

HUMAN PAPILLOMAVIRUS VÀ CHỨNG NGỪA VACCINE

Ths. Bs. Trần Thị Hoa Vi

Ts. Bs. Võ Thành Liêm

1. Mục tiêu bài giảng

- Khái quát hóa được tầm quan trọng của chủng ngừa dự phòng HPV.
- Thực hành được việc tư vấn tầm soát và chủng ngừa HPV cho từng nhóm đối tượng phụ nữ đến khám tại phòng khám Bác sĩ gia đình.

2. Tình huống lâm sàng ví dụ

2.1. Thông tin

Bệnh nhân nữ, 30 tuổi, chưa lập gia đình nhưng đã từng quan hệ tình dục, bệnh nhân chuẩn bị kết hôn vào cuối năm sau, bệnh nhân có nghe nói về vaccin phòng ngừa ung thư cổ tử cung và muốn được tiêm ngừa vaccin này.

2.2. Câu hỏi gợi ý tình huống:

Với vai trò là bác sĩ gia đình, bạn sẽ tư vấn cho bệnh nhân những vấn đề gì xung quanh việc tiêm ngừa vaccin phòng ngừa ung thư cổ tử cung?

2.3. Phân tích tình huống

- Khẳng định về ý thức tiêm vaccin phòng ngừa HPV của bệnh nhân là rất tốt.
- Vaccin phòng ngừa HPV có hiệu quả cao nhất khi tiêm ngừa cho người chưa từng quan hệ tình dục (hay nói cách khác là chưa từng bị nhiễm HPV). Vì một khi đã từng quan hệ tình dục là đã có khả năng bị nhiễm HPV.
- Tuy nhiên, có rất nhiều loại HPV, có những loại có nguy cơ cao gây ung thư cổ tử cung, có những loại nguy cơ thấp. Trường hợp của Chị đã từng quan hệ tình dục, có khả năng nhiễm hay không nhiễm HPV và nếu nhiễm thì chưa biết nhiễm loại nào.

Do đó Chị có thể làm xét nghiệm HPV DNA xem mình có nhiễm HPV chưa, nếu nhiễm rồi thì nhiễm HPV type mấy. Sau khi có kết quả xét nghiệm sẽ tư vấn tiếp xem Chị có nên tiêm vaccin phòng ngừa HPV hay không.

3. Danh mục chuyên đề

HUMAN PAPILLOMAVIRUS VÀ CHỨNG NGỪA VACCINE.....	1
1. Mục tiêu bài giảng	1
2. Tình huống lâm sàng ví dụ	1
3. Danh mục chuyên đề	1

4.	Các câu hỏi liên quan.....	2
4.1.	Virus HPV là gì	2
4.2.	Cách lây truyền bệnh.....	2
4.3.	Các chủng HPV	3
4.4.	Yếu tố nguy cơ nhiễm HPV	3
4.5.	Tần suất bệnh trong cộng đồng	3
4.6.	HPV có gây ung thư không?	4
4.7.	Biểu hiện lâm sàng và cách diễn tiến đến ung thư cổ tử cung	4
4.8.	Làm thế nào tránh được HPV và những vấn đề sức khỏe mà bệnh này gây ra?	5
4.9.	Có nên chủng ngừa HPV	5
4.10.	Thời gian được bảo vệ khi tiêm vaccine?	6
4.11.	Sau khi tiêm ngừa vaccine HPV có cần tầm soát ung thư cổ tử cung?	6
4.12.	Làm sao biết mình có bị HPV hay không?	6
4.13.	Vaccine HPV:	6
4.14.	Tác dụng phụ của vaccin Gardasil [7]:	7
4.15.	Khuyến cáo thực hành	8
5.	Tham khảo	9

4. Các câu hỏi liên quan

4.1. *Virus HPV là gì*

HPV là tên viết tắt của chữ Human papillomavirus, là nhóm các virus gây bệnh lý chồi sùi trên da hoặc niêm mạc (chữ papilloma theo nghĩa tiếng Anh có nghĩa là chồi sùi – mụn cóc – mồng gà). Nhóm virus này có hơn 100 chủng loại khác nhau. Trong số đó, có khoảng 60 chủng gây chồi sùi trên da tay – chân, có khoảng 40 chủng gây các bệnh lý vùng niêm mạc, được xem là nhóm gây bệnh lây qua đường tình dục với đặc trưng gây nốt chồi sùi vùng hậu môn, âm đạo, dương vật hay bất kỳ một tiếp xúc nào liên quan đến bộ phận sinh dục (vd: tiếp xúc giữa tay và bộ phận sinh dục).

HPV ký sinh nội bào trong tế bào màng đáy của lớp thượng bì của cả mô da (lát tầng sừng hóa) và mô niêm mạc (lát tầng không sừng hóa, lót mặt trong miệng, họng, lưỡi, dương vật, âm đạo, trực tràng, cổ tử cung).

4.2. *Cách lây truyền bệnh*

HPV gây bệnh đường sinh dục lây truyền theo cơ chế tiếp xúc trực tiếp với vùng da bệnh, vùng niêm mạc bệnh hoặc các chất tiết của đường sinh dục. Do HPV có thể lây

nhiễm qua vùng da không được bảo vệ bởi bao cao su rồi từ đó lan tới bộ phận sinh dục. Do vậy việc sử dụng bao cao su không bảo vệ hoàn toàn khỏi nguy cơ nhiễm HPV.

Bản thân việc nhiễm bệnh cũng không gây ra dấu chứng khó chịu gì nên phần lớn người bệnh không biết về tình trạng nhiễm của bản thân. Chính điều này làm cho nguy cơ phát tán virus rộng hơn. Nguy cơ nhiễm HPV gia tăng theo số lượng bạn tình vì có nguy cơ tiếp xúc với nhiều nguồn khác nhau. Tuy vậy, HPV không lây truyền qua sự tiếp xúc giữa da và đồ vật (ví dụ chỗ ngồi trong toilet).

4.3. Các chủng HPV

Nhiễm HPV có thể dẫn đến những tổn thương tiền ung thư, dị sản và gây ung thư cổ tử cung, âm hộ, âm đạo, hậu môn. Trong số 40 genotype HPV gây bệnh đường sinh dục, không phải tất cả đều có nguy cơ gây bệnh ung thư. Chỉ có 8 chủng (16,18,45,31,33,52,58, và 35) được xem là có liên quan đến 95% trường hợp ung thư cổ tử cung.

Chủng HPV (16, 18) được xem là quan trọng nhất vì nó liên quan đến 70% trường hợp ung thư cổ tử cung.

Hai chủng có nguy cơ thấp (6,11) được xem là nguyên nhân gây ra 90% trường hợp tăng sinh lành tính ở đường hậu môn sinh dục, tuy vậy các tổn thương này hiếm khi diễn tiến đến ung thư.

4.4. Yếu tố nguy cơ nhiễm HPV

Quan hệ tình dục là yếu tố nguy cơ hàng đầu của nhiễm HPV, nguy cơ gia tăng theo số lượng bạn tình [24].

Các yếu tố nguy cơ khác bao gồm quan hệ tình dục sớm, sử dụng bao cao su không đúng cách, tiền sử mắc bệnh lây truyền qua đường tình dục [25]. Sử dụng bao cao su chỉ giúp ngăn ngừa lây truyền HPV khoảng 70%, vì vẫn còn nguy cơ tiếp xúc với da bộ phận sinh dục [24].

Hút thuốc lá có liên quan tới nhiễm HPV dai dẳng, mặc dù rất khó để loại trừ các yếu tố gây nhiễu liên quan đến việc hút thuốc lá [26,27]. Nam hút thuốc hơn 10 điếu mỗi ngày có nguy cơ bị mụn cóc đường sinh dục gấp hai lần nam giới không hút thuốc [25].

Phụ nữ hút hơn 20 điếu thuốc mỗi ngày tăng nguy cơ nhiễm HPV dai dẳng so với những người hút thuốc ít hơn 10 điếu thuốc mỗi ngày [28].

Phụ nữ bị tân sinh trong biểu mô âm hộ grade 3 đã điều trị, nếu tiếp tục hút thuốc lá sẽ tăng nguy cơ mắc bệnh dai dẳng gấp 30 lần [29].

4.5. Tàn suất bệnh trong cộng đồng

Những xét nghiệm sàng lọc tình trạng nhiễm virus HPV mới được triển khai áp dụng và nhận thức tầm soát HPV tại Việt Nam vẫn còn hạn chế. Điều này cho thấy thực trạng các trường hợp bệnh được báo cáo sẽ thấp hơn nhiều so với số lượng mắc bệnh thực tế. Đến thời điểm hiện tại, tại Việt Nam đã có một số ít các nghiên cứu khảo sát giới hạn tại những quần thể đặc thù cho nên chưa có số liệu phản ánh chính xác tình hình nhiễm HPV trên phụ nữ Việt Nam.

Theo nghiên cứu trên 479 gái mại dâm tình nguyện tham gia nghiên cứu tập trung quản lý tại Trung tâm phục hồi nhân phẩm Thanh Xuân, Hải Phòng, tỷ lệ nhiễm HPV trên gái mại dâm tại Hải Phòng là 51,1% [9]. Theo nghiên cứu thí điểm trên 1500 phụ nữ từ 18-69 tuổi sống tại quận Hoàng Mai và Đông Anh - Hà Nội, tỷ lệ nhiễm HPV ở cộng đồng phụ nữ Hà Nội xác định bằng kỹ thuật sinh học phân tử là 5,13% [10]. Trong số các trường hợp bị nhiễm, HPV type 18 chiếm 31,3%, type 16 chiếm 14,66% [10].

Tại Hội thảo khoa học về việc phát hiện sớm nguy cơ ung thư cổ tử cung ở phụ nữ do Hội Sản phụ khoa Việt Nam tổ chức vào tháng 8 năm 2016 thì mỗi ngày ở Việt Nam có 7 phụ nữ tử vong vì ung thư cổ tử cung. Phụ nữ trong nhóm có nguy cơ bị ung thư cổ tử cung từ 15 tuổi trở lên là khoảng 36,39 triệu người, từ 18 – 69 tuổi là từ 4,5 – 5,0%.

4.6. HPV có gây ung thư không?

HPV có thể gây bệnh ung thư cổ tử cung và những loại ung thư khác bao gồm ung thư âm hộ, âm đạo, dương vật, hay hậu môn. HPV cũng có thể gây ung thư ở vùng sau họng, bao gồm dưới lưỡi và amidan (gọi là ung thư miệng họng) đối với các trường hợp bị nhiễm HPV vùng miệng.

Đối với ung thư cổ tử cung: có thể xem rằng hầu hết các trường hợp bị ung thư cổ tử cung là do HPV gây ra. 2 chủng 16 và 18 là tác nhân chủ yếu gây bệnh, được qui trách cho 70% trường hợp ung thư cổ tử cung (19,20)

Ung thư hậu môn: có khoảng 95% trường hợp ung thư là do HPV gây ra. Hầu hết trường hợp là do chủng HPV 16.

Ung thư vùng hậu họng (phần giữa của họng bao gồm khẩu cái mềm, đáy lưỡi và thành sau họng): 70% ung thư vùng này là do HPV gây ra. Tại Mỹ, hơn một nửa số trường hợp ung thư vùng này là có liên đới đến chủng HPV 16 (21)

Ung thư hiếm: HPV có liên quan đến 65% ung thư âm đạo, 50% ung thư vùng âm hộ và 33% ung thư dương vật. Phần lớn các trường hợp này là do chủng HPV 16 gây ra.

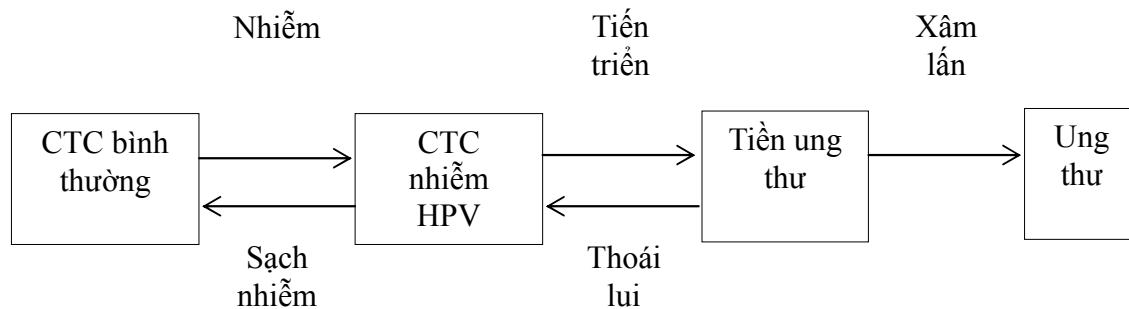
Theo báo cáo của Martel (2012) về tầm ảnh hưởng của bệnh nhiễm trùng đến khả năng gây ung thư, tác giả ghi nhận các chủng HPV độc lực cao có vai trò trong 5% tất cả trường hợp ung thư trên thế giới (22). Chỉ số này ở Mỹ là vào khoảng 3% ở phụ nữ và 2% ở nam giới (23)

4.7. Biểu hiện lâm sàng và cách diễn tiến đến ung thư cổ tử cung

Nhiễm HPV có thể tiềm ẩn, có hoặc không có biểu hiện lâm sàng. Nó có thể biểu hiện dưới dạng chồi sùi, mụn cóc đường sinh dục hoặc những tổn thương trong biểu mô mức độ cao hay thấp. Có đến 90% người nhiễm HPV (nguy cơ cao và nguy cơ thấp) có thể không còn nhiễm HPV trong vòng 2 năm [30,31]. Thời gian trung bình để khỏi hoàn toàn mụn cóc sinh dục sau khi điều trị là khoảng sáu tháng [32]. Ở phụ nữ, khoảng 30% trường hợp mụn cóc sinh dục thoái lui một cách tự nhiên trong vòng bốn tháng [33]. Người ta cho rằng liệu có phải do đáp ứng miễn dịch giúp loại bỏ sự nhiễm trùng hoặc ngăn chặn nó vĩnh viễn, nhưng trong cả hai trường hợp, virus không còn biểu hiện tổn thương. Một số ít người không khỏi bệnh có nguy cơ tiến triển thành ung thư [34].

Để tiến triển thành ung thư cổ tử cung, đòi hỏi phải có tình trạng nhiễm HPV dai dẳng trong nhiều năm và còn tùy thuộc vào type HPV [35].

Sơ đồ tiến triển thành ung thư cổ tử cung khi bị nhiễm HPV:



4.8. Làm thế nào tránh được HPV và những vấn đề sức khỏe mà bệnh này gây ra?

Hiện đã có vaccin phòng ngừa một số chủng HPV gây nguy cơ ung thư. Hiệu lực và mức độ an toàn của HPV đã được chứng minh. Do vậy có thể phòng ngừa hiệu quả các chủng HPV này bằng việc sử dụng vaccin phù hợp đối với những trường hợp chưa nhiễm HPV và có chỉ định phù hợp.

Để phòng tránh các hậu quả do HPV gây ra, chúng ta có thể khuyên bệnh nhân đến khám khi phát hiện sang thương da (mụn cóc, chồi sùi, mào gà vùng cơ quan sinh dục..), tầm soát bằng phết tế bào cổ tử cung để nhận biết ung thư giai đoạn sớm.

4.9. Có nên chủng ngừa HPV

Tháng 6/ 2006, The Food and Drug Administration (FDA) đã cho phép sử dụng vaccine phòng ngừa 4 types HPV 6,11,16,18 (Gardasil) để phòng ngừa nhiễm HPV cho nữ từ 9-26 tuổi.

Sau đó, The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) khuyến cáo nên tiêm vaccine này một cách thường qui cho nữ từ 11-12 tuổi và tiếp tục tiêm ngừa cho nữ từ 13-26 tuổi mà trước đó chưa được tiêm vaccine.

Hội ung thư Mỹ (ACS: American Cancer Society) khuyến cáo nên tiêm vaccin HPV một cách thường qui cho bé gái từ 11-12 tuổi. Và tiêm cho cả những bé từ 13-18 tuổi mà trước đó chưa được tiêm vaccin. Với độ tuổi từ 19-26 tuổi, cần có sự tư vấn của bác sĩ trước khi tiêm vaccin.

Qua thử nghiệm lâm sàng ở hơn 21.000 phụ nữ cho thấy “vaccine HPV phòng ngừa 4 types 6,11,16,18” này có hiệu quả đến 90% - 100% trong ngăn ngừa tổn thương tiền ung thư cổ tử cung, âm hộ, âm đạo và những tăng sinh lành tính ở đường hậu môn sinh dục ở những phụ nữ từ 15-26 tuổi chưa có quan hệ tình dục trước khi tiêm vaccine.

Đối với phụ nữ đã quan hệ tình dục, hoặc đang có tình trạng tân sinh trong biểu mô cổ tử cung – CIN (có thể đã nhiễm HPV), vẫn khuyến cáo nên tiêm vaccine, vì nó có thể

giúp cho việc chống lại những types HPV khác mà họ chưa nhiễm và ngăn ngừa được những tăng sinh lành tính ở đường hậu môn sinh dục. Tuy nhiên, bệnh nhân cần phải được tư vấn kỹ là việc tiêm vaccine này không có tác dụng điều trị types HPV mà họ đang nhiễm hay điều trị tổn thương cổ tử cung mà họ đang bị, và hiệu quả của việc tiêm vaccine chắc chắn không cao bằng ở nhóm được tiêm vaccine trước khi quan hệ tình dục.

Độ an toàn và hiệu quả của vaccine này chưa được chứng minh ở phụ nữ mang thai và những người có tình trạng suy giảm miễn dịch.

Thử nghiệm lâm sàng cũng chứng minh tính an toàn của loại vaccine này, hiệu quả bảo vệ của vaccine luôn lớn hơn những tác dụng phụ của nó.

Năm 2010 FDA đã chính thức cho phép tiêm ngừa vaccine này cho nam từ 9-21 tuổi để giảm lây truyền HPV cho bạn tình, giảm nguy cơ tăng sinh lành tính ở đường hậu môn sinh dục cũng như nguy cơ tân sinh trong biểu mô và ung thư hậu môn ở nam, đặc biệt ở nam đồng tính.

4.10. Thời gian được bảo vệ khi tiêm vaccine?

Thử nghiệm lâm sàng chứng minh hiệu quả bảo vệ ít nhất là 5 năm, còn hiệu quả sau đó thì chưa được nghiên cứu.

4.11. Sau khi tiêm ngừa vaccine HPV có cần tầm soát ung thư cổ tử cung?

Việc tầm soát ung thư cổ tử cung ở nhóm tiêm vaccin thì tương tự như ở nhóm không tiêm vaccin.

4.12. Làm sao biết mình có bị HPV hay không?

Hiện không có xét nghiệm nào cho biết tình trạng nhiễm HPV chung mà chỉ có xét nghiệm khảo sát chuyên biệt nhiễm HPV tại cổ tử cung (thực hiện qua làm PAPs). Đối với các trường hợp tìm kiếm HPV tại những bộ phận khác như miệng, họng, hậu môn thì hiện chưa có xét nghiệm được công nhận.

Việc làm xét nghiệm HPV DNA để tìm các type HPV nguy cơ thấp không đem lại lợi ích lâm sàng gì nên không được khuyến cáo [36]. Đối với các type HPV nguy cơ cao như 16,18; việc làm xét nghiệm HPV DNA thường qui cũng không được khuyến cáo [37]. Phụ nữ ≥ 30 tuổi, có thể sử dụng thêm test HPV DNA kết hợp cùng với test tế bào cổ tử cung mỗi 3 năm một lần để tầm soát ung thư cổ tử cung (chưa đủ chứng cứ) [38].

4.13. Vaccine HPV:

Hiện nay có 2 loại vaccin phòng ngừa HPV

2.1. Gardasil:

Phòng ngừa 4 types HPV 6,11,16,18.

Tiêm 3 liều: 0-2-6 tháng.

2.2. Cervarix:

Phòng ngừa 2 types HPV 16,18 và có thể bảo vệ chống lại 2 types HPV 45,31.

Tiêm 3 liều: 0-1-6 tháng.

4.14. Tác dụng phụ của vaccin Gardasil [7]:

Người ta thống kê được trong 12.424 trường hợp báo cáo về tác dụng phụ của chủng ngừa HPV, có 772 trường hợp báo cáo có tác dụng phụ nghiêm trọng, trong đó có 32 ca tử vong (bảng 1).

Tuy nhiên, trong 32 ca tử vong này, có 8 ca được báo cáo lần 2 rằng không chắc chắn đúng, 4 ca được báo cáo tử vong nhưng không có thêm bất kỳ một thông tin nào về y khoa nên không thể phân tích 12 trường hợp này, 20 ca còn lại được phân tích kỹ hơn và giải phẫu tử thi để xác định nguyên nhân.

Trong 20 ca này, có 14 ca chỉ liên quan đến tiêm ngừa HPV, 6 ca có liên quan đến việc tiêm ngừa vaccine khác. 9 ca xuất hiện sau liều vaccin đầu tiên, 5 ca sau liều thứ 2, và 6 ca sau liều 3.

Trong 20 ca này, có:

- 4 ca không xác định được nguyên nhân
- 2 ca nhiễm ceton acid/ đái tháo đường (1 ca có biến chứng thuyên tắc phổi, do nhiễm ceton acid làm tăng độ nhớt máu)
- 1 ca viêm màng não do Nesseria nhóm B
- 1 ca shock do nhiễm virus cúm B
- 1 ca bị xơ cứng teo cơ ở người trẻ
- 1 ca liên quan đến lạm dụng thuốc
- 3 ca thuyên tắc phổi (gồm 1 ca thuyên tắc phổi do nhiễm ceton acid)
- 6 ca liên quan bệnh lý tim mạch (4 ca rối loạn nhịp và 2 ca nhồi máu cơ tim)
- 2 ca do cơ giết không rõ nguyên nhân.

Kết luận của nghiên cứu là hầu hết những tác dụng phụ của vaccine này cũng tương tự những vaccine khác. Điều cần chú ý là vaccine này được báo cáo là có liên quan tới ngất và thuyên tắc tĩnh mạch.

4.15. Khuyến cáo thực hành

Nội dung khuyến cáo	Mức độ	Tham khảo
Các yếu tố được xem là làm giảm nguy cơ lây nhiễm HPV bao gồm: giới hạn số bạn tình, quan hệ tình dục lần đầu tiên trễ, sử dụng thường xuyên bao cao su (mặc dù bao cao su chỉ bảo vệ được một phần và không tránh hoàn toàn nguy cơ).	C	11,12
Khuyến khích ngưng hút thuốc lá nên được thực hiện như là một trong số các giải pháp giảm thiểu nguy cơ liên quan đến HPV. Lý do là vì hút thuốc lá được chứng minh làm tăng nguy cơ chuyển HPV mãn tính và tăng khả năng chuyển ác tính của sang thương do HPV.	C	12-14
Trên các phụ nữ chưa bị nhiễm HPV, vaccin HPV Gardasil có hiệu quả 98% trong dự phòng phát triển các tổn thương tiền ung thư. Đối với phụ nữ đã nhiễm tự nhiên, vaccin có hiệu quả bảo vệ kém hơn.	B	16-17
Trên các phụ nữ chưa bị nhiễm HPV, vaccin HPV Cervarix có hiệu quả 98% trong dự phòng phát triển các tổn thương tiền ung thư. Đối với phụ nữ đã nhiễm tự nhiên, vaccin có hiệu quả bảo vệ kém hơn.	B	15
Việc cắt bao quy đầu ở nam cho phép làm giảm thiểu nguy cơ nhiễm HPV được 35%.	B	18
Mức độ A: có bằng chứng chắc chắn đem lại hiệu quả tốt cho bệnh nhân khi can thiệp. Mức độ B: có bằng chứng chưa chắc chắn đem lại hiệu quả tốt cho bệnh nhân khi can thiệp. Mức độ C: có sự đồng thuận ý kiến của chuyên gia, ý kiến cá nhân dựa trên nghiên cứu ca lâm sàng.		

5. Tham khảo

1. Advisory Committee on Immunization Practices. “Recommended adult immunization schedule: United States, 2010”. *Ann Intern Med* 2010; 152: 36.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 630.
3. FUTURE II Study Group. “Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions”. *N Eng J Med* 2007; 356: 1915.
4. Garland SM, et al. “Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital disease”. *N Eng J Med* 2007; 356: 1928.
5. Hoots BE, et al. “Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions”. *Int J Cancer* 2009; 124: 2375.
6. Saslow D, Castle PE, Cox JT, et al. “American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors”. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:7.
7. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. “Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine”. *JAMA* 2009; 302: 750.
8. Stanley M. “Immunobiology of HPV and HPV vaccines”. *Gynecol Oncol* 2008; 109: S15.
9. Hoàng Thị Thanh Huyền, “Xác định tỷ lệ nhiễm và genotype của Human papillomavirus trên gái mại dâm tại Hải Phòng, Việt Nam” – luận văn tiến sĩ Hoá sinh y học.
10. Lê Trung Thọ, Trần Văn Hợp, “Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm HPV ở cộng đồng phụ nữ Hà Nội, tìm hiểu một số yếu tố liên quan” – Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh, vol 13, N1 supl, 2009, 185-189.
11. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008;26(suppl 10):K1–K16.
12. Wen LM, Estcourt CS, Simpson JM, Mindel A. Risk factors for the acquisition of genital warts: are condoms protective? *Sex Transm Infect*. 1999;75(5):312–316.
13. Khan AM, Freeman-Wang T, Pisal N, Singer A. Smoking and multicentric vulval intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol*. 2009;29(2):123–125.
14. Maucort-Boulch D, Plummer M, Castle PE, et al. Predictors of human papillomavirus persistence among women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Int J Cancer*. 2010;126(3):684–691.
15. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al.; HPV PATRICIA Study Group. 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):301–314.

16. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al.; Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1928–1943.

17. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions *N Engl J Med*. 2007;356(19):1915–1927.

18. Ridzon R, Singh K. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections. *N Engl J Med*. 2009;361(3):307.

19. Division of STD Prevention (1999). Prevention of genital HPV infection and sequelae: report of an external consultants' meeting. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved December 27, 2011.

20. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *New England Journal of Medicine* 2006; 354(25):2645–2654. [PubMed Abstract]

21. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(32):4294–4301. [PubMed Abstract]

22. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: A review and synthetic analysis. *Lancet Oncology* 2012; 13(6):607-615. [PubMed Abstract]

23. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *Journal of the National Cancer Institute* 2013; 105(3):175-201. [PubMed Abstract].

24. Winer RL HJ, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 2006;354(25):2645–2654.

25. Wen LM EC, Simpson JM, Mindel A. Risk factors for the acquisition of genital warts: are condoms protective? *Sex Transm Infect*. 1999;75(5):312–316.

26. Burchell AN WR, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006;24(suppl 3):S3/52–S3/61.

27. Khan AM F-WT, Pisal N, Singer A. Smoking and multicentric vulval intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol*. 2009;29(2):123–125.

28. Maucort-Boulch D PM, Castle PE, et al. Predictors of human papillomavirus persistence among women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Int J Cancer*. 2010;126(3):684–691.

29. Mejlhede N BJ, Fomsgaard A. High frequency of multiple HPV types in cervical specimens from Danish women. *APMIS*. 2009;117(2):108–114.
30. Ho GY BR, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998;338(7):423–428.
31. Koshiol J LL, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2008;168(2):123–137.
32. Winer RL KN, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis*. 2005;191(5):731–738.
33. Lacey CJ. Therapy for genital human papillomavirus-related disease. *J Clin Virol*. 2005;32(suppl 1):S82–S90.
34. Moscicki AB EJ, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis*. 2004;190(1):37–45.
35. ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology APBnCcSOG, 2009: p. 114:1409.
36. Stoler MH CP, Solomon D, Schiffman M; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. The expanded use of HPV testing in gynecologic practice per ASCCP-guided management requires the use of well-validated assays. *Am J Clin Pathol*. 2007;127(3):335–337.
37. Cox JT MA, Castle PE. Commentary on: statement on HPV DNA test utilization. *J Low Genit Tract Dis*. 2009;13(3):131–134.
38. Wright TC Jr ML, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(4):346–355.