

Spontánní a postintervenční regrese HPV infekce děložního čípku

Spontaneous and post-interventional regression of cervical HPV infection

V. Procházka¹, V. Skopelidou¹, M. Romanová^{1,2}, J. Klát^{1,2}

¹ Ostravská univerzita, Ostrava

² Gynekologicko-porodnická klinika FN Ostrava

Souhrn: Recentní literární zdroje uvádějí, že přibližně 15–20 % všech maligních onemocnění má virovou etiologii, z toho asi 5 % způsobují lidské papilomaviry. Přítomnost a perzistence rizikových typů papilomavirů je jedním z nejsilnějších rizikových faktorů pro vznik cervikální dysplazie a posléze zhoubného nádoru. Předkládaná práce poskytuje stručný přehled a charakteristiku rizikových faktorů, které ovlivňují spontánní a postintervenční regresi a perzistenci papilomavirové infekce v oblasti děložního čípku.

Klíčová slova: papilomavirus – konizace – dysplazie děložního čípku – karcinom děložního čípku

Summary: Recent literature sources suggest that 15–20 % of all malignant diseases have a viral aetiology. About 5% of these are caused by the human papillomavirus. The presence of papillomavirus is one of the strongest risk factors for development of a cervical pre-cancerous lesion and subsequent cervical cancer. The presented review provides a brief summary and characterisation of risk factors that influence spontaneous and post-interventional regression and persistence of papillomavirus in the cervical area.

Key words: papillomavirus – conisation – cervical dysplasia – cervical cancer

Úvod

Předpokládá se, že asi 15–20 % všech maligních onemocnění má virovou etiologii. Z toho asi 5 % způsobují lidské papilomaviry (HPV – human papillomavirus), které jsou současně nejčastější sexuálně přenosnou nákazou (STD – sexually transmitted disease) [1,2].

Lidské papilomaviry jsou neobalené dvoušroubovicové DNA viry. Patří do rodu *Papillomaviridae*. Klasifikujeme je do dvou kategorií. Nízkorizikové typy LR HPV (LR – low-risk) jsou zodpovědné za vznik kožních a anogenitálních bradavic. Vysokorizikové typy HR HPV (HR – high-risk) představují riziko rozvoje přednádorových změn a zhoubných nádorů, a to zejména v orofaryngeální a anogenitální oblasti [1,2].

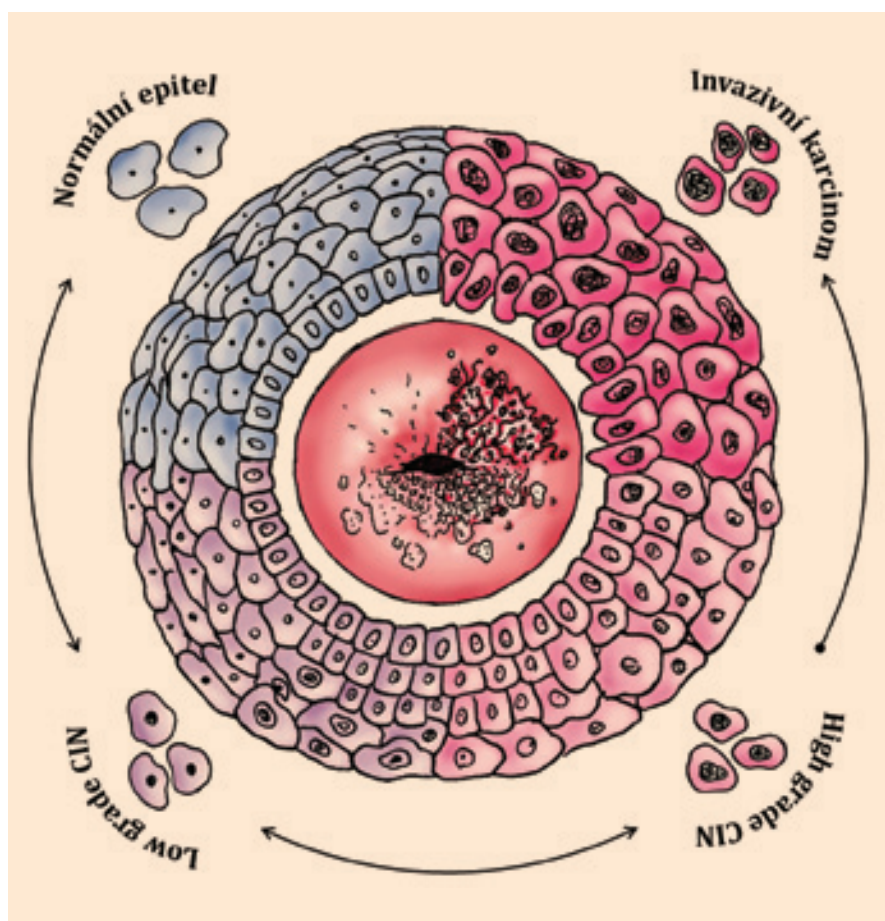
Cílená antivirová terapie HPV infekce je ve stadiu vývoje. Vysoká prevalence HPV infekce a jimi podmíněná incidence epiteliálních dysplazií zůstává závažným celosvětovým problémem a je zároveň výzkumnou prioritou. Naše publikace prezentuje přehled recentních poznatků zaměřených na rizikové faktory ovlivňující spontánní regresi HR HPV infekce děložního čípku a regresi HR HPV infekce u pacientek po konizaci.

Spontánní regrese HPV infekce

Během svého života se s HPV infekcí setkává 50–80 % všech sexuálně aktivních žen ve věku 18–30 let. Období největší metaplastické aktivity v oblasti transformační zóny (tj. typická lokalizace vzniku dysplazie) se shoduje s největším rizi-

kem vzniku infekce. Začíná v období puberty a následně klesá po nástupu menopauzy. Prevalence HPV infekce po 30. věku života prudce klesá, a to díky imunitně podmíněné odpovědi organismu, která vede ke spontánní regresi [3–6].

Definice regrese HPV infekce není jednotná. Nejčastěji klinicky uznávaná definice je provedení alespoň dvou konsektivních negativních stěrů pro daný typ HPV v časovém odstupu více než 6 měsíců. Pokud ke spontánní regresi infekce nedochází, podmiňuje přirozené chování viru vznik lehké dysplazie děložního čípku (LSIL – low-grade squamous intraepithelial lesion). Většina lehkých dysplazií spontánně regreduje do 2 let od primárního záchytu. Později předpoklad spontánní regrese klesá. Další perzistence



Obr. 1. Kolposkopické (vnitřní část obrázku), histopatologické (vnější část obrázku) a cytologické (jednotlivé buňky na okrajích) změny v souvislosti s HPV infekcí děložního čípku.

Fig. 1. Colposcopic (the inner part of the figure), histopathologic (the outer part of the figure), and cytological (cells on the edge) changes associated with HPV cervical infection.

HPV – human papilloma virus/lidský papillomavirus

HR HPV virové infekce vede k prohloubení dysplastických změn a vzniká středně těžká až těžká dysplazie (HSIL – high-grade squamous intraepithelial lesion). Dlouholetá perzistence HR HPV pak vytváří příznivé lokální prostředí pro vznik zhoubného nádoru (obr. 1) [7].

Faktory ovlivňující spontánní vývoj HPV infekce

Histopatologický nálezn

Lehké dysplazie děložního čípku mají tendenci regredovat do 2 let od primoinfekce (75 %). K progresi ve středně těžkou až těžkou dysplazii dochází pouze u 3–5 % pacientek. Se závažností dysplazie se výskyt spontánní regrese snižuje.

Střední cervikální dysplazie spontánně regreduje v 30–50 %, těžká dysplazie pak jenom v 1–30 %. Naopak progresi v závažnější histotyp u středních dysplazií diagnostikujeme asi u 15 % pacientek. Nejvíce pozornosti vyžaduje sledování vývoje těžké dysplazie. Zde je výskyt progresi do cervikálního karcinomu do 5 % během 1 roku a 20 % do 5 let [8,9].

Ve studii kolektivu Petry et al. bylo zjištěno, že výskyt regrese HPV infekce byl asi 2krát rychlejší u skupiny žen, u nichž provedli biopsii suspektní cervikální léze, než tomu bylo u kontrolní skupiny bez biopsie (regrese 61,7 vs. 46,3 %). Důvodem je pravděpodobně biopsií podmíněná lokální zánětlivá reakce a akcelerace imu-

nitní odpovědi, které vedou k spontánnímu clearance HPV infekce [10].

Velikost léze

Studie Cortés-Alaguero et al. považuje velikost dysplastické léze za negativní prediktivní faktor regrese HPV infekce. Léze o rozsahu > 50 % z celé plochy cervixu měly signifikantně vyšší frekvenci perzistence HPV infekce a progresi v těžší stupeň dysplazie, než je tomu u méně rozsáhlých lézí [8].

Typ HPV infekce

Nejvíce rizikovým a agresivním typem HR HPV je typ 16. Studie Trimble et al. zahrnující 100 žen ukázala, že léze asociované s infekcí HPV 16 mají významně menší pravděpodobnost spontánní regrese, než je tomu u infekcí jinými typy HR HPV (OR 0,342). Podobné závěry publikovala studie Nourrisson et al., z jejichž výsledků vyplývá, že léze způsobené jiným typem HR HPV, než je HPV 16, mají až 3–5krát větší pravděpodobnost spontánní regrese. Také v případě koinfekce HPV 16 s dalšími virovými vysokorizikovými genotypy byl výskyt spontánní regrese až o třetinu menší. Uvádí se, že zejména HPV typy 51, 52, 56 a 58 významně zvyšují patogenitu HPV 16, což se připisuje jejich společným biologickým vlastnostem [11,12].

Virová nálož

Studie Liu et al. sledovala korelaci množství virové nálože na vývoj HPV infekce. Vysoká virová nálož ($\geq 1\,000$ relativních světelných jednotek) je ve srovnání s nízkou virovou náloží HPV virů nezávislým rizikovým faktorem pro vznik CIN 1 (OR = 3,568; 95% CI 1,164–10,941; $p = 0,026$), CIN 2 (OR = 6,939; 95% CI 1,793–26,852; $p = 0,005$), CIN 3 (OR = 7,052; 95% CI 2,304–21,586; $p = 0,001$) [13].

Životný styl

(kouření a sexuální chování)

Aktivní i pasivní kouření vede k prohloubení lokální i systémové imunoprese. Umožní tak dlouholetou perzistenci HPV

infekce potřebnou ke vzniku dysplastických změn. Dle studie Giuliano et al., perzistovala HPV infekce u kuřaček signifikantně déle, než tomu bylo u žen, které nikdy nekouřily (medián 8,5 vs. 10,7 měsíců). Ženy, které kouřily > 6 let, měly o 40–60 % nižší pravděpodobnost spontánní regrese HPV infekce [14].

Studie Shew et al. pokládá sexuální monogamii za sociální faktor spojený s rychlejší regresí dysplastických změn a HPV infekce. Kohorta monogamních žen byla srovnávána s kohortou žen, která měla v době infekce častěji nechráněný pohlavní styk s různými muži (HR 5,52; 95% CI 3,28–9,30). Se sexuálním chováním je úzce spjatá problematika STD. Dle práce Shew et al. vyplývá, že čas do clearance HPV infekce je významně kratší v případě monoinfekce HR HPV oproti skupině žen s koinfekcí *Chlamydia trachomatis* (medián 333 vs. 96 dní) či *Trichomonas vaginalis* (436 vs. 172 dní) [15].

Vaginální mikrobiom

Zastoupení jednotlivých mikroorganismů a jejich kvantum ve vaginálním floru (tj. vaginální mikrobiom) se jeví jako významný prediktivní faktor regrese HPV. I proto prochází výzkumy zaměřené na korelaci dysplazie čípku a vaginální mikrobiom renezancí. Studie Mitra et al., která zahrnovala 87 adolescentních žen, sleduje korelaci detekce jednotlivých typů *Lactobacillů* a anaerobních bakterií (*Megasphaera*, *Prevotella*, *Gardnerella*) s výskytem regrese HPV infekce. Ukazuje, že predominance *Lactobacillus* spp. (zejména *Lactobacillus crispatus* a *iners*) ve vaginálním mikrobiomu pozitivně koreluje se spontánní regresí HPV infekce během 12 měsíců od infekce. Naopak signifikantně delší interval do regrese HPV byl patrný v případě deplece *Lactobacillus* spp. ($p = 0,012$) a detekce sledovaných anaerobních bakterií ($p = 0,010$) [16].

Očkování proti HPV

Recentní prospektivní studie Pruski et al. na 60 HR HPV pozitivních pacientkách

sledovala během 2letého období korelaci perzistence HPV infekce a vakcinace nonavakcínou. Očkovaná skupina vykazovala nižší výskyt perzistence HPV infekce (23,5 %) proti kontrolní skupině bez vakcinace (88,9 %; $p < 0,001$). Závěry studie na relativně malém počtu pacientek predikují možný terapeutický efekt očkování proti HPV. Na druhé straně je nutno přičíst příznivému výsledku studie i nemalý podíl koincidence spontánní regrese [7].

Imunosuprese

Dle studie Bowden et al. je imunosupresivní terapie idiopatických střevních záležitostí (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba) silně asociována s perzistencí HPV infekce, výskytem různých stupňů dysplazie děložního čípku či zhoubného nádoru děložního čípku. Konsenzuální výsledky uvádí studie Wadstrom et al., která je zaměřena na problematiku imunokompromitovaných pacientek. U skupiny žen s revmatoidní artritidou bylo patrné vyšší riziko vzniku LSIL (HR 1,53) a HSIL (HR 1,39) ve srovnání se zdravou populací [17]. Avšak metaanalýza Bowden et al., která sledovala vztah mezi vznikem cervikální dysplazie HR HPV lézí a imunosupresivní léčbou systémového *lupus erythematodes* a revmatoidní artritidy, předchozí výsledky nepotvrdila [18].

Liu et al. sledovali korelaci přítomnosti koinfekce virů HIV a HPV. HIV pozitivní pacientky měly vyšší riziko infekce HPV (HR 2,64; 95% CI 2,04–3,42) a nižší pravděpodobnost spontánní regrese (HR 0,72; 95% CI 0,62–0,84) proti zdravým ženám. HIV infekce byla dále spojena s vyšším výskytem HSIL (HR 1,32; 95% CI 1,1–1), a to především z důvodu zvýšené perzistence HPV infekce. V kohortě pacientek s koinfekcí HIV a HPV byla také prokázána vyšší incidence karcinomu děložního čípku (RR 4,1; 95% CI 2,3–6,6) [19].

Regrese HPV infekce po konizaci

Cílem konizace je odstranění dysplastického epitelu jako následku perzistence

HPV infekce. Chirurgická excize navíc akcentuje zánětlivou imunitní odpověď v místě výkonu, snižuje virovou nálož a může vést k definitivní regresí HPV infekce.

Obecně se za kontrolní test úspěšně chirurgické léčby cervikální dysplazie a HPV infekce považuje kombinace HPV testu a cytologického stěru 6 měsíců po konizaci.

Prevalence perzistence HPV infekce po konizaci se pohybuje mezi 8 a 25 % [20]. Incidence rekurence dysplazie čípku po excizní léčbě se vyskytuje u 7–25 % pacientek. Největší výskyt relapsu vzniká do 2 let po léčbě. Riziko rekurence je partrné jak u žen s pozitivními resekčními okraji (16–23 %), tak i u žen s intaktními okraji (5 %). K relapsu dysplazie mají více sklony ženy s vícečetnými satelitními a endocervikálními lézemi [21].

Nelze opomenout fakt, že se rekurence dysplazie děložního čípku vyskytují jednak v místě předchozí nemoci, tj. na čípku, ale také v pochvě, na vulvě a v anální oblasti. Riziko vzniku karcinomu čípku děložního v období do 20 let po konizaci je 6krát vyšší oproti zdravým ženám [22].

Faktory ovlivňující vývoj HPV infekce po konizaci

Velikost léze

Zhang et al. vyhodnocovali velikost léze na základě počtu postižených kvadrantů. Studovaná kohorta byla rozdělena do dvou podskupin, a to na kohortu s postižením pouze 1–2 kvadrantů a kohortu s postižením 3–4 kvadrantů. Ačkoli většina těžkých dysplazií postihovala více kvadrantů než lehké a středně těžké dysplazie ($p = 0,027$), nebyla zjištěna signifikantní korelace mezi počtem postižených kvadrantů a perzistencí nebo rekurencí nemoci ($p = 0,398$) [23].

Endocervikální postižení

Autoři studií Spinillo et al. a Zeng et al. došli ve svých závěrech ke konsenzu, že přítomnost endocervikální dysplastické změny významně zvyšuje riziko

perzistence léze a HPV infekce po konizaci (OR 2,35; 95% CI 1,16–4,77). Dle Jia et al. je endocervikální postižení rizikovým faktorem i pro progresi léze (OR 17,71; 95% CI 4,05–77,51) [24–26].

Typ HPV infekce

Metaanalýza provedená Zhang et al. identifikovala signifikantně pozitivní vliv na perzistentní infekci HPV 16 po konizaci ve srovnání s jinými typy HPV (OR 1,967; 95% CI 1,232–3,140; $p = 0,005$). Výsledky Ding et al. ukazují, že nejčastěji perzistujícími typy HPV po konizaci jsou 16, 33 a 52 s odpovídajícími hodnotami HR 3,61; 2,62 a 1,61 [27,28].

Význam resekcí okrajů

Negativní resekcí okraje jsou potenciální prediktor úspěšnosti léčby, avšak vzhledem k možnému výskytu multifokálních lézí je jeho spolehlivost omezena.

Přítomnost pozitivních resekcí okrajů v konizátu zvyšuje riziko perzistence HPV infekce. Zeng et al. ve své práci uvádějí, že pravděpodobnost perzistence léze je v případě negativních okrajů konizátu 2–24 %, zatímco v případě pozitivních okrajů toto riziko dosahuje 30–60 %. Studie Ding et al. souhlasně potvrzuje vyšší riziko perzistence nemoci u pozitivních okrajů (OR 2,28; 95% CI 1,72–3,02). Obdobné shodné výsledky uvádí metaanalýza Zhang et al., kde byla patrná pozitivní korelace mezi absencí negativních resekcí okrajů a perzistencí HPV infekce (OR 1,309; 95% CI 1,068–1,603) [24,27–30].

Věk

Vztah mezi menopauzou a perzistencí HPV infekce byl zkoumán v retrospektivní práci So et al. na 160 pacientkách. Autoři studie prezentují významně vyšší podíl postmenopauzálních žen po 50. roce věku ve skupině s perzistující HR HPV infekcí po konizaci (OR 5,08; 95% CI 1,93–13,36; $p = 0,001$). Závěrem je tedy konstatováno, že vyšší věk je faktor spojený s rizikem postin-

tervenční perzistence papilomavírové infekce [31].

Životný styl (kouření)

Ding et al. ve své retrospektivní studii identifikují kouření jako rizikový faktor rekurence HPV infekce a cervikální dysplazie u pacientek po konizaci (HR 3,17; 95% CI 2,27–4,43) [27].

Proto se domníváme, že přestat kouřit nebo minimálně redukovat kouření by mělo být součástí každého doporučení pro pacientku kuřačku s cervikální dysplazií po konizaci.

Očkování proti HPV

Metaanalýza Di Donato et al. uvádí, že rekurence těžkých dysplazií děložního čípku je nižší u skupiny žen vakcinované v čase excizního výkonu oproti neočkovaným ženám (OR 0,35; 95% CI 0,21–0,56; $p < 0,0001$). Avšak v souvislosti s perzistencí HPV infekce po konizaci nebyl patrný signifikantně významný efekt (OR 0,84; 95% CI 0,61–1,15; $p = 0,28$) [32].

Imunosuprese

Studie, které zkoumají korelaci imunosuprese a perzistence HPV infekce, sledovaly rizikové kohorty žen, např. s HIV infekcí, s hematologickými malignitami, dále pacientky na imunosupresivní léčbě nebo u osob po orgánových transplantacích. Výsledky studie Ding et al. označují imunosupresi za faktor, který jednoznačně zvyšuje riziko perzistence HSIL po konizaci (HR 1,96; 95% CI 1,33–2,91) [27].

Závěr

V ČR ročně diagnostikujeme přibližně 800 nových pacientek s karcinomem čípku a téměř 400 pacientek v důsledku tohoto nádoru umírá. Podstatnou část těchto nemocných tvoří relativně mladé ženy v reprodukčním věku.

Perzistence vysokorizikových HPV infekcí je hlavním rizikovým faktorem pro vznik přednádorových lézí a posléze zhoubného nádoru děložního čípku jakožto preventabilního onemocnění.

Literatura

- Bhattacharjee R, Kumar L, Dhasmana A et al. Governing HPV-related carcinoma using vaccines: bottlenecks and breakthroughs. *Front Oncol* 2022; 12: 977933. doi: 10.3389/fonc.2022.977933.
- Vonsky M, Shabaeva M, Runov A et al. Carcinogenesis associated with human papillomavirus infection. Mechanisms and potential for immunotherapy. *Biochemistry (Mosc)* 2019; 84(7): 782–799. doi: 10.1134/S0006297919070095.
- Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM et al. Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation. *Front Public Health* 2020; 8: 552028. doi: 10.3389/fpubh.2020.552028.
- Oyouni AA. Human papillomavirus in cancer: infection, disease transmission, and progress in vaccines. *J Infect Public Health* 2023; 16(4): 626–631. doi: 10.1016/j.jiph.2023.02.014.
- Soheili M, Keyvani H, Soheili M et al. Human papilloma virus: a review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers. *Med J Islam Repub Iran* 2021; 35: 65. doi: 10.47176/mjiri.35.65.
- Petca A, Borislavski A, Zvanca ME et al. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future. *Exp Ther Med* 2020; 20(6): 186. doi: 10.3892/etm.2020.9316.
- Pruski D, Millert-Kalińska S, Łagiedo M et al. Effect of HPV vaccination on virus re-appearence in cervical samples of a cohort of HPV-positive polish patients. *J Clin Med* 2023; 12(24): 7592. doi: 10.3390/jcm12247592.
- Cortés-Alaguero C, González-Mirasol E, Morales-Roselló J et al. Do clinical data and human papilloma virus genotype influence spontaneous regression in grade I cervical intraepithelial neoplasia? *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2017; 18(1): 1–8. doi: 10.4274/jtgga.2016.0138.
- Kim JW, Song SH, Jin CH et al. Factors affecting the clearance of high-risk human papillomavirus infection and the progression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Int Med Res* 2012; 40(2): 486–496. doi: 10.1177/147323001204000210.
- Petry KU, Horn J, Luyten A et al. Punch biopsies shorten time to clearance of high-risk human papillomavirus infections of the uterine cervix. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 318. doi: 10.1186/s12885-018-4225-9.
- Trimble CL, Piantadosi S, Gravitt P et al. Spontaneous regression of high-grade cervical dysplasia: effects of human papillomavirus type and HLA phenotype. *Clin Cancer Res* 2005; 11(13): 4717–4723. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2599.
- Nourrisson A, Lepetit H, Marty M et al. Regression of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL/CIN2) managed expectantly. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2022; 51(8): 102442. doi: 10.1016/j.jogoh.2022.102442.

13. Song SH, Lee JK, Oh MJ et al. Risk factors for the progression or persistence of untreated mild dysplasia of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 6(4): 1608–1613. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00634.x.
14. Giuliano AR, Sedjo RL, Roe DJ et al. Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13(9): 839–846. doi: 10.1023/a:1020668232219.
15. Shew ML, Fortenberry JD, Tu W et al. Association of condom use, sexual behaviors, and sexually transmitted infections with the duration of genital human papillomavirus infection among adolescent women. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160(2): 151–156. doi: 10.1001/archpedi.160.2.151.
16. Mitra A, MacIntyre DA, Ntritsos G et al. The vaginal microbiota associates with the regression of untreated cervical intraepithelial neoplasia 2 lesions. *Nat Commun* 2020; 11(1): 1999. doi: 10.1038/s41467-020-15856-y.
17. Wadström H, Frisell T, Sparén P et al. Do RA or TNF inhibitors increase the risk of cervical neoplasia or of recurrence of previous neoplasia? A nationwide study from Sweden. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(7): 1272–1278. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208263.
18. Bowden SJ, Doulgeraki T, Bouras E et al. Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomisation studies. *BMC Medicine* 2023; 21(1): 274. doi: 10.1186/s12916-023-02965-w.
19. Liu G, Sharma M, Tan N et al. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. *AIDS* 2018; 32(6): 795–808. doi: 10.1097/QAD.0000000000001765.
20. Gosvig CF, Huusom LD, Andersen KK et al. Persistence and reappearance of high-risk human papillomavirus after conization. *Gynecol Oncol* 2013; 131(3): 661–666. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.09.002.
21. Papalia N, Rohla A, Tang S et al. Defining the short-term disease recurrence after loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *BMC Womens Health* 2020; 20(1): 34. doi: 10.1186/s12905-020-00901-1.
22. Strander B, Hällgren J, Sparén P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. *BMJ* 2014; 348: f7361. doi: 10.1136/bmj.f7361.
23. Zhang H, Zhang T, You Z et al. Positive surgical margin, HPV persistence, and expression of both TPX2 and PD-L1 are associated with persistence/recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after cervical conization. *PLoS One* 2015; 10(12): e0142868. doi: 10.1371/journal.pone.0142868.
24. Zeng Y, Jiang T, Zheng Y et al. Risk factors predicting residual lesion in subsequent hysterectomy following cold knife conization (CKC) for high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL). *BMC Womens Health* 2022; 22(1): 358. doi: 10.1186/s12905-022-01939-z.
25. Spinillo A, Dominoni M, Boschi AC et al. The relationship of human papillomavirus infection with endocervical glandular involvement on cone specimens in women with cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2020; 159(3): 630–635. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.09.034.
26. Jia M, Lan C, Niu J et al. Risk factors for pathological upgrading in perimenopausal women with cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 following conization. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101(43): e31368. doi: 10.1097/MD.00000000000031368.
27. Ding T, Li L, Duan R et al. Risk factors analysis of recurrent disease after treatment with a loop electrosurgical excision procedure for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2023; 160(2): 538–547. doi: 10.1002/ijgo.14340.
28. Zhang Y, Ni Z, Wei T et al. Persistent HPV infection after conization of cervical intraepithelial neoplasia – a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health* 2023; 23(1): 216. doi: 10.1186/s12905-023-02360-w.
29. Wu Q, Jiang Y, Ding J et al. Clinical predictors of residual disease in hysterectomy following a loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022; 22(1): 971. doi: 10.1186/s12884-022-05281-y.
30. Jing L, Dan W, Zhunan L et al. Residual lesions in uterine specimens after loop electrosurgical excision procedure in patients with CIN. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 298(4): 805–812. doi: 10.1007/s00404-018-4881-7.
31. So KA, Lee IH, Kim TJ et al. Risk factors of persistent HPV infection after treatment for high-grade squamous intraepithelial lesion. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 299(1): 223–227. doi: 10.1007/s00404-018-4936-9.
32. 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.

ORCID autorů

V. Procházka 0000-0002-5644-7616
 V. Skopelidou 0000-0001-7466-7535
 M. Romanová 0000-0002-9555-8546
 J. Klát 0000-0001-9762-1345

Doručeno/Submitted: 9. 6. 2024

Přijato/Accepted: 17. 6. 2024

*MUDr. Bc. Martina Romanová
 Gynekologicko-porodnická klinika
 FN Ostrava
 17. listopadu 1790/5
 708 52 Ostrava-Poruba
 martina.romanova@fno.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: Podpořeno z grantu SGS23/LF/2023 Ostravská univerzita, Ostrava.

Dedication: Supported by grant SGS23/LF/2023 University of Ostrava, Ostrava.