

This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
 www.em-consulte.com



Revue générale

## Cancer anal et papillomavirus humains : une pathologie en miroir de celle du cancer du col utérin

### *Anal cancer and human papillomaviruses: A perspective based on the cervical cancer model*

J. Monsonego

Département de colposcopie, FMP Paris, institut du col, 174, rue de Courcelles, 75017 Paris, France

#### INFO ARTICLE

##### Historique de l'article :

Reçu le 4 décembre 2009

Disponible sur Internet le 1 avril 2010

##### Mots clés :

Néoplasie intraépithéliale anale (AIN)

Cancer anal

HPV

VIH

Vaccin HPV

Cancer du col utérin

##### Keywords:

Anal intraepithelial neoplasia (AIN)

Anal cancer

HPV

HIV

HPV vaccine

#### RÉSUMÉ

Le cancer anal est une pathologie rare dans la population générale mais son incidence augmente en particulier pour certains groupes à risque, comme les homosexuels hommes et les sujets immunodéprimés. La pathologie est dix fois plus élevée dans la population séropositive pour le VIH comparé à la population générale. Les lésions précancéreuses de type dysplasie moyenne à sévère (AIN2-3) précèdent l'apparition du cancer ; l'infection à HPV16 est la plus courante (3/4 des cas) suivie par l'HPV18 (moins de 10 %). Dans le cancer anal, la prévalence de l'HPV est plus élevée chez les femmes (90 %) que les hommes (75 %) et l'HPV16 y est présent dans 75 % des cas. Les cancers épidermoïdes du col utérin et de l'anus ont des similitudes importantes fondées sur l'association causale aux HPV, en particulier le type 16. La prévention vaccinale devrait impacter significativement les deux pathologies, justifiant l'intérêt potentiel de la vaccination dans les deux sexes.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### ABSTRACT

Anal cancer is a rare pathology in the general population but the incidence of this cancer has been on the rise for certain high-risk groups, such as homosexual men and immunodepressed subjects. The incidence of anal cancer is 10 times higher in the HIV-positive population than in the female population in general. Moderate to severe dysplasias (AIN2-3) are types of precancerous lesions that usually precede the appearance of the cancer. HPV16 infection is the most common (3/4 of the cases) followed by HPV18 (less than 10%). In anal cancer, HPV16 is present in over 75% of the cases. The prevalence of HPV in anal cancer is higher in women (90%) than in men (75%). Squamous cervical and anal cancers have strong similarities founded on the causal association to HPV, in particular HPV16. Recent data indicate that anti-HPV vaccination has a significant potential in preventing HPV infections, precancerous lesions, and anal cancer in the general population as well as in the high-risk groups.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Les deux cancers HPV associés les plus fréquents sont le cancer du col et le cancer de l'anus [1]. Les deux se développent sur le revêtement épithélial pavimenteux. Ils sont similaires par leur biologie et leur mécanisme de carcinogenèse. Comme pour le col utérin, les preuves se sont accumulées ces dernières années sur l'association causale des HPV dans la genèse des néoplasies intraépithéliales anales (AIN) et des cancers de l'anus.

### 1. Histoire naturelle

La cellule cible des HPV est la cellule basale de l'épithélium ; de fait, la zone de jonction est le lieu privilégié de pénétration des

papillomavirus directement au contact de la couche basale. Les cancers du col, comme les cancers de l'anus, se développent sur la zone de transformation, site privilégié d'affrontement de l'épithélium cylindrique et l'épithélium pavimenteux au niveau de la zone de jonction. Cependant, les microtraumatismes peuvent également donner accès à cette couche basale au niveau péri- et endoanal. L'infection à papillomavirus est asymptomatique durant plusieurs mois ou années. L'infection latente ne se traduit par aucune anomalie morphologique. Dans plus de 80 % des cas, l'infection à papillomavirus est transitoire, l'immunité naturelle permet l'élimination du virus [2]. La persistance virale précède les anomalies morphologiques, cette phase peut durer de un à cinq ans avant de voir apparaître des modifications morphologiques des cellules infectées. Les lésions de bas grade, AIN1 ou dysplasies

Adresses e-mail : jmonsonego@wanadoo.fr, admin@eurogin.com.

légères, se traduisent par des modifications et des atypies des cellules du tiers inférieur de l'épithélium basal, alors que les lésions de haut grade s'accompagnent de modifications néoplasiques des cellules des deux tiers inférieurs ou de la totalité de l'épithélium.

Les lésions de bas grade s'accompagnent d'anomalies morphologiques dues à la répllication active des virus à la surface de l'épithélium, alors que dans les lésions de haut grade les virus sont présents sous une forme épisomale ou intégrée au génome. L'expression protéique des gènes viraux transformants des papillomavirus à risque E6 et E7 interfère avec les protéines inhibitrices du cycle cellulaire P53 et PRb et sont responsables d'une instabilité génétique des cellules et de leur caractère néoplasique [3].

## 2. Incidence du cancer anal

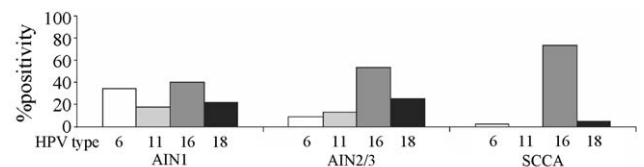
Alors que l'incidence du cancer du col dans les pays où le dépistage existe est estimée de 6 à 14 pour 100 000, elle est approximativement de 1 à 2 pour 100 000 pour le cancer anal qui ne bénéficie pas de mesures de dépistage. On rapporte une augmentation d'incidence aux États-Unis et au Danemark (Fig. 1). Ce dernier est historiquement plus fréquent chez la femme que chez l'homme dans la population générale ; actuellement, il augmente dans les deux sexes [4]. Cependant, dans certains groupes à risque, l'incidence du cancer anal est significativement plus élevée que dans la population générale, en particulier chez les homosexuels masculins et chez les sujets immunodéficients. Les séropositifs pour le VIH sont certainement la population la plus à risque de lésions anales à HPV [5,6], d'AIN [7,8] et de cancer anal [9,10]. L'incidence du cancer du canal anal chez les séropositifs pour le VIH au moment du diagnostic du sida est deux fois plus élevée que dans la population à risque VIH négative [11] et 60 fois plus élevée que dans la population générale [9–11].

Selon une méta-analyse récente [12], l'incidence standardisée varie de 19,6 à 42,9.

Les sujets VIH positifs semblent affectés à un âge plus jeune. Chez les homosexuels masculins, VIH positifs, on retrouve une augmentation du cancer anal estimée à 4,7 fois supérieure comparée aux sujets VIH négatif. Les traitements antirétroviraux, par le rallongement de la survie qu'ils ont induits, semblent avoir fait émerger un risque accru du cancer anal qui est estimé deux fois plus élevé qu'en l'absence de traitement antirétroviral [13].

## 3. HPV, néoplasie intraépithéliale anale et cancer anal

La fréquence des papillomavirus dans les lésions anales HPV associées a été bien étudiée dans différentes populations mondiales (Fig. 2). Elle est estimée pour les AIN de 90 à 100 % et pour les cancers de 84 à 97 % selon les régions géographiques



AIN, anal intraepithelial neoplasia; HPV, human papillomavirus; SCCA, squamous cell carcinoma of the anus.

Fig. 2. Prévalence des HPV6, 11, 16 et 18 dans 413 AIN1 et 392 AIN2-3 chez les VIH+ et 955 cancers anaux de la population générale.

Tableau 1

Prévalence de l'infection à HPV dans les AIN2-3.

HPV	VIH+ % (N)	VIH- % (N)
16	55,3 (115/208)	76,6 (111/145)
18	25,5 (53/208)	6,3 (8/127)
31	13,2 (24/182)	2,7 (3/113)
33	19,2 (35/182)	6,7 (8/119)
35	7,1 (13/182)	0
Tout types HPV	96,7 (208/215)	90,1 (145/161)
Infections multiples	65,9 (137/208)	13,3 (17/128)

D'après De Vuyst H, et al. [14].

étudiées [14]. Dans les AIN1, les types les plus fréquemment rencontrés sont l'HPV16 (37,2 %), 6 (36,2 %), 18 (21,3 %) et 11 (18,1 %). Dans les lésions de AIN2-3, l'HPV16 est retrouvé dans 59,8 % des cas, le 18 dans 17,4 %, le 33 dans 13,6 % et le 58 dans 13,1 %. Dans le cancer anal, on retrouve l'HPV16 dans 73,4 % des cas suivi par l'HPV18 dans 5,2 % et 33 (4,8 %). La prévalence des infections multiples diminue de 54,4 % dans les AIN1 à 6,8 % dans les cancers anaux. Les sujets VIH positif ont la prévalence la plus élevée de l'infection à HPV (96,7 %) comparée au VIH négatif (90,1 %). La distribution des types d'HPV selon le statut VIH indique que les infections multiples sont plus fréquentes chez les sujets séropositifs (OR = 12,60) mais la distribution des types viraux varie aussi. Ainsi, l'HPV16 est significativement moins représenté que les autres types dans les AIN2-3 comparé aux VIH négatifs (55,3 % comparé à 76,6 %) (Tableau 1).

Il ne faut pas ignorer l'importance des condylomes acuminés associés dans près de 90 % des cas aux HPV6 et 11, et dont le site péri-anal et anal est fortement représenté, autant chez le garçon que chez la jeune femme. Certes, si les homosexuels et les séropositifs pour le VIH sont plus fréquemment concernés, ces pathologies demeurent relativement fréquentes dans la population générale. Dans cette dernière, la prévalence est estimée à 1 % et de 3 à 5 % chez les 15–30 ans [2]. Le développement de condylomes acuminés au niveau péri- et intra-anal n'est pas exclusivement dû à des rapports anaux, les attouchements, les contacts sexuels, la

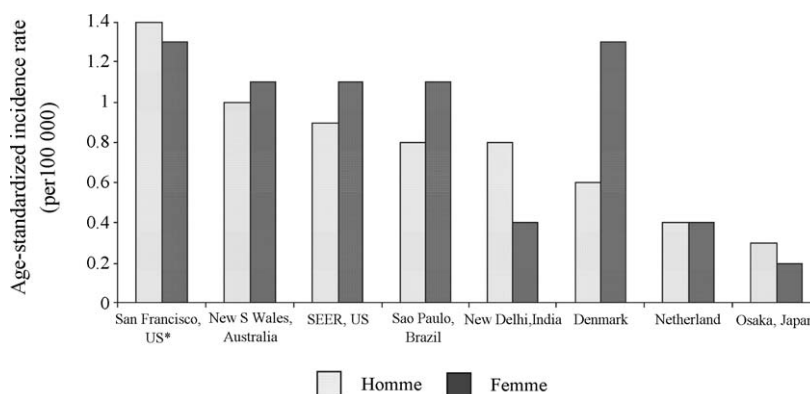


Fig. 1. Incidence standardisée à l'âge du cancer du col dans le monde.

transmission par contiguïté d'un site à l'autre et l'étendue des lésions facilitée par les microtraumatismes de la défécation en intra-anal en sont certainement aussi la cause. Ces lésions se traduisent parfois par une extension importante ; la condylomatose floride est classique au niveau intra- et périanal. Cette pathologie est particulièrement difficile à prendre en charge, elle se traduit par les taux de récurrence les plus élevés au niveau de l'anus comparé aux autres sites. Les condylomes acuminés ne comportent pas de risque intrinsèque de transformation. Cependant, leur présence traduit un risque d'exposition possible à d'autres types viraux à risque susceptibles de provoquer des lésions précurseurs plus tardivement après l'apparition des condylomes.

Ces données sont très ressemblantes à celles déjà connues sur le col utérin. Comme le montre l'ensemble des études aujourd'hui à notre disposition, les papillomavirus 16 et 18 sont les plus fréquents et les plus virulents, ils sont responsables de deux tiers des cancers du col et de l'anus dans le monde. L'étendue et le poids de l'infection à papillomavirus sont considérables tant au niveau génital qu'au niveau anal. L'impact psychologique et émotionnel de ces pathologies à HPV associés est important. Malgré le succès considérable enregistré par le dépistage précoce du cancer du col, la pratique du frottis cervical n'a pas répondu à tous les espoirs que l'on plaçait en elle pour réduire globalement l'incidence de la maladie. Le dépistage ne semble profiter qu'à une infime partie de la population mondiale, alors qu'une large proportion de celle-ci s'y soumet et en supporte les faiblesses. De fait, dans aucune des populations où le dépistage existe, la maladie n'a été éradiquée. Au niveau anal, le dépistage n'en est qu'à ses balbutiements et n'a pas démontré son efficacité.

#### 4. Vaccination anti-HPV et prévention des cancers du col utérin et de l'anus

Le fait que les lésions soient la conséquence ultime de l'infection chronique à HPV procure l'opportunité de les prévenir par la vaccination [2].

Le vaccin anti-HPV est le premier vaccin présenté comme une immunisation anti-cancer. De fait, des vaccins prophylactiques pour se protéger des lésions précancéreuses et cancéreuses associées aux HPV devraient sauver des vies, réduire des interventions coûteuses et auraient un bénéfice individuel et collectif non négligeable.

Le possible impact des vaccins anti-HPV sur le cancer du col et de l'anus dépend des types viraux associés à ces tumeurs et leurs précurseurs, de leur efficacité et leur coût/bénéfice.

Des données encourageantes sont disponibles sur les types viraux associés.

Comme pour le cancer du col utérin, les HPV sont retrouvés dans 85 % des AIN et 95 % des cancers anaux. Les HPV16 et 18 sont associés aux cancers anaux dans 78,6 % des cas, proportions similaires à celles des méta-analyses pour le cancer du col.

Les essais cliniques des vaccins anti-papillomavirus (vaccin quadrivalent 6-11-16-18 Gardasil<sup>®</sup> et 16-18 Cervarix<sup>®</sup>), fondés sur l'utilisation de pseudo particules virales (VLP) constituées de la protéine majeure L1 d'enveloppe des virus, dénuées de tout matériel génétique viral, immunisantes mais non infectantes et non transformantes, se sont révélés particulièrement efficaces pour prévenir les précancers et cancers du col de l'utérus pour Gardasil<sup>®</sup> et Cervarix<sup>®</sup> et les dysplasies du vagin, de la vulve et des condylomes acuminés pour le vaccin Gardasil<sup>®</sup>. Cette efficacité n'a jamais été égalée dans l'histoire de la vaccination anti-infectieuse.

L'efficacité optimale de la vaccination est démontrée chez des jeunes filles naïves jamais exposées au virus et seulement dans les cas associés aux types viraux du vaccin. Des données préliminaires indiquent que le vaccin est efficace chez les femmes qui dans le

passé ont éliminé naturellement le virus. Ainsi, pour les sujets naïfs, les taux de protection vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade associés aux types viraux du vaccin avoisinent les 100 %, ils chutent à 50 % dans la population naïve pour toutes les lésions de haut grade quels que soient les types d'HPV associés. Ce bénéfice n'est que de 20 % pour les lésions de haut grade dans la population générale quels que soient les types viraux [15–18]. Cependant, les données des essais cliniques ne permettent pas de mesurer le bénéfice de la vaccination en vie réelle. C'est ainsi, dans les essais Future I et II avec le vaccin quadrivalent, le nombre de lésions cervicales de haut grade évitées par la vaccination, quels que soient leurs types viraux, demeure identique dans la population naïve, la population générale ou la population exposée, âgé de 15 à 25 ans, sexuellement active avec une période de suivi de trois ans et demi. Cela tient au fait qu'à cet âge, la probabilité d'être infecté par l'un ou l'autre des 4 types viraux 16-18-6 ou 11 est inférieure à 18 % et la probabilité d'avoir contracté ces virus auparavant (sérologie positive associée à la présence de l'ADN virale) est estimée à 30 % [18]. Cela indique que la grande majorité de cette population n'est pas concernée par l'infection des types viraux du vaccin et pourrait donc tirer un bénéfice, quel que soit son statut viral, de son activité et de son comportement sexuel.

La vaccination n'a pas d'effet thérapeutique non seulement pour les lésions mais aussi chez les porteuses saines du virus. Il ne faut pas ignorer l'impact de la vaccination à protéger des lésions précancéreuses et cancéreuses du vagin et de la vulve, certes moins fréquentes que celles du col utérin mais qui ne bénéficient pas d'un dépistage précoce et dont le traitement entaché de récurrences peut être traumatisant. Des données sur la protection croisée susceptible d'augmenter l'efficacité vaccinale sont rapportées. Le profil de tolérance de la vaccination est maintenant bien établi, plus de cinq millions de doses du vaccin quadrivalent ont été distribuées dans le monde. Les effets indésirables traditionnels sont généralement mineurs (douleur au point d'injection et fébricule). Aucun lien de causes à effets n'a pu être établi sur d'éventuelles manifestations temporelles ou incidentes, neurologiques ou auto-immunes rencontrées au cours du programme vaccinal dans les essais cliniques [18] et en vie réelle [19].

Un plan national et international de monitoring et d'évaluation du risque vaccinal est déjà en place, qui permettra de mesurer le bénéfice de la vaccination par tranche d'âge.

Les questions pratiques devant être résolues : émergence de nouveaux génotypes viraux, nécessité de vacciner les hommes, durée de protection, importance de la protection croisée, accessibilité de la vaccination dans les pays pauvres.

Des données récentes présentées au Congrès Eurogin 2008 indiquent que le vaccin quadrivalent produit un bénéfice majeur sur les lésions précurseurs des cancers du vagin et de la vulve [20] et presque aussi important dans la population adulte de 24 à 45 ans, sexuellement active mais naïve pour les types viraux du vaccin au moment de la vaccination [20,21]. D'autres données montrent chez le garçon une efficacité remarquable à prévenir les lésions de condylomes acuminés et les lésions anales dans un délai relativement rapide après le schéma vaccinal [22].

En pratique, l'efficacité du vaccin est limitée par deux facteurs, tous les précancers et cancers ne sont pas exclusivement induits par les HPV16 et 18 et il est nécessaire de vacciner les jeunes avant qu'ils aient rencontré ces virus. De fait, retarder la période de bénéfice optimal du vaccin conduirait à perdre la protection que l'on pourrait en attendre. Toutefois, en perspective clinique, il faut interpréter les résultats des essais avec critiques. Ainsi, il est exceptionnel d'être exposé à tous les types viraux du vaccin, une protection est donc toujours possible vis-à-vis des autres types de virus que l'on n'a pas rencontrés. Par ailleurs, le bénéfice de la vaccination chez le sujet exposé aux types viraux du vaccin (comparé à la population placebo) s'accroît avec le temps.

La prévention primaire, par la vaccination des précurseurs des cancers anaux (AIN) et du col utérin (CIN), est particulièrement attractive dans les pays où le dépistage existe avec la perspective de réduire significativement la fréquence de ces anomalies, la morbidité et les coûts. Cependant, la fréquence des infections multiples au niveau des AIN ne permet pas aujourd'hui de mesurer l'impact réel sur ces pathologies, alors qu'elle paraît plus forte pour les cancers où ces infections multiples sont plus rares.

Si la vaccination HPV impacte favorablement les cancers du col et de l'anus chez la femme, la question demeure pour les garçons et les populations à risque masculines qui ne sont pas, à l'heure actuelle, une cible recommandée.

Les études cliniques portant chez les jeunes adolescents, âgés de 9 à 15 ans, ont montré une réponse immune au vaccin, similaire à celle de la jeune fille. Les études d'efficacité indiquent une protection marquée vis-à-vis des lésions associées aux types viraux du vaccin.

Des pays ont déjà approuvé la vaccination quadrivalente chez le garçon pour la prévention des condylomes acuminés (Autriche, États-Unis). Fondés sur les modèles mathématiques, il est rapporté que la vaccination du garçon ne serait pas d'un coût/bénéfice acceptable pour la prévention du cancer de l'anus. De toute évidence, l'introduction de la vaccination à l'homme relèvera de décisions pays par pays. La perspective de protéger en même temps les condylomes acuminés, les AIN et les cancers anaux, et probablement certains cancers des voies aéro-digestives supérieures est un argument majeur en sa faveur. Toutefois, l'incidence très élevée des cancers anaux dans la population à risque justifie d'ores et déjà son intérêt et laisse supposer tout le bénéfice qu'on pourrait en attendre dans ces populations.

La vaccination à HPV proposée à la population cible devrait impacter de manière significative l'incidence du cancer anal dans la population générale chez les garçons et les filles. L'indication actuelle concerne uniquement les jeunes filles pour la prévention du cancer du col, des précancers du col, du vagin, de la vulve et des condylomes acuminés pour le vaccin quadrivalent et les cancers et précancers du col pour le vaccin bivalent. Les modèles mathématiques qui incluent une possible réduction des cancers non cervicaux additionnés à ceux du col utérin indiquent un coût/bénéfice largement en faveur de la vaccination. Bien que l'autorisation de mise sur le marché permette de proposer cette vaccination chez les jeunes de 9 à 26 ans, les recommandations françaises stipulent que cette vaccination peut être proposée systématiquement chez les jeunes filles de 14 ans et qu'un rattrapage est possible de 15 à 23 ans pour celles qui n'ont pas eu de rapport ou des rapports depuis moins d'un an. Si les données de prévention des lésions précurseurs du col, du vagin, de la vulve et des condylomes acuminés génitaux sont disponibles, des données manquent pour la prévention des lésions anales et des infections associées. Si la vaccination est largement proposée aux jeunes femmes, celles-ci seront très certainement protégées vis-à-vis de l'infection anale à HPV et de ses conséquences. Les garçons seraient protégés de la même façon si cette vaccination leur était proposée avant le début de l'activité sexuelle mais les recommandations manquent.

Vaccination avant ou après les rapports s'opposent sur des concepts de bénéfice collectif ou individuel et sur des arguments d'efficacité plus que d'efficacités [2].

Si la vaccination était laissée à l'initiative individuelle sans couverture vaccinale suffisante, le bénéfice de réduction de la fréquence du cancer du col et de l'anus serait peu perceptible.

Si le bénéfice ultime de prévention de cancer du col nécessite plusieurs années de prévention et un nombre de sujets vaccinés importants, il ne faut pas ignorer que l'impact individuel sur la réduction des lésions précancéreuses sera considérable dans un délai relativement court après la vaccination, mesurable en

moyenne deux à quatre années plus tard [23,24]. On peut anticiper le même bénéfice au niveau anal. L'incidence du cancer anal est cinq fois moins élevée que celle du cancer du col utérin, cependant l'absence de mesure de dépistage au niveau anal laisse entrevoir un impact majeur de la vaccination dans les deux sexes.

En termes de santé publique, le succès de la vaccination sera perceptible à son acceptabilité et au degré d'implication des professionnels. Un vaste programme d'éducation des patients et de formation des soignants est nécessaire.

### Conflit d'intérêt

Joseph Monsonego a reçu une subvention de recherche pour la coordination des essais cliniques vaccins HPV bivalents (GSK) et quadrivalents (Merck).

### Références

- [1] Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006;118(12):3030–44 [Jun 15].
- [2] Monsonego J. *Traité des infections génitales à Papillomavirus*. Paris: Springer, Ed.; 2007.
- [3] Monsonego J. *Infections à papillomavirus*. Paris: Springer, Ed.; 2006.
- [4] Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al. Cancer incidence in five continents vol. IX. IARC Scientific Publications No. 160. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007.
- [5] Kiviat N, Rompalo A, Bowden R, Galloway D, Holmes KK, Corey L, et al. Anal human papillomavirus infection among human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative men. *J Infect Dis* 1990;162(2):358–61 [Aug].
- [6] Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Da Costa M, Greenblatt RM. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis* 2001;183(3):383–91 [Feb 1, Epub 2000 Dec 29].
- [7] Critchlow CW, Surawicz CM, Holmes KK, Kuypers J, Daling JR, Hawes SE, et al. Prospective study of high grade anal squamous intraepithelial neoplasia in a cohort of homosexual men: influence of HIV infection, immunosuppression and human papillomavirus infection. *AIDS* 1995;9(11):1255–62 [Nov].
- [8] Shepherd NA. Anal intraepithelial neoplasia and other neoplastic precursor lesions of the anal canal and perianal region. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36(4):969–87 [Dec, ix. Review].
- [9] Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(18):1500–10 [Sep 20].
- [10] Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ. AIDS-Cancer Match Registry Study Group. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001;285(13):1736–45 [Apr 4].
- [11] Goedert JJ, Coté TR, Virgo P, Scoppa SM, Kingma DW, Gail MH, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998;351(9119):1833–9 [Jun 20].
- [12] Grulich AE, Tvan Leeuwen M, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:59–67.
- [13] Hessel NA, Pipkin S, Schwarcz S, Cress RD, Bacchetti P, Scheer S. The impact of highly active antiretroviral therapy on non-AIDS-defining cancers among adults with AIDS. *Am J Epidemiol* 2007;165:1143–53.
- [14] De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: A meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124(7):1626–36 [Apr 1].
- [15] FUTURE II Study Group. *N Engl J Med* 2007;356(19):1915–27.
- [16] Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. 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;369:2161–70.
- [17] Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Females united to unilaterally reduce endo/ectocervical disease (FUTURE) I Investigators. *N Engl J Med* 2007;356:1928–43.
- [18] Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins 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;367:1247–55.
- [19] Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009;302(7):795–6 [Aug 19].
- [20] Paavonen J, FUTURE II Study Group. Baseline demographic characteristics of subjects enrolled in international quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2008;24(6):1623–34.
- [21] 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

- particulate vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1693–702.
- [22] Muñoz N, Manalastas Jr R, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;373(9679):1949–57 [Jun 6, Epub Jun 1].
- [23] Wheeler CM, Franceschi S. EUROGIN 2007 roadmap: conclusion. *Vaccine* 2008;26(Suppl. 1):A28–31.
- [24] Monsonego J. *Emerging Issues on HPV Infections*. Karger, Ed Basel; 2006.