

İnsan Papillomavirus Aşıları ile Servikal Kanserden Korunma

Prevention of Cervical Cancer with Human Papillomavirus Vaccines

Derya Alabaz, Necmi Aksaray

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Servikal kanser ile İnsan papillomavirus (HPV) arasındaki özgün ilişkinin tanımlanması, bu virus ile ilgili koruyucu önlemlerin alınmasına ışık tutmuştur. Dünya çapında serviks kanserinin %70'inden fazlasından sorumlu HPV tiplerinden 16 ve 18, ile genital siğil vakalarının çoğunluğundan sorumlu HPV tip 6 ve 11'ye yönelik onay almış aşılardan, HPV ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltacaktır. Ancak aşının önleyiciliğinin yüksek olmasına karşın, servikal kansere yönelik tarama programlarının mutlaka devam ettirilmelidir. Maliyeti yüksek olup, aşının rutin olarak yapılabilmesi için sağlık örgütlerinin kaynaklarını harekete geçirmeleri gereklidir. (*Çocuk Enf Derg* 2007; 1: 147-50)

Anahtar kelimeler: Servikal kanser, insan papillomavirusu, HPV, aşılardan

Summary

With the understanding of the unique definition between cervical cancer and Human papillomavirus (HPV) efforts have paved the way for prevention of this virus. The vaccines targeting HPV types 16 and 18, responsible 70% of all cervical cancers worldwide, and HPV types 6 and 11, responsible for the great majority of genital wart cases, will reduce rates of morbidity and mortality. Although the high efficacy of the vaccine in preventing cervical cancer, the screening programmes for cervical cancer must continue. Because of the high cost of the vaccine, the health-care organizations must go into action for universal administration of HPV vaccine. (*J Pediatr Inf* 2007; 1: 147-50)

Key words: Cervical cancer, Human papillomavirus, HPV, vaccines

Tüm dünyada serviks kanseri, meme kanserinden sonra 35 yaşının altındaki kadınlar arasında görülen en yaygın ikinci malign hastalıktır. 2002 yılı içinde yaklaşık 493.000 yeni olgu dünyada saptanmıştır. Bunların büyük çoğunluğu (%90) kalkınmakta olan ülkelerde olmak üzere, 250.000'den fazla kadın serviks kanserinden hayatını kaybetmiştir (1,2). Türkiye'ye ait geniş bir veri tabanımız olmamasına rağmen IARC Globocan kaynağına göre 2002 yılında Türkiye'de kadınlarda görülen 27.755 kanser olgusunun 1.364 tanesi (%4.9) serviks kanseridir (1). Ancak her yıl görülen yeni vaka sayısının 1.500-2.500 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bu önümüzdeki 10 yılda önlem alınmazsa 15 bin kadının bu hastalığa yakalanacağı anlamına geliyor. Aynı kaynağa göre 2002 yılında kanser nedeniyle ölen 17.768 kadından 725 tane-

sinin (%4.1) ölüm nedeni serviks kanseridir. Bu değerlerle serviks kanseri Türkiye'de kadınlardaki kanserlerde hem insidans olarak hem de ölüm nedenleri arasında 8. sırada gelmektedir.

İnsan papillomavirusu (Human papillomavirus, HPV) ile oluşan persistan enfeksiyonlar sonrasında serviks kanseri gelişme riski, kanser epidemiyolojisinde şimdiye kadar belirlenmiş olan en güçlü nedensel ilişkidir. Dünya çapında yapılan klinik çalışmalarda, serviks kanseri olgularının neredeyse tümünün (%99.7) HPV'nin onkojen tiplerinden kaynaklandığı gösterilmiştir (3,4).

Human papillomavirusu, zarfsız, kapsüllü, çift zincirli bir DNA virusudur. Viral genomda, erken (E1-E8) ve geç (L1-L2) proteinleri kodlayan bölgeler bulunur. E6 ve E7 proteinlerinin ekspresyonu, servikal karsinogenezden sorumludur. E7 proteini,

kontROLSÜZ hücre proliferasyonuna yol açar. E6 proteini ise P53 gen protein ürünlerine bağlanarak bu ürünlerin yıkıma uğramasına neden olarak DNA tamir fonksiyonunun bozulmasına ve hücrelerin kontrollü apoptozisinin engellenmesine katkıda bulunur. Bunun sonucu hücre artık sonraki hasarları engelleyemez ve genomik olarak kararsız bir duruma girerek ek mutasyonlara duyarlı hale gelir (5).

Tanımlanmış 100'e yakın HPV tiplerinden 35'i genital enfeksiyona neden olur. Bunlardan 15 tanesi ise onkojeniktir. HPV 6 ve 11 tipleri, genital siğil vakalarının çoğunluğundan sorumludur. Onkojenik HPV tipleri, servikal kanser, CIN (servikal intraepitelyal neoplazi) ve preinvasiv lezyonlar açısından risk taşırlar. Dünya çapında serviks kanserinin %70'inden fazlasından HPV 16 (%50-60) ve HPV 18 (%10-12) tipleri sorumluyken; üçüncü ve dördüncü sırada etken olarak HPV'nin 45 ve 31 tipleri gelmektedir (4,6).

İnsan papillomavirus, cinsel yolla kolayca bulaşabilen en yaygın enfeksiyonlardan biridir. Bulaşması için cinsel ilişkide penetrasyon şart değildir, genital bölgede cilt teması dahi bulaşma için yeterlidir (7). Kondom, HPV bulaşından koruyabilir ancak korunmada tam etkin olamayabilir.

Tüm dünyada cinsel yönden aktif kadın ve erkeklerin %50'sinden fazlası yaşamlarının bir döneminde HPV ile enfekte olur. Tüm dünyada yaklaşık 20 milyon kişinin HPV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. HPV enfeksiyonu insidansı, 15 ve 25 yaşları arasındaki kadınlarda en yüksek düzeye ulaşır. Daha sonra yaşla birlikte azalır ve 40 yaşından sonra platoya ulaşır. HPV ile enfekte olan kadınların %90'ında, enfeksiyon sıklıkla kendi kendini sınırlar. Virus ile enfekte oluşlarını takip eden iki yıl içerisinde seronegatif hale gelirler. Buna karşın geriye kalan enfekte kadınların servikal epitelinde yıllar içinde devam edecek değişim sonucunda servikal prekanseröz veya kanseröz lezyonlar gelişir. Yani serviks kanserinin gelişmesinde en önemli nokta, onkojenik HPV ile uzun süreli enfekte olunmasıdır. Genital siğiller (condyloma accumulate) hem kadında hem de erkekte genital bölgede HPV enfeksiyonu sonucu gelişen karni bahar görünümünde, bazen tek bir bölgede, bazen birkaç bölgede, bazen toplu iğne başı kadar ufak, bazen de 5 cm çapına (ender durumlarda 15-20 cm çaplı olabilir) erişebilen ağrısız kitlelerdir. Genelde benign lezyonlar olmalarına karşın kanser gelişme yönünden risk oluşturmaktadırlar.

Serviks kanseri kişileri başka kanserlere göre genellikle daha genç yaşlarda etkilemektedir. 25-30 yaşlarından sonra belirgin pik yapar ve 45-50 yaşlarından sonra platoya ulaşır (6). Skuamöz kolumnar hücre bileşkesinde geçiş alanının daha dışa açık olması nedeniyle kadınlar adolesan çağındayken HPV'ye karşı özellikle savunmasızdır. Erişkin serviksi ise, kolumnar epitelden oluşan ektopinin daha küçük bir alanı kaplamasından dolayı, HPV'ye daha dayanıklıdır (8). Aynı zamanda, onkojenik HPV tiplerinin anal, penil, skrotal, vulvar, vajinal ve bazı baş ve boyun kanserlerini de artırdığına dair kanıtlar çoğalmaktadır (9).

Tedavi edilmeden bırakılan invazif serviks kanseri neredeyse her zaman öldürücüdür. İyi organize edilmiş tarama-korunma tetkikleri [Papanicolau (Pap) smear gibi] ve er-

ken tedavi programları, serviks kanserinin insidansı ve mortalite oranını azaltmıştır. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI-National Cancer Institute) tarafından 1973-1995 yılları arasında yapılan bir araştırma, tarama programları sayesinde serviks kanseri insidansında %43, serviks kanserine bağlı ölümlerde % 46 azalma olduğunu göstermiştir. Fakat bu programların yüksek maliyetli olması, düşük geliri çevrelerde uygulanma zorluğu oluşturmakta ve bu bölgelerde serviks kanseri sıklığında farklılıklar gözlenmemiştir. Bu da, yeni serviks kanseri olgularının, özellikle %80'nin gelişmekte olan ülkelerde, ortaya çıkmaya devam etmesini önleyemeyecek gibi görünmektedir.

Günümüzde HPV enfeksiyonu için verilen tedavilerin, oluşan genital siğillerin görüntüsünü ve neden olduğu rahatsızlığı azaltabilmesine karşın virus eliminasyonu, tam şifa ve servikal kansere ilerlemesini önlemede yetersiz kalmaktadır. Enfeksiyon tedavisinin yetersizliği gözönünde bulundurulduğunda, servikal kanserden primer korunma ancak onkojenik HPV tipleri ile genital enfeksiyonun gelişmesinin önlenmesiyle mümkün olabilir.

AŞI ÇALIŞMALARI

Human papillomavirus ile serviks kanseri arasındaki bağlantının kuvveti, aşı çalışmaları yapılmasını teşvik etmiştir. Aşilar, profilaktik (enfeksiyonun başlamasını önlemek) ve terapötik (mevcut enfeksiyonu tedavi etmek) etkinlikler gözetilerek hazırlanmıştır;

Terapötik aşilar: HPV'nin E1, E2, E6 ve E7 gen proteinlerine karşı geliştirilmiş aşılardır. Primer hedefin, enfeksiyonun tedavisine karşın ikincil olarak E6 ve E7 onkojenik gen proteinlerine karşı geliştirilmiş olmalarından dolayı karsinogenezis profilaksisini de uzun vadede sağlanması hedeflenmektedir.

Profilaktik aşilar: Aşilar, viral kılıfın ana bölümü olan L1 kapsid geni içermektedir. L1 kapsid genini içeren Bucalovirus, rekombinan teknolojisi ile enfekte edilmiş böcek ya da maya hücrelerinden yüksek oranda saflaştırılmış virus benzeri partiküllerine (virus like particles, VLP) dönüştürülür. VLP, kendiliğinden enfeksiyöz olmayan, DNA'sız, fakat saldırgan tip viriona benzeyen, konak hücre yüzeyine yapışabilen ve immünojenik bir cevap ortaya çıkaran VLP'lere dönüşür. Serviks sekresyonunda nötralizan antikor miktarını artırarak, virusun hücreye bağlanmasını immunolojik olarak önlemektedirler. Bunlarla elde edilen bağışıklık oldukça özgün ve uzun süreli olabilmektedir.

İlk aşı çalışmaları 1993 yılından sonra başlamıştır. Aşının etkinliğini araştıran Faz I ve Faz II araştırmaları, HPV aşılarının yüksek oranda immünojenik, enfeksiyonunun azaltılmasında etkin ve minimal yan etkilerle iyi tolere edildiğini göstermiştir (10-13). Aşı sonrası antikor titreleri, doğal HPV enfeksiyonu sonrası oluşan titrelerle karşılaştırıldığında bu oran yaklaşık 40 katından fazla arttığı görülmektedir (14). Koutsky'nin monovalan HPV 16 aşısı ile yaptığı çalışmada, HPV ile enfekte yeni olguların (41 persistan enfeksiyon ve 9 CIN 1/ 2) tamamının plasebo grubunda (n=765) ortaya çı-

karken, aşının üç dozu uygulanan grupta (n=768) hiçbir yeni olgunun ortaya çıkmadığı gözlemlenmiştir (11). Randomize, çift-kör, placebo-kontrollü Faz II araştırmalarından, Harper'in çalışmasında (15), bivalan HPV (tip 16/18) aşısının, persistan enfeksiyon gelişimini %100 ve sitolojik anormallik gelişimini %93 engellediği görülürken, Villa ve ark. (13) kuadrivalan HPV (tip 6/11/16/18) aşısı ile yaptıkları çalışmada, tam doz bağışıklamadan sonra 30 aylık izlem sonrasında yeni enfeksiyon gelişiminin %90 oranında azaldığını tespit ederek bu bulguları teyit etmiştir.

Faz III çalışmalarından, FUTURE I çalışmasında (çok merkezli çok uluslu), aşı etkinliği araştırılmıştır. Önceden PAP smear negatif ve 5'den az partneri olan 5455 olguda 3 doz aşı uygulanması sonrasında 7. ayda serokonversiyon oranı %99.4 ve HPV 6/11/16/18'e bağlı genital siğil, CIN ve kanser önlenmesinde aşı etkinliği %100 bulunmuştur (16). FUTURE II çalışması, yaşları 15-26 arasında olan yaklaşık 12000 olguda gerçekleştirilen yaklaşık 3 yıllık takipten sonra aşı etkinliğinin %98 bulunması ile bu bulguları desteklemiştir (17). Çok yakın bir zamanda Lancet dergisinde yayınlanan FUTURE II Çalışma Grubu'nun, plasebo-kontrollü randomize 4 çalışmaya ait verilerin kombine analiz raporu, HPV aşısının CIN 2/3 ve servikal adenokarsinoma in-situ lezyonlarının gelişmesini önlemede yüksek etkinliğe sahip olduğunu teyit etmektedir (18).

Bugün için aşı sonrası koruyuculuk süresi ile ilgili net bilgiler halen mevcut olmamakla birlikte, antikor kinetik çalışmalarıyla 3 doz bağışıklamanın koruyucu etkilerinin 10 yıl devam ettiği hesaplanmıştır. Harper ve ark., Kuzey Amerika (Kanada ve ABD) ile Brezilya'da 28 merkezde yapılan çalışmalarında, 3 dozlu tam bağışıklama yapılan 393 kadında seropozitifliğin %98'den fazlasının uzun süreli izlem sonunda korunduğu gösterilmiştir. Bu çalışma, bağışıklamanın hem yeni enfeksiyonlara karşı, hem de en az 6-12 ay süreli persistan enfeksiyonlara karşı en az 4,5 yıl boyunca yüksek düzeylerde, kalıcı antikorlar oluşumunu indüklediğini teyit etmektedir (19). Üç doz bittikten sonra ne kadar süreyle bağışıklık sağlayacağı şimdilik bilinmemesine rağmen 5 yıl sonra tekrarlanması gerekebileceği iddia edilmektedir. Ayrıca kuadrivalan HPV aşısının HPV tip 6/11/16/18 ile oluşan vulvar ve vajinal intraepitelyal neoplazilerin önlenmesinde yaklaşık %100 etkili olduğu bulunmuştur (16, 20). HPV 45 ile HPV 31 tiplerine karşı çapraz korunma yönünde bulgularda bu çalışmada elde edilmiştir. Çapraz korunma sağlama tezi, daha fazla HPV tipi içeren aşılardan, daha yüksek oranda serviks kanserinden koruyabileceğini düşündürmektedir.

Bağışıklamada birincil hedef, cinsel etkinliği daha başlamamış kızlar olmasına karşın, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) aşının 9-26 yaşları arasındaki kadınlara öncelikle kullanılmasını onaylamıştır. Yürütülen çalışmalarda, ilk cinsel aktivite zamanı civarında daha enfekte olmamış tüm kadınların tamamının bağışıklanması durumunda, bu virüs tiplerine bağlı servikal kanser olgularının en az %90'ı ve tüm serviks kanseri olgularının yaklaşık %70'i önlenilebilecekken, kadınların 24 yaş ve sonrasında aşılınması halinde ise kanser riskinde azalma ancak %35 oranında ola-

cağı belirlenmiştir. Bu durum, aşının daha önceden edinilmiş enfeksiyonlara etkisinin daha az olması ile açıklanabilir. Bu bakımdan, aşı etkinliği için ideal olan yaklaşım, aşı serisinin cinsel yaşam başlamadan, yani kişinin HPV virusu ile karşılaşmadan önce tamamlanması olmalıdır. Buna karşın son yıllarda HPV'nin önlenmesi konusunda çalışan bir grup ise, cinsel olarak aktif 25 yaşından büyük herhangi bir kadının da aşıdan yarar görebileceğini, aşırı güvenle kullanabileceğini ve aşılama için fırsat verilmesi gerektiğini savunmaktadır. Bu düşünceye göre cinsel yaşamın başlamış olması aşı için kontrendikasyon teşkil etmemektedir (21).

HPV enfeksiyonunun prevalansı, cinsel olarak aktif erkeklerde yüksektir. Erkeklerde gelişebilecek siğiller ve penis kanserinin önlenmesinde HPV aşısının kullanımı gündeme gelmektedir, ancak erkek çocuklarının HPV'ye karşı aşılmasının etkinliği halen araştırılmaktadır (22). Ergen erkeklerin HPV'ye karşı bağışıklanmasının servikal kanser gelişme oranında azalmaya etkisinin, ergen kızların aşılınmasıyla ulaşılacak oranının altında kalacağını ve maliyet-etkinlik oranının yüksek olacağını düşündüren araştırmalar mevcuttur (23).

Günümüzde bazı ülkelerde HPV'nin neden olduğu servikal kanserlerin önlenmesi için kullanıma sunulan lisans almış iki farklı HPV aşısı bulunmaktadır.

1. Kuadrivalan HPV 16/18/6/11 VLP rekombinant aşı (Merck SD-GARDASIL®; 0.5 ml):

Eylül 2006'da, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesinden (FDA) pazarlama ruhsatı verilmiş olup, bu ülkede rutin aşı takvimine konulmuştur. Ayrıca İsviçre, Avusturya, Almanya, İtalya, Fransa, Norveç, Lüksemburg ve Belçika gibi dünya çapında 49 ülkede ruhsat almıştır. Ülkemizde Ocak 2007 tarihinden itibaren kullanım için lisans almış bulunmaktadır. Bu aşı, en sık servikal kanserle ilişkili olduğu düşünülen HPV 16 ve 18 tiplerine karşı geliştirilmiştir. Servikal kanserler ile prekanseröz lezyonlar haricinde en sık dış genital siğilleri yapan HPV 6 ve 11 tiplerini de içermekte ve bunları önlemektedir. HPV Tip 6, 11, 16 ve 18 VLP L1'nin herbirinden 20µg, 40µg, 40µg ve 20µg içermektedir. Üç doz şeklinde, intramüsküler olarak 0., 2. ve 6. aylarda uygulanması önerilmektedir. İçerdiği yardımcı maddeler, amorf alüminyum hidroksifosfat sülfat adjuvanı, sodyum klorür, L-Histidin, polisorbitat 80, sodyum borat ve enjeksiyonluk sudur.

2. Bivalan HPV 16/18 VLP AS04 aşısı (GlaxoSmithKline-CERVARİXTM;0.5 ml):

Avrupa Birliği İlaç Ruhsat Dairesi'nden (EMA) lisans onayı almıştır. Ülkemizde 2007 yılı sonunda ruhsat alması beklenmektedir. HPV 16 ve HPV 18 VLP L1'nin her birinden 20 µg bulunur, ayrıca alüminyum hidroksid ile 3-deağillanmış monofosfor lipid A (AS04) adjuvanını içerir. İnamüsküler olarak üç doz, 0., 1. ve 6. aylarda uygulanması önerilmektedir.

HPV VLP aşılı iyi tolere edilmektedir. Yaklaşık 26.000 kadında ciddi sistemik yan etkinin görülmediği uygulamalarda, ortaya çıkan yan etkiler daha ziyade enjeksiyon bölgesinde görülen lokal yan etkiler şeklindedir (17,18). Ancak ha-

len aşının ciddi izlemlerinin devam etmesi gerekmektedir. Uygulama sonrasında içerdiği maddelerden herhangi birine karşı alerji gelişmesi halinde kullanılmamalıdır. İmmün yetmezliği olan, hafif akut bir hastalığı (ışhal veya üst solunum yolu enfeksiyonu gibi) olan ve emziren bayanlar aşılanabilir. Hamileye uygulandığında aşının doğmamış bebek için zararlı olup olmadığı bilinmemektedir, bu nedenle kontrendike kabul edilmelidir. Deneyimlere göre, HPV aşısının, 9 yaşında yapılması önerilen meningokok konjuge aşısı ve tetanoz-difteri-asellüler boğmaca aşısıyla birlikte yapılmasında herhangi bir sakınca gözlemlenmemiştir (21,22). Ancak aşı diğer aşılardan veya solüsyonlar ile aynı enjektör içerisinde karıştırılmamalıdır. 2-8°C arası sıcaklıklarda (buzdolabında) saklanması, dondurulmamalı ve ışıktan korunmalıdır.

Aşının maliyeti, diğer koruyucu aşılardan karşılaştırıldığında pahalıdır. Tek doz fiyatı şu anda 237YTL olan aşının, bir kişiye salt aşı maliyeti 711 YTL'dir. Türkiye'de 10 milyonu aşan kız çocuğu nüfus gruplarına uygulanmasının maliyeti milyarlarca YTL olacaktır. Maliyet-yarar dengesi göz önüne alındığında HPV aşılarının Türkiye'de bu aşamada zorunlu aşı takvimine alınması imkansız görünmektedir.

2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü liderliğinde toplanan Dünya Sağlık Asamblesi serviks kanserlerinin önlenmesini, üreme sağlığı açısından en önemli 5 konudan biri olarak seçmiştir. Aşının uygulanması önleyici olabilir ancak servikal kanser taramasının veya PAP-smear uygulamasının yerini almaz ve bu taramaların yine düzenli olarak yapılması gerekir.

Aşının servikal kanseri ortadan kaldırma veya servikal kanseri nadir bir hastalık haline getirme gücünde olduğu görünmektedir, bu nedenle olabildiği kadar çok kadının aşıya olası erişimini sağlamak son derece önemlidir. Dünyada HPV aşısının rutin olarak yapılmasında bazı zorluklar vardır. Bu aşı adölesana uygulanacağı için rutin çocukluk çağı bağışıklama takviminde yer alamaz. Aşının henüz rutin aşılama şemasına girmesi yüksek maliyette olduğundan serviks kanserin daha sıklıkla öldürücü olduğu fakir ülkelerde UNICEF ve başka vakıflardan destek sağlanması gereklidir. Ayrıca 9-25 yaş arası genç kızlarına hizmet veren üreme sağlığı veya aile planlaması servislerinin çoğu ülkede bulunmaması aşının bu gibi yerlerde yapılma olanağını yok etmektedir. Bunların yanında ailelerin ve toplumun aşının önemini algılamaları gereklidir. Özellikle tutucu toplumlarda cinsel yolla bulaşan bir hastalığa karşı aşılama kızların daha serbest davranacağı gibi kaygılar, aşının kabul edilebilirliğine bir engel oluşturmaktadır.

HPV aşılı, tüm dünya ülkelerinde, düzenlemeler ile ilgili değerlendirme sürecindedir. İlk cinsel aktivite zamanı civarında, başlangıçta kızları hedef almakta olan ve gelecekte erkeklere de yayılabilecek olan bu aşılardan, toplumların geleneksel olarak erişilmesi güç olan bir segmenti olan genç adölesanlara ulaşmak için eşsiz bir fırsat sunmaktadır. Hem ulusal, hem de uluslararası sağlık sistemlerini güçlendirmek ve HPV aşılarını satın almak için kaynakları harekete geçirmek ve tüm toplumu aşı hakkında bilgilendirmek gerekir.

Kaynaklar

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics. 2002. CA-A Cancer J Clinicians 2005; 55:74-108.
2. Waggoner SE. Cervical cancer. Lancet 2003;361:2217-25.
3. World Health Organization. Initiative for Vaccine Research. Human papillomavirus. Daha fazla bilgi için: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/viral_cancers/en/print.html. Accessed March 21,2006
4. Munoz N, Bosch FX, Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus type associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003;348:518-27.
5. Shah KV. Papillomaviruses and Polyomaviruses. In: Cohen J, Powderly WG (eds), Infectious Diseases. 2nd edition. Edingburgh: Mosby. 2004;8: p. 2041-7.
6. Bosch FX, De Sanjose S. Human papillomavirus and cervical cancer burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr 2003;31:3-13.
7. Kjaer SK, Chackerian B, Van Den Brule AJC, et al. Evidence from a human papillomavirus is sexually transmitted: Evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001;10:101-6.
8. Mahn JA, Hillard PA. Human papillomavirus and cervical cytology in adolescents. Adolesc Med Clin 2004;15:301-21.
9. Hernandez BY, McDuffie M, Zhu X, et al. Anal human papillomavirus infection in women and its relationship with cervical cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:2550-6.
10. Poland GA, Jacobson RM, Koutsky LA et al. Immunogenicity and reactogenicity of a novel vaccine for human papillomavirus 16: a 2 year randomized controlled clinical trial. Mayo Clin Proc 2005;80:601-10.
11. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 2002;347:1645-51.
12. Brown Dr, Fife KH, Wheeler CM, et al. Early assessment of the efficacy of a human papillomavirus type 16 L1 virus-like particle vaccine. Vaccine 2004;22:2936-42.
13. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16 and 18) L1 virus-like particle in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre Phase II efficacy trial. Lancet Oncol. 2005;6:271-278.
14. Harro CD, Pang YS, Roden RB, et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. J Natl Cancer Inst. 2001;93:284-92.
15. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. Lancet 2004;364:1757-65.
16. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Eng J Med 2007;356:1928-43.
17. The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against Human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 2007;356:1915-27.
18. The Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. Lancet 2007;369:1693-702.
19. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus type 16 and 18; follow-up from a randomized controlled trial. Lancet 2006;367:1247-55
20. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6,11,16 and 18) L1 virus-like particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomized clinical trials. Lancet 2007;369:1693-702
21. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux Jr EJ, et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. Pediatr Infect Dis J 2006;25:S65-S81.
22. BlockSI, Nolan T, Sattler C, et al. Comparison of the immunogenicity and reactivity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. Pediatrics 2006;118:2135-2145.
23. Dunne Ef, Nielson CM, Stone KM, et al. Prevalence of HPV infection among men: a systemic review of the literature. J Infect Dis 2006;194:1044-57.