

Г.Н. МИНКИНА,
д.м.н., профессор,
МГМСУ, Москва

Квадривалентная вакцина Гардасил: практические вопросы вакцинации

Связь между вирусом папилломы человека (ВПЧ) и цервикальным раком, а также генитальными кондиломами известна уже многие годы. Из 40 типов ВПЧ, обнаруженных в слизистых генитального тракта, 15 ассоциированы с цервикальным раком. Не менее 70% всех цервикальных раков являются следствием инфекции ВПЧ 16-го и 18-го типов, а 90% генитальных кондилом – результат инфекции ВПЧ 6-го или 11-го типов.

В июне 2006 года Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) зарегистрировало первую в мире вакцину, продемонстрировавшую эффективность в предупреждении инфекции ведущими типами ВПЧ. Профилактическая квадривалентная вакцина Гардасил® (Co Merck Sharp & Dohme Idea Inc.) защищает от цервикального рака, цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN), интраэпителиальной неоплазии вульвы и влагалища, а также генитальных кондилом, ассоциированных с ВПЧ 6-го, 11-го, 16-го и 18-го типов. В настоящее время квадривалентная вакцина заре-

гистрирована и применяется более чем в 70 странах мира, в том числе и в России.

Квадривалентная вакцина Гардасил состоит из смеси высокоочищенных вирусоподобных частиц (VLP) рекомбинантного основного капсидного белка (L1) ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18. Белки L1 продуцируются путем раздельной ферментации в рекомбинантных *Saccharomyces cerevisiae* и образуют VLP путем самосборки. VLP адсорбированы на запатентованном (Merck) алюминий-содержащем адъюванте (аморфный гидроксифосфат-сульфат алюминия).

Клинические исследования квадривалентной вакцины показали, что женщины, наивные к вакцинным генотипам, на 100% защищены от CIN 2, CIN 3 и генитальных кондилом, вызванных этими типами. Женщины с текущей инфекцией 6-го, 11-го, 16-го или 18-го типа ВПЧ не защищены от заболеваний, вызванных генотипами, которыми они уже инфицированы. Вместе с тем они защищены от заболеваний, связанных с оставшимися вакцинными типами ВПЧ (21, 24).

Для того чтобы вакцина проявила наибольшую эффективность, ее

следует назначать до встречи с ВПЧ. Если вакцина получена после начала сексуальной активности, пациенты могут быть уже инфицированы и иметь или развить в дальнейшем цервикальную клеточную атипию, обусловленную как вакцинными, так и не вакцинными типами ВПЧ.

Рекомендуемый курс вакцинации состоит из 3 доз и проводится по схеме 0-2-6 месяцев. Первая доза – в назначенный день, вторая – через 2 месяца после первой и третья доза – через 6 месяцев после первой.

Минимальный допустимый интервал между первой и второй дозами вакцины составляет 4 недели, минимальный интервал между второй и третьей дозами – 12 недель. Поэтому допускается ускоренная схема вакцинации, при которой вторая доза вводится через 1 месяц после первой, а третья – через 3 месяца после второй прививки.

Нарушение расписания вакцинации. Если расписание введения вакцины прервано, нет необходимости начинать всю серию сначала. Если вакцинация прервана после первой дозы, вторая доза должна быть назначена так скоро, как только возможно, и отделена от третьей дозы интервалом по меньшей мере 12 недель. Если произошла отсрочка только третьей дозы, она должна быть введена так быстро, как только возможно. При нарушении интервала между прививками курс вакцинации считается завершенным, если три дозы введены в течение 1 года.

Возраст вакцинации. Квадривалентная вакцина показана к применению в возрасте от 9 до 26 лет: детям и подросткам обоего пола в возрасте

Клинические исследования квадривалентной вакцины показали, что женщины, наивные к вакцинным генотипам, на 100% защищены от CIN 2, CIN 3 и генитальных кондилом, вызванных этими типами. Женщины с текущей инфекцией 6-го, 11-го, 16-го или 18-го типа ВПЧ не защищены от заболеваний, вызванных генотипами, которыми они уже инфицированы. Вместе с тем они защищены от заболеваний, связанных с оставшимися вакцинными типами ВПЧ.

от 9 до 17 лет и молодым женщинам в возрасте от 18 до 26 лет.

Согласно рекомендациям Американского Консультативного Совета по вопросам иммунизации, в США в рамках Национального календаря иммунизации проводится рутинная вакцинация Гардасилом девочек-подростков в возрасте 11-12 лет (2, 10). Рутинная вакцинация в этом возрасте базируется на исследованиях, доказавших безопасность вакцины у подростков, ее высокую иммуногенность у 11-12-летних, данных о ВПЧ эпидемиологии, возрасте сексуального дебюта и высокой вероятности приобретения ВПЧ в пределах нескольких лет после начала сексуальной активности.

Хотя идеальна рутинная вакцинация в возрасте 11-12 лет, женщины в возрасте 13-26 лет независимо от сексуальной активности также получают пользу от вакцинации (9, 10): не сексуально активные женщины любого возраста получают от вакцинации полную пользу, а сексуально активные женщины также должны быть вакцинированы квадριвалентной вакциной. Несмотря на то, что вакцина не защищает от персистирующей инфекции, предраковых поражений и генитальных кондилом тех, кто уже был инфицирован к моменту вакцинации одним или более вакцинными типами, женщины будут защищены от заболеваний, вызванных другими вакцинными типами. Исследования в США показали, что лишь незначительный процент сексуально активных женщин был инфицирован всеми вакцинными типами. Следовательно, хотя в целом эффективность вакцины меньше в популяции взрослых сексуально активных женщин и снижается с возрастом и увеличением числа сексуальных партнеров, большинство женщин в этой возрастной группе получают выгоду от вакцинации тоже.

ВПЧ-тестирование. Перед проведением вакцинации в тестировании на ВПЧ нет необходимости, поэтому оно и не рекомендуется. Однократное ВПЧ ДНК тестирование диагностирует лишь текущую, транзиторную, но не перенесенную ВПЧ инфекцию и в настоящее время нет доступных коммерческих серологических тестов для диагностики

перенесенной инфекции. Предварительное тестирование на ВПЧ значительно повысит стоимость вакцинных программ и снизит экономическую эффективность вакцинации.

Вакцинация – это не лечение. Квадριвалентная вакцина не предназначена для лечения пациенток с CIN или генитальными кондиломами. Пациентки с этими состояниями должны подвергаться соответствующему обследованию и лечению, хотя могут быть вакцинированы одновременно с лечением.

Вакцинация женщин с патологическими результатами цитологического исследования и/или CIN в биоптате. Женщины с неоднородным или аномальным Пап тестом и/или CIN в биоптате могут быть инфицированы одним и более из 40 генитальных ВПЧ типов низкого и высокого риска. Эти женщины маловероятно инфицированы всеми вакцинными типами, поэтому вакцинация будет обеспечивать защиту против вакцинных ВПЧ типов, которые еще не приобретены. С возрастанием степени тяжести цитологических и/или гистологических изменений вероятность инфекции ВПЧ 16 и 18 типами возрастает, и польза от вакцинации уменьшается. Женщины должны быть информированы, что вакцина не обладает терапевтическим эффектом против существующей ВПЧ инфекции или цервикальных поражений.

Согласно Рекомендациям Американской коллегии акушеров-гинекологов, вакцинация квадριвалентной вакциной показана и при наличии дисплазий, и при наличии генитальных кондилом, лечение проводится параллельно.

Квадριвалентная вакцина может быть назначена пациенткам с гистологически верифицированной CIN, но польза от вакцинации может быть ограниченной, и цервикальный цитологический скрининг и соответствующий менеджмент CIN должны продолжаться.

Вакцинация женщин с генитальными кондиломами. Генитальные кондиломы в анамнезе или их наличие в настоящее время указывают на ВПЧ инфекцию, как правило,

6-го или 11-го типа ВПЧ. Однако эти женщины могут не быть инфицированы одновременно обоими этими типами, а также 16-го и 18-го типа ВПЧ. Вакцинация обеспечит защиту от ВПЧ типов, которые еще не были приобретены.

Квадριвалентная вакцина показана к применению в возрасте от 9 до 26 лет: детям и подросткам обоего пола в возрасте от 9 до 17 лет и молодым женщинам в возрасте от 18 до 26 лет. Квадριвалентная вакцина не предназначена для лечения пациенток с CIN или генитальными кондиломами. Пациентки с этими состояниями должны подвергаться соответствующему обследованию и лечению.

Вакцинация беременных и кормящих женщин.

Хотя в экспериментах на животных тератогенных эффектов не отмечалось, а в клинических исследованиях пропорции женщин с неблагоприятными исходами беременности среди получивших вакцину и плацебо были сопоставимы, и квадριвалентная вакцина FDA была отнесена к категории «В», данные о вакцинации беременных ограничены. Хотя введение квадριвалентной вакцины во время беременности не рекомендуется, нет необходимости проводить тест на беременность перед вакцинацией. Если беременность диагностирована в процессе вакцинации, необходимо отложить введение очередной дозы до завершения беременности. Если вакцина была введена во время беременности, никаких вмешательств не требуется, но случаи вакцинации во время беременности должны быть специально зарегистрированы и о них следует сообщить производителям вакцины.

Вопрос об экскреции в материнское молоко антигенов и антител, связанных с вакциной, остается открытым. Тем не менее кормящим женщинам разрешено назначать квадριвалентную вакцину, поскольку инактивированные вакцины, такие, как Гардасил, не влияют на безопасность грудного вскармливания для женщин и новорожденных. ➔

Вакцинация пациенток с иммуносупрессией. Наличие иммуносупрессии, например у ВИЧ-инфицированных, не является противопоказанием для назначения квадριвалентной вакцины. Однако иммунный ответ у этих пациенток может быть меньшим, чем у иммунокомпетентных женщин (24).

Цервикальный цитологический скрининг у вакцинированных женщин. Существующие рекомендации относительно скрининга рака шейки матки остаются неизменными, и им необходимо следовать независимо от вакцинного статуса, т. е. независимо от того, была женщина вакцинирована или нет (4, 11, 15, 19). Согласно российскому руководству по профилактике рака шейки матки цитологический скрининг необходимо начинать в возрасте 25 лет и осуществлять с интервалами в 3 года до 50 лет, а затем каждые 5 лет до возраста 65 лет (1). Следует еще раз подчеркнуть, что квадριвалентная вакцина защищает от цервикального рака и от генитальных кондилом, вызванных только вакцинными типами. 16 и 18 типы ВПЧ ответственны за приблизительно 70% всех случаев рака шейки матки, однако есть свидетельства перекрестной защиты от других онкогенных типов, это может добавить еще не менее 10%. 6 и 11 типы ВПЧ ответственны за около 90% всех случаев генитальных кондилом (7). Вакцина – это профилактическое оружие, для применения вместе с цервикальным скринингом для достижения наилучших результатов, не заменяющее цервикальный скрининг.

Применение с другими вакцинами. Результаты клинических исследований показывают, что вакцину Гардасил можно вводить одновременно (в другой участок) с рекомбинантной вакциной против гепатита В. Хотя данных относительно других вакцин не существует, квадριвалентная ВПЧ вакцина не является живой

и не имеет компонентов, которые бы неблагоприятно влияли на безопасность и эффективность других вакцин. Гардасил может быть назначен в тот же визит, что и другие, соответствующие возрасту вакцины. Это повысит вероятность того, что подросток или молодая женщина получит каждую из вакцин своевременно.

Меры предосторожности и противопоказания. Гардасил может быть назначен лицам со слабыми проявлениями острого заболевания, например диареей, респираторными инфекциями. Вакцинация лиц с умеренными проявлениями или тяжелым течением острого заболевания должна быть отложена до выздоровления (8).

Гиперчувствительность и аллергия на вакцину. Квадριвалентная вакцина Гардасил противопоказана лицам с гиперчувствительностью к дрожжам или любым другим вакцинным компонентам. Данные о серьезных неблагоприятных явлениях во время клинических исследований вакцины показывают, что рекомбинантные дрожжевые вакцины дают минимальный риск для анафилактических реакций у лиц с анамнезом аллергических реакций к *Saccharomyces cerevisiae* (пекарским дрожжам) (14).

Профилактика обморока после вакцинации. После любой вакцинации, особенно у подростков или молодых женщин, может случиться обморок (синокаротидная или вазодепрессорная реакция), поэтому после введения вакцины необходимо в течение 15 минут наблюдать пациента.

Практические вопросы, ответы на которые будут получены в будущем. Несмотря на лицензирование и внедрение в практику, клинические исследования квадριвалентной вакцины продолжаются, а медицинское сообщество ожидает ответов на некоторые нерешенные вопросы.

Продолжительность защиты. Вопрос о необходимости бустерной дозы остается открытым (24). Продолжительность защиты, доказанная на сегодняшний день, составляет по меньшей мере 5 лет (10). Долгосрочные данные о титре антител и клинической защите будут получены в результате исследований, проводимых в странах Северного региона Европы и в США (16). Наблюдение пациентов, привитых в возрасте 9-15 лет, будет продолжаться в течение 10 лет после получения 3-й дозы вакцины.

Вакцинация женщин старше 26 лет и вакцинация мужчин. Исследования в этих популяциях еще продолжаются. Имеющихся на текущий момент данных недостаточно для обоснования рекомендаций.

Необходимо определить эффективность ВПЧ вакцинации в профилактике генитальных кондилом и аногенитальной интраэпителиальной неоплазии у мужчин. Эффективность ВПЧ вакцинации мужчин в профилактике передачи вируса, как у женщин, так и у мужчин, также нуждается в подтверждении.

Влияние на заболеваемость цервикальным раком. Для того чтобы оценить влияние вакцинации на уровень заболеваемости инвазивным раком понадобятся десятилетия. Вместе с тем снижение заболеваемости предраковыми заболеваниями и генитальными кондиломами можно будет наблюдать уже в ближайшее время. В США запланированы исследования по мониторингованию ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Вирусологические исследования. Ожидается, что результатом вакцинации будет снижение распространенности вакцинных типов ВПЧ. Поэтому планируется мониторинг ВПЧ типов в различных популяциях.

Безопасность вакцинации. Исследования безопасности Гардасила будут продолжены как производителями вакцины, так и независимыми организациями. Мониторинг будет включать наблюдение когорты недавно вакцинированных женщин и оценку исходов беременности в случае вакцинации во время беременности. Оценка долгосрочной безопасности вакцины является частью программы компании Merck,

После вакцинации, особенно у подростков или молодых женщин, может случиться обморок (синокаротидная или вазодепрессорная реакция), поэтому после введения вакцины необходимо в течение 15 минут наблюдать пациента.

Представляем ГАРДАСИЛ®



Первая и единственная квадрилвалентная вакцина, которая защищает от

- ▶ **РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**
- ▶ **РАКА ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА**
- ▶ **ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ**
- ▶ **ГЕНИТАЛЬНЫХ КОНДИЛОМ,**

вызываемых вирусом папилломы человека 6, 11, 16 и 18 типов.

ГАРДАСИЛ® – это вакцина, предназначенная для предотвращения рака шейки матки, рака вульвы и влагалища; предраковых или диспластических поражений шейки матки, вульвы, влагалища и генитальных кондилом, вызываемых вирусом папилломы человека 6, 11, 16 и 18 типов.

Так же как и любая другая вакцинация, иммунизация вакциной ГАРДАСИЛ может защитить не всех вакцинированных.

Эта вакцина не предназначена для лечения существующих заболеваний: активного генитального кондиломатоза; рака шейки матки, вульвы или влагалища; интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы или влагалища.

**Настало время вакцинировать:
детей, подростков и молодых женщин от 9 до 26 лет.**

Перед назначением вакцины ГАРДАСИЛ, пожалуйста, прочтите полную Инструкцию по Применению.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ГАРДАСИЛ®, МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: вакцина против вируса папилломы человека квадрилвалентная рекомбинантная (6, 11, 16, 18 типов). ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения. ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: проведение полного курса вакцинации приводит к образованию специфических антител к четырем типам ВПЧ – 6, 11, 16 и 18 – в защитном титре более чем у 99% вакцинированных на период не менее 36 месяцев во всех возрастных группах. **Вакцина ГАРДАСИЛ® обладает практически 100%-ной эффективностью в предотвращении индуцированных 6, 11, 16 и 18 типами ВПЧ раковых заболеваний половых органов, предраковых эпителиальных дисплазий и генитальных кондилом.** НАЗНАЧЕНИЕ: вакцина ГАРДАСИЛ® показана к применению детям и подросткам в возрасте от 9 до 17 лет и молодым женщинам в возрасте от 18 до 26 лет для предупреждения перечисляемых далее заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека типов 6, 11, 16 и 18: - рака шейки матки, вульвы и влагалища; - генитальных кондилом (*condiloma acuminata*); - предраковых диспластических состояний; - аденокарциномы шейки матки *in situ* (AIS); - цервикальной интраэпителиальной неоплазии 1 степени (CIN 1). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к активным компонентам и наполнителям вакцины. При возникновении симптомов гиперчувствительности после введения вакцины ГАРДАСИЛ® введение последующей дозы вакцины противопоказано. Нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов являются относительным противопоказанием к введению вакцины. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ: вакцина ГАРДАСИЛ® отнесена к категории «В». Воздействие вакцины на репродуктивную функцию женщины и на плод у беременных не изучалось. Вакцину ГАРДАСИЛ® можно вводить кормящим женщинам. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: вакцину ГАРДАСИЛ® вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу или передне-латеральную область бедра. Не вводить внутривенно. Разовая доза вакцины для всех возрастных групп составляет 0.5 мл. Рекомендуемый курс вакцинации состоит из 3 доз и проводится по схеме (0–2–6 мес): первая доза – в назначенный день; вторая доза – через 2 мес после первой; третья доза – через 6 мес после первой. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: вакцину ГАРДАСИЛ® можно вводить одновременно (в другой участок) с рекомбинантной вакциной против гепатита В. Применение анальгетиков, противовоспалительных препаратов, антибиотиков, витаминных препаратов, гормональных контрацептивов не влияло на эффективность, иммуногенность и безопасность вакцины. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: после введения вакцины в отдельных случаях могут развиваться местные (покраснение, припухлость, болезненность, зуд) и общие (головная боль, кратковременное повышение температуры) реакции; по данным проведенных клинических исследований, их совокупная частота не превышает 0.1%. Учитывая теоретическую возможность развития аллергических реакций немедленного типа у особо чувствительных лиц, за привитыми необходимо обеспечить медицинское наблюдение в течение 30 мин. Место проведения вакцинации должно быть оборудовано средствами противошоковой терапии. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ: вакцина ГАРДАСИЛ® не предназначена для лечения заболеваний: рака шейки матки, вульвы или влагалища, CIN, VIN или VaIN или активного кондиломатоза. Препарат не защищает от заболеваний, вызванных ВПЧ иных типов и другой этиологии. Как и при введении любой инъекционной вакцины, всегда нужно иметь наготове соответствующие лекарственные средства на случай развития редкой анафилактической реакции на введение вакцины. Вакцину ГАРДАСИЛ® следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиться кровотечение. Вакцинируемых следует предупредить о необходимости предохранения от беременности в течение курса вакцинации, о необходимости сообщать врачу или медсестре о любых нежелательных реакциях, а также о том, что вакцинация не заменяет и не отменяет рутинных скрининговых осмотров. Для достижения эффективных результатов курс вакцинации должен быть завершен полностью, если для этого не имеется противопоказаний. ФОРМА ВЫПУСКА: 1 доза (0.5 мл) помещена во флакон (объемом 3 мл). УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при температуре от +2 до +8 °С, в защищенном от света месте. НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года.

ГАРДАСИЛ® является зарегистрированной торговой маркой

Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.



Авторские права © 2007 принадлежат компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.
Все права защищены.
121059, Москва, пл. Европы, 2. Гостиница «Радиссон-Славянская», Южное крыло
Тел.: (495) 941-8275. Факс: (495) 941-8276


ГАРДАСИЛ®
[Квадрилвалентная Рекомбинантная Вакцина
Против Вируса Папилломы Человека (6, 11, 16, 18 типов)]

06-08-GRD-2007-RUCB-27(20651207(1)-J

осуществляемой в странах Северного региона Европы (16).

Влияние на цервикальный скрининг. В дальнейшем необходима оценка влияния ВПЧ вакцинации на скрининг цервикального рака: режим скрининга, «скрининговое» поведение женщин, экономическая эффективность скрининга.

Внедрение ВПЧ вакцинации. Квадривалентная ВПЧ вакцина – это значительный прорыв в профилактике рака шейки матки, и согласно Рекомендациям Американской коллегии акушеров-гинекологов, именно акушеры-гинекологи будут играть ключевую роль в ее широком распространении. Хотя с младшей целевой возрастной группой должны работать педиатры, гинекологи ответственны за широкое применение вакцины в целевой группе старше 13 лет. Подростки и молодые женщины, посещающие гинеколога в плановом порядке, по вопросам контрацепции, другим гинекологическим причинам или в связи с беременностью, должны быть информированы о ВПЧ

инфекции и вакцина должна быть предложена тем, кто ее еще не получил. Информацию о ВПЧ вакцинации необходимо документировать.

Для клинициста прежде всего важно обеспечить пациента знаниями относительно ВПЧ-инфекции и ее возможных тяжелых последствиях. Многочисленные исследования, проведенные в США, Канаде и Великобритании выявили у женщин слабый уровень знаний о ВПЧ, Пап-тестировании и цервикальном раке (6, 13, 23, 26). Несколько последних исследований у мужчин, включая студентов колледжа и гомо/бисексуальных мужчин, показали, что знания о ВПЧ среди молодых мужчин еще ниже (3, 22, 25).

Хотя женщины плохо образованы в отношении ВПЧ, они имеют большое желание получить информацию об этой инфекции (5, 17). В одном исследовании 85% участников считали, что информация о ВПЧ должна быть получена подростками до начала сексуальной активности и что доктора: педиатры и гинекологи –

важнейший источник этой информации (17).

С развитием ВПЧ вакцин были проведены маркетинговые исследования относительно восприятия вакцины родителями, опекунами и пациентами. Исследование 880 женщин в возрасте 15-45 лет продемонстрировало, что более 80% матерей поддерживают вакцинацию их дочерей. В большинстве дополнительных исследований высокий уровень приемлемости вакцинации был связан с информированностью матерей и пациентов относительно ВПЧ заболеваний и возможности профилактики цервикального рака (12, 18, 20). Важнейшую, ключевую роль в восприятии вакцины пациентами играет рекомендация доктора (27). Успешное внедрение Гардасила, как любой новой вакцины, зависит от многих факторов, включая профессиональные рекомендации ВПЧ вакцинации, поддержку тех, кто принимает решения, организаторов здравоохранения и общества в целом. 

Список литературы:

1. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. «Медпресс-информ». Москва, 2007. - 55стр.
2. ACOG Committee Opinion. Human Papillomavirus Vaccination. *Obstet Gynecol* 2006; 108:699-705.
3. Allen B, Palacio-Mejia s, Yunes E, Lazcano-Ponce E. Informe del cuantitativo de proveedores, usuarias, usuarias potenciales y parejas masculinas del Programa de Prevención y Control del Cáncer Cervicouterino. Internal Report, Cuernavaca, Mexico, INSP, 2004.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists; Primary and preventive health care for female adolescents. In: *Health care for adolescents*. Washington, DC: ACOG; 2003. p. 1-24.
5. Anhang R, Wright Jr TC, Smock L, Goldie SJ. Women's desired information about human papillomavirus. *Cancer* 2004; 100(2):315-20.
6. Blake DR, Weber BM, Fletcher KE. Adolescent and young adult women's misunderstanding of the term Pap smear. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158(10):966-70.
7. Bosch F, Manos MM, Munoz N et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. J Natl Cancer Inst* 1995; 87:796-802.
8. CDC General recommendations on immunization: recommendations of Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR*. 2006; 55 (No. RR-15).
9. Centers for Disease Control and Prevention. HPV and HPV vaccine – information for healthcare providers. Available at: <http://www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV-vaccine-hcp.htm#hpvvaccine>. Retrieved July 7, 2006.
10. Centers for Disease Control and Prevention. HPV vaccine [human papillomavirus (HPV) and HPV vaccine]. Atlanta (GA): CDC. Available at: <http://www.cdc.gov/nip/vaccine/hpv/>. Retrieved July 26, 2006.
11. Cervical cancer screening in adolescents. ACOG Committee Opinion. No. 300. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol* 2004; 104:885-9.
12. Davis K, Dickman ED, Ferris D, Dias JK. Human papillomavirus vaccine acceptability among parents of 10- to 15-year-old adolescents. *J Low Genit Tract Dis* 2004; 8:188-94.
13. Dell DL, Chen H, Ahmad F, Stewart DE. Knowledge about human papillomavirus among adolescents. *Obstet Gynecol* 200; 96:653-6.
14. DiMiceli L, Pool V, Kelso JM, Shadomy SV, Iskender J. Vaccination of yeast sensitive individuals: rewire of safety data in the U.S. vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine* 2006; 24:703-7.
15. Evaluation and management of abnormal cervical cytology and histology in the adolescent. ACOG Committee Opinion No. 330. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol* 2006; 107:963-8.
16. Food and Drug Administration. Product approval information- licensing action [package insert]. Gardasil (quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18). Merck & Co., Whitehouse Station, NJ. Available at <http://www.fda.gov/cber/label/HPVmer060806LB.pdf>.
17. Holcomb B, Bailey JM, Crawford K, Ruffin MT. Adults' knowledge and behaviors related to human papillomavirus infection. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17(1):26-31.
18. Hoover DR, Carfioli B, Moench EA. Attitudes of adolescent/young adult women toward human papillomavirus vaccination and clinical trials. *Health Care Women Int* 2000; 21:375-91.
19. Human papillomavirus. ACOG Practice Bulletin. No.61. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol* 2005; 105:905-18.
20. Lazcano-Ponce E, Rivera L, Arillo-Santillan E et al. Acceptability of a human papillomavirus (HPV) trial vaccine among mothers of adolescents in Cuernavaca, Mexico. *Arch Med Res* 2001; 32:243-7.
21. Mao C, Koutsky LA, Ault KA et al. Efficacy of human papillomavirus -16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial [published erratum appears in *Obstet Gynecol* 2006; 107:1425]. *Obstet Gynecol* 2006; 107:18-27.
22. McPartland TS, Weaver BA, Lee SK, Koutsky LA. Men's perceptions and knowledge of human papillomavirus (HPV) infection and cervical cancer. *J Am Coll Health* 2005; 53(5):225-30.
23. Pitts M, Clarke T. Human papillomavirus infections and risk of cervical cancer: what do women know? *Health Educ Res* 2002; 1:17(6):706-14.
24. Prescribing information for GARDASIL. Whitehouse Station (NJ): Merck & Co., Inc.; 2006. Available at: http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil/gardasil_pi.pdf. Retrieved June 26, 2006.
25. Tider DS, Parsons JT, Bimbi DS. Knowledge of human papillomavirus and effects on sexual behaviour of gay/bisexual men: a brief report. *Int J STD AIDS* 2005; 16(10):707-8.
26. Waller J, McCaffery, Wardle J. Beliefs about the risk factors for cervical cancer in a British population sample. *Prev Med* 2004; 38(6):745-53.
27. Zimet GD, Mays RM, Winston Y et al. Acceptability of human papillomavirus immunization. *J Womens Health Gen Based Med* 2009; 9:47-50.