



VACUNAS PARA PAPILOMA VIRUS HUMANO

MAURICIO BORRERO FRANCO*

INTRODUCCIÓN

En el año 2006 fueron aprobadas para uso en humanos las vacunas profilácticas para papiloma virus humano (PVH) por la FDA, la Unión Europea, Australia, Nueva Zelandia, Brasil, México, Perú, Argentina, Tailandia y Canadá, entre otros. Próximamente serán aprobadas en Colombia. Es la culminación de un largo proceso de adquisición de conocimientos que comenzó con la hipótesis formulada por Zur Hausen en 1974, según la cual este virus jugaba un papel en la génesis del cáncer de cuello uterino. Más tarde vendría la confirmación molecular y epidemiológica de dicha hipótesis, y se dilucidaría gran parte del proceso de carcinogénesis. Este es el único cáncer al cual se le conoce un factor causal central y necesario, como es la infección por PVH. A ningún otro cáncer se le ha asociado tan claramente un agente causal: por ejemplo, el cigarrillo explica muchas, pero no todas, las neoplasias pulmonares; igual ocurre con el virus de

*Ginecólogo Oncólogo. Instituto de Cancerología Clínica Las Américas. Profesor Ginecología oncológica. Departamento de Obstetricia y Ginecología Facultad de Medicina Universidad de Antioquia.



la hepatitis B y el hepatocarcinoma. El postulado es que si logramos disminuir los casos de infección por PVH carcinogénico con una vacuna, también disminuiríamos la incidencia de cáncer cervicouterino

El beneficio potencial de esta vacuna es enorme: el cáncer de cuello uterino es el segundo en frecuencia en mujeres en todo el mundo, con casi 500,000 casos nuevos estimados para el 2002, y 274,000 muertes por esa causa. En Colombia se diagnosticaron 6.815 casos con 3.300 muertes, lo cual equivale a nueve muertes diarias. El impacto de esta enfermedad es tremendo, ya que afecta mujeres en edades relativamente tempranas, que muchas veces son cabezas de hogar. Alrededor de 83% de los casos ocurren en países pobres, donde es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres jóvenes. En América Latina, el Caribe y Europa oriental se pierden más años potenciales de vida por esta entidad que por mortalidad materna, por tuberculosis o por SIDA. También se disminuirían los costos de tratamiento de condiciones precancerosas del cuello, como NIC (neoplasia intraepitelial cervical) 2 y 3.

A lo largo de la presente disertación vamos a revisar los aspectos más relevantes de la infección por virus del papiloma y el proceso carcinogénesis asociado, de manera que podamos comprender el mecanismo de acción e indicaciones de la vacuna. Presentaremos los resultados de los ensayos clínicos y por último haremos reflexiones de los cambios que muy posiblemente se tendrán que llevar a cabo en el proceso de tamizaje de cáncer cervicouterino en la era que está a punto de comenzar: la de la prevención de este cáncer por medio de la inmunización.



I. EL PAPILOMA VIRUS HUMANO COMO AGENTE ETIOLÓGICO DEL CÁNCER DE CÉRVIX

Los virus de esta familia están conformados por más de 100 genotipos tipos, los cuales se identifican por números del uno en adelante. Alrededor de 40 infectan específicamente los genitales, y se adquieren por transmisión sexual. De acuerdo con su capacidad de inducir procesos de carcinogénesis se dividen en grupos de alto riesgo establecido, probable alto riesgo y de bajo riesgo establecido:

Alto riesgo establecido	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59
Probablemente de alto riesgo	26, 53, 73, 82
Bajo riesgo establecido	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81

Su material genético consiste de un DNA de doble cadena con 8000 pares de bases dispuestas circularmente, y envueltas por una cápside proteica compuesta por dos moléculas conocidas como L1 y L2. El genoma contiene los genes que codifican para estas proteínas, conocidos como genes L1 y L2. También hay otros genes que codifican proteínas necesarias para la replicación del DNA viral conocidos como E1, E2, E6 y E7, entre otros. Las primeras son las proteínas tardías (L representa late -tardío- en inglés) y las segundas son las tempranas (E por early).

II. PROCESO DE CARCINOGENÉISIS CERVICAL

El virus penetra a través de microtraumas en el epitelio escamoso estratificado de la zona de transformación del cuello uterino, para llegar a las células basales, en donde comienza su replicación, que en una primera fase es lenta, ocurre solo en esas células basales y está mediada



por las proteínas E1 y E2. En condiciones normales sólo hay división celular en esta capa del epitelio, y dicha división cesa cuando las células son empujadas hacia el estrato parabasal, más superficial. A medida que las células normales siguen siendo empujadas verticalmente se va dando un proceso de maduración que concluye en la superficie del epitelio. Sin embargo, el virus es capaz de retrasar la maduración normal, y persiste la división celular en estratos superiores del epitelio. Esta división anómala está regulada por las proteínas virales E6 y E7. Por último, ya en las capas superficiales del epitelio infectado ocurre el ensamblaje final de los viriones y su liberación al exterior a medida que las células de la superficie se desintegran. Es en este estrato donde hay expresión de las proteínas L1 y L2, que son parte de la cápside .

Las proteínas críticas en el proceso de carcinogénesis son E6 y E7, que interactúan e inactivan las proteínas p53 y pRB del huésped, respectivamente. Estas últimas juegan un papel primordial en apoptosis, control de ciclo celular y reparación de DNA defectuoso; al ser inactivadas por las proteínas virales se retarda la diferenciación celular, salen de control el crecimiento y replicación, cesa la reparación de material genético defectuoso, ocurre inmortalización y por último cáncer.

Hoy en día no hay duda de la asociación causal entre el virus del papiloma y esta enfermedad. Múltiples estudios de casos y controles, series de casos y estudios de cohorte apoyan esta afirmación: 99.7% de los cánceres de cuello son positivos para DNA viral, comparado con 5 a 20% en controles sanos . Los tipos virales más comúnmente aislados, en orden descendente, son 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 y 35, que son responsables del 90% de los tumores observados en el mundo . Los dos primeros, el 16 y 18, son responsables del 70% de los casos. A partir de esta evidencia de causalidad se construye la hipótesis de prevención del cáncer por medio de vacunas.

Sin embargo, la presencia del virus no es suficiente para producir cáncer: se estima en 82% la incidencia acumulada de infecciones por PVH en adolescentes al cabo de 3 años de actividad sexual, pero estas



infecciones por lo general son transitorias . En mujeres adultas la prevalencia varía entre el 2 y 44% . Se puede afirmar con certeza que la mayoría de mujeres en algún momento de su vida van a adquirir la infección, pero muy pocas desarrollarán cáncer. Se necesitan entonces cofactores que aumentan el riesgo de progresión de infección a cáncer. Se dividen en dos grupos: los establecidos y los probables (Tabla 1).

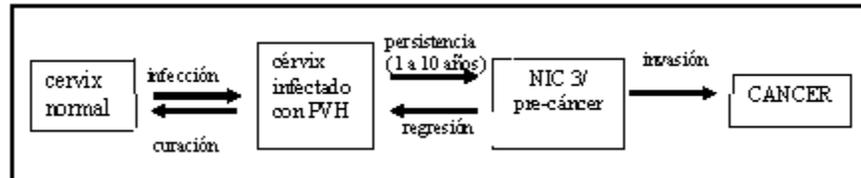
TABLA 1
Cofactores Establecidos y Probables en Carcinogénesis Cervical 4

Cofactores Establecidos	Cofactores Probables
Tabaquismo	Coinfección con herpes 2
Uso prolongado de anticonceptivos	Coinfección con Chlamydia Trachomatis
Coinfección con VIH	Inmunosupresión
Alta paridad	Factores nutricionales

La historia natural de la infección sigue inicialmente una de dos vías: persistencia o la curación definitiva, mediada ésta última por la inmunidad celular. La mayoría de individuos se curan al cabo de algunos meses, durante los cuales la infección puede permanecer latente (sin manifestación clínica ni citológica alguna) o producir cambios subclínicos leves del epitelio tipo NIC 1, no visibles a simple vista. Estos sólo se evidencian por cambios menores en la citología, en la colposcopia y/o en las biopsias de cérvix. La mayoría de los NIC 1 revierten en menos de 1 año. Cuando hay persistencia por más de un año pueden ocurrir varios desenlaces: curación, persistencia sin malignización (bien sea en fase latente o subclínica), o progresión hacia condiciones precancerosas como el NIC 2 y 3. Inclusive en la etapa de NIC 3 puede ocurrir regresión y curación, pero ya hay una probabilidad importante de progresión a cáncer invasor. Sobra decir que también puede haber estabilización en esa fase, sin progresión (Fig 1).



**Fig 1. Etapas en Carcinogénesis Cervical
(modificado de Moscicki, A)**



Nota: La infección persistente es requisito indispensable para el desarrollo de cáncer, y es más común en los tipos de alto riesgo

III. OTROS TIPOS DE CÁNCER ASOCIADOS A PVH

La evidencia disponible nos muestra que el PVH está presente en 64 a 91% de los tumores malignos de la vagina y 88 a 94% de los de canal anal. También es frecuente en tumores de vulva y pene de individuos jóvenes, donde se aísla 60-90% de las veces. Se ha descubierto relación causal, en menor medida, en tumores de boca y orofaringe (3 y 12% de casos respectivamente).

IV. OTRAS MANIFESTACIONES DE INFECCIÓN ANO GENITAL CON PVH: CONDILOMAS ACUMINADOS Y PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE

Los condilomas acuminados son producidos por los tipos de PVH 6 y 11, que se consideran de bajo riesgo oncogénico. Es indudable que la condilomatosis genital no produce mortalidad ni morbilidad importantes, pero las secuelas psicológicas sí pueden ser devastadoras.



Los costos de la atención de estos pacientes son sustanciales.

El PVH 6 y 11 son responsables de una enfermedad rarísima, pero con alta morbilidad: la papilomatosis respiratoria recurrente. Estos individuos presentan obstrucción de la vía aérea a nivel de laringe, con grados variables de dificultad respiratoria y voz gangosa. Requieren múltiples cirugías para mantener la vía respiratoria permeable. La incidencia es de 3.5 casos por millón de habitantes.

V. VACUNAS PROFILÁCTICAS PARA PVH

Se han desarrollado comercialmente 2 vacunas: una cuadrivalente desarrollada por Merck, llamada Gardasil®, que protege contra los tipos 6, 11, 16 y 18, y otra bivalente, Cervarix® de Glaxo, que protege contra los tipos 16 y 18. La primera ya ha sido aprobada para uso en humanos por la FDA y otros gobiernos, y la segunda está a punto de serlo.

El componente inmunogénico en ambas es el mismo: cápsides virales conocidas como VLPs (virus like particles en inglés: partículas similares al virus), ensambladas por tecnología recombinante en levaduras o células de insecto, y formadas por la proteína L1 de la cápside del virus del papiloma humano. La vacuna no contiene material genético viral. Inducen producción de anticuerpos neutralizantes que impiden la entrada del virus a las células.

La formulación y manera de administración de las dos vacunas varía. La cuadrivalente lleva 20 Mg de VLPs del tipo 6, 40 Mg del 11, 40 Mg del 16 y 20 Mg del 18, con adyuvante de sulfato de hidroxifosfato aluminio. Se aplica IM profundo en dosis de 0.5 mL en los meses 0, 2 y 6. La bivalente contiene 20 microgramos de VLPs de cada uno de los tipos virales, con adyuvante de hidróxido de aluminio con monofosforil lípido A 3-desacilado. Más adelante veremos cómo éste



último parece conferir a dicha vacuna propiedades antigénicas especiales. El esquema de aplicación de ésta es 0.5 mL IM profundo en los meses 0, 1 y 6.

INMUNOGENICIDAD DE LAS VACUNAS

Las VLPs (partículas semejantes a virus, por sus siglas en inglés) utilizadas en las dos vacunas inducen producción de títulos de anticuerpos muchísimo más altos que los observados en infección natural, con tasas de seroconversión superiores al 98%. Los estudios demuestran que los niveles de anticuerpos hacen un pico en el mes 7, es decir un mes después de la tercera dosis, y que van disminuyendo hasta el mes 18 cuando se estabilizan en valores por encima de los observados en pacientes que habían sido capaces de aclarar la infección adquirida naturalmente (que se suponen montaron una respuesta inmune adecuada). Hasta el momento, con seguimientos de hasta 53 meses, los niveles de anticuerpos se han mantenido uniformemente altos.

EFICACIA

Ambas vacunas han sido sometidas a ensayos aleatorizados, controlados, dobleciego, en poblaciones similares: mujeres jóvenes saludables entre 15 y 25 años, con menos de 6 ó 4 compañeros sexuales (según el estudio), y sin evidencia de infección previa por los tipos de PVH presentes en las vacunas, . Los desenlaces medidos fueron básicamente los siguientes:

(1) infección incidente, es decir adquirida luego de la vacuna, y documentada por reacción de polimerasa en cadena (PCR) positiva.

(2) infección persistente, es decir cuando se documentaba infección por PCR, y ésta persistía por períodos de tiempo variables.



(3) aparición de cambios histológicos (NIC, condilomas, neoplasia intraepitelial vulvar o vagina) o citológicos (ASCUS, ASC-H, AGC, LIE de Bajo Grado, LIE de alto grado) relacionados con papilomavirus humano de alguno de los tipos presentes en la vacuna, documentado por PCR.

En el estudio de Glaxo 560 mujeres recibieron vacuna y 533 placebo; en el de Merck 277 fueron asignadas al grupo de vacuna y 275 al de placebo.

Las tablas 2 y 3 resumen los resultados la vacuna bivalente de Glaxo, y la Cuadrivalente de Merck, respectivamente.

Es interesante anotar que se ha observado reacción de inmunidad cruzada para la vacuna bivalente: hay un 94% de protección contra infecciones nuevas por PVH 45, y 55% contra el tipo31. Se postula que el responsable de este fenómeno sea el adyuvante de hidróxido de aluminio con monofosforil lípido A 3-desacilado.

TABLA 2.
Resultados de ensayos fase IIB de vacuna bivalente para PVH

Resultado	Eficacia (IC 95%)
Eficacia en prevención de infección incidente por PVH 16/18	89% (77-95) eventos en vacunadas / placebo: 9 / 73
Eficacia en prevención de persistencia de infección a 6 meses	94% (78-99) Eventos en vacunadas / placebo: 2 / 34
Eficacia en prevención de persistencia de infección a 12 meses	94% (61-100) Eventos en vacunadas / placebo: 1 / 16
Eficacia en prevención de citología anormal asociada a PVH 16/18	96% (84-100) Eventos en vacunadas / placebo: 2 / 44
Eficacia en prevención de NIC asociado a PVH 16/18	100% (42-100)



TABLA 3.
Resultados de ensayos fase IIB
de vacuna cuadrivalente para PVH

RESULTADO	EFICACIA
Eficacia en prevención de infección persistente por PVH 6/11/16/18	89% (73-96) Eventos en vacunadas /placebo: 6 / 48
Eficacia en prevención de NIC asociado a PVH 6/11/16/18	100% (72-96) Eventos en vacunadas /placebo: 0 / 7

Como vemos, ambas vacunas son altamente efectivas en la prevención de infecciones y lesiones provocadas por los tipos virales incluidos en ellas. Hay que aclarar que como han sido desarrolladas tan recientemente, sólo contamos con datos de su eficacia hasta donde va el seguimiento de las series: 36 meses para la cuadrivalente, y 53 para la bivalente. No podemos afirmar aún si se va a requerir un refuerzo. Los estudios de fase III, que incluyen más de 50.000 pacientes, y el seguimiento de las pacientes de la fase IIB nos responderán estos interrogantes en el futuro.

SEGURIDAD DE LAS VACUNAS

Los estudios de fase II demuestran ampliamente que las 2 vacunas son seguras y bien toleradas. Ninguna de las participantes en los ensayos ha reportado eventos adversos graves. Las molestias más comunes son locales, en el sitio de la inyección, e incluyen dolor, eritema leve, edema local. Molestias sistémicas, incluyendo cefalea, fatiga, síntomas gastrointestinales se han reportado en igual proporción en las pacientes que han recibido la vacuna y las asignadas a placebo (que contiene en ambos estudios el adyuvante sin VLPs): 69% en la cuadrivalente y 86% en la bivalente. Ninguna participante ha abandonado los ensayos por esta causa. Hasta el momento no hay datos de su seguridad en embarazadas.



RECOMENDACIONES ACTUALES DE INMUNIZACIÓN CONTRA PVH

Los ensayos clínicos aleatorizados han incluido solamente mujeres entre 15 y 25 años de edad, pero esto no significa que esta tenga que ser la población objeto dentro de un plan de vacunación masivo. Teniendo en cuenta que estas son vacunas profilácticas, la mejor edad para iniciar su aplicación es antes de que los individuos se expongan al virus, es decir, antes del inicio de la actividad sexual. Es por esto que la recomendación actual es iniciar la vacunación entre los 9 y 13 años, y como los estudios han incluido mujeres hasta los 26 años de edad, esta es la edad máxima recomendada por la mayoría de autoridades sanitarias. Estas son las recomendaciones de la FDA, el gobierno australiano, el mexicano y el brasilero entre otros.

Es probable que en el futuro los niños y hombres jóvenes sean incluidos en las recomendaciones. Actualmente el gobierno australiano ha aprobado su uso para hombres entre 9 y 15 años de edad. Existen estudios que demuestran que si la vacunación incluyera hombres se obtendría la máxima eficacia en prevención de cáncer de cuello uterino y condilomas. No debemos olvidar que los hombres actúan en cierta forma como "vectores" de la infección, y que además pueden sufrir alguna de las enfermedades: condilomas, algunos casos de cáncer de pene, de cavidad oral y cáncer de ano en homosexuales.

BENEFICIOS ESPERADOS CON LA VACUNACIÓN

Podemos hacer una estimación burda del impacto potencial de las vacunas actuales si partimos del porcentaje de casos de cáncer, precáncer y alteraciones citológicas atribuibles a los tipos 16 y 18 del virus:



TABLA 4.
Porcentaje de anomalías cervicales atribuibles a PVH 16 y 18

Tipo de anomalía cervical	Fracción atribuible a los tipos 16 y 18
Cáncer invasor	70%
Lesiones de alto grado (NIC 2, NIC 3)	50%
Lesiones de bajo grado (NIC 1)	30%
ASC - US	8-15%

De esta forma, si las vacunas tienen una eficacia del 100% en prevención de cáncer, esperamos ver una disminución del 70% en la incidencia. Se estima que las remisiones a colposcopia disminuyan en un 40%. Ya se están investigando vacunas polivalentes, que incluyan más tipos del virus. Es probable que en un futuro no lejano se desarrolle una vacuna que confiera inmunidad contra los 8 tipos más comúnmente aislados en cáncer invasor: 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 y 58; así se obtendría una disminución de 90% en la incidencia de los tumores malignos del cuello uterino.

Cambios en el Proceso de Tamización de Cáncer Cervicouterino en la Era de las Vacunas

No hay duda que las vacunas profilácticas van a tener un impacto en las estrategias de control del cáncer de cervix. La consecuencia más obvia es que pasaremos de una estrategia de prevención secundaria (detección precoz) a una de prevención primaria (evitar la enfermedad). Sin embargo, las vacunas no protegen contra el 100% de tipos virales involucrados en la génesis de la enfermedad, por lo cual habrá que realizarles algún tipo de estrategia de prevención a las mujeres vacunadas.

La estrategia actual de prevención secundaria, con realización frecuente de citologías, no es costo efectiva en el escenario de una enfer-



medad con baja prevalencia (que es lo esperado que ocurra en mujeres vacunadas). En tal escenario puede ser más efectiva la realización de pruebas de detección de DNA de papilomavirus, reservando la citología para el triage de aquellas pacientes positivas para DNA viral. Si la citología de estas pacientes está alterada, se remitirían a colposcopia.. Esto supone un cambio radical en nuestro paradigma de tamización. Tampoco podemos olvidar que en supuesto de que la vacuna fuera implementada a gran escala para las jóvenes, siempre habrá una población de mujeres mayores sin vacunas, a quienes habría que continuar haciéndoles tamización convencional.

CONCLUSIÓN

Estamos viviendo un momento emocionante en la historia de la medicina y que constituye un hito en la lucha contra el cáncer de cuello uterino. Tradicionalmente nuestros esfuerzos de prevención de este tumor se han centrado en la realización de citología cervical, la cual ha traído una marcada disminución en el impacto de este cáncer en países industrializados, pero en nuestros países en desarrollo no ha ocurrido lo mismo: desde su implementación la incidencia y mortalidad han variado en forma poco significativa. Los programas exitosos de control de cáncer de cérvix basados en citología son costosos, y requieren de una infraestructura que difícilmente está a nuestro alcance.

Si se lograran implementar programas de vacunación masiva los beneficios serían enormes. Los costos actuales de la vacuna (\$360 USD) la hacen prohibitiva para muchos países. Es esperarse que los costos bajen de manera sustancial, como ocurrió con otras vacunas, como la de hepatitis B, y ojalá que la introducción no sea tan tardía como la de aquella. Una vez bajen los costos, la implementación de esta estrategia a gran escala impone retos: es posible que entre algunos grupos se genere resistencia a la idea de que estamos vacunando



niñas contra una enfermedad de transmisión sexual. Tampoco será fácil agrupar a adolescentes en campañas de vacunación muy distintas a las que conocemos, donde los padres llevan a sus niños al puesto de salud; acá hay que actuar de manera convincente y en escenarios diferentes (colegios, universidades, sitios de reunión de jóvenes), con un público también bastante diferente.

Una estrategia de inmunización contra el virus, y unos programas de tamización exitosos (que en la era de vacunación podrían ser más económicos) serán con seguridad elementos claves para lograr el control del cáncer cervicouterino, que tantos estragos sigue provocando en nuestros países.

BIBLIOGRAFIA

1. Zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W, Bornkamm GW. Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. *Int J Cancer* 1974; 13: 650-6.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. *CancerBase* No. 5, version 2.0. IARC 2004.
3. Yang BH, Bray FI, Parkin DM, Sellors JW, Zhang ZF. Cervical cancer as a priority for prevention in different world regions: an evaluation using years of life lost. *Int J Cancer* 2004; 109: 418-24.
4. Muñoz N, Castellsaguè X, Berrington A, Gissman L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): S1- S10.
5. Bosch X. Rationale for Human Papillomavirus Vaccines, en *Emerging Issues on HPV Infections: From Science to Practice*. Monsonog J, editor. Karger AG, Basilea (Suiza), 2006. Pp 206-216.
6. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88: 63-73.



7. Brown DR, Shew ML, Qadadri B, et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis* 2005;191:182–92.
8. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus types in cytologically normal women in the IARC PVH prevalence surveys: a pooled analysis. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 1): S4-S15.
9. Moscicki A, Schiffman M, Kjaer S, Villa L. Updating the natural history of HPV and anogenital infections. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): S42- S51.
10. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): S11- S25.
11. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in the prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-65.
12. Villa LL, Aulic KA, Giuliano AR, Costa RL, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271-8.
13. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerging Infectious Diseases* 2007; 13: 28-41. Accesado en Ene 2007, www.cdc.gov/eid
14. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM et al. 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 randomized control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247-55.
15. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, et al. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): S26- S34.
16. Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjosé S. Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): S171- S177.