

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

**ΒΑΣΙΛΙΚΟ ΚΟΛΛΕΓΙΟ ΜΑΙΕΥΤΗΡΩΝ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΩΝ
ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ
ΟΔΗΓΙΑ 9 - ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2007**

Α. Δανιηλίδης¹, Ι. Τζαφέττας²

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η παρουσίαση του εμβολίου για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου αποτέλεσε πρώτη είδηση σε ολόκληρο τον πλανήτη. Έχει φανεί πως το εμβόλιο είναι 100% αποτελεσματικό για τη βραχυπρόθεσμη πρόληψη προκαρκινικών παθήσεων του τραχήλου που οφείλονται σε συγκεκριμένους τύπους του ιού των κονδυλωμάτων (HPV-Human Papillomavirus). Είναι προφανής η δυνατότητα του εμβολίου αυτού να μειώσει παγκοσμίως τη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου. Αυτή η ανασκόπηση πραγματεύεται τη μεθοδολογία προσέγγισης της πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου και την πρόοδο που έχει μέχρι σήμερα επιτευχθεί, αλλά και υπογραμμίζει κάποιες σημαντικές προκλήσεις που ακόμη παραμένουν.

Το εύρος του προβλήματος

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, ο αριθμός των θανάτων από καρκίνο του τραχήλου έχει μειωθεί κατά 50% και άνω μεταξύ των δεκαετιών του 1980 και 1990, μετά την εφαρμογή των πρωτοκόλλων πρόληψης του Εθνικού Προγράμματος Πρόληψης του Καρκίνου του Τραχήλου (NHSCSP-National Health Service Cervical Screening Programme)¹. Σε περιπτώσεις όπου οι υπηρεσίες πρόληψης δεν επαρκούν και η παροχή υπηρεσιών υγείας είναι ελλιπής, ο καρκίνος του τραχήλου παραμένει σημαντική αιτία θνησιμότητας μεταξύ των γυναικών. Πραγματικά, εάν δεν εφαρμοσθούν περαιτέρω μέτρα πρόληψης προβλέπεται πως έως το 2050 ο αριθμός των θανάτων από καρκίνο του τραχήλου θα τετραπλασιαστεί, λόγω αυξημένης συχνότητας μόλυνσης από τον HPV². Ο εμβολιασμός σαν πρώτο μέτρο πρόληψης έχει σαφέστατα πλεονεκτήματα σε χώρες όπου δεν υπάρχουν προγράμματα προληπτικού ελέγχου. Μπορεί όμως να αποβεί χρήσιμος και σε χώρες όπως το Ηνωμένο Βασίλειο, όπου η δευτεροπαθής πρόληψη και θεραπεία προκαρκινοματωδών βλαβών αρκετές φορές έχει μεγάλο κόστος και είναι ανεπαρκής, οδηγώντας πολλές φορές νέες γυναίκες σε μη αναγκαία επεμβατική θεραπεία, αυξάνοντας επιπλέον και το άγχος τους. Αρκετές φορές μάλιστα τέτοιου είδους προσέγγιση αποτυγχάνει όσον αφορά στη σωστή διάγνωση κάποιας προκαρκινοματώδους βλάβης. Άλλωστε, παρόλα τα προγράμματα προληπτικού ελέγχου που εφαρμόζονται στις διάφορες ομάδες γυναικών, ο καρκίνος του τραχήλου εξακολουθεί να εμφανίζεται³.

Ο HPV αποτελεί το κυρίαρχο αίτιο

Οι ιοί των κονδυλωμάτων έχουν διπλή έλικα DNA και μολύνουν τα επιθηλιακά κύτταρα. Οι ομάδες ιών χαμηλού κινδύνου, όπως ο HPV-6 και HPV-11, προκαλούν καλοήγη γεννητικά κονδυλώματα και αναπνευστική κονδυλωμάτωση, ενώ η εμμένουσα λοίμωξη με ογκογόνους τύπους υψηλού κινδύνου σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (CIN-cervical intraepithelial neoplasia)⁴. Ο ιός μολύνει κύτταρα της βαιικής στοιβάδας του επιθηλίου, αλλά παράγει νέα στελέχη μόνο στα επιφανειακά επιθηλιακά κύτταρα, καταστρατηγώντας έτσι το μηχανισμό κυτταρικής ωρίμανσης που χρειάζεται εβδομάδες για να ολοκληρωθεί⁵. Ο HPV εκφράζει 6 πρώιμες (E-early) πρωτεΐνες με συγκεκριμένους λειτουργικούς ρόλους κατά τον κυτταρικό κύκλο και 2 όψιμες (L-late) δομικές πρωτεΐνες. Τα ογκογονικά χαρακτηριστικά των ιών υψηλού κινδύνου οφείλονται κατά ένα μεγάλο ποσοστό στη συνδυασμένη δράση των E6 και E7. Αυτές οι πρωτεΐνες αλληλεπιδρούν με δύο κυτταρικά κατασταλτικά ογκογονίδια, το p53 και Rb, αντίστοιχα. Όλα μαζί δημιουργούν ένα κυτταρικό περιβάλλον, όπου οι φυσιολογικοί ρυθμιστικοί μηχανισμοί του κυτταρικού κύκλου καταστρατηγούνται, επιτρέποντας να συμβούν μεταλλάξεις οι οποίες ευνοούν την καρκινογένεση⁶. Οι λοιμώξεις από ογκογόνους τύπους HPV είναι πολύ συχνές σε νέες γυναίκες σεξουαλικά ενεργές.

Ενώ, όμως, συνήθως αυτοϊώνται χωρίς να εμφανίσουν δυσπλασία, σε κάποιες γυναίκες η λοίμωξη γίνεται χρόνια. Έτσι λοιπόν, ο καρκίνος του τραχήλου μπορεί να θεωρηθεί σαν μία σπάνια συνέπεια μιας χρόνιας φλεγμονής από ένα τύπο ιού υψηλού κινδύνου^{4,7}. Οι τύποι του HPV 16 και 18 είναι υπεύθυνοι για το 70% των καρκίνων του τραχήλου σε ολόκληρο τον κόσμο. Άλλοι τύποι υψηλού κινδύνου, όπως ο 31, 33 και 45 είναι επίσης σημαντικοί, παρόλο που η συχνότητα των καρκίνων ανάλογα με τον τύπο του ιού ποικίλει από χώρα σε χώρα⁸.

ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΟΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΙΑ ΤΟΝ HPV

Η λογική του εμβολιασμού

Οι γυναίκες οι οποίες έχουν μολυνθεί από συγκεκριμένο τύπο ιού, πολύ σπάνια θα υποστούν επαναμόλυνση από τον ίδιο τύπο, λόγω της ανοσίας που παρέχουν οι μεγάλες ποσότητες αντισωμάτων έναντι του καψιδίου της πρωτεΐνης L1 του HPV⁹. Αυτά τα αντισώματα μπλοκάρουν την αλληλεπίδραση μεταξύ των λοιμογόνων σωματιδίων των ιών και των επιθηλιακών υποδοχέων, εμποδίζοντας έτσι την είσοδο του ιού. Σε εργαστηριακό επίπεδο η πρωτεΐνη L1 μετατρέπεται σε σωματίδια πανομοιότυπα με τον ιό (VLPs-virus like particles), τα οποία είναι υψηλής ανοσογονικότητας αλλά δεν είναι λοιμογόνα, καθώς απουσιάζει από αυτά το γονιδίωμα του ιού. Σε ζώα που εμβολιάστηκαν με τα σωματίδια VLPs παρατηρήθηκε μεγάλη αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων έναντι του ιού HPV και εμφάνισαν ανοσία¹⁰.

Μελέτες εμβολιασμών

Μέχρι σήμερα έχουν δοκιμασθεί σε μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες τρεις τύποι προφυλακτικών εμβολίων έναντι του HPV. Ο Koutsky και συνεργάτες¹¹ εμβολίασαν πάνω από 1.500 γυναίκες μεταξύ των ηλικιών 16 έως 23 είτε με το εμβόλιο έναντι του τύπου HPV-16 (Merk), είτε με placebo και τις παρακολούθησαν για 17 μήνες. Τα αποτελέσματα από τη μελέτη αυτή επιβεβαίωσαν την αναγκαιότητα για προφυλακτικό εμβολιασμό έναντι του HPV. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης οι 41 περιπτώσεις της εμμένουσας λοίμωξης HPV-16, καθώς και οι 9 περιπτώσεις HPV-16-CIN θετικές (5 CIN I, 4 CIN II) εμφανίστηκαν όλες στην ομάδα placebo. Επίσης παρουσιάστηκαν 22 περιπτώσεις CIN από άλλους τύπους του ιού HPV και στις δύο ομάδες. Το γεγονός αυτό δείχνει πως η προστασία από τον εμβολιασμό ήταν έναντι συγκεκριμένου τύπου του ιού. Για να επιτευχθεί λοιπόν σημαντική πρόοδος στη μείωση της θνησιμότητας από τον καρκίνο του τραχήλου, θα πρέπει ο προφυλακτικός εμβολιασμός να παρέχει προστασία έναντι όλων των τύπων HPV υψηλού κινδύνου.

Οι Harper και συν.¹² δοκίμασαν το διπλό εμβόλιο έναντι των HPV-16 και HPV-18 σε πάνω από 1.000 γυναίκες ηλικίας από 15 έως 25 χρονών και τις παρακολούθησαν για 27 μήνες. Ακολούθησαν μελέτες και ανακοινώσεις όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα του εμβολίου για διάστημα 48 μηνών¹³. Το εμβόλιο (Cervarix, GSK Biologicals), το οποίο περιέχει ένα καινούριο πρόσθετο το ASO4 φάνηκε να είναι σημαντικά αποτελεσματικό (πάνω από το 88%) έναντι στην εμφάνιση αλλά και παραμονή λοίμωξεων από τους τύπους HPV-16 και -18 για διάστημα πάνω από 4 χρόνια. Έδειξε σημαντική προστασία έναντι κυτταρικών ανωμαλιών και 100% αποτελεσματικότητα έναντι του CIN από τους τύπους HPV 16 και 18. Επίσης φάνηκε πως υπήρξε και διασταυρούμενη αντίδραση και προστασία για τα στελέχη 45 και 31 του ιού, οι οποίοι αποτελούν τον τρίτο και τέταρτο σε συχνότητα τύπο HPV που ευθύνεται για καρκίνο του τραχήλου.

Το Gardacil (Merk) είναι ένα τετραδύναμο εμβόλιο, το οποίο παρέχει προστασία έναντι των τύπων HPV 6, 11, 16 και 18. Η δράση του ελέγχθηκε με μία μελέτη σε 500 γυναίκες ηλικιών από 16 έως 23 χρόνων, σε διάστημα 36 μηνών¹⁴. Η συχνότητα χρόνιας λοίμωξης από έναν από τους τέσσερις τύπους του HPV μειώθηκε κατά 89% στις γυναίκες που εμβολιάστηκαν. Οξυτενή κονδυλώματα και βλάβες CIN εμφανίστηκαν σε 6 γυναίκες της ομάδας placebo, αλλά σε καμία από τις γυναίκες που εμβολιάστηκαν. Ο εμβολιασμός οδήγησε σε υψηλούς τίτλους αντισωμάτων για τα στελέχη 6, 11, 16 και 18, παρόλο που η διάρκεια αυτής της ανοσίας δεν ήταν συμμετρική, με μόνο το 76% των γυναικών που εμβολιάστηκαν να εμφανίζουν αντισώματα μετά από 18 και 36 μήνες από τον εμβολιασμό.

Το Gardacil ελέγχεται τώρα σε μία μεγάλη μελέτη φάσης III, στην οποία συμμετέχουν πάνω από 25.000 γυναίκες από 33 χώρες σε όλο τον κόσμο. Μία ανάλυση των δεδομένων της μελέτης έδειξε 100% προστασία στην πρόληψη από υψηλού σταδίου CIN και αδενοκαρκινώματος in situ (AIS). Αυτή η προοπτική συνδυασμένη ανάλυση τεσσάρων τυχαιοποιημένων μελετών στηρίχθηκε σε γυναίκες σεξουαλικά ενεργές, ηλικίας 16 με 26 χρόνων, οι οποίες έλαβαν τρεις δόσεις του εμβολίου ή placebo. Δεν βρέθηκαν περιπτώσεις με CIN 2/3 ή με AIS στην ομάδα εμβολιασμού (n=8487), ενώ 53 περιπτώσεις βρέθηκαν στην ομάδα placebo (n=8460), σε διάστημα 20 μηνών¹⁵. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις διασταυρούμενης αντίδρασης για τους τύπους 31 και 45¹⁶. Επίσης το Gardacil έδειξε αποτελεσματικότητα στην προστασία από τις υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες αιδοίου και κόλπου που προκαλούνται από τους συγκεκριμένους τύπους του ιού¹⁵. Μετά από αυτή την επιτυχία η Merk εξασφάλισε την

Biologics License Application από τη Διεύθυνση Τροφών και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών. Ακολούθησε και η χορήγηση άδειας από την Ευρωπαϊκή Ένωση και είναι διαθέσιμο στο Ηνωμένο Βασίλειο.

Αυτό τον καιρό πραγματοποιείται και μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη φάσης ΙΙΙ για το διπλό εμβόλιο Cervarix, στο οποίο και προβλέπεται να χορηγηθεί άδεια στο εγγύς μέλλον.

Και τα δύο εμβόλια παρουσιάζουν εξαιρετική ασφάλεια, με μία μόνο περίπτωση τοπικής αντίδρασης και χωρίς χρόνια επακόλουθα. Η χρήση του CIN ΙΙΙ σαν όριο ώστε να καθορισθεί η αποτελεσματικότητα του εμβολίου, αποτελεί αναγκαιότητα για την πρόληψη του διηθητικού καρκίνου. Θα πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 20 χρόνια ώστε μία μελέτη να καταδείξει στατιστικά σημαντική μείωση του καρκίνου σε γυναίκες που δεν συμμετέχουν σε προληπτικά προγράμματα αλλά εμβολιάζονται. Τυχαιοποιημένες μελέτες με όριο τον διηθητικό καρκίνο θα αποβούν δαπανηρές, ενώ θα καθυστερήσουν αδικαιολόγητα και την εφαρμογή του εμβολιασμού όπου αυτός είναι απαραίτητος.

ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΟ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ ΣΕ ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΚΛΙΜΑΚΑ

Αποδοχή από την κοινωνία

Παρόλη τη μεγάλη επιτυχία των εμβολίων για τον HPV, σε όλες τις μεγάλες κλινικές μελέτες υπάρχει ακόμη μεγάλη απόσταση από τη χρονική στιγμή της παγκόσμιας καθιέρωσης των εμβολιασμών. Ένας σημαντικός παράγοντας είναι το ποιος πρέπει να εμβολιασθεί. Για να επιτευχθεί το μέγιστο αποτέλεσμα, θα πρέπει το πρόγραμμα εμβολιασμού να στοχεύσει στις νέες γυναίκες πριν από την έναρξη της σεξουαλικής τους ζωής. Σαφέστατα απαιτείται προσεκτική διαφήμιση από τους φορείς υγείας, ώστε να πειστούν οι γονείς να επιτρέψουν τον εμβολιασμό της έφηβης κόρης τους για ένα σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα. Κάποιες θρησκευτικές ομάδες μπορεί να ανταχθούν, διότι πιστεύουν πως ο εμβολιασμός ίσως ευνοεί τις προγαμιαίες σχέσεις. Άλλες πάλι κοινωνικές ομάδες αλλάζουν τη στάση τους, λέγοντας πως ακόμη και οι γυναίκες που αποφεύγουν τις προγαμιαίες σχέσεις θα πρέπει να εμβολιάζονται ώστε να προστατευθούν από τους συζύγους τους που δεν τηρούν τις αρχές αυτές¹⁷. Οι απόψεις των γονέων ποικίλουν ανάλογα με την παιδεία και την κουλτούρα τους. Μία μελέτη από το Manchester έδειξε πως το 80% των γονέων επικροτούν τον εμβολιασμό αρκεί να υπάρχουν αποδείξεις για την ασφάλειά του¹⁸. Κάποιοι γονείς μάλιστα πιστεύουν πως η απόφαση για τον εμβολιασμό θα πρέπει να λαμβάνεται από κοινού με το παιδί τους. Αντίθετα στην Ινδία, όπου η συχνότητα του καρκίνου του τραχήλου είναι μεγάλη, η μεγάλη κοινωνική πίεση αποθαρρύνει τους γονείς από το να εμβολιάσουν τις ανύπαντρες κόρες τους².

Το εάν θα πρέπει και τα αγόρια να εμβολιασθούν αποτελεί θέμα προς συζήτηση. Μέχρι σήμερα πάντως δεν υπάρχουν μελέτες που να δείχνουν πως οι άνδρες μπορεί να προστατευθούν, ενώ άλλωστε και η εμφάνιση της ασθένειας σε αυτούς είναι πολύ σπάνια. Ένα εμβόλιο το οποίο προστατεύει και από τα στελέχη HPV 6 και 11, που ευθύνονται για τα κονδυλώματα (όπως το Gardasil) θα ήταν ιδανικό, καθώς προστατεύει και τους άνδρες από τα κονδυλώματα τα οποία άλλωστε θεραπεύονται δύσκολα. Τέλος, ο εμβολιασμός των ανδρών θα μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του πρωκτού, που αποτελεί σημαντικό πρόβλημα για τον πληθυσμό των ομοφυλόφιλων που πάσχουν από HIV.

Διάρκεια προστασίας

Τα ειδικά έναντι του HPV αντισώματα που προκαλούνται από τον εμβολιασμό μπορεί να ελαττώνονται με την πάροδο του χρόνου, παρόλο που τα μέχρι σήμερα δεδομένα δείχνουν πως η ανοσία διαρκεί τουλάχιστον για 5 χρόνια. Η ανάγκη για αναμνηστική δόση δεν έχει ακόμη αποδειχθεί και απαιτούνται μακροχρόνιες μελέτες. Για μία πενταετία τουλάχιστον φαίνεται πως η ανοσία είναι πλήρης όσον αφορά στα συγκεκριμένα στελέχη του ιού¹⁹. Επίσης, δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο εάν η ισχύς της ανοσίας εξαρτάται από τον αριθμό των στελεχών του ιού για τα οποία το εμβόλιο έχει δράση. Οι Villa και συν.¹⁵ βρήκαν πως τα επίπεδα των αντισωμάτων για HPV 18 ανιχνεύονταν μόνο στο 76% των εμβολιαζόμενων, 36 μήνες μετά τον εμβολιασμό με το τετραδύναμο σκεύασμα. Επιπλέον, έρευνα απαιτείται ώστε να καθορισθούν οι παράγοντες που επηρεάζουν τη χρονική διάρκεια της ανοσίας που παρέχει το εμβόλιο. Με αυτό τον τρόπο θα παραχθούν εμβόλια με δυνατότητα μακροχρόνιας ανοσίας. Άλλωστε είναι γνωστό πως δεν χρειάζονται αναμνηστικές δόσεις για τον εμβολιασμό για την ηπατίτιδα Α και Β^{20,21}.

Παροχή εμβολίου σε αναπτυσσόμενες χώρες

Η ανάγκη για προφυλακτικό εμβολιασμό έναντι του HPV είναι σαφώς μεγαλύτερη στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου λόγω της παντελούς απουσίας προληπτικού ελέγχου, η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου είναι πολύ μεγάλη. Η παροχή όμως του εμβολίου σε ευρεία κλίμακα σε αυτές τις χώρες συναντά πραγματικά τεράστιες δυσκολίες. Τα εμβόλια έχουν μεγάλο οικονομικό κόστος, απαιτείται διατήρηση σε ψυγεία, ενώ θα πρέπει να γίνονται προγραμματισμένα επαναληπτικές δόσεις. Είναι γνωστά άλλωστε τα τεράστια προβλήματα

που υπάρχουν στην παροχή των στοιχειωδών, όπως νερού, τροφής και βασικής ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης στους πληθυσμούς αυτούς.

Τι γίνεται με τον προληπτικό έλεγχο;

Είναι εξαιρετικά απίθανο πως ο προφυλακτικός εμβολιασμός για τον HPV θα ωφελήσει γυναίκες οι οποίες στο παρελθόν είχαν εκτεθεί στον ιό. Ίσως λοιπόν χρειασθεί να παρέλθει μία ολόκληρη γενιά ώστε να εμβολιαστούν όλες οι γυναίκες υψηλού κινδύνου για καρκίνο του τραχήλου, αλλά και τότε θα υπάρχει ένα ποσοστό του πληθυσμού που δεν θα έχει εμβολιασθεί. Δεν είναι γνωστό σε πιο βαθμό μπορεί να ωφεληθούν από το εμβόλιο μεγαλύτερες σε ηλικία γυναίκες. Ο προφυλακτικός έλεγχος με το τεστ Παπανικολάου και την κολποσκοπήση θα παίζουν λοιπόν σημαντικό ρόλο στον αγώνα ενάντια στον καρκίνο του τραχήλου. Ο εμβολιασμός για τον HPV μπορεί να μην παρέχει 100% προφύλαξη και σίγουρα δεν έχει δράση για όλα τα στελέχη του ιού. Θα είναι λοιπόν απαραίτητος ο προληπτικός έλεγχος ακόμη και στην μετά τον εμβολιασμό εποχή. Ίσως οι μελλοντικές στρατηγικές προληπτικού ελέγχου να στηριχθούν στο HPV τεστ και η κυτταρολογική εξέταση να προσφέρεται μόνο στις θετικές γυναίκες στον HPV. Οι τρέχουσες μελέτες ίσως καθορίσουν τα πρωτόκολλα αυτά προληπτικού ελέγχου. Μπορεί άλλωστε το κόστος του εμβολίου να αντισταθμιστεί με το μειωμένο κόστος για προληπτικό έλεγχο που θα προκύπτει μετά την καθιέρωση των εμβολιασμών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα εμβόλια για τον HPV γίνονται διαθέσιμα. Η δυνατότητά τους να ελαττώσουν παγκοσμίως τη συχνότητα του καρκίνου του τραχήλου δεν έχει ακόμη παρουσιασθεί. Απαιτείται προσεκτική στρατηγική σχεδίαση των πρωτοκόλλων εμβολιασμού και του οικονομικού κόστους τόσο στις αναπτυγμένες, όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Εν τω μεταξύ, τα τελικά αποτελέσματα σε παγκόσμια κλίμακα, όπως και η παρουσίαση μελετών φάσης IV, θα συνεχίσουν να παρέχουν σημαντικές πληροφορίες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cancer Research. CancerStats. UK Cervical Cancer Mortality Statistics (last updated May 2006 [<http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/cervix/mortality>]).
2. Mackenzie D. Will cancer vaccine get to all women? *New Scientist* 2005; 2495:8.
3. Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer* 2003; 89:88–93.
4. 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.
5. Stanley MA. Virus-keratinocyte interactions in the infectious cycle. In: Stern PL, Stanley MA, editors. *Human Papillomaviruses and Cervical Cancer*. Oxford: Oxford University Press 1994; p. 116–31.
6. McDougall JK. HPV immortalisation and transformation. In: Lacey C, editor. *Papillomavirus Reviews: Current Research on Papillomaviruses*. Leeds: Leeds University Press 1996; p. 47–53.
7. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189:12–19.
8. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111:278–85.
9. Konya J, Dillner J. Immunity to oncogenic human papillomaviruses. *Adv Cancer Res* 2001; 82:205–38.
10. Christensen ND. Emerging human papillomavirus vaccines. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005; 10:5–19.
11. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347:1645–51.
12. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 viruslike 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.
13. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367:1247–55.
14. 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.
15. Siddiqui MA, Perry CM. Human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil). *Drugs* 2006; 66:1263–71.
16. Smith JF, Brownlow MK, Brown MJ, Esser MT, Ruiz W, Brown DR. Gardasil TM antibodies cross-neutralize pseudovirion infection of vaccine-related HPV types. Presented at 23rd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop 2006 Prague.
17. Pollitt K. Virginity or death! *The Nation* 2005; May 30 [www.thenation.com].
18. Brabin L, Roberts SA, Farzaneh F, Kitchener HK. Future acceptance of adolescent human papillomavirus vaccination. A survey of

- parental attitudes. *Vaccine* 2006; 24:3087–94.
19. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006; 95:1459–66.
20. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine: do we need boosters? *J Viral Hepat* 2003; 10:1–6.
21. Van Damme P, Banatvala J, Fay O, Iwarson S, McMahon B, Van Herck K, et al. Hepatitis A booster vaccination: is there a need? *Lancet* 2003; 362:1065–71.

¹Α. Δανηλίδης, Επιστημονικός συνεργάτης, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

²Ι. Τζαφέττας, Καθηγητής και Διευθυντής, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης