

Učinek cepljenja proti HPV na breme patoloških sprememb visoke stopnje in raka materničnega vratu: rezultati iz držav, ki so cepljenje uvedle med prvimi

Mario Poljak, Anja Oštrbenk Valenčak, Anja Šterbenc

Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, Ljubljana

Povzetek

Rezultati številnih kliničnih raziskav in podatki uspešnih nacionalnih programov cepljenja po celem svetu potrjujejo, da je cepivo proti človeškim papilomavirusom (HPV) učinkovito in izjemno varno. Tako randomizirane klinične raziskave kot tudi raziskave iz realnega življenja so v državah z visoko precepljenostjo že pokazale pomemben upad incidence in prevalence okužb s HPV, genitalnih bradavic, predrakavih sprememb na materničnem vratu in celo raka materničnega vratu. O pomembnem upadu incidence predrakavih sprememb na materničnem vratu v zadnjih letih poročajo iz številnih razvitih držav z visoko precepljenostjo (Avstralija, Anglija, Škotska, skandinavske države) in celo zgolj 50 % precepljenostjo (ZDA, Nizozemska), spodbudni rezultati pa so opazni tudi v nekaterih državah v razvoju (npr. Gana). Dosedanji rezultati nakazujejo na to, da je eliminacija raka materničnega vratu dosegljiva, vendar le v primeru visoke precepljenosti ob sočasnem obstoju učinkovitih presejalnih programov.

Ključne besede: človeški papilomavirusi, HPV, cepljenje, implementacija, učinkovitost

Uvod

Človeški papilomavirusi (angl. *human papillomaviruses*, HPV) so heterogena skupina virusov, ki so etiološko povezani z nastankom številnih benignih, predrakavih in rakavih sprememb epitelija sluznice in kože pri človeku. Klinično najpomembnejši genotipi HPV spadajo v rod Alfa; med njimi sta manj nevarna genotipa HPV-6 in HPV-11 glavna povzročitelja anogenitalnih bradavic in papilomov grla, nevarnejši genotipi HPV (najpomembnejša sta HPV-16 in HPV-18, sledijo jim HPV-31, HPV-33, HPV-35, HPV-39, HPV-45, HPV-51, HPV-52, HPV-56, HPV-58 in HPV-59) pa so v svetovnem merilu etiološko povezani s praktično 100 % primerov raka materničnega vratu, 88 % raka zadnjika, 78 % nožnice, 25 % raka zunanega ženskega spolovila, 50 % raka penisa ter 31 % raka ustnega dela žrela (1).

Okužba s HPV je najpogostejša spolno prenosljiva okužba; ocenjujejo, da se vsaj enkrat v življenju s HPV okuži večina spolno aktivnih oseb (2). Čeprav je večina okužb s HPV prehodne narave, se pri 5–10 % okuženih razvije trajna okužba, ki predstavlja večje tveganje za razvoj malignih novotvorb.

Trenutno imajo dovoljenje za splošno uporabo tri cepiva proti HPV: dvovalentno cepivo *Cervarix* (GlaxoSmithKline Biologicals, Belgija), ki ščiti pred

okužbo s HPV-16 in HPV-18, štirivalentno cepivo *Gardasil/Silgard* (Merck & Co., ZDA/Sanofi Pasteur MSD, Francija), ki ščiti pred okužbo s HPV-6/-11/-16/-18, in devetvalentno cepivo *Gardasil 9* (Merck & Co.), ki ščiti pred okužbo s HPV-6/-11/-16/-18/-31/-33/-45/-52/-58.

Uporaba cepiv proti HPV – kopičenje kliničnih dokazov in širitev indikacij

Učinkovitost in varnost dvovalentnega in štirivalentnega cepiva pri preprečevanju okužbe s tarčnimi genotipi HPV in posledično pri preprečevanju nastanka predrakavih sprememb, povezanih s HPV, sta bili ugotovljeni v številnih kliničnih raziskavah v zadnjih dveh desetletjih. Velikim dvojno slepim randomiziranim kliničnim poizkusom faze III na ženskah v starosti 15–26 let so sledile raziskave učinkovitosti in varnosti pri starejših ženskah, moških in različnih podskupinah, kot so moški, ki imajo spolne odnose z moškimi, bolniki, okuženi s HIV in drugi. Na podlagi ugotovitev kliničnih raziskav sta leta 2006 ameriška Agencija za zdravila in hrano (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) in Evropska agencija za zdravila (angl. *European Medicines Agency*, EMA) odobrili štirivalentno cepivo proti HPV za preprečevanje genitalnih bradavic in predrakavih sprememb ter raka mater-

ničnega vratu, nožnice in zunanjega spolovila, povzročeni z genotipi HPV-6/-11/-16/-18, za ženske stare 9–26 let. Dvovalentno cepivo proti HPV je EMA odobrila leta 2007, FDA pa leta 2009 za preprečevanje predrakavih sprememb in raka materničnega vratu, ki jih povzročata genotipa HPV-16/18 pri ženskah starih 9–25 let. Indikacije štirivalentnega cepiva so bile v letu 2009 razširjene na moške v enaki starostni skupini za preprečevanje anogenitalnih bradavic, leta 2010 pa še na predrakave spremembe in rak zadnjika za oba spola.

Od oktobra 2014 Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) priporoča uporabo dveh odmerkov dvovalentnega ali štirivalentnega cepiva proti HPV pri osebah, ki s cepljenjem začnejo pred dopolnjenim 15. letom (3). Odločitev temelji na rezultatih raziskav, ki so dokazale, da je protitelesni odgovor po dveh prejetih odmerkih tako po kakovosti kot tudi trajanju zaščite v tej starostni skupini enakovreden odgovoru, ki ga v višjih starostnih skupinah sicer zagotovijo trije odmerki. Najnovejša raziskava na deklicah, starih 10–18 let, ki trenutno poteka v Indiji, pa nakazuje, da se sicer 2- do 3-krat nižja, vendar še vedno ustrezna raven protiteles proti HPV, ki je stabilna vsaj štiri leta, vzpostavi že po enem samem odmerku cepiva (4).

Leta 2014 je bilo odobreno devetvalentno cepivo proti HPV, ki vključuje sedem nevarnejših genotipov HPV. Cepivo povečuje zmožnost za preprečevanje raka materničnega vratu na več kot 90 % (5). Indikacije za preprečevanje s HPV povezanih sprememb pri devetvalentnem cepivu ostajajo enake kot pri štirivalentnem cepivu. Klinične študije so pokazale, da devetvalentno cepivo spodbudi enakovreden protitelesni odziv proti genotipom HPV-6/-11/-16/-18 kot štirivalentno cepivo, hkrati pa učinkovito zaščiti tudi pred okužbo s HPV-31/-33/-45/-52/-58, pri čemer je pogostnost stranskih učinkov primerljiva s štirivalentnim cepivom. Tudi za devetvalentno cepivo na podlagi raziskav imunogenosti od 2016 velja, da do 15. leta starosti pri obeh spolih zadostuje cepljenje z dvema odmerkoma (6).

Čeprav je incidenca okužb s HPV najvišja pri mladih kmalu po začetku spolne aktivnosti, v nekaterih državah opažajo drugi vrh okužb s HPV pri odraslih v srednjih letih, morda zaradi večjega števila novih partnerstev v tem obdobju (7). Pri posameznikih tako ostaja tveganje za novo okužbo s HPV tudi v kasnejšem življenjskem obdobju, cepivo pa se je tudi pri teh kohortah izkazalo za varno in je zagotovilo učinkovito zaščito pred svežo okužbo s tarčnimi genotipi HPV, predvsem pri ženskah brez predhodne okužbe z genotipi HPV, vključenimi v cepivo (8). Posledično je FDA leta 2018 odobrila uporabo devetvalentnega cepiva tudi za ženske in moške stare 27–45 let (9).

Učinkovitost cepiv proti HPV v realnem življenju

Glede na naravni potek okužb s HPV in nastanka novotvorb, ki so vzročno povezane s HPV, je bilo pričakovati, da se bo učinkovitost cepiva proti HPV na populacijski ravni najprej odražala v zmanjšanju incidence okužb z genotipi HPV, vključenimi v cepivo, ter zmanjšanju incidence anogenitalnih bradavic (v državah, kjer se uporablja štirivalentno/devetvalentno cepivo). Temu naj bi sledil upad incidence predrakavih sprememb, medtem ko smo zaradi dolgega obdobja karcinogeneze pričakovali pomembno znižanje incidence raka materničnega vratu šele nekaj deset let po uvedbi HPV cepljenja. V letu 2019 sta bili objavljeni dve izjemno pomembni raziskavi: splošen pregled o dosedanjih uspehih cepljenja proti HPV in bodočih izzivih oziroma ovirah (10) ter sistematični pregled z meta-analizo o dramatičnem populacijskem učinku cepljenja v realnem življenju na prevalenco okužb s HPV, genitalnih bradavic in cervikalne intraepitelijske neoplazije visoke stopnje (CIN2+) (11). Prva objava (10) povzema izsledke vseh raziskav, objavljenih do marca 2019, v katerih poročajo o pomembnem upadu predrakavih sprememb iz številnih držav: Avstralije (12-17), Kanade (18-20), Danske (21-24), Japonske (25-28), Nove Zelandije (29), Norveške (30), Škotske (31, 32), Švedske (24, 33) in ZDA (34-44). V sistematičnem pregledu in meta-analizi, ki vključuje podatke, pridobljene z 8 letnim spremljanjem več kot 60 milijonov žensk (11), pa so prvič pokazali izjemen populacijski učinek cepljenja na predrakave spremembe. V meta-analizo so bile vključene vse raziskave, ki so na metodološko primeren način primerjale incidenco ali prevalenco CIN2+ v splošni populaciji pred in po uvedbi cepljenja proti HPV. Zaradi zelo strogih pogojev vključitve je bilo v končno meta-analizo vključenih le 13 raziskav, od tega pet iz ZDA (34-36, 39, 45), tri iz skandinavskih držav (21, 23, 30), tri iz Avstralije (14, 46, 67) ter po ena iz Kanade (19) in Škotske (31). Pokazali so, da se je v obdobju 5-9 let po uvedbi cepljenja število CIN2+ primerov zmanjšalo za 51 % med ženskami, stariimi 15–19 let, in za 31 % med ženskami, stariimi 20–24 let. Zanimivo je dejstvo, da je število CIN2+ primerov pri ženskah, starih 15–19 let, začelo upadati že po prvem letu od uvedbe cepljenja, medtem ko je pri ženskah, starih 20–24 let, incidenca CIN2+ začela upadati 3 leta po uvedbi cepljenja. Rezultati obeh preglednih člankov nakazujejo, da je nedavni poziv Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) k eliminaciji raka materničnega vratu dosegljiv, vendar le v primeru, če je precepljenost visoka in če hkrati delujejo učinkoviti presejalni programi.

V nadaljevanju prispevka povzemamo ostale pomembnejše raziskave, ki so potrdile, da se je incidenca predrakavih sprememb na materničnem vratu po uvedbi cepljenja proti HPV, vendar iz več razlogov niso bile vključene v zadnji sistematični pregled in meta analizo (11), in/ali so bile objavljene v obdobju po zaključku analize podatkov za sistematični pregled in meta analizo.

Učinkovitost cepiv po večletnem spremljanju žensk, cepljenih v randomiziranih kliničnih raziskavah

V randomiziranem kliničnem poizkusu, v katerem je sodelovalo več kot 10 držav iz štirih kontinentov, je bilo s štirivalentnim cepivom cepljenih 1.661 deklic in dečkov pred začetkom spolne aktivnosti. Po desetih letih spremljanja pri cepljenih ženskah niso odkrili nobenega primera CIN2+, ki bi bil posledica okužbe z genotipi HPV, vključenimi v cepivo (48). Da je učinkovitost cepiva tudi več kot 10 let po cepljenju izjemna, potrjuje raziskava, ki spremlja ženske iz štirih skandinavskih držav: po 12 letih spremljanja v celotni kohorti niso odkrili nobenega primera CIN2+, ki bi bil posledica okužbe s HPV-16 ali HPV-18 (49). Podobno spodbudne rezultate so dobili tudi v finski raziskavi, ki s pomočjo finskega registra raka spremlja dolgoročno učinkovitost dvovalentnega in štirivalentnega cepiva za preprečevanje CIN3 in invazivnega raka materničnega vratu pri ženskah, ki so bile cepljene med leti 2003 in 2005 v okviru randomiziranih kliničnih poizkusov. Po 4,5–10 letih spremljanja so namreč v kohorti necepljenih žensk odkrili 75 primerov CIN3+, medtem ko so v kohorti cepljenih žensk odkrili zgolj štiri primere CIN3+, pri čemer so bili trije primeri posledica okužbe s HPV-16, v vseh treh primerih pa so okužbo s HPV-16 ugotovili že v času cepljenja (50).

Populacijske raziskave o pomembnem upadu predrakavih sprememb materničnega vratu v letu 2019

V veliki populacijski raziskavi na Škotskem, v katero so vključili 138.692 žensk, rojenih med letoma 1988 in 1996, so na populacijski ravni opazili drastičen upad prevalence predrakavih sprememb materničnega vratu. V primerjavi s kohorto necepljenih žensk (rojenih v letu 1988) so v kohorti cepljenih žensk (rojenih v letih 1995 in 1996) pokazali upad prevalenčnih primerov CIN2+ za 88 % in upad prevalenčnih primerov CIN3+ za kar 89 % (32). O zmanjšanju CIN2+ poročajo tudi iz ZDA, kjer so opazili podobno izrazit upad v letu 2016 v primerjavi z 2008 v starostni skupini žensk, starih 18–19 let ter 20–24 let (51). Podobno spodbudni rezultati so razvidni v raziskavi iz

Britanske Kolumbije (Kanada), kjer so v sedemletnem spremljanju pokazali, da imajo deklice, ki so v starosti 9–14 let prejele vse odmerke cepiva, prilagojeno relativno tveganje 0,42 za CIN2+ v primerjavi z necepljenimi deklicami (52).

Spremembe v razporeditvi genotipov v novo diagnosticiranih CIN2+ pri cepljenih ženskah

V raziskavi, ki je potekala med leti 2013 in 2016 na Novi Zelandiji, so pokazali, da se je relativni delež CIN2+, ki je bil posledica okužb s HPV-16 ali HPV-18, znižal s 43% leta 2013 na 13 % leta 2016 (29). Podobni rezultati prihajajo iz ZDA, kjer so na vzorcu 10.206 CIN2+ primerov pokazali, da se delež CIN2+, povzročenih z necepilnimi genotipi HPV, v letih 2008–2014 ni spremenil, medtem ko delež s HPV-16 in HPV-18 povezanih CIN2+ primerov statistično pomembno upada ($p < 0,001$), in sicer z 52,7 % leta 2008 na 44,1 % leta 2014 (40). Tudi na Japonskem se je delež primerov CIN2+ in adenokarcinoma *in situ* - AIS, povzročenim z okužbo s HPV-16 ali HPV-18 znižal s 47,7 % na 33,0 %. Od tega so upad s 43,5 % na 12,5 % ugotovili v populaciji, ki je bila cepljena v sklopu rutinskega cepljenja, in s 47,8 % na 36,7 % kot posledica cepljenja zamudnic (53).

Cepljenje in rak materničnega vratu

Prvi dokaz, da cepivo proti HPV učinkovito ščiti pred invazivnimi raki, ki jih povzročajo HPV, so ugotovili v nedavni finski raziskavi, v kateri so ugotavljali, kakšna je učinkovitost cepiva za preprečevanje invazivnega raka (54). V kohorti necepljenih mlajših žensk so namreč odkrili 10 primerov invazivnih rakov, povezanih s HPV (osem primerov raka materničnega vratu, en primer raka zunanlega spolovila in en primer raka ustnega dela žrela) in nobenega primera invazivnega raka v kohorti cepljenih žensk. Tudi iz škotskega registra raka prihajajo prvi dokazi o znižanju incidence raka v starostni skupini žensk, starih 25–29 let, kjer so v primerjavi s prejšnjimi leti v letu 2017 beležili drastičen upad števila primerov karcinoma *in situ* materničnega vratu (55). Kljub zelo spodbudnim dokazom o učinkovitosti cepiva proti HPV omenjamo še zadnjo raziskavo, ki poudarja, da se morajo ženske ne glede na cepilni status še vedno redno udeleževati presejalnih programov. Iz ZDA namreč poročajo o primeru 33-letne ženske, ki je bila cepljena z devetvalentnim cepivom, pri kateri so 10 let po cepljenju ugotovili CIN3+, ki ga je povzročil HPV-56, genotip HPV, ki ni vključen v devetletno cepivo (56).

Zaključek

Čeprav sprejeto z oklevanjem, kritizirano zaradi visokih cen in pospremljeno s kontroverznimi zgodbami, ki rušijo že dobro vpeljane nacionalne programe cepljenja, predstavlja cepivo proti HPV revolucionarni napredek pri preprečevanju rakov, povezanih s HPV, predvsem raka materničnega vratu. Po dvanajstih letih uporabe cepiva proti HPV številne države z visoko precepljenostjo ciljne populacije (Avstralija, ZDA, skandinavske države, Škotska) poročajo, da se je število okužb z genotipi HPV, ki so vključeni v cepivo, števila anogenitalnih bradavic in predrakavih sprememb na materničnem vratu drastično zmanjšalo. Na voljo imamo že prve dokaze o tem, da se je incidenca raka materničnega vratu v cepljenih populacijah pomembno zmanjšala. V kombinaciji z učinkovitimi presejalnimi programi lahko cepljenje proti HPV pomembno zmanjša zbolewnost in umrljivost za rakom materničnega vratu in vodi k izkoreninjenju te bolezni.

Literatura

- de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017; 141(4): 664–70.
- Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006; 24 Suppl 3: S3/S52–61.
- Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014-Recommendations. *Vaccine*. 2015; 33(36): 4383–4.
- Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Esmay PO, Basu P, Prabhu P, et al. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Vaccine*. 2018; 36(32 Pt A): 4783–91.
- Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015; 372(8): 711–23.
- Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokephaibulkit K, et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. *JAMA*. 2016; 316(22): 2411–21.
- Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010; 202(12): 1789–99.
- Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, Garland SM, Chatterjee A, Lazcano-Ponce E, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(10): 1154–68.
- FDA. FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old [internet]. 2018 [citirano 2018 Okt 10]. Dosegljivo na: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm622715.htm>.
- Brotherton JML. Impact of HPV vaccination: Achievements and future challenges. *Papillomavirus Res*. 2019; 7: 138–40.
- Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15(5): 565–80.
- Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet*. 2011; 377(9783): 2085–92.
- Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*. 2013; 11: 227.
- Crowe E, Pandeya N, Brotherton JML, Dobson AJ, Kisely S, Lambert SB et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*. 2014; 348: g1458.
- Brotherton JML, Malloy M, Budd AC, Saville M, Drennan KT, Gertig DM. Effectiveness of less than three doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia when administered using a standard dose spacing schedule: Observational cohort of young women in Australia. *Papillomavirus Res*. 2015; 1: 59–73.
- Brotherton JML, Saville AM, May CL, Chappell G, Gertig DM. Human papillomavirus vaccination is changing the epidemiology of high-grade cervical lesions in Australia. *Cancer Causes Control*. 2015; 26(6): 953–4.
- Brotherton JM, Gertig DM, May C, Chappell G, Saville M. HPV vaccine impact in Australian women: ready for an HPV-based screening program. *Med J Aust*. 2016; 20: 184–184e1.
- Mahmud SM, Kliewer EV, Lambert P, Bozat-Emre S, Demers AA. Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Against Cervical Dysplasia in Manitoba, Canada. *J Clin Oncol*. 2014; 32(5): 438–43.
- Ogilvie GS, Naus M, Money DM, Dobson SR, Miller D, Krajden M, et al. Reduction in cervical intraepithelial neoplasia in young women in British Columbia after introduction of the HPV vaccine: An ecological analysis. *Int J Cancer*. 2015; 137(8): 1931–7.

20. Righolt CH, Bozat-Emre S, Mahmud SM. Effectiveness of school-based and high-risk human papillomavirus vaccination programs against cervical dysplasia in Manitoba, Canada. *Int J Cancer*. 2019; 145(3): 671-7.
21. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Junge J, Munk C, Kjaer SK. Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. *Cancer Causes Control*. 2014; 25(7): 915–22.
22. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia — nationwide follow-up of young Danish women. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106(3): djt460.
23. Baldur-Felskov B, Munk C, Nielsen TSS, Dehlendorff C, Kirschner B, Junge J, et al. Trends in the incidence of cervical cancer and severe precancerous lesions in Denmark, 1997–2012. *Cancer Causes Control*. 2015; 26(8): 1105-16.
24. Dehlendorff C, Sparén P, Baldur-Felskov B, Herweijer E, Arnheim-Dahlström L, Ploner A, et al. Effectiveness of varying number of doses and timing between doses of quadrivalent HPV vaccine against severe cervical lesions. *Vaccine*. 2018; 36(43): 6373-8.
25. Konno R, Konishi H, Sauvaget C, Ohashi Y, Kakizoe T. Effectiveness of HPV vaccination against high grade cervical lesions in Japan. *Vaccine*. 2018; 36(52): 7913-5.
26. Ozawa N, Ito K, Tase T, Shibuya D, Metoki H, Yaegashi N. Lower incidence of cervical intraepithelial neoplasia among young women with human papillomavirus vaccination in Miyagi, Japan. *Tohoku J Exp Med*. 2017; 243(4): 329-34.
27. Tanaka H, Shirasawa H, Shimizu D, Sato N, Ooyama N, Takahashi O, et al. Preventive effect of human papillomavirus vaccination on the development of uterine cervical lesions in young Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017; 43(10): 1597-601.
28. Matsumoto K, Yaegashi N, Iwata T, Yamamoto K, Nagashima M, Saito T, et al. Early impact of the Japanese immunization program implemented before the HPV vaccination crisis. *Int J Cancer*. 2017; 141(8): 1704-6.
29. Innes CR, Sykes PH, Harker D, Williman JA, Van der Griend RA, Whitehead M, et al. Changes in human papillomavirus genotypes associated with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 lesions in a cohort of young women (2013–2016). *Papillomavirus Res*. 2018; 6: 77–82.
30. Liaw KL, Kjaer S, Nygard M, Dillner J. Utilization of nordic countries national registries to monitor the impact of HPV vaccination. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014; 23: 356.
31. Pollock KG, Kavanagh K, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H, et al. Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. *Br J Cancer*. 2014; 111(9): 1824–30.
32. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12–13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*. 2019; 365: l1161.
33. Herweijer E, Sundström K, Ploner A, Uhnöo I, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: a population-based study. *Int J Cancer*. 2016; 138(12): 2867–74.
34. Benard VB, Castle PE, Jenison SA, Hunt WC, Kim JJ, Cuzick J, et al. Population-based incidence rates of cervical intraepithelial neoplasia in the human papillomavirus vaccine era. *JAMA Oncol*. 2017; 3(6): 833–7.
35. Flagg EW, Torrone EA, Weinstock H. Ecological association of human papillomavirus vaccination with cervical dysplasia prevalence in the United States, 2007–2014. *Am J Public Health*. 2016; 106(12): 2211–8.
36. Gargano JW, Park IU, Griffin MR, Niccolai LM, Powell M, Bennett NM, et al. Trends in high-grade cervical lesions and cervical cancer screening in 5 states, 2008–2015. *Clin Infect Dis*. 2019; 68(8): 1282-91.
37. Powell SE, Hariri S, Steinau M, Bauer HM, Bennett NM, Bloch KC, et al. Impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV 16/18-related prevalence in precancerous cervical lesions. *Vaccine*. 2012; 31(1): 109-13.
38. Niccolai LM, Julian PJ, Meek JI, McBride V, Hadler JL, Sosa LE. Declining rates of high-grade cervical lesions in young women in Connecticut, 2008–2011. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013; 22(8): 1446-50.
39. Niccolai LM, Meek JI, Brackney M, Hadler JL, Sosa LE, Weinberger DM. Declines in human papillomavirus (HPV)-associated high-grade cervical lesions after introduction of HPV vaccines in Connecticut, United States, 2008–2015. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(6): 884–9.
40. McClung NM, Gargano JW, Bennett NM, Niccolai LM, Abdullah N, Griffin MR, et al. Trends in human papillomavirus vaccine types 16 and 18 in cervical precancers, 2008–2014. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019; 28(3): 602-9.
41. Hariri S, Johnson ML, Bennett NM, Bauer HM, Park IU, Schafer S, et al. Population-based trends in high-grade cervical lesions in the early human papillomavirus vaccine era in the United States. *Cancer*. 2015; 121(16): 2775-81.
42. Hariri S, Bennett NM, Niccolai LM, Schafer S, Park IU, Bloch KC, et al. Reduction in HPV 16/18-associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States - 2008–2012. *Vaccine*. 2015; 33(13): 1608-13.
43. Hofstetter AM, Ompad DC, Stockwell MS, Rosenthal SL, Soren K. Human papillomavirus vaccination and cervical cytology outcomes among urban low-income minority females. *JAMA Pediatr*. 2016; 170(5): 445–52.

44. Silverberg MJ, Leyden WA, Lam JO, Gregorich SE, Huchko MJ, Kulasingam S, et al. Effectiveness of catch-up human papillomavirus vaccination on incident cervical neoplasia in a US health-care setting: a population-based case-control study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018; 2(10): 707–14.
45. Niccolai LM, Julian PJ, Meek JI, McBride V, Hadler JL, Sosa LE. Declining rates of high-grade cervical lesions in young women in Connecticut, 2008–2011. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013; 22(8): 1446–50.
46. Australian Institute of Health and Welfare. Cervical screening in Australia 2013–2014. [internet]. 2016 [citirano 2019 Okt 29]. Dosegljivo na: <https://www.aihw.gov.au/reports/cancer-screening/cervical-screening-in-australia-2013-2014/contents/table-of-contents>
47. Australian Institute of Health and Welfare. Cervical screening in Australia 2018. [internet]. 2018 [citirano 2019 Okt 29]. Dosegljivo na: <https://www.aihw.gov.au/reports/cancer-screening/cervical-screening-in-australia-2018/contents/table-of-contents>
48. Ferris DG, Samakoses R, Block SL, Lazcano-Ponce E, Restrepo JA, Mehlsen J, et al. 4-valent human papillomavirus (4vHPV) vaccine in preadolescents and adolescents after 10 years. *Pediatrics*. 2017; 140(6): e20163947.
49. Kjaer SK, Nygård M, Dillner J, Brooke Marshall J, Radley D, Li M, et al. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 Nordic countries. *Clin Infect Dis*. 2018; 66(3): 339–45.
50. Lehtinen M, Lagheden C, Luostarinen T, Eriksson T, Apter D, Harjula K, et al. Ten-year follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point-registry-based follow-up of three cohorts from randomized trials. *BMJ Open*. 2017; 7(8): e015867.
51. McClung NM, Gargano JW, Park IU, Whitney E, Abdullah N, Ehlers S, et al. Estimated number of cases of high-grade cervical lesions diagnosed among women - United States, 2008 and 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019; 68(15): 337–43.
52. Racey CS, Albert A, Donken R, Smith L, Spinelli JJ, Pedersen H, et al. Cervical intraepithelial neoplasia rates in British Columbia women: A population level data linkage evaluation of the school-based HPV immunization program. *J Infect Dis*. V tisku 2019.
53. Matsumoto K, Yaegashi N, Iwata T, Yamamoto K, Aoki Y, Okadome M, et al. Reduction in HPV16/18 prevalence among young women with high-grade cervical lesions following the Japanese HPV vaccination program. *Cancer Sci*. V tisku 2019.
54. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, Eriksson T, Harjula K, Natunen K, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer*. 2018; 142(10): 2186–7.
55. The Information Services Division of National Services Scotland. Cancer Statistics, Carcinoma in situ of the cervix uteri: ICD-10 D06. 2019 [citirano 2019 Okt 22]. Dosegljivo na: <https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer/Cancer-Statistics/Female-Genital-Organ/#carcinoma>
56. McLucas B, Vail E, Chua KJ, Walt G. Cervical intraepithelial neoplasia grade 3 in a patient following Gardasil vaccination. *BMJ Case Rep*. 2019; 12(8): e230366.