

# Účinnost vakcinace proti lidskému papilomaviru v prevenci recidivy těžké cervikální léze

## The efficacy of human papillomavirus vaccination in the prevention of recurrence of severe cervical lesions

B. Sehnal<sup>1</sup>, T. Pichlík<sup>1</sup>, M. J. Halaška<sup>1</sup>, M. Větrovská<sup>1</sup>, A. Babková<sup>1</sup>, J. Drozenová<sup>2</sup>, H. Robová<sup>1</sup>, L. Rob<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 3. LF UK FNKV, Praha

<sup>2</sup> Ústav patologie, 3. LF UK FNKV, Praha

**Souhrn: Cíl:** Přehled současných znalostí o účinnosti vakcinace proti lidskému papilomaviru (HPV – human papillomavirus) v prevenci recidiv těžké cervikální léze po excizní chirurgické léčbě. **Metodika a výsledky:** HPV infekce je nezbytná pro rozvoj většiny cervikálních prekanceróz a karcinomů děložního hrdla. V současnosti jsou na trhu dostupné tři profylaktické vakcíny proti HPV infekci bivalentní Cervarix, kvadrivalentní Gardasil (dříve Silgard) a nonavalentní Gardasil9. Všechny tři profylaktické vakcíny vykazují vysoký účinek v prevenci rozvoje prekancerózních lézí. Nejvyšší účinnosti je dosaženo v populaci HPV naivních jedinců. Standardní léčbou závažných cervikálních prekanceróz je jejich chirurgická excize. Avšak doporučené postupy týkající se očkování proti HPV v době konizace nejsou jasně ustanoveny. Ženy s diagnózou těžké cervikální léze většinou nebyly dosud očkovány proti HPV, proto je přínosné porozumět důležitosti a účinnosti HPV vakcinace v době konizace při prevenci recidivujících prekancerózních lézí. Přesná hodnota vakcinace proti HPV v kontextu chirurgické excize prekancerózních lézí zůstává nejasná, ale očkování je rozhodně cenné při snižování rizika recidivy. Zdá se, že načasování očkování před zákrokem je výhodnější. Ideální doba očkování však není stanovena. Na některé z těchto otázek pravděpodobně odpoví výsledky probíhajících randomizovaných kontrolovaných studií. **Závěr:** Adjuvantní HPV vakcinace v rámci chirurgické léčby cervikální předrakovinové léze je výrazně spojena se sníženým rizikem recidivy. Očkování proti HPV by mělo být silně zváženo jako adjuvantní léčba zejména u mladých pacientek podstupujících konizaci pro těžkou cervikální lézi.

**Klíčová slova:** lidský papilomavirus – očkování – HPV vakcína – účinnost – cervikální prekanceróza – recidivující cervikální dysplasia

**Summary: Objective:** A review of current knowledge on the efficacy of human papillomavirus (HPV) vaccination in preventing recurrent severe cervical lesions after excisional surgical treatment. **Methods and results:** HPV infection is necessary for the development of most cervical precancerous lesions and cervical cancers. Currently, three prophylactic vaccines against HPV infection are available on the market: bivalent Cervarix, quadrivalent Gardasil (formerly Silgard) and nonavalent Gardasil9. All three prophylactic vaccines show high effect in preventing the development of precancerous lesions. The highest efficacy is achieved in the HPV naive population. The surgical excision of severe cervical precancers is the standard approach. However, guidelines regarding HPV vaccination at the time of conisation are not clearly determined. Women diagnosed with severe cervical lesions have mostly not been vaccinated against HPV so far. Therefore, it is beneficial to understand the importance and efficacy of HPV vaccination at the time of conisation in preventing recurrent precancerous lesions. The exact value of HPV vaccination in the context of surgical excision of precancerous lesions remains unclear, but vaccination is definitely valuable in reducing the risk of recurrence. Vaccination timing seems to be more favorable before surgery. However, the ideal timing of vaccination is not established. Some of these questions are likely to be answered by the results of ongoing randomized controlled trials. **Conclusion:** Adjuvant HPV vaccination in the setting of surgical treatment for cervical precancerous lesion is significantly associated with a reduced risk of recurrence. HPV vaccination should be strongly considered as adjuvant therapy, especially in young patients undergoing conisation for a severe cervical lesion.

**Key words:** human papillomavirus – vaccination – HPV vaccine – efficacy – cervical precancerosis – recurrent cervical dysplasia

### Úvod

Infekce vysoce rizikovými (HR – high-risk) genotypy lidského papilomaviru (HPV – human papillomavirus) je ne-

zbytná pro rozvoj většiny prekancerózních lézí a karcinomů děložního hrdla. Na podkladě této infekce vzniká i podstatná část prekanceróz a karcinomů

vulvy, vagíny, anu a orofaryngeální oblasti. Do skupiny HR genotypů HPV je v současnosti řazeno 13–18 genotypů (kancerogenní HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39,

45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 a pravděpodobně kancerogenní HPV 26, 53, 66). Obecně však panuje shoda, že za nejdůležitější pro vznik lidských malignit jsou považovány genotypy HPV 16, 18, 31, 33 a 45 [1].

V současnosti jsou na trhu tři komerčně vyráběné profylaktické vakcíny proti infekci HPV – bivalentní Cervarix (HPV 16/18), kvadrivalentní Gardasil (dříve Silgard) (HPV 6/11/16/18) a nonavalentní Gardasil9 (HPV 6/11/16/18/31/33/45/53/58). Dnes na základě řady prospektivních placebo kontrolovaných randomizovaných a ještě většího množství retrospektivních observačních studií existuje rozsáhlá evidence o signifikantním snížení incidence závažných cervikálních prekanceróz a také karcinomů v běžných populacích žen vakcinovaných proti HPV [2]. Profylaktické vakcíny ale nebyly navrženy k ovlivnění probíhající perzistující HPV infekce. Dlouhodobě se také nepředpokládalo, že by u žen s přítomnou HPV infekcí podání profylaktické HPV vakcíny ovlivnilo průběh současné těžké cervikální léze nebo pravděpodobnost její recidivy [3,4].

### Účinnost HPV vakcinace v prevenci recidivy těžké cervikální léze

Ženy s anamnézou těžké cervikální neoplazie (CIN2+, cervikální intraepiteliální neoplazie 2. a 3. stupně) vzniklé na podkladě HPV infekce tvoří vysoce rizikovou skupinu s velkou pravděpodobností recidivy CIN2+ i následného rozvoje karcinomu děložního hrdla [5,6]. Pacientky, které podstoupily excizní chirurgické ošetření děložního hrdla (konizaci) pro CIN2+, mají podle různých prací 8–20% celoživotní riziko recidivy léze [4,7,8]. Navíc tyto ženy jsou v 2–6násobně vyšším riziku rozvoje karcinomu děložního hrdla ve srovnání s ženami s normální cytologií [9,10]. Podle jiných prací je toto riziko v průběhu 10–20 následujících let vyšší dokonce 5–10krát [8].

Některé studie naznačily, že HPV očkování v době provedení konizace pro

CIN2+ snižuje riziko recidivy těžké cervikální neoplazie [8–10,12,13], výsledky ale nebyly vždy zcela jednoznačné [3,6]. Například do studie čerpající data z dánských celostátních registrů byly zahrnuty ženy s provedenou konizací děložního hrdla pro CIN2+ v letech 2006–2012 [6]. Z celkové kohorty 17 128 žen bylo 2 074 žen vakcinováno proti HPV (399 žen před zákrokem a 1 675 žen po konizaci) [6]. Mezi vakcinovanými bylo zaznamenáno pouze statisticky nevýznamné nižší riziko recidivy CIN2+ (HR 0,86; 95% CI 0,67–1,09). Ženy očkované před zákrokem měly riziko o něco nižší (HR 0,77; 95% CI 0,45–1,32) než ženy očkované po zákroku (HR 0,88; 95% CI 0,67–1,14), i když výsledky nebyly statisticky signifikantní [6].

Hildesheim et al také pozorovali jen statisticky nevýznamnou ochranu proti novým HPV infekcím a prakticky žádnou účinnost proti recidivám CIN2+ po HPV vakcinaci [3]. Do studie zařadili 1 711 žen ve věku 18–25 let s HR HPV infekcí a 311 stejně starých žen, které podstoupily konizaci děložního hrdla pro CIN2+. Pacientky byly randomizovány, polovina z nich byla očkována během 6 měsíců třemi dávkami bivalentní HPV vakcíny a polovina třemi dávkami vakcíny proti hepatitidě A ve stejném časovém období. Během ročních kontrol s mediánem follow-up 56,7 měsíců nebyla v kohortě očkovaných žen se vstupní HPV infekcí, ale bez prokázané cervikální prekancerózy zaznamenána vyšší clearance HPV infekce, ale naopak byla paradoxně detekována vyšší prevalence genotypů HPV 16/18 o 5,4 % (95% CI –19 až 10). Navíc bylo v této skupině diagnostikováno i více případů rozvoje CIN1+ o 15,5 % (95% CI –86 až 28). Pouze riziko progresu do CIN2+ bylo statisticky nevýznamně nižší o 0,3 % (95% CI –69 až 41). Nicméně byla zaznamenána účinnost proti nově detekované infekci HPV 16/18 po konizaci o 57,9 % (95% CI –43 až 88), proti nové infekci HPV 31/33/45 o 72,9 % (95% CI 29–90) a proti nové infekci kterýmkoliv HR genoty-

pem o 36,7 % (95% CI 1,5–59). Vzhledem k malému počtu subjektů nebyly výsledky vždy statisticky významné [3].

Stále více prací ukazuje na pozitivní vliv HPV vakcinace v prevenci recidivy CIN2+ u žen podstupujících konizaci pro těžkou cervikální lézi [8,9,11–16]. V nedávné studii zahrnující 350 žen ošetřených konizací děložního hrdla pro CIN2+ autoři demonstrovali významné snížení rizika recidivy CIN2+ o 81,2 % (95% CI 34,3–95,7) u žen perioperačně očkovaných proti HPV ve srovnání s neočkovanými [17]. Další studie na 360 ženách očkovaných kvadrivalentní HPV vakcínou po konizaci pro CIN2+ a 377 ženách léčených stejnou technikou bez vakcinace uvádí statisticky významně vyšší riziko recidivy onemocnění u neočkovaných (HR 2,84; 95% CI 1,34–6,04;  $p < 0,01$ ) [11]. Bogani et al zpracovali údaje 1 914 pacientek rozdělených do studijní skupiny (116 očkovaných žen proti HPV v době konizace) a kontrolní skupiny (1 798 žen bez očkování). Během 5 let sledování neprokázali zásadní vliv HPV vakcinace na perzistující léze ( $p = 0,603$ ), ale vakcinace statisticky signifikantně snížila riziko recidivy onemocnění ( $p = 0,031$ ) [18]. Do jiné retrospektivní multicentrické studie Bogani et al zařadili 2 966 pacientek, které byly sledovány po dobu 5 let po konizaci pro CIN2+. Mladší věk, přítomnost CIN3 (oproti CIN2), perzistence HR HPV infekce, pozitivní endocervikální okraje (na rozdíl od positivity exookrajů) a také neaplikace HPV vakcíny po konizaci signifikantně zvyšovaly riziko recidivy ( $p < 0,05$ ) [19]. Longitudinální observační studie sledovala 160 očkovaných a 171 neočkovaných pacientek 4 roky po konizaci pro CIN2+ v období 1/2012 až 6/2015. HPV vakcinace byla spojena s významným poklesem relativního rizika recidivy CIN2+ o 73,5 % (95% CI 21,8–90,9 %;  $p = 0,009$ ). V této studii bylo zapotřebí naočkovat 14 pacientek s CIN2+ k zabránění jedné recidivy [20].

Do studie v Katalánsku bylo zařazeno 398 žen s konizací pro CIN2+, z nich 306 (76,9 %) obdrželo alespoň jednu

**Tab. 1. Souhrnné výsledky publikovaných metaanalýz [12–16,22].**

Tab. 1. Summary results of published meta-analyses [12–16,22].

Autor, rok publikace	Počet zahrnutých studií	Recidiva CIN1+	Recidiva CIN2+	CIN2+ s HPV 16/18	Recidiva CIN3	Perzistence HR HPV
Bartels et al, 2020 [15]	5 studií 3 studie s kvadrivalentní 2 studie s bivalentní	neuvádí	OR 0,34; p < 0,00001 (95% CI 0,21–0,54) 2 912 žen	neuvádí	neuvádí	neuvádí
Jentschke et al, 2020 [16]	10 studií 4 studie s kvadrivalentní 2 studie s bivalentní 4 studie s oběma vakcínami	neuvádí	RR 0,41 (95% CI 0,27–0,64) 21 059 žen	RR 0,37 (95% CI 0,17–0,80) 2 360 žen	neuvádí	neuvádí
Lichter et al, 2020 [14]	6 studií 4 studie s kvadrivalentní 2 studie s bivalentní	RR 0,67 (95% CI 0,52–0,85) 2 984 žen	RR 0,36 (95% CI 0,23–0,55) 2 984 žen	RR 0,41 (95% CI 0,20–0,85) 2 300 žen	RR 0,32 (95% CI 0,10–1,02) 1 137 žen	RR 0,87 (95% CI 0,53–1,44) 2 984 žen
Di Donato et al, 2021 [12]	11 studií 4 studie s kvadrivalentní 2 studie s bivalentní 5 studií s oběma vakcínami	OR 0,51; p = 0,006 (95% CI 0,31–0,83) 3 375 žen	OR 0,35; p < 0,0001 (95% CI 0,21–0,56) 21 310 žen	OR 0,35; p = 0,003 (95% CI 0,17–0,69) 2 359 žen	OR 0,28; p = 0,05 (95% CI 0,08–1,00) 1 066 žen	OR 0,84; p = 0,28 (95% CI 0,61–1,15) 955 žen
Eriksen et al, 2022 [13]	7 observačních studií 2 studie s kvadrivalentní 5 studií s oběma vakcínami	neuvádí	OR 0,35 (95% CI 0,18–0,67) 19 481 žen	neuvádí	neuvádí	neuvádí
Eriksen et al, 2022 [13]	2 placebem kontrolované randomizované studie s kvadrivalentní vakcínou	neuvádí	OR 0,29 (95% CI 0,16–0,53) 490 žen	neuvádí	neuvádí	neuvádí
Kechagias et al, 2022 [22]	11 studií 4 studie s kvadrivalentní 5 studií s oběma vakcínami 2 studie neznámé	RR 0,55 (95% CI 0,31–0,96) 1 045 žen	RR 0,43 (95% CI 0,30–0,60) 19 909 žen	RR 0,26 (95% CI 0,16–0,43) 1 879 žen	RR 0,28 (95% CI 0,01–6,37) 17 757 žen	RR 0,87 (95% CI 0,54–1,40) 344 žen

CIN – cervikální intraepiteliální neoplázie, HPV – lidský papilomavirus, HR – vysoce-rizikové, OR – odds ratio, poměr šancí, udává pravděpodobnost expozice případů ve vakcinovaném vs. v nevakcinovaném souboru, RR – relative risk, relativní riziko, poměr incidencí onemocnění ve vakcinovaném a nevakcinovaném souboru

dávku kvadrivalentní HPV vakcíny. Záchyt CIN2+ při první následné kontrole po konizaci (průměr 7,2 měsíce) byl významně nižší u žen očkováných před konizací (1/113; 0,9 %) ve srovnání se skupinou žen očkováných po konizaci (4/193; 2,1 %; p = 0,040) a ve srovnání se skupinou neočkováných žen (4/92; 4,3 %; p = 0,037). Ženy, které obdržely dvě nebo tři dávky, měly menší záchyt recidivy CIN2+ než ženy s jednou dávkou (1,7 % vs. 16,7 %; p = 0,028). Mezi ženami se dvěma a třemi dávkami nebyl ve frekvenci záchytu CIN2+ zaznamenán statisticky významný rozdíl (p = 0,558) [21]. Do studie VENUS bylo zařazeno 563 pacientek s chirurgicky ošetřenou CIN2+. Téměř polovina z nich (49,2 %) byla perioperačně očkovaná bivalentní nebo kvadrivalentní HPV vakcínou. Očkování snížilo

relativní riziko recidivy CIN2+ (4,3 % vs. 9,8 %) o 57 % (HR 0,43; 95% CI 0,22–0,84; p = 0,014) ve sledovaném období [8].

Přehledová práce z loňského roku zpracovala 12 studií (čtyři retrospektivní, čtyři prospektivní nerandomizované, tři *post hoc* analýzy a jedna placebem kontrolovaná randomizovaná studie) na heterogenní populaci 21 641 žen ve věku 15–89 let, které podstoupily konizaci. Celkem 4 199 (19,4 %) pacientek bylo očkováno některou z HPV vakcín v době konizace, všechny pacientky byly sledovány po dobu 24–60 měsíců [4]. Celková analýza všech studií vypočítala celkovou redukcí recidivy CIN2+ u žen očkováných v době konizaci o 43 % (RR 0,57; 95% CI 0,47–0,67), tzn. že k prevenci jedné recidivy CIN2+ muselo být naočkováno 43 žen [4].

Významný pozitivní vliv HPV vakcinace v prevenci recidiv těžkých cervikálních lézí po chirurgickém ošetření děložního hrdla potvrdily i publikované metaanalýzy (tab. 1). Recentní metaanalýza 11 článků z let 2012–2020 zahrnula celkem 21 310 pacientek ve věku 15–89 let s chirurgickým ošetřením děložního hrdla a mediánem sledování 2–5 let. Celkem 4 039 (19 %) žen obdrželo perioperačně kvadrivalentní nebo bivalentní HPV vakcínu a zbylých 17 271 (81 %) podstoupilo pouze chirurgický zákrok bez vakcinace [12]. V devíti studiích byla HPV vakcína podána až po zákroku. V rámci follow-up byla těžká prekanceróza CIN2+ diagnostikována u 1 034 (4,8 %) žen, z toho u 121 (3,0 %) ve vakcinované a u 913 (5,3 %) v nevakcinované skupině [12]. Rekurence těžké

cervikální neoplazie CIN2+ bez ohledu na asociovaný genotyp byla o 65 % nižší u vakcinovaných žen (overall risk – OR 0,35; 95% CI 0,21–0,56;  $p < 0,0001$ ). Podobně i rekurence CIN1+ byla signifikantně nižší o 49 % (OR 0,51; 95% CI 0,31–0,83;  $p = 0,006$ ) ve vakcinované skupině [12]. Subanalýza stanovila relativní riziko rekurence CIN 2+ asociované s genotypy obsaženými ve vakcínách (HPV 16/18) na 0,35 (95% CI 0,17–0,69;  $p = 0,003$ ). Zajímavostí bylo, že relativní riziko recidivy CIN1+ asociované s HPV 16/18 bylo téměř identické (OR 0,36; 95% CI 0,18–0,72;  $p = 0,004$ ), ale riziko recidivy CIN1+ bez ohledu na asociovaný genotyp bylo významně vyšší (OR 0,51; 95% CI 0,31–0,83;  $p = 0,006$ ) [12].

Jiná metaanalýza z loňského roku zahrnuje 12 studií, které splnily vstupní kritéria (např. podání první dávky  $> 3$  měsíce před zákrokem bylo vylučovacím kritériem) [13]. Dvě randomizované kontrolované studie zjistily snížené riziko pravděpodobnosti recidivy CIN2+ u vakcinovaných o 71 % (OR 0,29; 95% CI 0,16–0,53) oproti nevakcinovaným. Ostatní observační studie odhalily nižší riziko pravděpodobnosti recidivy CIN2+ u vakcinovaných o 65 % (OR 0,35; 95% CI 0,18–0,67) [13].

Pouze šest studií z celkového počtu 5 901 prací publikovaných v letech 1990–2019 a zabývajících se rizikem recidivy po konizaci pro CIN2+ splnilo vstupní kritéria další metaanalýzy [14]. Z kohorty 2 984 žen obdrželo 1 360 (45,6 %) adjuvantní vakcinaci proti HPV po konizaci a 1 624 (54,4 %) bylo bez vakcinace, event. dostaly placebo. Recidiva CIN2+ byla během 6–48měsíčního sledování diagnostikována u 3,9 % (115/2 984) žen, z toho u 1,9 % (26/1 360) očkovaných a u 5,9 % (89/1 624) neočkovaných (RR 0,36; 95% CI 0,23–0,55). Kupodivu pro CIN2+ asociovaných s HPV 16/18 bylo vypočítáno RR recidivy na 0,41 (95% CI 0,20–0,85; 0,9 % vs. 2,0 %). RR pro recidivu CIN1+ bylo vyšší (6,3 % vs. 9,7 %) a odpovídalo hodnotě 0,67 (95% CI 0,52–0,85) [14].

Další metaanalýza v konečné fázi zpracovala pouze pět studií z celkové 5 744 prací publikovaných na toto téma [15]. Frekvence recidivy histologicky potvrzené CIN2+ byla u očkovaných ve srovnání s neočkovanou skupinou výrazně snížena (OR 0,34; 95% CI 0,21–0,54;  $p < 0,00001$ ) [15]. Při aplikaci vakcíny před zákrokem bylo riziko recidivy o něco vyšší (OR 0,40; 95% CI 0,21–0,78;  $p = 0,007$ ) než při adjuvantní vakcinaci po zákroku (OR 0,28; 95% CI 0,14–0,56;  $p = 0,0003$ ) [15].

Metaanalýza publikovaná v roce 2020 zahrnuje celkem 21 059 pacientek s konizací pro CIN2+ (3 939 vakcinovaných a 17 150 kontrol) [16]. Detekce recidivy CIN2+ byla u 3,1 % (121/3 939) ve vakcinované a u 5,3 % (904/17 150) žen v nevakcinované skupině. HPV vakcinace tedy významně snížila riziko recidivy CIN2+ bez ohledu na asociovaný genotyp o 59 % (RR 0,41; 95% CI 0,27–0,64) [16]. Účinnost HPV vakcinace byla o něco silnější u žen mladších 25 let (RR 0,47; 95% CI 0,28–0,80) než u žen starších (RR 0,52; 95% CI 0,41–0,65). RR pro redukcí CIN2+ asociovaných s HPV 16/18 bylo vypočítáno na 0,37 (95% CI 0,17–0,80). Načasování vakcinace ani doba sledování neměly v této metaanalýze na výsledky statisticky významný vliv. Závěrem autoři konstatují, že k prevenci jednoho případu recidivy CIN2+ bylo nutné vakcinovat 45,5 žen [16].

Podobně metaanalýza z roku 2022 (medián sledování 36 měsíců) zaznamenala u očkovaných významně snížené riziko recidivy CIN2+ (RR 0,43; 95% CI 0,30–0,60) i CIN3+ (RR 0,28; 95% CI 0,01–6,37). U CIN2+ asociovanými s HPV 16/18 bylo riziko recidivy ještě podstatně nižší (RR 0,26; 95% CI 0,16–0,43) [22].

### Diskuze

Jednoznačně pozitivní vliv HPV vakcinace na prevenci prekanceróz a karcinomů děložního hrdla byl již dostatečně prokázán, nejvyšší účinnost byla doložena při vakcinaci před začátkem pohlavního života [2,23,24]. Naopak stále

chybí přesvědčivá data pro nejvyšší stupeň A podle medicíny založené na důkazech (EBM – evidence-based medicine) ohledně účinnosti HPV vakcinace při již přítomné HPV infekci [4,14–16]. Vysoké riziko recidivy CIN2+ a rozvoje karcinomu děložního hrdla po konizaci pro těžkou cervikální lézi může být způsobeno ponecháním malé reziduální léze po excizním zákroku, ale spíše se jedná o rizikové ženy s velkou pravděpodobností vzniku nové perzistující HPV reinfekce [9]. Profylaktická vakcína proti HPV není schopna podpořit eliminaci nebo zabránit progresi již infikovaných buněk HPV. Buňky infikované HPV neexprimují virové antigeny na povrchu, a proto je protilátky nerozpoznají. Chirurgický zákrok ale vyvolá velkou změnu v lokální zánětlivé reakci v děložním hrdle s útlumem TNF $\alpha$  a dalších prozánětlivých cytokinů [8,16]. Výsledné protizánětlivé mikroprostředí znevýhodňuje přetrvávání HPV infekce a podporuje její eradikaci. Po chirurgickém odstranění infikované oblasti děložního hrdla se pacient opět často stává „HPV naivní“, i když HPV může přetrvávat v cervikovaginální tekutině [4]. Chirurgický zákrok na děložním hrdle ale nemusí vždy nutně plně eradikovat stávající aktivní nebo latentní HPV infekci, ta se může reaktivovat a časem se projevit jako produktivní infekce [9]. Existuje dokonce hypotéza, že některé reinfekce děložního hrdla lze vysvětlit přetrvávající HPV infekcí na sliznici pochvy, přestože cervikální infekce je eliminována. Časem se reinfikuje i výrazně k HPV fragilnější a méně odolná sliznice děložního hrdla [25]. Také může dojít k přenesení infekce z jiné anatomické lokality ženy pomocí autoinokulace, nejčastěji z anu. Riziko reinfekce je samozřejmě výrazně větší u mladších nemonogamních žen, ale i monogamně žijící ženy jsou ve velkém riziku reinfekce od svých stálých partnerů [26]. Protilátky indukované vakcínou mohou vir neutralizovat a zabránit viru ve vstupu do buňky, čímž zamezí šíření reinfekce vč. autoinokulace [8,16]. To by mohlo

vysvětlovat větší účinnost HPV vakcinace při aplikaci před konizací [6]. Navíc HPV vakcína jednoznačně může chránit před infekcí genotypy HPV, kterými nebyla žena infikována [4].

Poznatky o pozitivním vlivu HPV vakcinace na snížení rizika recidivy CIN2+ podporují i práce o podobném účinku HPV vakcinace na snížení rizika recidivy jiných HPV asociovaných onemocnění u žen i u mužů [10,27,28]. V roce 2021 Ghelardi zařadil do své prospektivní studie 149 pacientek s těžkou vulvální lézí (VIN2+), z nichž 42 (28,2 %) bylo perioperačně očkováno proti HPV. Recidiva VIN2+ byla diagnostikována u 32 % (24/76) nevakcinovaných a u 19 % (8/42) vakcinovaných žen ( $p = 0,01$ ) [27]. V roce 2012 Joura et al uveřejnili práci, která mimo snížení recidiv CIN2+ demonstrovala i redukcí rizika recidiv VIN a VaIN (vaginální intraepiteliální neoplazie) a genitálních bradavic u pacientek očkovaných v době chirurgického ošetření kvadrivalentní HPV vakcínou [10]. V období follow-up autoři zaznamenali snížení incidence všech HPV asociovaných onemocnění o 35,2 % (95% CI 13,8–51,8) ve vakcinované skupině. Redukce recidiv všech onemocnění asociovaných s HPV 6/11/16/18 dosáhla dokonce 64,4 % (95% CI 41,6–79,3) [10]. Pozitivní účinek očkování na recidivu těžké anální intraepiteliální neoplazie (AIN2+) byl zaznamenán také u vysoce rizikových homosexuálních mužů. Ve skupině očkovaných kvadrivalentní HPV vakcínou bylo ve sledovaném období diagnostikováno o polovinu méně recidiv AIN2+ (HR 0,50; 95% CI 0,26–0,98;  $p = 0,04$ ) [29]. Prakticky všechny studie kromě jedné se shodly na prospěchu očkování proti HPV v době chirurgického zákroku [12]. Pouze Hildesheim et al na kohortě 311 žen neprokázali statisticky významnou redukci recidivy CIN2+ po adjuvantní HPV vakcinaci. Jednalo se však pouze o vedlejší subanalýzu části souboru [3].

Také všech šest recentních systematických metaanalýz (tab. 1) doložilo významné snížení rizika recidivy

CIN2+ bez ohledu na asociovaný genotyp o 59–67 % po adjuvantní HPV vakcinaci při chirurgickém zákroku na děložním hrdle [12–16,22]. Analýza dvou randomizovaných kontrolovaných studií uvádí snížené riziko recidivy CIN2+ u vakcinovaných až o 71 % [13]. Tyto dvě studie, jako i většina ostatních observačních studií analyzovaly účinnost kvadrivalentní HPV vakcíny. Protože nonavalentní má oproti kvadrivalentní HPV vakcíně při podání v HPV naivní populaci účinnost signifikantně vyšší (cca 70 % vs. 97 %) [30], lze předpokládat, že i při adjuvantní aplikaci nonavalentní HPV vakcíny při konizaci bude účinnost také významně vyšší. Stále se tedy přesně neví, jakou lze očekávat účinnost HPV vakcinace v prevenci recidiv CIN2+, kdy přesně je nejlépe vakcínu aplikovat či zda je nejvhodnější podat první dávku před konizací a ostatní dávky až po zákroku [4]. Hladiny protilátek byly po aplikaci jedné dávky podstatně nižší než po aplikaci dvou nebo tří dávek, ale významně vyšší než po přirozené infekci [31]. Systematický přehled studií neprokázal žádný významný rozdíl v detekci infekce HPV16/18 za 4 a 7 let po vakcinaci mezi ženami s různým počtem aplikovaných dávek [31]. Podobně dánská studie neprokázala při krátkém follow-up rozdíl v počtu dávek na prevenci těžké cervikální léze CIN3 u mladých žen (jedna dávka měla účinnost 62 %, dvě dávky účinnost také 62 % a tři dávky účinnost 63 %) [24].

Diskutuje se, kdy je nejvhodnější načasování aplikace HPV vakcíny vzhledem k provedení zákroku. Podle současných poznatků má očkování 0–3 měsíce před zákrokem o něco větší účinnost než očkování během 1 roku po zákroku [6]. Hladina protilátek dosahuje maxima 7 měsíců po první dávce [3,8], takže logicky se nabízí začít vakcinaci co nejdříve po zjištění diagnózy a první dávku aplikovat ještě před výkonem. Nicméně existuje všeobecný konsenzus, že HPV vakcinace by měla být zahájena nejpozději do 30 dnů po operaci [12]. Někteří od-

borníci dokonce doporučují očkovat pouze ženy s negativním HPV testem za 6 měsíců po výkonu [8]. Podle interních doporučených postupů Gynekogicko-porodnické kliniky FN Královské Vinohrady se pacientkám indikovaným ke konizaci děložního hrdla doporučuje podat první dávku před konizací (maximálně 1 měsíc před zákrokem) a druhou dávku za 1–2 měsíce po první dávce, tzn. v období, kdy pacientka stále dodržuje abstinenci pohlavního styku po zákroku. Postupně se hojící široká metaplazie na přechodu obou epitelů konizovaného děložního hrdla je nejvíce rizikovým místem pro vstup časně reinfekce. Během aplikace dvou dávek HPV vakcíny po dobu sexuální abstinence se indukují projektivní hladiny protilátek, které významně sníží riziko reinfekce, a tím zvýší účinnost adjuvantně podané HPV vakcíny. Primárně doporučujeme v této indikaci vakcínu Gardasil9, u sociálně slabších pacientek levnější Cervarix. Celosvětově zatím není dostatek podkladů a vědeckých dat ke změně strategie očkovat co nejdříve před zákrokem bez ohledu na pravděpodobnost eradikace HPV infekce [4,8].

Navíc bylo prokázáno, že ženy očkované v mladém věku, u kterých byla těžká cervikální prekanceróza diagnostikována až později, stále profitují z HPV vakcinace i ve smyslu snížení rizika recidivy CIN2+. Toto zjištění potvrdily post hoc analýzy randomizovaných placebo kontrolovaných dvojité slepých studií PATRICIA a FUTURE I a II [5,10]. Ve studii PATRICIA bylo randomizováno 18 644 zdravých žen ve věku 15–25 let, z nichž polovina byla očkována bivalentní HPV vakcínou. Celkem 454 žen během follow-up podstoupilo konizaci pro CIN2+. Při dalším sledování měly vakcinované ženy o 88,2 % (95% CI 14,8–99,7) nižší frekvenci recidivy CIN2+ bez ohledu na asociovaný HPV genotyp [5]. V rámci studií FUTURE I a II bylo randomizováno 17 622 HPV negativních žen, z nichž polovina byla očkována kvadrivalentní HPV vakcínou ve věku 15–26 let.

U 587 očkovaných a u 763 neočkovaných žen byla během follow-up provedena konizace pro prokázanou CIN2+. Během dalšího sledování byla ve vakcinované skupině zaznamenána nižší frekvence recidivy CIN2+ o 64,9 % (95% CI 20,1–86,3) [10]. Přítomné hladiny protilátek zabránily u velké části žen reinfekci HPV, a tím významně snížily riziko opakovaného rozvoje CIN2+ [5]. Průkaz dostatečně protektivních hladin protilátek byl detekován až 14 let po vakcinaci bez nutnosti podání posilující booster dávky [23].

Poslední diskutovanou otázkou zůstává, zda by ženy po konizaci pro CIN a očkované proti HPV již dříve, ideálně před začátkem pohlavního života, měly být přeočkovány nonavalentní HPV vakcínou nebo by měly obdržet posilující booster dávku této vakcíny. U žen dříve očkovaných kvadrivalentní HPV vakcínou navodí aplikace nonavalentní HPV vakcíny poměrně silnou paměťovou odpověď proti HPV6/11/16/18 a výraznou odpověď proti HPV 31/33/45/52/58, která je ovšem slabší než u jedinců bez předchozí vakcinace [4,5]. Na tuto i další podobné otázky by měly odpovědět současně probíhající randomizované placebo kontrolované studie [4,5].

Přesvědčivá data o prospěchu HPV vakcinace v čase chirurgického ošetření děložního hrdla pro těžkou cervikální prekancerózu změnila v některých regionech i přístup zdravotnických autorit. Například ministerstvo zdravotnictví ve Španělsku podporuje a hrađí od roku 2018 HPV vakcinaci některých rizikových skupin dospělých bez ohledu na věk a do této kategorie spadají i ženy ošetřené pro CIN2+ [8,21].

## Závěr

Aplikace HPV vakcinace v rámci chirurgického ošetření těžké cervikální léze CIN2+ významně snižuje recidivu všech cervikálních dysplazií i jiných HPV asociovaných onemocnění. Očkování proti HPV by proto mělo být doporučeno jako adjuvantní léčba zvláště u mladších pa-

cientek s chirurgicky ošetřenou HPV asociovanou lézí. Ideálně by první dávka měla být podána před zákrokem a druhá dávka v období sexuální abstinence po zákroku.

## Literatura

1. Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR et al. EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer* 2015; 136(12): 2752–2760. doi: 10.1002/ijc.29082.
2. Sehnal B, Driák D, Nipčová Džubáková M et al. Aktuální data o účinnosti HPV vakcinace v primární prevenci cervikálních lézí. *Ceska Gynekol* 2022; 87(2): 124–130. doi: 10.48095/cccg.2022124.
3. Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR et al. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(2): 212.e1–212.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.021.
4. Tjalma WA, van Heerden J, Van den Wyngaert T. If prophylactic HPV vaccination is considered in a woman with CIN2+, what is the value and should it be given before or after the surgical treatment? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2022; 269: 98–101. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.11.008.
5. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U et al. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2016; 139(2): 2812–2826. doi: 10.1002/ijc.30391.
6. Sand FL, Kjaer SK, Frederiksen K et al. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. *Int J Cancer* 2020; 147(3): 641–647. doi: 10.1002/ijc.32752.
7. Arbyn M, Xu L, Simoons C et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5(5): CD009069. doi: 10.1002/14651858.CD009069.pub3.
8. Casajuana-Pérez A, Ramírez-Mena M, Ruipérez-Pacheco E et al. Effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccine in the prevention of recurrence in women conized for HSIL/CIN2–3: the VENUS study. *Vaccines (Basel)* 2022; 10(2): 288. doi: 10.3390/vaccines10020288.
9. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U et al. HPV PATRICIA Study Group. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical

therapy: post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2016; 139(12): 2812–2826. doi: 10.1002/ijc.30391.

10. Joura EA, Garland SM, Paavonen J et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: Retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012; 344: e1401. doi: 10.1136/bmj.e1401.
11. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2–3)? *Gynecol Oncol* 2013; 130(2): 264–268. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.04.050.
12. Di Donato V, Caruso G, Petrillo M et al. Adjuvant HPV vaccination to prevent recurrent cervical dysplasia after surgical treatment: a meta-analysis. *Vaccines (Basel)* 2021; 9(5): 410. doi: 10.3390/vaccines9050410.
13. Eriksen DO, Jensen PT, Schroll JB et al. Human papillomavirus vaccination in women undergoing excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent risk of recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022; 101(6): 597–607. doi: 10.1111/aogs.14359.
14. Lichter K, Krause D, Xu J et al. Adjuvant human papillomavirus vaccine to reduce recurrent cervical dysplasia in unvaccinated women: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2020; 135(5): 1070–1083. doi: 10.1097/AOG.0000000000003833.
15. Bartels HC, Postle J, Rogers AC et al. Prophylactic human papillomavirus vaccination to prevent recurrence of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30(6): 777–782. doi: 10.1136/ijgc-2020-001197.
16. Jentschke M, Kampers J, Becker J et al. Prophylactic HPV vaccination after conization: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2020; 38(41): 6402–6409. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.07.055.
17. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol* 2018; 151(2): 229–234. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.08.033.
18. Bogani G, Raspagliesi F, Sopracordevole F et al. Assessing the long-term role of vaccination against HPV after Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP): a propensity-score matched comparison. *Vaccines (Basel)* 2020; 8(4): 717. doi: 10.3390/vaccines8040717.
19. Bogani G, Lalli L, Sopracordevole F et al. Development of a nomogram predicting the risk of persistence/recurrence of cervical dysplasia. *Vaccines (Basel)* 2022; 10(4): 579. doi: 10.3390/vaccines10040579.
20. Gómez de la Rosa AG, Quesada López-Fe A, Vilar Chesa M et al. Efficacy of human papillomavirus vaccination 4 years after conization

for high-grade cervical neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2021; 25(4): 287–290. doi: 10.1097/LGT.0000000000000625.

21. Henere C, Torné A, Llupià A et al. HPV vaccination in women with cervical intraepithelial neoplasia undergoing excisional treatment: insights into unsolved questions. *Vaccines (Basel)* 2022; 10(6): 887. doi: 10.3390/vaccines10060887.

22. Kechagias KS, Kalliala I, Bowden SJ et al. Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022; 378: e070135. doi: 10.1136/bmj-2022-070135.

23. Kjaer SK, Nygård M, Sundström K et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. *EclinicalMedicine* 2020; 23: 100401. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100401.

24. Verdoodt F, Dehlendorff C, Kjaer SK. Dose-related effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia: a Danish nationwide cohort study. *Clin Infect Dis* 2020; 70(4): 608–614. doi: 10.1093/cid/ciz239.

25. Hoffman SR, Le T, Lockhart A et al. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): a systematic review. *Int J Cancer* 2017; 141(1): 8–23. doi: 10.1002/ijc.30623.

26. Rob F, Tachezy R, Pichlik T et al. High prevalence of genital HPV infection among long-term monogamous partners of women with cervical dysplasia or genital warts – another reason for HPV vaccination of boys. *Dermatol Ther* 2017; 30(1). doi: 10.1111/dth.12435.

27. Ghelardi A, Marrai R, Bogani G et al. Surgical treatment of vulvar HSIL: adjuvant HPV vaccine reduces recurrent disease. *Vaccines (Basel)* 2021; 9(2): 83. doi: 10.3390/vaccines9020083.

28. Coskuner ER, Ozkan TA, Karakose A et al. Impact of the quadrivalent HPV vaccine on disease recurrence in men exposed to HPV Infection: a randomized study. *J Sex Med* 2014; 11(11): 2785–2791. doi: 10.1111/jsm.12670.

29. Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a non-concurrent cohort study. *Clin Infect Dis* 2012; 54(7): 891–898. doi: 10.1093/cid/cir1036.

30. Fait T, Dvořák V, Pilka R. Nonavalentní HPV vakcína – nová generace očkování proti HPV. *Ceska Gynekol* 2015; 80(6): 397–400.

31. Whitworth HS, Gallagher KE, Howard N et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: a systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine* 2020; 38(6): 1302–1314. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.12.017.

#### ORCID autorů

B. Sehnal 0000-0003-2622-2181

T. Pichlík 0000-0001-6732-1421

M. J. Halaška 0000-0001-6055-2569

H. Robová 0000-0002-6136-7602

L. Rob 0000-0003-3770-651X

*Doručeno/Submitted: 1. 4. 2023*

*Přijato/Accepted: 11. 5. 2023*

*MUDr. Borek Sehnal, Ph.D.*

*Gynekologicko-porodnická klinika*

*3. LF UK FNKV*

*Šrobárova 1150/50*

*100 34 Praha 10*

*borek.sehnal@seznam.cz*

**Publikační etika:** Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

**Publication ethics:** The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

**Konflikt zájmů:** Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

**Conflict of interests:** The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

**Dedikace:** Práce byla podpořena programem Cooperatio, č. 207035, 3. LF UK a FNKV Praha.

**Dedication:** The work was supported by the Cooperatio program, No. 207035, 3. LF UK and FNKV Prague.



AVENIER

# ELIMINUJTE DALŠÍ ZDRAVOTNÍ RIZIKA SVÝCH PACIENTŮ

**Infekce lidským papilomavirem** HPV je spojována zejména s jedním z nejčastějších nádorových onemocnění u žen - **rakovinou děložního čípku**. HPV se ale netýká pouze žen, v riziku jsou i muži.

Specifickou ochranou proti HPV je **očkování**.

Doporučte svým pacientům návštěvu **očkovacího centra**.

## Očkovací centra Avenier

- Odborník v oblasti očkování a cestovní medicíny
- Objednání online na čas a bez čekání
- Hlídání termínů a účinnosti očkování
- Elektronický očkovací průkaz
- Přijímáme platební karty a poukázky



545 123 321

[www.ockovacikum.cz](http://www.ockovacikum.cz)

Naleznete nás po celé České republice

