

자궁경부암 예방 백신의 효과와 공중보건학적 의의

서 경 · 오진경¹ · 신해림²

연세대학교 의과대학 산부인과학교실, 국립암센터 국가암관리사업단¹, 국제암연구소²

= Abstract =

Efficacy of Human Papillomavirus Vaccines as an Anticancer Vaccine

Kyung Seo · Jin-Kyoung Oh¹ · Hai-Rim Shin²

Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University Medical College, Seoul, Korea

Division of Cancer Prevention¹, National Cancer Control Research Institute,

National Cancer Center, Goyang, Korea

Data analysis and Interpretation Group², Biostatistics and Epidemiology Cluster,

International Agency for Research and Cancer, Lyon, France

Objectives: Aim of study is to review efficacies of two human papillomavirus vaccines in different study populations and examine importance of HPV vaccine as a routine vaccine.

Methods: Four phase-3 efficacy studies of two HPV vaccines were reviewed. Magnitude of efficacies were compared among different study populations.

Results: Recently, two kinds of papillomavirus (HPV) vaccines were developed. "Cervarix" is a bivalent vaccine which contained L1 protein of HPV 16 and HPV 18, and "Gardasil" is a quadrivalent vaccine which contained L1 protein of HPV 6 and HPV 11 in addition. Efficacy study showed that both vaccine are highly effective to prevent cervical, vaginal and vulvar precancerous lesion in the population who are naive to HPV infection. Quadrivalent vaccine also showed high efficacy to prevent genital warts. Efficacy of the vaccine decreased in the general population who included both HPV-naive and HPV-infected peoples. Both vaccines showed high immune responses for 5 years after vaccination.

Conclusions: From the point of public health, HPV vaccine is an important vaccine for young adolescents who have not begun sexual activity. However, development of guidelines for HPV vaccination for each country will be dependent on cost effectiveness of HPV vaccines of each population.

Key Words: human papillomavirus, vaccine, efficacy

서 론

교신저자: 서경, 서울시 강남구 도곡동
연세의대 영동세브란스병원 산부인과
전화번호: 02-2019-2540, E-mail: kyungseo@yuhs.ac
원고접수: 2008년 1월 3일, 원고채택: 2008년 1월 10일

Human Papillomavirus (HPV)는 100여종 이상의 형(type)이 알려져 있으며 이들 중 Anogenital

형은 30~40여종으로 이 중에서 15~20여종이 종양 발생과 관계가 있다(Munoz, Bcsch et al. 2003). HPV백신은 자궁경부암 발생에 가장 크게 기여하고 있는 HPV 16, 18 형의 바이러스 외막(viral coat) 성분인 L1 단백질을 합성하여 이에 대한 항체를 생성하여 HPV감염을 예방하도록 고안하였다. 현재 개발된 HPV백신은 Merck사의 'Gardasil'과 Glaxo-SmithKline (GSK)사의 'Cervarix' 두 종류이며 현재 국내에서는 Gardasil만 허가되어 시판중이다. Cervarix는 HPV 16, 18형의 L1 단백을 포함하고 있는 2가 백신이며 Gardasil의 경우 HPV 16, 18에 더하여 생식기 사마귀의 주 원인 바이러스인 HPV 6, 11의 L1 단백을 포함되어 있는 4가 백신이다. 두 백신은 백신에 함유된 첨가제(adjuvant)가 차이가 있으며 Gardasil의 경우 Amorphous Aluminium Hydroxyphosphate Sulphate 성분의 첨가제가 포함되어 있는 반면에 Cervarix의 경우 Aluminium Hydroxide에 Monophospholyl Lipid 성분이 첨가되어 있다. 각 회사에서 권장하는 접종 연령은 Gardasil은 9~26세, Cervarix는 10~25(45)세로 대상연령군은 비슷하며 접종 일정도 각각 0, 2, 6,개월 0, 1, 6개

월로 큰 차이가 없다(표 1).

HPV백신 접종후 보고된 부작용은 접종부위 통증, 부종 발적 등 경증 및 중등도의 의 국소적 증상이었다(CDC 2007). 백신 접종후 보고된 전신적 부작용은 백신군과 대조군 사이에 발생 차이가 없었으며 발열이 가장 흔한 증상이었고 그 외 오심 등의 경증 및 중등도의 국소적 증상이었다. 사망을 포함한 중증의 전신적 부작용은 접종군 및 대조군의 0.1%이내에서 보고 되었으며 두 군간의 발생 차이가 없어 백신 접종과 관련이 없는 것으로 평가하였다. HPV백신은 아직 임신부에게 권장되지는 않지만 백신 투여후 임신이 확인된 경우에서 백신군과 대조군 사이에 유산, 사산 또는 선천성 기형의 발생의 차이가 없었다. 백신이 투여된 수유부의 경우도 백신과 관련된 부작용 발생의 증가 없었다. HPV백신 주사후 유도된 혈청 면역의 지속기간에 관한 연구는 양사 모두 역가의 차이는 있으나 약 5년까지는 지속되는 것으로 보고하고 있으며 면역 기억 효과를 고려하면 최소한 5~10년 이상 예방 효과가 지속될 것으로 판단된다(Harper, Franco et al. 2006; Villa, Ault et al. 2006; Villa, Costa et al. 2006; Olsson, Villa et al. 2007). 2007년

표 1. Human Papillomavirus Vaccines

	HPV Quadrivalent Vaccine (Gardasil)	HPV Bivalent Vaccine (Cervarix)
Sub-Unit Virus-Like Particles (VLPs)	6,11,16,18	16,18
Substrate	Yeast (<i>S. cerevisiae</i>)	Baculovirus-Infected Insect Cells
Adjuvant	Alum (Amorphous Aluminium Hydroxyphosphate Sulphate)	AS04 (Aluminium Hydroxide & Monophospholyl Lipid A)
Schedule	0, 2, 6 Months	0, 1, 6 Months
Dose	0.5 Milliliters	0.5 Milliliters
Injection Type	Intramuscular	Intramuscular
Vaccine Form	Liquid	Liquid
Cold Chain Requirements	2~8 °C	2~8 °C
Adverse Events	No Serious Vaccine-Related Adverse Events	No Serious Vaccine-Related Adverse Events
Population Group for Vaccine Application	Females Aged 9~26 years (Males Aged 9~15 years)	Females Aged 10~25(45) years
Booster Doses	None at This Time	None at This Time

12월 현재 Gardasil은 미국, 호주, 유럽 및 한국을 포함한 80여 개국에 인가되었으며 Cervarix의 경우 호주, 유럽 등 30여 개국에 인가되고 있다.

HPV백신은 자궁경부암 발생을 예방하기 위한 목적으로 만들어진 백신이다. 그러므로 HPV백신의 효과에 대한 임상 연구는 다른 감염 예방 백신과는 달리 감염을 예방하는 효과뿐만 아니라 궁극적으로 암 발생을 예방하는 효과를 입증해야 한다. HPV백신의 효과 연구에 있어서 자궁경부의 HPV감염 발생을 비교하는 것은 일종의 중간 단계 지표로서 이는 백신 투여 후 자궁경부의 HPV감염 감소가 궁극적으로 자궁경부암 발생 감소로 연관되는 것이 입증되어야만 의의가 있다. 그러나 자궁경부의 HPV 감염은 HPV 유형에 따라 차이가 있으나 대부분 치료하지 않더라도 2년 이내 90% 이상이 자연 소실되기 때문에 일회성 자궁경부 감염 또는 단기간에 지속된 자궁경부 감염의 감소가 유의하게 자궁경부암 발생 감소로 연결되는 인과성을 입증하는 것은 오랜 관찰기간이 필요하고 또 대상 인구에 따라 그 위험도가 다를 수 있다(Burchell, Winer et al. 2006). 그러므로 HPV백신의 효과에 대한 연구는 궁극적으로 암 발생을 예방하는 효과를 입증해야 한다. 그러나 HPV백신의 효과 판정을 위한 임상연구를 진행함에 있어서 백신 투여군 및 대조군들의 자궁경부암 발생 까지를 관찰하여 그 효과를 측정하는 것은 많은 수의 대상자와 장기간의 관찰기간이 소요될 뿐만 아니라 자궁경부암 발생까지 기다려야 하는 연구 설계 때문에 비윤리적이고 가능하지 못하다. 따라서 HPV백신의 효과를 입증하기 위한 임상연구는 자궁경부암 전암 병변으로 알려진 자궁경부상피내종양의 발생 까지를 관찰하여 그 효과를 측정하고 있다.

자궁경부상피내종양(Cervical Intraepithelial Neoplasia, 이하 CIN)은 CIN1, CIN2, CIN3 Adenocarcinoma In Situ (이하 AIS) 등 여러 등급의 병변이 있으며 이들 중 CIN2 이상의 병변을 자궁경부암으로 진행 가능성이 높은 전암 병변으로 인정하고 있다. CIN1은 판독기준의 신뢰도가 상대적으로 낮고

또한 고위험 HPV 뿐만 아니라 HPV type 6, 11과 같은 저위험 HPV에 의해서도 병변이 유발될 수 있기 때문에 자궁경부암 발생의 대리지표에 포함되는 것은 적절하지 못하다. 이와 같은 이유로 2003년 세계보건기구(WHO)의 백신연구 분과는 HPV백신의 허가기준 및 공중보건의 관점에서 HPV백신을 채택하기 위한 범세계적인 효과판정을 위한 기준 마련을 위한 전문가 회의를 개최하여 다음과 같은 권고안을 채택하였다(Pagliusi and Teresa Aguado 2004). 즉 각국은 HPV백신의 허가기준을 자율적으로 결정할 수 있으나 자문위원회는 HPV백신의 효과를 평가하기 위한 일반 인구를 대상으로 한 임상연구에서 백신의 효과는 조직학적 CIN2, CIN3, Cervix cancer 및 AIS를 최종 지표로 측정하여 평가하도록 권고하고 있다. 또한 자궁경부의 같은 유형의 HPV 지속성감염은 CIN2, CIN3, Cervix cancer 발생의 예측 지표가 될 수 있기 때문에 미래의 효과 측정 지표로 고려할 가능성이 있다고 보고하였다.

최근 발표된 HPV백신의 3상 임상연구 결과로는 Merck사의 Protocol013, Protocol015 및 GSK사의 HPV001/007, HPV008의 연구 보고들이 있다(Harper, Franco et al. 2006; Koutsky and Harper 2006; Ault 2007; Garland, Hernandez-Avila et al. 2007; Joura, Leodolter et al. 2007; Paavonen, Jenkins et al. 2007). 이들 연구들은 모두 이중 맹검 무작위추출 위약대조군 연구들로서 대상 연령은 15~26세의 여성들이며 다양한 지역의 여성들을 포함하고 있다. 각 임상연구에 주요설계상 차이점은 연구대상에 포함된 여성의 기준은 Protocol013, Protocol015의 경우는 평생 성접촉 대상자 4명 이하였으며, HPV001/007, HPV008 경우에는 평생 성접촉 대상자 6명 이하의 경우로 한정하였다(표 2). 각 연구의 관찰기간은 15개월에서 54개월까지로 다양하였으며 접종후 추구관리 프로토콜은 연구에 따라 차이가 있으나 예방접종 이후 1년 간격으로 자궁암 세포진 검사를 실시하였고, 세포진 검사결과에 이상이 있을 시 질 확대경 검사 및 조직검사를 실시하여 조직학적

표 2. Designs of Various Efficacy Studies

	Quadrivalent HPV Vaccine		Bivalent HPV Vaccine	
	Protocol013 (FUTURE 1)	Protocol015 (FUTURE 2)	HPV001/007	HPV008 (PATRICIA)
Per Protocol	Asia-Pacific (10%) North America (29%) Latin America (41%) Europe (20%)	Asia-Pacific (1%) North America (8%) Latin America (26%) Europe (65%)	North America (55%) Latin America (45%)	Asia-Pacific (34%) North America (16%) Latin America (15%) Europe (35%)
Age	16~24	15~26	15~25	15~25
Life time number of sex partner	≤4	≤4	≤6	≤6
No. of cases	5,455	12,167	1,113	18,644
Enrollment	January 2002 to March 2003	June 2002 to May 2003	November 2003 to July 2004	May 2004 to June 2005
Average lengths of follow-up (months)	36	36	54	15
Pap test (Liquid base cytology)	Every 6 months	Yearly	Yearly	Yearly
Colposcopy triage	Aggressive	Conservative	Conservative	Conservative
End points	CIN, cervical cancer, AIS, VIN, VaIN, vaginal cancer, vulvar cancer, genital warts	CIN 2/3, cervical cancer, AIS	Incident infection, Persistent infection CIN 2/3, cervical cancer, AIS	CIN 2/3, cervical cancer, AIS Persistent infection

진단을 확인하였다. 또한 예방접종 이후 6개월 간격으로 HPV감염 유무를 검사하였으며 이상 소견의 병변 세포 및 조직의 HPV감염 유무를 검사하여 병변이 백신 타입의 HPV에 감염 되었는지 여부를 확인하였다.

백신의 효과는 연구시작 이후 일정 기간 경과 후 평가 시점에서 크게 3종류의 인구집단을 대상으로 그 효과를 산출하여 보고하고 있다. 첫째는 Per-Protocol Susceptible (또는 According-To- Protocol) 이라고 명명된 군으로 이 집단은 연구 참가 단계에서 HPV DNA가 음성이고 혈청 HPV항체검사 결과가 음성인 군으로써 3차의 HPV백신을 프로토콜에 따라 접종하고 추후 관찰하여 그 효과를 측정된 군에 해당된다. 따라서 이 인구집단의 효과는 HPV에 감염되지 않은 집단에게 백신을 접종일정에 따라 투여하였을 때 기대할 수 있는 최대 효과로 판단된다. 두 번째 인구집단은 Unrestricted Susceptible (또는 Modified Intention-To-Treat2, Intention-To-Treat) 라고 명명된 군으로 이들은 연구 참가 단계에서 HPV

DNA가 음성이고 혈청학적 소견이 음성인 군으로 최소한 1회 이상의 백신을 투여 받은 인구를 포함하여 분석한 것이다. 따라서 이들 결과는 HPV에 감염되지 않았던 인구에 백신을 투여하였을 때 불완전하게 접종 받은 인구를 포함한 현실적 백신의 효과에 해당한다. 세 번째 인구집단은 Intention-To-Treat (또는 Modified Intention-To-Treat3) 라고 불리어지는 군으로서 이들 군은 연구 참가 단계의 HPV감염 또는 HPV항체 형성 유무에 상관없이 전 대상자를 포함하였으며 또한 최소한 1회 이상의 백신을 투여 받은 인구를 모두 포함하여 그 효과를 분석한 것이다. 이는 인구를 대상으로 사전에 HPV DNA검사나 혈청학적 검사 등을 실시하지 않고 HPV백신을 투여했을 때 기대되는 실제 백신에 의한 전암 예방 효과로 해석할 수 있다. 이들 Intention-To-Treat 분석은 다시 백신에 포함된 HPV타입에 한정하여 분석하거나 또는 HPV타입에 상관없이 전체를 분석하였으며 전자의 경우는 백신 형의 HPV 감염에 의한 실제적인 자궁경부

표 3. Summary of Efficacy Studies, CINs As Endpoints

	Protoco 013 (FUTURE 1)	Protoco 015 (FUTURE 2)	HPV001/007	HPV008 (PATRICIA)
Per-protocol susceptible	100 (94~100) [†]	98 (86~100)		
Unrestricted susceptible, Modified intention-to-treat	98 (92~100) [†]	95 (85~99)	100(-8~100)	90(53~99)
Intention-to-treat (for vaccine type HPV)	55 (40~66) [†]	44 (26~58)	100(42~100) [†]	89(59~99) [†]
Intention-to-treat (for any type HPV)	20 (8~31) [†]	17 (1~31)		

CIN2, CIN3, CIS, AIS

[†]Including CIN1

전암 예방 효과를 후자의 경우는 일반 인구를 대상으로 HPV백신을 투여했을 때 HPV형과 무관한 실제적인 자궁경부 전암 예방 효과의 규모를 보여준다고 말할 수 있다.

Gardasil 백신의 경우 Protocol 0005,007,013, 015 결과를 종합하여 보면 Per-protocol susceptible 대상의 경우 99%, Unrestricted susceptible 대상인 경우 98%의 높은 효과를 보였으나 이러한 효과는 백신타입의 HPV의 intention-to-treat 효과에서 44%로 감소함을 보여주고 있다. 또한 이와 같은 효과는 16, 18 각 유형에서도 통계학적으로 유의한 효과를 보여주고 있으며 CIN3, AIS 각각 통계학적으로 유의한 예방효과를 보여주고 있다(표 3) (Ault 2007). Cervarix 백신의 3상 임상연구 결과는 HPV001/007의 경우 CIN2이상의 병변 발생 예방은 통계학적으로 유의한 결과를 제시하지 못하였으며 CIN1이상의 병변의 경우 통계학적으로 유의한 100%의 효과를 보고하였다(Harper, Franco et al. 2006). 그러나 최근 보고된 HPV008의 경우는 CIN2 이상은 90%, CIN1이상은 89%의 효과를 보여 통계학적으로 유의한 좋은 효과를 보여주고 있다(표 3) (Paavonen, Jenkins et al. 2007). 외음부 및 질의 전암 병변은 Gardasil 접종후 vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) 2 이상 vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) 2 이상을 endpoint로 관찰하였을 때 Per-Protocol susceptible

대상의 경우 100%, Unrestricted susceptible 경우 97%의 높은 효과를 보여주고 있으며 백신타입의 HPV의 intention-to-treat 분석의 경우도 71%로 비교적 양호한 효과를 보여주고 있다(Joura, Leodolter et al. 2007). Gardasil은 전암 병변 이외에도 HPV 6, 11형에 의한 생식기 사마귀 발생의 예방 효과를 보고하고 있다. 이들 생식기 사마귀 예방효과는 Per-protocol susceptible 분석의 경우 100%, Unrestricted susceptible 경우 96%, 백신타입의 HPV의 intention-to-treat 분석의 경우 76%로 높은 효과를 보여주고 있다(Garland, Hernandez-Avila et al. 2007).

이상 양사의 HPV백신 3상 임상연구 결과들은 종합하여 보면 Protocol Susceptible 인구를 대상으로 한 분석의 경우에는 대부분 100%에 가까운 높은 효과를 보여주고 있으며 일부 관찰기간이 짧거나 연구 대상의 규모가 작아 통계적으로 유의한 결과를 산출하지 못한 연구 결과도 있었으나 이들 연구도 향후 관찰기간이 더 경과하면 통계적으로 유의한 효과를 보여줄 것으로 기대한다. 백신을 불완전하게 투여 받은 대상자를 포함한 Unrestricted Susceptible군의 경우에도 예상과 달리 비교적 높은 효과를 보여주고 있어 HPV백신은 일부 대상인구 일부에서 불완전한 접종을 받았다 하더라도 전반적으로 높은 수준의 효과를 보여주고 있다. Intention-To-Treat 분석의 경우는 예상한 대로 그 효과가 많이 감소하고 있음을 보

여주고 있다. 이와 같은 결과는 현재 개발된 HPV백신이 예방백신이기에 때문에 이미 HPV에 감염되었거나 항체가 형성된 여성의 경우는 그 효과가 없거나 낮기 때문으로 생각된다. 그러나 이들 Intention-To-Treat 분석의 효과는 향후 관찰기간이 경과하면 대조군의 경우 자궁경부 전암 발생이 증가함에 따라 상대적으로 그 효과가 증가할 것으로 기대된다. 이와 같은 HPV백신 효과에 대한 임상연구결과는 공중보건학적인 관점에서 HPV백신의 인허가 기준 및 접종 가이드라인 제정 또는 정부차원의 백신프로그램을 계획할 때 몇가지 고려해야 할 점을 시사하고 있다.

첫째, 백신의 효과는 무엇보다도 Protocol Susceptible 인구집단에서의 높은 결과를 보여주고 있어 HPV백신은 성생활을 시작하기 이전의 인구가 우선 접종대상자로서 중요하다는 것을 시사하고 있다. 또한 Unrestricted Susceptible 인구 집단에 대한 백신의 효과도 높은 결과를 보여주고 있어 HPV에 노출되지 않았던 대상자의 경우 백신이 접종되기 시작하면 일부에서 불완전한 접종을 받는다고 감안하더라도 전반적으로 높은 수준의 예방효과를 기대할 수 있다는 점을 시사하고 있다. Intention-to-treat 결과의 상대적으로 낮은 백신 효과는 현재 개발된 HPV백신이 예방 백신이기 때문에 당연한 결과이다. 실제로 4가 백신의 임상연구 결과 중 연구 시작 시점에서 백신형의 HPV에 감염된 소규모 인구의 분석 결과는 그 효과가 없거나 낮았다. 현재 HPV 백신 접종전 HPV DNA 검사는 비용 효과적인 측면에서 비효율적이며 자연 HPV감염 이후 항체를 측정할 신뢰할만한 효율적인 혈청학적 검사가 가능하지 않은 상태에서 HPV 백신 접종후 실제 인구에 대한 효과는 그 인구 집단의 연령별 분포, 성 행태 및 그에 따른 HPV 감염 현황에 따라 달라 질 수 있다. 따라서 자국의 인구를 대상으로 한 HPV백신의 효과 연구 자료가 없는 국가가 HPV백신을 도입하고자 하는 경우에는 각국의 인구학적 특성에 따른 HPV백신의 효과 측정이 추가로 필요함을 시사하고 있다. 특히 Catch-up백신의 가이드라인을 개발할 경우 해당 국가의 인구를 대상으로 한 연

령별 백신의 효과 연구가 필수적이다. 이와 같은 인구를 대상으로 백신 효과를 평가하기 위한 임상 연구에서도 그 효과는 궁극적으로 CIN2 이상의 병변의 발생으로 평가하는 것이 바람직하나, 선행연구에서 HPV백신의 HPV감염 예방효과와 전암 병변의 예방효과와의 관계가 입증된 경우에는 자궁경부의 6~12개월 기간의 지속감염 등의 지표를 이용한 임상연구도 유용할 것으로 기대된다.

HPV백신의 중년 여성에 대한 효과 판정이나 교차 효과 등을 평가하는 것은 간단하지 않으며 특히 이들 효과를 단순히 혈청의 면역반응 등으로 결론을 내리는 것은 적절하지 못하다. 현재 HPV 자연 감염의 경우 40~50%에서 혈청학적 면역 반응이 나타나지 않고 있으며(Stanley 2006) 중년 여성들의 경우 HPV 재감염 또는 잠복감염 활성화 유무에 대한 병리기전을 잘 알지 못하는 상태에서 HPV백신의 효과는 단지 혈청학적 면역 반응이나 감염 상태의 측정보다는 더욱더 CIN2 이상의 병변을 기준으로 입증해야 할 필요가 있을 것으로 생각된다.

HPV백신의 권고 수준은 개인의 의료이용 관점과 공중보건학적 관점에 따라서 차이가 있다. 개인의 경우 HPV백신을 접종함으로써 큰 부작용이 없고 백신에 포함된 HPV 유형중 한가지 형의 감염 예방 효과만 있을 것으로 기대하더라도 백신 접종을 결정할 수 있다. 그러나 공중보건학적 관점에서 특히 정부차원의 백신프로그램으로 HPV백신을 도입하고자 할 때는 단순히 백신이 효과가 있다는 것을 입증하는 것만으로는 불충분하며 HPV백신 도입에 따른 비용 효과의 측면에서 그 타당성을 확보할 수 있어야 할 것이다.

참 고 문 헌

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-

- 1868
- Burchell AN, RL Winer, et al. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 24 Suppl 3:S52-61
- CDC. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007;26:1-24
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356(19):1928-1943
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367(9518):1247-1255
- Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369(9574):1693-1702
- Koutsky LA, et al. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356(19):1915-1927
- Koutsky LA, Harper DM. Chapter 13: Current findings from prophylactic HPV vaccine trials. *Vaccine* 2006 Aug 21;24 Suppl 3:S114-121
- Munoz N, FX Bosch, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 348(6):518-527
- Olsson SE, Villa LL, Costa RL, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25(26):4931-4399
- Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9580):2161-2170
- Pagliusi, S. R. and M. Teresa Aguado. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 23(5):569-578
- Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006;24 Suppl 1:S16-22
- Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et. al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006;24(27-28):5571-5583
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, 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;95(11):1459-1466