

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ В УКРАЇНІ

Гаріфулліна Н.В.

Житомирський медичний інститут Житомирської обласної ради

Грищук С.М.

*Житомирський медичний інститут Житомирської обласної ради,
Житомирський державний університет імені Івана Франка*

EPIDEMIOLOGY AND APPROACHES TO THE TREATMENT AND PREVENTION OF CERVICAL CANCER IN UKRAINE

Harifullina N.V.

Zhytomyr Medical Institute ZhRC

Hryshchuk S.M.

Zhytomyr Medical Institute ZhRC, Zhytomyr Ivan Franko State University

Abstract. *Cervical cancer is a pressing public health problem, as it is the fifth most common cancer in the world and the second most common among women. In Ukraine, as of January 1, 2019, there are 54,976 patients with cervical cancer, which is 287.9 cases per 100,000 female population. In 2018, the diagnosis of cervical cancer was first detected in 4,096 women, 15.2% of whom did not live one year after diagnosis. One-sixth of patients with cervical cancer were not covered by treatment at all, 83.0% received special treatment, 71.9% received radical treatment, and 43.3% received radical surgical treatment. The most important factor in the carcinogenesis of the cervix is the infection of women with human papilloma virus (HPV), which causes more than 70% of cases. Therefore, one of the methods of cervical cancer prevention is vaccination against papillomavirus infection of girls before sexual intercourse, which is included in the vaccination calendar of 71 countries. According to scientific studies, after vaccination, the number of people infected with HPV types 16 and 18 decreases by 68-95%. The main reasons for the insufficient introduction of HPV vaccination at the national level in most European countries (including Ukraine) include the high cost of the vaccine, financial constraints and negative public perception. It is determined that the coverage of screening measures of the female population of Ukraine for early detection of malignant neoplasms of the cervix will reduce mortality by 20-30%, and in the long run to reduce morbidity. Given the role of HPV in the etiology of cervical cancer, it is important for Ukraine to develop programs for the prevention of papillomavirus infection through vaccination, health education on ways of infection, the consequences of infection and timely detection and treatment of the disease. Given the positive results of vaccination against HPV infection in other countries, it is advisable to calculate the economic feasibility of its implementation in Ukraine at the state level.*

Keywords: *cervical cancer, prevalence, treatment, vaccination.*

Актуальність проблеми. Рак шийки матки (РШМ) - це п'ятий із найпоширеніших видів раку у світі та другий за поширеністю серед жінок [1]. Вісімдесят відсотків з 425000 нових щорічних випадків РШМ у світі припадає на країни, що розвиваються. Кожного року 288000 жінок помирають від РШМ, а 80% з цих випадків смерті також мають місце у країнах з обмеженими ресурсами [2,3]. Смертність від цієї хвороби відзначається у жінок найбільш працездатного періоду життя, коли вони активно займаються вихованням дітей, мають максимальний професійний і життєвий досвід, беруть участь у суспільному житті. В цілому захворюваність жіночого населення України на злоякісні новоутворення репродуктивних

органів є не лише медичною, але й соціальною проблемою, оскільки суттєво впливає на демографічну ситуацію в державі [4,5,6,7]. Рак шийки матки відноситься до візуальних локалізацій, а тому його виявлення не повинно бути надто складною проблемою при достатньому рівні онкологічної настороги лікарів загальної мережі та сімейних лікарів, у поле зору яких такі жінки потрапляють найперше [3].

Мета дослідження. Провести огляд наукової літератури та аналіз статистичних даних щодо епідеміології, лікування та профілактики раку шийки матки в Україні.

Матеріали та методи. Для досягнення мети дослідження нами були використані бібліосемантичний та статистичний методи. Для визначення епідеміологічних даних щодо захворюваності та смертності населення від онкологічних захворювань використовували інформацію з сайту «Статистика України» [7]. Для отримання інформації щодо епідеміології раку шийки матки, розподілу хворих за стадіями та віком, охоплення різними видами лікування ми досліджували дані Національного канцер-реєстру України [6].

З огляду на те, що за даними наукових джерел, серед причин виникнення РШМ є папіломавірусна інфекція, нами проведено пошук літературних даних щодо частки РШМ, яка пов'язана з вірусом папіломи людини (ВПЛ), а також можливої ефективності вакцинації від ВПЛ з метою запобігання РШМ.

Результати та їх обговорення. Станом на 01.01.2019 року в Україні перебуває на обліку 54 976 хворих на РШМ, що становить 287,9 випадків на 100 000 жіночого населення. У загальній структурі контингенту хворих на злоякісні новоутворення жінок рак шийки матки становить 8,4% і посідає четверте місце.

У 2018 році, за даними Національного канцер-реєстру [6], діагноз РШМ було вперше виявлено у 4096 жінок (21,3 випадків на 100 тис. жіночого населення). Рівень смертності внаслідок зазначеної хвороби залишається досить високим - 8,2 на 100 000. В Україні від РШМ щорічно вмирають близько 1600 жінок. Понад 15% жінок у 2018 році з вперше виявленим діагнозом РШМ не прожили одного року після встановлення діагнозу. За даними Інституту по вимірюванню показників здоров'я та оцінці стану здоров'я (IHME), в Україні РШМ становить майже 1% в структурі глобального тягара хвороб (вимірюється кількісною метрикою DALY (Disability-Adjusted Life Years) – роки життя з поправкою на інвалідність, яка одночасно враховує як передчасну смертність, так і захворюваність населення (з урахуванням тривалості і важкості хвороб та травм) [5].

У структурі захворюваності жінок на злоякісні новоутворення (ЗН) у 2018 році рак шийки матки займав 5-те місце (5,7%) після раку молочної залози (20,6%), немеланомних ЗН шкіри (12,5%), раку тіла матки (9,6%) та раку ободової кишки (6,6%).

У структурі смертності жінок від злоякісних новоутворень переважають враження молочної залози (20,5%), ЗН ободової кишки становлять 8,6%, шлунку – 7,5%, прямої кишки – 6,7%, яєчника – 6,5%, трахеї, бронхів, легень – 6,1%, тіла матки – 5,8%. ЗН шийки матки становлять 5,7%.

В Україні у 2019 році кожна 4 жінка (25,5%) з когорти хворих рак шийки матки була зареєстрована у занедбаному стані хвороби. Профілактичні огляди не мали суттєвого впливу на рівень своєчасної діагностики, оскільки навіть при візуальних локалізаціях рак активно виявляють лише у 4-х з 10-ти захворілих. Морфологічна верифікація діагнозу була проведена у 97,3% випадків [6].

Для отримання інформації щодо охоплення жінок з ЗН шийки матки спеціальним лікуванням за стадіями хвороби нами проведено аналіз даних Національного канцер-реєстру за 2015-2017 роки. Щорічно близько шостої частини хворих на РШМ взагалі не отримують лікування. Спеціальним лікуванням вважається хірургічне, променеве, хіміотерапевтичне лікування або їх комбінація за радикальною чи паліативною програмою. В категорію «радикально оперовані» ввійшли хворі, яким проведене радикальне лікування з хірургічною компонентою. За цей період діагноз РШМ був встановлений 13181 жінці, з них 83,0% отримали спеціальне лікування, 71,9% - радикальне лікування, 43,3% - радикальне хірургічне лікування, частка померлих до року після виявлення хвороби – 14,7%.

Першу стадію захворювання мали 5141 жінка (39,0%), спеціальне лікування отримали 89,3% з них, радикальне хірургічне лікування – 76,9%. Показник летальності до року при цій стадії хвороби становив 2,3%.

РШМ другої стадії був діагностований у 4667 жінок (35,4% від загальної кількості). Для 85,4% з них було застосовано спеціальне лікування, у 26,9% випадків – радикальне хірургічне лікування. 12,9% жінок померли в термін до року після виявлення хвороби.

Діагноз РШМ третьої стадії був встановлений у 2244 випадках (17,0%). Показник охоплення спеціальним лікуванням пацієнок з цією стадією хвороби становив 81,4%, радикальним хірургічним лікуванням – 18,0%. Летальність до року становила 27,4%.

Четверту стадію захворювання мали 745 жінок (5,7% від загальної кількості), 48,7% з них були охоплені спеціальним лікуванням, 5,0% - радикальним хірургічним лікуванням, летальність до року становила 62,1%.

РШМ неуточної стадії мали 384 жінки (2,9%), з них 43,0% отримали спеціальне лікування, 13,8% - радикальне хірургічне лікування, 39,1% померли в термін до року після виявлення захворювання.

Що стосується етіології РШМ, встановлено у ході епідеміологічних і молекулярно-біологічних досліджень, що найважливішим фактором канцерогенезу шийки матки є інфікування жінок вірусом папіломи людини (ВПЛ). ВПЛ 16 і 18 типів разом відповідають за розвиток близько 70% випадків раку шийки матки [8,9,10,11]. Гостроверхі кондиломи залишаються найпоширенішим клінічним проявом папіломавірусної інфекції. Однак найбільша медична проблема (а також і соціальні витрати), пов'язана з папіломавірусною інфекцією, полягає в її зв'язку з розвитком плоскоклітинних передракових і ракових утворень шийки матки та інших відділів генітального тракту. Тепер доказові епідеміологічні та лабораторні дослідження підтвердили цей важливий зв'язок. Згідно мета-аналізу [12,13], загальна поширеність ВПЛ при РШМ становила 85,9%-92,9% залежно від дати публікації досліджень. За даними ВООЗ, до 82% жінок інфікуються ВПЛ різних типів вже через два роки після початку статевого життя. Навіть при наявності одного статевого партнера 20% жінок виявляються зараженими цією інфекцією [14].

На даний час специфічні методи лікування ВПЛ-інфекції, що дозволяють елімінувати вірус з організму, відсутні. Єдиний спосіб ефективного запобігання ВПЛ-асоціаційованих захворювань - вакцинопрофілактика. Зокрема, в даний час доступні бівалентна (16, 18 серотипи ВПЛ), квадрівалентна вакцина (6, 11, 16, 18 серотипи ВПЛ) та 9-валентна вакцина [15, 16].

З 2006 року чотиривалентна і двовалентна вакцини були ліцензовані у більш ніж 100 країнах. На початок 2012 року вакцина проти ВПЛ була введена в національні програми імунізації принаймні в 40 країнах світу, серед перших були Австралія, Великобританія, США і Канада. У 2017 році вже 71 країна світу ввели вакцинацію проти ВПЛ в національний календар для дівчат і 11 країн – також для хлопчиків. Різні системи охорони здоров'я та інфраструктури призвели до різноманітних стратегій впровадження, деякі країни проводять імунізацію в школах, інші – через центри здоров'я або первинної медичної допомоги [17]. В Україні вакцинація проти ВПЛ відноситься до рекомендованих.

Наочно оцінити ефективність ВПЛ-вакцинації щодо зниження захворюваності на РШМ, рак вульви, піхви, прямої кишки можливо через 10-15 років після введення вакцини проти ВПЛ, оскільки це пов'язано з тривалим періодом часу від моменту інфікування до розвитку раку. Однак вже сьогодні можна достовірно стверджувати, що отримано очікувані результати вакцинації проти ВПЛ. Так, першим наочним результатом є зниження захворюваності на генітальні кондиломи (1-3 роки) і передракові ураження (5 років). За зниженням захворюваності на аногенітальні кондиломи та передракові ураження можна оцінити ефективність програми вакцинації. Проте існуючі у даний час вакцини не мають терапевтичного ефекту. Вакцинація є профілактичною і захищає від розвитку інфекції. ВПЛ передається переважно статевим шляхом, тому ВПЛ-вакцинація максимально ефективна при проведенні щеплень особам до моменту зустрічі з цим вірусом. Саме тому первинною

цільовою когортою для вакцинації проти ВПЛ є діти віком 9-14 років до моменту статевого дебюту, що узгоджується з рекомендаціями ВООЗ. За даними численних наукових досліджень, після вакцинації число осіб, інфікованих ВПЛ 16 і 18 типу, зменшується на 68-95% [15,17,18,19]. Враховуючи, що ВПЛ вважається причиною РШМ у 85-93% випадків, доцільно вважати, що вакцинація дає можливість зменшити виникнення РШМ на 63-84%.

Сьогодні країни, які ввели щеплення проти ВПЛ-інфекції до національних програм вакцинації, мають різні підходи до фінансування даної програми. Така відмінність пов'язана з особливостями фінансування системи охорони здоров'я та інфраструктур щодо здійснення вакцинації: включення до національних програм вакцинації рекомендованих груп населення (наприклад в Австралії) [20,21]; безоплатна вакцинація для визначених груп населення (наприклад програма вакцинації дітей у США) [19]; часткова компенсація вартості вакцинації, доплата від пацієнта (наприклад у Франції) [2].

Основні причини недостатнього впровадження вакцинації від ВПЛ на національному рівні у більшості європейських країн (як у розвинених, так і у тих, що розвиваються) – це висока вартість вакцини, фінансові обмеження і негативне громадське сприйняття (стурбованість про безпеку вакцини). Таким чином, вакцинація проти ВПЛ поширюється серед населення держав з низькою захворюваністю, де вже задіяні скринінгові програми раку шийки матки, у той час як країни з високою захворюваністю не впровадили програми вакцинації.

Досвід розвинених в соціально-економічному відношенні країн (США, Західної Європи) показує, що систематична робота в напрямі первинної профілактики дозволяє реально знизити рівень онкологічної захворюваності та смертності. У кожній країні вибір пріоритетів медичних заходів має здійснюватися з урахуванням особливостей соціально-економічної, політичної, екологічної, онкоепідеміологічної та інших ситуацій. При цьому необхідно враховувати не лише потенційну ефективність профілактичних заходів, але й наявність умов, що дозволяють їх реалізувати. У сучасній Україні неможливо правильно вибрати пріоритетні напрями первинної профілактики, незважаючи на три найважливіші чинники онкологічного ризику, які впливають на захворюваність населення нашої країни: бідність, сильний хронічний стрес, а також практичну відсутність інформованості населення про причини виникнення, ранні ознаки та заходи профілактики раку. Тому організований цитологічний скринінг — це єдиний ефективний профілактичний спосіб протиракової боротьби з РШМ. Програма цитологічного організованого скринінгу має діяти постійно, адже лише за такої умови можливо досягти зниження захворюваності та смертності від РШМ, а з плином часу утримувати ці показники на низькому рівні. Для ефективного роботи популяційної скринінгової програми РШМ необхідно забезпечити найвищий відсоток охоплення скринінгом жіночого населення, ретельну підготовку кадрів, задіяних у реалізації даної програми, адекватне лікування та подальше динамічне спостереження пацієнтів з виявленими патологіями. Країни з добре організованими програмами виявлення та лікування передракової патології та ранньої стадії раку шийки матки можуть запобігти до 80% його випадків. Проте у країнах з низьким і середнім рівнем доходів, до яких відноситься і Україна, складно проводити ефективні програми з скринінгу і подальшого спостереження за жінками з високим ризиком виникнення РШМ, тому смертність від РШМ в цих країнах значно вища.

Висновки та перспективи подальших досліджень

Показники захворюваності та смертності від раку шийки матки в Україні значно вищі, чим в економічно розвинених країнах. Це свідчить про недоліки у профілактиці, діагностиці та лікуванні онкопатології. Охоплення скринінговими заходами жіночого населення України задля раннього виявлення злоякісних новоутворень шийки матки дозволить знизити смертність на 20-30%, а у віддаленій перспективі знизити і захворюваність, що доведено багаторічним досвідом інших країн.

На сьогодні роль ВПЛ в етіології раку шийки матки вважається повністю доведеною, тому актуальними розробка програм щодо профілактики папіломавірусної інфекції шляхом

вакцинації, проведення санітарно-просвітницької роботи стосовно шляхів зараження вірусом, наслідків інфікування та своєчасного лікування захворювання. Результати огляду наукової літератури свідчать про ефективність проведення вакцинації від папіломавірусу в контексті запобігання ВПЛ-асоційованим захворюванням, в тому числі і онкологічного профілю. Разом з цим, зважаючи на високу вартість вакцини, є необхідним проведення розрахунку економічної доцільності впровадження вакцинації в Україні на державному рівні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Countries with HPV vaccine in the national immunization programme and planned introductions. World Health Organization/IVB Database; Jan, 2014. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.who.int/immunization/diseases/hpv/decision_implementation/en/.
2. ЛапійФ. Огляд світового досвіду вакцинопрофілактики захворювань, асоційованих із вірусом папіломи людини / Ф. Лапій // Репродуктивнаендокринологія. – 2012. - №8. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2012.8.30-33>.
3. Михайлович Ю. Й. Скринінг раку в Україні: коли теорія відповідає реальності. Соціально-економічне обґрунтування популяційного скринінгу раку шийки матки / Ю. Й. Михайлович, А. В. Журбенко // Клиническая онкология. - 2013. - № 2. - С. 6-11. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/klinonk_2013_2_3.
4. Жилка Н .Я. Епідеміологія раку шийки матки в Україні / Н .Я. Жилка, Т. В. Зайкова // Україна. Здоров'я нації. - 2012. - № 4. - С. 40-47. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn_2012_4_9.
5. Парій В.Д. Підходи до оцінки медичних технологій на прикладі визначення економічної доцільності профілактики раку шийки матки в Україні шляхом вакцинації від папіломавірусної інфекції / В.Д. Парій, С.М. Грищук, Г.О.Кукіна // Україна. Здоров'я нації. – 2019. - №1(54). – С. 100-109.
6. Рак в Україні, 2018-2019.Бюлетень Національного канцер-реєстру №21 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm.
7. Статистика населення України [Електронний ресурс]. – Режим доступу:<http://database.ukrcensus.gov.ua>.
8. Berenson AB, Hirth JM, Chang M. Change in human papillomavirus prevalence among U.S. women aged 18-59 years, 2009-2014. *Obstet Gynecol.* 2017;130(4):693–701pmid:28885413
9. Cameron RL, Kavanagh K, Pan J, et al. Human papillomavirus prevalence and herd immunity after introduction of vaccination program, Scotland, 2009-2013. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(1):56–64pmid:26692336.
10. Drolet, M., Bénard, É., Boily, M.-C., Ali, H., Baandrup, L., Bauer, H., Brisson, M. (2015). Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 15(5), 565–580. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71073-4](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71073-4).
11. Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness and Herd Protection in Young Women. Chelse Spinner, Lili Ding, David I. Bernstein, Darron R. Brown, Eduardo L. Franco, Courtney Covert, Jessica A. Kahn. *Pediatrics* Feb 2019, 143 (2) e20181902; DOI: 10.1542/peds.2018-1902/
12. Malagón T, Drolet M, Boily MC, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(10):781–789pmid:22920953.
13. Mesher D, Panwar K, Thomas SL, Beddows S, Soldan K. Continuing reductions in HPV 16/18 in a population with high coverage of bivalent HPV vaccination in England: an ongoing cross-sectional study. *BMJ Open.* 2016;6(2):e009915pmid:26868944.
14. Carozzi et al. Monitoring vaccine and non-vaccine HPV type prevalence in the post-vaccination era in women living in the Basilicata region, Italy. *BMC Infectious Diseases* (2018) 18:38.

15. Ding L, Widdice LE, Kahn JA. Differences between vaccinated and unvaccinated women explain increase in non-vaccine-type human papillomavirus in unvaccinated women after vaccine introduction. *Vaccine*. 2017;35(52):7217–7221pmid:29169890.
16. Kahn JA, Widdice LE, Ding L, et al. Substantial decline in vaccine-type human papillomavirus (HPV) among vaccinated young women during the first 8 years after HPV vaccine introduction in a community. *Clin Infect Dis*. 2016;63(10):1281–1287pmid:27655996.
17. Kavanagh K, Pollock KG, Potts A, et al. Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types. *Br J Cancer*. 2014;110(11):2804–2811pmid:24736582.
18. Lockett R, Feldman S. Impact of 2-, 4- and 9-valent HPV vaccines on morbidity and mortality from cervical cancer. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(6):1332–1342pmid:26588179.
19. Oliver SE, Unger ER, Lewis R, et al. Prevalence of human papillomavirus among females after vaccine introduction-National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2003-2014. *J Infect Dis*. 2017;216(5):594–603pmid:28931217.
20. Machalek DA, Garland SM, Brotherton JML, et al. Very low prevalence of vaccine human papillomavirus types among 18- to 35-year old Australian women 9 years following implementation of vaccination. *J Infect Dis*. 2018;217(10):1590–1600pmid:29425358.
21. Garland SM, Cornall AM, Brotherton JML, Wark JD, Malloy MJ, Tabrizi SN; Vaccine Study Group. Final analysis of a study assessing genital human papillomavirus genoprevalence in young Australian women, following eight years of a national vaccination program. *Vaccine*. 2018;36(23):3221–3230pmid:29724506.

REFERENCES

1. WHO. Countries with HPV vaccine in the national immunization programme and planned introductions. World Health Organization/IVB Database; Jan, 2014. http://www.who.int/immunization/diseases/hpv/decision_implementation/en/.
2. Lapii F. Ohliad svitovoho dosvidu vaksynoprofilaktyky zakhvoriuvan, asotsiiiovanykh iz virusom papilomy liudyny[Review of world experience in vaccine prevention of diseases associated with human papilloma virus] // Reproduktyvna endokrynolohiia. – 2012. - №8.<https://doi.org/10.18370/2309-4117.2012.8.30-33> (ukr).
3. Mykhailovych Yu.Y., Zhurbenko A.V. Skryninh raku v Ukraini: koly teoriia vidpovidaie realnosti. Sotsialno-ekonomichne obgruntuvannia populiatsiinoho skryninhu raku shyiky matky. *Klinichna onkologhiia*, # 2 (10), 2013. S 6-11.
4. Zhylka N .Ya. Epidemiologhiia raku shyiky matky v Ukraini [Epidemiology of cervical cancerin Ukraine] / N .Ya. Zhylka, T. V. Zaikova // Ukraina. Zdorovia natsii. - 2012. - №4. - S. 40-47. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn_2012_4_9 (ukr).
5. Parii V.D. Pidkhody do otsinky medychnykh tekhnolohii na prykladi vyznachennia ekonomichnoi dotsilnosti profilaktyky raku shyiky matky v Ukraini shliakhom vaksynatsii vid papilomavirusnoi infektsii [Approaches to the evaluation of medical technologies as an example of determining the economic feasibility of prevention of cervical cancer in Ukraine by vaccination against papillomavirus infection]/ V.D. Parii, S.M. Hryshchuk, H.O.Kukina // Ukraina. Zdorovia natsii. – 2019. - №1(54). – S. 100-109 (ukr).
6. Rak v Ukraini, 2018-2019. Biuletyn Natsionalnoho kantser-reiestru №21["Cancer in Ukraine",2018-2019 Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine vol.21]: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm.\(ukr\)](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm.(ukr)).
7. Statystyka naseleattia Ukrainy[Statistics of the population of Ukraine][http://database.ukrcensus.gov.ua.\(ukr\)](http://database.ukrcensus.gov.ua.(ukr)).
8. Berenson AB, Hirth JM, Chang M. Change in human papillomavirus prevalence among U.S. women aged 18-59 years, 2009-2014. *Obstet Gynecol*. 2017;130(4):693–701 pmid:28885413.
9. Cameron RL, Kavanagh K, Pan J, et al. Human papillomavirus prevalence and herd immunity after introduction of vaccination program, Scotland, 2009-2013. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(1):56–64 pmid:26692336.

10. Drolet, M., Bénard, É., Boily, M.-C., Ali, H., Baandrup, L., Bauer, H., Brisson, M. (2015). Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 15(5), 565–580. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71073-4](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71073-4).
 11. Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness and Herd Protection in Young Women. Chelse Spinner, Lili Ding, David I. Bernstein, Darron R. Brown, Eduardo L. Franco, Courtney Covert, Jessica A. Kahn. *Pediatrics* Feb 2019, 143 (2) e20181902; DOI: 10.1542/peds.2018-1902/.
 12. Malagón T, Drolet M, Boily MC, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(10):781–789 pmid:22920953.
 13. Mesher D, Panwar K, Thomas SL, Beddows S, Soldan K. Continuing reductions in HPV 16/18 in a population with high coverage of bivalent HPV vaccination in England: an ongoing cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016;6(2):e009915 pmid:26868944.
 14. Carozzi et al. Monitoring vaccine and non-vaccine HPV type prevalence in the post-vaccination era in women living in the Basilicata region, Italy. *BMC Infectious Diseases* (2018) 18:38.
 15. Ding L, Widdice LE, Kahn JA. Differences between vaccinated and unvaccinated women explain increase in non-vaccine-type human papillomavirus in unvaccinated women after vaccine introduction. *Vaccine*. 2017;35(52):7217–7221 pmid:29169890.
 16. Kahn JA, Widdice LE, Ding L, et al. Substantial decline in vaccine-type human papillomavirus (HPV) among vaccinated young women during the first 8 years after HPV vaccine introduction in a community. *Clin Infect Dis*. 2016;63(10):1281–1287 pmid:27655996.
 17. Kavanagh K, Pollock KG, Potts A, et al. Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types. *Br J Cancer*. 2014;110(11):2804–2811 pmid:24736582.
 18. Luckett R, Feldman S. Impact of 2-, 4- and 9-valent HPV vaccines on morbidity and mortality from cervical cancer. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(6):1332–1342 pmid:26588179.
 19. Oliver SE, Unger ER, Lewis R, et al. Prevalence of human papillomavirus among females after vaccine introduction-National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2003-2014. *J Infect Dis*. 2017;216(5):594–603 pmid:28931217.
 20. Machalek DA, Garland SM, Brotherton JML, et al. Very low prevalence of vaccine human papillomavirus types among 18- to 35-year old Australian women 9 years following implementation of vaccination. *J Infect Dis*. 2018;217(10):1590–1600 pmid:29425358.
 21. Garland SM, Cornall AM, Brotherton JML, Wark JD, Malloy MJ, Tabrizi SN; Vaccine Study Group. Final analysis of a study assessing genital human papillomavirus genoprevalence in young Australian women, following eight years of a national vaccination program. *Vaccine*. 2018;36(23):3221–3230 pmid:29724506.
-