

Genital HPV enfeksiyonu ve koruyucu HPV aşıları

Genital HPV infection and prophylactic HPV vaccines

Macit Arvas, Altay Gezer, Onur Güralp

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Human Papillomavirus (HPV) enfeksiyonunun, bazı yardımcı etmenlerin de etkisiyle serviks kanserine yol açtığı günümüzde kabul görmektedir. Bunun yanısıra, genital enfeksiyonlar arasında da HPV'nin rolü giderek artmaktadır. Koruyucu HPV aşıları, serviks salgısında nötralizan antikor miktarını artırarak, virüsün buradan içeri girmesini immünolojik olarak önlemektedir. Bu aşılar ile, servikal preinvazif lezyonlar ve servikal kanser gelişimini önlemek amaçlanmaktadır. Bu konu ile ilgili çalışmaların ortak sonuçları, HPV VLP aşılarının iyi tolere edildiği ve yüksek oranda immünojenik olduğu, yüksek antikor seviyelerine sebep oldukları, dirençli HPV enfeksiyonu ve HPV-ilişkili klinik hastalığın azaltılmasında etkili oldukları yönündedir. Servikal kanserden korunmada, aşılanmanın en azından bugünkü uygulamalardan daha başarılı olacağı öngörülmektedir. (*Türk Ped Arş 2008; 43: 1-8*)

Anahtar kelimeler: Enfeksiyon, HPV, serviks kanseri

Summary

Human Papillomavirus (HPV) infection is accepted as the cause of cervical cancer. Besides, HPV infection is a growing health problem. Prophylactic HPV vaccines immunologically block the virus by increasing the neutralizing antibodies in cervical secretions. These vaccines aim to stop the development of cervical preinvasive lesions and cervical cancer. The prospective studies proved that these vaccines were well tolerated; highly immunogenic, resulting in high antibody titers, decreasing persistent HPV infections and HPV related cervical disease. It can be postulated that vaccination against HPV will be superior to current protection strategies. (*Turk Arch Ped 2008; 43: 1-8*)

Key words: Cervical cancer, HPV, infection

Giriş

Serviks kanseri kadın kanserleri içerisinde ikinci sıklıkta görülür. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 2006 yılında tüm dünyada 510 000 yeni serviks kanseri olgusu tanı almış ve 288 000 olgu da serviks kanserinden ölmüştür (1). Serviks kanseri geri kalmış ülkelerde görülen bir sağlık sorunudur. Amerikan Kanser Derneği verilerine göre ABD'de 2006 yılında 9 710 yeni serviks kanseri olgusu tanı almış ve serviks kanserinden 3 700 olgu ölmüştür (2). Türkiye'de 2002 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından sekiz ilde yapılan kanser araştırma çalışmasında saptanan ortalama serviks kanseri sıklığı 100 000'de 3,96'dır.

Human Papillomavirus (HPV) enfeksiyonunun, bazı yardımcı etmenlerin de etkisiyle serviks kanserine yol açtığı günümüzde kabul görmektedir. Serviks kanserlerinin %99,7'si HPV DNA'sı içerir (3). Bilimsel yayınlar, HPV varlığının serviks-te kanser gelişimi için "gerekli" olduğunu vurgularken, "yeterli" olmadığı konusunda birleşmektedir (3-5). Öyle ki HPV Tip

16 enfeksiyonu oluştuğunda serviks kanseri gelişimi için risk oranları artışı (Odds ratio-OR) 434 kat olarak hesaplanmaktadır. HPV Tip 18 için risk oranları artışı (OR) 248 kattır.

Genital enfeksiyonlar arasında da HPV'nin rolü giderek artmaktadır. HPV, ABD'de cinsel ilişki ile bulaşan hastalıklar arasında en sık görülenidir. ABD'de toplumun yaklaşık %15'inin HPV ile enfekte olduğu ileri sürülmekte ve virüsün yaşam boyu bulaşma oranı %75 olarak bildirilmektedir (6). Bunun yanısıra ABD'de 1966 ile 1987 arasında, genital siğil nedeniyle doktora başvuran olguların sayısı her yıl artarak yıllık ortalama 70 000'den 360 000'e çıkmıştır (7). Bu da HPV ile ilişkili olarak kanserden başka ikinci önemli bir konuyu gündeme getirmektedir.

Viroloji

HPV 72 kapsomerden oluşan zarfsız bir DNA virüsüdür. Deri ve mukozalarda tespit edilen bu virüsün 200'den fazla tipi vardır ve bunların %40'ı anogenital epitelde görülür (8).

Bunlar servikal kanser örneklerinde belirlenme oranlarına göre serviks kanseri gelişimi için yüksek riskli (HR) ve düşük riskli olarak (LR) olarak sınıflandırılmaktadırlar. Onbeş anogenital HPV tipi yüksek riskli olarak belirlenmiştir: 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73,82. Üç HPV tipi ise 'olası' yüksek riskli olarak kabul edilmektedir: 26,53,66 (9).

Bulaşma

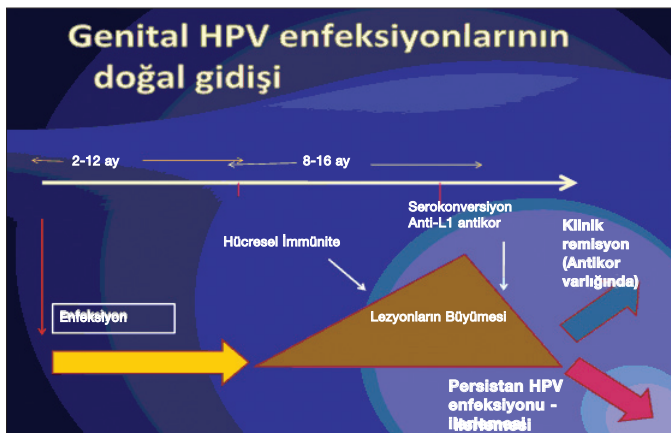
HPV bulaşması açısından en önemli risk etmeni seksüel aktivitedir. Erkek ve kadınlarda HPV bulaşma riski seks "partneri" sayısı ile artar. Kadın ve erkeğin beraber olduğu daha önceki "partnerlerinin" sayısı da önemli bir etkindir (10-13). Özellikle menarşe yakın cinsel ilişkiye başlamış grup en yüksek riske sahiptir. Buradaki sorun; genç kadında aktif transformasyon zeminindeki mevcut immatür metaplazinin cinsel ilişkiyle bulaşması, olası çeşitli etmenlere çok daha fazla duyarlı olmasıdır (14).

HPV enfeksiyonu genç seksüel aktif kadınlarda son derece sıktır (%80) (15). HPV en sık 20-25 yaşları arasında ortaya çıkmakta ve bunların büyük kısmı da kendiliğinden gerilemektedir (15). Yüksek riskli HPV tiplerinde viral temizlenme 8-14 ayda, düşük riskli HPV tiplerinde 5-6 ayda gerçekleşir (16).

HPV enfeksiyonuna immün yanıt

HPV türlerine özgül ve belirli dokulara yönelim gösteren bir enfeksiyondur (hepatit B benzeri). Viral gen ekspresyonu, keratinosit ya da skuamoz olgunlaşma yeteneği olan hücrelerde gerçekleşir. Enfeksiyonun başlangıcı ile virüsün salınımı arasında geçen süre yaklaşık üç haftadır. Lezyonların ortaya çıkması için gerekli süre değişkendir. Birkaç hafta ile aylar arasında değişebilir (16).

HPV çoğalmı (replikasyon) sitoliz ya da sitopatik etki yaratmaz ve virüsle enfekte hücre doğal süreç sonunda ölür (16). HPV enfeksiyonunda enflamasyon olmadığından virüsün varlığı ile ilgili immün sistemi uyaracak bir sinyal oluşmaz. HPV'ye karşı immün yanıt yerel hücresel immünite ile belirgindir. Hücresel immün yanıt, lezyonların gerilemesini ve serum nötralizan antikor gelişimini sağlar (Şekil 1). Serum



Şekil 1. HPV'ye karşı immün yanıt (Stanley, Vaccine 24 (Suppl 1): S16-21, 2006'dan uyarlanmıştır)

nötralizan antikorlar, L1 kapsid proteinine karşı oluşur. Çalışmalar, HPV ile enfekte olan olguların ancak yarısında serolojik yanıtın oluştuğunu göstermektedir. Antikor titresi, doğal HPV enfeksiyonunu izleyerek artar ancak tepe noktasında bile oldukça düşük düzeydedir. Bu durum HPV'nin hücre içi bir enfeksiyon olmasına bağlıdır (viremi yoktur). Yüzeysel epitel içerisindeki virüs parçacıklarının oluşumu antijen sunan hücrelerden (APC) etkilenmez. Antijen uyarımı düşük olduğundan B ve T hücrelerinin yüksek oranda aktive olması engellenir. Ancak düşük seropozitivite ile de koruyuculuk sağlanabilir (16).

Servikal karsinogenez

Servikal değişim zeminindeki immatür skuamöz metaplazi, malin dönüşüm için en çok risk taşıyan bölgedir. Dönüşüm zemini metaplazisinin en aktif olduğu dönemler fetal dönem, puberteyi takip eden yıllar ve ilk gebelik dönemidir (12).

Genital HPV enfeksiyonunun başlıca klinik aşamaları; 1. Sessiz dönem (latent), 2. Subklinik ve 3. Klinik dönemlerdir.

Virüs ilk olarak bazal laminaya yakın stratum germinativumdaki hücreleri enfekte eder, bu da en çok cinsel ilişkiye bağlı mikrotravmaların olduğu bölgede oluşur. Virüs genomu, protein kılıfından ayrılıp hücrenin çekirdeğine girer ve burada epizomal (konak DNA'sı dışında) yerleşim gösterir. Yara iyileşmesi sırasındaki bazal hücre bölünmesiyle virüs çoğalmı ve bazal hücre çoğalmı başlar ve virüs çoğalmı ile birlikte bir bazal intermediyer hücre hiperplazisi ortaya çıkar. Başlangıçta HPV DNA'sı yalnızca bazal epitel tabakasındadır, yani sessiz dönemde kalır. Genellikle temastan sonra en az altı hafta içerisinde belirgin hale gelebilir bazen tespit edilmeden yıllarca kalabilir. Bu durum hem yüksek riskli hem de düşük riskli tipler için geçerlidir (17). Sessiz dönemde hastalığın sitolojik, kolposkopik ya da morfolojik hiçbir bulgusu yoktur, yalnızca çok duyarlı PCR teknikleri ile HPV DNA'sı gösterilebilir (17,18). Subklinik dönemde HPV'ye bağlı sitolojik-mikroskopik değişiklikler veya kolposkopi gibi büyütme yöntemleri uygulanarak görülebilen lezyonlar mevcuttur. Epitelyum içi neoplaziler (CIN) genelde bu döneme örnek oluşturur. Genital kondilom ya da invazif kanser gibi gözle görülebilen lezyonların ve belirtilerin bulunduğu dönem de klinik dönem adını alır.

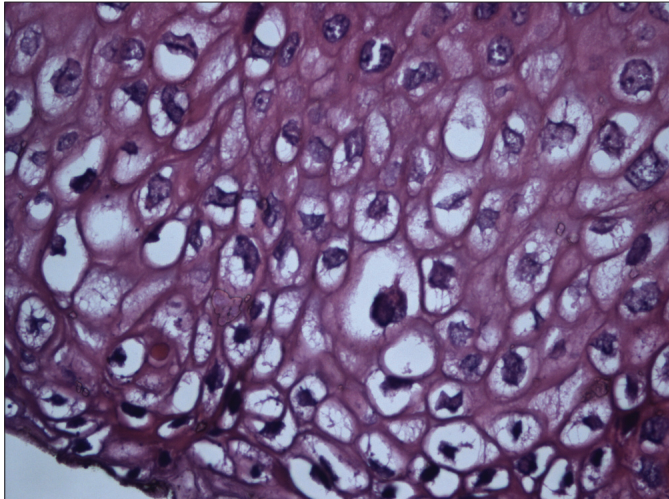
İmmünolojik kontrolün kaybıyla virüs genomu çoğalmakta, buna bağlı ortaya çıkan büyüme etmenlerinin etkisiyle epitel çoğalmı; akantozis (intermediyer hücre hiperplazisi) ve hiperkromazi oluşmaktadır. Normalde CIN, subklinik enfeksiyon olup, kapiler ve stromal çoğalma gözle görülebilecek bir kondilom yapacak düzeyde değildir. Ancak olguların %30'unda bu çoğalma aşırı olup servikste gözle görülebilir ekzofitik kondilom gelişebilir. Epitel tabakası üst sıralarında HPV belirgin bulgusu olan "koilositoz" ortaya çıkar (Koilos Yunanca boşluk anlamına gelir). Koilositler malin dönüşüm gösteremeyen, ölü ya da ölmekte olan "stratum granulosum" hücreleridir. Koilosit çekirdeği düzensiz ve virüs parçacıkları ile dolu olduğu için hiperkromatiktir. Sitoplazmada çekirdeğin hemen üzerinde vakuol bulunur. Bu koilositler aslında daha çok düşük risk grubundaki HPV enfeksiyonlarının belirticidir (Resim 1).

Hücresel boyutta HPV enfeksiyonu iki farklı şekilde izlenebilir. Epizomal enfeksiyonda viral olarak aktif HPV, hücre çekirdeğine yerleşmiştir ancak viral DNA insan DNA'sından ayrıdır. Enfeksiyona neden olan HPV yüksek ya da düşük risk gruplarından olabilir. Klinik olarak anormal Pap testlerine neden olabilir ve kolposkopik olarak görülebilir. Entegre enfeksiyonda, HPV DNA sarmalı açılmış ve insan DNA'sına katılmıştır. Bu durum yalnız yüksek riskli HPV tipleri ile izlenir. Epizomal hastalıkta olduğu gibi, anormal Pap testlerine neden olabilir ve kolposkopik olarak görülür. Bu enfeksiyondan köken alabilecek kanseri önlemek için kesinlikle tedavi edilmelidir.

Hücre değişimlerinde kilit rol oynayan E6 ve E7 bölümleri, HPV 16 ve 18'deki onkojenlerin sentezinden sorumludur (19). Tümör hücresi gelişimi için çoğu kez virus DNA'sının hücre DNA'sı içine girmesi gerekmektedir. Bu birleşme de daha çok E1 ve E2 bölgelerinde olur. Bunun sonucunda özellikle E2 bölgesi geni parçalanarak etkisiz hale geçer. E2 bölümünün işlevini yitirmesi E6 ve E7 bölümlerinin etkin olarak çalışmasını sağlar. Bu da tümör baskılayıcı genlerden sırasıyla p53 ve pRB nin baskılanmasına ve sonuç olarak kontrolsüz çoğalma ve malin gelişime yol açar. Nadir durumlarda, HPV DNA'sının, hücre DNA'sına girişi olmadan, epizomal kalarak da tümör gelişimine yol açabildiği bildirilmiştir (20).

HPV ile enfekte olan kişilerin %90'ında yaklaşık viral temizlenmesinin olduğu bilinmektedir. Bunun için belirli bir süre verilememektedir. Ancak 4-6 ay ile 1-2 yıl arasında gerilemenin olduğu bildirilmektedir. Ancak bu olguların %10'u ilerlemeyip epitelyum içi lezyon haline geçmekte; bunların da %1'i invazif kansere dönüşebilmektedir. Tüm CIN lezyonlarının gerileyebileceği düşünülmeli tedavi ve takipte hastalar buna göre değerlendirilmelidir (21).

Sitolojinin ön planda tutulduğu çalışmaların metaanalizinde, CIN1 olgularının %57 kendiliğinden gerilediği, %31 devam ettiği, %11 CIN 3'e ve %1 invazif kansere dönüştüğü saptanmıştır (22). CIN 3 için gerileme oranı %32 ve invazyona geçiş %12 bulunmuştur (24). CIN 3'den invazif



Resim 1. Koilositoz (Prof.Dr. Zerrin CALAY'ın özel arşivinden alınmıştır)

kansere geçişin çeşitli yazarlarca %16-40 arasında değiştiği bildirilmektedir (23). Nasiell (24) ise 39 aylık takip sonunda CIN 1'den gerilemenin %62, CIN 3'e ilerlemenin %16 olduğunu tespit etmiştir. Daha yeni yapılan bir meta analizde düşük dereceli skuamöz epitel içi lezyon (LSIL)'in %47 oranında normale döndüğü, %21 yüksek dereceli skuamöz epitel içi lezyon (HSIL)'a ilerlediği ve %0,15 kansere dönüştüğü gösterilmiştir (25). HSIL lezyonların %50-80'inde tip 16 ve 18 saptanmıştır (26). HPV 16 ve 18 ile enfekte olan kadınlar diğer tiplere göre daha fazla CIN 3 ve kanser geliş-tirme riskine sahiptir (27,28).

Tüm prekanseröz lezyonlarda yüksek riskli HPV tipleri ile kalıcı enfeksiyon serviks kanseri için çok önemli bir risk etmenidir. Kalıcılık ileri yaş ve immünite ile de ilişkili olabilir (8,21,29). Viral temizlenmenin uzun sürede gerçekleşmesi karsinogeneze açısından bir risk etmeni gibi görünmekle birlikte, uzun sürede temizlenmenin karsinogeneze doğrudan bağlantısı yoktur. HPV 16 diğer tiplere göre daha uzun sürede temizlenmektedir. HPV 16 enfeksiyonunun beş yıllık devam etmesi %40 CIN3 riski taşır. Ancak HPV 61 en uzun sürede temizlenen tiptir. Buna rağmen düşük risklidir (30).

Koruyucu HPV aşılı

Bu aşılı serviks salgısında nötralizan antikor miktarını artırarak, virüsün buradan içeri girmesini immünolojik olarak önlemektedir. Bu aşılı, en önemli kapsül proteini L1 içerir ve VLP (virus benzeri parçacık- virus like particles) şeklinde hazırlanmaktadır. Virüs benzeri parçacıklar baculovirusla enfekte böcek hücreleri ya da maya hücreleri ile üretilmektedir. Bu virüs benzeri parçacıklar, hem morfolojik olarak virüse benzemekte hem de hücre yüzeyine yapışabilmektedir (31,32).

Koruyucu HPV aşılı üzerinde iki ilaç firması çalışmaktadır. Glaxo-Smith-Kline firmasının aşılı (Cervarix) bivalenttir ve HPV 16 ve 18 VLP L1 içermektedir. Özellikle SIL ve servikal kanser gelişimini önlemek amaçlanmaktadır. Merck firmasının aşılı (Gardasil) kuadriyalandır ve HPV 16,18,6 ve 11'in VLP L1 içermektedir. SIL ve serviks kanserinin önlenmesinden başka, özellikle genç kadınlarda eksternal genitalerde sıklıkla izlenen kondiloma akumina-tum lezyonlarının da önlenmesini amaçlamaktadır.

Yararlılığın kanıtı (proof of principle) kabul edilen faz 2 çalışmada, 2002 yılında Koutsky ve ark.'ları (33) maya hücrelerinde üretilmiş, monovalant HPV 16 VLP L1 kapsid komponent içeren aşılı ile 768 olguyu aşılımış ve 765 olguya plasebo uygulamışlardır. Çalışma ABD'de 16-23 yaşları genç kızlar üzerinde yapılmıştır. Ortalama 48 aylık izlem süresinin sonunda geçici enfeksiyonlarda etkinlik %91 (80-97), kalıcı enfeksiyonlar üzerinde etkinlik %100 (90-100) ve preinvazif servikal lezyonların önlenmesinde etkinlik %100 (24-100) olarak bulunmuştur. Serokonversiyon oranları %100 olarak bildirilmiştir (33).

Bunu izleyerek Villa ve ark.'ları (34) faz 2 çalışmada, yine maya hücrelerinde üretilmiş, kuadriyalan HPV 16, HPV 18, HPV 6, HPV 11 VLP L1, kapsid komponent içeren aşılı

ile 239 olguyu aşlamış ve 242 olguya plasebo uygulamışlardır. Çalışma Brezilya, Avrupa, ABD 'de tamamlanmış ve 16-23 yaşları genç kızlar üzerinde yapılmıştır. Ortalama 48 aylık izlem süresinin sonunda kalıcı enfeksiyonlar üzerinde etkinlik %89 (HPV 6 %100, HPV 11 belirsiz, HPV 16 %86, HPV 18 %89) ve preinvazif servikal lezyonların önlenmesinde etkinlik %100 olarak bulunmuştur. Serokonversiyon oranları %100 olarak bildirilmiştir (34).

Future II faz 3 çalışmasında, 15-26 yaş arasında aşılanma rejimini tamamlayan, aşılanma öncesinde ve aşılanmayı izleyen bir aya kadar aşı içeriğinde yer alan HPV tipleriyle karşılaşmamış ve protokole uyan olgularda (n: 5301) plaseboya karşı (n:5258) HPV'ye bağlı HPV 16 ve 18'e bağlı CIN2-3 ve AIS'den korunma için etkinlik %100 (%98 CI: %76-100) olarak hesaplanmıştır (35).

Future I faz 3 çalışmasında ise, 16-23 yaş arasında aşılanmasını tamamlayan, aşılanma öncesinde ve aşılanmayı izleyen bir aya kadar aşı içeriğinde yer alan HPV tipleriyle karşılaşmamış ve protokole uyan olgularda (n: 2261) plaseboya karşı (n:2279) HPV'ye bağlı HPV 6,11, 16 ve 18'e bağlı genital siğil, vulva ya da vajinal epitelyum içi neoplaziden korunma için etkinlik %100 (%98 CI: %88-100) olarak hesaplanmıştır. Bu toplulukta aşılanma HPV 6,11, 16 ve 18'e bağlı servikal epitelyum içi lezyonlara karşı da %100 etkinlikte bulunmuştur. Ortalama izlem süresi 1,5 yıldır (36).

Diğer bir faz 2 çalışmada ise, Harper ve ark.'ları (37) bacakulovirus hücrelerinde üretilmiş, bivalan HPV 16 ve HPV 18 VLP L1, kapsid komponent içeren aşı ile 560 olguyu aşlamış ve 553 olguya plasebo uygulamışlardır. Çalışma ABD, Kanada, Brezilya 'da tamamlanmış ve 15-25 yaşları genç kızlar üzerinde yapılmıştır. Ortalama 27 aylık izlem süresinin sonunda geçici enfeksiyonlar üzerinde etkinlik %92 (%65-98), kalıcı enfeksiyonlar üzerinde etkinlik %100 (%77-100), sitolojik anomalilerin önlenmesindeki etkinlik %93 (%70-98) ve preinvazif servikal lezyonların önlenmesindeki etkinlik %100 (51-100) bulunmuştur. Serokonversiyon oranları %100 olarak bildirilmiştir (37).

Bütün bu çalışmaların ortak sonuçları, HPV VLP aşılıarı iyi "tolere" edildiği ve yüksek oranda immünojenik olduğu, yüksek antikör düzeylerine sebep oldukları, persistan HPV enfeksiyonu ve HPV-ilişkili klinik hastalığın azaltılmasında etkili oldukları ve bivalan aşı ile antikör düzeylerinin süresinin daha uzun olduğudur. Temel faz 2 çalışmaların özellikleri ve günlük sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur (33,34,37).

Faz 2 çalışmasında bivalan aşı için plasebo ile kontrol edildiğinde, serokonversiyon oranı 1000 kat, doğal enfeksiyondan 80-100 kat daha yüksektir (38). Persistan enfeksiyonlar için etkinlik %100 ve sitolojik anormallikler için %93 olarak bildirilmiştir (39). Faz 3 çalışmasında kuadrivalan aşının etkinliği persistan enfeksiyonlar için %90 olarak bulunmuştur (39). HPV 18, 6 ve 11 için serokonversiyon oranları 36 ay sonrasında anlamlı biçimde düşmüştür (34). Ancak antikör düzeylerindeki bu düşme, aşının koruyuculuğunu azaltmamaktadır.

Aşı uygulaması ile ilgili en önemli yan etkiler, aşı yapılan bölgede 1-5. günler arasında ağrı, şişme, eritem ve kaşıntı,

sistemik olarak da ateştir. Ancak bunların oranı düşüktür. Yan etki sıklığı aşı uygulaması sırasında seropozitif olan olgularda daha fazla olmamaktadır.

Aşıların içerdikleri virüs tipi sayısı da önemli bir konudur. Pentavalan (beşli) aşı ile potansiyel olarak serviks kanseri olgularının %83'ünün, heptavalan (yedili) aşı ile olguların %87'sinin önlenebileceği öngörülmüştür (40,41). Ancak maliyet-etkinlik çalışmalarında en fazla yararın kuadrivalan (HPV 16,18,31,33 içeren) aşı ile elde edilebileceği hesaplanmaktadır (40).

Bunun yanısıra, aşı uygulamaları sonrası HPV 16 ve 31 ve HPV 18 ile 45 arasında çapraz tepkimeler sonucunda etkin korunma sağlanabilecek düzeyde HPV 31 ve 45'e karşı da antikörlerin oluşabileceği bildirilmektedir. HPV 16 ile 31 arasındaki çapraz koruyuculuk oranları %55 (12-78), HPV 18 ile 45 arasındaki çapraz koruyuculuk %94 (63-100) olarak bulunmuştur (38).

HPV aşılması ile ilgili temel sorunlar

HPV aşılmasının etkisi

Serviks kanseri olgularının çoğunun HPV 16 ve 18 sonucunda olması nedeniyle etkili koruyucu aşılanma programları ile bu hastalığa bağlı ölümlerde %95 azalma izlenecektir. Hedef kitle daha genç kabul edildikçe, aşılanmanın etkilerinin gözlenmesi için daha uzun sürelerle gerek duyulacaktır.

HPV aşılmasının en önemli etkisi gelişmekte olan ya da geri kalmış ülkelerde izlenecektir. Bu ülkelerde sitolojik tarama ya yoktur ya da etkisiz kalmaktadır. HPV 16 ve 18'e karşı aşılanma servikal kanser olgularının %70'ini önleyebilecektir. Ancak HPV enfeksiyonunun doğal gidişi göz önüne alındığında bu etki en erken 20 yıl sonra ölçülebilir hale gelecektir (3,37,40). Gelişmiş ülkelerde tarama üzerindeki etkiler daha hızlı gözlenebilecektir. HPV enfeksiyonu sıklığında %90 azalma, hücresel anormalliklerde %50 azalma, LSIL olgularında %50 azalma ve HSIL olgularında %70 azalma olacağı öngörülmekte ve bu etkilerin izlenmesi için gereken sürenin 3-5 yıl olacağı hesaplanmaktadır (37,38).

HPV aşılmasının maliyet- yarar oranları

Gelişmiş ülkelerde, HPV aşılması ile birlikte sitolojik taramaların yapılmasının en iyi maliyet-yarar oranları sonuçlarını vereceği hesaplanmaktadır (39,42). Yalnız HPV aşılmasına dayanan bir korunma uygulaması ile serviks kanseri olguları azaltılabilir, ancak yok edilemez. En iyi yöntemin ergenlik öncesi kızların aşılanmasını izleyerek 30 yaşından başlayarak beş yıllık aralarla üç kez sitolojik tarama uygulanması olacağı öngörülmektedir.

İdeal hedef kitle

Serviks kanserinin önlenmesi için, HPV aşılmasının 20 yaşından önce uygulanması gerekmektedir. Virüsle karşılaşmış olan erişkinlerin aşılanmasının yararlı olup olamayacağı belirsizdir. İlk cinsel birliktelik yaşı, özellikle gelişmiş ülkelerde giderek daha genç yaşlara inmektedir (43). Avrupa'da 17 yaş civarında olduğu hesaplanmaktadır (43). Kontrasepsiyonla ilgili yapılacak konsültasyonlarla birlikte, 18 yaş civarında aşılanma yapılması uygun görünmektedir. Aşılanma kampanyası ile birlikte, olguların ve ailelerinin eğitimi için kampanyalar gerekli olabilir.

Yaş grupları

Aşılanma için en uygun yaş grupları

HPV aşısı için ideal hedef toplum netleşmemiştir. Cinsel ilişkiye başlama yaşı, viral epidemiyoloji, aşılanma politikaları ülkeden ülkeye değişmektedir. İmmünolojik çalışmalar, VLP aşılılarıyla 9-15 yaş grubu arasında daha yaşlılara göre daha iyi serolojik yanıt alındığını göstermiştir (34,38). Aşının 15-26 yaş arasında etkili olduğu gösterilmiş olsa da, etki sadece HPV-DNA negatif ve serolojik olarak negatif olanlarda gösterilmiştir. Buna dayanarak ABD’de FDA kuadriyalan aşısı 9-26 yaş arası kullanım için onaylamıştır.

Aşılanma için diğer yaş grupları

Seksüel aktif daha yaşlı kadınlar da doğal olarak aşılanmak isteyeceklerdir. Göz önüne alınması gereken noktalardan biri bu kadınların aşılanmadan fayda görüp görmeyecekleridir. Bivalan aşı ile yapılan immünojenisite çalışmalarında, 55 yaşına kadar olgularda aşının genç topluma oranla daha düşük olmakla beraber, güçlü (doğal enfeksiyona oranla 3-4 kat) ve uzun süreli bir antikor yanıtı oluşturduğu belirlenmiştir (44).

Seksüel aktif kadınlara aşı öncesi HPV testi yapıp yapmamak da ayrı bir konudur. HPV DNA veya HPV serolojisi, HPV enfeksiyonu için iyi göstergeler olmadığı için aşı önce-

Tablo 1. Koruyucu VLP HPV aşı çalışmaları (Faz 2)

Çalışmanın Özelliği	Merck Çalışması	Merck Çalışması	GlaxoSmithKline (GSK) Çalışması
Kaynak	Koutsky et al, NEJM 2002 Faz 2	Villa et al, Lancet Oncol 2005 Faz 2	Harper et al, Lancet 2004 Faz 2
Aşı tipi	Monovalant HPV 16 VLP L1 kapsid komponent	Tetraloant HPV 16, HPV 18, HPV 6, HPV 11 VLP L1, kapsid komponent	Bivalant HPV 16 ve HPV 18 VLP L1, kapsid komponent
Ekspresyon sistemi Yoğunluk	Maya 40 µg HPV 16	Maya 20 µg HPV 6, 40 µg HPV 11, 40 µg HPV 16, 40 µg HPV 18	Baculovirus 20 µg HPV 16, 20 µg HPV 18
Adjuvan	Alümiyum hidroksifosfat sulfat	Alümiyum hidroksifosfat sulfat	ASO4
Doz ve uygulama	0,5 ml, im	0,5 ml, im	0,5 ml, im
Şema	0,2 ve 6. aylar	0,2 ve 6. aylar	0,1 ve 6. Aylar
Olgu	768 aşı,765 plasebo	239 aşı,242 plasebo	560 aşı, 553 plasebo
Yer	ABD	Brezilya,Avrupa,ABD	ABD,Kanada,Brezilya
Yaş	16-23 yaş	16-23 yaş	15-25 yaş
Seçim ölçütleri	Servikal lezyon öyküsü yok, az sayıda cinsel partner	HPV DNA +/- Seroloji +/-	Servikal lezyon öyküsü yok, az sayıda cinsel partner
Süre	48 ay	48 ay	27 ay
Geçici enfeksiyonlarda etkinlik	%91 (80-97)		%92 (65-98)
Kalıcı enfeksiyonlarda etkinlik	%100 (90-100)	%89 (HPV 6 %100, HPV 11 Belirsiz, HPV 16 %86, HPV 18 %89)	%100 (77-100)
Sitolojik anormalliklerde etkinlik	Belirtilmemiş		%93 (70-98)
Preinvazif lezyonların Önlenmesi	%100 (24-100)	%100	%100 (51-100)
Yan etki sıklığı	Kabul edilebilir	Kabul edilebilir	Kabul edilebilir
Önemli yan etki	Yok	Yok	Yok
Serokonversiyon	%100	%100	%100
Düzey	60x		50x HPV 16 80x HPV18

si HPV testi yapmak klinik olarak anlamlı olmayacaktır. Tüm bunlar göz önüne alınarak ABD’de Amerika Kanseri Derneği (ACS) ve Amerikan Kadın Doğumcular Derneği (ACOG), birincil hedef toplum olarak 11-12 yaş önerse de , seksüel aktif olan 9-26 yaş grubuna da aşı yapılmasını kabul etmiştir (2,45).

Eğer aşılama için sadece 9-13 yaş arası kızlar hedef alınırsa aşının servikal kanser üzerine etkisini gözlemlemek 20 yıl alacaktır. Aşının servikal kanser üzerine tüm etkisini görmek ise 30-40 yılı bulacaktır. Bu süre bazı ülkeler için çok uzun olacaktır.

Cinsiyet

Yalnızca kız çocukları mı, yoksa kız ve erkek çocukları birlikte mi aşılanmalıdır? Bu sorunun yanıtı halen belirsizliğini korumaktadır. Erkeklerin de aşılanması HPV yayılımını sınırlandıracak olmakla beraber, prekanseröz lezyonların gelişimi her bireyin kendi immün düzeyine bağlı değişebilmektedir.

Erkeklerde HPV aşısı ile ilgili cesaretlendirici çalışmalar yapılmış olsa da henüz etkinliği belgelendiren veri yoktur. Eğer erkeklerde etkin ise, bazı endüstriyel ülkelerde anogenital siğilleri azaltmak amacıyla kuadrivalan aşının ergen erkeklerde yapılması için istek olabilir. Erkeklerde bivalent HPV 16-18 aşısı yapmak için geçerli neden daha azdır. Erkeklerde HPV 16-18’e bağlı penil, anal ve orofarengeal kanser önemsiz olmasa da, kadınlardaki HPV 16-18’e bağlı servikal hastalıklardan çok daha azdır (46). Ülkemiz için cinsel açıdan kadınlarımıza göre erkeklerin çok daha serbest olduğu düşünülürse, erkeklerin korunmasının sağlanması kadınların da korunacağı anlamına gelir. Bunun yanısıra, serviks kanseri HPV enfeksiyonunun ender görülen bir komplikasyonudur. Temel olarak, serviks kanserinin önlenmesi için yalnızca kızların aşılanması yeterli olacaktır (46).

Koruyuculuğun süresi

Aşılama sonrası izlem süreleri, günümüzde ancak 6 yıl sınırlıdır (37,38). Rast gele yapılan çalışmalar, ardışık üç aşılama sonrası en yüksek antikor düzeylerinin oluştuğunu göstermektedir (33,34,37). Aşılama sonrası 18. ayda nötralizan antikor düzeylerinin doğal enfeksiyona oranla 10-50 kat fazla olduğu bildirilmiştir. HPV 16 için antikor düzeyleri 36. ayda halen yüksekken, HPV 18 ve 6 için belirgin olarak düşmekte ve HPV 11 içinse plasebo grubuna eşitlenmektedir (34).

Rapel gerekliliği

HPV aşısı ile oluşan immün yanıtın süresi belirsizdir. Aşılama sonrası antikor yanıtı en az 54 ay sürmektedir (38). Şu anda immün yanıtın süresinin 10 yıl kadar gidebileceğini düşündürmektedir. Önümüzdeki birkaç dekat immünize kişilerdeki antikor seviyeleri ve HPV enfeksiyonları, rapel doz gerekliliğini ve gerekirse kaç yıl sonra yapılması gerektiğini belirlemek amacıyla izlenmektedir. Koruyuculuğu uzun yıllar sürerse belki de gelecekte çocukluk çağında yapılan aşılama gibi bu aşı da çok küçük yaşta yapılacak, uygulama açısından da büyük bir kolaylık getirecektir.

Aşı etkinlikleri ve eğitim

Aşı kampanyalarında, serviks kanserinin aşı ile önlenilebileceğinin üzerinde durulması ve ön planda sunulması , cinsel yolla bulaşabilecek bir hastalığa karşı aşılama yapıldığı kavramından daha etkili olabilecektir. HPV aşılmasının önündeki bir diğer engel de, serviks kanseri ile HPV enfeksiyonu arasındaki ilişkinin toplumda bilinmemesidir. Araştırmalar, kadınların %80’inin serviks kanserine neyin neden olduğunu bilmediklerini göstermektedir (47). Aşılama etkinlikleri, bu eğitimin sağlanabilmesi için bir adım olabilir.

Bunun yanısıra, aşılama etkinliklerinde katılım istenen sonuçlara ulaşılabilmesi için önemlidir. Toplumun %40’ının aşılandığı bir programın serviks kanseri olgularının ancak %25’ini önleyebileceği hesaplanmıştır (42). Yüzde 80 oranında aşılama yapıldığında bu oran %51’e yükselmektedir (42).

Aşılama ile birlikte tarama

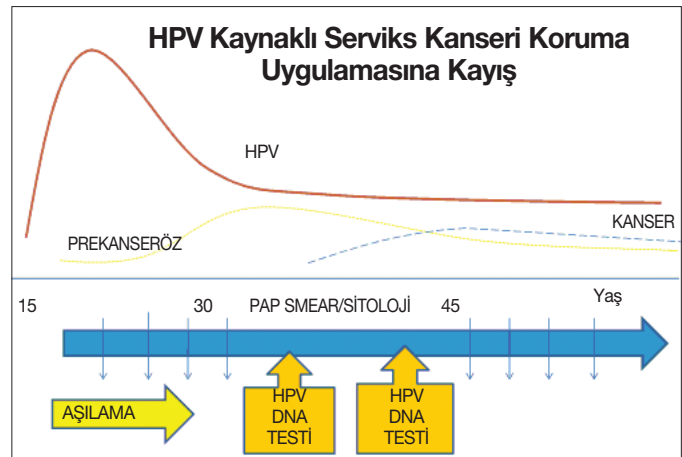
Aşılanmamış toplumlarda, HPV testi ile birlikte ya da olmadan sitolojik tarama serviks kanserinin önlenmesi için temel olma özelliğini koruyacaktır. Aşılanmış toplumlarda, sitolojik tarama ve HPV testinin birlikte yapılması ile ilgili değişik yöntemler geliştirilebilir. Ancak taramanın önemini süreceğine ilişkin düşüncenin topluma aktarılması gereklidir (48,49) (Şekil 2).

Aşı aynı zamanda, serviks kanseri tarama yöntemlerinde de birtakım değişikliklere yol açacaktır. Sitolojik tarama aralıkları uzayacak, DNA testleri kullanılması azalacak, dolayısı ile maliyetlerde önemli bir azalma gündeme gelecektir. Servikal kanserden korunmada, aşılamanın en azından bugünkü yöntemlerden daha başarılı olacağı öngörülmektedir.

HPV enfeksiyonu taşıyan olguların aşılanması

Aşılamanın HPV enfeksiyonu taşıyan olgular üzerindeki etkisi henüz belirlenmemiştir. Aşılanmayı çok fazla isteyen bu grubun aşılanmasını reddetmek olanaklı olmayacaktır. Bunun ekonomik etkilerinin araştırılması gerekmektedir (48).

Koruyucu HPV aşılı ile umut verici gelişmeler olmasına karşın, güncel verilere dayanarak aşı ile ilgili bilgilerimizde eksikler ve bazı sınırlamalar olduğunu belirtmek gereklidir. Aşı bütün karsinojenik HPV tiplerine karşı koruma sağ-



Şekil 2. HPV öncelikli serviks kanseri koruma yöntemlerinde değişim (49)

lamamaktadır. Aşı varolan HPV enfeksiyonlarını iyileştirmektedir. HPV'ye karşı koruyuculuğun süresi ve kanserden korunabilmek için bu koruyuculuğun ne kadar süreyle sürmesi gerektiği bilinmemektedir. Aşının ve gerektiğinde rapelin maliyeti, birincil aşılamanın üç aşamada tamamlanıyor olması aşıdan en fazla yarar görebilecek sosyoekonomik düzeyi düşük topluluk ve ülkelerde aşının yaygın kullanımını sınırlayacaktır.

Sonuç olarak koruyucu aşılarda ilgili pek çok yanıtlanmamış soru ve uygulamada karşılaşılabilecek pek çok sorun bulunmaktadır. Bunlar arasında ön planda olanlar; sağlıklı olan kişilerde kullanımın gerekliliği, olguların çok az bir kısmının kanser olma ihtimali olduğu, doğal olarak en yüksek riskli olan tiplere karşı olmakla birlikte, hangi tiplere karşı aşı geliştirileceğinin tam netlik kazanmamış olması, sağlanan koruyucu antikor düzeyinin kaç yıl devam edeceği ve daha sonraki aşılamanın ne zaman yapılacağına belirsizliği, ve aşı geliştirilen tipin yerine ekosistemde başka bir tipin geçebilme olasılığının varlığı, onkojen süresinde tipler arası etkileşim olabileceği olasılığının varlığı (örneğin, Tip 6 ve Tip 16 arası), ideal aşılama aralığının belirsizliği, aşıyı erkeklere uygulamanın gerekli olup olmadığı ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde maliyet- yarar oranlarının netleşmemiş olmasıdır.

Ancak bütün bu belirsizliklere karşılık, Haziran 2006 itibarıyla FDA ABD'de ergenlik döneminden başlayarak VLP bivalan HPV aşılarının uygulanmasını onaylamış bulunmaktadır. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmış olan kuadrivalan aşı (Gardasil – MSD firması) Nisan 2007'den başlayarak piyasaya sürülmüştür.

2006 Eylül ayında ACOG HPV aşıları ile ilgili önerilerini yayınlamıştır (45). Özetle;

1. 9-26 yaşları arası aşılama yapılabilir. İlk doz için 11-12 yaşları uygun görünmektedir.

2. Günümüzde aşı öncesi HPV DNA testleri ve serolojik testler önerilmemektedir.

3. CIN olgularında aşının yararları sınırlıdır. Aşılama yapıldığında da izleme devam edilmelidir. Aşılama hastalarda 'yalancı' bir korunma hissi oluşturabilir.

4. Aşılama oluşmuş olan servikal sitolojik değişiklikler ve genital siğiller için tedavi değildir.

5. FDA'ya göre HPV aşısının gebelikte kullanımı Kategori B'ye uymaktadır. İnsanlarda yeterli çalışma bulunmamaktadır. HPV aşısı emzirme döneminde güvenle kullanılabilir.

6. Araştırılması gereken konular 1. 26 yaş üzeri kadınlarda aşılama, 2. erkeklerin aşılama 3. Rapel uygulamasının gerekliliği ve zamanlamasıdır.

Bunu izleyerek ACS HPV ile ilgili önerilerini Ocak 2007'de yayınlamıştır (2). Özetle;

1. 11-12 yaşındaki kızlara HPV aşılması önerilmektedir.

2. HPV aşısı en erken 9 yaşında uygulanabilir

3. 13-18 yaşları arasında aşılama yapılmamış ya da tamamlanmamış kızlara da aşılama önerilmektedir.

4. 19-26 yaşları arası kadınların aşılama destekleyecek ya da aşılama karşı çıkacak yeterli bilimsel veri bulunmamaktadır. Aşılama için ideal koşullarda cinsel birliktelikte bulunmamış olmak gereklidir.

5. Günümüzde HPV aşısı 26 yaş üzeri kadınlara ve erkeklere önerilmemektedir.

6. Serviks kanserinin taranması aşılama ve aşılama olmamış toplumlarda olduğu gibi sürdürülmelidir.

Burada unutulmaması gereken çok önemli bir husus aşının da herhangi bir koruma ve tedavi yönteminde olduğu gibi yüzde yüz etkisinin olmadığıdır. HPV 16-18 aşısı servikal kanser riskini azaltacak ancak yok etmeyecektir. CIN 2-3 ve invazif servikal kanser üzerine etkileri ise klinik ve tarama programlarının etkinliğine bağlı olacaktır. Şu andaki koruyucu aşı yöntemlerinin çapraz etkiler de dahil, bilinen koruyuculuğu %80'ler civarındadır. Genital sistemde etkili olduğunu bildiğimiz, 40'a yakın virüsün zamanla 80-100'e çıkabileceğini önceden kimse tahmin edemez. Aşılama etkinliklerinin sonuçları, en erken 20 yıl sonra ortaya çıkacak gibi görünmektedir. Günümüzde tarama ve izlem yöntemlerinin terk edilmemesi son derece önem kazanmaktadır.

Kaynaklar

1. Pagliusi, S. World Health Organization. Human papillomavirus infection and cervical cancer. Available at: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/hpv/en/ 2006.
2. American Cancer Society Guideline for Human Papillomavirus (HPV) Vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors, CA. Cancer J Clin 2007;57:7-28.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999;189:12-9.
4. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. Lancet 1999;354:20-5.
5. Bosch FX, Munoz N. The viral etiology of cervical cancer. Virus Res 2002;89:183-90.
6. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med 1997;102:3-8.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: changes in notifiable disease surveillance data-United States, 1992-1993. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993 29;42:824-36.
8. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 1998; 338:423-8.
9. Peyton CL, Gravitt PE, Hunt WC, et al. Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population. J Infect Dis 2001;183:1554-64.
10. Ley C, Bauer HM, Reingold A, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. J Natl Cancer Inst 1991; 83:997-1003.
11. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. Can Med Assoc J 2003; 168:421-5.
12. Coppleson M, Reid B. The etiology of squamous carcinoma of the cervix. Obstet Gynecol 1968; 32:432-6.
13. Munoz N, Castellsague X, Gonzales AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. Vaccine 2006; 24: 1-10.
14. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. Clin Microbiol Rev 2003;16:1-17.
15. Burchell AN, Winer RL, Sajose S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. Vaccine 2006;24:52-61.
16. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. Vaccine 2006;24:S16-22.

17. Munger K. The role of human papillomaviruses in human cancers. *Front Biosci* 2002;7:d641-9.
18. Ferenczy A, Mitao M, Nagai N, Silverstein SJ, Crum CP. Latent papillomavirus and recurring genital warts. *N Engl J Med* 1985; 313:784-8.
19. Galloway DA, McDougall JK. The disruption of cell cycle checkpoints by papillomavirus oncoproteins contributes to anogenital neoplasia. *Semin Cancer Biol* 1996;7:309-15.
20. Matsukura T, Koi S, Sugase M. Both episomal and integrated forms of human papillomavirus type 16 are involved in invasive cervical cancers. *Virology* 1989;172:63-72.
21. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and-uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis* 2004;190:37-45.
22. Arbyn M, Paraskevidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecol Oncol* 2005;99:S7-11.
23. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12:186-92.
24. Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1986;67:665-9.
25. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92:727-35.
26. Cuzick J, Terry G, Ho L, et al. Type-specific human papillomavirus DNA in abnormal smears as a predictor of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 1994;69:167-71.
27. Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1066-71.
28. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005 20;97:1072-9.
29. Sillman FH, Sentovich S, Shaffer D. Ano-genital neoplasia in renal transplant patients. *Ann Transplant* 1997;2:59-66.
30. Schiffman M, Herrero R, Desalle R, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005;337:76-84.
31. Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL, et al. Immunization with virus-like particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol* 1995; 69:3959-63.
32. Jansen KU, Rosolowsky M, Schultz LD, et al. Vaccination with yeast-expressed cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) virus-like particles protects rabbits from CRPV-induced papilloma formation. *Vaccine* 1995;13:1509-14.
33. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-51.
34. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-8.
35. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.
36. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43.
37. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-65.
38. 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 types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367:1247-55.
39. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003;9:37-48.
40. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 2005 18;23:2388-94.
41. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Ham-mouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111:278-85.
42. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003;290:781-9.
43. Bozon M. Sexuality, gender, and the couple: a sociohistorical perspective. *Annu Rev Sex Res* 2001;12:1-32.
44. Schwarz TF. An ASO4 containing human papillomavirus (HPV) 16/18 vaccine for prevention of cervical cancer is immunogenic and well tolerated in women 15-55 years old. *J Clin Oncol* 2006;24:1008.
45. American College of Obstetricians and Gynecologists Comitee Opinion 344: September 2006. *Obstet Gynecol* 2006; 108:699-705.
46. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S11-25.
47. Anhang R, Wright TC Jr, Smock L, Goldie SJ. Women's desired information about human papillomavirus. *Cancer* 2004;100:315-20.
48. Monsenego J. Prevention of cervical cancer: Challenges and perspectives of HPV prophylactic vaccines. In: Monsenego J (ed). *Emerging issues in HPV infections. From Science to Practice*. Basel: Karger, 2006:184-205.
49. Sherman ME, Schiffman MH, Strickler H, Hildesheim A. Prospects for a prophylactic HPV vaccine: rationale and future implications for cervical cancer screening. *Diagn Cytopathol* 1998; 18:5-9.