

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Human papilloma virus vaccine: literature review

Inga Vasilevskytė^{1,2}

¹ Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania

² Vilnius University Hospital, Santara Clinic, Department of Obstetrics and Gynecology

ABSTRACT

The human papillomavirus (HPV) is one of the most common sexually transmitted infections, causing a variety of precancerous conditions and cancers in men and women. Cervical cancer is one of the most common forms of cancer that poses a risk to women's health, and human papillomavirus infection is closely linked to the pathogenesis of cervical cancer. Every year in the world there are about 20 million people suffering from the human papillomavirus, and about 6 million become infected. However, despite a variety of preventive measures and treatments, such as HPV screening, preventive vaccines, surgery remains high worldwide. This review aims to systematically review the safety and efficacy of HPV vaccines in women and the indications and contraindications for immunization.

Objective: To review the types of human papillomavirus, their effects on health, types of HPV vaccines, indications and contraindications for immunization, and the safety and efficacy of vaccines. **Methods:** The literature review was performed based on the scientific databases of PubMed, Medline, Web of Science of selected publications examining the prevalence of human papillomavirus, the types of HPV vaccines, their safety and efficacy, and the indications and contraindications for immunization. Systematic reviews and meta-analyzes no older than 10-15 years were included in the literature review. A total of 30 articles were reviewed, of which 9 were rejected. **Conclusions:** The analysis of the literature presents the epidemiology of HPV, the types of vaccines, their safety and efficacy, and indications and contraindications for vaccination.

Keywords: Human papillomavirus, complications, HPV vaccine safety.

Žmogaus papilomos viruso vakcina: literatūros apžvalga

Inga Vasilevskytė^{1,2}

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

²Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Akušerijos ir ginekologijos katedra

SANTRAUKA

Žmogaus papilomos virusas (ŽPV) yra viena iš labiausiai paplitusių lytiniu keliu plintančių infekcijų, sukeliančių vyrams ir moterims įvairias ikivėžines būkles ir vėžį. Gimdos kaklelio vėžys yra viena iš labiausiai paplitusių vėžio formų, keliančių pavojų moterų sveikatai, o žmogaus papilomos viruso (ŽPV) infekcija yra glaudžiai susijusi su gimdos kaklelio vėžio ir daugelio kitų vėžio formų patogenezė. Kasmet pasaulyje serga apie 20 mln. žmonių ir apie 6,2 mln. užsikrečia. Tačiau nepaisant įvairių prevencinių priemonių ir gydymo būdų, tokių kaip ŽPV patikra, profilaktinės ŽPV vakcinės, chirurgija, radioterapija ir chemoterapija, ligų našta visame pasaulyje išlieka didelė. Šia apžvalga siekiama sistemingai apžvelgti ŽPV vakcinų saugumą ir efektyvumą moterims bei imunizacijos indikacijas ir kontraindikacijas.

Darbo tikslas: Apžvelgti žmogaus papilomos viruso rūšis, jų poveikį sveikatai, ŽPV vakcinų rūšis, indikacijas ir kontraindikacijas imunizacijai bei vakcinų saugumą ir efektyvumą. **Metodai:** literatūros apžvalga atlikta remiantis PubMed, Medline, Web of Science mokslinių duomenų bazėmis atrenkant publikacijas, kuriose nagrinėjama žmogaus papilomos viruso paplitimas, ŽPV vakcinų rūšys, jų saugumas ir efektyvumas bei imunizacijos indikacijos ir kontraindikacijos. Į literatūros apžvalgą buvo įtrauktos sisteminės apžvalgos ir metaanalizės ne senesnės nei 10-15 metų. Iš viso buvo apžvelgta 30 straipsnių, iš kurių 9 buvo atmesti. **Išvados:** Atlikus literatūros analizę pateikta ŽPV epidemiologija, vakcinų rūšys, apžvelgtas jų saugumas ir efektyvumas bei vakcinacijos indikacijos ir kontraindikacijos.

Raktiniai žodžiai: Žmogaus papilomos virusas, komplikacijos, ŽPV vakcinės saugumas.

ĮVADAS

Žmogaus papilomos virusas (ŽPV) sukelia gimdos kaklelio vėžį, kuris yra ketvirtas dažniausiai pasitaikantis moterų vėžys [1]. Apskaičiuota, kad 2012 m. ŽPV sukėlė 266 000 mirčių ir buvo nustatyta 528 000 naujų atvejų. Didžioji dauguma (apie 85%) pasaulinės naštos atsiranda mažiau išsivysčiusiuose regionuose, kur sudaro beveik 12% visų moterų vėžio atvejų [2]. Didelio onkogeniškumo ŽPV serotipai 16 ir 18 sukelia maždaug 70% visų gimdos kaklelio vėžio atvejų visame pasaulyje, o 31, 33, 45, 52 ir 58 serotipai sukelia papildomus 20%. ŽPV 16 ir 18 tipai taip pat sukelia beveik 90% išangės vėžio ir didelę dalį burnos ir ryklės, vulvos, makšties ir varpos vėžio. 6 ir 11 serotipų ŽPV sukelia maždaug 90% anogenitalinių karpų [3,4]. Vakcinosis buvo sukurtos siekiant apsisaugoti nuo ŽPV infekcijos įgijimo ir vėlesnės su ŽPV susijusios ligos išsivystymo [5]. Šią literatūros apžvalgą siekiama aptarti ŽPV infekciją, perdavimo kelius, epidemiologiją, vakcinų rūšys, indikacijas ir kontraindikacijas imunizacijai bei vakcinų saugumą.

TIKSLAS

Išanalizuoti naujausią mokslinę literatūrą apie žmogaus papilomos viruso rūšis, jų poveikį sveikatai, ŽPV vakcinų rūšis, indikacijas ir kontraindikacijas imunizacijai bei vakcinų saugumą ir efektyvumą.

MEDŽIAGA IR METODAI

Publikacijų paieška atlikta anglų kalba Pubmed ir Web of Science mokslinių duomenų bazėmis. Leidiniai buvo atrinkti naudojant šiuos raktinius žodžius: „Žmogaus papilomos virusas“, „Nėštumas“, „ŽPV vakcina“. Iš viso buvo peržiūrėta 30 straipsnių, iš kurių buvo atmesta 9, publikuoti nuo 2007 iki 2021 m. duomenų bazėse.

REZULTATAI

ŽMOGAUS PAPILOMOS VIRUSAS

Žmogaus papilomos virusas yra nedidelis, apvalkalo neturintis dezoksiribonukleorūgšties (DNR) virusas, užkrečiantis odos ar gleivinės ląsteles [4]. Virusų genomai yra maždaug 8 kb ilgio [6]. Genomas koduoja 6 ankstyvuosius baltymus, atsakingus už viruso replikaciją, ir 2 vėlyvuosius baltymus, L1 ir L2, kurie yra viruso struktūriniai baltymai [7].

Daugiau nei 200 ŽPV tipų yra suskirstyti į alfa, beta, gama, mu ir nu grupes. Alfa tipai dar skirstomi pagal natūralų odos ar gleivinės tropizmą [8]. Tipai, susiję su odos karpomis, apima 1, 2, 3 ir 10 ŽPV tipus [4]. Iš 40 gleivinės alfa rūšių, aptinkamų anogenitaliniame trakte ar burnos ertmėje, kelios yra vadinamos didelės rizikos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) [2,9].

ŽPV-16 ir ŽPV-18 sukelia maždaug 70% gimdos kaklelio vėžio [10]. ŽPV-16 vaidina didesnę vaidmenį esant kitiems su ŽPV asocijuotiems vėžiams ir yra susijęs su daugiau kaip 90% išangės ir galvos bei kaklo vėžio atvejų [11]. ŽPV-18 dažniau siejamas su gimdos kaklelio adenokarcinoma [4]. Didelės rizikos rūšys taip pat yra susijusios su 50% vulvos, makšties ir varpos vėžio atvejų, nors šis ryšys priklauso nuo histologinio tipo [8,12]. Labiau paplitę mažos rizikos anogenitaliniai tipai (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 73, 83 tipai) sukelia gerybinius ar žemo laipsnio gimdos kaklelio ląstelių pokyčius ir anogenitalines karpas [2]. Anogenitalinės karpos dažniausiai sukelia ŽPV-6 ir ŽPV-11 [8,9].

ŽPV, susijęs su odos karpomis, gali būti perduodamas netiesioginio kontakto metu [13].

Anogenitalinis ŽPV perdavimas dažniausiai vyksta tiesioginio (lytinio) kontakto metu. Perinatalinis perdavimas gali įvykti, jei ŽPV užsikrėtusi motina pagimdo naujagimį natūraliais gimdymo takais. Nors dėl to klinikinė kūdikių liga yra reta, ŽPV-6 ir ŽPV-11 gali sukelti jaunatvinę pasikartojančią kvėpavimo takų papilomatozę ar anogenitalines karpas [11,12]

EPIDEMIOLOGIJA

Jungtinėse Amerikos Valstijose gimdos kaklelio vėžiu kasmet serga apie 20 mln. ir ŽPV užsikrečia apie 6,2 mln. žmonių [14]. Viename iš didelių tarptautinių tyrimų, kuriame dalyvavo 4000 moterų, buvo nustatyta, kad 42,5 % moterų nuo 14 iki 59 metų yra užsikrėtusios ŽPV [15]. Tai taip pat parodė, kad sergamumas ŽPV infekcija reikšmingai padidėjo sulaukus 14–19 metų ir pasiekė savo piką 20–24 metų amžiuje, kas patvirtina hipotezę, kad ŽPV dažniausiai užsikrečiama po seksualinio aktyvumo pradžios [12,16].

ŽPV siejama su įvairiais gerybiniais ir piktybiniais pažeidimais, atsirandančiais gleivinės ir odos epitelyje. Remiantis Nacionalinės vėžio registrų programos ir priežiūros, epidemiologijos bei galutinių rezultatų duomenų bazėmis, ŽPV sukeliama vėžiai sudarė 3,3% visų vėžio atvejų tarp moterų ir 2,0% visų vėžio atvejų tarp vyrų [11]. Nuo 2000 m. iki 2009 m. padidėjo ŽPV sukeliama burnos ir ryklės vėžio dažnis tarp baltųjų vyrų ir moterų, išangės vėžys tarp baltųjų

ir juodaodžių vyrų ir moterų bei vulvos vėžys tarp baltųjų ir juodaodžių moterų [7,8].

ŽPV VAKCINŲ RŪŠYS

JAV yra licencijuotos trys vakcinos: Gardasil®, Gardasil® 9 ir Cervarix®. Visos trys vakcinos apsaugo moteris nuo užsikrėtimo 16 ir 18 ŽPV serotipų, sukeliančių apie 70% gimdos kaklelio vėžio [5]. Keturvalentė rekombinantinė vakcina (4vHPV, Gardasil), kurioje yra 6, 11, 16 ir 18 ŽPV tipai, yra licencijuota moterims ir vyrams nuo 9 iki 26 metų [17,18]. Ši vakcina taip pat neleidžia užsikrėsti 6 ir 11 ŽPV tipais, kurie sukelia 90% lytinių organų karpų. Divalentė vakcina (2vHPV, Cervarix), kurioje yra ŽPV-16 ir ŽPV-18 L1 VLP, yra licencijuota tik moterims nuo 9 iki 26 metų [6]. Rekombinantinė 9-valentinė vakcina (9vHPV, Gardasil-9) apsaugo nuo užsikrėtimo tais pačiais keturiais ŽPV tipais ir penkiais papildomais vėžį sukeliančiais tipais (31, 33, 45, 52 ir 58), kurie kartu sukelia 10–20% gimdos kaklelio vėžio [18]. Daugelyje regionų, įskaitant Šiaurės Ameriką ir Europą, 9-valentinė vakcina sumažino divalenčių ir keturvalenčių vakcinų naudojimą [16,18]. Ši vakcina skirta moterims nuo 9 iki 26 metų ir vyrams nuo 9 iki 15 metų [19]. Vakcinacijos metu į raumenį yra švirkščiamos tris injekcijos po 0,5 ml po 0, 2 ir 6 mėnesių [10]. Vakcinos skiriamos šioms su ŽPV susijusioms ligoms išvengti: gimdos kaklelio, vulvos, makšties ir išangės vėžiui, lyties organų karpoms, CIN 1/2/3 laipsnio ir gimdos kaklelio adenokarcinomai [6,16].

INDIKACIJOS

ŽPV vakcinacijos tikslinė grupė yra jauni paaugliai, nepradėję seksualinio gyvenimo [19]. ŽPV vakcina yra rekomenduojama mergaitėms ir berniukams nuo 11 iki 12 metų, nors ji gali būti skiriama jau nuo 9 metų [16]. JAV Ligų kontrolės ir prevencijos centras rekomenduoja, kad visi 11 ir 12 metų vaikai gautų dvi ŽPV vakcinas su mažiausiai šešių mėnesių pertrauka, vietoj anksčiau rekomenduojamo trijų dozių plano [19]. Jaunesni 9 ir 10 metų paaugliai bei 13 ir 14 metų paaugliai taip pat gali būti skiepijami pagal atnaujintą dviejų dozių tvarkaraštį [16]. Tyrimai parodė, kad dviejų dozių schema yra veiksminga vaikams iki 15 metų [13]. Paaugliai ir jauni suaugusieji, kurie pradeda vakcinų seriją vėliau, nuo 15 iki 26 metų, taip pat pacientai, kurių imunitetas susilpnėjęs, turintys imunodeficitinę būklę, turėtų ir toliau gauti tris vakcinas dozes [10]. Lietuvoje pagal LR vaikų profilaktinių skiepimų kalendorių nuo 2016 m. rugsėjo 1 d. ŽPV infekcijos keturvalente vakcina skiepijamos 11 metų mergaitės (tos, kurioms įsakymo įsigaliojimo dieną yra 11 metų arba 11 metų sukaks vėliau).

ŽPV VAKCINŲ EFEKTYVUMAS

Atliekant 4vHPV efektyvumo tyrimus, sujungus keturis klinikinius tyrimus, vertinančių 16 ir 18 tipų aukšto lygio pakitimus (2 ar 3 laipsnio gimdos kaklelio intraepitelinė neoplazija) arba adenokarcinoma in situ, analizę, nustatyta, kad efektyvumas siekė 92,9% [5,9,16]. Veiksmingumas prieš genitalines karpas buvo 98,9% [17]. Apsaugos

trukmė nežinoma, tačiau tiriant 10 metų duomenys, buvo pastebėta, jog skiepytų moterų net praėjus 5 metams užsikrėtimo rizika yra mažesnė [20]. Įrodytas 4vHPV veiksmingumas vyrams, siekiant užkirsti kelią lytinių organų karpoms, išangės intraepitelinei neoplazijai (efektyvumas 88%–89%, 78% ir 75% atitinkamai) [8,9]. Įrodyta, kad 9vHPV turi panašų efektyvumą kaip 4vHPV ir yra maždaug 95% efektyvus prieš penkis papildomus ŽPV serotipus [17]. Per 4 metus nuo šių vakcinų vartojimo ŽPV paplitimas sumažėjo nuo 11,5% iki 5,1% tarp 14–19 metų moterų [5]. Po dešimties metų, kai JAV pradėjo ŽPV skiepimo programą 2006 m., Jungtinėse Amerikos Valstijose ŽPV sergamumo dažnis tarp 14–19 metų paauglių sumažėjo 86% ir 71% tarp moterų 20–25 metų [19]. Tyrimai taip pat parodė, kad ženkliai mažiau paauglių ir jaunų suaugusiųjų suserga lytinių organų karpomis ir gimdos kaklelio vėžiu [10,16,19]. Taip pat Visuomenės Sveikatos institutas Anglijoje pranešė, kad ŽPV 16 ir 18 infekcijos dažnis 16–18 metų moterims yra mažesnis nei 2% (duomenys surinkti 2014–2018 m.), o ŽPV 6 ir 11, sukeliantis 90 proc. lytinių organų karpų, paplitimas - sumažėjo perpus [18].

ŽPV VAKCINŲ SAUGUMAS

Vakcinų saugos požiūriu ŽPV vakcinas yra vienos plačiausiai istorijoje tyrinėtų vakcinų [10]. Nors internete ir žiniasklaidoje buvo išreikštas didelis susirūpinimas ŽPV vakcinų sauga, bet atlikti daugiau nei 160 tyrimų duomenys rodo, kad ŽPV vakcinas yra saugios - jų saugumą didžiąja dalimi patvirtina moksliniai tyrimai [20]. 2014 m. JAV maisto ir vaistų administravimo tarnybą prieš suteikiant leidimą

„Gardasil 9“, jo saugą įvertino septyniuose tyrimuose [18]. Pagrindinės šių tyrimų išvados, kad dažniausias šalutinis poveikis, apie kurį pranešta, buvo skausmas, patinimas ir paraudimas imunizacijos vietoje. Taip pat kai kuriems pasireiškė sinkopė (alpinimas), svaigulys, pykinimas, galvos skausmas, karščiavimas. Šis lengvas šalutinis poveikis gali atsirasti dažniau po „Gardasil 9“ vakcinacijos nei po „Gardasil“ [15,19,20]. Labai retai bet kuri vakcina, įskaitant ŽPV vakciną, gali sukelti anafilaksiją [10]. Kai kurie žmonės yra alergiški tam tikroms vakcinų sudedamosioms dalims [13]. Kaip rekomenduoja, ŽPV vakcina neturėtų būti skiriama žmonėms, kuriems pasireiškė sunki alerginė reakcija (pvz., anafilaksija) dėl ankstesnės vakcinos dozės ar vakcinos komponento, įskaitant mieles [21].

ŽPV VAKCINŲ KONTRAINDIKACIJOS

ŽPV4 ir 9vHPV vakcinos yra draudžiamos žmonėms, kuriems yra buvęs padidėjęs jautrumas mielėms ar bet kuriam vakcinos komponentui [6]. Bivalentinė ŽPV vakcina draudžiama žmonėms, kuriems anksčiau buvo nustatytas padidėjęs jautrumas bet kuriai vakcinos daliai [5]. Žmonėms, turintiems alergiją lateksui, negalima švirkšti ŽPV2 vakcinos, kuri buvo uždaryta lateksiniu kamšteliu, nes gali išsivystyti anafilaksinė reakcija [13]. ŽPV vakcina nerekomenduojamos nėščioms moterims [16]. Jei moteris pastoja po pirmos vakcinos dozės, likus dar 2 ar 3 dozei, imunizacija turėtų būti atidėta iki nėštumo pabaigos [5,6,13].

IŠVADOS

Žmogaus papildomos viruso infekcija - tai virusinė, dažniausiai, lėtinė liga, kai šios infekcijos sukėlėjas išlieka latentinėje fazėje, tačiau veikiant rizikos veiksniams gali sukelti kliniškai įvairius odos, viršutinių kvėpavimo takų, lytinių organų sistemos gleivinių pažeidimus ar ikivėžinius ar vėžinius susirgimus. ŽPV dažniausiai užsikrečiama paauglystėje ar jaunystėje ir kliniškai pasireiškia kaip anogenitalinės karpos ir gali progresuoti į ikivėžinius gimdos kaklelio, makšties, varpos, išangės bei gerklų pažeidimus ir vėžį. Manoma, kad ŽPV infekcija sukelia beveik 100% gimdos kaklelio vėžio, mažiausiai 80% analinio ir 40–60% makšties ir varpos vėžio. Šiuo metu yra trys profilaktinės ŽPV vakcinos, kurios abi yra paruoštos iš išgrynintų L1 struktūrinių baltymų ir skiriasi ŽPV serotipo skaičiumi. Keturvalentė ŽPV vakcina (Gardasil) yra skirta 6, 11, 16 ir 18 tipų ŽPV ir rekomenduojama naudoti 9–26 metų moterims, gimdos kaklelio, makšties vėžiui, intraepitelinei neoplazijai išvengti. 9-valentinė vakcina (Gardasil 9) skirta tiems patiems ŽPV tipams, kaip ir keturvalentė vakcina (6, 11, 16 ir 18), taip pat 31, 33, 45, 52 ir 58 tipams. Divalentė vakcina (Cervarix) skirta 16 ir 18 ŽPV tipams. Šios vakcinos vienos efektyviausių. Per 4 metus nuo šių vakcinų vartojimo ŽPV paplitimas sumažėjo nuo 11,5% iki 5,1% tarp 14–19 metų moterų. JAV ir Didžiojoje Britanijoje sergamumas sumažėjo daugiau kaip 80%. Lietuvoje kol kas nėra duomenų dėl šių vakcinų efektyvumo, nes profilaktinis skiepijimas pradėtas tik nuo 2016 metų. ŽPV vakcinos yra saugios ir gerai toleruojamos. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai yra vietinės reakcijos injekcijos vietoje, tokios kaip lengvas ar vidutinio stiprumo skausmas, paraudimas, niežėjimas ar patinimas. ŽPV4 ir 9vHPV vakcinos yra

draudžiamos žmonėms, kuriems yra buvęs padidėjęs jautrumas mielėms ar bet kuriam vakcinos komponentui.

LITERATŪRA

1. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet Global Health*. 2020 Feb;8(2):e191–203.
2. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type: Worldwide burden of cancer attributable to HPV. *Int J Cancer*. 2017 Aug 15;141(4):664–70.
3. Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda G-A, Zhou Y, et al. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Front Public Health*. 2021 Jan 20;8:552028.
4. Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *CLIN MICROBIOL REV*. 2003;16:17.
5. Gattoc L, Nair N, Ault K. Human Papillomavirus Vaccination. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2013 Jun;40(2):177–97.
6. Zhang J, Cheng K, Wang Z. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia in China: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Dec;302(6):1329–37.
7. Burk RD, Harari A, Chen Z. Human papillomavirus genome variants. *Virology*. 2013 Oct;445(1–2):232–43.
8. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*. 2013 Sep;382(9895):889–99.
9. Scarth JA, Patterson MR, Morgan EL, Macdonald A. The human papillomavirus oncoproteins: a review of the host pathways targeted on the road to transformation. *Journal of General Virology [Internet]*. 2021 Mar 1 [cited 2022 Apr 3];102(3). Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/jgv.0.001540>
10. Erickson BK, Alvarez RD, Huh WK. Human papillomavirus: what every provider should know. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013 Mar;208(3):169–75.
11. Manini I, Montomoli E. Epidemiology and prevention of Human Papillomavirus. *annali di igiene medicina preventiva e di comunità*. 2018 Aug 30;(4):28–32.
12. Moreno-Sepulveda J, Rajmil O. Seminal human papillomavirus infection and reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2021 Mar;9(2):478–502.
13. Pandhi D, Sonthalia S. Human papilloma virus vaccines: Current scenario. *Indian J Sex Transm Dis*. 2011;32(2):75.
14. Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda G-A, Zhou Y, et al. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Front Public Health*. 2021 Jan 20;8:552028.
15. Castle PE, Silva VRS, Consolaro MEL, Kienen N, Bittencourt L, Peloso SM, et al. Participation in Cervical Screening by Self-collection, Pap, or a Choice of Either in Brazil. *Cancer Prev Res*. 2019 Mar;12(3):159–70.
16. Du P, Camacho F, McCall-Hosenfeld J, Lengerich E, Meyers CM, Christensen ND. Human Papillomavirus Vaccination Among Adults and Children in 5 US States. *Journal of Public Health Management and Practice*. 2015 Nov;21(6):573–83.
17. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *n engl j med*. 2007;13.
18. Shimabukuro TT, Su JR, Marquez PL, Mba-Jonas A, Arana JE, Cano MV. Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine. *Pediatrics*. 2019 Dec 1;144(6):e20191791.
19. Dempsey AF, Zimet GD. Human papillomavirus vaccine and adolescents.

Current Opinion in Obstetrics & Gynecology.
2008 Oct;20(5):447–54.

20. Markowitz LE, Drolet M, Perez N, Jit M, Brisson M. Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Systematic review of data from national immunization programs. *Vaccine*. 2018 Aug;36(32):4806–15.
21. Jin XW, Lipold L, Sikon A, Rome E. Human papillomavirus vaccine: Safe, effective, underused. *CCJM*. 2013 Jan;80(1):49–60.