

Vacunación profiláctica contra el VPH en adultos: inmunogenicidad, eficacia y prevención de lesiones orofaríngeas. Revisión estructurada y recomendaciones basadas en evidencia. Parte II

Angélica Silva-Figueroa^{1,2}, Felipe Carvajal-Villaruel^{3,4}, Francisca Correa-Vega⁵,
Alejandra Gallego-Cifuentes⁶, Augusto León-Ramírez⁷, Marcelo Veloso-Olivares⁸

Prophylactic HPV vaccination in adults: immunogenicity, efficacy, and prevention of oropharyngeal lesions. A structured review and evidence-based recommendations. Part I

Background: This two-part evidence-based technical recommendation examines prophylactic HPV vaccination and its potential impact on head and neck disease in adults, using a structured literature review and GRADE certainty ratings. Part 1 (scope): methods; benign oral/oropharyngeal lesions and oral HPV DNA; dose schedules (one vs two/three doses); special groups (e.g., people living with HIV, transplant, immunomodulated). Part 2 (scope): prevention of HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC); post-diagnosis vaccination in OPSCC; long-term projections from transmission/cost-effectiveness models; practice recommendations and research priorities. **Methods:** Searches (2009–2025) in MEDLINE and complementary databases; predefined eligibility; duplicate screening/extraction; narrative and tabular synthesis by axis; risk of bias and GRADE. **Findings:** Direct comparative evidence that vaccination reduces incidence or recurrence of benign oral/oropharyngeal lesions in adults is absent; signals for lower oral HPV DNA prevalence are indirect and imprecise (very low certainty). One-dose schedules show durable immunogenicity and protection against anogenital persistent infection; extrapolation to oral outcomes in adults remains indirect (low certainty). In immunosuppressed adults, vaccines are immunogenic and generally safe; evidence for oral endpoints is very limited (low to very low certainty). No observational cohort with individual vaccination status and tumor-confirmed HPV yet demonstrates reduced OPSCC incidence in adults; modelling consistently predicts long-term population benefit with early, gender-neutral, high-coverage programs (low certainty for models). Post-diagnosis prophylactic vaccination lacks evidence for oncologic benefit in OPSCC. **Recommendations:** Prefer two–three doses in adults; one-dose may be considered programmatically. Offer vaccination to immunosuppressed adults and incompletely vaccinated OPSCC patients for preventive—not therapeutic—benefit. Maintain high-coverage, gender-neutral programs; prioritize linked vaccine–cancer cohorts with ≥ 10 -year latency and tumor HPV confirmation.

Keywords: Human papillomavirus; oropharyngeal cancer; head and neck cancer; vaccination; oropharyngeal neoplasms; immunosuppression.

Resumen

Antecedentes: Esta recomendación técnica en dos partes evalúa la vacunación profiláctica contra el VPH y su posible impacto en enfermedad de cabeza y cuello en adultos, mediante revisión estructurada y calificación de certeza con GRADE. Parte 1 (alcance): métodos; lesiones orales/orofaríngeas benignas y ADN-VPH oral; esquemas de dosis (una vs dos/tres); grupos especiales (p. ej., PVVIH, trasplante, inmunomodulación). Parte 2 (alcance): prevención de carcinoma escamoso orofaríngeo VPH-positivo (CEOF); vacunación posdiagnóstico en CEOF; proyecciones a largo plazo de modelos de transmisión/eficiencia; recomendaciones y prioridades de investigación. **Métodos:** Búsquedas (2009–2025) en MEDLINE y bases

¹Universidad Finis Terrae, Facultad de Medicina. Santiago.

²Universidad de Chile, Complejo Asistencial Barros Luco-Trudeau, Departamento de Cirugía. Santiago.

³Universidad de Chile, Departamento de Oncología Básico Clínica. Santiago.

⁴Hospital Base Valdivia, Servicio de Oncología y Radioterapia. Valdivia.

⁵Hospital del Salvador. Santiago.

⁶Clínica Redsalud Vitacura. Santiago.

⁷Pontificia Universidad Católica de Chile, Departamento de Cirugía Oncológica. Santiago.

⁸Instituto Nacional del Cáncer, Departamento de Cirugía Cabeza y Cuello. Santiago, Chile.

Recibido el 2025-12-01 y aceptado para publicación el 2025-12-31

Correspondencia a:

Dra. Angelica Silva Figueroa
angelica.silva@uft.cl

E-ISSN 2452-4549



complementarias; criterios predefinidos; tamizaje/extracción por duplicado; síntesis narrativa y tabular por eje; evaluación de sesgo y GRADE. **Hallazgos:** No existe evidencia comparativa directa que la vacunación reduzca incidencia o recurrencia de lesiones orales/orofaríngeas benignas en adultos; las señales de menor prevalencia de ADN-VPH oral son indirectas e imprecisas (certeza muy baja). La monodosis muestra inmunogenicidad duradera y protección frente a infección anogenital persistente; su extrapolación a desenlaces orales en adultos es indirecta (certeza baja). En inmunosuprimidos, la vacuna es inmunógena y segura; la evidencia para desenlaces orales es muy limitada (baja–muy baja). Aún no hay cohortes con estado vacunal individual y confirmación tumoral por VPH que demuestren menor incidencia de CEOF en adultos; los modelos predicen beneficio poblacional a largo plazo con programas tempranos, neutros en género y de alta cobertura (baja certeza para modelos). No hay evidencia de beneficio oncológico posdiagnóstico en CEOF. **Recomendaciones:** Preferir esquemas de dos–tres dosis; considerar monodosis según contexto programático. Vacunar a inmunosuprimidos y a pacientes con CEOF incompletamente vacunados por beneficio preventivo. Mantener programas de alta cobertura y priorizar cohortes enlazadas vacuna–cáncer con ≥ 10 años y confirmación tumoral por VPH.

Palabras clave: Virus papiloma humano; cáncer orofaríngeo; cáncer de cabeza y cuello; vacunación; neoplasias orofaríngeas; inmunosupresión.

Glosarios de Siglas

Abreviaturas y siglas

ADN	= ácido desoxirribonucleico
ARN	= ácido ribonucleico
ADN-VPH/ ARN-VPH	= material genético de VPH
APC	= proyección edad-período-cohorte
ASCO	= <i>American Society of Clinical Oncology</i>
CEOFO	= cáncer escamoso orofaríngeo
CDC	= <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEOFO	= cáncer escamoso orofaríngeo
COF	= cáncer orofaríngeo
COI	= costo de la enfermedad (<i>cost-of-illness</i>)
CVT	= <i>Costa Rica Vaccine Trial</i>
HR	= <i>hazard ratio</i>
HSH	= hombres que tienen sexo con hombres
IC95%	= intervalo de confianza 95%
ICER	= <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>
IR/IRR	= tasa de incidencia / razón de tasas de incidencia
ISH	= hibridación <i>in situ</i>
LMICs	= países de ingresos bajos y medianos
LOD	= límite de detección
M/H	= mujeres/hombres
MT	= mujer trans
NNV	= número necesario a vacunar
OPC/OPSCC	= cáncer orofaríngeo / cáncer orofaríngeo escamoso

OR/RR/HR/ IRR/PR	= <i>odds ratio</i> / riesgo relativo / <i>hazard ratio</i> / razón de tasas de incidencia / razón de prevalencias
PCR/qPCR	= reacción en cadena de la polimerasa (cuantitativa)
PVVIH	= personas que viven con VIH
QALYs	= años de vida ajustados por calidad
RR/OR	= riesgo relativo / odds ratio
VE	= efectividad/eficacia vacunal
VPH (HPV)	= virus del papiloma humano
2v/4v/9v	= vacuna bivalente / tetravalente / nonavalente
qHPV	= vacuna tetravalente (quadrivalent HPV)

Diseño y metodología

ECA	= ensayo clínico aleatorizado
ITT	= intención de tratar
mITT	= intención de tratar modificada
PP	= <i>per-protocol</i> (por protocolo)
RS	= revisión sistemática
MA	= metaanálisis
PRISMA	= <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
GRADE	= <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations</i>
RoB	= riesgo de sesgo (<i>risk of bias</i>)
PICO	= población, intervención, comparador, desenlaces

Laboratorio e inmunogenicidad

PCR/qPCR	= reacción en cadena de la polimerasa / cuantitativa;
PCR/seq	= detección por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) seguida de secuenciación (<i>sequencing</i>);
ISH	= hibridación in situ;
IHQ	= inmunohistoquímica;
ELISA	= ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas;
GMC/GMR/ GMT/	= concentraciones medias geométricas / radio de medias geométricas [<i>geometric mean ratio</i>] / títulos medios geométricos; genotipificación
INNO-LiPA	= ensayo comercial de genotipificación para virus basada en principio Line Probe Assay (hibridación en tiras)
nAb	= anticuerpos neutralizantes;
LOD	= límite de detección del ensayo;
Ct	= <i>cycle threshold</i> en PCR;
IgG/IgA/IgM	= inmunoglobulina G/A/M;
VLP	= partículas tipo virus (virus-like particles).

Ensayos/Cohortes

CVT	= <i>Costa Rica Vaccine Trial</i> ;
LTFU	= seguimiento a largo plazo (long-term follow-up);
ACTG	= <i>AIDS Clinical Trials Group</i> ;
PATRICIA	= <i>Papilloma Trial Against Cancer In Young Adults</i> ;
KEN SHE	= Ensayo clínico realizado en Kenia.

Introducción

La infección por virus del papiloma humano (VPH) es una de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) más frecuentes. Entre los genotipos de alto riesgo, VPH16 concentra la mayor oncogenicidad y se asocia a cánceres vulvares, vaginales, anales, de pene y de cabeza y cuello¹⁻³. El VPH explica > 90% de los cánceres de ano y cérvix, ~70% de los vaginales y vulvares y > 60% de los de pene y cabeza y cuello; el cáncer cervicouterino (CaCu) VPH+ es el más común en mujeres y el cáncer escamoso orofaríngeo (CEOF) VPH+ el más frecuente en hombres.

La tendencia de ascenso reportada de CEOF VPH+ expone que para la próxima década la mayoría de los cánceres de cabeza y cuello serán CEOF VPH+⁴. Este fenotipo aparece con mayor frecuencia en adultos de 40-60 años, con menor exposición a

tabaco/alcohol, estadios más avanzados y metástasis regionales al diagnóstico^{5,6}.

Actualmente se dispone de vacunas profilácticas contra VPH: bivalente (2v), tetravalente (4v) y no-navalente (9v) con seguridad y efectividad demostradas frente a verrugas anogenitales y neoplasias intraepiteliales⁷. Disponibles en Chile en campañas nacionales de vacunación desde 2014 para niños y niñas con enfoque a impedir la primoinfección de VPH y sus expresiones clínicas anogenitales⁸.

En Chile no existen guías de recomendación basada en la evidencia con respecto a vacunación contra VPH en adulto. Esta revisión estructurada con metodología GRADE examina críticamente la evidencia sobre vacunación profiláctica contra VPH y su impacto potencial en patología de cabeza y cuello en adultos. En esta segunda parte se aborda: (1) prevención de CEOF; y (2) efecto posdiagnóstico en cáncer de cabeza y cuello VPH+ clínico. Los resultados se interpretan con nivel y certeza de evidencia explícitos; solo cuando procede, se formulan recomendaciones técnicas para uso clínico y quirúrgico en adultos.

Material y Método**Diseño**

Revisión exploratoria estructurada en cinco ejes predefinidos sobre vacunación profiláctica VPH en adultos, enfocada en desenlaces orales/orofaríngeos.

Fuentes y búsqueda

PubMed/MEDLINE (principal) y, cuando procedía, *Embase*, *Cochrane* y *Scopus*; enero-2009–octubre-2025. Estrategias *MeSH*/términos libres (inglés/español). Búsqueda manual en referencias.

Elegibilidad

Adultos ≥ 18 años; vacunas 2v/4v/9v (1–3 dosis) vs no vacunación/esquemas alternativos. Diseños: ECA, cohortes, observacionales comparativos y revisiones sistemáticas/metaanálisis con datos aplicables; español/inglés. Exclusiones: opiniones/editoriales/cartas; resúmenes sin texto completo; series de casos/monobrazo donde el eje exigía comparador; estudios no aplicables a orofaríngeo; vacunas terapéuticas/experimentales.

Selección y organización

Cribado por eje (1–5) de título/resumen y texto completo por 1–2 revisores; discrepancias por consenso. Flujo PRISMA 2020 (Figura 1); motivos de exclusión por eje en Suplemento.

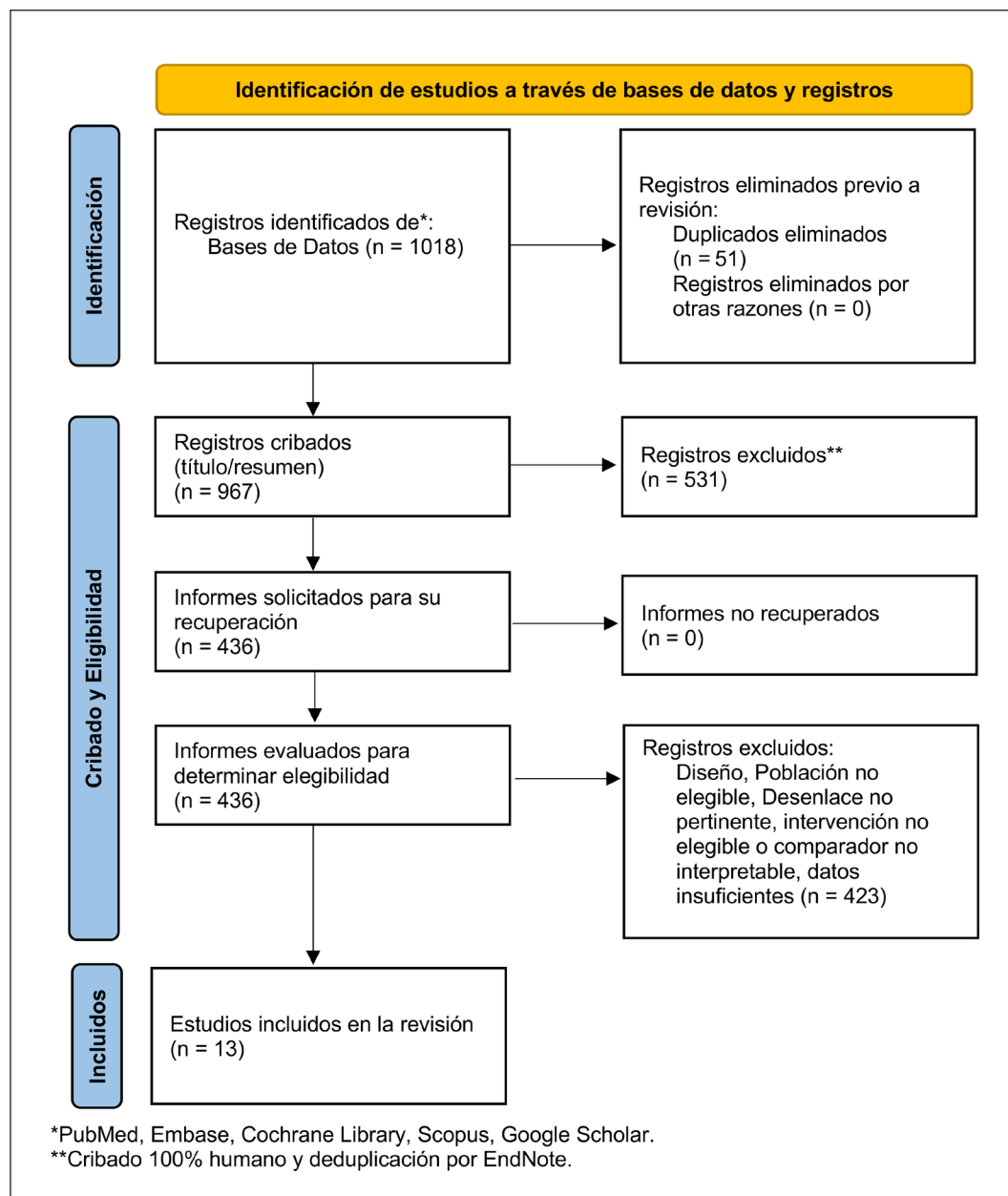


Figura 1. Diagrama PRISMA Parte II. Revisión sobre vacunación profiláctica contra el VPH en adultos Cáncer Escamoso Orofaringeo VPH-positivo (2009–2025). Pdf.

Extracción y calidad

Planilla estandarizada (autor/año, diseño, muestra, población, vacuna/esquema, comparador, desenlaces, seguimiento, limitaciones). Auditoría cruzada (ASF). Evaluación con listas internas de riesgo de sesgo, inconsistencia, imprecisión, evidencia indirecta y aplicabilidad; certeza por desenlace con GRADE (Alta/Moderada/Baja/Muy baja). Análisis de sensibilidad excluyendo revisiones con ≥ 3 deficiencias.

Síntesis

Narrativa/tabular por eje; VE/RR/OR/HR con IC95% cuando disponible; comparación monodosis vs 2–3 dosis. Recomendaciones solo cuando la certeza y aplicabilidad lo permitieron; en caso contrario, implicancias clínicas/investigación.

Ética/financiamiento. No requirió aprobación ética. Sin financiamiento externo.

Resultados por eje

Eje 1 – Vacunación VPH en adultos y prevención de CEOF VPH-positivo

Pregunta Principal: ¿La vacunación profiláctica reduce la incidencia de CEOF VPH+ (p16 y/o ADN/ARN tumoral) en adultos?

Búsqueda y selección (Prevención): Ver Figura 1, Suplemento S-PRISMA y Tabla 1.

Características críticas de los estudios incluidos (detalle en Tabla 2).

Cohortes de Registro Electrónico de Salud con Puntajes de propensión

El estudio Seebauer et al, 2025 (TriNetX, global) corresponde a un estudio de cohorte retrospectiva con emparejamiento por puntaje de propensión

(PSM) 1:1 (82.521 vs 82.521)⁹. Este desenlace integra cánceres de cabeza y cuello incluyendo orofarínge, sin confirmación VPH tumoral. Demostró a 8 años: HR 0,516 (IC95% 0,267–0,997) global; hipofarínge/larínge HR 0,19 (0,057–0,631). A 20 años: global HR 0,452 (0,237–0,862); hipofarínge/larínge HR 0,227 (0,067–0,764). En relación a orofarínge, la tendencia no fue significativa. No es CEOF VPH+ confirmado.

Estudios de tendencia/atribución

El estudio Hansen et al, 2018 (Noruega, registros 1953–2015): demostró incrementos de incidencia en CEOF (AAPC hombres ~2,5%, mujeres ~1,3%). Con una estimación de casos prevenibles por vacunación (p.ej., 2v ~402/año; 9v ~478/año en 2011–2015), sin asignación individualizada de vacuna ni VPH tumoral confirmado¹⁰.

Tabla 1. Flujo de búsqueda y selección. Eje 2 “Vacunación VPH en adultos y prevención de cáncer escamoso orofarínge (CEOF) VPH-positivo”

Eje 2. Prevención	Identificados (2009-2025)	Duplicados/errores eliminados	Excluidos por título/resumen	Evaluados a texto completo	Excluidos a texto completo	Incluidos (final)
Registro (n)	623	50	267	306	303	3

Tabla 2. Síntesis de estudios incluidos Eje 2 “Vacunación VPH en adultos y prevención de CEOF VPH-positivo”

Estudio (año, país)	Diseño/Fuente	Población/Periodo	Exposición vacuna	Desenlace reportado	VPH tumoral	Lag	Medida de efecto (principal)	Estimaciones clave
Seebauer 2025, Global	Cohorte retrospectiva, PSM 1:1, EHR federado TriNetX	82,521 vs 82,521 post-PSM; cortes a 8 y 20 años	Código CVX en EHR (HPV vaccine, sin tipo)	Cabeza y cuello (mixto) + subsitios (incluye orofarínge)	No	Ventanas 8 y 20 años (no latencia clásica)	HR	Global: HR 0,516 (8 a); HR 0,452 (20 a). Orofaringe: NS
Hansen 2018, Noruega	Serie temporales/registro de cáncer	1953–2015	No individual (atribución por cobertura potencial)	Incidencia CEOF (estandarizada); casos “prevenibles” por vacuna	No	NA	AAPC; casos prevenibles estimados	AAPC hombres ~2,5%; mujeres ~1,3%; 2v ~402/año; 9v ~478/año
Clark 2025, USA	Ecológico, USCS/SEER vs NIS-Teen	2001–2020 (incidencia); 2006–2020 (vacunación)	Cobertura adolescente (≥ 1 dosis) por estado	Incidencia CEOF por regiones/estados	Inferido por sitio (no individual)	No definido	Regresiones cobertura–incidencia	No asociaciones significativas; mayor incidencia posvacuna (latencia)

PSM: Propensity Score Matching (emparejamiento por puntaje de propensión); EHR: Electronic Health Record o Registro Electrónico de Salud; USCS: United States Cancer Statistics o Estadísticas de Cáncer de EE. UU.; lag: Latencia o período mínimo excluido tras la vacunación (≥ 5–10 años) antes de iniciar conteo de riesgo para CEOF; CEOF: cáncer escamoso de orofarínge; HR: Hazard Ratio; AAPC: Average Annual Percent Change o Cambio Porcentual Anual Promedio.

Estudios ecológicos de correlación cobertura–incidencia

A través de USCS/SEER se evaluó la incidencia vs cobertura adolescente NIS-Teen por los periodos de 2006–2020¹¹. Este análisis ecológico por regiones/estados, no encontró asociación significativa entre la cobertura de vacunación (≥ 1 dosis) y la incidencia de CEOF. La incidencia media fue mayor en la era posvacuna que en la prevacuna, hallazgo compatible con la latencia prolongada del CEOF y las cohortes adultas actuales no vacunadas por los programas iniciales. No es CEOF VPH+ confirmado.

Síntesis breve: En conjunto, los datos son indirectos: señalan posible descenso futuro de cánceres de cabeza y cuello con vacunación, pero no cuantifican efecto causal sobre incidencia de CEOF VPH+ en adultos, por ausencia de exposición individual, latencia ≥ 5–10 años y verificación tumoral.

Certeza de la evidencia (GRADE)

Síntesis narrativa

En general, la dirección del efecto es compatible con una reducción de cánceres de cabeza y cuello a muy largo plazo en vacunados⁹, pero sin señal consistente en orofaringe y sin VPH tumoral confirmada; los estudios ecológicos no muestran asociación a corto/mediano plazo¹¹, lo que cuadra con la latencia prolongada y la baja cobertura histórica en las cohortes que hoy desarrollan CEOF.

Certeza global (prevención): Muy baja (⊕○○○). Calidad de evidencia en Tabla 3. Insuficiente para el desenlace de interés (CEOF VPH+), pero respaldada por beneficios comprobados en

otros desenlaces VPH-relacionados y seguridad de vacuna.

Limitaciones principales: Ausencia de latencia ≥ 10 años con confirmación tumoral por VPH en registros enlazados de inmunizaciones, clasificación imperfecta de exposición/desenlace y confusión residual (tabaco, alcohol, conductas).

Conclusión (pregunta principal)

Existe plausibilidad biológica de beneficio orofaríngeo; sin embargo, no hay evidencia observacional directa que demuestre reducción de incidencia de CEOF VPH+ en adultos vacunados. La certeza es muy baja, por lo que no es posible una inferencia causal válida con la evidencia disponible (2009–2025).

Recomendación final. No es posible emitir una recomendación a favor o en contra de la vacunación anti-VPH con el objetivo de reducir la incidencia de CEOF VPH+ debido a insuficiencia de evidencia (certeza muy baja) y a la latencia del CEOF, que impide, con los datos actuales, conectar vacunación individual con incidencia de CEOF VPH+ tras un seguimiento adecuado.

Fuerza: no formulable (ausencia de evidencia suficiente).

Buena práctica complementaria (fuera del desenlace de Eje 1)

Se sugiere mantener la vacunación anti-VPH conforme a calendarios nacionales vigentes y la evaluación individual, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes rezagados, dado el alto perfil de seguridad y eficacia comprobada en prevención de infecciones/lesiones precancerosas en cérvix y cánceres anogenitales¹²⁻¹⁵, y la plausibilidad biológica de impacto indirecto en orofaringe a largo plazo.

Tabla 3. Calidad de Evidencia GRADE de Pregunta principal Eje 2 “Vacunación VPH en adultos y prevención de CEOF VPH-positivo”

Dominio	Juicio	Justificación
Riesgo de sesgo	Alto	Error de clasificación de exposición (EHR/códigos), ausencia de lag, confusión residual (edad, tabaquismo, alcohol, conductas).
Evidencia indirecta	Muy alta	Desenlaces mixtos o ecológicos; sin confirmación tumoral VPH caso a caso; no hay incidencia individual post-vacuna.
Imprecisión	Alta	Efectos no significativos en orofaringe (Seebauer) y estimaciones poblacionales amplias (Hansen, Clark).
Inconsistencia	No evaluable (datos heterogéneos)	Diseños y métricas no comparables; sin base para metaanálisis.

Eje 1 – Pregunta Exploratoria “Vacunación VPH en adultos y modelos predictivos de CEOF VPH+ a largo plazo”

Pregunta: ¿Los modelos estiman reducción de CEOF/Cáncer escamoso oral (CEO) con vacunación en horizontes ≥ 10 años?

Contexto: dada la latencia prolongada entre infección oral y CEOF; la falta de cohortes con exposición individual + latencia + VPH tumoral confirmado, usamos modelos predictivos como la única vía metodológica para estimar impacto a largo plazo (≥ 10 años).

Búsqueda y selección (Modelos): Ver Figura 1, Suplemento S-PRISMA y Tabla 4.

Desenlaces y resultados por estudio (Tabla 5).

Dirección y consistencia global: todos los modelos convergen en reducción de incidencia de CEOF/CEO $a \geq 10-25$ años, especialmente cuando^{14,16-22}.

- a) las coberturas alcanzan metas altas ($\approx 80\%$),
- b) los programas son neutros en género,
- c) se vacuna temprano (beneficio mayor en ≤ 26 a),
- d) estrategias target (p. ej., HSH) maximizan impacto/eficiencia.

Calidad de la evidencia (GRADE adaptado a modelos)

Síntesis narrativa

El efecto esperado de la vacunación profiláctica contra VPH reduce la incidencia futura de CEOF/CEO en horizontes $\geq 10-25$ años. El impacto es temprano y mayor en las cohortes jóvenes vacunadas que transitan hacia edades de riesgo; a nivel poblacional total, el descenso antes de 2045 es modesto si las cohortes adultas actuales no fueron vacunadas.

La cobertura y estrategia deben alcanzar $\approx 80\%$ y mantener programa neutro en género, lo que fi-

nalmente acelera y amplifica las reducciones. Los *catch-up* masivos en ≥ 26 años aportan poco rendimiento poblacional, en cambio, las vacunaciones de rescate focales (p. ej., Hombres que tienen sexo con hombres [HSH]) sí mejoran la eficiencia (\downarrow Número Necesario a Vacunar [NNV], razón de Costo-Efectividad Incremental aceptable).

Limitaciones

Son estructurales y radican en supuestos sobre VE frente a infección/persistencia orofaríngea, duración de protección, fracción atribuible, conductas y tabaco; desenlaces a menudo sin confirmación CEOF VPH tumoral.

Certeza global (GRADE adaptado a modelos): Baja ($\oplus\oplus\circ\circ$). Útil para política pública y planificación; insuficiente para inferencias individuales. Ver Tabla 6.

Conclusión (modelos)

El efecto esperado de la vacunación profiláctica VPH reduce la incidencia futura de CEOF VPH+ en horizontes $\geq 10-25$ años. El impacto es temprano y mayor en cohortes vacunadas jóvenes que transitan hacia edades de riesgo; a nivel poblacional total, el descenso antes de 2045 es modesto si las cohortes adultas actuales no fueron vacunadas.

Los modelos sustentan la racionalidad programática de elevar coberturas y vacunar temprano con neutralidad en género, con beneficios crecientes a largo plazo y alto rendimiento en estrategias focales (HSH). No modifican la conclusión de que falta evidencia observacional directa de reducción de CEOF VPH+ en adultos.

En general, la vinculación con la recomendación principal del Eje 2 se dirige a que esta síntesis no modifica la conclusión de que no hay evidencia observacional directa de reducción de incidencia de CEOF VPH-positiva por vacunación en adultos; no obstante, sí aporta contexto para planificación sanitaria nacional.

Tabla 4. Flujo de búsqueda y selección. Eje 2 Exploratorio “Vacunación VPH en adultos y modelos predictivos de CEOF VPH+ a largo plazo”

Eje 2. Prevención Exploratoria	Identificados (2007-2025)	Duplicados/errores eliminados	Excluidos por título/resumen	Evaluados a texto completo	Excluidos a texto completo	Incluidos (final)
Registro (n)	263	0	151	112	104	8

Tabla 5. Síntesis de estudios incluidos Eje 2 Exploratorio “Vacunación VPH en adultos y modelos predictivos de CEOF VPH+ a largo plazo”

Estudio (año, país)	Tipo de modelo	Población / Ámbito	Horizonte	Estrategia modelada	Desenlace modelado	Resultados clave (Δ/ incidencia, casos evitados)	Lectura crítica / Limitaciones
Brisson 2016, multicéntrico	Meta-análisis de modelos dinámicos (transmisión)	Población general; programas escolares	~70 años	Neutro en género; coberturas altas (~80%)	Infección por tipos 16/18/6/11 (no cáncer)	La mayoría de modelos predicen eliminación de tipos vacunales con 80% cobertura; infiere reducción futura de CEOF	Desenlace es infección, no CEOF; extrapolación indirecta
Zhong 2021, Texas (EE. UU.)	Dinámico (transmisión)	Texas, H/M	100 años	↑50% primeras/segundas dosis en ambos sexos	COF (proxy CEOF)	2031: H -9.3%, M -13.1%; miles de casos evitados a 100 años; coste-efectivo	Define COF por sitio; asume VE oral alta; validación parcial
Zhang 2021, JAMA Oncol (EE. UU.)	Proyección APC (edad-periodo-cohort)	EE. UU., H/M	2018-2045	Continuidad de coberturas actuales	COF (proxy) e incidencia poblacional	Población total 2045: 14.3→13.8/100.000 (modesto). Por edad: 36-45 a H -48% / M -43%; 46-55 a H -9% / M -23%; ≥ 56 a mínimo	No dinámico; no VPH tumoral; VE oral supuesta; efecto global amortiguado por cohortes no vacunadas
Choi 2022, EE. UU.	Markov (estático)	Cohortes por sexo	Vida	Cobertura 80% (HP2030); neutro en género; catch-up ≤26	COF (proxy), QALYs/ICER	Miles de casos evitados; coste-efectivo sobre todo en hombres	Sin transmisión (subestima rebaño); VE oral alta; resultados de por vida
Damagcioglu 2022, EE. UU. (hombres)	Microsimulación	Hombres EE. UU.	2009-2100	Status-quo vs 80% adolescentes ± catch-up 18-26	COF (proxy), incidencia y carga	Pico en 2030s y declive posterior; cientos de miles de casos evitados a 2100; beneficio adicional con 80% y catch-up	No CEOF VPH+; VE oral asumida; incertidumbre estructural a muy largo plazo
Landy 2023, JNCI (EE. UU., varones)	Microsimulación individual	Varones (heterosexuales)	Hasta 85 años	Límites de edad a la vacunación; ≤26 vs 27-45	CEOF HPV16-atribuido (modelado)	Mayor rendimiento ≤ 26 a; beneficio marginal 27-45; NNV alto si se extiende	Enfoque HPV16; supuestos de rebaño; beneficio adicional pequeño al ampliar edad
Palmer 2025, Alemania (HSH)	Dinámico (transmisión) con submodelo VIH	HSH (VIH±)	~100 años	Catch-up HSH 18-26 / 18-45 + programa escolar	COF (proxy), QALYs/ICER	Casos y muertes evitadas adicionales vs escolar; ICER aceptables; NNV mucho menor en MSM VIH+	COF por sitio; VE orofaríngea extrapolada; financiación industria (COI declarados)
Tuli 2025, medRxiv (117 LMICs, mujeres)	Estático (cohort)	Mujeres en 117 LMICs	2030-2100	Introducción/escala nacional	Orofaringe por sitio; casos y muertes	0,88 millones de casos y 0,55 millones de muertes evitables (2030-2100)	Preprint; estático (sin transmisión); femenino; atribución por literatura

HSH: hombres sexo con hombres; LMICs: Low-Income and Middle-income countries; APC: Age-Period-Cohort; COF: cáncer de orofaringe cualquier histología y sin VPH tumoral confirmatorio; CEOF: Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma; H: Hombre; M: Mujer; QALYs: Quality-Adjusted Life Years; ICER: Incremental Cost-Effectiveness; NNV: Número Necesarios a Vacunar VE: Vaccine Effectiveness/Efficacy COI: conflictos de interés.

Tabla 6. Calidad de Evidencia GRADE adaptado a modelos de Pregunta Exploratoria Eje 2 “Vacunación VPH en adultos y modelos predictivos de CEOF VPH+ a largo plazo”

Dominio	Juicio	Fundamento
Riesgo de sesgo / Validez interna	Moderado–alto	Supuestos estructurales (VE oral, duración, progresión), posible falta de calibración por sitio, y heterogeneidad de parámetros.
Evidencia indirecta	Muy alta	Desenlace COF por sitio con fracción atribuible; no CEOF VPH+ caso-a-caso; no exposición individual.
Imprecisión	Moderada	Amplios rangos/intervalos en análisis probabilísticos; variabilidad por cobertura/edad/sexo/país.
Inconsistencia	Baja–moderada	Dirección coherente (↓ incidencia) pero magnitud variable por diseño y supuestos.

COF: cáncer de orofaringe cualquier histología y sin VPH tumoral confirmatorio; CEOF: Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma; VE: Vaccine Effectiveness/Efficacy.

Las limitantes radican en que todos los modelos descansan en supuestos –efecto protector frente a infección/persistencia orofaríngea por VPH, duración de la protección, fracción atribuible, conductas sexuales y tabaquismo– y, por su naturaleza, no reemplazan evidencia observacional con exposición individual confirmada, período de latencia suficiente y confirmación tumoral de VPH (p16±ADN/ARN), actualmente ausente en la literatura.

Implicancias clínicas y de investigación para Eje 1

Para políticas públicas es fundamental mantener los programas de vacunación anti-VPH que sean neutros de género y con coberturas cercanas a 80%; priorizando ≤ 26 años y considerando *catch-up* focales para HSH; comunicando que el impacto en CEOF es a largo plazo (≥ 10–25 años). En adultos, la vacunación puede considerarse individualmente debido a los beneficios extra-orofaríngeos; sin embargo, existe un grado de incertidumbre sobre la influencia directa para CEOF.

Con respecto a la investigación, como agenda científica prioritaria, es lograr estudios con cohortes enlazadas vacuna–cáncer con tipo/dosis/edad, latencia ≥10 años y CEOF VPH+ (p16/ADN/ARN) como desenlace, con tamaño muestral suficiente para eficacia/efectividad de la vacuna de 30–50%. Estudios con caso-control anidado en registros oncológicos con vacunación verificada y control fino de tabaco/alcohol/conducta sexual. Y Modelos dinámicos con parámetros orofaríngeos validados y calibración bayesiana alineados con las buenas prácticas de ISPOR-SMDM y el estándar de reporte CHEERS 2022 y Vigilancia oncológica con p16/ADN/ARN sistemático para habilitar futuros enlaces causales.

Eje 2 – Vacunación en pacientes con CEOF clínico

Pregunta principal: En adultos con CEOF VPH-positivo, ¿la vacunación profiláctica posdiagnóstico mejora SG, SLE, recurrencia, RECIST, o segundos primarios VPH-relacionados?

Búsqueda y selección (CEOF clínico): Ver Figura 1, Suplemento S-PRISMA y Tabla 7.

Contexto y convenciones críticas: excluidas vacunas terapéuticas (péptidos/ADN/ vectores ± inmunoterapia), sin relación con formulaciones profilácticas estándar.

Características de los estudios

Guo et al, 2022; cohorte poblacional por eras (SEER; 2002–2006 vs 2014–2018), sin estado vacunal individual ni confirmación tumoral de VPH (CEOF inferido por sitio)²³. Hallazgos: descenso de incidencia en 20–44 años durante la era de vacunación (hombres 11,4 vs 12,8/1M; RR 0,89; mujeres 3,0 vs 3,6/1M; RR 0,86), y mejoría de supervivencia específica (SE) a 5 años en varones jóvenes; en ≥ 45 años no se observó efecto comparable²³. No evalúa efecto terapéutico posdiagnóstico ni desenlaces por estado de vacunación individual.

Evidencia indirecta (adyuvancia en enfermedad anogenital): Dion et al, 2017; revisión sistemática (19 estudios, n ≈ 22.474) sobre uso adyuvante de vacunas profilácticas en otras neoplasias VPH-relacionadas: 9/12 series con cáncer clínico activo reportaron menor recurrencia/carga tumoral o mayor intervalo libre; en sujetos ADN VPH+ sin enfermedad no hubo beneficio²⁴. No es específica de CEOF ni informa RECIST/segundos primarios en cabeza y cuello.

Tabla 7. Flujo de búsqueda y selección. Eje 3 Pregunta principal- “Vacunación en pacientes con CEOF clínico”

Eje 3. Vacunación postdiagnóstico	Identificados (2009-2025)	Duplicados/errores eliminados	Excluidos por título/resumen	Evaluados a texto completo	Excluidos a texto completo	Incluidos (final)
Registro (n)	132	1	113	18	16	2

Síntesis GRADE: No se identificaron ECA ni cohortes con exposición vacunal posdiagnóstico individual en CEOF VPH+ que midan SG, SLE, recurrencia, RECIST o segundos primarios. Guo sugiere señales poblacionales (incidencia/SE jóvenes varones) coherentes con latencia y despliegue programático, pero no demuestra beneficio terapéutico. Dion sugiere beneficio adyuvante en otros sitios, insuficiente para inferir efecto en CEOF.

Certeza global (desenlaces oncológicos): Muy baja (⊕○○○) (Tabla 8).

Eje 2 – Pregunta Exploratoria: En adultos con CEOF VPH-positivo, ¿el antecedente de vacunación profiláctica antes del diagnóstico se asocia a mejores SG, SLE, recurrencia o segundos primarios?

Resultado: no se hallaron estudios que reportaran estos desenlaces post-diagnóstico según historia de vacunación previa.

Conclusión pregunta principal eje 2

Con la evidencia disponible, no es posible afirmar que la vacunación profiláctica posdiagnóstico mejore los desenlaces oncológicos en CEOF VPH+. Puede ofrecerse vacunación a pacientes incompletamente vacunados por sus beneficios preventivos extraorofaríngeos y perfil de seguridad, dejando claro que no existe evidencia de efecto terapéutico oncológico en CEOF.

Recomendación final: Sugerimos (recomendación condicional a favor) ofrecer la vacunación profiláctica anti-VPH a adultos con CEOF VPH+ que no tengan esquema completo, principalmente por su seguridad, factibilidad y potencial preventivo frente a nuevas infecciones/eventos VPH-relacionados a futuro, no por efecto terapéutico probado.

Implicancias clínicas y de investigación

Alinear expectativas de que las vacunas anti-VPH no tienen evidencia de efecto terapéutico oncológico en CEOF; su indicación es preventiva para nuevas infecciones VPH. Priorizar esquemas 9v por mayor cobertura VPH genotípica, registrar sistemáticamente estado VPH tumoral y otros factores (tabaquismo, conductas, tratamientos). E incorporar la vacunación en una decisión clínica compartida destacando el beneficio preventivo extra-orofaríngeo y el perfil de seguridad de la vacuna.

Se requieren cohortes y ECA posdiagnóstico con adjudicación central de VPH tumoral, latencia adecuada y desenlaces oncológicos duros; además, estudios sobre segundos primarios y correlatos de protección en orofaringe.

Conclusión

En adultos, la evidencia disponible no demuestra una reducción de la incidencia de CEOF VPH-positivo atribuible a la vacunación profiláctica. La

Tabla 8. Calidad de Evidencia GRADE de Pregunta principal Eje 3 “Impacto en Vacunación anti-VPH en pacientes con CEOF clínico”

Dominio	Juicio	Justificación breve
Riesgo de sesgo	Alto	Diseño ecológico/por eras; sin control de confusores clave; sin estado de vacunación individual.
Inconsistencia	No evaluable	Un estudio indirecto; ausencia de comparables directos.
Evidencia indirecta	Muy alto	Pregunta terapéutica posdiagnóstico; la evidencia disponible es poblacional (incidencia/sobrevida por periodos).
Imprecisión	Alto	Sin estimadores del efecto de vacunación adyuvante a nivel individual; no hay IC para SG/SLE por exposición.
Certeza global	Muy baja	-

certeza es muy baja por evidencia indirecta, latencia insuficiente, clasificación imperfecta de exposición/desenlace y confusión residual. Los modelos proyectan descensos a ≥ 10 –25 años, especialmente con coberturas $\sim 80\%$, programas neutros en género y vacunación temprana; orientan la planificación, pero no sustituyen evidencia observacional. En CEOF clínico, no existen datos que avalen beneficio terapéutico posdiagnóstico; la certeza es muy baja.

Implicancias clínicas: Mantener y fortalecer la vacunación por sus beneficios extra-orofaríngeos comprobados, comunicando la incertidumbre específica para orofaringe. En pacientes con CEOF VPH+, ofrecer la vacuna solo para completar esquemas (propósito preventivo, no terapéutico). A nivel poblacional, priorizar inicio temprano, neutralidad de género y altas coberturas; los catch-up extensivos en ≥ 26 años rinden menos que estrategias focales (p. ej., HSH).

La evidencia directa para CEOF sigue siendo limitada por tres motivos estructurales: (i) latencia oncológica >10 años entre infección y enfermedad; (ii) ausencia de lesiones intraepiteliales/bio-marcadores validados para tamizaje o seguimiento de respuesta; y (iii) falta de cohortes enlazadas vacuna-cáncer con confirmación tumoral por VPH (p16 \pm ADN/ARN) y exposición individual documentada. Los desenlaces críticos requerirán estudios controlados, poblaciones amplias y seguimiento prolongado para alcanzar certeza moderada-alta. Estas recomendaciones son condicionales y transparentes respecto de su certeza. La verificación de beneficios

específicos en orofaringe dependerá de los resultados que emerjan cuando las cohortes vacunadas jóvenes alcancen las edades de mayor riesgo (aprox. hacia 2045). Esta revisión deberá actualizarse conforme surja nueva evidencia.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Declaración de Autoría

- 1) Los autores realizaron contribuciones sustanciales a:
 - a. la concepción y el diseño,
 - b. y/o la adquisición de datos,
 - c. y/o el análisis e interpretación de los datos;
- 2) Los autores participan en:
 - a. la redacción del artículo,
 - b. o su revisión crítica en cuanto a su contenido intelectual; y
- 3) Los autores dan:
 - a. la aprobación final de la versión que se enviará y de cualquier versión revisada que se publique.

Angélica Silva Figueroa (1a, 1b, 1c, 2a, 2b, and 3a)

Felipe Carvajal Villarroel (1 a, 1b, 1c, 2b, 3a)

Francisca Correa Vega (1b, 1c, 2b, 3a)

Alejandra Gallego Cifuentes (1c, 2b, 3a)

Augusto León Ramírez (1c, 2b, 3a)

Marcelo Veloso Olivares (1c, 2b, 3a)

Tabla S1D – Definiciones operativas por eje para extracción (Eje 1)

Eje	Pregunta	Desenlace	Definición operativa	Muestra/procedimiento	Plataforma	Genotipos	Umbral (LOD/Ci)	Ventana temporal	Persistencia	Aclaramiento	Incidencia	Unidad	Medida de efecto	Comparador	Jerarquía	Población	Prioridad	Notas QA
1	Principal	CEOF VPH+ – incidencia (p16 y/o ADN/ARN tumoral)	Primer diagnóstico de CEOF VPH+ (p16 IHC y/o ADN/ARN VPH en tejido); exposición: vacunación 2/4y/9y previa al cáncer; esquemas 1 vs ≥2 dosis.	Tejido tumoral (biopsia/pieza)	IHC p16; PCR/ISH para ADN/ARN VPH	16/18 positivos	Criterio p16/umbrales del estudio	Latencia mínima excluida: ≥5-10 años desde vacunación	No aplica	No aplica	Primer caso de CEOF VPH+ tras latencia	Incidencia; IR por 100 py; tasas estandarizadas	HR ajustado; RR/OR ajustado	No vacunados/ vacunación diferencial/ completa	HR>RR>OR	Adultos ≥18, ambos sexos	Crítico	Ajustar por edad, sexo, tabaco, alcohol; conductas sexuales/ NSE si disponible; excluir prevalencia/ etiología
1	Principal	Tiempo al evento – CEOF VPH+	Tiempo desde vacunación/ elegibilidad hasta diagnóstico de CEOF VPH+, aplicando latencia ≥5-10 años.	Tejido tumoral	IHC p16; PCR/ISH	16/18 u otros	Según protocolo del estudio	Seguimiento ideal ≥10 años	No aplica	No aplica	Evento tiempo- evento (primer CEOF VPH+)	KM; mediana; tasas	HR (Cox)	No vacunados/ vacunación diferencial/ completa	HR>RR	Adultos ≥18	Importante	Control de confusión y estandarización edad/sexo.
1	Exploratoria	Modelamiento – incidencia proyectada de CEOF VPH+	Impacto de vacunación (2y/4y/9y) sobre incidencia de OPSCC en ≥10 años usando modelos dinámicos, microsimulación o Markov; estrategias: escolar neutral en género, cobertura (p.ej, 80%), catch-up (18-26/27-45), grupos específicos (HSH).	No aplica (modelo)	Tipo de modelo (dinámico/ crosimulación/ Markov)	16/18 núcleo; otros si parametrizados	Supuestos para parametrización documentados	Horizonte ≥10 años	No aplica	No aplica	Incidencia proyectada; reducción relativa/ absoluta	Tasas por 100.000; % reducción; NN	Reducción % vs base; ICER si corresponde	Escenario sin vacunación vs escenarios incrementales	Reducción % > Razón de tasas	Población general; subgrupos por sexo/ edad/ HSH	Exploratorio	Documentar supuestos de transmisión, latencia, cobertura y duración de protección; análisis de sensibilidad.

Abreviaturas: CEOF = carcinoma escamoso de orofaringe; VE = efectividad/eficacia vacuna; IRR = razón de incidencias; HR = hazard ratio; RR = razón de riesgos; OR = odds ratio; LOD/Ci = umbral/umbral de ciclo; p16 = inmunohistoquímica de p16; PCR/ISH = reacción en cadena de la polimerasa (tiempo real). Jerarquía aplicada: HR>RR>OR; IRR>RR>OR. Notas QA: p16 como sustituto cuando aplica; reportar LOD/Ci si disponible; considerar latencia (Eje 2) y exclusiones según diseño.

Tabla S1E – Definiciones operativas por eje para extracción (Eje 2)

Eje	Principio	Desenlace	Definición operativa	Muestra/procedimiento	Plataforma	Genotipo	Umbral (LOD/Ct)	Ventana temporal	Persistencia	Aclaramiento	Incidencia	Unidad	Medida de efecto	Comparador	Jerarquía	Población	Prioridad	Notas QA
2	Principio global (SG)	Sobrevivida global (SG)	Tiempo desde diagnóstico/tratamiento índice hasta muerte por cualquier causa.	No aplica (desenlaces oncológicos); confirmación tumoral p16+/ADN/Agnóstico RN VPH	IHO p16; PCR/ISH para estado VPH en diagnóstico agnóstico	No aplica para desentlaces; estado VPH positivo aceptado	Criterios del estudio (p16/ISH)	Seguimiento o recordado >24 meses			Muerte	HR; tasas a 2/3/5 años	HR (Cox) ajustado	No vacunación / vacunación diferida / esquema incompleto	HR>RR> OR	Adultos con CEOF VPH+ confirmado	Crítico	Ajustar por estadio, tratamiento, edad, sexo, tabaco/alcohol.
2	Principio (SLE)	Sobrevivida libre de enfermedad (SLE)	Tiempo desde tratamiento índice hasta recurrencia o muerte (lo que ocurra primero).	No aplica (desenlaces oncológicos); confirmación tumoral p16+/ADN/Agnóstico RN VPH	IHO p16; PCR/ISH para estado VPH en diagnóstico agnóstico	No aplica para desentlaces; estado VPH positivo aceptado	Criterios del estudio (p16/ISH)	Seguimiento >24 meses cuando sea posible			Recurrencia o muerte	HR; tasas a 2/3/5 años	HR (Cox) ajustado	No vacunación / vacunación diferida / esquema incompleto	HR>RR> OR	Adultos con CEOF VPH+ confirmado	Crítico	Precisar si DFS/DFS y sus componentes.
2	Principio (ante)	Recurrencia (local/regional/distant)	Primer evento de recidiva local/regional o a distancia tras remisión inicial.	No aplica (desenlaces oncológicos); confirmación tumoral p16+/ADN/Agnóstico RN VPH	IHO p16; PCR/ISH para estado VPH en diagnóstico agnóstico	No aplica para desentlaces; estado VPH positivo aceptado	Criterios del estudio (p16/ISH)	Seguimiento o mínimo 12 meses			Primer evento de recurrencia	HR o RR; tasa acumulada	HR (Cox)	No vacunación / vacunación diferida / esquema incompleto	HR>RR> OR	Adultos con CEOF VPH+ confirmado	Crítico	Diferenciar local/regional vs distante; confirmación imagenológica /patológica.
2	Principio (RECIST)	Respuesta tumoral (RECIST)	Mejor respuesta objetiva (RC/PR/EE/EP) según RECIST u otro criterio reportado.	No aplica (desenlaces oncológicos); confirmación tumoral p16+/ADN/Agnóstico RN VPH	IHO p16; PCR/ISH para estado VPH en diagnóstico agnóstico	No aplica para desentlaces; estado VPH positivo aceptado	Criterios del estudio (p16/ISH)	Según cronograma del estudio				OR de respuesta a: tasa de respuesta (%)	OR ajustada; RR alternativa	No vacunación / vacunación diferida / esquema incompleto	OR>RR	Adultos con CEOF VPH+ confirmado	Importante	Si no usa RECIST, especificar criterio/umbral.
2	Principio	Cambio de tamaño tumoral	Variación porcentual del diámetro/suma de diámetros respecto de basal.	No aplica (desenlaces oncológicos); confirmación tumoral p16+/ADN/Agnóstico RN VPH	IHO p16; PCR/ISH para estado VPH en diagnóstico agnóstico	No aplica para desentlaces; estado VPH positivo aceptado	Criterios del estudio (p16/ISH)	Según calendario del estudio				DM% cambio	DM o beta ajustada	No vacunación / vacunación diferida / esquema incompleto	DM>Beta	Adultos con CEOF VPH+ confirmado	Importante	Aclarar método (imagen, clínica o patológica).

Bibliografía

1. Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, Smith JS. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control* 2009;20:449-57. <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9276-9>
2. 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;124:1626-36. <https://doi.org/10.1002/ijc.24116>
3. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:467-75. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0551>
4. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005;29:4294-301. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4596>
5. Hashibe M, Sturgis EM. Epidemiology of Oral-Cavity and Oropharyngeal Carcinomas: Controlling a Tobacco Epidemic While a Human Papillomavirus Epidemic Emerges. *Otolaryng Clin N Am*. 2013;46:507-20. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2013.05.001>
6. Taneja P, Solomon MC. HPV and head and neck cancer: A comprehensive review. *Oral Oncology Reports* 2024;10:100451. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.oor.2024.100451>
7. Van de Velde N, Boily MC, Drolet M, Franco EL, Mayrand MH, Kliewer EV, et al. Population-level impact of the bivalent, quadrivalent, and nonavalent human papillomavirus vaccines: a model-based analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1712-23. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs395>
8. (CAVEI) Actualización de la recomendación del CAVEI sobre vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH). *Revista chilena de infectología* 2024;41:408-20.
9. Seebauer C, Faluogy M, Sieg P, Olbrich H, Ludwig R. HPV vaccination and malignancy risks beyond cervical cancer: A retrospective global cohort study. *Pharmacol Res*. 2025;218:107851. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107851>
10. Hansen BT, Campbell S, Nygård M. Long-term incidence trends of HPV-related cancers, and cases preventable by HPV vaccination: a registry-based study in Norway. *BMJ Open* 2018;8:e019005. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019005>
11. Clark DS, Nguyen N, Coblens O, Ranasinghe VJ, Shabani S. Human Papilloma Virus (HPV)-Mediated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma Incidence Relative to Geographic Rates of HPV Vaccination in the United States. *Cureus* 2025;17:e81459. <https://doi.org/10.7759/cureus.81459>
12. Su Y, Huang Y, Wei J, Wang X, Zhou Y, Wu X, et al. Real-world safety of HPV vaccines over 18 y: A comprehensive analysis of U.S. VAERS reports. *Hum Vaccin Immunother*. 2025;21:2539590. <https://doi.org/10.1080/21645515.2025.2539590>
13. Li J, Li R, Qin R, Wang H, Wang D, Zhou L. Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination for the prevention of oropharyngeal cancer in Chinese adolescent males. *Frontiers in Public Health* 2025;13:1584956. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1584956>
14. Palmer C, Wähler C, Wölle R, Kreuter A, Klussmann JP, Witte J, et al. Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination of men who have sex with men in Germany. *Infection* 2025; 53: 2371-2382. <https://doi.org/10.1007/s15010-025-02567-z>
15. Kamolratanakul S, Pitisuttithum P. Review Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer. *Vaccines* 2021;9:1413 <https://doi.org/10.3390/vaccines9121413>
16. Brisson M, Laprise JF, Chesson HW, Drolet M, Malagón T, Boily MC, et al. Health and Economic Impact of Switching from a 4-Valent to a 9-Valent HPV Vaccination Program in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108:djv282. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv282>
17. Zhong C, Xu L, Peng HL, Tam S, Xu L, Dahlstrom KR, et al. An economic and disease transmission model of human papillomavirus and oropharyngeal cancer in Texas. *Sci Rep*. 2021;11:1802. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81375-5>
18. Zhang Y, Fakhry C, D'Souza G. Projected Association of Human Papillomavirus Vaccination With Oropharynx Cancer Incidence in the US, 2020-2045. *JAMA Oncology* 2021;7:e212907. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2907>
19. Choi SE, Choudhary A, Huang J, Sonis S, Giuliano AR, Villa A. Increasing HPV vaccination coverage to prevent oropharyngeal cancer: A cost-effectiveness analysis. *Tumour Virus Res*. 2022;13:200234. <https://doi.org/10.1016/j.tvr.2021.200234>
20. Damgacioglu H, Sonawane K, Chhatwal J, Lairson DR, Clifford GM, Giuliano AR, et al. Long-term impact of HPV vaccination and COVID-19 pandemic on oropharyngeal cancer incidence and burden among men in the USA: A modeling study. *The Lancet Regional Health – Americas* 2022;8:100143. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100143>
21. Landy R, Haber G, Graubard BI, Campos NG, Sy S, Kim JJ, et al. Upper age limits for US male human papillomavirus vaccination for oropharyngeal cancer prevention: a microsimulation-based modeling study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2023;115:429-36. <https://doi.org/10.1093/jnci/djad009>
22. Tuli A, Jit M, Abbas K, Portnoy A. Projections of human papillomavirus (HPV) vaccination impact on non-cervical cancer outcomes among women in 117 low-income and middle-income countries: a modeling study. *medRxiv* 2025. Preprint 2025.06.2024.25330224. <https://doi.org/10.1101/2025.06.24.25330224>
23. Guo F, Chang M, Scholl M, McKinnon B, Berenson AB. Trends in Oropharyngeal Cancer Incidence Among Adult Men and Women in the United States From 2001 to 2018. *Front Oncol*. 2022;12:926555. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.926555>
24. Dion GR, Teng S, Boyd LR, Northam A, Mason-Apps C, Vieira D, et al. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccination for Secondary Prevention: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;143:614-22. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2016.4736>