

**Comité de Consensos Federación Argentina de  
Sociedades de Ginecología y Obstetricia**

**F.A.S.G.O.**

**Actualización de Consenso de Ginecología**

**“Vacunas contra Virus del Papiloma Humano”**

***Coordinador:*** Dr. Diego Häbich

Doctor en Medicina

Ginecólogo Oncólogo

Especialista Universitario en Oncología Clínica

Jefe del Servicio de Ginecología Hospital Alemán – Buenos Aires

# **ACTUALIZACION 2017 CONSENSO FASGO SOBRE VACUNAS CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (HPV)**

## **Coordinador**

Dr. Häbich, Diego (Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Buenos Aires, Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia)

## **Expertos**

Dra. DI GREGORIO, María Alejandra – (Asociación de Obstetricia y Ginecología de Rosario)

Dra. FORNERIS, Sandra (Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Tucumán)

Dr. ROSATO, Otilio (Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Córdoba)

Dr. TILLI, Miguel (Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Buenos Aires, ASAIGO-ITS)

## **Introducción**

En el año 2006 fue aprobada en los Estados Unidos de América la primera vacuna profiláctica contra el Virus del Papiloma Humano. Poco tiempo después fue aprobada en Europa una segunda vacuna con el mismo fin, y con el transcurrir de algunos meses ambas vacunas lograron la aprobación de la entidad regulatoria nacional en la República Argentina. En el año 2009 la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO) realizó el Consenso sobre Vacuna contra HPV, el cual destacó los siguientes aspectos principalmente:

- La prevención del cáncer de cuello de útero (CCU) debe ser una prioridad en Salud Pública.

- Existen pocos registros oficiales respecto a datos nacionales en la República Argentina de incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino.
- Los países desarrollados, que cuentan con programas de *screening* organizados, han mostrado un importante descenso en la incidencia y mortalidad por cáncer cervico-uterino.
- Es recomendable la inclusión de las vacunas contra HPV en el Calendario Nacional de Inmunizaciones, siempre y cuando sea programáticamente factible, la financiación sustentable esté asegurada y se considere la relación costo-efectividad de la estrategia.
- La mayoría de las sociedades participantes propuso un rango etario de indicación entre los 9 y hasta los 12 años. Hubo una propuesta de extenderlo hasta los 26 años, **sin inicio** de las relaciones sexuales.
- En el **ámbito individual**, se podrían indicar las vacunas hasta los 55 años de edad, quedando a criterio del médico la evaluación individual del riesgo/beneficio y el correcto asesoramiento a la paciente respecto a la utilidad de la vacuna en cada caso particular.
- Todavía no hay evidencias claras para incluir a los hombres en la indicación de la vacunación en Salud Pública.
- Las vacunas estarían contraindicadas en embarazadas, alergia demostrada a algún componente de la vacuna, diagnóstico de cáncer de cuello uterino, mujeres mayores de 55 años, aquellas mujeres que no pertenezcan al grupo de riesgo epidemiológico y lactancia.

Dado el gran volumen de información y conocimiento logrado tras la incorporación de las vacunas de HPV en los Programas Masivos de Inmunización y la experiencia lograda en nuestro país tras la inclusión de la Vacuna en el Calendario Nacional de Inmunizaciones en el año 2011, FASGO ha considerado necesaria la actualización del Consenso realizado previamente y a continuación se presentan los contenidos de la primera actualización del Consenso FASGO sobre Vacunas contra el Virus del Papiloma Humano.

## Cuestionario

### 1. ¿Cuál es la Incidencia y Mortalidad de la Patología vinculada al HPV en nuestro país?

La mayor carga de enfermedad neoplásica vinculada a HPV en el mundo y específicamente en nuestro país se encuentra vinculada al Cáncer de Cuello Uterino (CCU), cuyas tasas de incidencia y mortalidad han permanecido estables en las últimas tres décadas. De acuerdo a la base de datos GLOBOCAN 2012 se reportan en Argentina 4956 casos nuevos de CCU anualmente y 1800 muertes relacionadas al mismo. La tasa de incidencia de CCU (2012) es de 20,8/100.000 mujeres y la tasa de mortalidad en el período 2010-2012 reportada por el Ministerio de Salud de la Nación es de 7/100.000 mujeres.

Existen una gran variabilidad en la incidencia y mortalidad por regiones, por ejemplo, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires la mortalidad es de 2,7/100.000, cuando en la Provincia de Formosa es de 15/100.000.

La infección persistente por tipos de HPV de alto riesgo oncogénico (especialmente los tipos 16 y 18) se asocia con diferentes tipos de cáncer, como ser anal (95% relacionados con HPV), perineal, perianal, peneano (60% relacionados con HPV) y orofaríngeo (hasta 75% relacionados con HPV).

La tasa de incidencia ajustada por edad en Argentina según los registros de Bahía Blanca, Concordia, Mendoza y Tierra del Fuego de estos otros cánceres HPV relacionados, se calcula un 1,2 a 1,4/100.000 personas/año para cáncer de pene, 0,2 a 0,8/100.000 para el de ano (más frecuente en varones), mayor a 2/100.000 para cáncer de vulva, y entre 0,2 y 1,4/100.000 para cáncer orofaríngeo.

En cuanto a verrugas genitales no existe información clara a nivel nacional. La incidencia anual global estimada en ambos sexos oscila entre 160 y 289 cada 100.000 habitantes, con una media de 194,5/100.000.

## **2. ¿Cuáles han sido los resultados de la aplicación de la Vacuna contra HPV dentro del Programa Nacional de Vacunación desde el año 2011?**

La incorporación al calendario de la vacunación contra HPV en niñas de 11 años tiene como objetivo la reducción de la incidencia y mortalidad del CCU. El impacto esperado está proporcionalmente relacionado a la cobertura de vacunación lograda en la población objetivo. El esquema de tres dosis de vacuna contra HPV ha logrado a nivel nacional una cobertura entre los años 2011 a 2014 con la 1° dosis que oscila entre el 88,6 al 83,3%, con la 2° dosis del 72 al 67% y con la 3° dosis del 53 al 58%.

En 2015 se aprobó la implementación de un esquema simplificado de 2 dosis con el objetivo mejorar la adherencia y la cobertura reportada por el Ministerio de Salud de la Nación para 2015/2016 fue de 1° dosis: 84% y 50 a 56% de la 2° dosis.

En el año 2016 se decidió la incorporación de la vacunación en varones a los 11 años como estrategia para reducir la circulación viral, disminuir indirectamente la incidencia y mortalidad por CCU (Protección de Rebaño), disminuir la carga de enfermedad en varones y con el concepto de equidad de género. Los resultados de esta nueva estrategia, puesta en práctica en el año 2017, deberán ser observados en el tiempo.

## **3. ¿Considera usted la indicación actual de vacunación en Salud Pública suficiente? ¿Modificaría el rango etario de indicación?**

La indicación de la Vacuna contra HPV en el Calendario Nacional de Inmunizaciones en el año 2017 tiene como población objetivo mujeres y varones de 11 años de edad, incluyendo las mujeres nacidas a partir del año 2000 y varones nacidos a partir del año 2006.

Adicionalmente se incluyen varones y mujeres de 11 a 26 años que vivan

con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y quienes hayan sido transplantados (órganos sólidos o células hematopoyéticas) con esquema de tres dosis (0, 2 y 6 meses).

Con el objetivo de anticipar la reducción de la morbimortalidad relacionada al cáncer, algunos países desarrollados como Australia y el Reino Unido han considerado un grupo primario (12-13 años) y un grupo de vacunación de “catch-up” en un período determinado, representado por mujeres de hasta 26 y 18 años respectivamente. Esto podría constituir una estrategia valiosa siempre y cuando la inclusión de esta población secundaria no resulte en un desvío de fondos que deberían ser destinados a estrategias de tamizaje y educación sanitaria ni a la vacunación de grupo primario de vacunación.

La evaluación de la costo-efectividad de ampliar el rango etario de la indicación primaria de la vacuna o la inclusión de un grupo secundario (“*catch-up*”) será el punto crítico para definir una nueva estrategia.

#### **4. La llegada de generaciones de mujeres vacunadas al tamizaje cervico-vaginal, ¿deberá modificar de forma alguna la modalidad del mismo?**

El objetivo de eliminar el CCU requiere de una estrategia eficiente mediante la vacunación masiva de los grupos considerados primarios asociada a la educación sanitaria y tamizaje.

Con la llegada de generaciones vacunadas al tamizaje serán necesarias ciertas consideraciones en cuanto a las políticas de prevención secundaria. En primer término, la reducción de los principales HPV de Alto Riesgo implicados en el CCU conducirá a una menor prevalencia de citologías de alto grado en favor de una mayor proporción de cambios citológicos leves, con lo cual el valor predictivo de la citología se reducirá. La introducción de una prueba de tamizaje primario con mayor sensibilidad como el test de HPV seguido de la citología y/o biomarcadores como *trriage* deberán ser consideradas. En nuestro país la estrategia de tamizaje con test de HPV ya

está siendo implementada con éxito en mujeres de 30 años de edad en adelante en varias provincias.

En segundo término, posibles modificaciones en la edad de inicio del tamizaje, dada la reducción de infecciones por HR-HPV ante la cobertura masiva de la vacunación son mencionadas en la literatura en el contexto de la población vacunada.

Finalmente, los estudios de costo-efectividad definirán como óptima aquella estrategia de tamizaje que logre un alto impacto en la reducción de la morbimortalidad del CCU en relación con los costos de sistema sanitario de cada región.

## **5. ¿Qué vacunas contra HPV existen hoy y que características tienen?, ¿cuáles están disponibles en la República Argentina?**

En la actualidad existen 3 vacunas contra HPV diseñadas mediante técnica de ADN recombinante, las cuáles difieren entre sí en los tipos virales incluidos, la carga antigénica y el adyuvante incorporado.

- La vacuna bivalente incluye partículas símil virus de los tipos de HPV 16 y 18. El sistema adyuvante utilizado es el ASO4.
- La vacuna tetravalente incluye partículas símil virus de los tipos de HPV 6,11,16,18. El adyuvante está constituido por sales de aluminio.
- La vacuna nonavalente incluye partículas símil virus de los tipos de HPV 6,11,16,18,31,33,45,52,58 utilizando como adyuvante sales de aluminio.

La vacuna bivalente y tetravalente proporcionan protección cruzada contra tipos virales no incluidos en las vacunas en diferente magnitud. La primera ha demostrado que confiere protección contra HPV 31, 33 y 45 y la segunda contra HPV 31.

En la República Argentina se encuentran disponibles desde el año 2007 y 2008 las vacunas bivalente y tetravalente, respectivamente. La vacuna nonavalente no cuenta aún con aprobación en el país.

## **6. ¿Cuáles son las indicaciones aprobadas de las distintas vacunas y sus esquemas de aplicación?**

La vacuna bivalente se encuentra aprobada en Argentina para su aplicación a personas de 9 años de edad en adelante para la prevención de lesiones ano-genitales premalignas (cervical, vulvar, vaginal y anal) y cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal (carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma). La aprobación para su utilización en hombres y mujeres para la prevención del cáncer anal ha sido otorgada por EMEA (*European Medicines Evaluation Agency*) en 2016.

El esquema de aplicación aprobado para la vacuna bivalente es de 2 dosis



IM deltoides (0-6 meses) para hombres y mujeres de hasta 14 años de edad. En caso de que la segunda dosis sea administrada antes del quinto mes luego de la primera dosis, la tercera dosis debe ser aplicada. En mayores de 14 años deben recibir 3 dosis IM deltoides (0-1-6 meses). La segunda dosis puede ser aplicada entre 1 y 2.5 meses luego de la primera dosis y la tercera entre los 5 y 12 meses de la primera dosis.

La vacuna tetravalente tiene en la República Argentina aprobación para su aplicación en mujeres a partir de los 9 años de edad para la prevención de verrugas ano-genitales y lesiones precancerosas y cánceres de cuello de útero, vulva, vagina y ano. En hombres de 9 a 26 años para la prevención de cáncer anal relacionado con HPV 16 y 18, y neoplasia intraepitelial anal grados 1, 2 y 3.

El esquema de aplicación aprobado para la vacuna tetravalente es de 2 dosis IM deltoides (0-6 meses) para hombres y mujeres de hasta 14 años de edad. En caso de que la segunda dosis sea administrada antes del sexto mes luego de la primera dosis, la tercera dosis debe ser aplicada. En mayores de 14 años deben recibir 3 dosis IM deltoides (0-2-6 meses). La segunda dosis debe ser administrada al menos 1 mes luego de la primera dosis y la tercera al menos 3 meses luego de la segunda.

La vacuna nonavalente no cuenta aún con aprobación en nuestro país. La indicación aprobada internacionalmente es para la prevención:

- en mujeres de 9 a 26 años de lesiones premalignas de cuello uterino, vulva, vagina y ano vinculados con los tipos de HPV incluidos en la vacuna (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), cáncer de cuello uterino, vulva, vagina y ano vinculados con los tipos de HPV incluidos en la vacuna, y verrugas genitales producidas por los tipos de HPV 6 y 11.
- en varones de 9 a 26 años de edad de verrugas genitales producidas por los tipos de HPV 6 y 11, y las lesiones premalignas y cáncer de ano producidas por los tipos de HPV incluidos en la vacuna.

El esquema de aplicación aprobado para la vacuna nonavalente es de 2 dosis IM deltoides (0-6 meses) para hombres y mujeres de hasta 14 años de edad. En caso de que la segunda dosis sea administrada antes del quinto mes luego de la primera dosis, la tercera dosis debe ser aplicada. En mayores de 14 años deben recibir 3 dosis IM deltoides (0, 2 y 6 meses). La segunda dosis debe ser administrada al menos 1 mes luego de la primera dosis y la tercera al menos 3 meses luego de la segunda.

**7. En la indicación individual de inmunización, ¿considera que hay lugar a la vacunación de personas fuera del rango etario determinado por el Programa Nacional de Inmunizaciones? ¿a quienes, cuando y porque la indicaría?**

**La vacunación en mujeres que han presentado lesión intraepitelial escamosa, que se hayan autolimitado o hubiesen recibido tratamiento es una población a considerar.** Los datos de eficacia en población con tratamientos previos provienen del análisis retrospectivo de la población FUTURE I/II reportando una eficacia para CIN2+ de 64,9%. En la población del estudio PATRICIA en mujeres seropositivas (infecciones previas y seroconversión), DNA negativas la eficacia reportada para CIN 2+ del 88%. Un estudio no randomizado reportó un riesgo de recurrencia de 2,5% vs 8,5% para las vacunadas y no vacunadas, respectivamente. Hasta ahora no contamos con estudios prospectivos randomizados, doble ciego para valorar la eficacia de la vacunación en esta instancia. Sin embargo, la vulnerabilidad inmunológica que posibilita el desarrollo de lesión intraepitelial de alto grado, la evidencia de nuevas infecciones post-tratamiento y su persistencia en relación a la edad, el riesgo de CCU hasta por 20 años, y los potenciales riesgos obstétricos de sucesivas escisiones asociados a la evidencia de eficacia contra tipos vacunales y protección cruzada, posiciona a la vacunación como una valiosa herramienta de prevención de la recurrencia de lesiones intraepiteliales asociada a nuevas infecciones.

**Con el mismo criterio, puede considerarse la vacunación de mujeres adultas, sin antecedentes documentados de LIE, de acuerdo a la valoración del perfil de riesgo individual dado el variable riesgo reportado de infección y reinfección contra el mismo o diferente tipo viral en este grupo etario.** Los datos de eficacia y de puente inmunológico en mujeres entre 26 a 45 años con la vacuna tetravalente y en mujeres de 26-55 años para la vacuna bivalente constituyen evidencia científica que avala su aplicación en estas mujeres.

## **8. ¿Qué evidencias de seguridad existen para avalar el uso de las vacunas contra HPV?**

El perfil de seguridad de las vacunas HPV disponibles es elevado. La evidencia surge de los estudios clínicos en Fase II y III, estudios clínicos posteriores su aprobación y la fármaco-vigilancia post-comercialización para evaluar la posible asociación existente entre las vacunas y los efectos adversos (EA) reportados. En los estudios Fase III, los eventos adversos locales más frecuentes fueron dolor, tumefacción y eritema en sitio de inyección. En las reacciones sistémicas, la fiebre, al igual que con otras vacunas, fue el más frecuente. Otros eventos menores fueron cefaleas, mareos, mialgia, artralgia y síntomas gastrointestinales. Ninguno de los eventos adversos fue considerado serio. Entre los casos de efectos adversos reportados post-comercialización, el síncope (común a otras vacunas) puede ser neutralizado con la administración en situación sentada y seguida de reposo por 15 minutos post-vacunación. Entre los eventos adversos reportados post-comercialización, tales como enfermedades autoinmunes, Síndrome de Guillian Barré y parálisis facial no han superado la incidencia poblacional esperable para los mismos, y no se ha demostrado de modo alguno causalidad vinculada con la administración de la vacuna. Los casos reportados desde el año 2013 de Síndrome Regional de Dolor Complejo (CRPS), Taquicardia Postural Ortostática (POTS), fueron evaluados mediante la revisión de estudios clínicos pre y post-licencia, y comité de evaluación de Riesgo en Farmaco-vigilancia considerando que los mismos no se encuentran vinculados causalmente a la composición antigénica/adyuvante de cada vacuna. El Comité Global Consultor sobre Inmunizaciones (GACVS) de la OMS concluye en 2016 que la evidencia

disponible no sugiere una asociación causal entre las vacunas HPV y los eventos adversos serios reportados, considerando a las vacunas seguras y eficaces en su uso.

## **9. ¿Cuáles son las contraindicaciones de uso de vacunas contra HPV?**

Las vacunas contra HPV están contraindicadas en pacientes con historial de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna.

El antecedente de anafilaxia al látex es una contraindicación de la vacuna bivalente en jeringa precargada ya que la misma puede contener látex de caucho natural. La vacuna bivalente no se encuentra indicada en mujeres en lactancia debido a la ausencia de evidencia científica en cuanto a seguridad. Las vacunas tetravalente y nonavalente se producen en *Saccharomyces cerevisiae* (tipo de levadura) y están contraindicadas para personas con antecedentes de hipersensibilidad inmediata a levadura.

Las vacunas contra HPV no deben ser administradas en embarazadas dada la limitada evidencia científica, si bien el seguimiento de mujeres vacunadas durante la gestación no ha evidenciado efectos teratogénicos ni resultados obstétricos adversos.

Ante patología o condición médica que afecte moderada o severamente el estado general es conveniente postergar a vacunación hasta la resolución del cuadro clínico.

La trombocitopenia también debería ser considerada una eventual contraindicación para la aplicación de una vacuna intramuscular.

## **10. ¿Cuáles considera usted son las principales barreras para que las personas accedan a la inmunización contra el HPV?**

Habiendo transcurrido 6 años desde la incorporación de la vacuna en el calendario de inmunizaciones, los expertos consideraron que si bien existen ciertos prejuicios en relación a la seguridad y eficacia de la vacuna, sigue presente como obstáculo la falta de adherencia de las adolescentes al

esquema de múltiples dosis indicado en el calendario de vacunación.

La desinformación en algunos profesionales de la salud constituye una barrera al no tener clara la indicación o incluso desaconsejarla por desconocer la evidencia de eficacia y seguridad actual.

El accionar de grupos sociales antivacunas y la difusión de información si respaldo científico en los medios de difusión masiva, representa un importante obstáculo para acceder a las vacunas

Adicionalmente la ausencia de percepción y/o concientización del riesgo de enfermedad en relación al largo plazo en su desarrollo representa otra barrera a mencionar.

Por otra parte, el aspecto económico en la vacunación fuera del contexto gratuito del calendario de inmunizaciones, representa una limitación de considerable importancia.

## **11. ¿Cuál considera que debería ser el rol de las Sociedades Científicas vinculadas con patologías relacionadas con el HPV en la prevención de las mismas?**

El rol de las sociedades científicas en relación a la patología vinculada con el HPV debería considerar acciones que involucren a los profesionales y a la comunidad. En relación a los profesionales, las actividades docentes que constituyen la educación médica continua representan un pilar elemental para lograr los más altos estándares en cuanto a la capacitación médica y consecuente actividad asistencial de excelencia.

En la actualidad, el derecho al acceso a la información científica actualizada por parte de la comunidad es indiscutible. En relación a este aspecto, las sociedades científicas deberían focalizar el esfuerzo en actividades de difusión del conocimiento médico y prevención de las enfermedades relacionadas al HPV tales como: charlas, talleres, actividades articuladas con los medios de comunicación y vinculadas a los niveles medios de educación con el objetivo de proveer información actualizada, apropiada y adecuada para su óptima comprensión y/o interpretación.

## **Bibliografía**

GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0 IARC CancerBase No. 11.  
<http://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/Globocan-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1-0-2012>

Sala de Situación de Cáncer en la República Argentina 2016. Instituto Nacional del Cáncer. <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000749cnt-63-situacion-del-canver-en-argentina-2016.pdf>

Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. Weekly Epidemiological Record, World Health Organization 2017; 19 (92), 241–268.

Meeting of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety, World Health Organization, 7–8 June 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2017 Jul 14;92(28):393-402.

Garland S. The Australian Experience with the Human Papillomavirus Vaccine. Review Article. Clinical Ther 2014; 36 (1): 17-23.

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

Dobson SR, McNeil S, Dionne 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; 309 (17):1793-802.

D'Addario M, Redmond S, Scott P, et al. Two-dose schedules for human papillomavirus vaccine: Systematic review and meta-analysis. Vaccine 2017; 35 (22): 2892–901.

Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Engl J Med. 2007; 356 (19):1928-43.

Joura AG, Giuliano AR, Iversen O, et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. N Eng J Med. 2015; 372(8):711-23.

Trottier H, Ferreira S, Thomann P, et al. Papillomavirus infection and reinfection in adult women: the role of sexual activity and natural immunity. *Cancer Res* 2010; 70(1): 8569-77.

Paavonen J, Naud P, Salmerón J, 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, randomized study in young women. *Lancet* 2009; 374: 301-14.

Joura EA, Garland S, Paavonen J, et al. Effect of the human papillomavirus quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012; 344: e1401

Szarewski A, Poppe WA, Skinner SR, et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18. *Int J Cancer* 2012; 131(1):106-16.

Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol*. 2013; 130 (2):264-8.

Rositch AF, Soeters HM, Offutt-Powell TN, et al. The incidence of human papillomavirus infection following treatment for cervical neoplasia. A systematic review. *Gynecol Oncol* 2014; 132: 767-79.

Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination — Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices *MMWR*. 2016; 65 (49);1405-8

European Medicines Agency. Assessment Report. Review under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/HPV\\_vaccines\\_20/Procedure\\_started/WC500189479.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Procedure_started/WC500189479.pdf)

Ogilvie G, Nakisige C, Huh WK, et al. Optimizing secondary prevention of cervical cancer: Recent advances and future challenges. *Int J Gynecol Obstet* 2017;138

(Suppl. 1):15–19

Kim JJ, Burger EA, Sy S, Campos NG. Optimal Cervical Cancer Screening in Women Vaccinated Against Human Papillomavirus J Natl Cancer Inst 2017; 109(2):1-9