

# CAPÍTULO 4

**EFFECTIVIDAD DE LA VACUNA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER CERVICOUTERINO. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**EFFECTIVENESS OF THE HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINE IN THE PREVENTION OF CERVICAL CANCER. SYSTEMATIC REVIEW**

**Greinny Adamaries Rojas Reyes**

Universidad Católica de Cuenca

greinnyrojas@gmail.com.

<https://orcid.org/0009-0002-5896-8324>

Azogues, Ecuador

**German Emilio Flores Barrera**

Universidad Católica de Cuenca

gfloresb@ucacue.edu.ec.

<https://orcid.org/0009-0008-1340-2021>

Azogues, Ecuador

**Correspondencia:** greinnyrojas@gmail.com



<https://doi.org/10.58995/lb.redlic.40.261>

## 1. INTRODUCCIÓN

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) sitúa al cáncer de cuello uterino como el cuarto cáncer más común entre las mujeres, 660 000 casos nuevos son diagnosticados al año a nivel mundial, es uno de los principales tipos de cáncer prevenible. En el Ecuador en el periodo 2015-2020 se registraron 10,011 casos de cáncer de cuello uterino con un total de 2.735 defunciones, con una tasa de mortalidad de 5,33/100.000 habitantes, siendo en Ecuador la segunda causa de muerte en la población femenina (1-4).

El virus del papiloma humano (VPH) constituye la causa infecciosa principal del cáncer cervicouterino ligado a factores demográficos y riesgo de comportamiento tales como el comienzo de la actividad sexual a edades tempranas, diversas parejas sexuales, paridad aumentada (siete embarazos o más) y uso de anticonceptivos orales combinados tiene una estrecha relación en el desarrollo de dicha neoplasia (5,6).

El VPH, es un virus de doble cadena de ADN perteneciente a la familia Papoviridae, el mismo se clasifica en más de 200 genotipos según su tropismo tisular cutáneo o mucoso, que se clasifican en aquellos con gran capacidad oncogénica o de alto riesgo llamados así por su afinidad al epitelio del cuello uterino gracias a la proteínas E1y E2, que comprenden los tipos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59) por el contrario los serotipos de bajo riesgo oncogénico (6 y 11) (7-10).

La vacunación se ha vuelto la principal medida preventiva para el desarrollo de cáncer causado por el VPH, en la actualidad y después de varios estudios clínicos que validaran la eficacia y seguridad de la vacuna se han desarrollado 3 tipos, una bivalente (Cervarix) que brinda protección contra los genotipos 16 y 18 del VPH, otra tetravalente (Gardasil) protege contra los tipos de alto riesgo oncogénico 16 y 18, en conjunto con los de bajo riesgo 6 y 11, finalmente, una nonavalente (Gardasil 9) que dará protección contra los serotipos 6, 11, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 (6,11-13).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), sugiere a los países recibir una o dos dosis a mujeres entre 9 y 20 años, a mujeres mayores de 21 años dos dosis con un intervalo de 6 meses, con el fin de optimizar la cobertura de inmunización a nivel mundial. Debido a su alta efectividad en la prevención de lesiones neoplásicas de cuello de útero (6).

La presente investigación se va a realizar mediante el análisis de revisiones sistemáticas, estudios de cohorte, casos y controles que nos proporcionen datos sobre la efectividad de la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano en la prevención del cáncer cérvico uterino, con los diferentes tipos de vacunas aprobadas y comercializadas. Al finalizar la investigación se va a comparar los resultados que van en función con los objetivos planteados y a la contestación de la pregunta de investigación que nos ayuden a dar conclusiones claras al trabajo investigativo.

## 2. METODOLOGÍA

Revisión sistemática de tipo descriptivo, en base a publicaciones de estudios de cohorte retrospectivo, casos y controles, estudios transversales y revisiones bibliográficas, que permitan conocer la efectividad de la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano en la prevención del cáncer cervicouterino.

### **Criterios de inclusión y exclusión**

Se incluyó toda la literatura de artículos científicos, estudios controlados aleatorizados, revisiones científicas sobre el Virus del Papiloma Humano, sus vacunas y la efectividad de las mismas, publicados en los años comprendidos entre el año 2019-2024, en el idioma inglés y español, que ofrecen bases sólidas de investigación para llevar a cabo el análisis correspondiente y se excluyó aquella que no cumplía con lo antes expuesto.

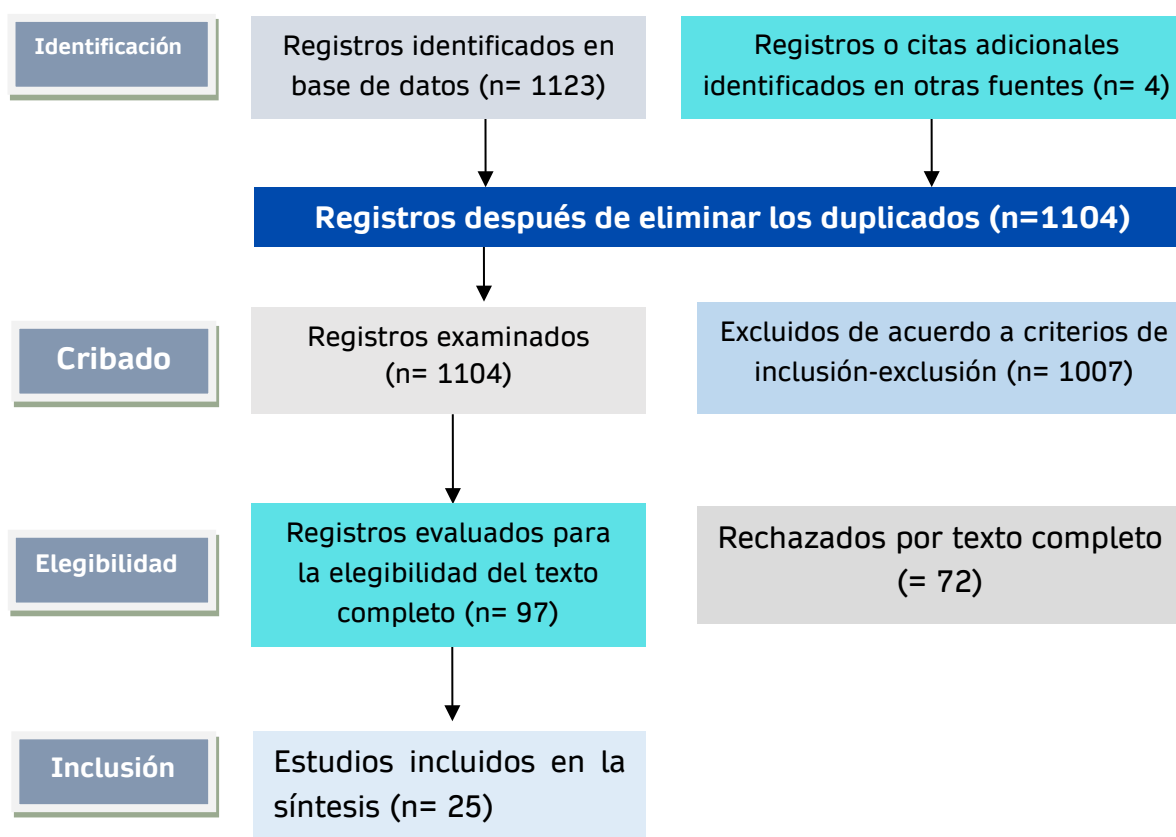
### **Estrategia de búsqueda**

Se desarrolló una búsqueda de la información en las bases digitales científicas como Uptodate, Web of Science, Scopus y Pubmed de estudios controlados aleatorizados, estudios de cohorte y estudios transversales, realizadas a nivel nacional e internacional, utilizando los diferentes operadores booleanos y palabras claves incluidas en la investigación, de aquellos estudios que se encontraban en el idioma español e inglés.

El presente diagrama de flujo revela el proceso de elegibilidad de estudios analizados en esta revisión sistemática. Para la cual se consideraron

1127 artículos, de los cuales 1104 fueron elegibles para la revisión después de eliminar 23 duplicados. Luego, de la selección de título y la elaboración del resumen, se excluyeron 1007 bajo criterios de inclusión y exclusión. Se evaluaron 97 de texto completo y fueron extraídos 72. La selección final incluyó 25 artículos que cumplen con criterios detallados en el estudio y se basan en guías PRISMA 2020.

**Figura 1.** Diagrama de Flujo basado en la guía PRISMA 2020.



### 3. DESARROLLO

De los veinticinco artículos incluidos en la revisión sistemática, se analizaron 13 estudios. Para esto se consideró que los estudios abordados

tenían un sesgo moderado, sin embargo, permitieron detallar la efectividad de la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano en prevención de cáncer cervicouterino.

**Tabla 1:** Efectividad de la vacuna contra VPH en la prevención de cáncer

Autor	Año	Lugar	Diseño de estudio	Participantes	Vacuna	Resultados		
						Grupo de edad	IC	OR
Righolt, Emre, et al.	2019	Canadá	Estudio de cohorte	31442 mujeres	Tetravalente	14-17 años	95%	0,88 (0,55-1,37)
						>18 años	95%	1,37 (0,97-1,93)
Hernandez, Sanchez, et al	2022	España	Estudio de cohorte	790 mujeres	Tetravalente	11-14 años	95%	0,39 (0,23-0,64)
						>15 años	95%	1,54 (0,87-2,73)
Lei, et al	2020	Suecia	Estudio de Cohorte	1672983 mujeres	Tetravalente	<20 años	95%	0,12 (0,01-0,34)
						>20 años	95%	0,47 (0,27-0,75)
Kjaer, et al	2021	Dinamarca	Estudio de cohorte	867.689 mujeres	Bivalente, tetravalente y nonavalente	<16 años	95%	0,14 (0,04-0,53)
						17-19 años	95%	0,32 (0,08-1,28)
						> 20 años	95%	1,19 (0,8-1,79)

cervicouterino según la edad de vacunación

**Fuente:** Artículos incluidos en la revisión

Se analizaron cuatro estudios de cohorte que mostraron la efectividad de la vacuna contra el VPH en la prevención del cáncer de cuello uterino, Righolt, et al, en su análisis revela que en mujeres vacunadas dentro de los 14-17 años (OR: 0,88 (0,55-1,37); IC 95%) posee un factor protector mayor a aquellas vacunadas >18 años, Hernandez, et al., en España encontró que la vacuna contra el VPH fue efectiva en aquellas mujeres que iniciaron su esquema de vacunación antes de los 14 años (OR: 0,39 (0,23-0,64); IC 95%). En Suecia, Lei et al., demostró estadísticamente que la vacuna fue efectiva cuando se administró antes y después de los 20 años, por último, estudios realizados en Dinamarca por Kjaer, et al, coinciden que la vacuna sigue significativamente efectiva si se administra antes de los 20 años (OR: 0,32 (0,05-1,28); IC 95%) (14–17).

**Tabla 2:** Efectividad de la vacuna por número de dosis contra VPH/lesiones precursoras

Autor	Año	Lugar	Diseño de estudio	Participantes	Vacuna	Número de dosis	Resultados Lesión precursora	IC	OR
Johnson, et al.	2020	Estados unidos	Estudios de casos y controles	11.032 mujeres con lesiones cervicales de alto grado (CIN2+)	Tetravalente	1	(+/-) HPV 16/18, CIN2+	95%	0,36 (0,23-0,56)
						2	(+/-) HPV 16/18, CIN2+	95%	0,62 (0,39-0,99)
						3	(+/-) HPV 16/18, CIN2+	95%	0,19 (0,13-0,27)
Markowitz, et al	2022	Global	Estudio transversal	35 artículos sobre la efectividad de la vacuna contra VPH por número de dosis	Bivalente y tetravalente	1	(+/-) HPV 16/18, CIN2+	95%	0,71 (0,53-0,94)
						2	(+/-) HPV 16/18, CIN2+	95%	0,78 (0,66-0,90)
						3	(+/-) HPV 16/18, CIN2+	95%	0,65 (0,52-0,83)



Rodriguez	2020	Estados Unidos	Estudio de cohorte retrospectivo	133.082 mujeres	Tetravalente	1	(+/-) HPV 16/18, CIN2+	95%	0,64 (0,47-0,88)
						2	(+/-) HPV 16/18, CIN2+	95%	0,72 (0,54-0,95)
						3	(+/-) HPV 16/18, CIN2+	95%	0,66 (0,55-0,80)
Botherton, et al	2019	Australia	Estudio de casos y controles	250.648 mujeres	Tetravalente	1	CIN+	95%	0,59 (0,39-0,89)
						2	CIN+	95%	0,61 (0,45-0,83)
						3	CIN+	95%	0,61 (0,51-0,73)
Palmer, et al	2019	Escocia	Estudio poblacional retrospectivo	138.692 mujeres	Bivalente	1	HSIL +/CIN+	95%	0,94 (0,81-1,08)
						2	HSIL +/CIN+	95%	0,94 (0,85-1,04)

3	HSIL +/CIN+	95%	0,58 (0,54- 0,62)
---	----------------	-----	-------------------------

**Fuente:** Artículos incluidos en la revisión

En la revisión de la efectividad de la vacuna contra el VPH por número de dosis, cinco estudios evaluaron las anomalías histológicas que incluyeron neoplasia intraepitelial cervical (NIC 1, 2 y 3) y lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL) independientemente del tipo de VPH, en periodos de amortiguación => a 24 meses. Johnson, et al., y Rodriguez, et al., en Estados Unidos, encontraron que una, dos o tres dosis es igual de efectiva en este rango de amortiguación. Brotherton et al., en Australia encontraron que la valoración de la efectividad de tres y una dosis fueron similares con un amortiguador =>12 meses, pero no en periodos más cortos (18–22).

**Tabla 3:** Prevención de lesiones cervicales después de la vacunación contra VPH

Autor	Año	Lugar	Diseño de estudio	Participantes	Vacuna	Resultados		
						lesiones precursoras	IC	OR
Kudo, et al	2022	Japón	Estudio transversal	5194 mujeres	Bivalente y tetravalente	HPV 16/18	95%	0,06 (0,03– 0,13)

						HSIL +	95%	0,36 (0,16- 0,81)
						Sin enfermedad posterior	95%	1
Casajuana, et al	2022	España	Estudio de cohorte retrospectivo	563 mujeres con prueba conjunta positiva indica la presencia de VPH-AR o una citología anormal	Bivalente y tetravalente	LSIL/NIC+ 1	95%	1,5 (0,9- 2,3)
						HSIL/NIC 2+	95%	0,4 (0,2- 0,9)
						HSIL	95%	0,18 (0,06- 0,31)
Thamsborg, et al.	2020	Dinamarca	Estudio de cohorte retrospectivo	45844 mujeres	Tetravalente	LSIL	95%	0,55 (0,48- 0,62)
						NIC2+	95%	0,74 (0,66- 0,82)
Combata, et al	2021	Colombia	Estudio transversal comparativo	3465 mujeres	Tetravalente	ASC-US	95%	0,84 (0,68- 1,05)

---

			0,49
	LSIL	95%	(0,23- 1,05(

---

**Fuente:** Artículos incluidos en la revisión

Cuatro investigaciones analizaron la efectividad de la vacunación contra el VPH en la prevención de lesiones precursoras al cáncer cervicouterino en poblaciones femeninas inmunizadas en las primeras cohortes de sus respectivos países. En Japón, se encontró una efectividad >90% en relación a infecciones por VPH de alto riesgo y un 80% en anomalías cervicales (HSIL+). Casajuana, et al., y Thamsborg asocian la reducción en un 57% y 30% respectivamente en mujeres tratadas por HSIL/CIN+, lo que corroboran el beneficio de la vacunación contra el VPH (23–25).

Combita, et al., exhibe que cinco años después de introducida la vacuna contra el VPH en Colombia, se observa la prevalencia de infecciones causadas por VPH 16 Y 18 fue notablemente menor en mujeres vacunadas en comparación con las no vacunadas (6,5 % frente a 15,4 %;  $P < 0,001$ ) datos ajustados donde se incluye mujeres vírgenes y sexualmente activas (26).

## 4. DISCUSIÓN

El Virus del Papiloma Humano ha sido uno de los más estudiado en el ámbito biológico y patogénico, por su infección, incidencia y métodos de prevención. Esta se considera una infección de alta frecuencia y rápida transmisibilidad, que genera una elevada morbimortalidad, debido a que algunos de sus genotipos tienen alta capacidad cancerígena, razón por la cual, se puede convertir en un ente mortal. Es indispensable contar con métodos preventivos seguros y eficaces contra el VPH, por lo que el objetivo de esta revisión fue evaluar la efectividad de las vacunas actualmente disponibles contra el VPH.

Los eventos adversos después de la vacunación que han descrito en su mayoría suelen ser leves, desde malestar general, cefaleas, dolor en el sitio de la punción, alteraciones en el sueño, disfunciones intestinales, sin embargo, estudios describen síntomas disautonómicos como síncope durante sus actividades diarias, disfunción motora (29).

En esta revisión sistemática se incluyeron 13 artículos que evaluaron la efectividad y seguridad de las vacunas de acuerdo a la edad, dosis administrada, infecciones causadas por diferentes genotipos de VPH y anomalías citológicas. Excluyendo aquellos estudios que evaluaban la eficacia y seguridad de la misma ya que no contaban con datos sobre la edad específica de vacunación en la población estudiada, historia de lesiones precursoras o número de dosis administrada.

En concordancia con los resultados expuestos en la presente investigación Ellingson, et al., evaluaron la efectividad de la vacuna contra el VPH por edad en el momento de la vacunación y concluyó que la misma es más eficaz en un 93% aproximadamente cuando se administra en edades entre 9 y 14 años. Lei, et al., encontraron una mayor tasa incidencia de cáncer de cuello uterino en mujeres no vacunadas (94 casos por 100.000) en comparación a mujeres que recibieron la vacuna antes de los 17 años (47 casos por 100.000) (OR: 0,12 (0,00-0,34) IC 95%). Gargano et al., en Estados Unidos evaluaron la eficacia contra las anomalías cervicales (CIN3+), si bien la vacuna era más eficaz cuando se iniciaba antes de los 20 años (OR: 0,35 (0,30-0,40) IC 95%), sin embargo, seguía siendo igual de efectiva cuando se

inmunizo después de los 20 años (OR: 0,64;(0,55–0,75) IC 95%) todo esto ajustado a la edad y raza. Estos hallazgos reafirman que la vacuna contra el VPH es efectiva en la prevención del cáncer cervicouterino, ajustada a inicio de vacunación, número de dosis y lesiones precursoras (16,27,28).

### › **Limitaciones del estudio**

Se encontraron limitaciones económicas dentro del desarrollo de esta revisión sistemática, debido a que, no se contaba con el acceso a documentos de costo relacionados al tema abordado, sin embargo, se logró reunir la información necesaria para llevar a cabo el análisis descriptivo de los resultados.

## **5. CONCLUSIÓN**

Los estudios analizados muestran que la efectividad de la vacuna contra el VPH es estadísticamente significativa en la prevención de cáncer de cuello uterino, por lo cual, es importante brindar información acerca de la vacunación consciente, temprana y oportuna, siguiendo los esquemas y recomendaciones actualizadas de la OMS en campañas de inmunización aplicados en los diferentes países.

## **6. CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES**

- **GARR:** Recolección de datos, análisis de resultados, discusión y conclusión.
- **GEFB:** Revisión del artículo.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cáncer de cuello uterino [Internet]. [citado 23 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>.
2. Colón-López V, Ayala-Marín A, Vélez-Alamo C, Soto-Salgado M, Medina-Cortés L, Acevedo-Fontanez AI, et al. ¡Habla de VPH! An Educational Activity for College Students in Puerto Rico. P R Health Sci J. septiembre de 2021;40(3):142-6. PMID: 34792928.
3. Moleyar-Narayana P, Ranganathan S. Cancer Screening. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 15 de mayo de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563138/>
4. Bucheli DA, Hinojosa ASV, Trujillo ARH, Mora PGD. Carga de enfermedad por cáncer de cuello uterino en Ecuador, periodo 2015-2020. Metro Cienc. 30 de junio de 2022;30(2):10-7. DOI: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol30/2/2022/10-17>
5. Williams Ginecología, 4e | AccessMedicina | McGraw Hill Medical [Internet]. [citado 14 de junio de 2024]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2974>
6. Vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) | OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 30 de mayo



- de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/vacuna-contravirus-papiloma-humano-vph>
7. Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 1 de mayo de 2019;37(5):324-34. DOI: 10.1016/j.eimc.2019.01.010
  8. Chan CK, Aimagambetova G, Ukybassova T, Kongrtay K, Azizan A. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination-Review of Current Perspectives. *J Oncol*. 2019 Oct 10; 2019:3257939. doi: 10.1155/2019/3257939.
  9. Bhatla N, Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 May; 65:98-108. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.008.
  10. Cervical cancer screening: Risk assessment, evaluation, and management after screening - UpToDate [Internet]. [citado 25 de marzo de 2024]. Disponible en: [https://www.uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/cervical-cancer-screening-risk-assessment-evaluation-and-management-after-screening?search=genotipos+de+vph+&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E40&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/cervical-cancer-screening-risk-assessment-evaluation-and-management-after-screening?search=genotipos+de+vph+&source=search_result&selectedTitle=1%7E40&usage_type=default&display_rank=1)
  11. Fernández Gracia Isabel, Cristóbal Ignacio, Neyro José Luis. Vacunas terapéuticas del virus del papiloma humano: revisión de la evidencia actual. *Ginecol. obstet. Méx.* [revista en la Internet]. 2020 [citado 2024

- Jul 17]; 88(9): 615-624. DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v88i9.4168>.
12. Vega-Montero Willam A., Mercado-González Andrés F., Peralta-Cárdenas Marco V. Comparación de protocolos de vacunación contra el virus del papiloma humano en Ecuador y América Latina. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2023 Oct [citado 2024 Jul 17]; 88(5): 301-307. DOI: <http://dx.doi.org/10.24875/rechog.22000120>.
  13. Vacuna contra el virus del papiloma humano previene cáncer uterino en el Ecuador – Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 30 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/vacuna-contra-el-virus-del-papiloma-humano-previene-cancer-uterino-en-el-ecuador/>
  14. Righolt CH, Bozat-Emre S, Mahmud SM. Effectiveness of school-based and high-risk human papillomavirus vaccination programs against cervical dysplasia in Manitoba, Canada. Int J Cancer. 2019 Aug 1;145(3):671-677. doi: 10.1002/ijc.32135.
  15. Hernandez-Aguado JJ, Sánchez Torres DÁ, Martínez Lamela E, Aguión Gálvez G, Sanz Espinosa E, Pérez Quintanilla A, Martínez-Carrillo DA, Ramírez Mena M, Coronado Martín PJ, Zapardiel I, de la Fuente-Valero J. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness after 12 Years in Madrid (Spain). Vaccines (Basel). 2022 Mar 3;10(3):387. doi: 10.3390/vaccines10030387.
  16. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, Sundström K, Dillner J, Sparén P. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical

- Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Oct 1;383(14):1340-1348. doi: 10.1056/NEJMoa1917338.
17. Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, Baandrup L. Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Oct 1;113(10):1329-1335. doi: 10.1093/jnci/djab080.
  18. Johnson Jones ML, Gargano JW, Powell M, Park IU, Niccolai LM, Bennett NM, Griffin MR, Querec T, Unger ER, Markowitz LE; HPV-IMPACT Working Group. Effectiveness of 1, 2, and 3 Doses of Human Papillomavirus Vaccine Against High-Grade Cervical Lesions Positive for Human Papillomavirus 16 or 18. *Am J Epidemiol.* 2020 Apr 2;189(4):265-276. doi: 10.1093/aje/kwz253.
  19. Markowitz LE, Naleway AL, Klein NP, Lewis RM, Crane B, Querec TD, Hsiao A, Aukes L, Timbol J, Weinmann S, Liu G, Steinau M, Unger ER. Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness Against HPV Infection: Evaluation of One, Two, and Three Doses. *J Infect Dis.* 2020 Mar 2;221(6):910-918. doi: 10.1093/infdis/jiz555.
  20. Rodriguez AM, Zeybek B, Vaughn M, Westra J, Kaul S, Montealegre JR, Lin YL, Kuo YF. Comparison of the long-term impact and clinical outcomes of fewer doses and standard doses of human papillomavirus vaccine in the United States: A database study. *Cancer.* 2020 Apr 15;126(8):1656-1667. doi: 10.1002/cncr.32700.
  21. Brotherton JM, Budd A, Rompotis C, Bartlett N, Malloy MJ, Andersen RL, Coulter KA, Couvee PW, Steel N, Ward GH, Saville M. Is one dose of

- human papillomavirus vaccine as effective as three? A national cohort analysis. *Papillomavirus Res.* 2019 Dec; 8:100177. doi: 10.1016/j.pvr.2019.100177.
22. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ.* 3 de abril de 2019;365: l1161. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l1161>
23. Kudo R, Sekine M, Yamaguchi M, Hara M, Hanley SJB, Kurosawa M, Adachi S, Ueda Y, Miyagi E, Ikeda S, Yagi A, Enomoto T. Effectiveness of human papillomavirus vaccine against cervical precancer in Japan: Multivariate analyses adjusted for sexual activity. *Cancer Sci.* 2022 Sep;113(9):3211-3220. doi: 10.1111/cas.15471
24. Casajuana-Pérez A, Ramírez-Mena M, Ruipérez-Pacheco E, Gil-Prados I, García-Santos J, Bellón-Del Amo M, Hernández-Aguado JJ, de la Fuente-Valero J, Zapardiel I, Coronado-Martín PJ. Effectiveness of Prophylactic Human Papillomavirus Vaccine in the Prevention of Recurrence in Women Conized for HSIL/CIN 2-3: The VENUS Study. *Vaccines (Basel).* 2022 Feb 14;10(2):288. doi: 10.3390/vaccines10020288.
25. Thamsborg LH, Napolitano G, Larsen LG, Lynge E. High-grade cervical lesions after vaccination against human papillomavirus: A Danish cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Oct;99(10):1290-1296. doi: 10.1111/aogs.13935.

26. Combita AL, Reyes V, Puerto D, Murillo R, Sánchez R, Nuñez M, Hernandez-Suarez GA, Wiesner C. Reduction in Vaccine HPV Type Infections in a Young Women Group (18-25 Years) Five Years after HPV Vaccine Introduction in Colombia. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2022 Jan;15(1):55-66. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-21-0063.
27. Ellingson MK, Sheikha H, Nyhan K, Oliveira CR, Niccolai LM. Human papillomavirus vaccine effectiveness by age at vaccination: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother*. 2023 Aug 1;19(2):2239085. doi: 10.1080/21645515.2023.2239085.
28. Gargano JW, You M, Potter R, Alverson G, Swanson R, Saraiya M, Markowitz LE, Copeland G. An Evaluation of Dose-Related HPV Vaccine Effectiveness Using Central Registries in Michigan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022 Jan;31(1):183-191. doi: 10.1158/1055-9965.
29. Ozawa K, Hineno A, Kinoshita T, Ishihara S, Ikeda SI. Suspected Adverse Effects After Human Papillomavirus Vaccination: A Temporal Relationship Between Vaccine Administration and the Appearance of Symptoms in Japan. *Drug Saf*. 2017 Dec;40(12):1219-1229. doi: 10.1007/s40264-017-0574-6.