Derleme Review

Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi
The Journal of Gynecology - Obstetrics and Neonatology

Gelecekte Nonavalent (9-valent) HPV Aşısının Türkiye İçin Kullanılabilirliği

Future Feasibility Of Nonavalent (9-valent) HPV Vaccine in Turkey

İlker SELÇUK, Yaprak ENGİN ÜSTÜN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara, Türkiye

ÖZ

HPV enfeksiyonu servikal kanser gelişimi için en önemli neden olup, serviks kanseri vakalarının yaklaşık %70'i HPV tip 16 ve 18'e bağlı olarak gelişir. İkili ve dörtlü HPV aşıları yüksek riskli HPV grubundan tip 16 ve 18'e karşı etkili iken, Nonavalent HPV aşısı ek olarak yüksek riskli HPV tip 31, 33, 45, 52, ve 58'e karşı da etkinlik gösterir. Türkiye'de endemik görülen HPV tipleri; 16, 51, 31, 52, 56, 39, 58 45, 33 ve 18 dikkate alındığında ülkemiz için Nonavalent HPV aşısına ihtiyaç daha net olarak anlaşılacaktır.

Anahtar Kelimeler: HPV, aşı, serviks kanseri, siğil, CIN

ABSTRACT

HPV infection is the most important reason for the development of cervical cancer and HPV type 16 and 18 are responsible for 70% of cervical cancer cases. Bivalent and quadrivalent HPV vaccines are effective against HPV type 16 and 18 among the high risk HPV group, however Nonavalent HPV vaccine provides additional effectiveness against HPV type 31, 33, 45, 52 and 58 among the high risk HPV group. Endemic HPV types detected in Turkey; 16, 51, 31, 52, 56, 39, 58 45, 33 and 18, clearly indicate the need for Nonavalent HPV vaccine for Turkey.

Keywords: HPV, vaccine, cervical cancer, wart, CIN

GİRİŞ

Human Papilloma Virus (HPV) zarfsız, çift sarmal, kapsid yapısında bir DNA virüsü olup cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon kaynağıdır. İki yüzden fazla tipi olan HPV sadece insanları enfekte eder. Kapsid yapısından L1 ve L2 proteinleri kaynaklanır; L1 proteini viral genom yokluğunda da gelişerek virüs like particle (VLP) oluşturabilir (L1-VLP immunojen olarak HPV aşılarında kullanılır), L2 minor kapsid proteini olup L1 ile beraber HPV enfeksiyonunu oluşturur. Vücut yüzeyindeki mikro çatlaklardan giren HPV ciltteki basal hücreleri enfekte eder ve epitelyal differansiyasyona neden olur (1). Doku tropizmi olan HPV, anogenital keratinize cilt (vulva), mukozal yapıları (anüs, vagina, serviks) ve orofarengeal yapıları enfekte edebilir; lezyonlar siğil şeklinde ortaya çıkabileceği gibi kansere de dönüşebilir (2).

HPV enfeksiyonu 20'li yaşlarda ve 40-55 yaş arası en sık olarak gözlenmektedir ve serviks kanseri %99 oranda HPV enfeksiyonuna bağlı gelişen bir kanser olarak tespit edilmiştir (3). Yüksek riskli HPV tipleri (16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 35, 59, 56, 51, 39, 68, 73, 82) serviks kanseri için esas riskli patojenleri oluştururken, düşük riskli HPV tipleri (6,11) siğillere neden olmaktadır (4). Serviks kanseri vakalarının %70'lere varan kısmından HPV tip 16 ve 18 sorumludur (5). HPV 16 aynı zamanda vulvar, vaginal, anal, penil ve orafarengeal kanserlerle de ilişkilidir (6).

Dünyada serviks kanserinin yıllık prevelansı 528.000 olup, bu hastalık yıllık 266.000 kadının ölümüne neden olmaktadır. Ölümlerin ise yaklaşık %80'i gelişmekte olan ülkelerde gözlenmektedir (7). Türkiye'de serviks kanseri insidansı 4/100.000 olup, yıllık yeni vaka sayısı 1800'dür. Yaşam boyu risk 0.55% iken mortalite hızı 100.000/2'dir ve hastaların 55%'i ileri evrede tanı almaktadır (8). Erken evre hastalıkta cerrahi ile kür sağlanabilecek iken ileri evre hastalık ve uzak metastaz varlığında hastalığın primer tedavisi kemo-radyoterapi olup rekürrens riski artmakta ve sağkalım azalmaktadır. Türkiye için 5 yıllık rölatif sağkalım %62'dir (9).

Patogenez

Serviks kanseri, premalign bir lezyon olan servikal intraepitelyal neoplaziden (cervical intraepithelial neoplasia/CIN) gelişmektedir. HPV enfeksiyonu sonrası immünolojik ve/veya çevresel faktörlerin de etkisi ile HPV vücutta persiste ederse, servikal premalign değişikliklere neden olabilmektedir (10). Servikal intraepitelyal neoplazi, üç dereceden oluşmaktadır ve üçüncü derece lezyonlar (epitelyal kalınlığın 2/3'ünden fazlası tutulmuştur) zamanında tanı konulup tedavi edilmediği takdirde serviks kanserine dönüşmektedir. Yüksek dereceli servikal lezyonlar (derece 2 ve 3) tedavi edilmediği takdirde serviks kanserine dönüşme riski 30 yıllık takipte %31.3'tür (%95 CI 22.7-42.3) (11). Servikal intraepitelyal neoplazi 2/3 sonrası serviks kanserine progresyon için yaklaşık 10 yıllık bir süre gerekecek olsa da, lezyonun daha önceden ne kadarlık bir zaman diliminde gelişmiş olduğu net bilinmediği için bu lezyonlara tanı sonrası cerrahi müdahale gerekmektedir (12). Cerrahi müdahale yapıldığı takdirde ise serviks kanseri gelişme riski %1'in (%95 CI 0.3-1.9) altına inmektedir (11).

Serviks kanseri taramasında sitoloji bazlı Pap smear testi kullanılması ile

Yazışma Adresi/Correspondence Address:
İlker SELÇUK
SBÜ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Altındağ, 06230, Ankara, Türkiye
Tel/Phone: 0530 201 05 46
E-mail: ilkerselcukmd@hotmail.com

Geliş tarihi : 23/05/2018
Kabul tarihi : 05/12/2018

serviks kanseri insidansında %75'ten fazla düşüş görülmüştür (13). Ancak, Pap smear testinin düşük sensitivitesi (%53), yüksek yanlış negatiflik oranları ve düşük tekrarlanabilirlik oranı gibi dezavantajları nedeniyle; servikal epitelyal değişiklikler olmadan moleküler belirteçler ile erken tanıya yönelik çalışmalar başlamıştır. Bu kapsamda serviks kanseri taraması için HPV testi kullanılmaya başlanmıştır. Moleküler belirteç olarak HPV testinin kullanılması ile sitoloji sonuçlarının değerlendirilmesi için gereken sitopatolog ihtiyacı ve iş yükü kaybının da azalması hedeflenmiştir. HPV testi, yüksek sensitivite (%96) ve yüksek negatif prediktif değerleri ile şu an birçok ülkede ulusal tarama programında kullanılmaktadır. Türkiye'de serviks kanseri ulusal tarama programında yer alan HPV testi ile servikal intraepitelyal lezyon 3 yakalanma oranı %88 iken bu oran sadece Pap smear testi ile %52'lerde kalmıştır (14, 15). Aynı zamanda, negatif bir Pap smear testine göre negatif bir HPV testi sonrası 5 yıllık süre içerisinde olası bir serviks kanseri kümülatif insidansı daha düşüktür (sırasıyla $36/10^5$ ve $8.7/10^5$) (16).

Serviks kanseri ve HPV temeline baktığımızda; viremi yapmadan squamöz epitelde bazal hücrelere yerleşmesi ve enflamasyon yapmadığı için immun hüce relerin aktive olmaması nedeni ile HPV vücuttaki immun sistemden kolaylıkla kaçabilmekte aynı zamanda; HPV bulaş sonrası vücuttan eradike edilse dahi re-enfeksiyon riski oluşturabilmektedir (17). Bu nedenlerden dolayı, serviks kanseri taramasına ek olarak primer korunma amacıyla geliştirilen HPV aşıları ile HPV'nin enfeksiyona yol açma ihtimalinin yok edilmesi amaçlanmıştır.

HPV aşıları

HPV aşıları (profilaktik HPV aşıları); DNA içermez, enfeksiyon oluşturmaz, onkojenik bir yapıda değildir ve virüs like proteinleri ile güçlü bir immunojenite oluştururlar (18). HPV aşılarındaki temel yapı L1 kapsid proteinidir ve rekombinant L1 proteinleri virüs like protein'leri oluştururarak adjuvant yapılar ile birleştirilir. Adjuvantlar, temelde alüminyum bazlı maddeler olup immun sistemi pozitif etkiler ve aşıya karşı artmış bir immun yanıt oluştururlar. Virus like proteinlere karşı nötralizan antikorlar ile gelişen humoral immun cevap HPV enfeksiyonuna bağlı oluşan cevaptan daha fazladır (17).

Şu an için kullanımda olan ikili (bivalent), dörtlü (quadrivalent) ve dokuzlu (nonavalent) HPV aşıları mevcuttur. İkili aşı HPV tip 16 ve 18'e, dörtlü aşı HPV tip 6, 11, 16 ve 18'e, dokuzlu aşı ise HPV tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58'e karşı VLP'ler içerir. Dörtlü ve dokuzlu aşı sadece alüminyum adjuvantı içerirken, ikili aşıda immun sistemi uyarmak için ekstra olarak monofosforil lipid A maddesi de mevcuttur. Üç aşı için de kullanılan antjen ve adjuvant miktarları birbirinden farklıdır (Tablo 1: HPV aşıları) (19).

HPV aşıları üç doz halinde yapılmakta olup (9-14 yaş arası kızlarda 2 doz), üçüncü doz aşıdan 1 ay sonra dahi, vücutta normal bulaş ile geçmiş olan HPV'ye karşı gelişen antikor miktarından 10-100 kat daha fazla antikor seviyeleri tespit edilmiştir (20, 21).

Profilaktik HPV aşılarının etkinliği değerlendirildiğinde, şu ana kadar yapılmış çalışmalar HPV 16/18'e bağlı gelişebilecek servikal intraepitelyal lezyon 2 ve üzeri lezyonlar için ikili ve dörtlü aşının benzer koruma oranlarına sahip olduğunu göstermiştir (her ikisi için de %98). Dörtlü aşı ve ikili aşı serviks, vulva ve vagenin yüksek dereceli intraepitelyal lezyonlarına karşı %90'ın üzerinde koruma sağlasa da, sadece dörtlü aşının yüksek dereceli anal lezyonlar için %90'ın üzerinde ve genital siğillere karşı %100'e yakın koruma sağladığı gösterilmiştir (22, 23). Ancak, herhangi bir HPV tipine bağlı gelişebilecek olan servikal intraepitelyal neoplazi 2 ve üzeri lezyonlar için ikili, dörtlü ve dokuzlu aşının koruyuculuk etkileri sırasıyla %62, %22 ve %63'tür (19). Bu sonuçlar, HPV tip 16 ve 18 dışı yüksek riskli HPV tiplerinin de serviks kanseri gelişiminde önemli bir yeri olduğunu göstermektedir.

Literatürde, dörtlü aşı sonrası HPV tip 31'e karşı ve ikili aşı ile HPV tip, 33 ve 45' e karşı çapraz reaksiyon ile antikor oluşumu tanımlanmış olsa da bu çapraz reaksiyon ile gelişen antikorların koruyuculuk etkileri ve süresi tartışmalıdır (24, 25). HPV tip 31, 33, 45, 52 ve 58'e bağlı yüksek dereceli servikal, vulvar ve vaginal hastalıkların gelişme insidansı dokuzlu HPV aşısı sonrası 0.5/100.000 kişi-yıl iken dörtlü aşı sonrası 19/10.000 kişi-yıl olarak görülmektedir, bu sonuçlar diğer yüksek riskli HPV tipleri için dokuzlu aşının %97.4 etkinliği olduğunu (95% CI 85.0-99.9,) aynı zamanda HPV tip 6, 11, 16 ve 18 için etkinliğin ciddi yan etkiyi arttırmadan dörtlü aşı ile benzer olduğunu göstermiştir. Aşının etkinliği aşılama sonrası 1 ay içinde başlamaktadır (26). Dokuzlu aşı içerdiği HPV tiplerine bağlı gelişebilecek yüksek dereceli intraepitelyal lezyonlara karşı %97'lerde koruma sağlasa da, bu tipler dışındaki HPV enfeksiyonları için koruma sağlamamaktadır, bu da aşılama sonrası serviks kanseri taramalarının devam etmesi gerektiğinin kanıtıdır (27).

Tablo 1: HPV aşı içerikleri ve kullanım şekli (im: intramusküler)

	Bivalent	**Quadrivalent**	**Nonavalent**
HPV içerikleri	HPV 16 (20μg) HPV 18 (20μg)	HPV 6 (20μg) HPV 11 (40μg) HPV 16 (40μg) HPV 18 (20μg)	HPV 6 (30μg) HPV 11 (40μg) HPV 16 (60μg) HPV 18 (40μg) HPV 31, 33, 45, 52, 58 (20μg)
Adjuvant	ASO4 500 μg aluminum hydroxide 50 μg 3-0-deacyl-4'-monophosphoryl lipid A	Aluminum 225 μg aluminum hydroxyphosphate sulfate	Aluminum 500 μg Aluminum hydroxyphosphate sulfate
Aşı takvimi	0, 1, 6 ay (im)	0, 2, 6 ay (im)	0, 2, 6 ay (im)
Uygulanabilirlik	Kız (9-25 yaş)	Kız (9-26 yaş) ve erkek (9-26 yaş) (Amerika)	Kız (9-45 yaş) ve erkek (9-45 yaş) (Amerika)

Türkiye'de ve Dünya'da HPV aşısı

HPV 16 ve 18 serviks kanseri gelişiminde en büyük etkenler olsa da diğer yüksek riskli HPV tipleri de serviks kanseri gelişiminden sorumlu olmaktadır. Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı bünyesinde yürütülen serviks kanseri HPV tarama programı ile yaklaşık 3 milyon kadın taranmış olup ilk sonuçlar göstermiştir ki; Türkiye'de HPV pozitif birey oranı %3.5 olup en sık görülen HPV tipleri 16, 51, 31, 52, 56, 39, 58 45, 33 ve 18'dir (14). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde ülkemizde olmayan dokuzlu aşının (nonavalent), Türkiye'de serviks kanserine neden olabilecek HPV 16 ve 18 dışındaki diğer yüksek riskli HPV tiplerine karşı etkin bir rolü olacaktır. Şu an için Türkiye'de ulusal aşı programında yer almayan HPV aşısı bireylerin kendi temini sonrası sağlık kuruluşlarında yapılmaktadır.

HPV aşılaması, aşının içerdiği HPV tipi için pozitif bireylerde aşı HPV'yi temizlemeyecektir ancak daha önceden HPV pozitif şu an HPV DNA negatif bireyler için aşı antikor koruması sağlayacaktır (28, 29). Nitekim, HPV negatif bireylerde cinsel temas öncesi aşılama yapılması serviks kanseri riskinin tamamen yok edilmesi için en önemli adımdır.

Dünya'da 71 ülkede kızlar için, 11 ülkede de erkekler için HPV aşısı ulusal aşı programında yer almaktadır. Cinsel ilişki öncesi 9-14 yaş grubundaki kızlara yapılacak aşı, DSÖ tarafından temel hedef olarak önerilmekle birlikte bu yaş grubunda %80'nin üzeri bir aşılama başarısı yakalandığında erkeklerde de HPV enfeksiyonu gelişme riski azalmaktadır (30). En sık görülen yan etkiler, aşı yerinde şişme ve ağrı olup, 2.29-35.3/100.000 oranında görülmekte ve ikili aşı için bir miktar daha fazla izlenmektedir. Sistemik yan etkilere bakıldığında, ikili ve dörtlü aşı kontrol grubundan daha fazla bir riske sahip değildir (31). Dokuzlu aşı değerlendirildiğinde, enjeksiyon bölgesine yönelik hafif ve ciddi yan etkiler dokuzlu ve dörtlü aşı için sırasıyla belirtilmiştir (27). Dokuzlu aşının daha fazla adjuvant içermesi bunun bir nedeni olabilir. Sistemik yan etkiler değerlendirildiğinde, en sık etki başağrısı olmakla beraber dokuzlu ve dörtlü aşı için anlamlı bir fark bulunmamıştır (32). Dokuzlu aşı aynı zamanda immunojenite ve güvenlik kaybı olmadan diğer aşılarla beraber kullanılabilmektedir. Çalışmalarda dokuzlu aşının, difteri-tetanoz-boğmaca ve inaktive poliomyelit aşısı veya difteri-tetanoz-boğmaca ve quadrivalent meningokok konjugat aşısı ile beraber güvenle kullanılabileceği, sadece aşı yeri yan etkilerinin biraz artabileceği gösterilmiştir (33,34).

SONUÇ

Şu an ki literatür bilgileri dahilinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), HPV ilişkili hastalıkları global bir halk sağlığı problemi olarak görmektedir ve serviks kanseri HPV ilişkili kanserlerin %84'ünü oluşturması nedeni ile HPV aşı immunizasyonunun temel noktası olmaktadır. Serviks kanseri ve HPV ilişkili diğer kanserler ve hastalıklar nedeniyle DSÖ, HPV aşılarının ulusal aşı programına girmesini önermektedir. Türkiye için HPV aşılamasının ulusal aşı programında yer alması ile beraber nonavalent HPV aşısının da kullanılması HPV'ye karşı korunmada ek faydalar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Clin Sci (Lond). 2006;110(5):525-41.
2. Schiffman M, Wentzensen N. Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013;22(4):553-60.
3. Chan PK, Chang AR, Yu MY, Li WH, Chan MY, Yeung AC, et al. Age distribution of human papillomavirus infection and cervical neoplasia reflects caveats of cervical screening policies. Int J Cancer. 2010;126(1):297-301.
4. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003;348(6):518-27.
5. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. Clin Microbiol Rev. 2003;16(1):1-17.
6. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F12-23.
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359-86.
8. Gultekin M, Kucukyildiz I, Karaca MZ, Dundar S, Boztas G, Turan SH, et al. Trends of Gynecological Cancers in Turkey: Toward Europe or Asia? Int J Gynecol Cancer. 2017;27(8S Suppl 1):S1-S9.
9. Gultekin M, Dundar S, Kucukyildiz I, Karaca MZ, Boztas G, Turan SH, et al. Survival of gynecological cancers in Turkey: where are we at? J Gynecol Oncol. 2017;28(6):e85.
10. Beutner KR, Tyring S. Human papillomavirus and human disease. Am J Med. 1997;102(5A):9-15.
11. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. Lancet Oncol. 2008;9(5):425-34.
12. Vink MA, Bogaards JA, van Kemenade FJ, de Melker HE, Meijer CJ, Berkhof J. Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data. Am J Epidemiol. 2013;178(7):1161-9.
13. Safaeian M, Solomon D, Castle PE. Cervical cancer prevention--cervical screening: science in evolution. Obstet Gynecol Clin North Am. 2007;34(4):739-60, ix.
14. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, Dundar S, Boztas G, Semra Turan H, et al. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. Int J Cancer. 2018;142(9):1952-8.
15. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Coutlee F, Rodrigues I, Walter SD, Ratnam S, et al. Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCaST). Int J Cancer. 2006;119(3):615-23.
16. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet. 2014;383(9916):524-32.
17. Stanley M. HPV - immune response to infection and vaccination. Infect Agent Cancer. 2010;5:19.

18. Stanley M. Prophylactic HPV vaccines. J Clin Pathol. 2007;60(9):961-5.

19. Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines - A review of the first decade. Gynecol Oncol. 2017;146(1):196-204.

20. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind 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;364(9447):1757-65.

21. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. Vaccine. 2006;24(27-28):5571-83.

22. Mariani L, Preti M, Cristoforoni P, Stigliano CM, Perino A. Overview of the benefits and potential issues of the nonavalent HPV vaccine. Int J Gynaecol Obstet. 2017;136(3):258-65.

23. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. N Engl J Med. 2011;365(17):1576-85.

24. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. J Infect Dis. 2009;199(7):926-35.

25. Wheeler CM, Castellsague X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. Lancet Oncol. 2012;13(1):100-10.

26. 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;390(10108):2143-59.

27. 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;372(8):711-23.

28. Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. Hum Vaccin. 2009;5(10):696-704.

29. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. 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):301-14.

30. World Health Organization. Electronic address swi. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. Vaccine. 2017;35(43):5753-5.

31. Phillips A, Patel C, Pillsbury A, Brotherton J, Macartney K. Safety of Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. Drug Saf. 2018;41(4):329-46.

32. Moreira ED, Jr., Block SL, Ferris D, Giuliano AR, Iversen OE, Joura EA, et al. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. Pediatrics. 2016;138(2).

33. Kosalaraksa P, Mehlsen J, Vesikari T, Forsten A, Helm K, Van Damme P, et al. An open-label, randomized study of a 9-valent human papillomavirus vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis vaccines to healthy adolescents 11-15 years of age. Pediatr Infect Dis J. 2015;34(6):627-34.

34. Schilling A, Parra MM, Gutierrez M, Restrepo J, Ucros S, Herrera T, et al. Coadministration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines. Pediatrics. 2015;136(3):e563-72.