



# HPV aşı uygulamaları

## HPV vaccination practice

Ahmet Şahbaz<sup>1</sup>, Onur Erol<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

<sup>2</sup>Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Antalya, Türkiye

### Özet

Servikal kanser, dünyada en sık görülen üçüncü jinekolojik kanser tipi olup yılda yaklaşık 500.000 kadında servikal kanser tanısı konmaktadır. HPV DNA varlığı, servikal kanser olgularının yaklaşık %95'inde gösterilmiştir. Bivalen ve kuadriyalen olmak üzere FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Merkezi) onaylı iki adet HPV aşısı bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), servikal kanseri olgularının önlenmesinde HPV aşılarını önermektedir. HPV enfeksiyonu en sık cinsel aktif döneminin başlaması ile izlenmekte olduğu için aşı uygulaması HPV ile temastan önce tavsiye edilmektedir. Birçok gelişmiş ülke, ulusal aşı kampanyalarında hedef popülasyon olarak 12 ile 17 yaş grubunu seçmektedir. 2010 verilerine göre dünyada 33 ülkede ulusal aşı programı uygulanmaktadır; ancak servikal kanser olgularının insidansının yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelerin çok azı ulusal aşılamaya programını uygulamaktadır. J Turk Soc Obstet Gynecol 2014;2:126-30

**Anahtar Kelimeler:** HPV, aşı, bivalen, kuadriyalen

### Abstract

Cervical cancer is the third most common gynecological cancer type in the world and approximately 500.000 women diagnosed as cervical cancer, annually. Human papilloma virus (HPV)-DNA presence was showed in about 95% of the cervical cancer cases. There are two types of over-the-counter HPV vaccine approved by Food and Drug Administration (FDA) named as bivalent and quadrivalent vaccine. World Health Organization (WHO), recommends HPV vaccination in order to prevent cervical cancer cases. Due to higher rates of HPV infection during the beginning of sexually active periods of life, vaccination is recommended prior to HPV infection. Most of the developed countries select individuals between 12-17 years of age as the target population in the national vaccination program. According to 2010 data, 33 countries in the world implemented national HPV vaccination program, however most of the countries where cervical cancer incidence is high do not have a vaccination program and policy. J Turk Soc Obstet Gynecol 2014;2:126-30

**Key Words:** HPV, vaccine, bivalent, quadrivalent

### Giriş

İnsan papilloma virüsü (HPV), erkek ve kadında anogenital hastalığa cinsel yolla bulaşa neden olan Papovaviridae ailesinden bir virüsdür. HPV virüsü, bir DNA virüsü olup 190'nın üzerinde değişik genotipi tesbit edilmiş ve bunların yaklaşık 150 tanesi insandan izole edilmiştir<sup>(1)</sup>. HPV, epitelotropik denilen ve deri ve mukozayı örten yassı hücreli epitel enfekte eden epitelotropik bir virüsdür<sup>(2)</sup>. HPV genom kapsidi L1 (majör) ve L2 (minör) protein yapısıyla örtülüdür. Viral kapsidler, viral enfeksiyon oluşma mekanizmasında viral DNA'nın korunması ve genomik içeriğin konak hücreye aktarılmasında önemli role sahiptirler<sup>(3)</sup>. Viral genomun yaklaşık üçte ikisi, erken protein (E1-E7) denen yapıların kodlanmasından, üçte biri ise kapsid proteinlerinin kodlanmasından sorumludur. HPV, hedef hücrenin heparan sulfat reseptörlerine L1 proteini aracılığıyla bağlanır. Bağlanma sonrası viral kılıf kaybolur ve

konak hücreye genom aktarılır. Enfekte keratositler içinde kendi genomunu konak nükleusuna aktararak, hücrenin hızlı bölünme safhasında kalmasını sağlayacak olan erken proteinlerinin ekspresyonlarını sağlar. Yaşam boyu HPV bulaş riski %80'lere kadar ulaşabildiği; yaklaşık %90'ının 2 yıl içinde kaybolduğu, %5-%10'luk bölümünün ise persiste hastalığa neden olabildiği bildirilmiştir<sup>(4,5)</sup>. Asemptomatik kadınların yaklaşık %10 civarında enfekte olduğu bildirilirken bu oran coğrafi değişkenlik göstermektedir; Güney Afrika'da %22,1, Asya'da %8<sup>(6,7)</sup>. ABD'de yapılan bir çalışmada bu oran %75 olarak bulunmuş ve kadınların yaklaşık %39'unda ise ilk cinsel ilişkiden sonraki iki yıl içinde HPV enfeksiyonu olduğu rapor edilmiştir<sup>(8)</sup>. Yüksek riskli genotipleri, persistans göstererek servikal ve anal kansere neden olabilmektedir. HPV DNA varlığı, servikal kanser olgularının yaklaşık %95'inde gösterilmiş olup, E6 ve E7 onkoproteinlerinin kanser oluşma sürecinde p53 ve Rb yolları üzerinden etkili oldukları bildirilmiştir<sup>(9)</sup>.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ahmet Şahbaz,  
Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye  
Tel.: +90 505 443 99 00 E-posta: drsahbazahmet@yahoo.com  
Geliş Tarihi/Received : 13.01.2014  
Kabul Tarihi/Accepted : 09.03.2014

Servikal kanser, dünyada üçüncü sıklıkta görülen jinekolojik kanserdir. Yılda yaklaşık 500,000 kadında serviks kanseri tanısı konmakta ve bunun da yaklaşık %80'i gelişmekte olan ülkelerde izlenmektedir<sup>(10)</sup>. ABD'de yılda yaklaşık 6 milyon yeni HPV enfeksiyonu tanısı konmaktadır<sup>(11)</sup>. 2012 verilerine göre dünya çapında tahmin edilen HPV enfeksiyonu prevalansı 4,400,000'dir ve 510,000 hastada serviks kanseri tanısı konmuştur. Sadece 2012 yılında 228,000 hasta serviks kanseri nedeniyle kaybedilmiştir<sup>(12)</sup>.

Bivalen ve kuadrivalen şeklinde FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Merkezi) onaylı iki adet HPV aşısı bulunmaktadır. Kuadrivalen HPV aşısı tip 6, 11, 16 ve 18'e etkilidir. L1 kapsid protein-bazlı virüs benzeri parçacıkları içerir. Bivalen HPV aşısı ise tip 16 ve 18'e karşı etkilidir. Her iki aşı rekombinant protein ekspresyonu yöntemi ile üretilir ve virüs DNA'sı içermezler. Rekombinant virüs-benzeri parçacıklar (VLP), gerçek virionlardan morfolojik olarak ayırt edilemezler ve böylece konakta humoral immün yanıtı neden olurlar. HPV aşısı, enfeksiyonun kendisinden daha fazla immün yanıtı neden olur. Bunun en önemli nedeni, HPV enfeksiyonunun viremiye neden olmadan epitele sınırlı kalması, aşının ise sistemik olarak immün yanıtı neden olmasıdır<sup>(13)</sup>. Gerek kuadrivalen, gerekse bivalen aşı sonrası antikor düzeyleri istenen seviyelerde izlenmiştir. Çok düşük antikor seviyeleri bile HPV'nin servikal epitel hücrelerine girişini önlemektedir<sup>(14)</sup>.

HPV tipleri, L1 gen sekansındaki benzerliğe göre sınıflandırılır. Genital sistemde enfeksiyona neden olan HPV tipleri Alfapapilloma (A) virüs sınıfındadır. A9 türünde bulunan ve onkojenik olarak sınıflandırılan HPV tipleri 16, 31, 33, 52, 58'dir. A7 türünde bulunan onkojenik virüsler ise tip 18, 39, 45, 59, 66'dır. HPV 16 ve 18'e karşı kullanılan aşının, genetik olarak yakın ilişkili diğer onkojenik HPV tiplerine karşı da koruma sağlayabileceği ileri sürülmüştür<sup>(15,16)</sup>.

Her iki HPV aşısının altı aylık zaman dilimi içerisinde intramusküler (IM) yoldan 3 doz uygulanması tavsiye edilmektedir. HPV aşıları diğer aşılar ile eş zamanlı uygulanabilir (tetanoz, difteri, boğmaca aşısı, influenza ve hepatit B aşısı)<sup>(17)</sup>.

HPV enfeksiyonu en sık cinsel aktif döneminin başlaması ile izlenmekte olduğu için aşı uygulaması HPV ile temastan önce tavsiye edilmektedir. Birçok gelişmiş ülke, ulusal aşı kampanyalarında hedef popülasyon olarak 12 ile 17 yaş grubunu seçmektedir.

### Aşı Güvenliği

FUTURE I (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectoservical Disease) ve FUTURE II çalışmalarında aşının HPV tip 16 ve 18 ilişkili servikal intraepitelyal neoplazi, karsinoma in situ ve invaziv serviks kanserini önlemede %98-%100 oranlarında başarılı olduğu bildirilmiştir<sup>(18,19)</sup>. PATRICIA (Papilloma Trial Against Cancer in Young Adults) çalışmasında bivalen aşının etkililiğinin %93 olduğu bildirilmiştir<sup>(20)</sup>.

2009 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), serviks kanseri olgularının önlenmesinde HPV aşı uygulamasını

önermiştir<sup>(21)</sup>. FIGO verilerine göre 175 milyon dozdan fazla HPV aşısı uygulanmıştır. FIGO'nun 2013 yılında yaptığı kılavuza göre her iki HPV aşının da güvenli olduğu rapor edilmiştir<sup>(22)</sup>.

### HPV Aşılarına Karşı Tutum

Toplumun HPV aşısına karşı tutum ve bilgi düzeyini inceleyen araştırma sonuçlarına göre, halk arasındaki kaygılar; yan- etki ve güvenilirlik, etkinlik, maliyet, aşılanmanın verdiği yalancı güvenlik hissi ile cinsel aktivitenin artacağı korkusu şeklinde bildirilmiştir<sup>(23,24)</sup>. Gelişmiş ülkelerde, 14 yaşındaki her beş kız çocuğundan birinin cinsel olarak aktif olduğu tesbit edilmiştir<sup>(25,26)</sup>. Beklenen hedefi yakalayabilmesi için erken yaşlarda ve cinsel ilişkiden önce aşılanma yapılması önerilmektedir.

### Global Aşı Uygulamalarına Genel Bakış

2010 verilerine göre dünyada 33 ülkede ulusal aşı programı uygulanmaktadır. Ancak servikal kanser insidansının yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelerin çok azı ulusal aşılanma programını uygulamaktadır<sup>(27)</sup>. Serviks kanserinden ölüm riskinin en yüksek olan kadınların, HPV aşılarına ulaşmanın en düşük oranda olanlar olduğu bildirilmiştir. Serviks kanseri nedeniyle mortalite riski en yüksek olan kadınların, HPV aşılarına ulaşma oranı en düşük olan kadınlar olduğu bildirilmiştir. Ülkenin gelişmişlik seviyesi ile serviks kanser insidansı arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Serviks kanseri olgularının yaklaşık %86'sı ve buna bağlı ölümlerin %88'i az gelişmiş ülkelerde izlenmektedir<sup>(28)</sup>.

Uluslararası sağlık örgütü PATH, 2006-2010 yılları arasında Uganda, Hindistan ve Vietnam'da aşı kampanyası başlatmıştır. Uganda ve Vietnam'da yapılan okul-bazlı aşılanma programında %83-%96'lara varan aşılanma oranlarına ulaşılmıştır. Hindistan'da ise okul ve sağlık merkezi bazlı programda %77-%80 aşılanma oranlarına ulaşılmıştır<sup>(28)</sup>. Küresel Aşı ve Bağışıklama İşbirliği (GAVI), aşı maliyetini düşürerek ilki sahra altı Afrika ülkelerinde başlayacak olan ve 2020 yılı sonunda kırktan fazla ülkede 30 milyondan fazla kız çocuğunu aşılamayı planlamaktadır<sup>(29)</sup>.

%100'e yakın aşılanma oranı ve etkinlikle yapılacak HPV aşılanma programları ile serviks kanser ilişkili ölümlerde %76'lara varan oranlarda azalma sağlanabileceği tahmin edilmektedir<sup>(30)</sup>. Fakir ülkelerde %70'lik bir aşılanma kapsamının yaşam boyu kanser riskini %31,1 ile %60,1 oranında azaltmaya yeteceği tahmin edilmektedir<sup>(31)</sup>.

Avrupa Hastalık Kontrol Merkezi (European CDC) Eylül 2012 verilerine göre, Avrupa Birliği'ne üye 29 ülkenin 19'unda rutin HPV aşılanma programları başlatılmıştır. Ayrıca 19 ülkeden 10'unda aşısı eksik olanlarda aşı yakalama programları uygulanması başlatılmıştır. 2008 yılında 27 ülkeden 12'sinde Aşı Danışma Kurulunca HPV aşısı tavsiye edilirken, 2012 yılında 29 ülkenin 22'sinde HPV aşısı tavsiye edilmektedir<sup>(32)</sup>. Kıbrıs, Estonya, Finlandiya, Slovakya, Polonya ve Malta'da halen ulusal aşılanma programları uygulanması başlamamış olup, Aşı Danışma

Kurulu'nca HPV aşısı tavsiye edilmemektedir. Bulgaristan ve Çek Cumhuriyeti'nde aşı tavsiye edilmekle birlikte ulusal aşı programları mevcut değildir.

2010 yılındaki VENICE 2 çalışması verilerine göre Avrupa Birliği'ne üye ülkelerde HPV aşısı uygulanması ile ilgili değişik sonuçlar elde edilmiştir; aşı tavsiye yaş aralığının geniş olduğu (9 ile 18 yaş), aşı yakalama aralığının da 12 ile 40 yaş arasında değiştiği saptanmıştır<sup>(33)</sup>. Aşı programları çoğunlukla devlet tarafından ücretsiz karşılanmaktadır. Avusturya'da aşı ücretini kişi karşılar, Belçika ve Fransa'da aşı ücretinin belli bir yüzdesini kişi ödemektedir (Belçika'da %25'ini, Fransa'da %35'ini). Avrupa Birliği ülkelerinde programlar genel olarak toplum sağlığı ve okul bazlı programlar kullanılmaktadır. Aralarında İngiltere, Danimarka, İtalya, Lüksemburg, Hollanda, Portekiz ve Romanya'nın bulunduğu 7 ülkede yakalama aşıları devlet tarafından karşılanmaktadır. Veri elde edilebilen 7 ülke içerisinde en yüksek aşılama oranı Portekiz ve İngiltere olup, bu oran %80'nin üzerindedir. İngiltere'de ulusal HPV aşılama programı 2007 yılında uygulanmaya başlanmıştır. Finansmanı devlet tarafından karşılanan programda aşı hedef yaşı 12-13 yaş grubu olup, aşılama toplum sağlık merkezleri (%6) ve okul bazlı (%94) olarak yürütülmektedir. 2009 verilerine göre aşılama oranı %80 olarak bulunmuştur. Aşı yakalama programı 2008 yılında uygulanmaya başlanmış ve hedef yaş aralığı 13-18 olarak belirlenmiş olup, programda aşılama oranı 2009'da %32 olarak bildirilmiştir. Portekiz, 2007 yılında uygulanmaya başlayan ulusal aşılama programında %84 oranı Avrupa Birliği'ne üye ülkeler arasında en fazla aşılama başarısına ulaşabilen ülkedir. Bu oran Danimarka ve İtalya'da %50-%60 iken, Fransa ve Lüksemburg'da %30'un altındadır. Ulusal aşılama programlarına bakıldığında, finansmanı devlet tarafından karşılanan programlarda aşılama başarısının daha yüksek olduğu ve gene aşı uygulamasında toplum sağlığı merkezlerini ve okul bazlı programları uygulayan ülkelerde yalnız toplum sağlığını ya da özel sağlık kurumlarını kullanan ülkelere oranla daha yüksek başarı elde edildiği görülmektedir. CDC verilerine göre, ABD'de yaklaşık 20 milyon kişi HPV ile enfekte olmakta, yılda 12,000 kadında serviks kanseri tanısı konmakta ve yılda yaklaşık 4,000 kadın serviks kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir<sup>(34)</sup>. ABD'de 2006 yılı itibarıyla, Aşı Uygulama Danışma Kurulu (ACIP), 11-12 yaş grubundaki kız çocuklarının rutin olarak 3 doz HPV aşısı ile aşılanmasını tavsiye etmektedir<sup>(35)</sup>.

Amerikan Pediatri Akademisi (APA) aynı şekilde 11 ile 12 yaş aralığında 3 doz HPV aşısının rutin olarak uygulanmasını tavsiye etmektedir. On üç ile 26 yaş arasında, daha önce bağışıklığı olmayan ya da dozlarını tamamlamayanların da dozlarını tamamlayarak aşılanması gerektiğini bildirmektedir. ABD'de yalnız quadrivalen HPV aşısı erkeklerde kullanılmak üzere lisans alabilmiştir. Gene APA, 11-12 yaş aralığındaki erkek çocuklarında üç doz HPV aşısının rutin olarak uygulanmasını tavsiye etmektedir<sup>(36)</sup>.

2006 yılından başlayarak, Ulusal Aşılama Anket (NIS-Teen) verilerine göre, bir ya da daha fazla aşılama kapsamının 2007'den 2011'e kadar %25,1'lerden %53'lere yükseldiği bulunmuş, ancak bu artışın 2012 yılında duraklamış olduğu tespit edilmiştir<sup>(33)</sup>. İstatiksel verilere göre sağlık taramaları sırasında diğer aşılar yapılırken HPV aşısının da aşılamaya eklenmesi durumunda aşı kapsama yüzdesinin %92,6'lara ulaşabileceği vurgulanmıştır. Yapılan ankette ailelerin kız çocuklarını neden aşılamadığına dair verdikleri cevaplar şöyle belirtilmiştir; aşıya ihtiyacın olmadığı (%19,1), aşının kendilerine önerilmediği (%14,2), aşı güvenliği ile ilgili endişeler (%13,1), hastalık ve aşı hakkında bilgi eksikliği (%12,6), kız çocuğunun cinsel aktif olmadığı (%10,1). ABD'de lisans sonrası aşı güvenliği ilgili kontroller hükümet ve aşı üreticileri tarafından bağımsız yapılmaktadır. ABD'de, Haziran 2006-Mart 2013 yılları arasında yaklaşık 56 milyon doz quadrivalen HPV aşısı, Ekim 2009-Mayıs 2013 yılları arasında 611,000 doz bivalen HPV aşısı dağıtılmıştır<sup>(37)</sup>. Uygulanan HPV aşılarının yaklaşık %99'u quadrivalen aşı olduğu için, aşı güvenliği ilgili çalışmaların büyük kısmı quadrivalen aşı ile ilgilidir. ABD'de aşı güvenliği ilgili yapılan popülasyon bazlı gözlemsel çalışmalarda, ciddi bir yan etkiye rastlanmadığı bildirilmiştir.

Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (National Healthand Nutrition Examination Survey) sonuçlarına göre aşılama sonrası 4 yıllık süre zarfında HPV infeksiyonlarında %50'den fazla azalma görüldüğü bildirilmiştir<sup>(38)</sup>. Yapılan bir diğer çalışmada ise 2006 yılında genital siğiller her 1000 kişiden 2,9'unda görülürken, 2010 yılında bu rakamın 1000 kişide 1,8 kişiye gerilediği saptanmıştır<sup>(39)</sup>. CDC verilerine göre 12 yaş ve altı kız çocuklarının %80'inin üç doz aşılanması ile tahminen 53,000 kişinin serviks kanserinden korunabileceği ve aşı kapsamındaki hedefin yıllık gecikmesi durumunda yılda 4400 kadının serviks kanseri riski ile karşı karşıya kalacağı belirtilmiştir<sup>(34)</sup>. Avrupa ülkelerinde HPV aşı programının ABD'ye göre daha başarılı olduğu izlenmektedir. ABD'de yapılan çalışmalarda okul bazlı aşılama programlarının başarısının diğer programlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir.

2007 yılında devlet destekli ulusal HPV aşısı programını uygulamaya koyarak başlatan ilk ülke Avustralya'dır<sup>(40)</sup>. 2007 yılında 12-17 yaş grubu arasındaki kız çocukları okul-bazlı ücretsiz program ile aşılanmaya başlanmıştır. 2007-2009 yılları arasında en az bir kez aşılama uygulanan popülasyonun %83 olduğu, üç doz aşılama yapılanların ise yaklaşık %70 olduğu tahmin edilmektedir<sup>(40)</sup>. On sekiz-26 yaş aralığı için en az tek doz aşı yapılanların oranı %55 iken, yaklaşık %32'inin üç doz aşısı da tamamlamış olduğu bildirilmiştir<sup>(41)</sup>. Ulusal Aşılama Programı (NIP) yalnızca quadrivalen aşısı ücretsiz olarak karşılamaktadır. Şubat 2013 tarihi itibarı ile 12-13 yaş grubu aralığındaki kız ve erkek çocuklarına ücretsiz okul-bazlı aşılama programı uygulanmakta olup, 15 yaşında ve okul çağında olup aşısız erkek çocuklarını da ücretsiz olarak aşılanmaktadır.

Aşılama programı sonrası Avustralya'da Ali ve ark.'nın yaptığı çalışmada genital siğil görülme sıklığında %83 gibi yüksek oranlarda düşüş tespit edilmiştir<sup>(42)</sup>. Avustralya'da yapılan ilk HPV genotip-prevelans çalışması olan WHINURS çalışması ve aşılamanın üzerinden 4 yıl geçtikten sonra yapılan Tabrizi ve ark.'nın yaptığı çalışmada hedef HPV genotiplerinde (kuadrivalen HPV aşısı için) aşı öncesi prevalans %28,7 iken aşılama sonrası bunun %6,7'e gerilediği belirlenmiştir<sup>(43)</sup>. Ülkemizde, HPV için ulusal bir aşılama programı bulunmamaktadır. Türk Jinekolojik Onkoloji Derneği HPV aşısını önermektedir<sup>(44)</sup>. Her iki tip HPV aşısı Türkiye'de bulunmaktadır. Ülkemiz de yapılan çalışmalar daha çok HPV aşısı farkındalık ve genel tutum çalışmalarıdır.

### Kaynaklar

- Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010;401(1):70-9.
- Bouwes Bavinck JN, Neale RE, Abeni D, Euvrard S, Green AC, Harwood CA, et al. Multicenter study of the association between betapapillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2010;70(23):9777-86.
- Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)* 2006;110(5):525-41.
- Wang KL. Human papillomavirus and vaccination in cervical cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007;46(4):352-62.
- Urman CO, Gottlieb AB. New viral vaccines for dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:361-70.
- Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S3/52-61. Epub 2006 Jun 2.
- de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7(7):453-9.
- Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007;57(1):7-28.
- Sun-Kuie Tay. Cervical cancer in the human papillomavirus vaccination era. *Cur Opin Obstet Gynecol* 2012;24:3-7.
- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;80(6):827-41.
- Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007;297(8):813-9.
- Malik H, Khan FH, Ahsan H. Human papillomavirus: current status and issues of vaccination. *Arch Virol* 2013. [Epub ahead of print]
- Stanley M. HPV - immune response to infection and vaccination. *Infect Agent Cancer* 2010;5:19.
- Day PM, Kines RC, Thompson CD, Jagu S, Roden RB, Lowy DR, et al. In vivo mechanisms of vaccine-induced protection against HPV infection. *Cell Host Microbe* 2010;8(3):260-70.
- De Vincenzo R, Ricci C, Conte C, Scambia G. HPV vaccine cross-protection: Highlights on additional clinical benefit. *Gynecol Oncol* 2013;130(3):642-51.
- Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005;337(1):76-84.
- <http://www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV-vaccine>
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356(19):1928-43.
- FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356(19):1915-27.
- Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374(9686):301-14.
- World Health Organization. WHO position on HPV vaccines. *Vaccine* 2009;27(52):7236-7.
- Draft FIGO HPV Vaccination Safety, July 17th, 2013.
- Chan ZC, Chan TS, Ng KK, Wong ML. A systematic review of literature about women's knowledge and attitudes toward human papillomavirus (HPV) vaccination. *Public Health Nurs* 2012;29(6):481-9.
- Kessels SJ, Marshall HS, Watson M, Braunack-Mayer AJ, Reuzel R, Tooher RL. Factors associated with HPV vaccine uptake in teenage girls: a systematic review. *Vaccine* 2012;30(24):3546-56.
- Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(5):1157-64.
- Adams M, Jasani B, Fiander A. Human papilloma virus (HPV) prophylactic vaccination: challenges for public health and implications for screening. *Vaccine* 2007;25(16):3007-13.
- Financing HPV vaccination in developing countries. *Lancet* 2011;377:1544.
- LaMontagne DS, Barge S, Le NT, Mugisha E, Penny ME, Gandhi S, et al. Human papillomavirus vaccine delivery strategies that achieved high coverage in low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ* 2011;89(11):821-30.
- <http://www.gavialliance.org/support/nvs/human-papillomavirus-vaccine-support>
- Kohli M, Ferko N, Martin A, Franco EL, Jenkins D, Gallivan S, et al. Estimating the long-term impact of a prophylactic human papillomavirus 16/18 vaccine on the burden of cervical cancer in the UK. *Br J Cancer* 2007;96(1):143-50.
- Hopkins TG, Wood N. Female human papillomavirus (HPV) vaccination: global uptake and the impact of attitudes. *Vaccine* 2013;31(13):1673-9.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in EU countries – an update. Stockholm: ECDC; 2012
- Dorleans F, Giambi C, Dematte L, Cotter S, Stefanoff P, Mereckiene J, et al; VENICE 2 project gatekeepers group. The current state of introduction of human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe: first results of the VENICE-2 2010 survey. *Euro Surveill* 2010;15(47).pii: 19730.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus vaccination coverage among adolescent girls, 2007-2012, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2013 - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62(29):591-5.
- Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007;56(RR-2):1-24.

36. Committee on Infectious Diseases. HPV vaccine recommendations. *Pediatrics* 2012;129(3):602-5.
37. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009;302(7):750-7.
38. <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/activities/vsd.html>
39. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, Dunne EF, Steinau M, McQuillan G, et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. *J Infect Dis* 2013;208(3):385-93.
40. Flagg EW, Schwartz R, Weinstock H. Prevalence of anogenital warts among participants in private health plans in the United States, 2003-2010: potential impact of human papillomavirus vaccination. *Am J Public Health* 2013;103(8):1428-35.
41. Gertig DM, Brotherton JM, Saville M. Measuring human papillomavirus (HPV) vaccination coverage and the role of the National HPV Vaccination Program Register. *Sex Health* 2011;8(2):171-8.
42. Ali H, Guy RJ, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, et al. Decline in in-patient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. *BMC Infect Dis* 2013;18(13):140.
43. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis* 2012;206(11):1645-51.
44. <http://www.trsgo.org/menu/157/hpv-asilari>.