancer Data Base», *Cancer*, vol. 125, p. 2782, 2019.
- [240] M. Lehtinen y J. Dillner, «Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond», *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 10, nº 7, pp. 400-10, 2013.
- [241] M. Jit, M. Brisson, A. Portnoy y R. Hutubessy, «Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study», *Lancet Glob Health*, vol. 2, nº 7, pp. 406-14, 2014.
- [242] R. Herrero, W. Quint y A. Hildesheim, «Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica», *PLoS One*, vol. 8, nº 7, p. 68329, 2013.
- [243] L. A. Pinto, T. J. Kemp y B. N. Torres, «Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine induces HPV-specific antibodies in the oral cavity: results from the mid-adult male vaccine trial», *J Infect Dis*, vol. 214, nº 8, pp. 1276-83, 2016.
- [244] R. G. F. Blanco, J. Califano y B. Messing, «Transcervical ultrasonography is feasible to visualize and evaluate base of tongue cancers», *PLoS One*, vol. 9, nº 1, p. 87565, 2014.
- [245] P. E. Castle, «Teaching moment: why promising biomarkers do not always translate into clinically useful tests», *J Clin Oncol*, vol. 32, nº 4, pp. 358-59, 2014.
- [246] E. M. Rettig, A. Wentz y M. R. Posner, «Prognostic implication of persistent human papillomavirus type 16 DNA detection in oral rinses for human papillomavirus-related oropharyngeal carcinoma», *JAMA Oncol*, vol. 21205, nº 7, pp. 907-15, 2015.
- [247] M. L. Gillison, L. Alemany, P. J. Snijders, A. Chaturvedi, B. M. Steinberg, S. Schwartz y X. Castellsagué, «Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis», *Vaccine*, vol. 30, 2012.
- [248] W. R. McIlwain, A. J. Sood, S. A. Nguyen y T. A. Day, «Initial symptoms in patients with HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal cancer», *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 140, nº 5, pp. 441-7, 2014.
- [249] K. K. Ang, J. Harris, R. Wheeler, R. Weber, D. I. Rosenthal, P. F. NguyenTân, et al, «Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer», *N Engl J Med*, vol. 363, nº 1, pp. 24-35, 2010.
- [250] B. W. Peck, K. R. Dahlstrom y S. J. Gan, «Low risk of second primary malignancies among never smokers with human papillomavirus-associated index oropharyngeal cancers», *Head Neck*, vol. 35, nº 6, pp. 794-799, 2013.
- [251] L. Bruni, G. Albero, B. Serrano, M. Mena, D. Gómez, J. Muñoz, F. X. Bosch y S. de Sanjosé, «CO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Spain», 2019.
- [252] D. Delgado, J. M. Marín, J. de Diego, S. Guerra, B. González, J. L. Barrios y A. Canut, «Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in women with abnormal cervical cytology in the Basque Country, Spain», *Enferm Infecc y Microbiol Clin*, vol. 30, nº 5, pp. 230-5, 2012.
- [253] L. F. Xi, M. Schiffman, Y. Ke, J. P. Hughes, D. A. Galloway y Z. He, «Type-dependent association between risk of cervical intraepithelial neoplasia and viral load of oncogenic human papillomavirus types other than types 16 and 18», *International Journal of Cancer*, vol. 140, pp. 1747-56, 2017.

- [254] Y. Nakamura, K. Matsumoto, T. Satoh, K. Nishide, A. Nozue, K. Shimabukuro, et al, «HPV genotyping for triage of women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study», *Int J Clin Oncol*, vol. 20, pp. 974-81, 2015.
- [255] T. C. Wright Jr, M. H. Stoler, V. Parvu, K. Yanson, C. Cooper, J. Andrews, «Risk detection for high-grade cervical disease using Onclarity HPV extended genotyping in women,  $\geq 21$  years of age, with ASC-US or L-SIL cytology», *Gynecologic Oncology*, vol. 154, pp. 360-7, 2019.
- [256] M. Ramírez, T. Aureli, J. de la Fuente, D. Andia, J. J. Hernández y G. Fiol, «Vacunación frente al VPH en mujeres entre 15-55 años en España. Análisis de la cobertura vacunal en los últimos 12 años», *AEPCC*, 2020.
- [257] M. L. Gillison, T. Broutian y R. K. Pickard, «Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010», *JAMA*, vol. 307, p. 693, 2012.
- [258] A. Villa y G. J. Hanna, «Human papillomavirus and oropharyngeal cancer», *Current Problems in Cancer*, vol. 42, pp. 466-75, 2018.
- [259] I. Agalliu, S. Gapstur y Z. Chen, «Associations of Oral  $\square$ -,  $\square$ -, and  $\square$ -Human Papillomavirus Types with Risk of Incident Head and Neck Cancer», *JAMA Oncol*, 2016.
- [260] A. R. Kreimer, M. Johansson y T. Waterboer, «Evaluation of human papillomavirus antibodies and risk of subsequent head and neck cancer», *J Clin Oncol*, vol. 31, p. 2708, 2013.
- [261] G. D'Souza, N. D. Gross y S. I. Pai, «Oral human papillomavirus (HPV) infection in HPV-positive patients with oropharyngeal cancer and their partners», *J Clin Oncol*, vol. 32, p. 2408, 2014.
- [262] J. Du, A. Ahrlund-Richter, A. Nasman y T. Dalianis, «Human papilloma virus (HPV) prevalence upon HPV vaccination in Swedish youth: a review based on our findings 2008-2018, and perspectives on cancer prevention», *Archives of Gynecology and Obstetrics*, vol. 303, pp. 329-35, 2021.
- [263] E. Van Dyne, S. J. Henley y M. Saraiya, «Trends in human papillomavirus-associated cancers-United States, 1999-2015», *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep*, vol. 67, n° 33, pp. 918-24, 2018.
- [264] A. K. Chaturvedi, B. I. Graubard, T. Briutian, et al, «Effect of prophylactic human papillomavirus vaccination on oral HPV infections among young adults in the United States», *Journal of Clinical Oncology*, vol. 36, n° 3, pp. 262-67, 2018.
- [265] M. D. Wissing, A. N. Burchell, M. El-Zein, P. P. Tellier, F. Coutlée y E. L. Franco, «Vaccination of young women decreases human papillomavirus transmission in heterosexual couples: findings from the HITCH cohort study», *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 28, n° 11, pp. 1825-34, 2019.
- [266] M. I. Rodríguez-Álvarez, J. L. Gómez-Urquiza, E. I. Husein, A.-G. L. Ahmed H y J. Gómez-Salgado, «Prevalence and Risk Factors of Human Papillomavirus in Male Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis», *Int J Environ Res Public Health*, vol. 15, p. 2210, 2018.
- [267] M. E. Álvarez-Argüelles, S. Melón, M. L. Junquera, J. A. Boga, L. Villa y S. Pérez-Castro, «Human papillomavirus infection in a male population attending a sexually transmitted infection service», *PLoS One*, vol. 8, p. 54375, 2013.
- [268] H. Ali, B. Donovan, H. Wand, T. R. Read, D. G. Regan y A. E. Grulich, «Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data», *BMJ*, vol. 346, p. 2032, 2013.

- [269] D. Olsen, A. Gylling, J. Olsen, P. Richard y R. Drury, «Early decrease in anogenital warts treatment when introducing a broad quadrivalent HPV vaccination program: a study from 3 Nordic countries», *EUROGIN*, 2015.
- [270] M. Stanley, C. O'Mahony y S. Barton, «HPV vaccination. What about the boys? », *BMJ*, vol. 349, 2014.
- [271] L. McGrath, C. K. Fairley, E. F. Cleere, C. S. Bradshaw, M. Y. Chen y E. P. F. Chow, «Human papillomavirus vaccine uptake among young gay and bisexual men who have sex with men with a time-limited targeted vaccination programme through sexual health clinics in Melbourne in 2017», *Sex Transm Infect*, vol. 95, pp. 181-6, 2019.
- [272] N. Powell, S. Hibbitts y M. Evans, «Gender neutral vaccination against HPV», *BMJ*, vol. 362, p. 3837, 2018.
- [273] M. Lehtinen, I. Baussano, J. Paavonen, S. Vänskä y J. Dillner, «Eradication of human papillomavirus and elimination of HPV-related diseases - scientific basis for global public health policies», *Expert Rev Vaccines*, vol. 18, pp. 153-60, 2019.



## **ERANSKINAK**

---



## I. ERANSKINA



BILBO-BASURTU ERAKUNDE SANITARIO INTEGRATUA  
ORGANIZACIÓN SANITARIA INTEGRADA BILBAO-BASURTO

### SECRETARÍA DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (CEIC) DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO – OSI BILBAO BASURTO

#### CERTIFICA:

Que vista la documentación presentada por Dña. MARÍA SANCHEZ PASCUAL,  
Investigadora Principal del estudio titulado:

**BIOMARCADORES DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.**

**ANÁLISIS DEL MRNA DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO**

**(Código interno CEIC: 39.21 CEICHUB)**

Este CEIC considera que la realización de dicho estudio no ha conllevado  
problemas éticos, ni su realización ha vulnerado derechos y garantías de  
confidencialidad de los pacientes y se ha realizado según la legislación española  
de protección de datos.

Para que conste según proceda, lo certifico en Bilbao a 22 de febrero de 2021

  
**SECRETARÍA**  
**CEIC HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO**  
**OSI BILBAO BASURTO**  
Osakidetza  
ERAKUNDE SANITARIO INTEGRATUA  
ORGANIZACIÓN SANITARIA INTEGRADA  
BILBAO-BASURTO  
IKERKUNTZA KLINIKOKO ETIKA-BATZORDEN  
COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



## **II. ERANSKINA**

### **MODELO DE HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN QUE IMPLIQUEN LA UTILIZACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS**

(Versión 26 de octubre de 2011)

**TÍTULO DEL PROYECTO:** Biomarcadores del virus del papiloma humano. Análisis del mRNA del virus papiloma humano.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Dr. Ramón Cisterna Cancér

**Centro/Hospital:** Hospital Universitario de Basurto

**ENTIDAD FINANCIADORA:** Hospital Universitario de Basurto

#### **DESCRIPCIÓN GENERAL:**

Considerando la enfermedad o proceso que usted padece /o que puede padecer/ o que padece alguno de sus familiares, le solicitamos su consentimiento para participar en un estudio del que le informamos a continuación. Antes de decidir si quiere participar o no, le rogamos lea detenidamente este documento que incluye la información sobre este proyecto. Puede formular todas las preguntas que le surjan y solicitar cualquier aclaración sobre cualquier aspecto del mismo

#### **PROPÓSITO DEL ESTUDIO:**

El proyecto cuya información detallamos a continuación tiene como objetivo el conocimiento de los distintos factores de riesgo del virus papiloma humano para poder conocer así la relación de los mismos con las alteraciones que potencialmente pueden ocasionar. De esta manera conoceremos mejor cómo se activa el virus y cómo es capaz de producir en algunas ocasiones cáncer de cérvix o lesiones en la orofaringe.

#### **PROCEDIMIENTOS/EXPLICACIÓN DEL ESTUDIO:**

Si usted da su consentimiento le será tomada una muestra citológica similar a la que se le toma en una revisión ginecológica convencional. Una vez tomada dicha muestra, se extiende en capa líquida. De dicha capa se extrae tanto el resultado anatomopatológico convencional, como podrán hallarse las distintas cepas del virus de las que usted sea portadora.

La toma de dicha citología no supondrá para usted ni un aumento del tiempo de exploración, ni efecto secundario alguno, aunque pudieran existir pequeños efectos a nivel local similares a los de una citología convencional.

No existe contraprestación económica de ningún tipo en este proyecto, tampoco por el tiempo empleado.

#### **MUESTRAS A RECOGER**

Como parte de este proyecto y al reunir una serie de condiciones definidas en el protocolo aprobado por un Comité de Ética de la Investigación, se le va a extraer una muestra citológica exo-endocervical u orofaríngea, similar a la obtenida en una revisión rutinaria, válida tanto **para el control de su situación clínica**, como para utilizarla con fines de investigación, debido a que será extendida en capa líquida. La investigación con muestras biológicas tiene como objetivo aumentar los conocimientos sobre la patología o proceso objeto de estudio y la obtención y desarrollo de nuevas estrategias y terapias aplicables a pacientes.

Este procedimiento no entraña riesgo alguno para su salud.

### **BENEFICIO Y ATENCIÓN MÉDICA**

Es probable que no reciba ningún beneficio personal por su participación en este estudio, aunque el conocimiento de las cepas de del virus papiloma humano de las que usted es portadora pudiera implicar, en algún caso, la realización de una colposcopia para el seguimiento más adecuado de su caso. En cualquier caso, los datos recogidos en el mismo podrán derivar en un mayor conocimiento de las cepas autóctonas y de su relación con distintas alteraciones, que mejoren, en un futuro, su manejo clínico en el global de la población.

Su participación en este estudio es **completamente voluntaria**: Si usted decide no participar **recibirá todos los cuidados médicos que pudiera necesitar** y su relación con los equipos médicos que le atiendan no se verá afectada.

### **TRATAMIENTO DE LOS DATOS Y CONFIDENCIALIDAD**

Se solicita su consentimiento para la utilización de sus datos y su muestra para el desarrollo de este proyecto de investigación. Tanto los datos personales (edad, sexo, raza), como los datos de salud o la muestra para investigación, se recogerán empleando un procedimiento de codificación. Sólo EL INVESTIGADOR Y/O MEDICO RESPONSABLE podrá relacionar estos datos con Vd, siendo responsable de custodiar el documento de consentimiento. Sólo a él le corresponde garantizar el cumplimiento de su voluntad en relación al uso de la muestra biológica que vd. cede para investigación.

La información será procesada durante el análisis de los datos obtenidos y aparecerá en los informes y/o memorias del Proyecto, aunque en ningún caso será posible identificarle, asegurando en todo momento el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. En observancia a esta ley le informamos que los datos de carácter personal recogidos en este estudio pasarán a formar parte de un fichero automatizado que reúne las medidas de seguridad de nivel alto. Asimismo, los resultados de esta investigación podrán publicarse en revistas científicas o presentarse en sesiones clínicas, pero siempre garantizando el completo anonimato. El Hospital Universitario de Basurto y el Hospital Universitario de Cruces garantizan que en ningún caso saldrá de los centros dato alguno que le identifique personalmente.

Se garantiza también el cumplimiento de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, que garantiza el respeto a la calidad de los proyectos de investigación biomédica y el respeto a la dignidad de las personas durante su consecución.

### **REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

Puede revocar en cualquier momento su participación sin necesidad de dar explicaciones, sin que ello represente para usted ningún inconveniente y sin perder el derecho a recibir la atención médica necesaria para su estado de salud. No se procederá a recoger nuevos datos después del abandono del estudio. Si usted decidiera retirarse en cualquier momento del estudio o no desea participar en el mismo la relación con su médico NO se verá alterada en modo alguno.

Los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición puede ejercitarlos ante el Dr./Investigador/Clínico que le informa el Dr. Daniel Andía Ortiz cuyo lugar de trabajo es el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Basurto o el Dr. Aitor Zabala Lopez de Maturana, del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario de Basurto.

### **DESTINO DE LA MUESTRA TRAS SU UTILIZACIÓN EN ESTE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

Durante la realización del estudio, la muestra que le ha sido recogida será tramitada por los cauces habituales y manejada por los servicios de Ginecología, Otorrinolaringología y Microbiología.

La información relevante para su salud **será reflejada en su historia clínica**, para el manejo habitual de los distintos diagnósticos, siguiendo para ello los protocolos pertinentes, aprobados tanto por el servicio de Ginecología como por el de Otorrinolaringología.

Una vez finalizada la investigación, la muestra sobrante será destruida.

**CONSENTIMIENTO PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**Investigador/Responsable clínico:**

- **Dr. Daniel Andia Ortiz, Hospital Universitario de Basurto; Servicio de Ginecología**
- **Dr. Aitor Zabala Lopez de Maturana, Hospital Universitario de Basurto; Servicio de Otorrinolaringología**

**TÍTULO DEL PROYECTO: Biomarcadores del virus del papiloma humano. Análisis del mRNA del virus papiloma humano.**

Yo..... con DNI..... declaro que he leído la Hoja de Información al paciente, de la que se me ha entregado una copia. Se me han explicado las características del estudio, así como los posibles beneficios y riesgos que puedo esperar, los derechos que puedo ejercitar, y las previsiones sobre el tratamiento de datos y muestras. He recibido suficiente información sobre el estudio.

Sé que se mantendrá en secreto mi identidad y que se identificarán mis muestras con un sistema de codificación. Soy libre de revocar mi consentimiento en cualquier momento y por cualquier motivo, sin tener que dar explicación y sin que repercuta negativamente sobre cualquier tratamiento médico presente o futuro.

Yo doy mi consentimiento para que se utilicen mis muestras y los datos asociados como parte de este proyecto de investigación. Consiento en participar voluntariamente.

Por la presente afirmo haber sido advertido sobre la posibilidad de recibir información relativa a mi salud derivada de los análisis genéticos (cuando se realicen) que se realicen sobre mi muestra biológica.

Yo solicito información

Yo no quiero recibir información

una vez finalizada la investigación sobre los resultados del estudio.

Si hubiera excedente de la muestra, afirmo haber sido advertido de que será destruida al finalizar el proyecto de investigación.

Fecha ..... Firma del paciente .....

Fecha :..... Firma representante legal (si procede).....

Nombre representante legal:

Relación con el paciente:

Constato que he explicado las características del proyecto de investigación y las condiciones de conservación que se aplicarán a la muestra y a los datos conservados.

Nombre del Investigador o la persona designada para proporcionar la información:

Fecha .....

Firma .....

### III. ERANSKINA

## HOJA DE RECOGIDA DE DATOS. GINECOLOGÍA

*ESTUDIO "Biomarcadores del virus del papiloma humano (VPH). Análisis del mRNA del VPH. Estudio en pacientes con alteraciones cervicales o vaginales por VPH. Análisis de muestra orofaríngea"*

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes enviadas a la consulta de patología cervical por alteración en el test de cribado

**Datos identificativos:** Nombre, apellidos, edad, nº de historia clínica

#### Motivo de consulta

- 1.- VPH (+) persistente
- 2.- VPH-16/ VPH-18
- 3.- ASC-US. VPH-AR (+)
- 4.- GAC
- 5.- LSIL
- 6.- HSIL
- 7.- ASC-H
- 8.- Sospecha de carcinoma

#### Fumadora actual

- NO  
Sí (nº de cigarrillos día promedio)

#### Vacunada VPH

- NO  
Sí

#### Hijos

- NO  
Sí

#### Pareja estable

- NO  
Sí

#### Relaciones orales

- NO  
Sí

#### Método anticonceptivo

- 1.- No RS actuales
- 2.- Menopausia (no protección)
- 3.- Ninguno (en edad fértil)
- 4.- Preservativo
- 5.- Hormonal
- 6.- DIU
- 7.- Definitivo