

## Cepljenje proti HPV po konizaciji: znanstveni dokazi in primer iz prakse

Maja Pakiž<sup>1</sup>, Mojca Čebulj<sup>2</sup>, Tatjana Kodrič<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, Maribor

<sup>2</sup> Zdravstveni dom Lenart, Maistrova ulica 22, Lenart

### Povzetek

Ženske s predrakavimi spremembami na materničnem vratu, vsaj CIN2 in več (CIN2+), imajo večjo verjetnost, da bodo v prihodnosti zbolele za rakom materničnega vratu ali nožnice, tudi če so bile spremembe zdravljene, kot ženske v splošni populaciji. Verjetnost ponovitve CIN2+ lezije po zdravljenju je 5 do 10 %. Zadnji dve metaanalizi sta pokazali, da lahko to tveganje zmanjšamo na 2–3 % s cepljenjem proti visokorizičnim HPV takoj po LLETZ. Ali se bo to odrazilo tudi na tem, da se bo incidenca raka materničnega vratu in nožnice v tej populaciji žensk zmanjšala na raven splošne populacije, pa bomo videli šele čez leta. V tem trenutku lahko svetujemo ženskam, ki so bile zdravljene zaradi CIN2+, da se cepijo, saj je cepivo varno. Trenutno je to edini dokazano učinkovit postopek, ki lahko zmanjša verjetnost ponovitve CIN2+ in ponovne operacije. V vsakem primeru pa seveda svetujemo spremljanje po LLETZ v skladu z veljavnimi smernicami oziroma priporočili.

**Ključne besede:** cepljenje proti HPV, konizacija, LLETZ, CIN2, rak materničnega vratu

### Uvod

Med vsemi ženskami, ki so bile zdravljene po CIN2+, je tveganje, da se po petih letih od zdravljenja lezija CIN2+ ponovi 16,5 %. Tveganje za razvoj CIN2+ po desetih letih pa 18,3 % (1). Ženske, ki so se zdravile zaradi CIN2+, imajo tudi dolgoročno še vedno večjo verjetnost, da zbolijo z rakom materničnega vratu in nožnice kot ženske v splošni populaciji (2). Korist populacijskega cepljenja proti visokorizičnim HPV (proti HPV) v starosti, ko še pri večini ni prišlo do spolnih stikov, je povsem nedvoumna in trdno dokazana. Cepljenje proti HPV je varno, brez opisanih življenjsko ogrožajočih zapletov ali drugih dolgoročnih posledic (3). Ker je cepljenje proti HPV učinkovit in varen ukrep primarne preventive, je znanstveno vprašanje, ali bi lahko cepljenje po ali neposredno pred zdravljenjem CIN2+ lezij tudi učinkovito zmanjšalo verjetnost ponovitve CIN2+ in predvsem nastanek invazivnega raka materničnega vratu.

### Predstavitev primerov

Pregledali smo dokumentacijo 30 žensk, ki so bile cepljene proti HPV vendar ne v sklopu nacionalnega programa cepljenja proti HPV za osnovnošolska dekleta v ZD Lenart. Med njimi so bile tri, ki so bile pred tem že zdravljene zaradi CIN2+ spremembe. Z vsemi se je osebna ginekologinja natančno in poglobljeno pogovorila.

Prva, A. Š., rojena leta 1995, je imela v starosti 24 let potrjen CIN3 v biopsiji, sledil je LLETZ (histološko izrezan CIN3, zunanji rob konusa je bil termično poškodovan in se ga ni dalo oceniti), 6 tednov po LLETZ se je gospa odločila za cepljenje proti HPV. Do sedaj je imela vse kontrolne brise materničnega vratu negativne, v starosti 25 let pa je rodila v terminu.

Druga, S. U., rojena leta 1997, je v starosti 21 let imela CIN3 v konusu po LLETZ, zunanji rob ni bil v zdravo. Gospo zato spremljajo v kolposkopski ambulanti oziroma pri kolposkopistki, kjer so ji do vključno konca leta 2020 vztrajali blago patološki brisi materničnega vratu (PIL-NS ali APC-N) oziroma B, v biopsijah pa CIN 1. V letu 2021 se je odločila za cepljenje proti HPV.

Tretji, S. K., rojeni leta 1986, je bila v starosti 33 let postavljena diagnoza CIN2 v biopsiji, oziroma CIN 2 in CIN 3 v konusu, narejen je bil LLETZ, konus je bil izrezan v zdravo. Po posegu je imela gospa na polletnih pregledih hiper- in parakeratozo v citološkem brisu, v biopsiji leta 2021 ni bilo lezije CIN.

### Razprava

Ženske, ki so enkrat zbolele za CIN3, imajo večjo verjetnost, da zbolijo z rakom materničnega vratu in nožnice, tudi če so bile zdravljene (2). Kot je razvidno

iz priloženih dveh grafov (predstavljata rezultate citirane literature Strander B, et al), je tako incidenčno razmerje kot razmerje umrljivosti za rakom materničnega vratu in nožnice večje pri ženskah, ki so kadarkoli zbolele za CIN3 v primerjavi s splošno populacijo (2). Verjetnost ponovitve CIN2+ lezije po zdravljenju je med 5 in 10 %.

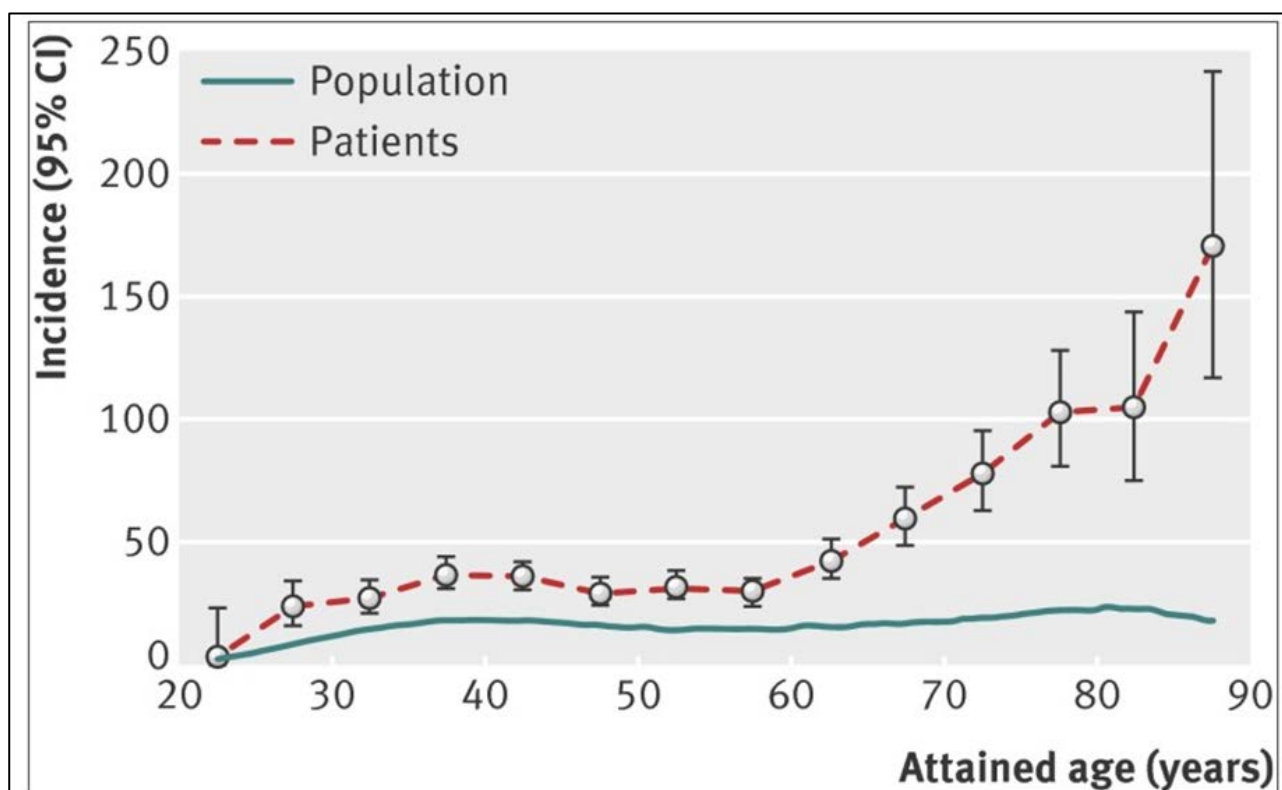
Zato se raziskuje, ali bi s cepljenjem tik pred ali takoj po zdravljenju CIN2+ lezij, lahko učinkovito zmanjšali verjetnost ponovitve CIN2+ lezij. V letu 2020 sta bili objavljeni dve veliki metaanalizi raziskav, ki sta ocenjevali incidenco ponovitev CIN2+ lezij po njihovem zdravljenju med ženskami, ki so bile cepljene proti HPV po zdravljenju, v primerjavi z ženskami, ki so bile samo zdravljene zaradi CIN2+ brez cepljenja (4, 5). Obe metaanalizi sta pokazali, da je cepljenje zmanjšalo verjetnost ponovitve CIN2+ lezij. Verjetnost ponovitve CIN2+ je bila po zdravljenju brez cepljenja 5,3 % (4) oziroma 5,9 % (5). Lezija CIN2+ pri ženskah, ki so bile tik pred ali po konizaciji cepljene proti HPV, pa se je ponovila pri 3,1 % (4) oziroma 1,9 % (5) žensk. Relativno tveganje za ponovitev CIN2+ je bilo tako 0,41 (4) oziroma 0,36 (5) pri cepljenih proti necepljenim; torej se je verjetnost za ponovitev CIN2+ po konizaciji s cepljenjem zmanjšala za okoli 60 %. Vendar

pa to v drugi obliki pomeni, da je potrebno cepiti 45 žensk po konizaciji zaradi CIN2+ lezije, da preprečimo eno ponovitev. Prav tako je potrebno povedati, da je večina objavljenih raziskav metodološko zelo raznolika, večinoma gre za retrospektivne raziskave, in je tako moč rezultatov srednja do šibka. Nobena raziskava ni bila zastavljena samo zato, da bi ugotovili, ali bi cepljenje proti HPV po konizaciji zmanjšalo incidenco raka materničnega vratu ali nožnice, čeprav bi to teoretično bilo možno.

### Kaj smo se naučili

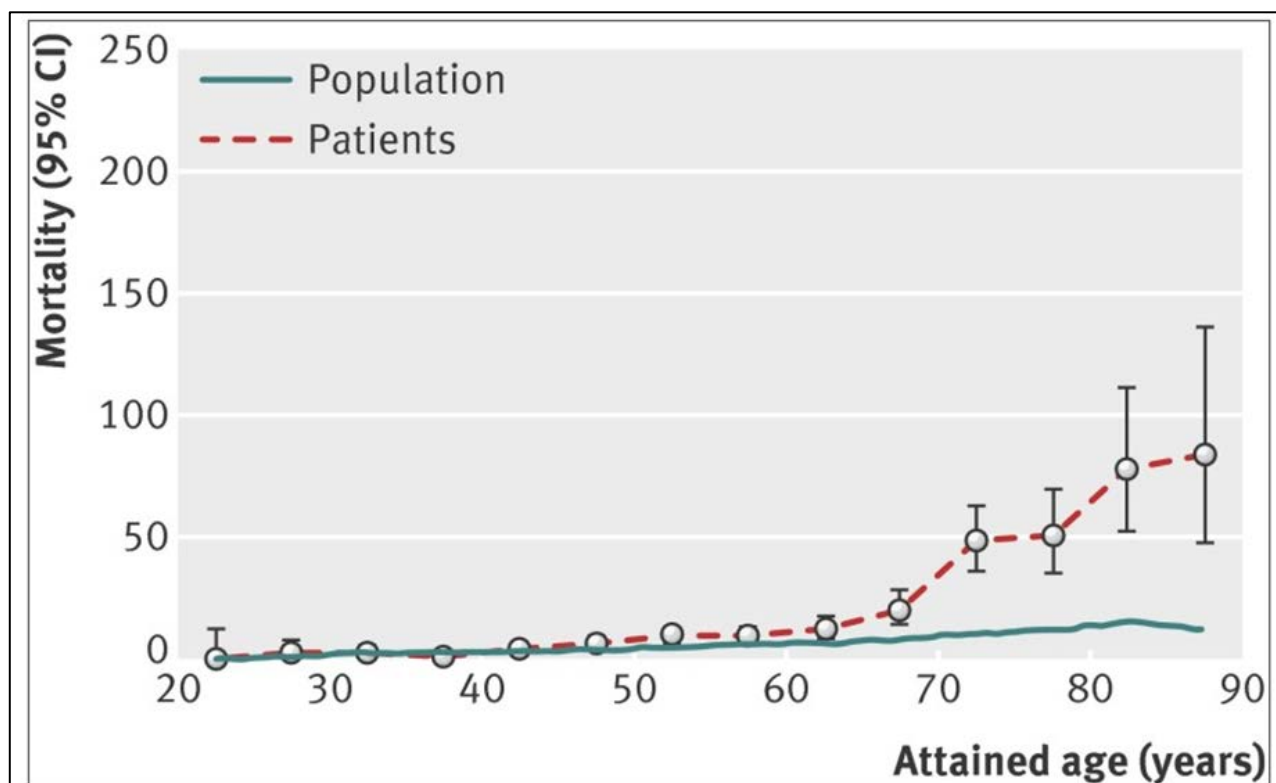
Za ženske, ki so imele CIN2+, danes velja:

- če je zbolela enkrat za CIN2+, ima večjo verjetnost, da bo zbolela za rakom materničnega vratu in nožnice, tudi če je bil CIN2+ zdravljen, kot ženske v splošni populaciji;
- da je verjetnost, da bo ponovno zbolela za CIN2+, 5 do 10 %;
- da ji cepljenje takoj po LLETZ zmanjša to verjetnost na 1 do 3 %;
- da je po raziskavah cepljenje proti HPV trenutno edina metoda, ki nakazuje, da učinkovito



**Fig 1** Incidence of cervical or vaginal cancer per 100 000 person years as a function of attained age. Patients=women diagnosed with CIN3; population=general Swedish female population

**Slika 1.** Incidenca raka materničnega vratu in nožnice na 100.00 oseb-let kot funkcija dosežene starosti. Zelena linija - ženske v splošni populaciji. Rdeča linija - ženske, ki so zbolele s CIN3 (2).



**Fig 2** Cause specific mortality from cervical or vaginal cancer per 100 000 person years as a function of attained age. Patients=women diagnosed with CIN3; population=general Swedish female population

**Slika 2.** Specifična umrljivost zaradi raka materničnega vratu in nožnice na 100.000 oseb-let kot funkcija dosežene starosti. Zelena linija - ženske v splošni populaciji. Rdeča linija - ženske, ki so zbolele s CIN3 (2).

zmanjša verjetnost, da se CIN2+ ponovi in tako ni potreben operativni poseg. Seveda pa ta verjetnost ni 100-odstotna;

- da je cepljenje varno;
- da cepljenje priporočamo še posebej ženskam z motnjami imunskega sistema (HIV pozitivne, na imunosupresivni terapiji);
- da pa še vedno, ne glede na to, ali se ženska cepi ali ne, svetujemo spremljanje s presejanjem za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka po veljavnih smernicah oziroma priporočilih
- da je odločitev o cepljenju v tej situaciji povsem individualna in zaenkrat v Sloveniji samoplačniška.

#### Literatura:

1. Kocken M, Helmerhorst TJM, Berkhof J, Louwers JA, nobbenhuis MA, Bais AG, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol.* 2011;12:441–50.
2. Strander B, Hällgren J, Sparen 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–f7361.
3. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M. HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2019;394(10197):497–509.
4. Jentschke M, Kampers J, Hillemanns P. HPV vaccination after conization: a systematic review and meta-analysis. *HPV World Articles;* 2021 [cited 2021 Dec 1]. Available from: <https://www.hpvworld.com/articles/hpv-vaccination-after-conization/>.
5. Lichter K, Krause D, Xu J, Tsai SHL, Hage C, Weston E, Eke A, Levinson K. 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.