

سرطان سرویکس: نقش واکسن HPV در پیشگیری (مقاله مروری)

چکیده

نادره بهتاش*

مژگان کریمی زارچی

گروه زنان و مامایی، بخش انکولوژی زنان

دانشگاه علوم پزشکی تهران

*نویسنده مسئول، تهران، انتهای بلوار کشاورز،

بیمارستان امام خمینی، بخش انکولوژی زنان

تلفن: ۶۶۹۳۰۶۶۶

Email: nadbehtash@yahoo.com

زمینه و هدف: سرطان سرویکس دومین سرطان شایع زنان در دنیا می‌باشد. انجام برنامه‌های ۵۰ ساله غربالگری، در برخی کشورها توانسته شیوع و بروز آن را تا حدود ۷۰٪ کاهش دهد. در حالیکه در بیشتر نقاط جهان، این سرطان دومین یا سومین سرطان شایع زنان می‌باشد. از آنجائیکه ویروس پاپیلوم انسانی (HPV) عامل شناخته شده ایجاد سرطان سرویکس است، مطالعات انجام شده در زمینه پیشگیری از آن طی دو دهه اخیر، منجر به تولید واکسن و معرفی آن به بازار در سال گذشته شده است. در این مقاله سعی بر آن است که عوامل ایجاد سرطان سرویکس و جزئیات واکسیناسیون مورد بحث قرار گیرد. بنظر می‌رسد در صورت اجرای برنامه واکسیناسیون در دختران جوان، امکان ریشه‌کن کردن سرطان سرویکس در سه دهه آینده وجود داشته باشد.

کلمات کلیدی: سرطان سرویکس، واکسیناسیون، HPV، پیشگیری

مقدمه

شیوع، بروز و مرگ و میر ناشی از آن در طی ۵۰ سال گذشته حدود ۷۰٪ کاهش یافته و این کاهش در کشورهای دارای برنامه‌های غربالگری و بدلیل انجام منظم پاپ اسمیر می‌باشد. **عفونت HPV:** تا حدود سالهای ۱۹۹۷، عفونت HPV همانند سایر عفونت‌های دستگاه تناسلی به عنوان عوامل مستعد کننده بروز سرطان سرویکس شناخته می‌شد. در سال ۲۰۰۰ و بعد از آن این ویروس بعنوان عامل اتیولوژیک سرطان سرویکس معرفی شد و سرطان سرویکس به عنوان تنها سرطان سالیید با علت مشخص ویرال در زنان می‌باشد. ویروس HPV با مهار apoptosis (مرگ برنامه ریزی شده سلول) و تولید پروتئین‌های مهارکننده ژنهای p۵۳ و رتینوبلاستوما (ژن‌های مهارکننده رشد سلولی) موجبات تولید توده‌های سرطانی سلولی را فراهم می‌سازد.^{۳-۶} بیش از ۴۰ گونه از ویروس HPV که در مخاط ناحیه تناسلی آلودگی ایجاد می‌کند، شناسایی شده است تقریباً ۱۵ تای آنها سرطان‌زا هستند و سبب سرطان دهانه رحم و ضایعات پیش‌بدخیم مثل CIN III می‌شوند.

سرطان سرویکس دومین علت مرگ ناشی از سرطان در زنان می‌باشد. در سال ۲۰۰۶، حدود ۵۰۰ هزار مورد جدید سرطان سرویکس گزارش شده و پیش‌بینی می‌شود در حدود ۲۸۰،۰۰۰ مرگ ناشی از آن واقع خواهد شد. اکثر این بیماران در کشورهای در حال توسعه؛ در آفریقا، آمریکای مرکزی و آمریکای جنوبی زندگی می‌کنند.^۱ این جوامع عموماً فاقد برنامه‌های منظم غربالگری کشوری در تشخیص زودرس سرطان می‌باشند.

با وجود گزارشات بین‌المللی در زمینه‌های مختلف غربالگری، تشخیص و درمان سرطان سرویکس از ایران،^{۲-۷} به دلیل نداشتن شبکه ثبت سرطان در کشور، آمار روشنی از بروز و مرگ و میر سرطان سرویکس در دست نیست. بر اساس گزارش ثبت سرطان در انستیتو کانسر، شیوع سرطان رحم و سرویکس حدود ۶-۷ درصد هزار می‌باشد. این سرطان عموماً در سنین ۳۰ تا ۵۵ سالگی رخ می‌دهد، اما اخیراً در زنان جوان گزارشات متعددی دیده می‌شود.^۱

HPV را دارند ولی این رقم برای زنان ۴۵ ساله یا بیشتر ۴٪ می‌باشد. در مطالعه جدید دیگری، شیوع عفونت HPV در زنان جوانتر از ۲۵ سال، ۳۶٪ در ۴۵ سال و بیشتر، ۲/۸٪ است. شیوع عفونت HPV بی‌نهایت در زنان فعال جنسی بالاست و حدود ۶۴٪ از زنان جوان، DNA ویروس HPV را دارند.^{۱۳-۱۴}

شیوع سرطان سرویکس در بسیاری از ممالک دنیا با برنامه‌های غربالگری زیر ده درصد هزار می‌باشد. بنظر می‌رسد که در موارد اندکی عفونت HPV می‌تواند منجر به سرطان سرویکس شود. عوامل موثر در این مسیر عبارتند از: وجود ساب تایپ‌های پرخطر عفونت HPV، عفونت پایدار HPV به مدت بیش از دو سال و بعد از ۳۰ سالگی، همراه بودن سایر ریسک فاکتورها مثل مولتی‌پارتنر بودن، عفونت HIV، سیگار و غیره.

نقش غربالگری در پیشگیری از سرطان سرویکس: علی‌رغم این که بیش از نیم قرن از انجام تست پاپانیکولاو (Pap test) می‌گذرد، سرطان سرویکس هنوز یک علت موربیدیتی وابسته به سرطان و مرگ و میر زنان در آمریکا و دیگر کشورها به شمار می‌رود. اجرای برنامه غربالگری با سیتولوژی، سبب کاهش قابل توجه در بروز مرگ و میر سرطان سرویکس در کشورهای پیشرفته شده است. اما در کشورهای در حال توسعه هنوز علی‌رغم انجام تست پاپ در خیلی موارد، فرم پیشرفته سرطان سرویکس دیده می‌شود.^{۱۴}

هدف از انجام غربالگری با سیتولوژی سرویکس، تشخیص سرطان و ضایعات پیش زمینه آن می‌باشد، با تست پاپ، سلول‌های سطحی و ریزش‌کننده سرویکس بررسی میکروسکوپی می‌شود.^{۱۵} اما علی‌رغم موفقیت بررسی‌های غربالگری در سطح وسیع، انجام غربالگری با سیتولوژی ارزش محدودی دارد. حساسیت این روش بین ۳۰ تا ۸۷٪ و اختصاصی بودن آن بین ۶۸ تا ۱۰۰٪ می‌باشد.^{۱۴،۱۵}

علت متغیر بودن حساسیت و اختصاصی بودن روش سیتولوژی، وجود ضایعات کوچک سرویکس، نمونه نامناسب، آلوده شدن نمونه با خون و ترشحات می‌باشد. به دلیل پایین بودن حساسیت تست پاپ، روش سیتولوژی غوطه‌ور در مایع Liquid Based Cytology (LBC) در برنامه‌های غربالگری جایگزین این روش شده است.^{۱۵} سیتولوژی بر پایه مایع، میزان تشخیص ضایعات با درجه بالا را افزایش می‌دهد ولی ممکن است میزان اختصاصی بودن آن برای تشخیص این ضایعات کاهش یابد. در بعضی مطالعات، سیتولوژی بر

تایپ ۱۶ و ۱۸ ویروس HPV، شایع‌ترین نوع موثر در ایجاد سرطان سرویکس هستند. تایپ ۱۶، در ۶۰ درصد همه سرطان‌های سرویکس و نوع ۱۸ در ۱۰ تا ۲۰ درصد از موارد دیده می‌شود.^{۸-۹} نکته مهم‌تر این است که HPV در ۳۰ درصد سرطان‌های اوروفارنکس، ۴۵ تا ۹۵ درصد سرطان آنال، ۶۰ تا ۶۵ درصد سرطان‌های واژن و ۶۰-۴۰ درصد سرطان‌های ولو نقش دارد.^{۱۱،۱۲} از فاکتورهای خطر مستقل دیگر در بروز سرطان دهانه رحم، سن پائین زن در اولین نزدیکی، مولتی پاریتی، وجود چند شریک جنسی، سیگار و عفونت HIV (ویروس نقص ایمنی انسانی) به شمار می‌رود.^{۱۱} عفونت HPV یک بیماری منتقله از راه ارتباط جنسی است و در جوامعی که افراد چندین شریک جنسی دارند میزان آن تا حد زیادی افزایش می‌یابد. زنانی که دچار عفونت پایدار HPV هستند، بیشترین احتمال پیشرفت به سمت ضایعات پیش بدخیمی و سرطان سرویکس دارند.^{۸،۹}

سیر/ایجاد سرطان سرویکس: سرویکس عضو منحصر به فردی است که از زندگی جنینی دو نوع اپی‌تلیوم متفاوت در آن بهم می‌رسند و در محل تلاقی این دو نوع اپی‌تلیوم اسکواموس و گلاوندولار وسیع، Squamo-Collumnar Junction (S-C-J)، در هنگام بلوغ پوشش جدیدی از بافت متاپلازیک نابالغ بر روی مخاط استوانه‌ای ایجاد شده و این ناحیه جدید ناحیه تغییر شکل (Transformation Zone یا T-Z) نام می‌گیرد. اغلب سرطان‌های اسکواموس که شایع‌ترین سرطان‌های سرویکس می‌باشند از ناحیه T-Z منشأ می‌گیرند. با ورود HPV بافت ایمچور متاپلازی در ناحیه T-Z مستقر و تبدیل به بافت دیسپلازیک می‌گردد و بتدریج لایه‌های بیشتری از بازال ممبران درگیر توده نئوپلازیک می‌شوند. این مراحل به ترتیب نئوپلازی داخل اپی‌تلیال اسکواموس-۱ (CIN1)، CIN2 و CIN 3 می‌باشد. CIN 3 همان سرطان Carcinoma in Situ (CIS) می‌باشد. بنظر می‌رسد از زمان ورود عفونت HPV تا تغییرات مرحله فوق و سرطان مهاجم ۱۵-۱۰ سال طول خواهد کشید.^{۱۱،۱۲} باید توجه داشت که اکثریت قریب به اتفاق موارد CIN1 و حدود دوسوم موارد CIN II و III پسرفت کرده و بهبودی حاصل می‌کند. در حالیکه CIS شانس بالائی برای تبدیل به سرطان مهاجم دارد.^{۱۳،۱۲} عفونت HPV بخصوص در جوامع غربی در زنان جوان بسیار شایع است. در آمریکا، تا ۷۰٪ نوجوانان فعال از نظر جنسی، عفونت HPV دارند. در یک مطالعه نشان داده شد ۳۲٪ زنان ۱۶-۲۴ ساله، DNA ویروس

Gardasil (واکسن چهارگانه یا *Quadrivalent*):

علیه انواع ۱۶-۱۸-۶-۱۱ ویروس HPV موثر است و دارای آلومینیوم به عنوان افزاینده (ادجوانت) می‌باشد. در بررسی‌های انجام شده پیش از ۲۵۰۰۰ زن و دختر بین ۲۶-۹ ساله بررسی شده‌اند. این واکسن در ۵۰۰ مرد بین ۱۵-۹ سال نیز بررسی شده است. هدف نهایی شامل انواع عفونت‌های مشخصه تایپ خاصی از HPV و دیسپلازی سرویکس بود. این واکسن حاوی ۲۰ mg از HPV تایپ ۱۶ تا ۱۸ و ۴۰ mg از تایپ ۱۱ و ۱۶ می‌باشد. حجم آن ۰/۵ ml بوده و به روش داخل عضلانی تزریق می‌شود. فواصل تزریق، صفر - دو و شش ماه می‌باشد. همه بررسی‌ها و کارآزمایی‌های بالینی نشان داد که تجویز واکسن Gardasil باعث پیشگیری ضایعات سرویکس و ناحیه تناسلی زنان ناشی از انواع ۶-۱۱-۱۶-۱۸ ویروس HPV و نیز کاهش نیاز به تکنیک‌های تشخیصی و درمانی عفونت می‌شود. طی ۳۰ ماه پی‌گیری، میزان بروز عفونت پایدار در اثر انواع ۶-۱۱-۱۶ و ۱۸ ویروس HPV در افرادی که حداقل یک دوز واکسن دریافت کرده‌اند در مقایسه با عدم دریافت واکسن، تا ۸۹٪ کاهش می‌دهد. همچنین بیماری‌هایی که با بیوپسی تشخیص داده می‌شود از جمله CIN (نئوپلازی اینتراپی‌تلیال سرویکس)، VIN (نئوپلازی اینتراپی‌تلیال)، VAIN (نئوپلازی اینتراپی‌تلیال واژن)، زگیل تناسلی و سرطان تهاجمی سرویکس، تا ۱۰۰٪ کاهش خواهد یافت. مدت اثر حفاظتی واکسن تا ۳/۵ سال پس از تکمیل دوره واکسیناسیون بر علیه تایپ ۱۶ HPV و ۲/۵ سال پس از تکمیل سه دوره واکسیناسیون بر علیه تایپ ۶-۱۱-۱۸ ویروس HPV می‌باشد.

Gardasil در زنان ۲۶-۹ ساله به خوبی تحمل می‌شود ولی عوارض محل تزریق شامل درد، خونریزی محل تزریق و تب *low grade* می‌باشد. شایع‌ترین عارضه جانبی سیستمیک آن، سردرد می‌باشد. تزریق واکسن، سبب تأثیر روی عاقبت حاملگی نمی‌شود. استفاده از واکسن *Gardasil* یا فرم چهارگانه واکسن HPV توسط FDA (کمیته غذا و داروی آمریکا) در زنان و دختران ۲۶-۹ ساله مورد تأیید قرار گرفته است. در سال ۲۰۰۶ در مورد واکسیناسیون روتین HPV در زنان ۱۲-۱۱ ساله با سه دوز واکسن توصیه شده است. واکسیناسیون می‌تواند از سن ۹ سالگی نیز شروع شود. هدف از این توصیه‌ها، ایمنی‌سازی قبل از شروع فعالیت جنسی می‌باشد اما حتی در زنان جوانی که قبلاً واکسینه نشده‌اند نیز کاربرد

دارد. بنابراین واکسیناسیون در زنان ۲۶-۱۳ سال که قبلاً واکسینه نشدند نیز قابل استفاده است. راهنمایی انجام سرطان‌های زنان در مورد آموزش واکسیناسیون عبارتست از: واکسیناسیون بایستی برای زنان ۲۶-۹ ساله که نتایج تست پاپ آنها غیرطبیعی بوده یا زگیل تناسلی دارند و یا تست HPV آنها از نظر انواع پرخطر ویروس مثبت است در نظر گرفته شود. واکسیناسیون بر علیه انواع HPV ایمنی‌زایی ایجاد می‌کند، اما اطلاعاتی در مورد این که واکسن بتواند اثر درمانی روی بعضی ضایعات سرویکس - واژن داشته باشد وجود ندارد.^{۴۱-۴۷} با توجه به احتمال خطر بالای عفونت HPV پایدار در زنان دچار نقص سیستم ایمنی، انجام واکسیناسیون می‌تواند آنها پیشنهاد شود اما هیچ بررسی از اثربخشی واکسن یا ایمنی‌زایی آنها ویروس زنده نیست و امنیت مشخصی ندارد، لذا کاربرد آن در زنانی که در معرض بیماری میهمان علیه میزبان (Graft- Versus Host) هستند باید با احتیاط به کار رود. از واکسیناسیون حین حاملگی باید اجتناب شود. اگر زن حامله‌ای به طور اتفاقی واکسینه شود، نشان داده شده که طی ۳۰ روز از واکسیناسیون ممکن است تا حد ناچیزی آنومالی‌های مادرزادی در جنین وی افزایش یابد. واکسیناسیون طی شیردهی منعی ندارد، اما مادران باید آگاهی داشته باشند که طی یک ماه پس از تزریق واکسن ممکن است احتمال وقوع اختلالات تنفسی در شیرخوار تغذیه‌کننده از شیرمادر افزایش یابد. در موارد ضعف متوسط تا شدید حاد، واکسیناسیون باید تا زمان بهبودی از آن به تعویق افتد. مراقب واکنش‌های آلرژیک در فرد واکسینه شده باشیم.

فرم دوگانه واکسن (*Cervarix*): حاوی ذرات ویروس HPV

بوده و حاوی تایپ ۱۶ و ۱۸ ویروس HPV می‌باشد.

ادجوانت آن آلومینیوم و حاوی یک عامل لپیدی است. با استفاده از این واکسن، روی ۲۷۰۰۰ زن و دختر ۵۵-۱۱ ساله بررسی‌هایی انجام شده است. این واکسن هنوز در مردها آزمایش نشده است. هدف نهایی (End point) در این بررسی‌ها عفونت‌های وابسته به انواع مشخص HPV است. این واکسن حاوی پروتئین کپسید بوده و پوشش DNA ندارد، زنده نیست ولی تزریق آن سبب تولید آنتی‌بادی‌های وابسته به انواع مشخص HPV خواهد شد. بررسی‌هایی که طی سال‌های ۲۰۰۴ تا ۲۰۰۶ انجام شد نشان داد که در زنان ۲۵-۱۵ ساله واکسیناسیون فرم دوگانه در کاهش عفونت‌های وابسته به HPV موثر بوده است.^{۴۳-۴۴} بررسی سال ۲۰۰۴، کاهش مشخص در

واکسیناسیون HPV در مردان نیز باید انجام شود؟ از آنجا که HPV یک بیماری منتقله از راه جنسی است و هم توسط مردان و هم زنان انتشار می‌یابد، لذا واکسیناسیون در مردان و زنان انجام گیرد اما در مورد اثربخشی واکسن روی مردان هنوز تحقیقات بیشتری باید انجام شود.^{۲۵-۲۶} آیا واکسیناسیون در مبتلایان HIV (ویروس نقص ایمنی انسان) نیز در جلوگیری از عفونت‌های ناحیه تناسلی و مقعدی (آنوزیتال) موثر است؟ تأثیر آن در مبتلایان HIV ناشناخته است و کلید اصلی موفقیت واکسیناسیون، آموزش مناسب و جامعه-خانواده‌ها و بیماران است.^{۲۷} نتیجه‌گیری نهایی: پیشگیری از عفونت HPV ناحیه تناسلی تحتانی اساس بررسی‌های اخیر را تشکیل می‌دهد. با واکسیناسیون می‌توان ۷۰٪ سرطان‌های سرویکس مرتبط با HPV را کاهش و حتی از ضایعات پیش‌بدخیم و دیگر بدخیمی‌های ناحیه تناسلی زنان جلوگیری کرد. برنامه غربالگری برای جلوگیری از سرطان سرویکس یک امر مهم است ولی بررسی‌های بیشتر در این زمینه و انجام واکسیناسیون بر علیه HPV در حال انجام است و آموزش و آگاهی افراد جامعه نقش به‌سزایی در موفقیت غربالگری جمعی جامعه خواهد داشت.

میزان موارد مثبت HPV-۱۶ و HPV-۱۸ را نشان داد.^{۸۲} این مطالعات اثربخشی واکسن Cervarix را تا ۹۵/۱٪ بر علیه عفونت‌های پایدار سرویکس که با HPV ارتباط دارند نشان داد. حتی در یک آنالیز، اثربخشی واکسن تا ۱۰۰٪ برای ضایعات CIN وابسته HPV گزارش شد. همچنین این نوع واکسن سبب کاهش عفونت‌های وابسته به تایپ ۴۵ و ۳۱ ویروس HPV می‌شود.^{۴۵} عوارض تزریق واکسن شامل خستگی، عوارض گوارشی، تب Low grade و سردرد است. مدت اثربخشی و حفاظت واکسن دوگانه مشخص نشده است و هنوز به مدت ایده آل (از زمان شروع فعالیت جنسی تا اتمام آن که چند دهه به طول می‌انجامد) نرسیده است.^{۴۶} پس از دوره سوم واکسیناسیون، طی یک ماه بعد اثر حفاظتی آن شروع شده و حداقل ۱۸ ماه پس از شروع به حد پایدار (Plateau) می‌رسد.^{۴۲-۴۶} به طور کلی افزایش ۱۳۳ برابری در میانگین سطح آنتی‌بادی HPV-۱۶ و HPV-۱۸ در پایان مدت ۴/۵ ساله پس از واکسیناسیون فرم دوگانه رخ خواهد داد.^{۴۶} واکسن چهارگانه طی ۳۶ ماه سبب افزایش سطح آنتی‌بادی ضد ویروس HPV می‌شود که این سطح حتی از افزایش موجود در سطح خونی فرد مبتلا به عفونت HPV نیز بیشتر می‌باشد.^{۴۴} اما آیا

جدول ۱- راهنمایی‌هایی در مورد غربالگری سرطان سرویکس

راهنمایی	*ACS	**ACOG	***USPSTF
زمان شروع غربالگری	۳ سال پس از اولین نزدیکی ولی دیرتر از ۲۱ سال نشود.	۳ سال پس از اولین نزدیکی دیرتر از ۲۱ سال نشود.	۳ سال پس از اولین نزدیکی ولی دیرتر از ۲۱ سال نشود.
فاصله غربالگری در سنین قبل از ۳۰ سالگی	سالانه: اگر تست پاپ پاپانیکولانو انجام شود. هر دو سال: اگر روش سیتولوژی بر پایه مایع انجام شود.	سالانه	سالانه
فاصله غربالگری در زنان ≤ ۳۰ سال	هر ۲-۳ سال اگر تست قبلی نرمال باشد.	هر ۲ تا ۳ سال اگر ۳ تست قبلی نرمال باشد.	هر ۳ سال اگر ۲ یا ۳ تست قبلی نرمال باشد.
آزمایش DNA ویروس HPV جهت غربالگری	در زنان ≤ ۳۰ سالگی، هر ۳ سال همراه با سیتولوژی	یک پیشنهاد برای زنان ≤ ۳۰ سال، به فاصله هر ۳ سال همراه با سیتولوژی	مدارک مشخصی وجود ندارد.
زمان توقف غربالگری	سن ≤ ۷۰ سال. اگر ۳ تست قبلی نرمال باشد و هیچ نتیجه غیرطبیعی طی ۱۰ سال نداشته باشیم.	مدارک نامشخص است و سن نهایی توقف مشخص نشده است.	سن ≤ ۶۵ سال اگر برنامه غربالگری مناسب بوده و تست پاپ نیز نرمال باشد.

a: زنان گروه پرخطر شامل کسانی که در تماس با DES بوده اند یا موارد نقص ایمنی یا عفونت HIV، در این موارد باید سالانه غربالگری شوند.

Atypical Cell Squamous*
American College of Obstetrics & Gynecology**
U.S. Preventive Services Task Force***

References

1. Announcement the society of Gynecologic oncologists statement on a cervix cancer vaccine. *Gynecol Oncol* 2006; 10: 377.
2. Behdash N, Ghaemmaghami F, Ayatollahi H, Khaledi H, Hanjani P. A case-control study to evaluate urinary tract complications in radical hysterectomy. *World J Surg Oncol* 2005; 3: 12.
3. Behdash N, Mousavi A, Mohit M, Modares M, Khanafshar N, Hanjani P. Simple hysterectomy in the presence of invasive cervical cancer in Iran. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 177-81.
4. Behdash N, Mousavi A, Tehranian A, Khanafshar N, Hanjani P. Embryonal rhabdomyosarcoma of the uterine cervix: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 452-5.
5. Behdash N, Nazari Z, Ayatollahi H, Modarres M, Ghaemmaghami F, Mousavi A. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery compared to radical surgery alone in bulky stage IB-IIA cervical cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 1226-30.
6. Behdash N, Ghaemmaghami F, Yarandi F, Ardalan FA, Khanafshar N. Cutaneous metastasis from carcinoma of the cervix at the drain site. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 209-11.
7. Nazari Z, Behdash N, Gilan MM, Ganjoei TA. Cervical carcinoma simulating advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 123-4.
8. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 489-90.
9. Castellsague X, Diaz M, De Sanjose S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 303-15.
10. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, SHERA KA, Wurscher MA, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004; 101: 270-80.
11. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papilloma virus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 14-19.
12. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics 2006; *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106-30.
13. Freeman HP, Wingrove BK. Excess cervical cancer mortality: a marker for low access to health care in poor communities. Rockville, MD: National Cancer Institute, Center to Reduce Cancer Health Disparities 2005; No. 05-5282.
14. Behbakht K, Lynch A, Teal S, Degeest K, Massad S. Social and cultural barriers to Papanicolaou test screening in an urban population. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1355-61.
15. Cooper CP, Saraiya M, McLean TA, et al. Report from the CDC. Pap test intervals used by physicians serving low-income women through the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program. *J Womens Health* 2005; 14: 670-8.
16. Hoyo C, Yarnall KS, Skinner CS, Moorman PG, Sellers D, Reid L. Pain predicts nonadherence to pap smear screening among middle-aged African American women. *Prev Med* 2005; 41: 439-45.
17. Jacobs EA, Karavolos K, Rathouz PJ, Ferris TG, Powell LH. Limited English proficiency and breast and cervical cancer screening in a multiethnic population. *Am J Public Health* 2005; 95: 1410-6.
18. Wright Jr TC, Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *N Engl J Med* 2003; 348: 489-90.
19. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ* 2002; 325: 572-6.
20. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG, Schiffman M. 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; 97: 1072-9.
21. 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.
22. Einstein MH, Cruz Y, El-Awady MK, Popescu NC, DiPaolo JA, van Ranst M, et al. Utilization of the human genome sequence localizes human papillomavirus type 16 DNA integrated into the TNFAIP2 gene in a fatal cervical cancer from a 39-year-old woman. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 549-54.
23. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey JV, Devesa S. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer* 2004; 100: 1035-44.
24. Kyndi M, Frederiksen K, Kruger-Kjaer S. Cervical cancer incidence in Denmark over six decades (1994-2000). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 106-11.
25. Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Hybrid Capture II-based human papillomavirus detection, a sensitive test to detect in routine high-grade cervical lesions: a preliminary study on 1518 women. *Br J Cancer* 1999; 80: 1306-11.
26. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132: 810-9.
27. Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies

- comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 308-17.
28. Marino JF, Fremont-Smith M. Direct-to-vial experience with autoCyte PREP in a small New England cytology practice. *J Reprod Med* 2001; 46: 353-8.
 29. Belinson J, Qiao YL, Pretorius R, Zhang WH, Elson P, Li L, et al. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 439-44.
 30. Obwegeser JH, Brack S. Does liquid-based technology really improve detection of cervical neoplasia? A prospective, randomized trial comparing the ThinPrep Pap Test with the conventional Pap Test, including follow-up of HSIL cases. *Acta Cytol* 2001; 45: 709-14.
 31. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 342-62.
 32. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice Bulletin 45: Cervical Cytology Screening. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 417-27.
 33. Bundrick JB, Cook DA, Gostout BS. Screening for cervical cancer and initial treatment of patients with abnormal results from papanicolaou testing. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1063-8.
 34. Jacobs MV, Walboomers JM, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Verheijen RH, Fransen-Daalmeijer N, et al. Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Int J Cancer* 2000; 87: 221-7.
 35. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003; 362: 1871-6.
 36. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 2002; 288: 1749-57.
 37. Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001; 84: 1616-23.
 38. Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I et al. HPV testing in primary screening of older women. *Br J cancer* 1999; 81: 554-8.
 39. Franco EL. Chapter 13: Primary screening of cervical cancer with human papillomavirus tests. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 89-96.
 40. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritza S, Kuhne-Heid R, Nindl I, et al. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000; 89: 529-34.
 41. Blumenthal PD, Gaffikin L, Chirenje ZM, McGrath J, Womack S, Shah K. A Adjunctive testing for cervical cancer in low resource settings with visual inspection, HPV, and the Pap smear. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 72: 47-53.
 42. Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, Wacholder S, Castle PE, Glass AG, et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 46-52.
 43. Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 304-9.
 44. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, 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.
 45. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins 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.
 46. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 18-27. Erratum in: *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1425.
 47. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human Papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1500-10.

Cervical cancer: The preventive role of HPV vaccine (review article)

N. Behtash*
M. Karimizarchi

Department of Obstetrics &
Gynecology, Division of
Gynecology Oncology

Tehran University of Medical
Sciences.

Abstract

Cervical cancer is the second most common gynecologic cancer. A steady 70% annual decline in mortality from cervical cancers has been observed since the mid 20th century after the introduction of widespread papanicolaou cytological screening. But also cervical cancer continues to be an important world health problem for women. Cervical cancer is one of the best- understood neoplasm given its well known viral cause of persistent infection with high risk human papillomavirus (HPV). To date, two manufacturers have developed HPV vaccines composed of noninfectious, recombinant HPV viral-like particles (VLPs). This article presents current advances and perspectives on HPV vaccines. The vaccine is administered by intramuscular injection, and the recommended schedule is a 3-dose series with the second and third doses administered 2 and 6 months after the first dose. The recommended age for vaccination of females is 11-12 years. Vaccine can be administered as young as age 9 years. Catch-up vaccination is recommended for females aged 13--26 years who have not been previously vaccinated. Vaccination is not a substitute for routine cervical cancer screening, and vaccinated females should have cervical cancer screening as recommended.

Keywords: Cervical cancer, vaccination, HPV, prevention.

*Corresponding autho, Depart of
Gynecology Oncology, Vali-e-Asr
Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran.
Tel: +98-21-66930666
Email: nadbehtash@yahoo.com