

# Cancerul de col uterin - epidemiologie, screening și tratament

## Cervical cancer - epidemiology, screening and treatment

Bogdan Alexandru Riga

Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie  
"Prof. Dr. Panait Sârbu", București

### Abstract

Most women are diagnosed with HPV on the basis of abnormal Pap smears. Pap smears are the primary screening tool for cervical cancer or pre-cancerous conditions, many of which are cell changes related to HPV. Current HPV tests are fairly sophisticated and expensive and are commercially available for women with an abnormal Pap smear. They cannot identify which HPV infections will lead to cervical cancer or pre-cancerous conditions. Research is underway to determine the role of HPV tests for cervical cancer screening.

Women with genital warts also should be examined for possible HPV infection of the cervix. It is easy to identify some other invisible

warts in the genital tissue using acetic acid in the areas of suspected infection. This solution causes infected areas to whiten, which makes them more visible, particularly if a colposcopy is performed.

A Pap smear test also may indicate the possible presence of cervical HPV infection. In a Pap smear, a laboratory worker examines cells scraped from the cervix under a microscope to see if they are cancerous. If a woman's Pap smear is abnormal, she might have an HPV infection. If a woman has an abnormal Pap smear, she should have her doctor examine her further to look for and treat any cervical problems.

Keywords: cervical cancer; pap smear; HPV.

### Epidemiologie

Cancerul colului uterin reprezintă peste 40% (în jur de 45%) din totalul neoplaziilor genitale feminine.

În România apar în fiecare an 2.500-3.000 de cazuri noi (cu o medie de 2.800 de cazuri), se înregistrează 1.400-1.500 decese și există peste 15.000 de pacienți în evidență cu cancer de col uterin. Incidența în ultimii ani în România a fost cuprinsă între 21,29o/oooo (1990) și 24,74o/oooo (1996), ocupând locul II în Europa ca incidență și primul loc ca mortalitate cauzată de cancerul de col.

În perioada 1961-1996 s-a constatat o dublare a ratei mortalității specifice cauzate de cancerul de col (de la 7,99o/oooo la 13,8o/oooo). Rata medie a creșterii mortalității prin cancerul de col este de 0,15o/oooo pe an.

#### Structura Human Papiloma Virusurilor:

1. HPV este un virus ADN dublu catenar, cu peste 100 tipuri identificate

2. Există 30-40 de tipuri cu tropism anogenital:

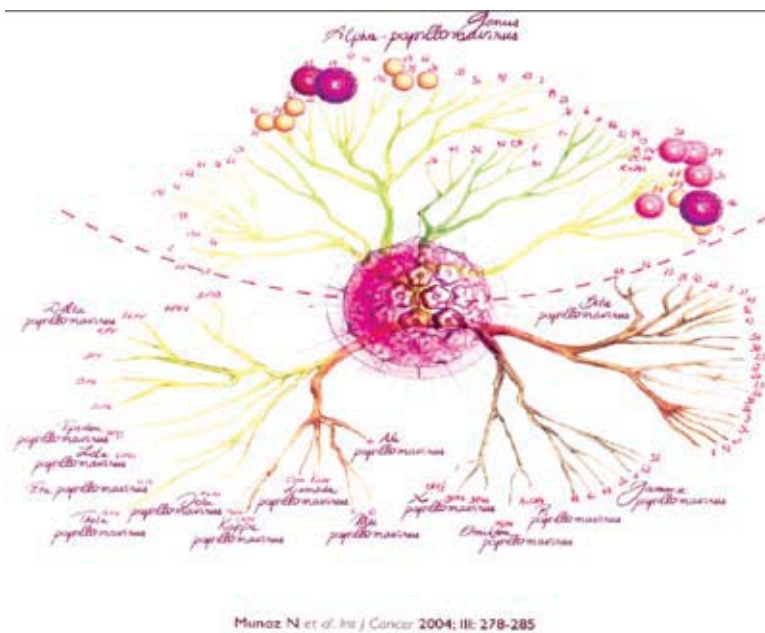


Figura 1. Structura HPV (Munoz et al. Int J Cancer 2004; III:278-285)

a. aproximativ 15-20 tipuri oncogenice, din care HPV 16 și 18 sunt răspunzătoare

pentru majoritatea cancerelor cervicale din întreaga lume;



Figura 2.  
Structura HPV  
- electroni-  
crosopie

b. tipuri non-oncogene: HPV 6 și 11 sunt cel mai frecvent asociate cu condiloamele genitale externe

**Factorii care pot reduce expunerea HPV la sistemul imun sunt următorii:**

✗ nu există fază sangvină a infecției (fără viremie);

✗ exprimare întârziată și limitată a proteinelor capsidului viral;

✗ HPV nu lizează keratinocitele (deci nu există eliberare de citokine pro-inflamatorii, iar distrucția tisulară datorată HPV este redusă);

✗ E6 și E7 suprimă activarea interferonului necesară răspunsului imun celular;

✗ fără activarea celulelor prezentatoare de antigen (APCs).

**Anticorpii serici detectabili pentru HPV nu sunt un marker fidel pentru infecția sau imunitatea naturală deoarece:**

✗ răspunsul în anticorpi la infecția HPV este încet și slab:

- într-un studiu pe 588 de femei infectate cu HPV 16, 18 și 6, timpul mediu de seroconversie a fost de aproximativ 12 luni după infectare;

- nu a apărut la toate femeile;

- doar 54-69% au prezentat seroconversie în primele 18 luni de la infectare.

✗ răspunsul imun variază funcție de tipul HPV;

✗ nivelurile de anticorpi sunt inconstante la pacientele cu cancer cervical.

Conform Centrului de Control al Bolilor din Statele Unite, riscul de infecție pe durata întregii vieți pentru femeile și bărbații activi sexual este de cel puțin 50%.

Majoritatea infecțiilor HPV se vindecă cu ajutorul răspunsului imun celular natural al organismului.

**Mecanismul transmiterii HPV:**

✗ contact sexual:

- raport sexual;

- genital-genital, manual-genital, oral-genital;

- infectarea cu HPV la virgine este rară,

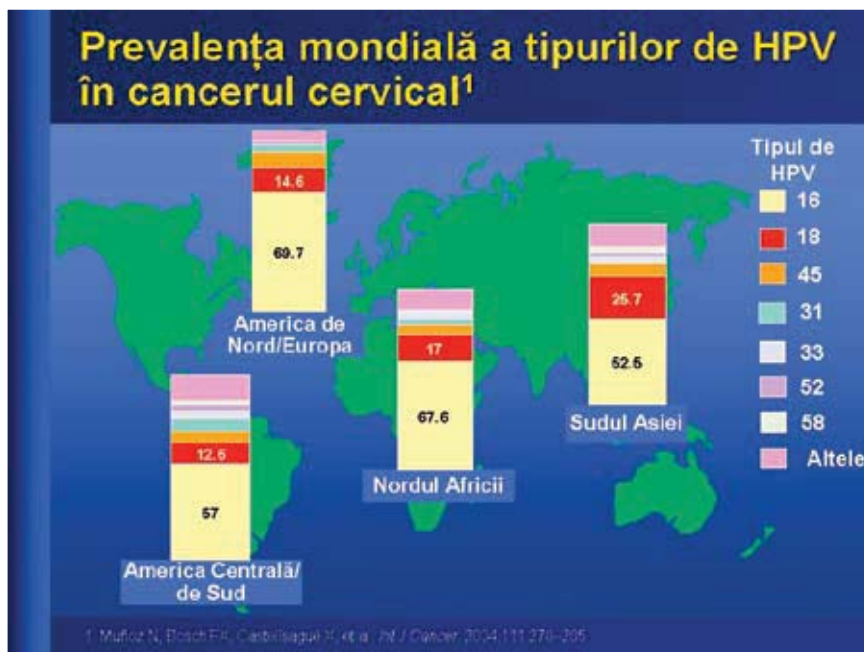


Figura 3. Prevalența mondială a infecției HPV (Munoz N. et al. Int J Cancer 2004, 111:278-285)

dar poate rezulta din contacte sexuale nepenetrante;

- folosirea corectă a prezervativului ajută la reducerea riscului, dar nu oferă protecție completă împotriva infecției.

✗ căi non-sexuale:

- mamă-nou-născut (transmitere verticală);

- iatrogen (de exemplu, mănuși chirurgicale, instrumentar pentru biopsii), mecanism ipotetic, nu suficient de bine documentat (pare destul de rar).

✗ de reținut este faptul că majoritatea indivizilor nu sunt conștienți de infecție și pot răspândi virusul.

**Factori determinanți ai infecției cu HPV:**

*Femei:*

✗ vârsta tânără (vârful infecției 20-24 ani)<sup>(1)</sup>;

✗ numărul de parteneri sexuali recenți și din întreaga viață;

✗ vârsta mică la primul contact sexual;

✗ comportamentul sexual al partenerului (partenere multiple);

✗ fumatul;

✗ folosirea anticoncepționalelor orale;

✗ parteneri sexuali necircumciși.

*Bărbați:*

✗ vârsta tânără (vârful infecției 25-29 de ani)<sup>(1)</sup>;

✗ numărul partenerelor sexuale;

✗ lipsa circumciziei;

✗ parteneră sexuală cu CIN.

O mențiune specială trebuie făcută cu

privire la circumcizie și rolul carcinogenic al smegmei masculine. Studii recente au demonstrat că incidența scăzută a cancerului de col la femeile evreice nu are nimic de-a face cu circumcizia soților lor, ci este efectul unei mutații genetice.

Într-un articol publicat de Jurnalul Asociației Medicale Israeliene, dr. Joseph Menczer de la Departamentul de Ginecologie al Centrului Medical Wolfson din Israel a evidențiat faptul că nu există nici o probă a vreunui efect protector rezultat din circumcizia masculină, ci o mutație genetică comună care apare la femeile evreice și le conferă acestora rezistență sporită la tipurile oncogene de HPV. Braithwaite a constatat primul incidența redusă a cancerului de col uterin la femeile evreice în 1901.

**Factori de risc pentru infecția genitală cu HPV:**

- comportamentul sexual (parteneri multipli);

- tutun;

- antecedente obstetricale (nașteri multiple);

- factori nutriționali;

- imunosupresia.

Xi&Koutsky (1997) introduc în grupa factorilor de risc și contraceptivele orale și marile multipare.

**Rolul bărbatului în transmiterea HPV:**

- bărbații dobândesc și transmit HPV;

- factorii de risc pentru dobândirea

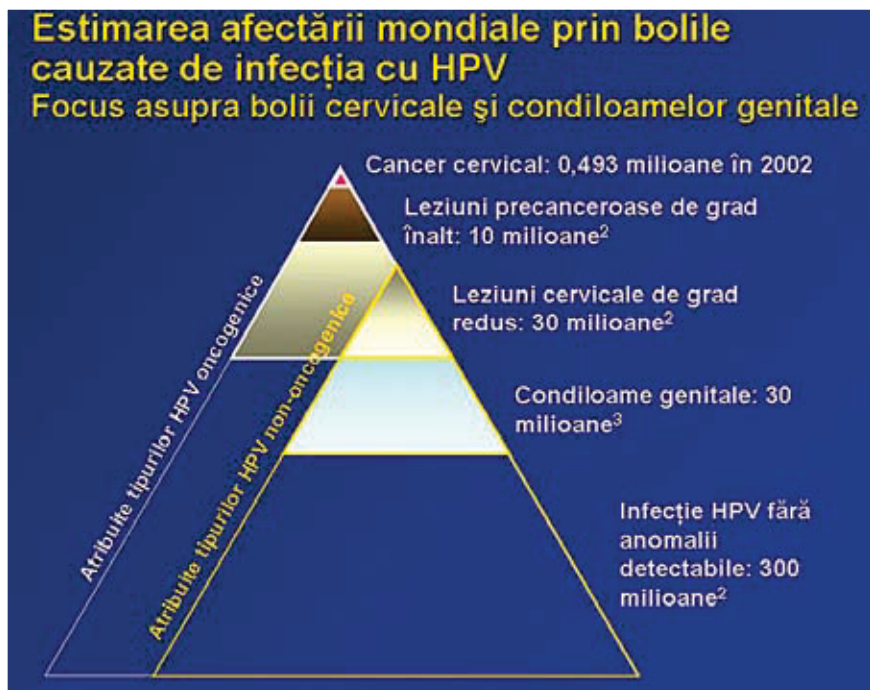


Figura 4. Afectarea mondială în infecția HPV (Parkin et al Cancer C Clin. 2005; 55:74-108, WHO; 1999:1-22, WHO Features 1990; 152:1-6)

și transmiterea HPV de bărbați includ: vârsta tânără (vârful infecției 25-29 de ani), multiple parteneri sexuale recente, parteneră sexuală cu CIN, lipsa circumciziei (factor încă discutat).

#### Abordarea actuală pentru prevenția infecțiilor HPV:

- abținerea totală de la orice contact genital este cea mai eficace metodă de prevenție a infecției cu HPV (practic irealizabilă);

- monogamia mutuală întreaga viață; totuși, dacă unul dintre parteneri nu a fost monogam, amândoi sunt supuși riscului;

- folosirea prezervativului poate reduce riscul, dar nu oferă protecție completă;

- riscul infecției cu HPV este redus la bărbații circumciși (discutabil).

Cancerul cervical este cauzat în principal de HPV-tipurile cu potențial oncogenic. Infecția cu tipurile oncogenice de HPV este cel mai important factor de risc pentru etiologia cancerului cervical. HPV este cauza principală a cancerului cervical. Analizarea a 932 de probe prelevate de la femei din 22 de țări indică o prevalență a ADN HPV de 99,7% în cancerul cervical în întreaga lume. Probele tisulare au fost testate pentru ADN HPV prin 3 teste PCR, iar prezența celulelor maligne a fost confirmată pe secțiunile tisulare adiacente.

#### Grupe de HPV cu potențial oncogenic:

- potențial oncogenic scăzut - tipurile 6, 11, 41, 42, 43, 44;

- potențial oncogenic înalt - tipurile 16, 18, 45, 56;

- potențial oncogenic intermediar - tipurile 31, 33, 35, 51, 52.

(Lorincz 1992; De Villiers 1997)

#### Impactul cancerului cervical:

- morbiditate : prevalența globală ~2,3 milioane, incidența globală ~500.000;

- mortalitate: a treia cauză de mortalitate prin cancer la femei în întreaga lume.

#### Aspecte individuale ale cancerului cervical

Cancerul poate să apară în perioada de afirmare profesională și familială a femeii (jumătate din cazuri între 35 și 55 de ani).

Tratamentele pentru cancerul cervical avansat asociază complicații potențiale, inclusiv infertilitatea.

Calitatea vieții pacientelor cu cancer cervical este redusă, în special în timpul bolii.

#### Leziuni morfologice genitale în infecția cu HPV:

- condyloma acuminatum;
- condilomatoza acuminatum gigant (tumoare Buschke-Lowenstein);

- condylomatoza plană;

- papuloza pigmentată;

- papuloza bowenoidă.

(Gross & Von Krogh 1997)

#### Screening

##### Examenul colposcopic

Reprezintă metoda de examinare fundamentală, utilă în investigarea întregii patologii a cervixului, vaginului și vulvei.

Colposcopia + examen citologic + histodiagnostic constituie treptedul de



Figura 5. Rata mortalității în Europa (după GLOBOCAN, 2002)



## Riscul cumulativ pentru orice infecție HPV la femei pe grupe de vârstă

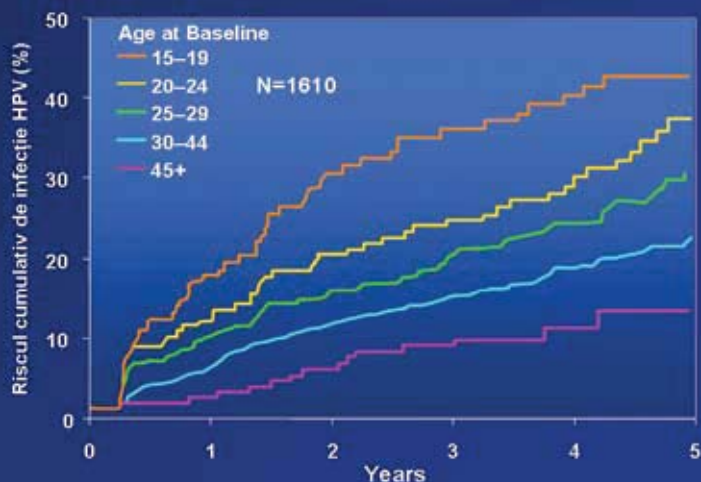


Figura 6. Riscul cumulativ pe grupe de vârstă în infecția cu HPV (Munoz N. et al. J Infect Dis. 2004; 190:2077-2087)

diagnostic în patologia genitală.

Colposcopia permite identificarea unei patologii aflate sub limita percepției clinice (leziunile virale, CIN, CIE, carcinom microinvasiv) pe baza caracterelor tisulare și histochemice care condiționează imaginile colposcopice. De asemenea, apreciază gravitatea leziunilor, permite efectuarea biopsiei dirijate, stabilește modalitatea de terapie a leziunilor cervicale în funcție de tipul, topografia și întinderea leziunii, vârsta pacientei și dorința de maternitate.

Concordanța dintre imaginile colposcopice, reflectarea citologică și substratul histopatologic constituie modalitatea diagnostică de rafinament a leziunilor cervico-vaginale.

Imaginile colposcopice sunt condiționate ca aspect și intensitate de o serie de elemente morfologice, dintre care fundamentale sunt: grosimea și transparența epitelului de înveliș, raportul dintre epitel și stromă, caracterul vascularizației, permițând evaluarea gravității leziunilor.

Criterii de apreciere a gravității leziunilor: congestia intensă la nivelul stromei subiacente, anomalii în aspectul și distribuția vaselor, caracterul polimorf și/sau asociat al imaginilor colposcopice, posibilitatea de a efectua biopsii dirijate din zonele suspecte.

Colposcopia a fost inventată în 1925, de Hinselmann.

### Test screening german utilizat în prevenirea cancerului cervical (Wolfsburg Screening Program)

Germania are una din cele mai mari incidențe ale cancerului cervical din UE, deși intervalul de screening este cel mai mic din Europa. Sensibilitatea testelor citologice este scăzută comparativ cu țările vecine, la aceasta adăugându-se și un număr scăzut de colposcopiști.

În cadrul programului de screening

femeile peste 30 de ani din grupa de risc înalt sunt testate HPV utilizând Hybrid Capture 2 (HC2). Femeile HPV negativ cu test Babeș-Papanicolau normal vor fi retestate peste 5 ani. Femeile HPV pozitiv cu test Babeș-Papanicolau modificat (II, III, IV, V) vor fi supuse examenului colposcopic.

Femeile HPV negativ cu test Babeș Papanicolau modificat vor repeta testul Babeș-Papanicolau la 3 luni și vor fi supuse examenului colposcopic când testul B-P rămâne modificat mai mult de 9 luni sau prezintă semne de CIN 3. Femeile HPV pozitiv cu test B-P normal vor repeta testul Babeș-Papanicolau după 6 luni și testul HC2 după 12 luni. Proiectul de screening a debutat la 1.02.2006 și durează 5 ani.

### EUROGIN 2006 - Recomandări

Organizația Europeană de Cercetare a Infecțiilor și Neoplaziilor Genitale a emis următoarele recomandări cu privire la testarea HPV-ADN în screening-ul cancerului cervical în anul 2006. Utilizarea testului HPV-ADN ca metodă primară de screening este mai eficientă comparativ cu citologia, fapt evidențiat de numeroase studii clinice. Această concluzie este susținută și de International Agency for Research on Cancer. HPV-ADN e mai sensibil decât citologia în detectarea CIN II și III, astfel încât femeile cu Pap și HPV

### Corelația dintre infecția cu HPV și apariția cancerului cervical în funcție de vârstă<sup>1</sup>

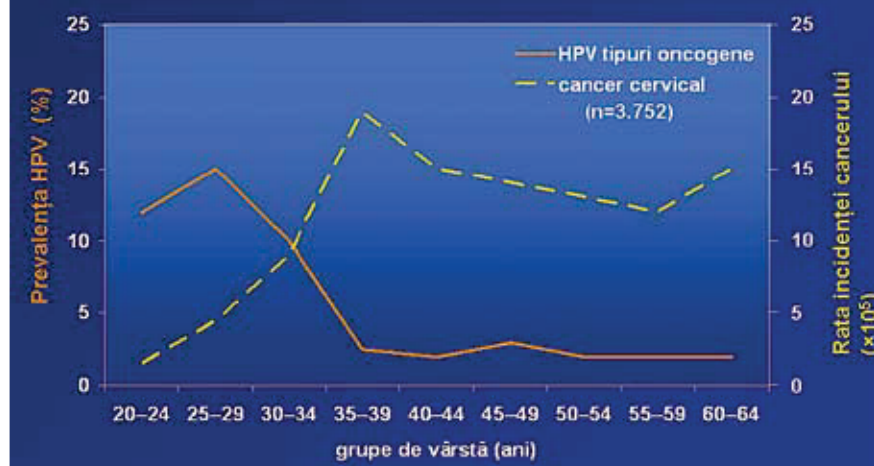


Figura 7. Corelația dintre infecția HPV și cancerul cervical (Bosch F.X. et al. J Clin Pathol 2002;55:244-255)

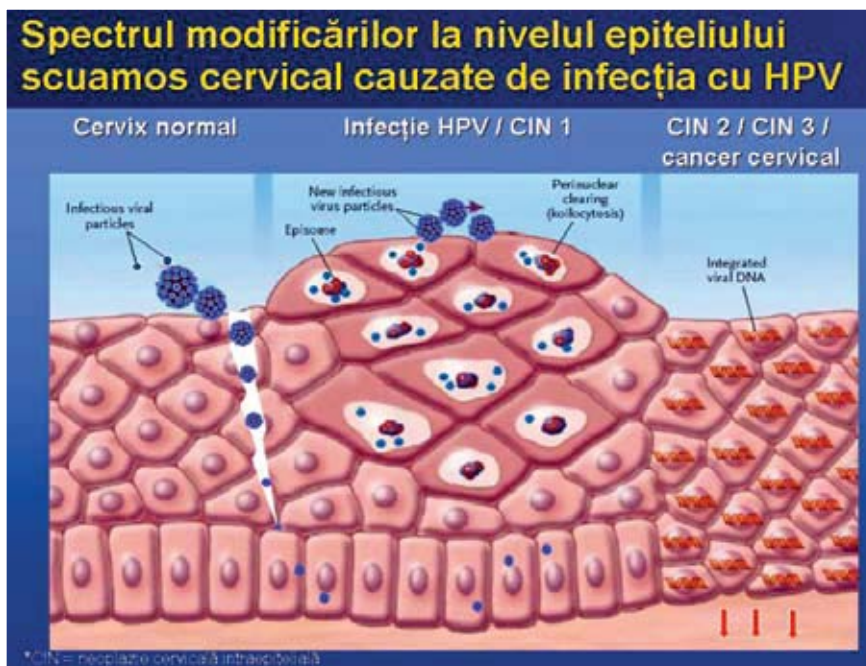


Figura 8. Modificările epitelului scuamos în infecția HPV (Goodman A. et al. N Engl J Med 2003; 349:1555-64)

test negative pot fi asigurate ca riscul de a nu identifica CIN II, III sau cancerul cervical este de 1/1.000.

Cancerul cervical este o complicație rară a infecției cervicale comune cu HPV de risc crescut (HR – high risk). Persistența infecției cu HPV HR este necesară pentru dezvoltarea, menținerea și progresia către CIN III. Majoritatea infecțiilor cu HPV vor regresa spontan fără sechele serioase. Testarea pentru infecția persistentă cu HPV trebuie să țină seama de timpul obișnuit de clearance raportat de epidemiologi pentru infecțiile tranzitorii cu HPV (6-18 luni).

Testarea HPV trebuie să fie realizată cu un test validat clinic pentru a asigura obiectivitatea rezultatelor și reproductibilitatea lor. Este recomandată tiparea HPV pentru tipurile 16, 18 și 45.

Femeile trebuie informate asupra frecvenței și a naturii benigne a majorității infecțiilor HPV.

#### Testarea HPV ADN folosită în cadrul rezultatelor Pap ASCUS

Femeile cu rezultate Pap ASCUS sunt îndrumate să facă un test HPV ADN.

Cele cu rezultate HPV ADN negative pot reveni la testarea de rutină cu un grad mare de încredere - riscul de a dezvolta cancer este foarte mic (neglijabil).

Doar femeile cu rezultate HPV pozitive necesită un examen colposcopic imediat,

deoarece crește riscul de a găsi faze avansate ale maladiei.

Prevalența HPV ADN este relativ mare în cazul femeilor sub 35 de ani.

Femeile peste 30 de ani care au citologie normală, dar sunt pozitive pentru HPV de risc înalt sunt de 116 ori mai expuse în a dezvolta leziuni de col în comparație cu cele care sunt HPV negative.

Valoarea predictivă a detecției HPV ADN în cazul CIN crește o dată cu vârsta în

aceeași măsură în care valoarea predictivă a citologiei (colorație Paps) scade.

#### Pre-Test Counseling

Înainte de testarea HPV, clinicianul trebuie să ofere informații referitoare la infecția cu HPV: prevalența, infecția tranzitorie, infecția persistentă, infecția cu HPV de risc înalt.

Educarea pacientelor ușurează luarea unei decizii informate, ajutându-le să înțeleagă riscul factorilor care determină cancerul cervical.

#### Informații utile pentru paciente

✗ Cancerul cervical poate fi prevenit - este produs de un virus numit Human Papiloma Virus (HPV).

✗ Se estimează că 8 din 10 adulți vor avea o infecție HPV într-un anumit moment al vieții lor.

✗ HPV se transmite în cursul actului sexual, chiar atunci când se utilizează prezervativul.

✗ Chiar dacă aveți o relație monogamă de mult timp, este posibil să fiți infectată cu HPV - virusul poate exista în stare latentă în celulele cervicale ani buni (uneori chiar zeci de ani).

✗ Deși infecția cu HPV este comună, cancerul cervical este foarte rar.

✗ Infecția cu HPV prin ea însăși nu este o boală și nu există tratament pentru aceasta.

✗ Tipurile HPV de risc înalt se asociază cu cancerul cervical, în timp ce tipurile de risc scăzut se asociază cu leziuni genitale și tegumentare.

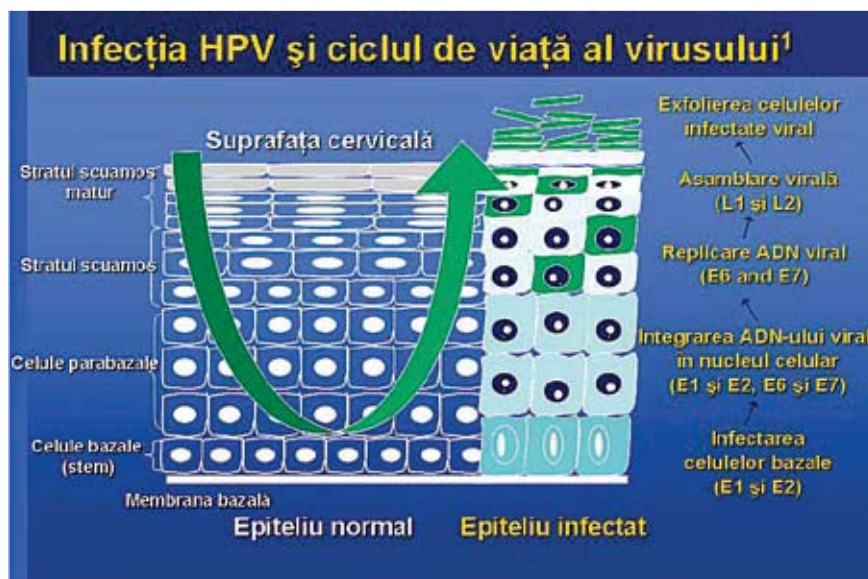


Figura 9. Ciclul de viață al HPV (Frazer I.H. Nature rev Immunol 2004; 4:46-54)



- ✗ Explicarea semnificației testului Babeș-Papanicolau.
- ✗ Explicarea testului Digene HPV: test molecular asistat de calculator, realizat pe același eșantion de celule cervicale ca și PAPS (uneori pe un eșantion separat), test ce stabilește prezența sau absența HPV de risc înalt.

### Post-Test Counseling

Scop: revizuirea informațiilor pe care pacientele le-au primit deja și discutarea recomandărilor:

- ✗ Femeile HPV pozitive - necesită colposcopie;
- ✗ Femeile HPV pozitive cu PAPS normal - repetarea PAPS și HPV ADN Test în 6-12 luni;
- ✗ Trebuie explicat faptul că existența HPV nu este un semn de infidelitate;
- ✗ Nu se poate ști de cât timp virusul este cantonat în celulele cervicale;
- ✗ Majoritatea femeilor HPV pozitive nu dezvoltă cancer;
- ✗ Femeile cu HPV de risc înalt în celulele cervicale pentru o perioadă lungă de timp (infecție persistentă) au un risc crescut de a dezvolta cancer.

### Testul de captură hibridă (Hybrid Capture II) HPV-ADN

- ✗ Tehnologia Hybrid Capture II este bazată pe identificarea acizilor nucleici, hibridi ARN-ADN, prin amplificarea semnalului, folosind chemiluminiscenta.
- ✗ Se folosesc sonde specifice ARN pentru 18 tipuri de HPV.
- ✗ Dintre acestea, 13 sunt implicate în patogenia HSIL și a cancerului invaziv astfel: 16, 18, 45 și 56 în HSIL și cancer invaziv (potențial oncogen ridicat), 31, 33, 35, 51, 52, 58, 59, 68 în HSIL, dar mai puțin în cancerul cervical invaziv.
- ✗ sunt concepute 5 sonde pentru detecția tipurilor de HPV asociate LSIL și care nu sunt implicate în cancerul invaziv: 6, 11, 42, 43, 44.

### Colposcopia: Adenocarcinomul cervical



Figura 10. Adenocarcinomul cervical (Photo courtesy Dr. Monsonogo)



Ușor ca un fluture!



Contraceptiv oral  
pentru folosire îndelungată



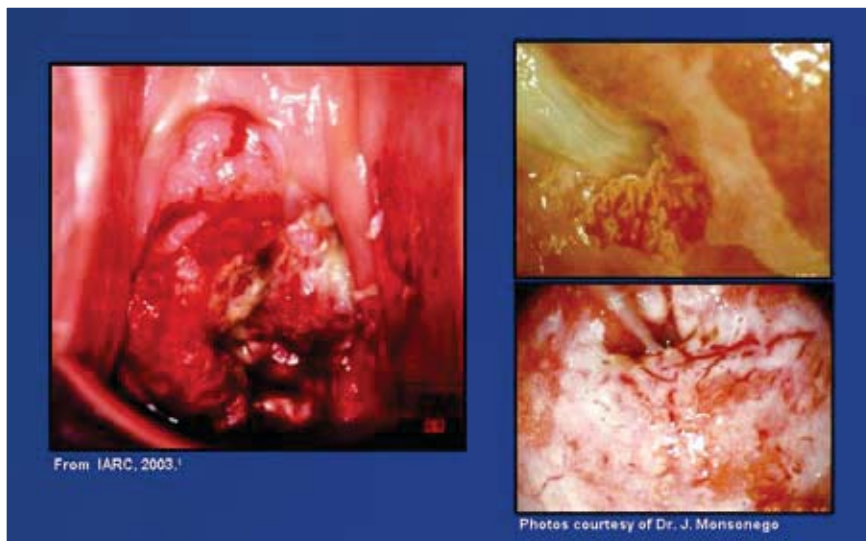


Figura 11. Carcinom cervical invaziv (Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia. Lyon, France 2003)

### Sensibilitate și valoare predictivă

✘ Sensibilitate de 89% în cazul detectării leziunilor profunde sau al rezultatelor Pap ASCUS (comparativ cu testarea repetată Pap, care prezintă o sensibilitate de numai 76%).

✘ Sensibilitate de 97% în cazul combinării Hybrid Capture II HPV ADN cu repetarea Pap.

✘ Valoare predictivă negativă: 99% = reducerea anxietății pacientei.

✘ Simplitate - procedură simplă ce oferă rezultate obiective, standardizate.

### Eficiență și tehnologie

✘ Procesarea mai multor teste odată conferă testului eficiență maximă în raport cu costurile

✘ Format microplacă cu 96 de godeuri pentru un volum mare de probe

✘ Tehnologie sofisticată și standardizată

✘ Cocktail de sonde - folosirea de sonde ARN de lungime normală: high risk types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 și low risk types 6, 11, 42, 43, 44

✘ Reproducibilitatea rezultatelor : 99,9%

✘ Limitările colorației Paps convenționale

✘ Nu se determină cauza cancerului cervical

✘ Subiectivitate și variabilitate.

✘ Sensibilitate și specificitate scăzute.

✘ Erori de eșantionare.

✘ Interval mare între testările Pap (3-6 luni).

✘ Fără valoare de prognostic.

✘ Încrederea pacientului în valoarea testului.

✘ Testul Pap convențional este mult mai puțin sensibil decât se crede.

### Tratamentul leziunilor cervicale date de HPV

#### I. Terapia medicală

##### A. Tratament medical local

###### a. Antimitotice:

- podofilină;

- condyline;

- colchicină.

###### b. Antimetaboliți:

- fluorouracil;

- cantharidină.

###### c. Agenți chimici distructivi:

- acid tricloracetic;

- acid bicloracetic;

- oxid nitros.

###### d. Antivirale:

- interferon;

- cidoflovir;

###### e. Imunomodulatoare antivirale:

- aldara/imiquimod.

##### B. Tratament medical general:

a. Interferon - aplicare - topică, intra-lezională sau pe cale generală;

b. Imunomodulatori:

- izoprinosină;

- cantastim;

c. Vaccinul anti-HPV.

#### II. Tratament chirurgical

##### A. Tratament chirurgical local:

a. electrocauterizarea;

b. electrorezeecția cu ansă;

c. crioterapia;

d. vaporizarea laser.

##### B. Tratament chirurgical radical:

a. Conizația;

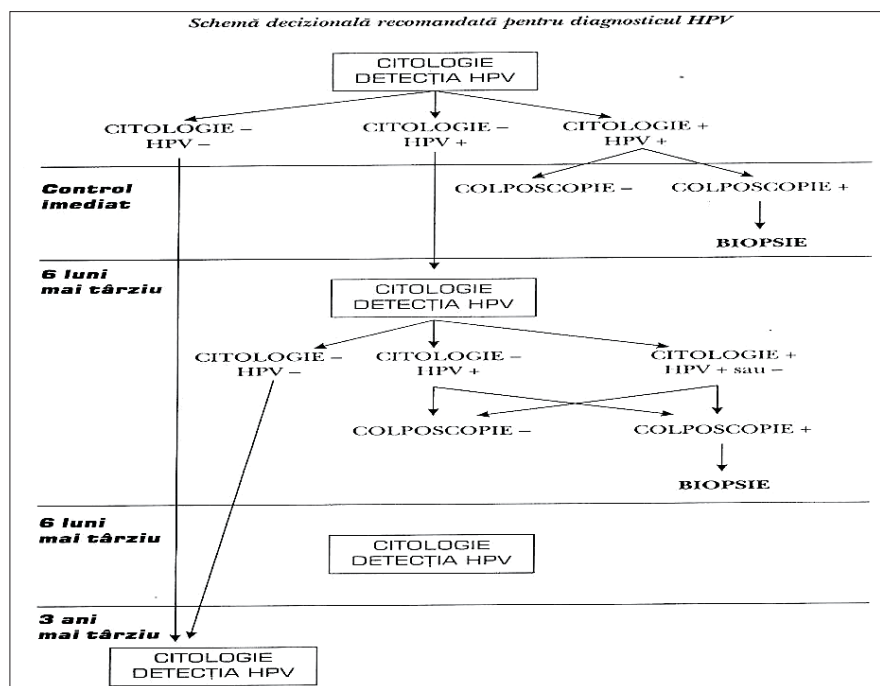


Figura 12. Schemă de diagnostic al HPV

- cu bisturiul (la rece);
- electroconizația cu bisturiul electric;
- electroconizația cu ansa diatermică;
- electroconizația cu ansă cu dublă excizie selectivă;
- conizația laser.

#### b. Histerectomia.

Neoplazia vaginală intraepitelială (VIN) apare de obicei după o histerectomie efectuată pentru displazie cervicală și uneori ca recidivă a unui cancer cervical tratat.

#### Tratamentul recidivei locale post-histerectomie totală:

- vaporizarea laser CO<sub>2</sub>;
- vaginectomia;
- electrorezeția cu ansă.

#### Prevenția cancerului de col uterin:

✗ Cancerul de col uterin are o cauză cunoscută;

✗ Poate fi prevenit prin screening și urmărirea fiecărui caz în parte;

✗ Poate fi vindecat în cazul în care este depistat în stadii incipiente;

✗ În anii '90, în SUA, după introducerea metodei de screening (HPV ADN) pentru cancerul de col uterin, incidența acestuia a scăzut de pe locul 2 pe locul 8 între maladiile care afectează femeile.

#### Concluzii și considerații generale

✗ Riscul de infecție cu HPV pe durata întregii vieți în rândul persoanelor active sexual este de cel puțin 50%.

✗ Deși majoritatea infecțiilor se elimină cu ajutorul imunității proprii, persoanele infectate nu sunt conștiente de prezența HPV și pot răspândi virusul.

✗ În condițiile în care sistemul imunitar

propriu nu poate elimina infecția, persistența tulpinilor oncogene virale la nivelul mucoasei cervicale poate duce la apariția leziunilor precanceroase.

✗ Riscul maxim de infectare cu HPV este în grupa de vârstă 15-19 ani.

✗ Cancerul cervical este cauzat de tipurile oncogenice de HPV, tipurile 16 și 18 fiind responsabile de peste 70% din cazuri.

✗ Reprezintă o cauză de mortalitate prin cancer la femeile cu vârsta între 15 și 44 de ani.

✗ Din păcate, România este pe primul loc în Europa în privința mortalității prin cancer de col.

✗ Vaccinarea anti-HPV vine ca partener al programelor de screening pentru a reduce incidența și mortalitatea prin cancer de col.

#### Bibliografie

1. Zur Hausen H. Human papillomaviruses and cancer. *Bibl Haematol* 1975; 43: 569-71.
2. Durst M, Gissmann, L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 3812-15.
3. Lehtinen M, Dillner J, Knekt P, et al. Serological diagnosis of human papillomavirus type 16 infection and the risk for subsequent development of cervical carcinoma. *BMJ* 1996; 312: 537-39.
4. Munoz N, Bosch X, de Sanjose S, et al. Epidemiological classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
5. Harro CD, Susana Pang Y-Y, Roden R, et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like-particle vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 284-92.
6. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, for the Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645-51.
7. Bjorge T, Engeland A, Luostarinen T, et al. A prospective study implicates human papillomavirus infection as a risk factor for anal and perianal cancer. *Br J Cancer* 2002; 187: 61-64.
8. Mork J, Lie A-K, Glatte E, et al. A prospective study on human papillomavirus as a risk factor for head and neck cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 1125-31.
9. Lehtinen M, Paavonen J. Effectiveness of preventive human papillomavirus vaccination. *Int J STD AIDS* 2003; 14: 787-92.
10. Garnett G, Waddell H. Public health paradoxes and the epidemiology of human papillomavirus vaccination. *J Clin Virol* 2000; 19: 101-12.
11. Pinto L, Edwards J, Castle P, et al. Cellular immune responses to HPV16 L1 in healthy volunteers immunized with recombinant HPV16 L1 virus-like particles. *J Infect Dis* 2003; 188: 327-38.
12. Menczer J. "The Low Incidence of Cervical Cancer in Jewish Women: Has the Puzzle Finally Been Solved?" *Israeli Medical Association Journal*, Vol. 5, 2003, pp. 120-3
13. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74-108.
14. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999:1-22.
15. World Health Organization. WHO Office of Information WHO Features. 1990;152:1-6
16. Howley PM, Lowy DR. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 2001:2197-2229.
17. Schiffman M, Castle PE. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:930-934.
18. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, et al. *Clin Infect Dis*. 2002;35(suppl 2):S210-S224.
19. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. *Int J Cancer*. 2004;111:278-285.
20. Frazer IH. *Nature Rev Immunol*. 2004;4:46-54.
21. Goodman A, Wilbur DC. *N Engl J Med*. 2003;349:1555-1564.
22. Tindle RW. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:1-7.
23. Scott M, Nakagawa M, Moscicki A-B. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8:209-220.
24. Frazer IH. *Nature Rev Immunol*. 2004;4:46-54
25. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, et al. *J Infect Dis*. 2000;181:1911-1999.
26. Carter JJ, Madeleine MM, Shera K, et al. *Cancer Res*. 2001;61:1934-1940.
27. Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ, et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:101-106.
28. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. *Am J Epidemiol*. 2003;157:218-226.
29. Fairley CK, Gay NJ, Forbes A, Abramson M, Garland SM. *Epidemiol Infect*. 1995;115:169-176.
30. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1772-1783.
31. Manhart LE, Koutsky LA. *Sex Transm Dis*. 2002;29:725-735.
32. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, et al. *Sex Transm Dis*. 2004;31:57-62.
33. Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM. *Obstet Gynecol*. 1989;74:950-954.
34. Roden RBS, Lowy DR, Schiller JT. *J Infect Dis*. 1997;176:1076-1079.
35. Anhang R, Goodman A, Goldie SJ. *CA Cancer J Clin*. 2004;54:248-259
36. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003:1-74.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Rockville, Md: CDC National Prevention Information Network; 2004