

인간유두종바이러스 감염에 대한 예방 백신

부산대학교 의학전문대학원 산부인과학교실

김 기 형 · 윤 만 수

Prophylactic Vaccines Against HPV Infection

Ki Hyung Kim, MD and Man Soo Yoon, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

서 론

인간유두종바이러스(Human papillomavirus, HPV) 감염은 가장 흔한 성전파성 감염증이다. 성전파성 감염의 제어에 있어 백신은 가장 효과적인 전략의 하나이다. HPV에 자연감염된 후의 면역반응은 다른 바이러스성 질환과는 달라서 재감염에 대한 효과적인 방어책이 되지 못한다. HPV 감염 후 바이러스의 소멸에 관련되는 생체 내 보호 기능은 세포매개성 면역에 의한 것으로 추정된다. HPV 자연감염 후에 나타나는 면역반응의 한계로는 항체의 생성이 늦게 나타나며, 약 50~60% 이하에서만 항체가 생성되고, 생성된 항체 역가는 낮으며, 같은 유형의 HPV 재감염에 대해 보호효과를 일관성 있게 나타내지 못하고 또한 생성되는 면역 반응의 정도가 개인마다 다양하다.¹⁾ 이로 인해 HPV 감염 예방은 외부로부터의 백신 접종이 필수적이다. HPV 백신은 현재 약 170여 개국에 도입되어 사용 중에 있으며, 두 가지 백신 모두 HPV의 지속감염과 자궁경부의 전암성 병변의 예방에 매우 효과적이다. 또한 4가 백신을 사용하는 나라에서는 젊은 여성에서 생식기 사마귀의 발생도 현저하게 감소하는 결과를 보이고 있

다. 다만 HPV 백신은 예방을 위한 약제이므로 지속감염의 치료 또는 백신 접종 시 이미 존재할 수 있는 HPV 관련 병변에 대한 치료로서 고안되지는 않았다.

본 논문에서는 주요 적응증인 여성의 자궁경부암과 생식기 사마귀에 대한 두 가지 백신의 효능, 자궁경부암 예방백신의 임상권고안^{2,3)}과 최근 적응증에 추가되는 질환들에 대한 효능을 고찰한다.

본 론

자궁경부암의 역학

자궁경부암은 전 세계에 걸쳐 두 번째로 흔한 부인암이며 매년 약 52만여 건이 새롭게 발생하며 27만 여명이 자궁경부암으로 사망한다.⁴ 우리나라 여성에서는 가장 호발하는 부인암으로 선진국에 비해 약 2배 정도 많이 발생하며, 매년 4,300명 정도가 자궁경부암으로 새롭게 진단되고, 하루 평균 3명의 여성이 자궁경부암으로 사망한다.

자궁경부암은 자궁경부 표면에 있는 편평조직에 생기는 '편평세포암'과 안쪽 깊은 곳의 선조직에 생기는 '선암'으로 나뉜다. 보통 자궁경부암의 70~80%는 편평세포암(Squamous cell carcinoma)이고 10~20%가 선암(Adenocarcinoma)이다. 자궁경부암의 최근 추세는 조기검진으로 생존률이 증가하였고, 점차 진단연령이 낮아지며, 조직학적 유형에서 선암이 증가하고 있다. 35세 미만 젊은 여성의 자궁경부암은 30% 이상이 선암이며, 재발을 잘 하고, 환자 생

교신저자 : 윤만수, 602-739 부산광역시 서구 구덕로 179
부산대학교병원 의학전문대학원 산부인과학교실
전화 : (051) 240-7287 · 전송 : (051) 248-2384
E-mail : msyoon@pusan.ac.kr

준에 미치는 위험도는 편평세포암의 1.6배에 달한다.

우리나라는 선진국들에 비해 아직도 높은 자궁경부암의 유병률을 보이고 있다. 국민건강보험공단 자료에 따르면 2008년 한 해 동안 자궁경부암으로 진료를 받은 여성은 총 17,170명으로 이중 1,891명은 20~30대 여성이었다. 자궁경부암은 여성에서 발생하는 암의 7위이나 연령별로는 15~34세 군에서는 3위, 35~64세 군에서는 5위의 발생순위를 보인다. 30~64세에서 차츰 침윤암의 빈도가 줄어들고 상피내암과 전암성 병변이 늘어나 사망률이 감소하고 있으며, 반면 65세 이상에서 발생빈도와 사망률의 증가를 보이고 있다.

인간유두종바이러스와 역학

HPV 감염은 전 세계적으로 가장 흔한 성전파성 생식기 감염증이다. 성활동을 하는 여성은 누구나 자궁경부암을 일으키는 발암성 HPV에 노출될 수 있다. 성활동 시작과 함께 HPV 감염에 노출되며, 성활동 시작 후 2년 사이에 50% 이상의 여성에서 감염이 확인된다.⁵⁾ 성활동 후 5~10년 사이에 가장 높으며, 25세 미만의 여성에서 감염률이 가장 높고, 평생 동안 모든 여성의 약 50~80%까지 감염될 위험이 있다.⁶⁾ HPV 감염의 대부분은 임상증상이 없으며 일시적 감염상태로 있다가 90% 정도는 2년 이내에 면역기전에 의해 자연소멸된다. 하지만 자연소멸되지 않는 발암성 HPV의 지속감염의 경우에 자궁경부암이 발생할 수 있으며, 성인 여성에서 지속감염율은 대략 50%까지 보고되었다.^{7,8)} 역으로 자궁경부에 HPV 감염이 없는 경우 자궁경부암의 발생은 거의 발생하지 않는다.

생식기 점막에 감염을 일으키는 약 40가지 HPV 유형 가운데 대략 15가지의 발암성 HPV(16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82)에 의해 자궁경부암이 발생

하며, 8가지 유형의 HPV(16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35)에 의해 약 95%, HPV 16, 18 두 유형에 의해 편평상피암의 70%, 선암의 85~90% 정도가 발생한다.⁹⁾

역학 자료에 의하면 HPV는 자궁경부암의 발생에 결정적인 역할을 하며 96~100%에서 바이러스 감염과 연관이 있다고 한다. 그외 항문암의 90%, 외음부와 질암의 40%, 음경암의 40%, 구강/인후암의 12~63% 정도가 HPV에 의한다고 한다(Table 1).¹⁰⁻¹²⁾ 이러한 HPV에 의한 암의 94%는 여성에서 발생한다. 12 환편 저위험군인 HPV 6, 11형은 생식기 사마귀의 90%, 저등급 자궁경부 상피내 병변의 10%, 재발성 호흡기 유두종증의 100%를 유발한다.

한국에서 HPV 감염율은 전 여성 연령층에서 약 14.8%이며, 특히 25세 미만 여성에서 가장 높아 성경험이 없는 여학생도 모두 포함할 경우 유병률은 15.2%, 성경험 있는 여학생에서의 유병률은 38.8%이다. 부산지역 학생에서 HPV 감염율은 17.5%, 이 중 발암성 HPV 유형의 감염율은 12.7% 정도이다.¹³⁾

백신의 작용기전

HPV 백신은 현재 2가지가 상용화되고 있다. 2006년 미국에서, 2007년 국내에서 승인된 4가 백신(Gardasil, Merck, USA)은 자궁경부암을 유발하는 주된 유형인 HPV 16, 18에 대한 항원을 포함하며 또한 생식기 사마귀를 유발하는 6, 11번 유형의 항원을 포함한다. 2009년 미국에서 승인된 2가 백신(Cervarix, GSK, UK)은 HPV 16, 18번 유형에 대한 항원을 포함하고 있다. 접종을 통한 방어효과는 전신 면역반응인 혈청내의 항체가 국소적으로 자궁경부 점막으로 분비되어 발암성 HPV에 부착하여 중화시킴으로써 효과를 나타내는 것으로 여겨진다.

Table 1. Human papillomavirus infection-attributable cancers

Site	Attributable to HPV (%)		
	%, USA*	%, Korea†	%, Australia‡
Cervix	96	100	
Vulva	51	40	40
Vagina	64	40	70
Penis	36	40	50
Anus	93	90	85
Oropharynx	63	12	35

* : Centers for Disease Control, 2012, † : Korea Central Cancer Registry, 2002, ‡ : Australia, 2010

4가 백신의 효능

백신의 구성과 특징

4가 백신인 가다실은 HPV 6, 11, 16, 18 유형의 L1 단백질을 이용한 정제 바이러스 유사입자(virus-like particles, VLPs)와 항원보강제인 알루미늄염으로 구성된 비감염성 재조합 백신이다. 만 9~26세 여성에서 접종이 권고되며, 0, 2, 6개월의 3차 접종을 시행하고 근육주사를 한다.

젊은 여성에서의 예방효과

9~26세의 젊은 여성을 대상으로 한 대규모의 3상 연구에서 HPV 16, 18 유형과 관련된 자궁경부 상피내 병변 2/3 및 자궁경부 상피내선암(Adenocarcinoma in situ, AIS)의 예방효과는 99%, HPV 16, 18 유형과 관련된 외음부 상피내 병변 2/3과 질내 상피내 병변 2/3은 100%로 보고되었다(Table 2).^{14,15)}

성인 여성에서의 예방효과

24~45세의 여성에서 자궁경부암, 외음부암, 질암 및 관련 질병의 예방효과에 대한 연구에서 우수한 면역원성 결과와 CIN 1+와 자궁경부 자궁경부 상피내선암의 94%의 질병예방효과를 보고하여 전 세계 50여 개국에서 이 연령층에서 적응증을 승인받아 접종 중에 있다.¹⁷⁾

교차예방효과

가다실은 4년간의 추적연구에서 HPV 16, 18 유형뿐 아니라 HPV 10가지 유형(31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59)에 대해서는 32.5%의 예방효과를 보였다.¹⁸⁾ 특히 HPV 31

유형에 의해 발생하는 자궁경부 상피내 병변 2/3과 자궁경부 상피내선암에 대해서는 70%의 예방효과를 보였다.

이미 HPV에 감염된 여성에서의 예방효과

가다실은 4가지 유형의 HPV 중 한 가지 이상에 이미 감염된 여성에서도, 아직 감염되지 않은 나머지 유형에 대해 상피내 병변 2/3, 자궁경부 상피내선암에 대해 100%의 예방효과를 보였다.¹⁹⁾ 실제 자궁경부에 질환이 있었던 여성에서 가다실은 6/11/16/18 유형과 관련된 새로운 병변의 발생을 79%, 외음부 질환이 있었던 여성에서 새로운 병변의 발생을 64%정도 감소시켰다고 하였다.²⁰⁾

질, 외음부암에 대한 예방효과

질과 외음부암은 차츰 빈도가 증가하고 있으나 자궁경부암과는 달리 선별검사법이나 예방법이 거의 없는 실정이다. 가다실은 16~26세의 HPV 16, 18과 관련된 질, 외음부의 전암성 병변(VaIN 2/3, VIN 2/3)을 100% 예방하였다.^{18,21)}

생식기 사마귀의 예방효과

가다실은 16~26세 여성에서 HPV 6, 11 유형으로 인한 생식기 사마귀를 99% 예방하였다.²²⁾

기타 질환에 대한 예방효과

HPV 16, 18 유형이 항문암의 90%를 야기한다. 16~26세의 남성을 대상으로 한 연구에서 HPV 6, 11, 16, 18에 의한 생식기 사마귀와 생식기 암 예방효과는 90.4%를 보여 미국 FDA는 항문암 예방효과를 적응증에 추가하였다.²³⁾

Table 2. Summary of vaccine efficacy against HPV 6, 11, 16, 18 related disease for women aged 16–26 years in the per-protocol population¹⁶⁾

	Efficacy (%)	95% CI
Cervical disease		
CIN 2	100	94.7 to 100
CIN 3	96.8	88.1 to 99.6
AIS	100	30.9 to 100
Vulvar disease		
VIN 2/3	100	67.2 to 100
Vaginal disease		
VaIN 2/3	100	55.4 to 100

CIN : cervical intraepithelial neoplasia, AIS : adenocarcinoma in situ, VIN : vulvar intraepithelial neoplasia, VaIN : vaginal intraepithelial neoplasia

2가 백신의 효능

백신의 조성과 특징

2가 백신인 서바릭스는 HPV 16, 18 유형의 바이러스 유사입자로 구성되며, 항원보강제로 알루미늄염과 MPL(3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A)로 구성된 AS04를 사용하였다. MPL은 대식세포 및 수지상 세포 등의 선천성 면역을 활성화하여 항체형성 및 memory B cell 반응의 후천성 면역반응을 향상시키는 것으로 보고되었다. 만 10~25세 여성에서 접종이 권고되며, 0, 1, 6개월의 3차 접종을 시행하고 근육주사를 한다.

예방효과

15~25세의 젊은 여성을 대상으로 한 대규모의 3상 연구 결과에서 이전에 HPV 감염의 여부와 관계없이 3회의 백신 접종을 완료한 여성(according-to-protocol cohort for efficacy, ATP-E군)에서 HPV 16, 18 유형과 관련된 자궁경부 상피내 병변 2 이상에 대한 예방효과는 92.9%를 보였으며, HPV 16, 18과 병변의 인과관계를 분석한 결과에서 98.1%의 예방효과를 보였다.²⁴⁾

발암성 HPV 유형에 감염되지 않은 여성에서 HPV 유형과 관계없이 어느 HPV 유형에 의한 것이든지 전체 상피내 병변 2 이상에 대해서는 70.2%,²⁴ 상피내 병변 3 이상에 대해서는 93.2%, 자궁경부 상피내선암에 대해서는 100%

의 예방효과를 보였다.²⁵⁾

교차예방효과

서바릭스는 특징적으로 백신에 포함되어 있는 HPV 유형 외에도 다른 12가지 발암성 유형(HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)에 대한 예방효과를 보였다. 특히 HPV 45, 31, 33 유형에 대해서는 각각 100%, 89.4%, 82.3%의 우수한 예방효과를 보였다(Table 3).²⁶⁾

기타 질환에 대한 예방효과

가다실에서 예방효과가 있는 것으로 보고된 질, 외음부암, 음경암에 대한 서바릭스의 예방효과는 아직 연구결과가 없어 보고되지 않았다.

면역원성 연구결과

임상연구 결과 HPV 16/18형 항원에 AS04를 항원보강제로 사용한 경우에 알루미늄염만을 사용한 경우보다 면역반응이 유의하게 향상되는 것으로 나타났다.²⁷⁾ 15~25세 여성의 면역원성 연구는 8.4년까지 추적한 결과가 보고되었으며 3회의 접종 스케줄이 끝난 후 항체가는 HPV 16, 18형 모두에서 자연감염시 생성되는 항체가보다 최소 10배 이상 항체가 지속적으로 높게 유지됨이 보고되었다.²⁸⁾ 또한 연령에 따른 면역원성 연구에서 10~14세 여성에서의 항체가는 15~25세 여성에서의 항체가보다 2배가 높았

Table 3. Cross-protective efficacy against 6-month persistent infection and CIN2+ associated with non-vaccine HPV types, in women who were HPV-naive at baseline

HPV types	Efficacy (%)	95% CI
Non-vaccine A9 species (composite HPV-31/33/35/52/58)		
HPV-31	89.4	(65.5 to 97.9)
HPV-33	82.3	(53.4 to 94.7)
HPV-35	83.4	(-36.6 to 99.6)
HPV-52	30.4	(-45.0 to 67.5)
HPV-58	36.1	(-58.6 to 75.6)
Non-vaccine A7 species (composite HPV-39/45/59/68)		
HPV-39	72.9	(-2.7 to 95.1)
HPV-45	100	(41.7 to 100)
HPV-59	100	(-429.6 to 100)
HPV-68	54.8	(-41.2 to 87.7)
Others		
HPV-51	70.2	(35.6 to 87.6)
HPV-56	100	(31.0 to 100)
HPV-66	72.9	(-2.7 to 95.1)

다. 26~55세 여성에서 3차 접종 후 1개월 후에 HPV 16, 18형에 대해 100%에서 항체가 생성되었고, 24개월까지도 항체양전율이 유지되었다. 26~55세 여성에서의 항체가도 유의한 감소없이 15~25세 여성에서 관찰된 항체가의 편평기(plateau)와 유사한 항체가를 나타내어 성인 여성에서도 유사한 예방효과의 가능성을 제시하였다.²⁹⁾

백신의 안전성

두 가지 HPV 백신 접종 후 위약과 안전성을 비교하였을 때 중대한 이상반응, 의학적으로 유의한 상태, 자가면역 질환의 새로운 발생 면에서 유의한 차이없이 안전한 것으로 보고되었다. 백신 접종 후 실신이 발생할 수 있으며 이는 대부분 청소년들에게 발생한다. 실신과 관련된 심각한 손상을 막기 위해 백신 투여 15분 후까지 환자를 관찰할 것을 고려하여야 한다.

가다실 접종 후에 관찰되는 양상 중에 가장 흔한 것은 주사부위의 국소 반응이며 경증 혹은 중등도였고, 전신 이상반응으로는 두통과 발열이었다. 가다실은 항원보강제로 알루미늄염을 사용하고 있으며, 이는 지난 70여년 간 안정성이 입증된 보강제이다.

세바릭스 접종 후 가장 흔히 발견된 국소 부작용은 통증으로 전체 접종자의 92%에서 나타났고, 정도는 경증에서 중등도였으며, 오래 지속되지 않았다. 발적, 부종을 포함하는 주사부위 반응이 위약군과 차이가 있었으나 일시적인 것이었다. 그 외 백신 접종과 관련 가능성이 있다고 간주된 전신 증상으로는 피로, 근육통, 두통, 상기도감염, 현기증, 위장장애, 가려움증, 발진, 두드러기, 관절통, 발열, 국소감각이상 등이 있었지만 유의한 차이가 없었다.

결 론

자궁경부암의 예방법은 변하고 있으며 자궁경부 세포검사는 여전히 중요한 예방법으로 지속되어야 한다. HPV 감염이 자궁경부암을 비롯한 생식기 암의 발생에 기여하므로 최근에는 HPV 백신이 자궁경부암의 발생을 낮추는 중요한 전략이 되고 있다. HPV 백신 접종으로 생식기 사마귀와 자궁경부의 고등급 상피내 병변의 뚜렷한 감소가 보고되고 있다. 자궁경부암뿐 아니라 HPV 백신은 HPV 관련질환인 항문암, 음경암, 외음부암, 구강/인후암의 발생

도 감소시킬 것으로 기대되어 진다. 백신에 의한 자궁경부암의 예방이 우선 대상이 되는 이유는 발생빈도가 높아 비용효율면에 잇점이 있기 때문인데, 자궁경부암이 구강암의 78배, 인후암의 60배, 음경암의 47배, 외음부와 질암의 30배, 항문암의 17배로 흔하다.

두 백신 모두 접종 당시 HPV 감염이 없던 여성들에서 HPV의 지속감염이나 이로 인한 상피내 병변 2/3의 예방에 우수한 예방효과가 있다. 여성에서의 접종은 이미 승인되어 권고되고 있으며, 남성에서도 HPV와 연관된 암 발생이 증가하고 있어 접종이 중요한 예방책으로 받아들여지고 있다. 항문암은 적절한 선별검사법이 없으며 백신접종으로 남성 자신에게 뿐 아니라 여성에게 HPV의 전파를 차단하므로 접종 효과를 넓힐 수 있다. 또한 최근 증가 추세에 있는 구강/인후암에서 아직까지는 연구결과가 없으나 백신을 통한 HPV 감염 예방이 중요한 암 예방법이 될 것으로 기대된다.

중심 단어 : 인간유두종바이러스 · 자궁경부암 · 생식기 사마귀 · 백신.

이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의하여 연구되었음.

REFERENCES

- 1) Stanley M. *Prophylactic HPV vaccines. Drugs Today (Bare)* 2007;43(10):737-44.
- 2) 대한부인종양·콜포스코피학회. 자궁경부암 예방백신의 가다실의 임상권고안. *version 3.0 2011.*
- 3) 대한부인종양·콜포스코피학회. 자궁경부암 예방백신의 세바릭스의 임상권고안. *version 2.0 2011.*
- 4) Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer* 2010;127(12):2893-917.
- 5) Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. *Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol* 2003;157(3):218-26.
- 6) Trottier H, Franco EL. *Human papillomavirus and cervical cancer: burden of illness and basis for prevention. Am J Manag Care* 2006;12(17 suppl):S462-72.
- 7) Harper DM, Williams KB. *Prophylactic HPV vaccines: current knowledge of impact on gynecologic premalignancies. Discov Med* 2010;10(50):7-17.
- 8) Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, et al. *A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persis-*

- tence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis* 2005;191(11):1808-16.
- 9) 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;348(6):518-27.
 - 10) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Human papillomavirus-associated cancers - United States, 2004-2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:258-61.
 - 11) Grulich AE, Jin F, Conway EL, Stein AN, Hocking J. *Cancers attributable to human papillomavirus infection. Sex Health* 2010;7(3):244-52.
 - 12) Parkin DM, Bray F. *The burden of HPV-related cancers. Vaccine* 2006;24 suppl 3:S3/11-25.
 - 13) Oh JK, Ju YH, Franceschi S, Quint W, Shin HR. *Acquisition of new infection and clearance of type-specific human papillomavirus infections in female students in Busan, South Korea: a follow-up study. BMC Infect Dis* 2008;8:13.
 - 14) Ault KA; Future II Study Group. *Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. Lancet* 2007;369(9576):1861-8.
 - 15) Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, 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;369(9574):1693-702.
 - 16) Haupt RM, Sings HL. *The efficacy and safety of the quadrivalent human papillomavirus 6/11/16/18 vaccine gardasil. J Adolesc Health* 2011;49(5):467-75.
 - 17) Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonogo J, Ault K, et al. *Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. Lancet* 2009;373(9679):1949-57.
 - 18) 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.
 - 19) FUTURE II Study Group. *Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. J Infect Dis* 2007;196(10):1438-46.
 - 20) Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, et al. *Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. BMJ* 2012;344:e1401.
 - 21) Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, et al. *A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus Types (6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. Cancer Prev Res (Phila)* 2009;2(10):868-78.
 - 22) Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. *High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. Br J Cancer* 2006;5(11):1459-66.
 - 23) 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;364(5):401-11.
 - 24) Paavonen J, Naud P, Salmerón 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.
 - 25) Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, et al. *HPV PATRICIA Study Group. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. Lancet Oncol* 2012;13(1):89-99.
 - 26) Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al. *HPV PATRICIA Study Group. 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.
 - 27) Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. *Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV 16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. Vaccine* 2006;24(33-34):5937-49.
 - 28) Roteli-Martins C, Naud P, De Borja P, Teixeira J, De Carvalho N, Zahaf T, et al. *Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. Hum Vaccin Immunother* 2012;8(3)[Epub ahead of print].
 - 29) Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Perona P, et al. *Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. Vaccine* 2009;27(4):581-7.