

Conflictos de interés: participo o he participado en los estudios de las vacunas bivalente, tetravalente y nonavalente

Financiamiento: propio

Recibido: 28 agosto 2018

Aceptado: 31 agosto 2018

Correspondencia:

✉ doctorgaldos@yahoo.es

Citar como: Galdos Kajatt O. Vacunas contra el virus papiloma humano. Rev Peru Ginecol Obstet. 2018;64(3):437-443. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2109>

Vacunas contra el virus papiloma humano

Vaccines against human papillomavirus

Oscar Galdos Kajatt¹

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2109>

ABSTRACT

Infection by the human papillomavirus (HPV) is the main factor of cervical cancer. There are currently three vaccines showing efficacy and safety. In Peru, the Ministry of Health has a program of free vaccination for girls aged 9 to 13 years with two doses of tetravalent vaccine (0 and 6 months), whose national coverage is extremely important to reverse the high morbidity and mortality occurring in our country. Older women and boys since age nine can also be vaccinated on their own. This is the main primary prevention that currently exists and must be complemented with secondary prevention.

Key words: Adolescent, Child, Female, Male, Papillomavirus vaccines, Uterine cervical neoplasms, Peru.

RESUMEN

El factor principal del cáncer de cuello uterino es la infección por virus papiloma humano (VPH). Actualmente existen tres vacunas con alta eficacia y seguridad. En el Perú, el Ministerio de Salud cuenta con un programa de vacunación gratuita para niñas de 9 a 13 años con dos dosis de vacuna tetravalente (0 y 6 meses), cuya cobertura nacional es sumamente importante para conseguir revertir la alta morbilidad y mortalidad que esta enfermedad produce en nuestro país. Las mujeres de mayor edad y los hombres desde los nueve años también pueden ser vacunados por cuenta propia. Esta es la principal forma de prevención primaria que actualmente existe y debe ser complementada con la prevención secundaria.

Palabras clave. Adolescente, Niño, Mujer, Hombre, Vacunas contra papiloma, Neoplasia uterina cervical, Perú.



INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es un problema de salud en el Perú. Esto ha sido comprobado con el desarrollo de los registros de cáncer en Trujillo, Lima y Arequipa, que ha permitido calcular cifras de incidencia nacional, que nos ubica entre las tasas más altas del mundo⁽¹⁾. Las estrategias de prevención en la segunda mitad del siglo pasado han sido básicamente de prevención secundaria liderado por la citología convencional, y en este siglo desplazada por la detección viral. Las estrategias de la prevención primaria corresponden a este siglo con el desarrollo de la vacuna contra el virus papiloma humano (VPH). En esta revisión mostramos las evidencias clínicas más relevantes correspondientes a estas vacunas. En 2017, la organización mundial de la salud se ha pronunciado sobre la necesidad de la vacunación universal en niñas de 9 a 14 años⁽²⁾. La relación del VPH y cáncer de cuello uterino ha sido uno de los avances más importantes en el conocimiento de esta enfermedad en los últimos años. Inicialmente, el virus papiloma humano como agente causal fue descubierto por Harald zur Hausen, por lo que recibió el premio Nobel de Medicina y Fisiología el 2008 y posteriormente la relación quedó claramente establecida por análisis epidemiológicos realizados en diferentes partes del mundo, incluido Perú⁽³⁾. La carga de la enfermedad producida por el VPH se estima aproximadamente en 500 000 casos nuevos de cáncer de cuello uterino cada año, 10 millones de casos nuevos de lesiones de alto grado del cuello uterino y 30 millones de casos nuevos de verruga genital en ambos sexos^(4,5).

Los tipos de VPH vinculados al cáncer de cuello uterino han sido denominados por consenso 'VPH de alto riesgo' y los que no están vinculados, de bajo riesgo. En los diferentes continentes del mundo encontramos que aproximadamente 70% de los cánceres de cuello uterino están vinculados al VPH-16 y VPH-18. Por otro lado, si incluimos además los otros 5 tipos más comunes de VPH (31, 33, 45, 52 y 58), nos referimos a 90% de los cánceres de cuello uterino⁽⁶⁾. Esto motivó que la primera generación de vacunas, bivalente y tetravalente, sean diseñadas contra el VPH-16 y VPH-18, diferenciándose la segunda por su alta protección contra las verrugas genitales. Actualmente, ya se cuenta con una segunda generación, conocida como vacuna nonavalente, con protección de 90% contra el cáncer de cuello uterino,

siendo ideal conseguir la prevención del 100%. Sin embargo, 90% de protección representaría la disminución de una gran carga de enfermedad. Todo esto sin olvidarnos que el VPH también es responsable de otros cánceres más, tanto en la mujer como en el hombre. Se le atribuye al VPH 40% de la enfermedad producida en vulva y vagina, 90% en cáncer de ano, 3% en cavidad oral, 12% en orofaringe y 40% de cáncer de pene⁽⁷⁾.

La prevalencia del VPH a lo largo de todo el mundo es variable, desde 2% hasta 23% en diferentes estudios, y esto va de la mano con la incidencia de cáncer de cuello uterino. En nuestro país hay estudios realizados en diferentes poblaciones, oscilando la prevalencia del VPH entre 15% y 20%, siendo 17,7% en un estudio colaborativo internacional con los tipos más comunes de VPH, al igual que en el resto del mundo⁽⁸⁾.

METODOLOGÍA DE LA OBTENCIÓN DE DATOS

Se utilizaron las bases de datos de PUBMED Y MEDLINE usando las palabras clave 'HPV vaccine', 'bivalent HPV vaccine', 'tetravalent HPV vaccine', 'nonavalent HPV vaccine', 'Cervarix', 'Gardasil' y 'Gardasil9'.

VACUNA BIVALENTE Y TETRAVALENTE

En el 2006 fue presentada en el mercado internacional la primera vacuna contra el VPH. Esta vacuna tetravalente protege contra el VPH 6, 11, 16 y 18, mostrando una eficacia de 99% contra lesiones de alto grado de cuello uterino, de 100% contra lesiones de alto grado de la vulva y vagina y 99% contra lesiones genitales externas producidas por los tipos de VPH-16 y 18 en la población que cumplió los criterios de rigurosidad. La eficacia ha sido evaluada a largo plazo, mostrando sostenibilidad en el tiempo y reducción de la infección persistente, disminución de las lesiones de bajo grado y alto grado del cuello uterino a corto plazo⁽⁹⁻¹²⁾. La vacuna bivalente fue presentada en el mercado internacional el año 2007, contra el VPH-16 y VPH-18, con resultados de eficacia de prácticamente 100% contra las lesiones pre invasivas de cuello uterino producidas por los tipos de VPH-16 y 18; también contra la infección persistente y disminución rápida de las anomalías citológicas en un 97%, con niveles de anticuerpos 50 a 80 veces superior que la infección natural, con sostenibilidad en el tiempo. Además, reacción cruzada contra el VPH-45 y VPH-41 a corto plazo^(13,14).



VACUNA NONAVALENTE

La vacuna nonavalente comprende antígenos contra los virus papiloma humano 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. Se ha añadido 5 antígenos a la fórmula inicial de la vacuna tetravalente, pero además se ha incrementado la concentración de los antígenos contra el VPH 6, 16 y 18, a fin de evitar la disminución de la respuesta antigénica por añadir 5 antígenos a la nueva fórmula. Dos de estos, el 6 y el 11, corresponden a virus de bajo grado y los otros siete a virus de alto grado.

La metodología de investigación realizada para determinar los beneficios de la vacuna nonavalente se realizó mediante evaluación de eficacia en las mujeres de 16 a 26 años, población que comienza a ser expuesta al VPH por inicio de relaciones sexuales. Por otro lado, se realiza la evaluación inmunitaria en niñas de 9 a 15 años, ya que la mayoría de ellas aún no han sido expuestas al virus papiloma humano. En los varones se realiza la evaluación inmunitaria de 9 a 26 años y la comparación con el mismo grupo etario de mujeres o acaso la comparación entre hombres heterosexuales versus hombres que tienen sexo con hombres.

El protocolo de eficacia estudió mujeres de 16 a 26 años comparando la vacuna nonavalente versus la vacuna tetravalente. Se usó la vacuna tetravalente como control, ya que no es ético la comparación con un grupo placebo. Los niveles de anticuerpos contra el VPH 6, 11, 16 y 18 no debían ser menores en la población vacunada con la vacuna nonavalente. Los resultados mostraron no inferioridad de anticuerpos contra los antígenos incluidos en la vacuna tetravalente. La eficacia de incidencia combinada de enfermedades del cérvix, vulva y vagina relacionadas con el VPH de los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 fue de 97,4%⁽¹⁵⁾.

La evaluación de extrapolación inmunitaria comprende tres estudios. El primer estudio evalúa hombres y mujeres de 9 a 15 contra mujeres de 16 a 26 años y se evidencia que tanto hombres y mujeres de 9 a 15 años tuvieron niveles de anticuerpos muy por encima que las mujeres de 16 a 26 años⁽¹⁶⁾. El segundo estudio de inmunidad evalúa la respuesta a la vacuna tetravalente y nonavalente en mujeres de 9 a 15 años, encontrándose no inferioridad frente a los antígenos

6, 11, 16 y 18, lo que quiere decir que al añadir los otros 5 antígenos en la vacuna nonavalente no se vio afectada la respuesta a los cuatro antígenos ya incluidos en la vacuna tetravalente⁽¹⁷⁾. El tercer estudio comparó la respuesta inmunológica en hombres frente a mujeres de 16 a 26 años; los hombres heterosexuales presentaron un mayor nivel de respuesta que las mujeres de la misma edad para todos los antígenos vacunales; y los hombres que tienen sexo con hombres tuvieron una menor respuesta, pero con seroconversión para todos los antígenos vacunales⁽¹⁸⁾.

La eficacia de la vacuna nonavalente ha sido recientemente determinada por Huh WK y colaboradores con seguimiento a seis años, habiendo evaluado 14 215 mujeres de 16 a 26 años en 18 países, encontrando protección sostenida de 97,4% contra el VPH 31, 33, 45, 52 y 58, y no inferioridad hasta 3 años con los antígenos 6, 11, 16 y 18. Además, se evidenció prevención de la infección contra los antígenos vacunales, disminución de la anormalidad citológica y menores procedimientos colposcópicos en el grupo que recibió la vacuna nonavalente frente al grupo control que recibió la vacuna tetravalente⁽¹⁹⁾.

DOS DOSIS VERSUS TRES DOSIS

Desde el 2013, los estudios han mostrado que el uso de dos dosis es inmunológicamente no inferior a tres dosis en la población de 9 a 14 años. Esto se ha realizado tanto en la vacuna bivalente como en la tetravalente, habiéndose demostrado el 2016 similar beneficio para la vacuna nonavalente, con la segunda dosis al sexto mes y no más de 12 meses. Actualmente hay estudios en curso para definir si es posible el uso de una sola dosis; esto permite que los gobiernos puedan tener una mayor cobertura con el mismo costo. El uso de la vacuna por encima de 15 años aún sigue siendo con tres dosis⁽²⁰⁻²³⁾.

VACUNACIÓN EN MUJERES MAYORES DE 26 AÑOS

La vacuna tetravalente ha mostrado ser efectiva en las mujeres hasta los 45 años. El estudio de Castellsagué X realizado en 3 819 mujeres de 24 a 45 años con seguimiento de 4 años, mostró eficacia de 88,7% contra la infección persistente, neoplasias genitales externas y lesiones genitales externas⁽²⁴⁾.



La vacuna bivalente ha sido evaluada con seguimiento de hasta siete años en 5 747 mujeres mayores de 25 años, mostrando eficacia contra la infección persistente de VPH a seis meses de 90,5% y de NIC-1 o más asociado a VPH 16 y 18 de 96,2%. Además, eficacia a seis meses contra la infección persistente de VPH 31 y 45 de 65,8% y 70,7%, respectivamente. Los resultados de protección disminuyen con la edad; 15% de la población tenía más de 45 años⁽²⁵⁾.

Los análisis de costo beneficio han mostrado ventaja de vacunar a la población femenina hasta los 26 años, lo cual se pierde por encima de esta edad⁽²⁶⁾. El estudio HPV-FASTER está evaluando en países como el nuestro si es o no costo beneficio la prevención primaria y secundaria juntos en las mujeres de mayor edad, esto es extendiendo la vacunación contra el VPH hasta los 30 años o más, con por lo menos una prueba de VPH a los 30 años de edad⁽²⁷⁾.

VACUNACIÓN EN HOMBRES

El VPH tiene mayor prevalencia en el hombre; los estudios evidencian que esta prevalencia es alrededor de 50% en las diferentes edades⁽²⁸⁾. Con la vacuna tetravalente se evaluaron 4 065 varones de 16 a 26 años, encontrando una eficacia contra infecciones persistentes de 85,6% y contra lesiones genitales externas de 90%⁽²⁹⁾. Otros estudios han sido hechos con la vacuna bivalente y nonavalente, sugiriendo beneficios al vacunar a los hombres, especialmente en poblaciones con mujeres de baja cobertura vacunal. Con el incremento del cáncer de orofaringe, la vacunación de género neutral va siendo más importante⁽³⁰⁻³²⁾. La inmunogenicidad y seguridad han sido buenas en pequeños estudios de hombres, incluso hasta los 45 años⁽³³⁾.

VACUNACIÓN EN INMUNOCOMPROMETIDOS Y/O INDIVIDUOS INFECTADOS CON VIH

Los estudios han sido realizados en niños (de 7 a 12 años), mujeres y hombres infectados con el VIH. Los resultados han mostrado seroconversión contra los virus vacunales empleando tres dosis (0, 2 y 6 meses); no hay estudios de eficacia⁽³⁴⁻³⁷⁾.

EFFECTOS ADVERSOS

Es sumamente importante el reporte de efectos adversos tras la aplicación de vacunas como las disponibles contra el VPH. En el Perú esto se

hace dirigiéndose al Ministerio de Salud a través de la Digemid (farmacovigilancia@digemid.minsa.gob.pe). El reporte de efectos adversos se realiza con todas las vacunas en todos los países del mundo a fin de detectar algún efecto adverso inesperado y grave que motive el retiro definitivo del producto. Estos reportes se han dado con todas las vacunas y no son ajenas a las vacunas contra el VPH. Una vez reportado el efecto adverso, los organismos encargados evalúan el problema suscitado y de ser necesario se suspende temporalmente la vacunación para establecer la causa-efecto para la toma de decisiones. Se han reportado casos graves de síndromes de desmielinización, síndromes neurológicos, síndrome de taquicardia postural ortostática, tromboembolismo, muerte, entre otros, y luego de ser revisados no se ha establecido causa-efecto con ninguno de estos⁽³⁸⁾. Desde el 2006 se han distribuido 270 000 000 dosis de vacunas contra el VPH. El tema de seguridad ha sido revisado en 2007, 2008, 2009, 2013, 2014, 2015 y 2016. El riesgo de anafilaxis es 1,7 casos por millón de dosis. El síncope se ha establecido como una reacción de ansiedad por la inyección. No se han identificado otras reacciones adversas mayores. Las reacciones locales en la zona de aplicación ocurren en las tres vacunas, con mayor frecuencia en la nonavalente comparada con la tetravalente. Esto ha hecho que la OMS considere las tres vacunas contra el VPH 'extremadamente seguras' y declare la urgencia de proceder a la vacunación universal en niñas de 9 a 14 años, idealmente antes de iniciar las relaciones sexuales, con cualquiera de las vacunas disponibles según las posibilidades y negociación de cada país. También es posible la vacunación a mayor edad y en niños⁽²⁾. Son 71 países, entre ellos el Perú, que han incluido la vacuna contra el VPH dentro de su programa de vacunación en forma gratuita. En 11 países se aplica la vacuna nonavalente. En 15 países está aprobado el uso en niños y niñas.

CONCLUSIONES

La alta incidencia de cáncer de cuello uterino en nuestro país y la alta mortalidad por su diagnóstico en etapas avanzadas constituye un problema de salud pública y nos lleva a la necesidad urgente de plantear nuevas estrategias para poder revertir esta condición. Cualquier programa que se lleve tendrá impacto por la situación que aún vivimos. Los esfuerzos de algunas instituciones



han ayudado, pero no es suficiente⁽¹⁾. Es reconocido que, en países con una cobertura citológica insuficiente, la vacunación contra el VPH va a tener un impacto muy relevante y resulta ser práctico. Este programa actualmente está dentro de las estrategias del MINSA con la vacuna tetravalente cuya cobertura se está extendiendo progresivamente y se realiza en los colegios en quinto de primaria y en niñas de 9 a 13 años, así como en los establecimientos de salud a nivel nacional, en forma gratuita. Por el momento, debemos estar enfocados en una amplia cobertura antes que considerar el mayor costo de una vacuna nonavalente.

El uso en niños también es relevante, sobre todo en poblaciones de baja cobertura vacunal, a fin de revertir la alta morbimortalidad del cáncer de cuello uterino, conocido como efecto rebaño. Pero, también es útil para la protección contra el cáncer de orofaringe, neoplasias del pene, ano y verrugas genitales. El efecto rebaño es rápidamente visto con las verrugas genitales. Los efectos en la neoplasia de cuello uterino pueden ser valorados inicialmente con la disminución de las citologías anormales, la disminución de NIC y a largo plazo con la disminución del cáncer de cuello uterino. La extensión de la vacunación hasta los 26 años en hombres y mujeres ha mostrado gran eficacia para prevenir la infección contra los tipos de VPH no adquiridos e incluidos en la vacuna que se aplica; además, es costo efectivo para las tres vacunas. En la población hasta los 45 años y por encima de esta edad, también se ha mostrado eficacia contra la infección persistente como para la enfermedad, pero hay disminución en la eficacia con el incremento de la edad y no es costo beneficio en esquemas de solo vacunación. Sin embargo, en países en desarrollo se está evaluando el costo beneficio de estrategias combinando la vacunación con la detección de VPH, es decir, combinando prevención primaria y secundaria en la población de mayor edad. En forma individual es posible la vacunación en las mujeres mayores de 26 años, pero debe entenderse que solo es útil para los tipos de VPH no adquiridos. Las vacunas disponibles son profilácticas; no son terapéuticas. La disminución de las recurrencias en la condilomatosis laríngea de pacientes vacunados después de desarrollar la enfermedad ha sido varias veces reportado, pero aún es tema de investigación⁽³⁹⁾.

Son dos dosis que se deben usar de nueve a catorce años con cualquiera de las tres vacunas. Por encima de esta edad, son tres dosis. Se está estudiando la posibilidad de una dosis en lugar de dos dosis. De demostrarse la eficacia, esto tendría un gran impacto en la cobertura. En la población con HIV, independiente de su edad, son tres dosis; el mismo concepto se utiliza en pacientes trasplantados.

Estamos en una etapa de cambio de estrategias en la prevención primaria y secundaria contra el cáncer de cuello uterino y otros cánceres relacionados con el VPH, tanto en mujeres como en hombres. Es necesario para este proceso la participación de los especialistas involucrados, siendo un grupo muy importante los médicos ginecólogos-obstetras que con frecuencia son consultados por las madres de las niñas y adolescentes. La alta seguridad de estas vacunas ha sido claramente establecida por la OMS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Globocan 2012: Estimate Cancer Incidence Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Globocan.iarc.fr/pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Wkly Epidemiol Rec* 2017 May 12;92(19):241-68.
3. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003 Feb 6;348(6):518-27. doi: 10.1056/NEJMoa021641.
4. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012 Jun; 13(6):607-15. Doi 10.1016/S1470-2045(12)70137-7.
5. World Health Organization. Human papillomavirus infection and cervical cancer. 2004. www.who.int/vaccine_research/diseases/hpv/en/.
6. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJ. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer*. 2004 Aug 20;111(2):278-85. doi: 10.1002/ijc.20244.
7. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006 Jun 15;118(12):3030-44. doi: 10.1002/ijc.21731.
8. Santos C, Muñoz N, Klug S, Almonte M, Guerrero I, Alvarez M, Velarde C, Galdos O, et al. HPV types and cofactors causing cervical cancer in Peru. *Br J Cancer*. 2001 Sep;85(7):966-71. doi: 10.1054/bjoc.2001.1948.
9. Ault KA; The Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vacci-



- ne on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet*. 2007 Jun 02;369(9576):1861-8. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60852-6.
10. Joura E A, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler C, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet*. 2007 May 19;369(9574):1693-702. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60777-6.
 11. Garland S, Kjaer S, Muñoz N, Block S, Brown D, DiNubile M, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 15;63(4):519-27. doi: 10.1093/cid/ciw354.
 12. Nygård M, Saah A, Munk C, Tryggvadottir L, Enerly E, Hortlund M, et al. Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2015 Aug;22(8):943-8. doi: 10.1128/CVI.00133-15.
 13. Harper D, Franco E, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Nov 13-19;364(9447):1757-65. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17398-4.
 14. The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6-4 years. *Lancet*. 2009 Dec 12;374(9706):1975-85.
 15. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1405044.
 16. Van Damme P, Olsson SE, Block S, Castellsague X, Gray GE, Herrera T, et al. Immunogenicity and safety of a 9-Valent HPV vaccine. *Pediatrics*. 2015 Jul;136(1):e28-39. doi: 10.1542/peds.2014-3745.
 17. Vesikari T, Brodzski N, van Damme P, Diez-Domingo J, Icardi G, Petersen LK, Tran C, Thomas S, Luxembourg A, Baudin M. A randomized, double-blind, phase III study of the immunogenicity and safety of a 9-valent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine (V503) versus Gardasil® in 9-15-year-old girls. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Sep;34(9):992-8. doi: 10.1097/INF.0000000000000773.
 18. Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, Guevara A, Mogensen O, Palefsky JM, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine*. 2015 Nov 27;33(48):6892-901. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.088.
 19. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, de Andrade RP, Ault KA, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017 Nov 11;390(10108):2143-59. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31821-4.
 20. Dobson S, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Kraiden M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 May 1;309(17):1793-802. doi: 10.1001/jama.2013.1625.
 21. Huang L, Puthanakit T, Cheng-Hsun C, Ren-Bin T, Schwarz T, Pellegrino A, et al. Sustained immunogenicity of 2-dose human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine schedules in girls aged 9-14 years: a randomized trial. *J Infect Dis*. 2017 Jun 1;215(11):1711-9. doi: 10.1093/infdis/jix154.
 22. Romanowski B, Schwarz T F, Ferguson L M, Ferguson M, Peters K, Dionne M, et al. Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination. Results from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother*. 2014 May;10(5):1155-65. doi: 10.4161/hv.28022.
 23. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokeybulkit K, et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. *JAMA*. 2016 Dec 13;316(22):2411-21. doi: 10.1001/jama.2016.17615.
 24. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonog J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*. 2011 Jun 28;105(1):28-37. doi: 10.1038/bjc.2011.185.
 25. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, Garland SM, Chatterjee A, Lazcano-Ponce E, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Oct;16(10):1154-68. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30120-7.
 26. Westra TA, Rozenbaum MH, Rogoza RM, Nijman HW, Daemen T, Postma MJ, Wilschut JC. Until which age should women be vaccinated against HPV infection? Recommendation based on cost-effectiveness analyses. *J Infect Dis*. 2011 August 1;204(3):377-84. doi: org/10.1093/infdis/jir281.
 27. Bosch FX, Robles C, Díaz M, Arbyn M, Baussano I, Clavel C, et al. HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 Feb;13(2):119-32. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.146.
 28. Giuliano AR1, Lazcano-Ponce E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH, et al. The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Aug;17(8):2036-43. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0151.
 29. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011 Feb 3;364(5):401-11. doi: 10.1056/NEJMoa0909537.
 30. Lehtinen T, Söderlund-Strand A, Petäjä T, Eriksson



- T, Jokiranta S, Natunen K, et al. Human papillomavirus (HPV) prevalence in male adolescents 4 years after HPV-16/18 vaccination. *J Infect Dis.* 2017 Nov 15;216(8):966-8. doi: 10.1093/infdis/jix415.
31. Lehtinen M, Söderlund-Strand A, Vänskä S, Luostarinen T, Eriksson T, Natunen K, et al. Impact of gender-neutral or girls-only vaccination against human papillomavirus-Results of a community-randomized clinical trial (I). *Int J Cancer.* 2018 Mar 1;142(5):949-58. doi: 10.1002/ijc.31119.
 32. Hintze JM, O'Neill JP. Strengthening the case for gender-neutral and the nonavalent HPV vaccine. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018 Apr;275(4):857-65. doi: 10.1007/s00405-018-4866-y.
 33. Giuliano AR, Isaacs-Soriano K, Torres BN, Abrahamsen M, Ingles DJ, Sirak BA, et al. Immunogenicity and safety of Gardasil among mid-adult aged men (27-45 years)-The MAM Study. *Vaccine.* 2015 Oct 13;33(42):5640-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.08.072.
 34. Kahn JA, Xu J, Kapogiannis BG, Rudy B, Gonin R, Liu N, et al. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV-infected young women. *Clin Infect Dis.* 2013 Sep;57(5):735-44. doi: 10.1093/cid/cit319.
 35. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis.* 2010 Oct 15;202(8):1246-53. doi: 10.1086/656320.
 36. Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, Fenton T, Meyer WA 3rd, Read JS, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 Oct;55(2):197-204. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181de8d26.
 37. Toft L, Storgaard M, Müller M, Sehr P, Bonde J, Tolstrup M, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines in HIV-infected adults: a randomized, double-blind clinical trial. *J Infect Dis.* 2014 Apr 15;209(8):1165-73. doi: 10.1093/infdis/jit657.
 38. Phillips A, Patel C, Pillsbury A, Brotherton J, Macartney K. Safety of human papillomavirus vaccines: an updated review. *Drug Saf.* 2018 Apr;41(4):329-46. doi: 10.1007/s40264-017-0625-z.
 39. Pils S, Joura EA. From the monovalent to the nine-valent HPV vaccine. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Sep;21(9):827-33. doi: 10.1016/j.cmi.2015.05.001.