

CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO



MÓDULO 6

IMPACTO DE LA VACUNACIÓN CONTRA EL VPH EN EL CRIBADO

RESEÑA BIBLIOGRÁFICA DE LAS AUTORAS:

BEATRIZ SERRANO CARRO

Beatriz Serrano es licenciada en Medicina (Universidad de Valladolid, 2004), posee un máster en Salud Pública (Universidad Pompeu Fabra, 2006) y en Metodología de la Investigación en Ciencias de la Salud (Universitat Autònoma de Barcelona, 2011), y una especialidad médica en Medicina Preventiva y Salud Pública (Hospital Clínic, Barcelona, 2009).

En 2011 se incorporó al Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer (PREC) del Instituto Catalán de Oncología (ICO) como epidemióloga. Desde entonces, su trabajo se ha centrado en la epidemiología y la prevención de infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) y enfermedades relacionadas.

Actualmente forma parte del equipo de Intervenciones de la Unidad de Infecciones y Cáncer (UNIC-I) y también trabaja con el Centro de Información sobre el VPH, un recurso web dirigido por el ICO y el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) que recopila, procesa y difunde información publicada sobre el VPH y las enfermedades asociadas a cada uno de los 194 estados miembros de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con el objetivo de acelerar el desarrollo y la implantación de estrategias de prevención

en todo el mundo. También participa en varios proyectos internacionales que buscan definir el papel de la infección por el VPH en el desarrollo de los cánceres relacionados con el VPH.

Inició su doctorado en 2017. En el marco de su proyecto de tesis, trabaja actualmente en la elaboración de estimaciones de los porcentajes atribuibles al VPH en las enfermedades relacionadas con este virus, en la síntesis de las características y la cobertura de los programas de cribado del cáncer de cuello uterino y en el desarrollo de herramientas que ayuden a los países a evaluar sus estrategias de prevención del VPH (cribado del cáncer de cuello uterino y vacunación contra el VPH).

En 2020 se incorporó al CIBERESP (Instituto de Salud Carlos III), una red de 50 grupos de investigación multidisciplinar de diferentes instituciones y universidades que trabajan en el ámbito de la epidemiología y la salud pública. De 2017 a 2019 fue miembro de CIBERONC, una red dedicada a la excelencia en la investigación traslacional del cáncer.

Anna Saura es licenciada en Medicina (Universidad de Barcelona, 2014), cuenta con un máster en Salud Pública (Universidad Pompeu Fabra, 2017), un máster en Infección por VIH (Universidad Rey Juan Carlos, 2019), un máster en Metodología de la Investigación en Ciencias de la Salud (Universidad Autónoma de Barcelona, 2020) y una especialidad médica en Medicina Preventiva y Salud Pública (Hospital Clínic, Barcelona, 2019).

En 2018, durante su residencia médica, realizó unas prácticas de 4 meses en Salud Global en Mozambique en colaboración con el equipo del VIH del Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal). Su principal tarea consistió en la preparación e implementación del estudio VINCI: Optimización de la prueba del VIH iniciada por el proveedor, vinculación y retención en la atención en la comunidad de Manhica, Mozambique.

En julio de 2019 se incorporó al Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer (PREC) del Instituto Catalán de Oncología (ICO) como epidemióloga. Desde entonces, su trabajo se ha centrado en la epidemiología y la prevención de infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) y enfermedades relacionadas. Actualmente es miembro del equipo UNIC-I en el PREC, donde colabora con la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) en el desarrollo de un modelo de transmisión del VPH. También participa en la gestión de las bases de datos sobre la cobertura de la vacunación contra el VPH y el cribado del cáncer, y en un análisis de rentabilidad de una nueva estrategia de cribado del cáncer anal en hombres seropositivos que mantienen relaciones homosexuales.

INTRODUCCIÓN

Han pasado más de 10 años desde que se puso en marcha la vacunación contra el VPH. A fecha de junio de 2020, 107 países han incluido vacunas contra el VPH en sus programas nacionales de vacunación. El impacto a nivel poblacional de la vacunación contra el VPH ha quedado ampliamente demostrado en cuanto a la incidencia y prevalencia de las infecciones por el VPH, las verrugas anogenitales, las lesiones precancerosas y los cánceres relacionados con el VPH, así como la inmunidad de grupo derivada de la vacunación.

Cuantificar el impacto de la vacuna contra el VPH es esencial para los responsables de la toma de decisiones, no solo de cara a considerar si se introducen o modifican los programas de vacunación contra el VPH, sino también para evaluar los programas de cribado del cáncer de cuello uterino ya implantados. En los primeros países que implantaron la vacunación contra el VPH, las primeras cohortes de mujeres que fueron vacunadas antes de cumplir 15 años están entrando en la edad de cribado o ya han completado una ronda de cribado.

Hemos observado que la vacuna contra el VPH disminuye la prevalencia de los tipos de VPH incluidos en ésta. En muchos países, también hemos observado una disminución de las lesiones precancerosas relacionadas con los tipos de vacunas, y hemos constatado pruebas directas que relacionan dichos tipos con una reducción del cáncer invasivo de cuello uterino. Sin embargo, las vacunas existentes no podrán prevenir una pequeña proporción de cánceres (es decir, < 10), y es esta mínima proporción de enfermedades no modificables la que dictará las estrategias de cribado una vez que las cohortes ampliamente vacunadas alcancen la edad de cribado.

Este módulo revisa el impacto de la vacunación contra el VPH en la epidemiología del cáncer de cuello uterino y el impacto potencial de la vacunación contra el VPH en los resultados del cribado del cáncer de cuello uterino.

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

Al término de este curso, los participantes podrán:

- Conocer el impacto de la implantación de la vacunación contra el VPH en la epidemiología de la infección por el VPH y de las lesiones relacionadas con el VPH, incluidas las verrugas anogenitales, las lesiones precancerosas y el cáncer.
- Conocer el impacto directo e indirecto de la vacunación contra el VPH.
- Comprender por qué y cómo debe adaptarse el cribado del cáncer de cuello uterino a la nueva era tras la vacunación contra el VPH en cuanto a la elección de las pruebas de cribado, la edad y así como la frecuencia del cribado, el triaje y el tratamiento de las lesiones.
- Conocer los componentes y las dificultades inherentes a la creación de un sistema de seguimiento posterior a la vacunación en países de ingresos altos que pueda integrar las estrategias de prevención primaria y secundaria, la vacunación contra el VPH y un programa de cribado del cáncer de cuello uterino.
- Conocer nuevos enfoques de cribado del cáncer de cuello uterino como una estrategia de cribado basada en el riesgo y los puntos de referencia a tener en cuenta para definir umbrales de riesgo tolerables.

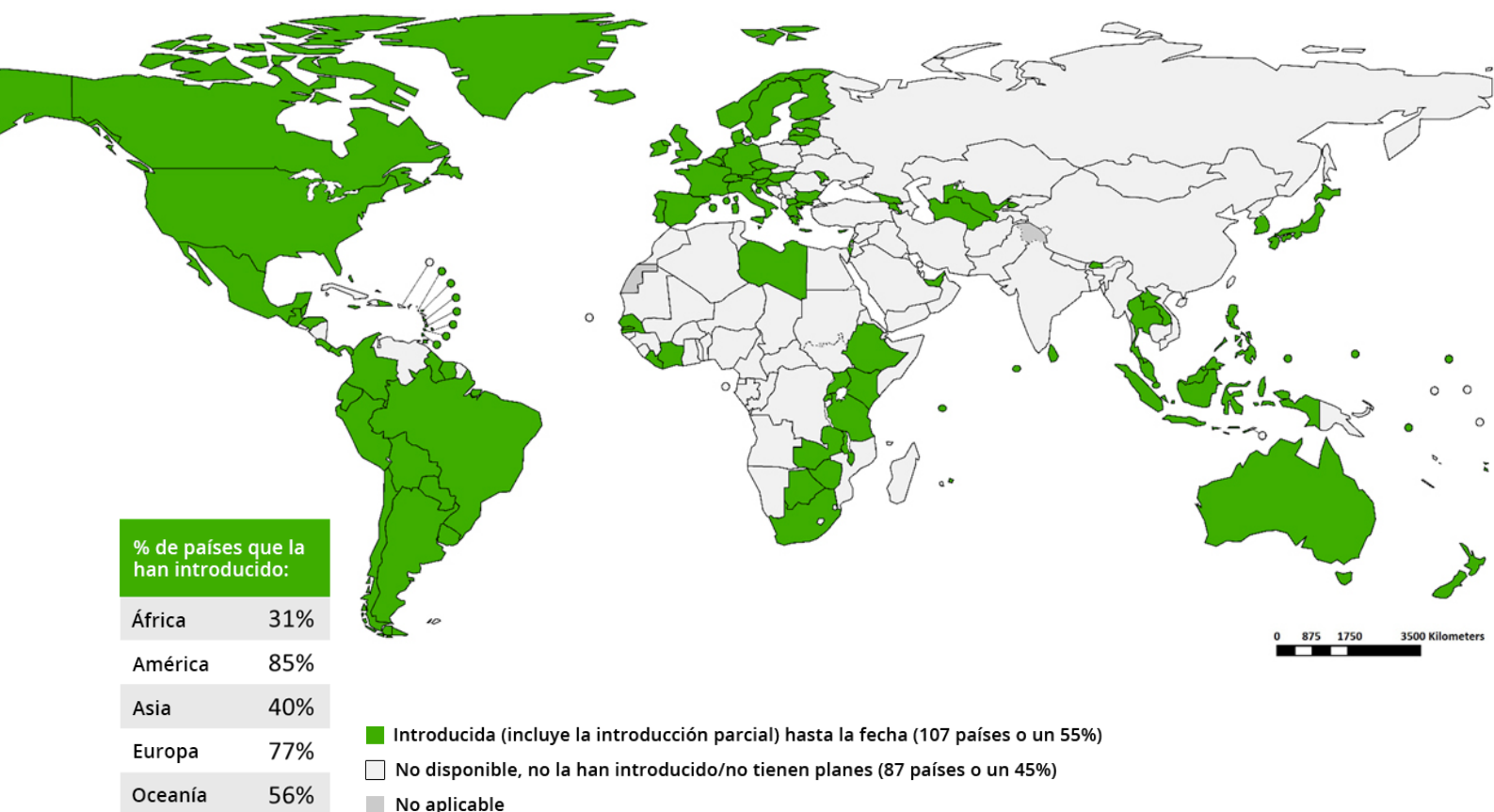
UNIDAD 1

IMPACTO DE LA VACUNACIÓN CONTRA EL VPH EN LA EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

En esta unidad revisaremos el impacto de la vacunación contra el VPH en la epidemiología del cáncer de cuello uterino.

En junio de 2020, 107 países ya habían introducido las vacunas contra el VPH en sus programas nacionales de inmunización (**FIGURA 1**)

FIGURA 1 ESTADOS MIEMBROS DE LA OMS QUE YA INCLUYEN LA VACUNACIÓN CONTRA EL VPH EN SU PROGRAMA NACIONAL DE INMUNIZACIÓN EN JUNIO DE 2020. No incluye territorios, estados asociados ni regiones semiautónomas.



La evaluación del impacto de la vacunación contra el VPH es difícil debido a la larga latencia entre la infección por el VPH y el cáncer. Afortunadamente, la evolución natural del cáncer de cuello uterino nos proporciona múltiples criterios de valoración biológicos intermedios que pueden medirse (como la infección por el VPH, las lesiones precancerosas y el cáncer), aunque esto también aumenta la complejidad de la evaluación. Otros retos son la dificultad para identificar fuentes de información de alta calidad y la coexistencia de los programas de vacunación contra el VPH con las actividades de cribado del cáncer de cuello uterino, que también contribuyen a reducir su incidencia y mortalidad.

Debido a la larga latencia desde la infección hasta el cáncer, se han necesitado 15 años para observar el impacto de las vacunas contra el VPH en el cáncer de cuello uterino invasivo.

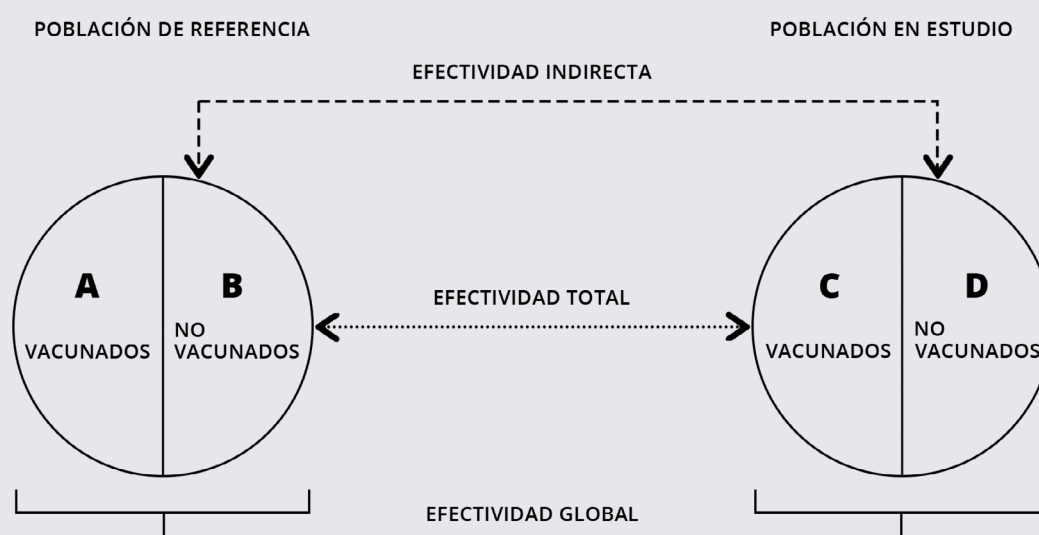


La vacunación puede provocar distintos tipos de efectos, tanto a escala individual como poblacional. Para entender el impacto de la vacunación contra el VPH en la epidemiología del cáncer de cuello uterino, primero debemos distinguir entre los conceptos de eficacia y efectividad de la vacuna.

La eficacia de la vacuna se refiere a la protección que esta ofrece a un individuo, en circunstancias ideales, en ausencia de protección de grupo, mientras que la efectividad global de la vacuna mide el impacto atribuible a la vacunación, a lo largo del tiempo, a escala poblacional (por ejemplo, la reducción de la prevalencia del VPH en la población), con independencia del estado de vacunación notificado del individuo. La efectividad global de la vacuna incluye la efectividad total y la efectividad indirecta.

La efectividad total mide el efecto directo de la vacunación en las personas vacunadas en condiciones reales, mientras que la efectividad indirecta ofrece una estimación del impacto de la vacunación entre las personas no vacunadas de una población vacunada (protección de grupo, por ejemplo, mujeres de edad avanzada y parejas sexuales de mujeres vacunadas) [1],[2] (**FIGURA 2**).

FIGURA 2 MARCO ANALÍTICO PARA EVALUAR EL IMPACTO DE LA VACUNACIÓN CONTRA EL VPH. BAUSSANO ET AL. [2]

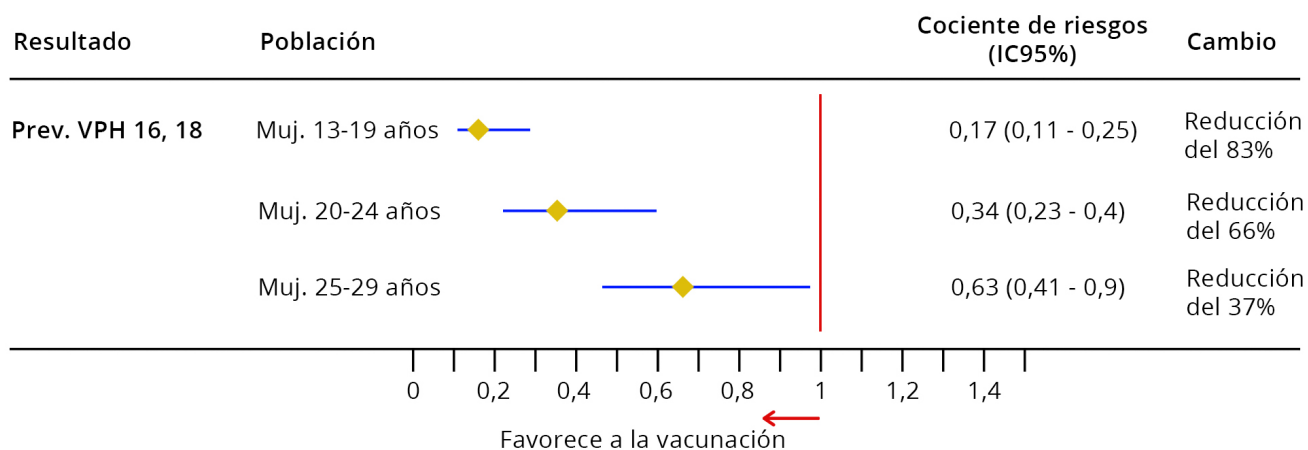


1.1 Impacto en las infecciones por el VPH 16 y/o VPH 18 y en las verrugas anogenitales

Para abordar el impacto de la vacunación contra el VPH entre los periodos pre- y post-vacunación, utilizaremos los resultados de una revisión sistemática y un metanálisis de 2019 que incluye datos de más de 60 millones de individuos (40 estudios) y hasta 8 años de seguimiento tras de la vacunación. Se realizaron estudios en 14 países de renta alta (Australia, Bélgica, Canadá, Dinamarca, Alemania, Italia, Países Bajos, Nueva Zelanda, Noruega, España, Suecia, Inglaterra, Escocia y Estados Unidos) que ya han introducido la vacuna bivalente o tetravalente en sus programas nacionales de vacunación. Los resultados de los programas de vacunación, las coberturas de vacunación alcanzadas, los protocolos de cribado del cáncer de cuello uterino y las tasas de participación de la población variaron sustancialmente entre los países [3].

Como se esperaba, el primer impacto observado de la vacunación contra el VPH fue la reducción de la prevalencia de las infecciones por el VPH y de las verrugas anogenitales. La FIGURA 3 muestra que, 5-8 años después del inicio de los programas de vacunación contra el VPH, la prevalencia de infección por el VPH 16 y 18 disminuyó en niñas y mujeres de 13 a 29 años, con una mayor disminución (83%) en las de 13 a 19 años [3].

FIGURA 3 CAMBIOS EN LA PREVALENCIA DE INFECCIONES POR EL VPH 16 Y VPH 18 ENTRE LOS PERÍODOS PRE- Y POST- VACUNACIÓN. ADAPTADO DE DROLET ET AL. [3]



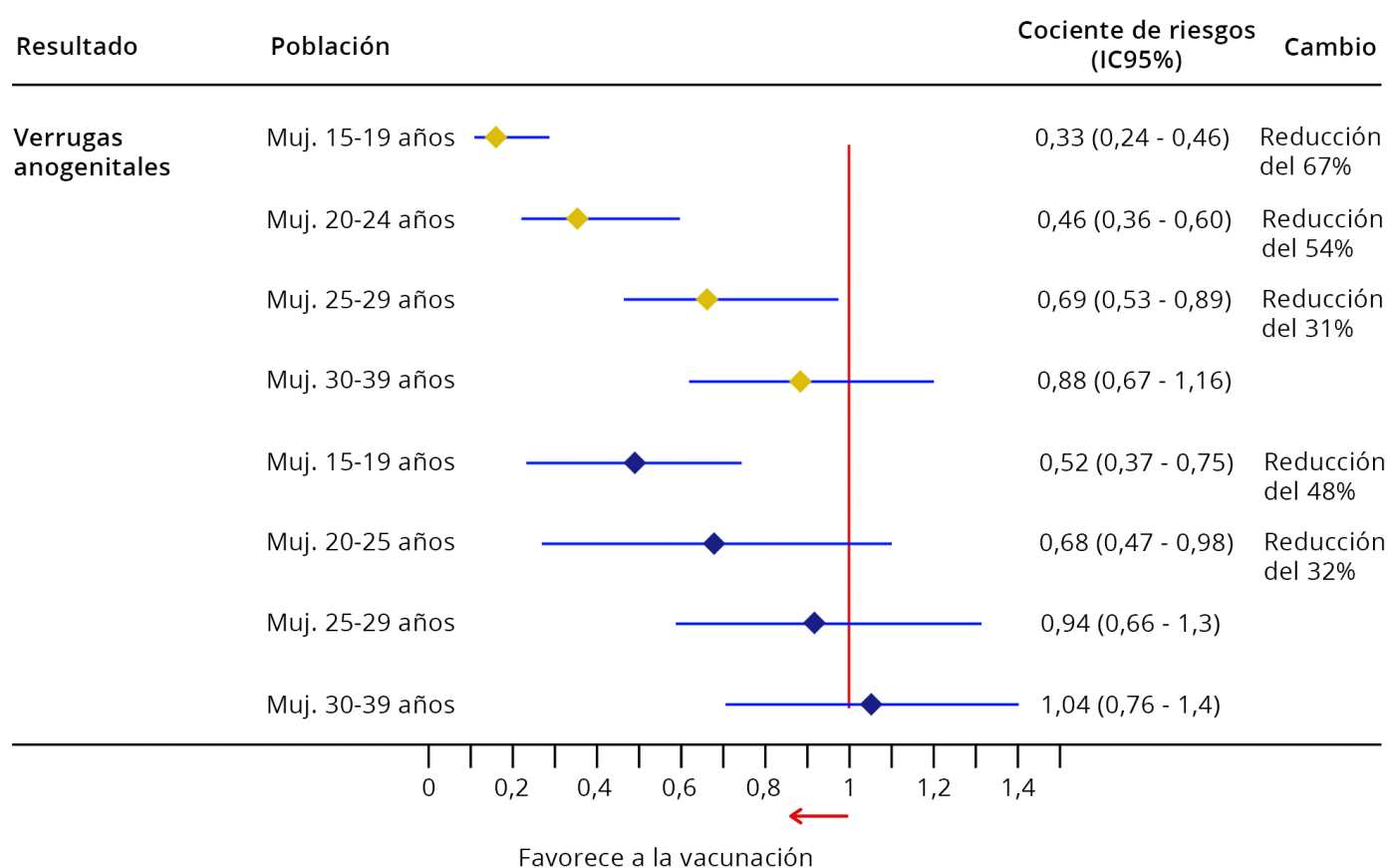
Cuando el intervalo de confianza del 95% (IC95%) del cociente de riesgos contiene el 1 (por ejemplo, IC95%: 0,9-1,1), implica que no hay diferencia entre los periodos pre- y post- vacunación.

Un segundo impacto observado fue la disminución significativa de los casos de verrugas anogenitales entre las niñas y mujeres de 15 a 29 años en los primeros 4 años tras la aplicación de la vacuna tetravalente contra el VPH. Después de 5-8 años de vacunación, los diagnósticos de verrugas anogenitales disminuyeron en las mujeres de 15 a 29 años, con la mayor disminución (67%) en las de 15 a 19 años (**FIGURA 4**).

¿lo sabías?

Aunque hay poca información sobre la eficacia de la vacuna contra el VPH en los países con recursos limitados, la información disponible confirma efectos similares a los observados en los países de ingresos altos. En Thimphu, la capital de Bután, el fuerte descenso de la prevalencia de los tipos de VPH incluidos en las vacunas (del 8,3% al 1,4%) proporciona la primera prueba de la eficacia de un programa nacional de vacunación contra el VPH de alta cobertura en un país de renta media-baja [2].

FIGURA 4 CAMBIOS EN LA INCIDENCIA DE VERRUGAS ANOGENITALES ENTRE LOS PERÍODOS PRE- Y POST- VACUNACIÓN TRAS 5-8 DE SEGUIMIENTO ADAPTADO DE DROLET ET AL. [3]



También se demostró que los programas de vacunación implementados sólo en niñas ofrecen inmunidad de grupo después de 5 a 8 años de la vacunación contra el VPH. Los casos de verrugas anogenitales disminuyeron no solo entre las chicas vacunadas, sino también entre los chicos y hombres no vacunados de 15 a 24 años, y entre las mujeres mayores no vacunadas de 25 a 29 años [3].



Lehtinen et al. compararon la efectividad de dos estrategias de vacunación, sin distinción de género versus exclusivamente en niñas, contra las infecciones por VPH de alto riesgo. Para ello, realizaron un ensayo aleatorizado comunitario con una cobertura vacunal entre baja y moderada de la vacuna bivalente contra el VPH. Aunque se observó inmunidad de grupo en las mujeres no vacunadas contra el VPH con ambas estrategias, el control de las infecciones por VPH 18/31/33 y 35 fue mejor cuando se había usado una estrategia de vacunación sin distinción de género [4],[5].

IDEA CLAVE

En el futuro, este efecto de inmunidad de grupo en relación con las verrugas anogenitales y con infecciones VPH de alto riesgo podría observarse también en las lesiones precancerosas relacionadas con el VPH, tanto para mujeres vacunadas como aquellas no vacunadas.

UNIDAD 1

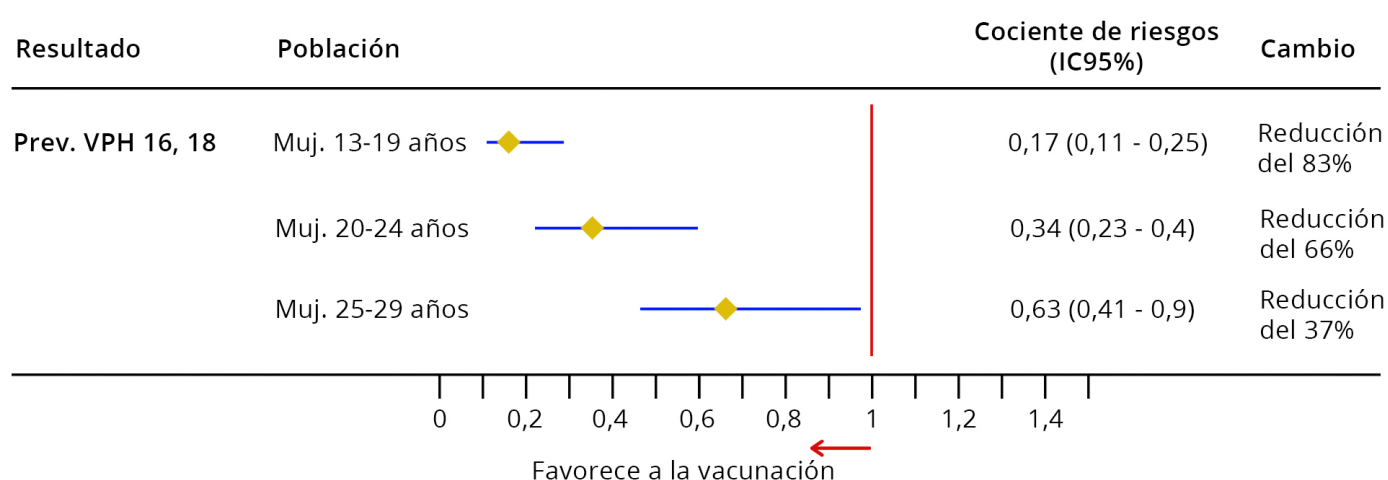
IMPACTO DE LA VACUNACIÓN CONTRA EL VPH EN LA EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

1.2 Impacto en las lesiones precancerosas relacionadas con el VPH

Se ha observado una reducción en la detección de lesiones precancerosas de alto grado entre los períodos pre- y post-vacunación.

La **FIGURA 5** muestra que después de 5 a 9 años de vacunación contra el VPH, el CIN2+ disminuyó en un 51% entre las chicas de 15 a 19 años y en un 31% entre las mujeres de 20 a 24 años entre el periodo pre- y post- vacunal [3].

FIGURA 5 CAMBIOS EN LA INCIDENCIA DE LESIONES PRECANCEROSAS ENTRE LOS PERIODOS PRE- Y POST- VACUNACIÓN EN NIÑAS Y MUJERES CRIBADAS TRAS 5-9 AÑOS DE SEGUIMIENTO. Adaptado de Drolet et al. [3]



UNIDAD 1

IMPACTO DE LA VACUNACIÓN CONTRA EL VPH EN LA EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

1.3 Impacto en los cánceres relacionados con el VPH

Quince años después de la implantación de programas de vacunación contra el VPH, ya podemos apreciar su impacto sobre el cáncer de cuello uterino.

IMPACTO DE LA VACUNACIÓN CONTRA EL VPH EN EL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

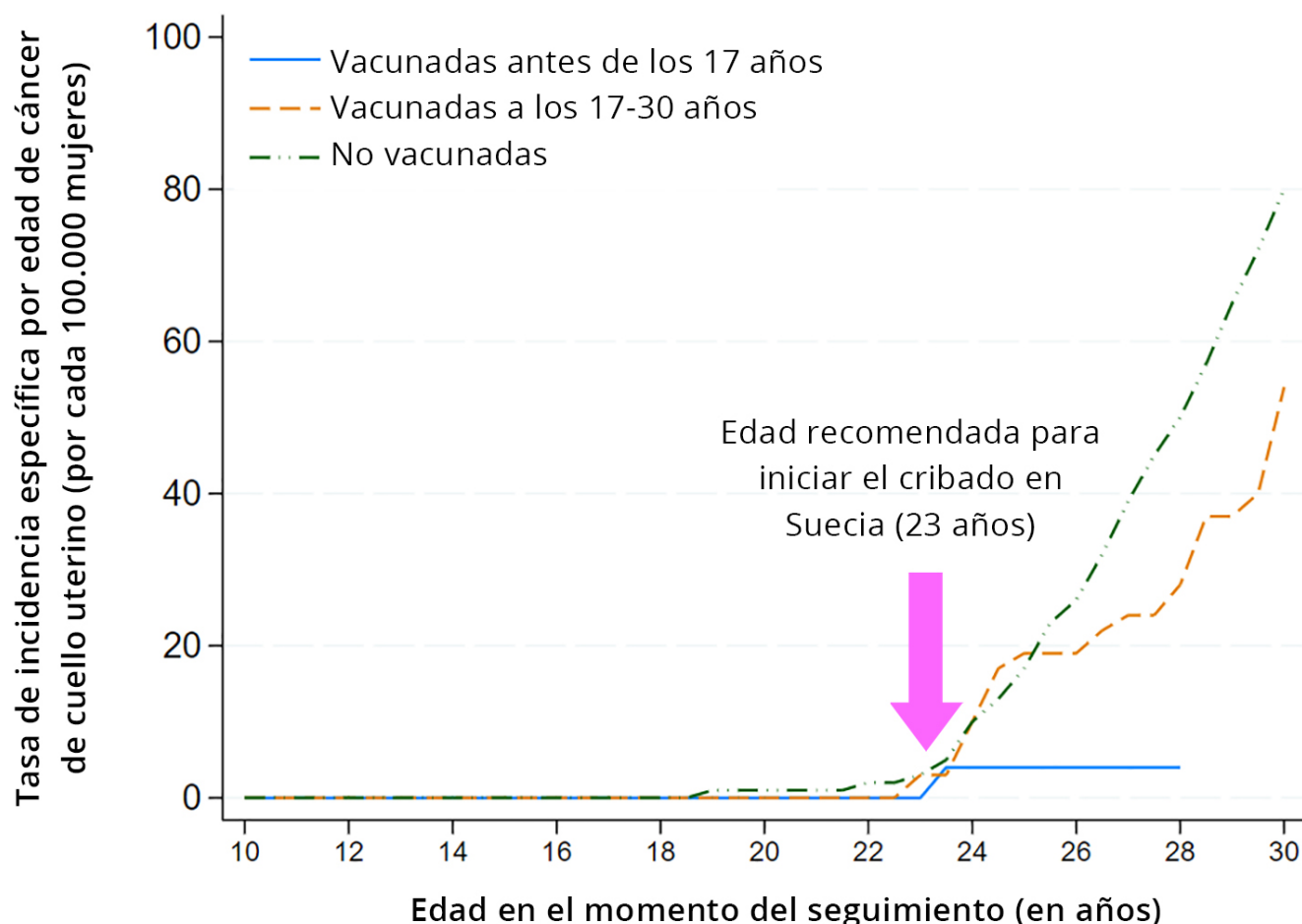
El objetivo principal de la vacunación contra el VPH es prevenir el cáncer de cuello uterino invasivo. En los últimos años se han publicado resultados que respaldan la eficacia y la efectividad de las vacunas contra el VPH en la prevención del cáncer de cuello uterino [6],[7],[8]. Las primeras pruebas de la eficacia de las vacunas bivalente y tetravalente contra el VPH se presentaron en Finlandia, a partir de un análisis intermedio de dos ensayos de vacunación que incluían información de 27.367 niñas. Durante el seguimiento (de 2007 a 2015) se detectaron 10 casos de carcinomas invasivos a priori definidos como cánceres provocados por el VPH (ocho cánceres de cuello uterino, uno orofaríngeo y uno vulvar), todos ellos entre mujeres no vacunadas [6]. Recientemente, se han publicado nuevas pruebas que respaldan la efectividad de las vacunas contra el VPH para el cáncer de cuello uterino, que incluyen datos de la vida real de Suecia y Dinamarca [7],[8].

En esta sección utilizaremos la información de Lei et al. para resumir la efectividad de la vacuna tetravalente en Suecia, a partir de los datos del registro nacional y que incluye a 1,6 millones de niñas/mujeres de entre 10 y 30 años (de 2006 a 2017) [7].

En la **FIGURA 6** se muestra que la incidencia acumulada de cáncer de cuello uterino aumentó a los 23 años entre las mujeres vacunadas y no vacunadas después del inicio del cribado. Tras más de una década de seguimiento desde la vacunación, las cohortes vacunadas presentaban un 63% menos de riesgo (tasa de incidencia: 0,37 - IC95%: 0,21-0,57) de desarrollar cáncer de cuello uterino en comparación con las mujeres no vacunadas.

El riesgo se reducía en un 88% cuando las niñas recibían la vacuna antes de los 17 años (línea azul = tasa de incidencia: 0,12 - IC95%: 0,00-0,34), mientras que el riesgo disminuía un 53% cuando la vacuna se administraba entre los 17 y los 30 años (línea naranja discontinua = tasa de Incidencia: 0,47 - IC95%: 0,27-0,75) [7], señalando la importancia de vacunar a mujeres a una edad temprana [7]. Datos publicados por Kjaer et al. en Dinamarca están alineados con los publicados en Suecia [8].

FIGURA 6 INCIDENCIA ACUMULADA DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO SEGÚN EL ESTADO DE VACUNACIÓN. Adaptado de Lei et al. [7]



IMPACTO DE LA VACUNACIÓN CONTRA EL VPH EN OTROS CÁNCERES ANOGENITALES Y CÁNCERES DE CABEZA Y CUELLO

La incidencia de otros cánceres anogenitales y cánceres de cabeza y cuello relacionados con el VPH es generalmente menor que la del cáncer de cuello uterino. Sin embargo, en las últimas cuatro décadas, un aumento de la incidencia de los cánceres de vulva, ano y cabeza y cuello se ha observado en poblaciones seleccionadas, probablemente relacionado con los cambios en el comportamiento sexual [9],[10],[11].

Algunos estudios sugieren la eficacia de la vacunación contra el VPH en estos cánceres, aunque las evidencias definitivas siguen siendo escasas. Los hallazgos incluyen lo siguiente:

- Reducción de la incidencia de lesiones vulvares precancerosas en mujeres de < 20 y 20-29 años en Dinamarca [12].
- Reducción de la prevalencia del VPH oral y anal en hombres de 18 a 29 años que tienen relaciones sexuales con hombres [13].
- Reducción del riesgo de desarrollar cáncer de orofaringe en Florida [14].

UNIDAD 1

IMPACTO DE LA VACUNACIÓN CONTRA EL VPH EN LA EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

1.4 Vacunación sin distinción de género, vacunación de múltiples cohortes de edad y protección cruzada

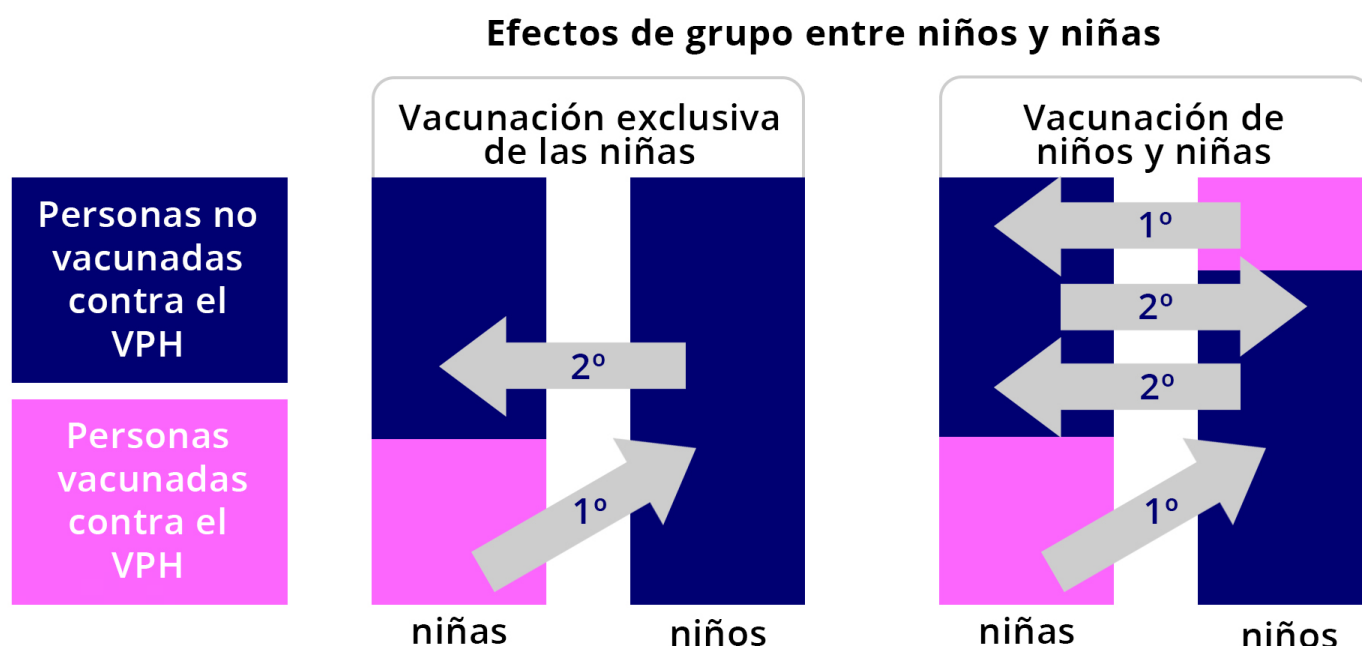
VACUNACIÓN SIN DISTINCIÓN DE GÉNERO



Se prevé que el impacto de la vacunación (impacto directo y la inmunidad de grupo) sea mayor y más rápido si también se incluye a los niños en las campañas de vacunación (sin distinción de género). En comparación con las estrategias de vacunación exclusiva de las niñas, la erradicación del VPH16/18/31 y 33 requiere una menor cobertura vacunal si se utiliza una estrategia de vacunación sin distinción de género. No obstante, debido a la escasez de vacunas contra el VPH, este objetivo sigue siendo difícil de alcanzar.

Además de la vacunación exclusiva de las niñas, en algunos países se está poniendo en marcha la vacunación sin distinción de género para proteger también a los niños contra las enfermedades relacionadas con el VPH. A escala poblacional, la erradicación del VPH16/18 con la vacunación exclusiva de las niñas pasa por la generación de inmunidad de grupo contra el VPH16/18 entre las niñas no vacunadas. Ello exige una cobertura vacunal muy alta (> 90%) que es muy difícil de conseguir incluso en los países de renta alta. La vacunación sin distinción de género no solo protege a los niños, sino que también ofrece la posibilidad de reforzar la protección por inmunidad de grupo entre las niñas (FIGURA 7) [15].

FIGURA 7 EFECTOS DE GRUPO INDUCIDOS POR LA VACUNACIÓN CONTRA EL VPH
Adaptado de Vanska et al. [15]



La figura muestra la inmunidad de grupo de primer orden de las niñas vacunadas a los niños no vacunados (estrategia de vacunación exclusiva de las niñas), y de los niños y niñas vacunados a los niños y niñas no vacunados (vacunación sin distinción de género). También muestra la inmunidad de grupo de segundo orden entre los niños y las niñas no vacunados [15].

Vanska et al. utilizando los datos derivados de un estudio aleatorizado comunitario realizado en Finlandia, modelizaron el impacto de las estrategias de vacunación exclusiva de las niñas frente a la vacunación sin distinción de género sobre la prevalencia de los tipos oncogénicos del VPH. La modelización reveló que los efectos de la inmunidad de grupo y la efectividad global de la vacuna eran mayores y más rápidos si se aplicaba una estrategia sin distinción de género. Una cobertura vacunal del 75 sin distinción de género podría erradicar el VPH-18/31/33, y con el tiempo el VPH-16, en la población adulta joven de entre 20 y 30 años. Sin embargo, para conseguir lo mismo con una estrategia de vacunación exclusiva de las niñas, este mismo umbral tendría que alcanzar el 95 de cobertura [15].

VACUNACIÓN DE MÚLTIPLES COHORTES DE EDAD

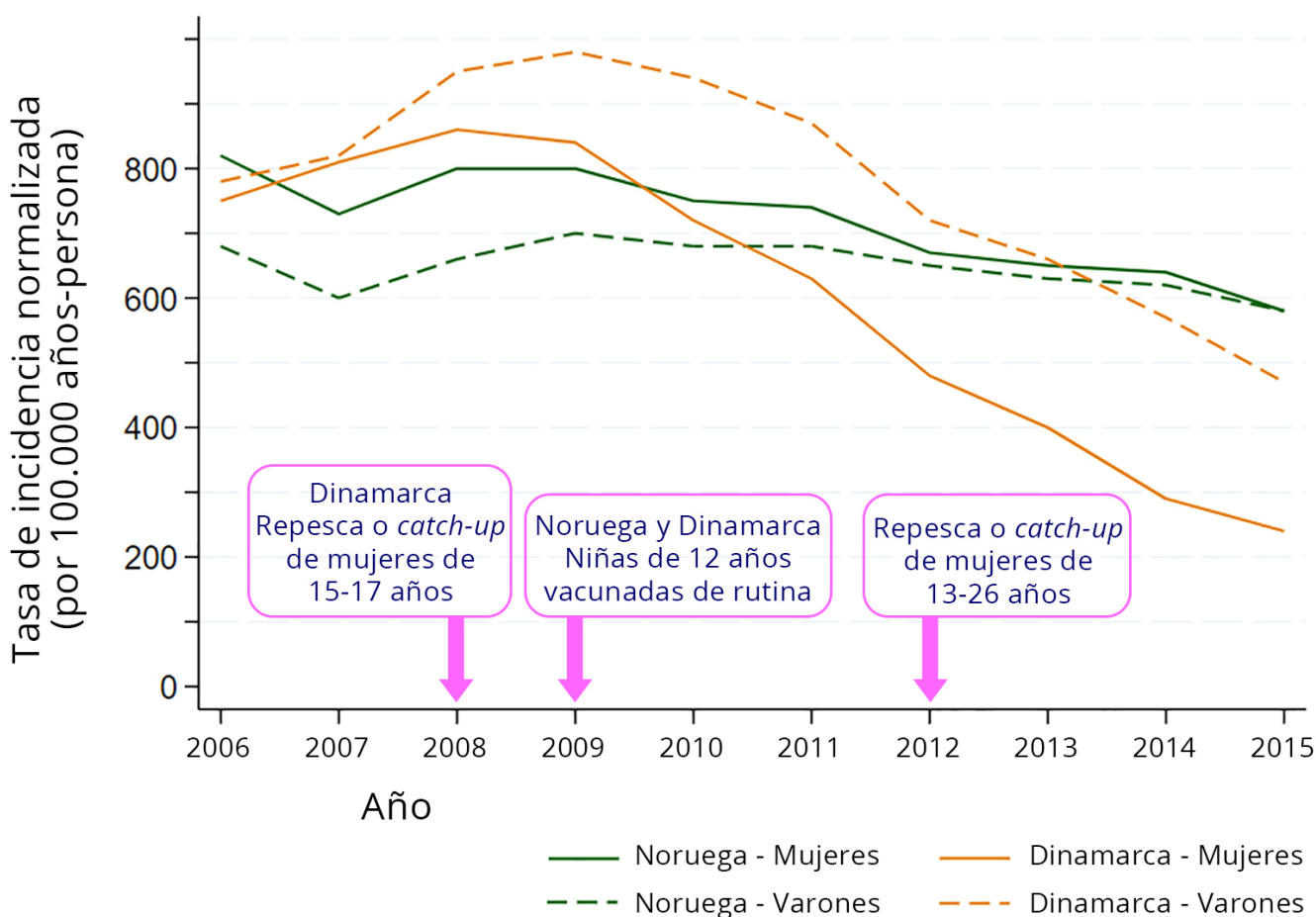


El efecto de la vacunación (impacto directo y inmunidad de grupo) es mayor y más rápido en los países que vacunan a varias cohortes de niñas y que tienen una alta cobertura de vacunación, en comparación con los países que vacunan a una sola cohorte de niñas o que tienen una baja cobertura de vacunación.

EJEMPLO

En la **FIGURA 8** se muestra el efecto de la vacunación multicohorte contra las verrugas anogenitales en Dinamarca y Noruega. Ambos países comenzaron la vacunación en 2008 y tienen una alta cobertura de vacunación. Noruega (líneas verdes) utiliza la vacunación de una sola cohorte, mientras que Dinamarca (líneas naranjas) utiliza la vacunación de varias cohortes. El efecto observado en las verrugas anogenitales en Dinamarca es significativamente mayor y más rápido en ambos sexos.

FIGURA 8 TASAS DE INCIDENCIA DE VERRUGAS GENITALES ESTANDARIZADAS POR EDAD EN NORUEGA Y DINAMARCA POR CADA 100.000 AÑOS-PERSONA ADAPTADO DE ORUMAA ET AL. [16]



PROTECCIÓN CRUZADA CONTRA LOS TIPOS DE VPH NO INCLUIDOS EN LAS VACUNAS

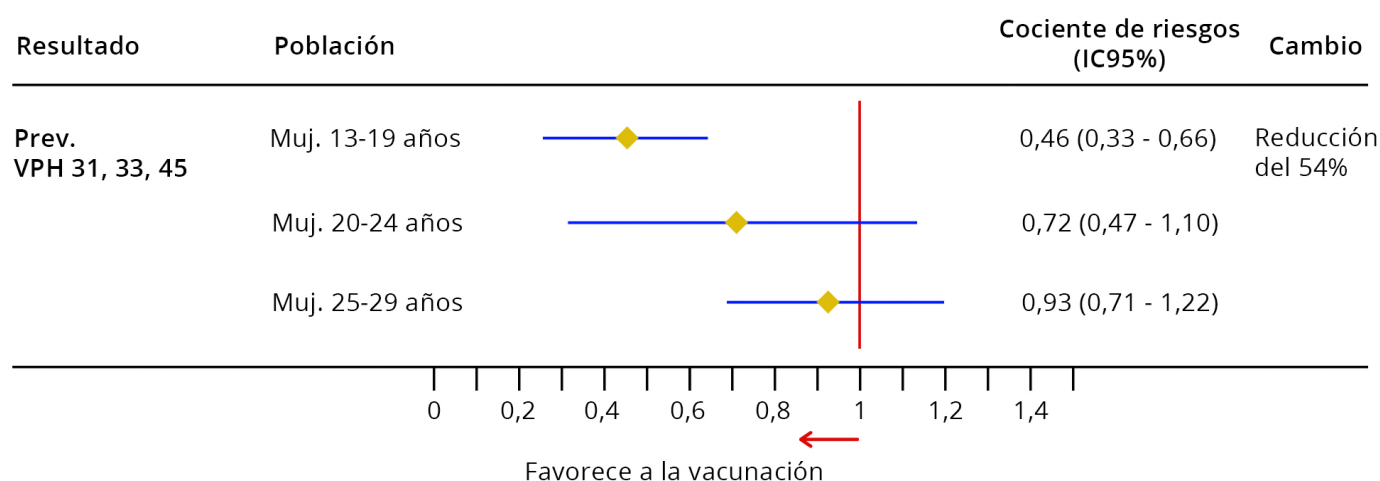
También existe evidencia sobre la inmunidad cruzada frente a los tipos no vacunales. El metanálisis de 2019 confirmó que la prevalencia combinada de las infecciones por los tipos de VPH 31, 33 y 45 disminuyó en un 54 % entre las niñas de 13 a 19 años vacunadas con la vacuna bivalente o la tetravalente (FIGURA 9). Se observaron ligeros aumentos (no significativos) en la prevalencia de los tipos de VPH de alto riesgo no incluidos en la vacuna en todos los grupos de edad. Esto podría reflejar la sustitución de tipos (aumento de la prevalencia de tipos de VPH no vacunales que ocupan el nicho ecológico creado por la reducción de las infecciones por el VPH 16 y 18) o el desenmascaramiento de VPH 16 y

18 (aumento evidente de la detección de tipos de VPH no vacunales en una población posterior a la vacunación con menos infecciones por el VPH 16 y 18, cuando éstas podrían haber enmascarado la detección de otros tipos de VPH antes de la vacunación) [3]. Esta protección cruzada puede reducir la incidencia de lesiones precancerosas causadas por tipos de VPH distintos del 16 y el 18 entre las mujeres vacunadas que deben someterse a un cribado.



No obstante, esta respuesta de anticuerpos con protección cruzada no es comparable a la respuesta específica provocada por los tipos de VPH incluidos en las vacunas o vacunales. Además, los datos sobre la duración de la respuesta más allá de los dos años son todavía limitados. Una revisión sistemática de las respuestas inmunitarias de anticuerpos neutralizantes frente a los tipos de VPH de alto riesgo no vacunales inducidos por las vacunas bivalente y tetravalente pone de manifiesto que la respuesta de anticuerpos con protección cruzada frente a los tipos de VPH no vacunales varía considerablemente y se detecta con mayor frecuencia para el VPH 31 en los seis meses siguientes a la tercera dosis [17].

FIGURA 9 CAMBIOS EN LA PREVALENCIA DE LAS INFECCIONES NO RELACIONADAS CON LA VACUNA DEL VPH ENTRE LOS PERIODOS PRE-Y POST- VACUNACIÓN TRAS 5-8 AÑOS DE SEGUIMIENTO. Adaptado de [3]



¿LO SABÍAS?

Se está debatiendo el posible efecto protector de la vacuna bivalente (solo VPH 16 y 18) contra las verrugas anogenitales (el 90 % de las verrugas genitales están relacionadas con VPH 6 y 11). Los Países Bajos han observado una menor incidencia de verrugas anogenitales entre las mujeres vacunadas con la vacuna bivalente en comparación con las no vacunadas, especialmente cuando la vacunación se produce en la adolescencia temprana [18]. Sin embargo, en otros estudios no se ha identificado una disminución de estas verrugas anogenitales.

IDEA CLAVE

POPULATION-LEVEL IMPACT OF HPV VACCINATION PROGRAMMES: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. DROLET ET AL. [3]

Datos de 60 millones de personas (40 estudios en 14 países de renta alta que utilizan vacunas bivalentes o tetravalentes en sus programas de vacunación).

Efecto directo después de 5-8 años de vacunación:

La prevalencia de VPH 16 y 18 disminuyó en un 83 % entre las chicas de 13 a 19 años y en un 66 % entre las mujeres de 20 a 24 años, en comparación con el periodo anterior a la vacunación.

Las verrugas anogenitales disminuyeron en un 67 % entre las niñas de 13-19 años y el 54% en mujeres de 20-24 años de edad, en comparación con el periodo previo a la vacunación.

El precáncer de cuello uterino (CIN2+) disminuyó en un 31 % entre las mujeres de 20 a 24 años sometidas a pruebas de cribado de cáncer de cuello uterino, en comparación con el periodo anterior a la vacunación.

Efectos de inmunidad de grupo: las verrugas anogenitales disminuyeron entre las mujeres de edad avanzada y entre los niños y hombres de los países que solo vacunaron a niñas y mujeres.

Efecto directo y efectos de grupo mayores y más rápidos en los países con vacunación de múltiples cohortes de edad y alta cobertura de vacunación, en comparación con los países con vacunación de una sola cohorte de edad o baja cobertura de vacunación.

HPV VACCINATION AND THE RISK OF INVASIVE CERVICAL CANCER. LEI ET AL. [7]

Datos de una cohorte de 1,6 millones de niñas y mujeres suecas de 10 a 30 años vacunadas con la vacuna tetravalente (seguimiento durante 2006-2017).

Efecto directo:

La incidencia del cáncer de cuello uterino disminuyó en un 63 % entre las niñas y mujeres de 10 a 30 años vacunadas con la vacuna tetravalente en comparación con las no vacunadas.

La reducción fue mayor entre las mujeres vacunadas a una edad más temprana. La incidencia del cáncer de cuello uterino disminuyó en un 88% entre las niñas vacunadas antes de los 17 años y en un 53% entre las vacunadas a los 17-30 años, en comparación con las no vacunadas.

VACCINATION WITH MODERATE COVERAGE ERADICATES ONCOGENIC HUMAN PAPILLOMAVIRUSES IF A GENDER-NEUTRAL STRATEGY IS APPLIED. VANSKA ET AL. [15]

Modelo para evaluar el impacto de las estrategias de vacunación exclusiva de las niñas frente a las estrategias de vacunación sin distinción de género sobre la prevalencia de los tipos de VPH oncogénicos, utilizando datos derivados de un estudio aleatorizado comunitario realizado en Finlandia.

Se predijo que la inmunidad de grupo y la efectividad global de la vacuna serían mayores y más rápidos si se aplica una estrategia sin distinción de género. Una cobertura vacunal del 75% sin distinción de género podría erradicar el VPH 18, 31 y 33, y con el tiempo el VPH 16, de la población adulta joven entre 20 y 30 años. Sin embargo, para conseguir lo mismo con una estrategia de vacunación exclusiva de las niñas, este mismo umbral tendría que alcanzar el 95% de cobertura.



Aunque estos datos confirman el impacto de la vacuna contra el VPH a nivel poblacional, el impacto variará en función de las características específicas de cada país (como la población objetivo y la cobertura de los programas de vacunación contra el VPH, así como las actividades de cribado), el comportamiento sexual (como la edad media de inicio de la actividad sexual), la prevalencia de la infección por VPH o los cofactores de la enfermedad (como la prevalencia del VIH), entre otros.

UNIDAD 2

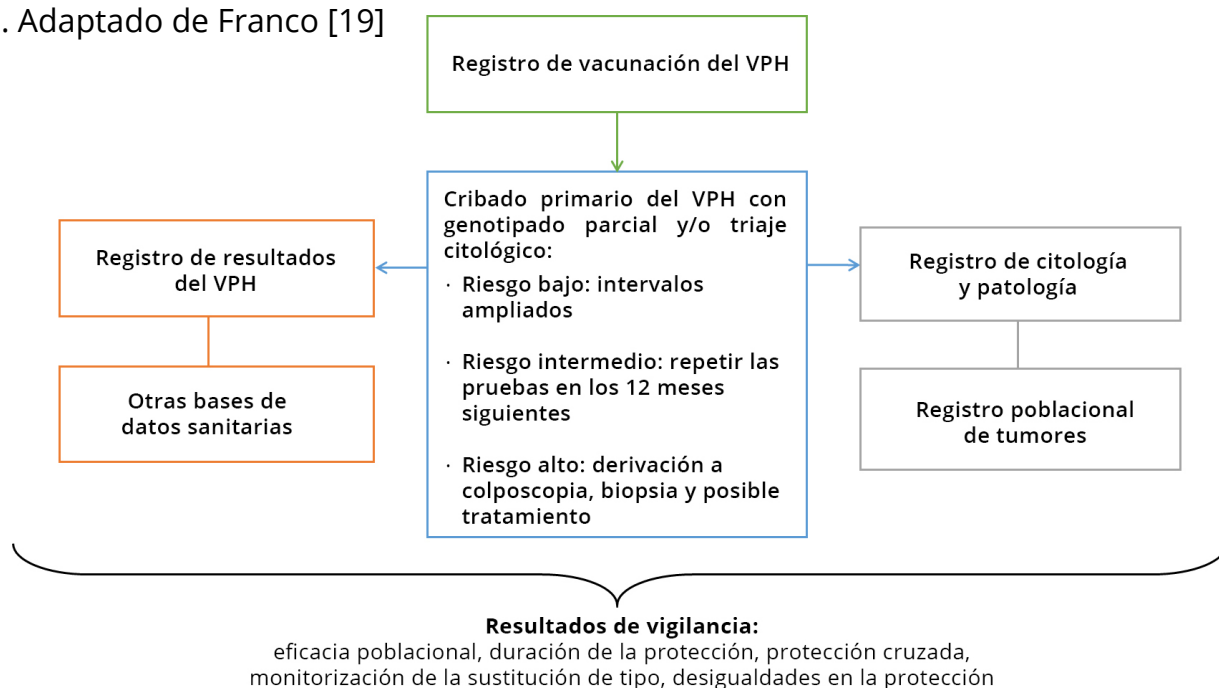
CRIBADO SISTEMÁTICO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN LA ERA DE LA VACUNACIÓN

2.1 Integración de las estrategias de prevención primaria y secundaria del cáncer de cuello uterino

La vacunación contra el VPH y el cribado de cuello uterino deben integrarse en un programa global. Esto permitirá conocer el estado de vacunación del paciente antes del cribado y controlar así la efectividad de los programas de vacunación.

La **FIGURA 10** refleja el modo en que podría construirse un sistema de vigilancia después de la vacunación contra el VPH. El componente central sería un algoritmo genérico de cribado del cáncer de cuello uterino que recupera información de un registro de vacunación contra el VPH. Los resultados de las pruebas de cribado y los diagnósticos se incorporarían a un registro de citología y patología o a un registro poblacional de tumores, si procede, así como a un registro que recoja datos de los resultados del VPH y de otras bases de datos sanitarias.

FIGURA 10 SISTEMA DE SEGUIMIENTO POSTERIOR A LA VACUNACIÓN CONTRA EL VPH QUE INTEGRA LA VACUNACIÓN CONTRA EL VPH Y EL CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO. Adaptado de Franco [19]



La unión o vinculación de todos estos componentes puede ser compleja. El control epidemiológico eficaz puede llevarse a cabo solo con un subconjunto de estos componentes, aunque la vinculación entre la vacunación y el cribado es esencial.

A parte de la integración, el cribado de cáncer de cuello uterino debe cambiar en la era de la vacunación contra el VPH, debido a los siguientes motivos [7],[20]:

En las mujeres ya infectadas con un tipo de VPH oncogénico, la vacuna no las protege contra ese tipo.

No todas las mujeres reciben la vacuna.

Las vacunas actuales contra el VPH protegen contra la mayoría de tipos de VPH que causan cáncer de cuello uterino, pero no contra todos ellos.

Se estima que alrededor de un 90% de los casos de cáncer de cérvix se pueden prevenir mediante vacunación. Por tanto, la vacunación no comporta inmunidad total.

A pesar de no haber evidencia de que la eficacia disminuye con el tiempo, las vacunas contra el VPH son relativamente nuevas y no hay datos sobre si las mujeres vacunadas a edades tempranas todavía estarán protegidas contra la infección 15-25 años más tarde.

¿LO SABÍAS?

Se ha demostrado que todas las vacunas alcanzan índices de seroconversión cercanos al 100% e inducen títulos de anticuerpos mucho más elevados y con una protección más prolongada que los conseguidos tras la infección natural. No hay pruebas que demuestren que la eficacia disminuye (hasta la fecha se ha demostrado una protección de 10 años desde el inicio de los estudios) y la presencia de memoria inmunológica gracias a estas vacunas sugiere que la protección inmunológica conferida puede ser para toda la vida [21].

Con una alta cobertura de vacunación en todas las cohortes de edad, protección cruzada e inmunidad de grupo, la transmisión del VPH se mantendrá al mínimo y, en consecuencia, reducirá el valor predictivo positivo (VPP) incluso de las pruebas moleculares del VPH más precisas. Por lo tanto, en un futuro previsible y solo para entornos que garanticen una cobertura ideal, es probable que sea necesario detener el cribado del cáncer de cuello uterino en la población vacunada, ya que el daño causado por el sobrediagnóstico y el sobretratamiento podría superar los beneficios del cribado.

Por último, aunque se recomiendan protocolos diferenciados basados en el historial de vacunación, ningún país (aparte de Italia) ni organización ha aplicado políticas de cribado diferenciadas que tengan en cuenta el estado de vacunación.

Italia fue el primer país en considerar el cambio de protocolos de cribado de las niñas vacunadas. Durante una conferencia de consenso en 2015 sobre el cribado del cáncer de cuello uterino en mujeres vacunadas contra el VPH, los expertos enfatizaron la necesidad de vincular registros de vacunación y registros de cribado (TABLA 1). También se sugirió que el cribado a medida podría ser sustituido en algún momento por protocolos de cribado uniformes, una vez que la cobertura de la vacunación contra el VPH haya alcanzado niveles tales que las infecciones por el VPH 16/18 (tipos incluidos en las vacunas utilizadas actualmente) puedan considerarse insignificantes [22].

Estas recomendaciones todavía no han sido implementadas.

TABLA 1 RECOMENDACIONES PROPUESTAS POR EL COMITÉ CIENTÍFICO TÉCNICO EN LA CONFERENCIA DE CONSENSO DE 2015 SOBRE EL CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN MUJERES VACUNADAS CONTRA EL VPH, CELEBRADA EN ITALIA. [22]

Propuesta del comité técnico científico aprobada e integrada por el jurado. Recomendaciones de implementación:

a	Relación entre registros de vacunación y registros de cribado. La informatización de los registros de vacunación y la creación de archivos a nivel regional y nacional conectados recíprocamente y con otras bases de datos está entre los objetivos del Plan Nacional de Prevención 2014-2018 (Objetivo 9.6). La vinculación debería tener lugar al menos a nivel regional, ya que las niñas podrían tener que desplazarse y, por lo tanto, cambiar de administración sanitaria local, desde el lugar en el que se realiza la vacunación a los 12 años hasta el lugar en el que se realiza la primera convocatoria para el cribado a los 25 o 30 años.
b	Definición de un conjunto mínimo de información que los registros de vacunación deben poner a disposición de los programas de cribado.
c	Definición cronológica de los puntos a) y b).
d	Introducción del registro de CIN2 + en los registros de cáncer y enlace entre los registros de vacunación y los registros de cáncer; el jurado recomienda mejorar el registro de cáncer mediante el registro de datos diagnóstico-terapéuticos.
e	Análisis de la participación, derivación a colposcopia y tasa de detección de CIN de alto grado y cáncer de cuello uterino invasivo en programas de cribado para mujeres vacunadas y no vacunadas.
f	Inclusión en los archivos de cribado (hasta la integración del registro de vacunación) de los siguientes datos comunicados por las mujeres: <ul style="list-style-type: none">• vacunación contra el VPH realizada (sí/no);• número de dosis;• tipo de vacuna;• fecha de vacunación para cada dosis.

UNIDAD 2

CRIBADO SISTEMÁTICO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN LA ERA DE LA VACUNACIÓN

2.2 Impacto de la vacunación contra el VPH en las pruebas de cribado del cáncer de cuello uterino

El efecto observado de la vacunación contra el VPH en la incidencia de cáncer de cuello uterino (para más información, véase la Unidad 6.1) sugiere que los programas de cribado deben ser revisados y readaptados en las mujeres vacunadas, en relación a:

- | Las pruebas de cribado.
- | La edad de inicio y frecuencia del cribado.
- | El triaje y manejo de las lesiones.

PRUEBAS DE CRIBADO

La vacunación contra el VPH repercutirá en el VPP, la sensibilidad y la especificidad de la citología del cuello uterino para detectar lesiones precancerosas (para más información sobre la relación entre la prevalencia y los parámetros de pruebas diagnósticas, véase el **MÓDULO 1**).

Los datos reales de los países en los que la vacunación se introdujo hace varios años, y que cuentan con registros de datos de alta calidad, como Australia [23], Escocia [24] y Suecia [25] han mostrado un rendimiento reducido tanto para la citología convencional como para la de base líquida.

EJEMPLO

Lei et al. encontraron que el VPP de la citología para CIN2+ disminuyó entre las mujeres vacunadas, especialmente entre las niñas vacunadas a edades más tempranas. El VPP de la citología de alto grado para CIN2+ fue del 69,9% (IC95%: 67,9-71,9), 64,9% (IC95%: 59,8-69,8) y 57,4% (IC95%: 50,9-63,7) entre las mujeres no vacunadas, las vacunadas a los 17-22 años y las vacunadas antes de los 17 años, respectivamente. Estos valores de VPP representan una reducción del VPP del 8% (IC 95%: 0-15%) y del 17% (IC95%: 7-26%) en los respectivos grupos vacunados tras el ajuste por cohorte de nacimiento [25].

Está previsto que la reducción de la prevalencia de las lesiones de cuello uterino debida a la vacunación contra el VPH también afecte al rendimiento de las pruebas del VPH [26]. Además, la disminución de la prevalencia de la infección por el VPH 16 y/o 18 entre las mujeres vacunadas ha dado lugar a un aumento de la proporción relativa de infecciones por el VPH no 16/18 que tienen un menor riesgo de progresión (falsos positivos).

En cuanto al efecto de la prevalencia de la enfermedad en el rendimiento de la prueba del VPH, Franco et al. [27] han estimado que se producirá un rápido aumento de las tasas de falsos positivos tras alcanzar un umbral crítico del 0,2% en la prevalencia de las lesiones precursoras de cuello uterino. Para más información, véase también Giogi-Rossi et al. [28].

En general, habrá una menor prevalencia de infecciones por VPH de alto riesgo en las mujeres vacunadas, y la detección de éstas diferirá en función de los tipos de VPH que puedan detectarse mediante los ensayos clínicamente validados. Surgirán debido al desenmascaramiento de otros tipos de VPH y/o a la dominancia de otros tipos de VPH de alto riesgo, y es probable que representen infecciones por tipos de VPH que probablemente no progresen (falsos positivos). Esto afectará a los programas de cribado basados tanto en la detección del VPH como los basados en la citología.

A pesar de ello, la mayor sensibilidad de la prueba del VPH hace que siga siendo la prueba principal de elección para el cribado del cáncer de cuello uterino en las mujeres vacunadas, con lo que las pruebas con alta especificidad se reservan para el triaje de las mujeres positivas al VPH. Además, en un futuro, la prueba del VPH con genotipado parcial podría tratarse de un enfoque alternativo de cribado primario para identificar a las mujeres con mayor riesgo, independientemente de su estado de vacunación [25].

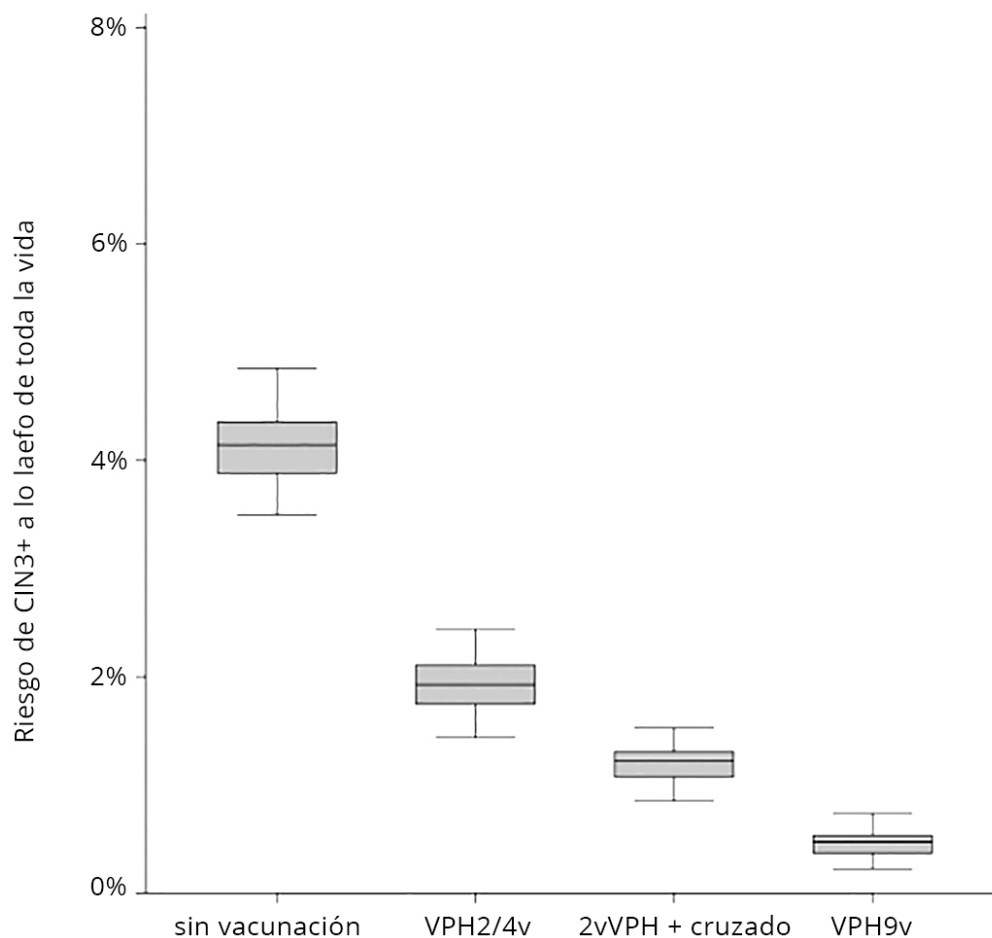
EDAD DE INICIO Y FRECUENCIA DEL CRIBADO

La evaluación del riesgo de CIN3+ a lo largo de la vida es importante a la hora de evaluar las necesidades de cribado posteriores en las mujeres vacunadas en cuanto a la edad de inicio y la frecuencia del cribado.

Utilizando los datos de 44.102 mujeres holandesas que recibieron su invitación al cribado rutinario, Inturrisi et al. estimaron que la vacunación conducirá a un fuerte descenso del riesgo de CIN3+ a lo largo de la vida, quedando un riesgo absoluto muy bajo especialmente si la protección es de por vida y más allá de los genotipos 16 y 18 (protección cruzada). La **FIGURA 11** muestra que sin vacunación el riesgo estimado de CIN3+ a lo largo de toda

la vida en mujeres negativas al VPH, sometidas a cribado primario cada 5 entre los 30 y los 60 años de edad, es del 4,1%. El riesgo a lo largo de la vida disminuirá al 1,9% con la vacunación bivalente/tetravalente, sin protección cruzada, y al 1,2% (0,9-1,5) con la vacunación bivalente, con protección cruzada. Por último, bajo la vacunación nonavalente, el riesgo de CIN3+ a lo largo de toda la vida será del 0,5% [29]. Estas reducciones en el riesgo de CIN3+ señalan una reducción en las necesidades de cribado posteriores de las mujeres vacunadas.

FIGURA 11 EFECTO DE LA VACUNACIÓN SOBRE EL RIESGO DE CIN3+ A LO LARGO DE TODA LA VIDA. INTURRISI ET AL. [29]



La mayoría de los datos que respaldan un cribado menos intensivo se basan en la elaboración de modelos. En varios estudios [30],[31],[32],[33],[34] se han evaluado la edad de inicio adecuada para el cribado del VPH (¿puede empezar más tarde?) y el intervalo de cribado adecuado (¿puede hacerse con menor frecuencia?) en las cohortes vacunadas. Los datos del modelo sugieren que se necesitan reducir las intervenciones para que el cribado del cáncer de cuello uterino en mujeres vacunadas contra el VPH siga siendo coste-efectivo.

Todavía no existe un consenso entre los profesionales, pero los programas de VPH tendrán que empezar a una edad más avanzada, por ejemplo, a los 25 o 30 años para las vacunas bivalentes o tetravalentes, y a los 35 años para la vacuna nonavalente. Además, el intervalo entre las visitas de cribado podría ampliarse a ≥ 10 años (de dos a cinco cribados durante toda una vida) [35].

EJEMPLO

Un ensayo aleatorizado de mujeres finlandesas vacunadas contra el VPH16/18 a los 13-15 años explora la seguridad de un cribado menos frecuente del cáncer de cuello uterino en cohortes vacunadas. Las participantes fueron aleatorizadas para someterse a un cribado una vez a los 28 años o cada tres años a los 22/25/28 años. Los análisis provisionales de seguridad realizados a la edad de 25 años mostraron una incidencia baja similar de CIN3 (0,4%) en las mujeres sometidas a cribado frecuente y en un grupo de seguridad de niñas vacunadas a la edad de 18 años, lo que sugiere que el cribado menos frecuente no compromete la seguridad en las cohortes vacunadas contra el VPH [36]. Los datos sobre la comparación de incidencia de enfermedad a los 28 años para ambos grupos de intervención estarán disponibles durante los próximos años.

Todavía no hay suficientes datos empíricos para emitir recomendaciones consensuadas entre países. Sin embargo, la adaptación de las recomendaciones de cribado es cada vez mas importante debido a la mayor reducción del riesgo de CIN3+ a lo largo de la vida por la vacunas nonavalente y la vacuna bivalente con su protección cruzada.

TRIAJE Y TRATAMIENTO DE LAS LESIONES: BALANCE ENTRE BENEFICIOS Y RIESGOS

La prevalencia de enfermedad significativa detectada mediante colposcopia en las mujeres vacunadas se reducirá, lo que significa que el número de mujeres que necesitarán ser derivadas para poder detectar un caso de CIN2+ aumentará significativamente [24]. Las recomendaciones sobre el triaje (es decir, qué subgrupo debe ser remitido a colposcopia) de las mujeres positivas para VPH tendrán que cambiar para las mujeres vacunadas con el fin de equilibrar mejor los beneficios con los daños y garantizar que las mujeres jóvenes con infecciones activas destinadas a remitir de forma natural no sean derivadas a colposcopia y tratadas innecesariamente. Las opciones de triaje disponibles se detallan en el **MÓDULO 5**.

Es poco probable que las anomalías citológicas de bajo grado entre las mujeres vacunadas menores de 18 años que comienzan el cribado necesiten una colposcopia inmediata. Dado su menor riesgo, principalmente debido a la menor presencia de VPH16 y VPH18, el enfoque racional puede ser esperar a que haya constancia de anomalías citológicas persistentes (como indicador de la infección persistente por el VPH, que es la causa necesaria del cáncer de cuello uterino y está fuertemente asociada a CIN2+ y CIN3+) antes de derivar a estas mujeres jóvenes a la colposcopia [37].

En consecuencia, la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) ha publicado la cuarta guía para el manejo de resultados anormales del cribado del cáncer de cuello uterino basado en el riesgo, la cual se basa en el principio de " Mismo nivel de riesgo, mismo manejo clínico " que garantiza que se aplica el mismo tratamiento clínico para el mismo nivel de riesgo de enfermedad [38].

En lugar de considerar los resultados de las pruebas de cribado de forma aislada, las nuevas directrices utilizan los resultados actuales y previos junto con otros factores como la edad y los antecedentes de cribado para estimar el riesgo inmediato y el riesgo a cinco años de CIN3+.



En un futuro próximo, podrían estimarse riesgos inmediatos y futuros más personalizados en función de otros factores de riesgo, como el estado de vacunación y la mejora de la precisión de las pruebas del VPH, o de factores asociados a la progresión de la enfermedad, como el consumo de tabaco. Basándose en el principio de "Mismo nivel de riesgo, mismo manejo clínico", los nuevos riesgos estimados solo se aplicarían al manejo clínico del riesgo.

Para más información sobre el cribado basado en riesgo, consultar el **MÓDULO 4**.

No existen recomendaciones consensuadas para el tratamiento de las anomalías del cribado del cáncer de cuello uterino en las mujeres vacunadas contra el VPH.

RESUMEN

Desde la introducción de vacunas contra el VPH en 2006, se han recopilado datos científicos sobre el impacto de los programas de vacunación contra el VPH en la reducción de la infección persistente, las lesiones de cuello uterino precancerosas y las verrugas anogenitales.

Los programas de vacunación contra el VPH tienen un efecto directo en las cohortes vacunadas y pueden tener un efecto indirecto en las cohortes no vacunadas si se alcanza una cobertura elevada.

El efecto es mayor y más rápido en los países con vacunación de múltiples cohortes de edad y alta cobertura de vacunación.

Recientemente se ha demostrado la eficacia de la vacuna contra el VPH para reducir el riesgo de cáncer de cuello uterino en las cohortes vacunadas.

Se prevé que el impacto de la vacunación (impacto directo y efecto de inmunidad de grupo) será mayor y más rápido si los niños también se incluyen en las campañas de vacunación (vacunación sin distinción de género).

La citología será menos eficaz en una población vacunada contra el VPH (disminución del VPP, la sensibilidad y la especificidad). La implementación de la prueba del VPH como prueba primaria de cribado del cáncer de cuello uterino ya no se pone en duda. El cribado primario del VPH con genotipado parcial podría ser un método de cribado alternativo para las cohortes vacunadas contra el VPH.

Teniendo en cuenta la creciente influencia de la vacunación en el rendimiento de las pruebas primarias del VPH, es necesario validar los nuevos ensayos de detección del VPH. Para que siga siendo coste-efectivo, el cribado del cáncer de cuello uterino para las mujeres vacunadas contra el VPH debería desintensificarse. Las mujeres vacunadas contra el VPH podrían beneficiarse con un número reducido de pruebas de cribado (de 2 a 5 pruebas a lo largo de la vida), así como comenzando el cribado a una edad más avanzada (25 o 30 años para las vacunas bivalentes o tetravalentes, y 35 años para la vacuna nonavalente).

También habrá que flexibilizar las recomendaciones de manejo clínico de las lesiones para equilibrar de forma óptima los beneficios y riesgos. Una estrategia de "Mismo nivel de riesgo, mismo manejo clínico " podría servir de base para estas nuevas recomendaciones.

Un sistema de seguimiento posterior a la vacunación contra el VPH puede ayudar a integrar las estrategias de prevención primaria y secundaria del cáncer de cuello uterino. Es necesario un vínculo eficiente entre los registros para una implementación efectiva.

BIBLIOGRAFÍA

- 01.** Halloran ME, Struchiner CJ, Longini IM. Study designs for evaluating different efficacy and effectiveness aspects of vaccines. *Am J Epidemiol* 1997;146:789–803.
- 02.** Baussano I, Tshomo U, Tenet V, Heideman DAM, Wangden T, Franceschi S, et al. Prevalence of Human Papillomavirus and Estimation of Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness in Thimphu, Bhutan, in 2011-2012 and 2018 : A Cross-sectional Study. *Annals of Internal Medicine* 2020;
- 03.** Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M, HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2019;394:497–509.
- 04.** Lehtinen M, Luostarinen T, Vänskä S, Söderlund-Strand A, Eriksson T, Natunen K, et al. Gender-neutral vaccination provides improved control of human papillomavirus types 18/31/33/35 through herd immunity: Results of a community randomized trial (III). *Int J Cancer* 2018;143:2299–310.
- 05.** Lehtinen M, Söderlund-Strand A, Vänskä S, Luostarinen T, Eriksson T, Natunen K, et al. Impact of gender-neutral or girls-only vaccination against human papillomavirus-Results of a community-randomized clinical trial (I). *Int J Cancer* 2018;142:949–58.
- 06.** Luostarinen T, Apter D, Dillner J, Eriksson T, Harjula K, Natunen K, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int. J. Cancer* 2018;142:2186–7.
- 07.** Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2020;383:1340–8.
- 08.** Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, Baandrup L. Real-world Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021;
- 09.** Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Arbyn M. Geographic and temporal variations in the incidence of vulvar and vaginal cancers. *Int. J. Cancer* 2020;
- 10.** Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Bray F, Jemal A. International trends in anal cancer incidence rates. *Int J Epidemiol* 2017;46:924–38.
- 11.** Kreimer AR, Chaturvedi AK, Alemany L, Anantharaman D, Bray F, Carrington M, et al. Summary from an international cancer seminar focused on human papillomavirus (HPV)-positive oropharynx cancer, convened by scientists at IARC and NCI. *Oral Oncology* 2020;108:104736.
- 12.** Rasmussen CL, Thomsen LT, Aalborg GL, Kjaer SK. Incidence of vulvar high-grade precancerous lesions and cancer in Denmark before and after introduction of HPV vaccination. *Gynecol. Oncol.* 2020;157:664–70.
- 13.** Meites E, Winer RL, Newcomb ME, Gorbach PM, Querec TD, Rudd J, et al. Vaccine effectiveness on DNA prevalence of human papillomavirus infection in anal and oral specimens from men who have sex with men- United States, 2016-2018. *The Journal of Infectious Diseases* 2020;
- 14.** Katz J. The impact of HPV vaccination on the prevalence of oropharyngeal cancer (OPC)

in a hospital-based population: A cross-sectional study of patient's registry. *J Oral Pathol Med* 2020;

15. Vänskä S, Luostarinen T, Baussano I, Apter D, Eriksson T, Natunen K, et al. Vaccination With Moderate Coverage Eradicates Oncogenic Human Papillomaviruses If a Gender-Neutral Strategy Is Applied. *J Infect Dis* 2020;222:948–56.
16. Orumaa M, Kjaer SK, Dehlendorff C, Munk C, Olsen AO, Hansen BT, et al. The impact of HPV multi-cohort vaccination: Real-world evidence of faster control of HPV-related morbidity. *Vaccine* 2020;38:1345–51.
17. Stanley M, Joura E, Yen GP, Kothari S, Luxembourg A, Saah A, et al. Systematic literature review of neutralizing antibody immune responses to non-vaccine targeted high-risk HPV types induced by the bivalent and the quadrivalent vaccines. *Vaccine* 2021;39:2214–23.
18. Woestenberg PJ, Guevara Morel AE, Bogaards JA, Hooiveld M, van 't Klooster TMS, Hoebe CJPA, et al. Partial protective effect of bivalent HPV16/18 vaccination against anogenital warts in a large cohort of Dutch primary care patients. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020;
19. Challenges in the HPV Screening Landscape, Triage of Screening Positive Samples, and Screening in the Era of Vaccination | HPV Prevention and Control Board | University of Antwerp [Internet]. [cited 2021 May 13]; Disponible aquí
20. Kyrgiou M, Arbyn M, Bergeron C, Bosch FX, Dillner J, Jit M, et al. Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC). *Br J Cancer* 2020;123:510–7.
21. WHO position paper 2017 [Internet]. [cited 2021 May 13]; Disponible aquí
22. Giorgi Rossi P, Carozzi F, Federici A, Ronco G, Zappa M, Franceschi S, et al. Cervical cancer screening in women vaccinated against human papillomavirus infection: Recommendations from a consensus conference. *Prev Med* 2017;98:21–30.
23. Sultana F, Winch K, Saville M, Brotherton JML. Is the positive predictive value of high-grade cytology in predicting high-grade cervical disease falling due to HPV vaccination? *Int J Cancer* 2019;144:2964–71.
24. Palmer TJ, McFadden M, Pollock KGJ, Kavanagh K, Cuschieri K, Cruickshank M, et al. HPV immunisation and cervical screening-confirmation of changed performance of cytology as a screening test in immunised women: a retrospective population-based cohort study. *Br. J. Cancer* 2016;114:582–9.
25. Lei J, Ploner A, Lehtinen M, Sparén P, Dillner J, Elfström KM. Impact of HPV vaccination on cervical screening performance: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2020;123:155–60.
26. El-Zein M, Richardson L, Franco EL. Cervical cancer screening of HPV vaccinated populations: Cytology, molecular testing, both or none. *J Clin Virol* 2016;76 Suppl 1:S62–8.
27. Franco EL. Screening of HPV vaccinated women [Internet]. HPW: The newsletter on HPV2017 [cited 2021 Mar 26]; Disponible aquí
28. Giorgi-Rossi P, Franceschi S, Ronco G. HPV prevalence and accuracy of HPV testing to detect high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2012;130:1387–94.
29. Inturrisi F, Lissenberg-Witte BI, Veldhuijzen NJ, Bogaards JA, Ronco G, Meijer CJLM, et al. Estimating the direct effect of human papillomavirus vaccination on the lifetime risk of screen-detected cervical precancer. *Int. J. Cancer* 2020;
30. Simms KT, Smith MA, Lew J-B, Kitchener HC, Castle PE, Canfell K. Will cervical screening remain cost-effective in women offered the next generation nonavalent HPV vaccine? Results for four developed countries. *Int J Cancer* 2016;139:2771–80.
31. Habbema D, Weinmann S, Arbyn M, Kamineni A, Williams AE, M C M de Kok I, et al. Harms of cervical cancer screening in the United States and the Netherlands. *Int J*

Cancer 2017;140:1215–22.

32. Kim JJ, Burger EA, Sy S, Campos NG. Optimal Cervical Cancer Screening in Women Vaccinated Against Human Papillomavirus. *J Natl Cancer Inst* 2017;109.
33. Landy R, Windridge P, Gillman MS, Sasieni PD. What cervical screening is appropriate for women who have been vaccinated against high risk HPV? A simulation study. *Int J Cancer* 2018;142:709–18.
34. Pedersen K, Burger EA, Nygård M, Kristiansen IS, Kim JJ. Adapting cervical cancer screening for women vaccinated against human papillomavirus infections: The value of stratifying guidelines. *Eur J Cancer* 2018;91:68–75.
35. Baussano I. HPV-16 Infection and Cervical Cancer : A dynamic model [Internet]. 2010 [cited 2021 May 13]; Disponible aquí
36. Louvanto K, Eriksson T, Gray P, Apter D, Baussano I, Bly A, et al. Baseline findings and safety of infrequent vs. frequent screening of human papillomavirus vaccinated women. *Int J Cancer* 2020;147:440–7.
37. Castle PE, Xie X, Xue X, Poitras NE, Lorey TS, Kinney WK, et al. Impact of human papillomavirus vaccination on the clinical meaning of cervical screening results. *Prev Med* 2019;118:44–50.