



Virus del papiloma humano y cáncer de orofaringe: ¿estamos cerca de una estrategia de prevención efectiva?

Human papillomavirus and oropharyngeal cancer: Are we close to an effective prevention strategy?

Juan de Francisco Zambrano^{1*}, Juan Carlos Forero Turca¹, Juan Fernando Calvo Castellanos¹, Diego Alejandro Ardila Torres¹, Rogers Leonardo Baquero¹, Marc Pierre¹

¹Unidad Funcional Clínica de Tumores de Cabeza y Cuello, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

Recibido: 05 febrero 2025

Aceptado: 05 abril 2025

*Correspondencia: Juan de Francisco Zambrano. jdefz2002@yahoo.com

Resumen

El virus del papiloma humano (VPH) es un agente infeccioso que afecta la mucosa y la piel, con una fuerte implicación en el desarrollo de diversos cánceres, incluido el carcinoma de orofaringe. Su genoma codifica proteínas oncogénicas (E5, E6, E7) que interfieren con mecanismos celulares clave como la apoptosis, facilitando la transformación maligna de los tejidos. La prevalencia de infección asintomática varía según el sexo y la edad, con un mayor impacto en mujeres jóvenes. En el caso del cáncer de orofaringe, se ha observado un incremento en la incidencia, vinculado principalmente a la transmisión sexual del VPH, particularmente el subtipo 16. Factores como el comportamiento sexual y el tabaquismo influyen en el riesgo de desarrollar esta neoplasia. El tratamiento del carcinoma de orofaringe asociado al VPH puede incluir desde cirugía mínimamente invasiva, quimioterapia y radioterapia, con un pronóstico generalmente más favorable en comparación con el cáncer no relacionado con el virus. Esto se debe a la mayor respuesta a terapias citotóxicas y a características inmunológicas del tejido orofaríngeo. Si bien existen pruebas de detección para el cáncer cervical, aún no se han desarrollado métodos eficaces y accesibles para el cribado del cáncer orofaríngeo. La vacunación contra el VPH ha demostrado reducir significativamente la prevalencia de infecciones orales y, potencialmente, la incidencia del carcinoma de orofaringe, especialmente en jóvenes. Sin embargo, las tasas de cobertura siguen siendo bajas, en particular en hombres y adultos mayores. Es necesario aumentar la cobertura de vacunación y desarrollar

estudios clínicos que evalúen su impacto directo en la prevención del cáncer orofaríngeo, así como estrategias para abordar el envejecimiento de la población afectada.

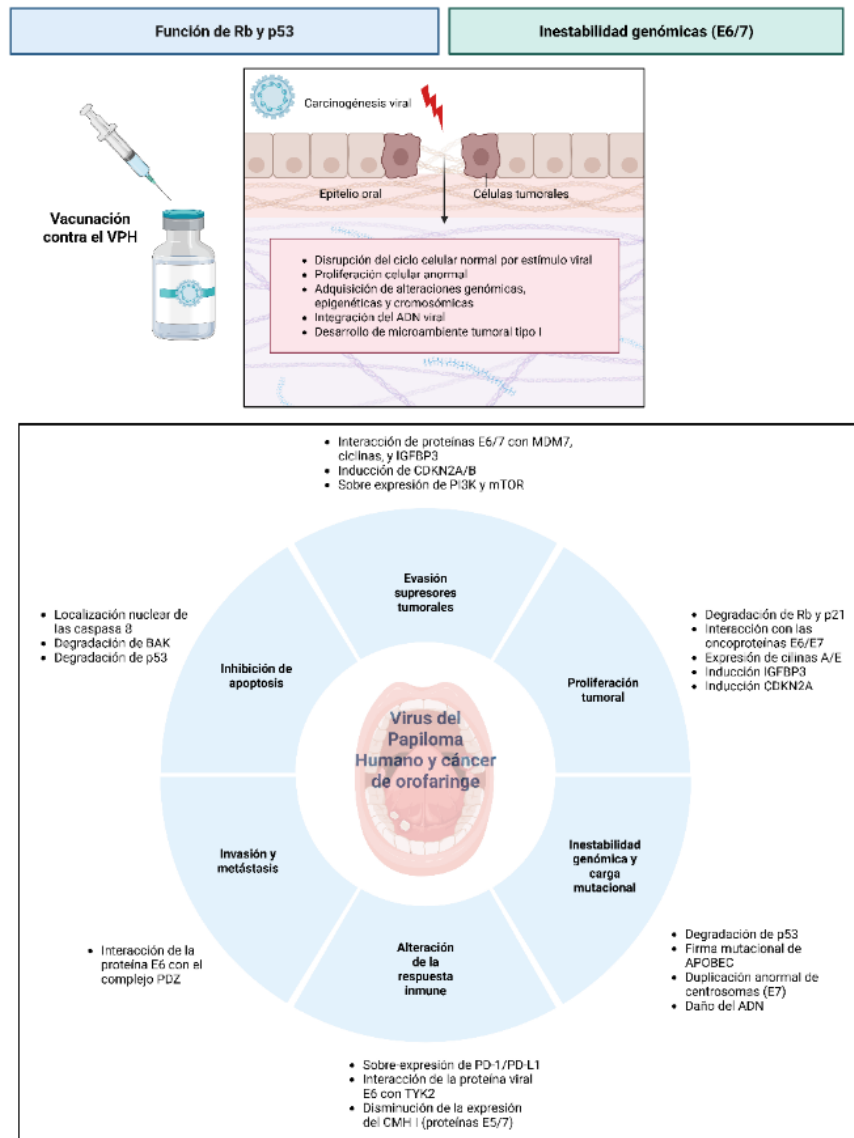
Palabras clave: Virus del papiloma humano (VPH). Cáncer de orofaringe. Vacunación. Epidemiología.

Abstract

The human papillomavirus (HPV) is an infectious agent that affects mucosa and skin and is strongly implicated in the development of various cancers, including oropharyngeal carcinoma. Its genome encodes oncogenic proteins (E5, E6, E7) that interfere with key cellular mechanisms such as apoptosis, facilitating malignant tissue transformation. The prevalence of asymptomatic infection varies by sex and age, with a more significant impact on young women. In the case of oropharyngeal cancer, an increased incidence has been observed, mainly linked to sexual transmission of HPV, particularly subtype 16. Factors such as sexual behavior and smoking influence the risk of developing this neoplasia. Treatment for HPV-associated oropharyngeal carcinoma may include minimally invasive surgery, chemotherapy, and radiotherapy, with a generally more favorable prognosis compared to cancer unrelated to the virus. This is due to the more significant response to cytotoxic therapies and immunological characteristics of oropharyngeal tissue. While screening tests for cervical cancer exist, practical and accessible methods for oropharyngeal cancer screening have not yet been developed. HPV vaccination has been shown to significantly reduce the prevalence of oral infections and, potentially, the incidence of oropharyngeal carcinoma, especially in young people. However, coverage rates remain low, particularly for men and older adults. It is necessary to increase vaccination coverage and develop clinical studies that evaluate its direct impact on oropharyngeal cancer prevention, as well as strategies to address the aging of the affected population.

Keywords: Human papillomavirus (HPV). Oropharyngeal cancer. Vaccination. Epidemiology.

Resumen gráfico



Puntos clave

- El virus del papiloma humano (VPH) es un virus que se integra con el ADN y resulta responsable de múltiples neoplasias del anogenital y de la cavidad oral, causando cerca del 5% de los cánceres a nivel global.
- Durante las últimas décadas se ha encontrado un aumento significativo del cáncer de orofaringe relacionado a la infección por VPH, evento que explica el 60% de los casos en personas jóvenes no fumadoras. La prevalencia de infección por VPH16 en la cavidad oral a nivel poblacional oscila entre el 0.6% y el 18%.
- El VPH utiliza las células del anfitrión como maquinaria de replicación celular para iniciar la replicación del ADN viral lo que favorece la expresión de seis proteínas virales no estructurales (E1-7). Las proteínas E5, E6 y E7 corresponden a los oncogenes virales y su expresión induce la inmortalización y transformación celular. Las oncoproteínas E6 y E7 inactivan p53 y Rb, respectivamente, mientras que la E5 contribuye con la progresión del tumor y la evasión inmune. La lesión persiste cuando el VPH se vincula al ADN generando una interrupción del gen E2, la pérdida de E5 y el aumento de las proteínas E6 y E7.
- La vacunación contra el VPH reduce el riesgo de infección oral por las variantes 16 y 18 en un 90%.

Introducción

El virus del papiloma humano (VPH) de la familia papilomaviridae, son virus constituidos por capsómeros que encierran una cadena de ADN circular. El genoma del virus está constituido por 7.900 pares de bases que codifican de 8 a 9 secuencias de proteínas (E1-E7) las cuales transcriben diversas funciones celulares, cabe resaltar que las proteínas oncogénicas E5, E6, E7 actuando sobre el P53 y el retinoblastoma inhiben el proceso de la apoptosis transformando las líneas celulares de tejidos en mucosas y piel¹. La prevalencia de infección asintomática por el virus del papiloma humano (VPH) en la población general de 18 a 59 años varía según el sexo. En mujeres, se ha reportado una prevalencia de hasta el 45,6%, mientras que en hombres esta cifra alcanza el 25.1%, con un pico máximo de prevalencia observado en el grupo etario de 25 a 29 años^{1,2}. En cuanto a la presencia de condilomas, se estima que afecta entre el 0.2% y el 5% de la población mundial².

En el contexto de la infección por VPH en el cuello uterino, se ha documentado que entre 300 y 400 de cada 1.000 mujeres están infectadas. Sin embargo, estas cifras han mostrado una disminución significativa a partir del 2016, coincidiendo con la implementación de programas de vacunación contra el VPH; Por otro lado, la prevalencia de infecciones orales asintomáticas por VPH se sitúa en torno al 7,5%².

Papel de VPH en el carcinoma de orofaringe

Según datos de GLOBOCAN, el carcinoma de orofaringe presenta una incidencia anual de 106.400 casos, con una mortalidad estimada de 52.400 pacientes, lo que lo sitúa en el puesto 24 a nivel mundial en términos de incidencia de cáncer². Entre los factores de riesgo asociados al desarrollo de este tipo de cáncer, el comportamiento sexual destaca como el más relevante, particularmente el número elevado de parejas sexuales y la práctica de contacto oral-genital. El tabaquismo ocupa el segundo lugar como factor de riesgo en el desarrollo del carcinoma de orofaringe^{3,4}.

Tras la transmisión sexual, el VPH infecta el epitelio traumatizado o áreas donde la membrana basal está expuesta, lo que desencadena una respuesta de las células basales que intentan reparar la membrana afectada. Este proceso resulta en una infección activa, la cual altera oncogenes clave como p53 y RB a través de la acción de las proteínas virales E6 y E7. Estas proteínas promueven daños en el ADN y la pérdida del control del ciclo celular, facilitando la carcinogénesis⁴. A diferencia del cáncer de cuello uterino, el carcinoma de orofaringe no presenta lesiones precursoras claras. Sin embargo, ambos comparten la expresión del marcador p16 en estudios de inmunohistoquímica, lo que sugiere una vía común en la patogénesis mediada por VPH⁴. Además, se han identificado condiciones estructurales y celulares únicas en pacientes con tumores de orofaringe asociados a infecciones virales. Estas condiciones parecen explicarse por la predilección del VPH por mucosas ricas en zonas de transición, como las células basales metaplásicas presentes en el cuello uterino y la orofaringe.

La membrana basal de la orofaringe presenta una mayor discontinuidad en comparación con otras regiones anatómicas, lo que la hace más susceptible a la infección por VPH. Además, las criptas amigdalinas actúan como reservorios del virus, facilitando la persistencia de la infección. Estas criptas expresan el ligando PD-L1, el cual juega un papel crucial en la evasión de la respuesta inmune mediada por células T, permitiendo así la progresión del crecimiento tumoral⁴.

Tratamiento y pronóstico en Cáncer de orofaringe asociado a VPH

La implementación de técnicas quirúrgicas innovadoras ha transformado el enfoque terapéutico del cáncer de orofaringe asociado al VPH. En estadios tempranos, la cirugía mínimamente invasiva se ha posicionado como una alternativa viable para evitar los efectos adversos asociados a la radioterapia y la quimioterapia. Sin embargo, el cuadro clínico de presentación y la agresividad tumoral en muchos casos limitan la posibilidad de un manejo quirúrgico

temprano, por lo que la quimioterapia y la radioterapia continúan siendo las opciones terapéuticas definitivas en la mayoría de los pacientes³⁻⁵.

El carcinoma de orofaringe asociado a VPH presenta un mejor pronóstico en comparación con el no asociado a VPH, con una reducción de la mortalidad de hasta el 28% y una disminución del 49% en la incidencia de metástasis a distancia⁵. Esta diferencia se atribuye a varios factores, entre los que destacan el daño celular inducido por el VPH, que afecta significativamente a la proteína p53, aumentando la susceptibilidad de las células tumorales al tratamiento citotóxico de la quimioterapia. Además, los pacientes con cáncer de orofaringe asociado a VPH suelen ser más jóvenes, con menos comorbilidades y menor exposición al tabaquismo, lo que contribuye a un mejor pronóstico. Asimismo, la persistencia del VPH en las amígdalas promueve una respuesta inmune antitumoral que incrementa la sensibilidad del tumor a la radioterapia⁵.

El cuadro clínico también influye en el pronóstico. Hasta el 51% de los carcinomas de orofaringe se

presentan como masas cervicales palpables, lo que favorece una consulta médica temprana y un diagnóstico oportuno⁶. Además, el carcinoma de orofaringe asociado a VPH tiende a mostrar un menor compromiso loco regional en comparación con el no asociado a VPH, lo que lo hace más refractario a tratamientos no quirúrgicos⁷.

Diversos estudios han intentado esclarecer por qué el VPH genera respuestas diferentes en distintos tejidos y cómo esto afecta el pronóstico del cáncer. Una posible explicación se basa en el mecanismo protector de la orofaringe, rica en tejido linfático, en contraste con las células del cuello uterino⁸, asociado a esto infecciones recurrentes del tracto inferior femenino generan un ambiente patogénico para el virus que permite la transformación maligna celular más rápida. Un empeoramiento en el pronóstico en el cáncer de cuello uterino es la infiltración de los tejidos adyacentes a nivel intra y extraperitoneal, Es por esto que las medidas para combatir el virus se están enfocando en la detección temprana y esquemas de vacunación (Figura 1)^{8,9}.

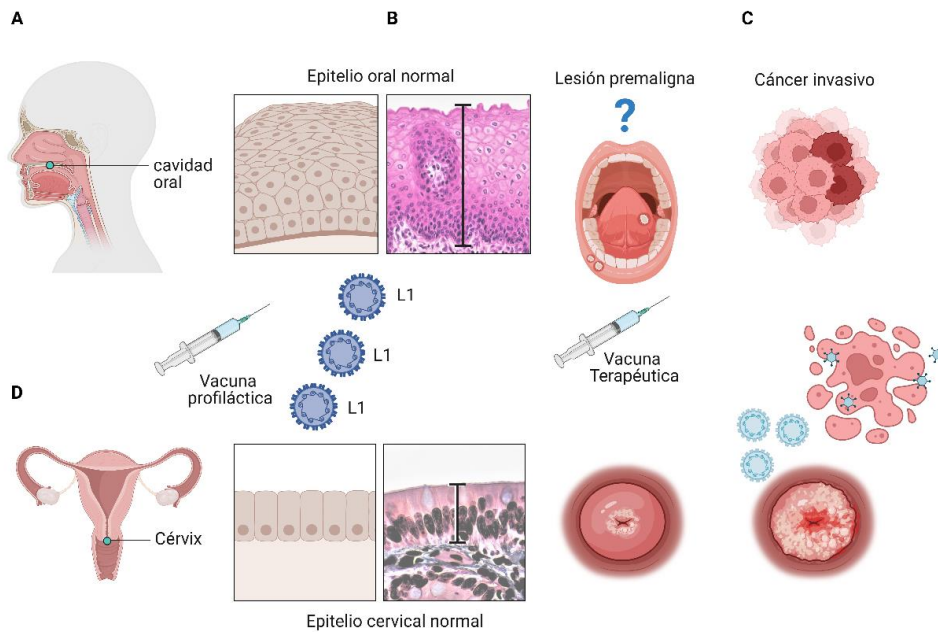


Figura 1A, B, C. Progresión desde el epitelio normal a lesión epitelial de bajo grado a alto grado y cáncer invasor en relación con infección por VPH en cáncer de cuello uterino. D. Teoría que postula la infección del tejido tonsilar por el virus como un evento inicial en el desarrollo del cáncer invasivo de cabeza y cuello, aunque los mecanismos intermedios aún no están completamente esclarecidos (modificado con autorización de las referencias 8 y 9).

Pruebas para la detección temprana y epidemiología de la infección por VPH

Las pruebas de Papanicolaou y las pruebas de ADN en citología cervicovaginal son herramientas fundamentales para la detección de lesiones premalignas en el cuello uterino. Estos métodos son rápidos, seguros y económicos, lo que los convierte en estrategias esenciales para la detección temprana del cáncer de cuello uterino, tanto en países en vías de desarrollo como en países desarrollados. Incluso cambios mínimos de displasia pueden ser detectados con estas pruebas, lo que refuerza su papel como métodos de tamizaje efectivos para este tipo de cáncer⁹.

Sin embargo, en el caso del cáncer de orofaringe, no existen pruebas de tamizaje ampliamente disponibles que permitan la detección temprana de esta patología. Aunque se han desarrollado pruebas de ADN salival, estas no son costo-efectivas para su implementación a gran escala en la detección precoz del cáncer de orofaringe⁹. Es importante destacar que algunas infecciones del tracto Aero digestivo superior pueden estar relacionadas con la contaminación durante el canal del parto, lo que genera reservorios virales en el anillo de Waldeyer^{10,11}.

La infección oral por VPH es 2,3 veces más común en hombres que en mujeres. Esta diferencia se atribuye a factores como la edad, la raza, el tabaquismo, el número de parejas sexuales y una menor respuesta inmunológica a los anticuerpos contra el VPH en los hombres. La infección oral por VPH presenta dos picos de incidencia: el primero ocurre alrededor de los 30 años, coincidiendo con el inicio y la actividad sexual, mientras que el segundo pico se observa cerca de los 60 años, posiblemente debido a la reactivación de infecciones latentes¹¹. Después de la adquisición de la infección oral por VPH, la mayoría de los individuos eliminan el virus en un período de 6 a 12 meses. Sin embargo, en algunos casos, la infección persiste por razones que aún no están completamente claras. Factores como la edad avanzada, el sexo masculino, el tabaquismo y una carga viral elevada se han asociado con la persistencia del virus¹¹.

Aproximadamente el 90% de las infecciones orales por VPH están causadas por el subtipo VPH16. Otros subtipos menos frecuentes, como el VPH18, VPH33 y VPH35, también se han identificado, aunque estos últimos se asocian con un mejor pronóstico en comparación con el VPH16 (**Figura 2**)

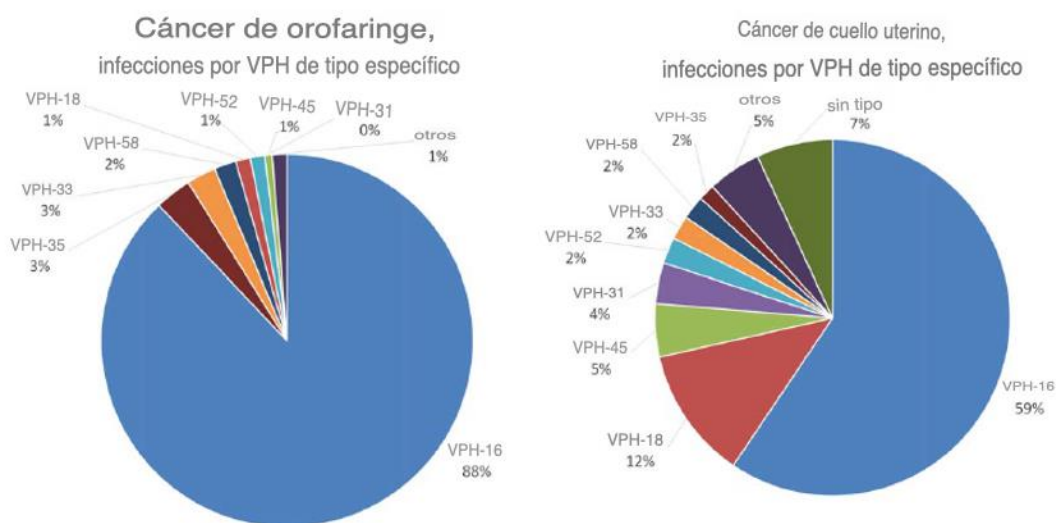


Figura 2. Distribución de las infecciones por el virus del papiloma humano de tipo específico para cáncer de orofaringe y cáncer de cuello uterino (modificado con autorización de la referencia 11).

Vacunación y prevención del VPH

Dada la alta prevalencia del cáncer de cuello uterino asociado a infecciones por el VPH, el desarrollo de vacunas contra este virus representa uno de los avances más significativos de la medicina moderna. Actualmente, existen tres vacunas aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), cada una con características específicas en términos de composición, indicaciones y uso tanto en hombres como en mujeres (**Tabla 1**). Aunque el intervalo de edad recomendado ha variado a lo largo de los estudios clínicos, todas estas vacunas comparten el principio activo de micropartículas de proteína L1 del VPH, que es fundamental para su mecanismo de acción^{12,13}.

En términos generales, las vacunas contra el VPH inducen una respuesta inmune robusta, generando

anticuerpos neutralizantes que actúan contra partículas similares al virus (VLP, por sus siglas en inglés). Estas partículas son derivadas de la cápside L1 del VPH, lo que permite una protección efectiva contra los tipos de VPH incluidos en cada vacuna^{12,13}.

Desarrollo y eficacia de las vacunas contra el VPH

El desarrollo y la eficacia de las vacunas actuales contra el virus del papiloma humano (VPH) han sido respaldados por tres grandes estudios de fase 3, aleatorizados y doble ciego, de los cuales se han derivado múltiples conclusiones e interpretaciones clínicas. Estos estudios, cuyos resultados se resumen en la **Tabla 2**, han demostrado que la eficacia de las vacunas oscila entre el 89,5% y el 98,2% cuando se evalúa la ausencia de cambios displásicos en el cuello uterino y la no presencia de infección por VPH

Tabla 1. Vacunas aprobadas por la FDA en Estados Unidos y con impacto en la infección oral por VPH.

Vacuna	Tipo VPH cubierto	Edades Femeninas (años)	Edades masculinas (años)
CERVARIX (bivalente) (GlaxoSmithKline)	16 y 18	9 a 25	-
Gardasil (tetavalente) (Merck)	6,11,16 y 18	9 a 26	9 a 26
Gardasil-9 (9-valente) (Merck)	6,11,16,18,31,33,45,52 y 58	9 a 26	9 a 26

Tabla 2. Ensayos clínicos de vacuna para VPH en cáncer de cérvix.

Ensayo	Cohorte	Vacuna	Control	Seguimiento	Educación en persistencia de infección viral.	Eficacia en enfermedad (NIC 2+)
FUTURE I/II	Mujer 15 - 26 años	Gardasil (cuatavalente) (Merck) N= 7864	Placebo N = 7.865	4 años	no evaluado	98,2 %
PATRICIA	Mujer 15- 25 años	Cervarix (bivalente) (GlaxoSmithKline) N= 7.338	Vacuna Hepatitis A N = 7305	4 años	97,4 % - 94,3 %	92,2 %
CVT	Mujer 18 a 25 años	Cervarix N= 2643	Vacuna Hepatitis A N = 2697	4 años	90,2 % - 93,1 %	89,5%
9-Valent Trial	Mujer 15 a 26 años	Gardasil-9 (9-valente) N= 5.648	Garsadil (cuatavalente) n = 5.943	4 años	reducción del riesgo: 96,0%	reducción del riesgo: 96,3 % - 96,7 %

en mujeres vacunadas antes de cualquier exposición al virus^{14,15}. En contraste, la eficacia de las vacunas disminuye significativamente (42,9%-64,9%) en mujeres que reciben la vacuna después de haber estado expuestas al VPH, lo que subraya la importancia de la vacunación temprana y previa al inicio de la actividad sexual^{2,13}.

La medición de la infección por VPH después de la aplicación de la vacuna se realiza mediante la titulación de anticuerpos. Los estudios han demostrado que los niveles de anticuerpos inducidos por la vacunación son significativamente más altos y protectores en comparación con los adquiridos por inmunidad natural, lo que refuerza el papel de las vacunas en la prevención de infecciones y lesiones asociadas al VPH¹³.

La mayoría de los estudios sobre vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) se han centrado en mujeres; sin embargo, el aumento en la incidencia de carcinoma escamocelular en regiones como

el pene, el área anal y la orofaringe, asociados a infecciones por VPH, ha destacado la importancia de la vacunación en hombres. Se ha demostrado que la vacunación en hombres tiene una eficacia del 78,6% al 96% para prevenir infecciones por los subtipos VPH16 y VPH18, medida por la ausencia de lesiones precursoras de carcinoma escamocelular en el pene y la región anal¹³.

En cuanto a la vacunación en niños, su implementación no ha sido completamente establecida debido a consideraciones éticas relacionadas con la investigación en población pediátrica. Aunque algunos estudios sugieren que la inmunidad conferida por las vacunas puede extenderse hasta 8 años, el seguimiento necesario para evaluar los puntos de desenlace en esta población requeriría un período prolongado, incluso hasta la vida adulta. Por ello, aún no se ha determinado el uso rutinario de estas vacunas en niños menores de 9 años (**Figura 3**)^{14,15}.

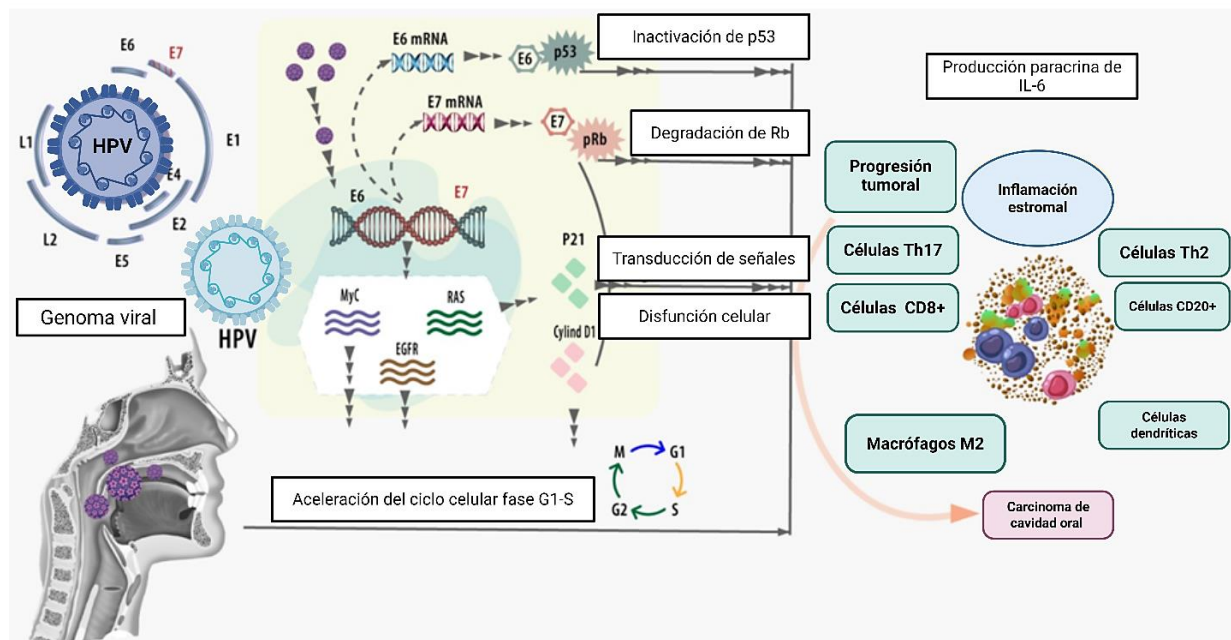


Figura 3. Mecanismos de la infección por VPH y el desarrollo de carcinoma escamocelular de orofaringe. Una vez que ocurre la infección por VPH, el ADN viral se integra en el genoma del huésped, lo que resulta en alteraciones progresivas en protooncogenes y genes supresores de tumores. La sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7 induce disfunción en el metabolismo celular y favorece la proliferación maligna.

Vacunación y reducción del carcinoma de orofaringe

Los avances en la vacunación contra el VPH con el objetivo específico de reducir las tasas de carcinoma de orofaringe han sido limitados. La mayoría de los datos disponibles se han extrapolado de estudios convencionales de vacunación contra el VPH. Sin embargo, se ha observado que, tras un seguimiento de 4 años en pacientes vacunados, la prevalencia de infección por VPH es de solo el 1,3%, en comparación con grupos no vacunados. Este efecto es particularmente notable en la reducción de los subtipos VPH-16 y VPH-18, los cuales están fuertemente asociados con el carcinoma de orofaringe¹⁶.

Chaturvedi y colaboradores¹⁷ describieron una reducción del 88% en la prevalencia de infecciones orales por VPH en adultos jóvenes vacunados en Estados Unidos, con impacto a nivel poblacional limitado (17,0%), debido a las bajas tasas de vacunación (18,3% entre 2011 y 2014), especialmente en hombres, donde la cobertura fue significativamente menor (6,9%). La vacunación contra el VPH no tiene indicación para la prevención de infecciones orales o cánceres orofaríngeos, y no existen estudios amplios que respalden esta indicación y su impacto en las infecciones orales persistentes por VPH16.

Por otro lado, estudios como el de Guo¹⁸ y Zhang y colaboradores¹⁹ proponen que el impacto de la vacunación en la incidencia del Cáncer de Orofaringe, con reducciones significativas principalmente en adultos jóvenes y de mediana edad (36-55 años). Sin embargo, en adultos mayores (70 años o más), donde la incidencia de Cáncer de orofaringe sigue en aumento, el efecto de la vacunación será limitado debido a las bajas tasas de cobertura en este grupo etario. Se estima que, para 2045, la vacunación habrá prevenido aproximadamente 6,334 casos de casos¹⁷, principalmente en grupos de edad más jóvenes (≤ 55 años).

Conclusiones

Aunque la vacunación contra el VPH ha demostrado ser efectiva en la reducción de infecciones orales

y podría tener un impacto significativo en la prevención del cáncer orofaríngeo, su efecto a nivel poblacional está limitado por las bajas tasas de cobertura, especialmente en hombres y adultos mayores. Para maximizar los beneficios de la vacunación, es crucial aumentar las tasas de cobertura, promover la vacunación en edades tempranas y realizar ensayos clínicos que respalden su uso en la prevención de infecciones orales y cánceres orofaríngeos. La evidencia biológica, respaldada por estudios en animales, sugiere que los anticuerpos IgG neutralizantes y la IgA secretora desempeñan un papel clave en la protección contra infecciones orales por VPH¹⁷. No obstante, aún falta información sobre la correlación entre la respuesta inmunológica en la mucosa oral y la eficacia de la vacuna, lo que representa un área importante para futuras investigaciones. Además, se necesitan estrategias adaptadas para abordar el cambio en el perfil de edad de los pacientes con cáncer orofaríngeo que se proyecta hacia una población más anciana en las próximas décadas.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera en la concepción y diseño de la revisión, la búsqueda y análisis de la literatura científica, así como en la redacción del manuscrito, haciéndose responsables de su contenido.

Referencias

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015. p. 143, 1916-1930.e6.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics

- 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-3
3. Berman TA, Schiller JT. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. *Cancer.* 2017;123(12):2219-29.
 4. Elrefaey S, Massaro MA, Chiocca S, Chiesa F, Ansarin M. HPV in oropharyngeal cancer: the basics to know in clinical practice. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2014;34(5):299-309.
 5. Misiukiewicz K, Camille N, Gupta V, et al. The role of HPV status in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2014;12(12):812-9.
 6. Moore KA, Mehta V. The growing epidemic of HPV-positive oropharyngeal carcinoma: a clinical review for primary care providers. *J Am Board Fam Med.* 2015;28(4):498-503.
 7. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet.* 2014;383(9916):524-32.
 8. Lowy DR, Solomon D, Hildesheim A, Schiller JT, Schiffman M. Human papillomavirus infection and the primary and secondary prevention of cervical cancer. *Cancer.* 2008;113(7 Suppl):1980-93.
 9. Brandsma JL, Abramson AL. Association of papillomavirus with cancers of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;115(5):621-5.
 10. Snijders PJ, van den Brule AJ, Meijer CJ, Walboomers JM. Papillomaviruses and cancer of the upper digestive and respiratory tracts. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1994;186:177-98.
 11. Krajden M, Cook D, Yu A, et al. Human papillomavirus 16 (HPV 16) and HPV 18 antibody responses measured by pseudovirus neutralization and competitive Luminex assays in a two- versus three-dose HPV vaccine trial. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18(3):418-23.
 12. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: Results from a randomized study. *Hum Vaccin.* 2011;7(12):1374-86.
 13. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1915-27.
 14. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F123-38.
 15. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One.* 2013;8(7):e68329.
 16. Bruni L, Saura-Lázaro A, Montoliu A, et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019. *Prev Med.* 2021;144:106399.
 17. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, Pickard RKL, Tong ZY, Xiao W, et al. Effect of prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination on oral HPV infections among young adults in the United States. *J Clin Oncol.* 2018;36(3):262-7.
 18. Guo T, Eisele DW, Fakhry C. The potential impact of prophylactic HPV vaccination on oropharynx cancer. *Cancer.* 2016;doi:10.1002/cncr.29992.
 19. Zhang Y, Fakhry C, D'Souza G. Projected association of human papillomavirus vaccination with oropharynx cancer incidence in the US, 2020-2045. *JAMA Oncol.* 2021;doi:10.1001/jamaoncol.2021.2907.