



AARHUS UNIVERSITY



Cover sheet

This is the publisher's PDF (Version of Record) of the article.

This is the final published version of the article.

How to cite this publication:

Høgh, L. M. B., Eriksen, D. O., Hjorth, I. M. D., & Hammer, A. (2022). HPV-vaccination til kvinder [HPV vaccination for women]. *Ugeskrift for læger*, 184: V11210891.

Publication metadata

Title:	HPV-vaccination til kvinder
Author(s):	Høgh, L. M. B., Eriksen, D. O., Hjorth, I. M. D., & Hammer, A.
Journal:	Ugeskrift for læger
DOI/Link:	https://ugeskriftet.dk/videnskab/hpv-vaccination-til-kvinder
Document version:	Publisher's PDF (Version of Record)
Document license:	CC BY-NC-ND 4.0

General Rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognize and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

If the document is published under a Creative Commons license, this applies instead of the general rights.

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V11210891

HPV-vaccination til kvinder

Lisa Maria Bæk Høgh¹, Dina Overgaard Eriksen^{2, 3}, Ina Marie Dueholm Hjorth^{3, 4} & Anne Hammer^{2, 3, 4}

1) Mave- og Tarmkirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 2) Kvindesygdomme og Fødsler, NIDO | danmark, Regionshospitalet Gødstrup, 3) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet, 4) Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2022;184:V11210891

HOVEDBUDSKABER

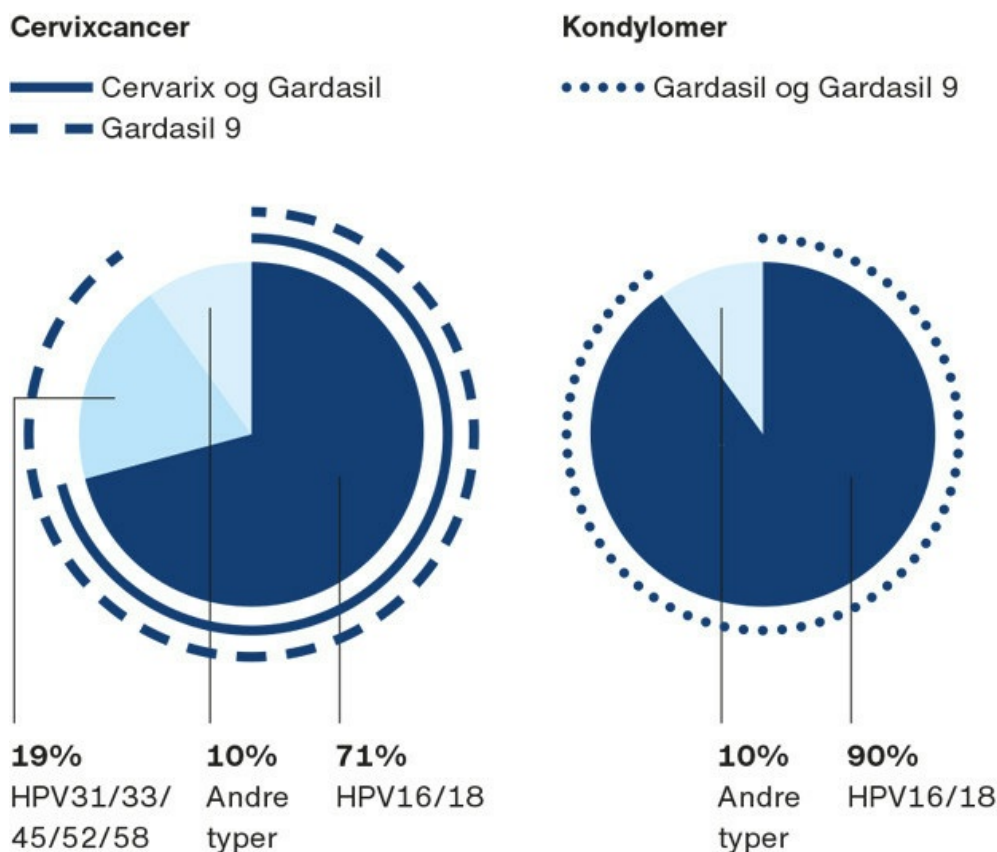
- HPV-vaccination er effektiv som primær profylakse mod cervixcancer.
- Der er ikke sikker evidens for 9vHPV-revaccination af alle kvinder, der tidligere er vaccineret med 2vHPV eller 4vHPV.
- Der er ikke sikker evidens for, at vaccination efter behandling for kondylomer eller dysplasi kan reducere risikoen for recidiv.

Vaccination mod humant papillomvirus (HPV) blev indført i det danske børnevaccinationsprogram 1. januar 2009 til piger født i 1996 og derefter, primært for at reducere forekomsten af cervixcancer. Tilbuddet var initialt rettet mod piger i alderen 12-15 år, men der har løbende været forskellige opfølgingsprogrammer rettet mod piger og kvinder i alderen 15-26 år. Den anvendte vaccine med tilhørende dækningspektrum er også udskiftet løbende (Figur 1). Fra november 2017 har Gardasil 9 (9vHPV), der beskytter mod ni HPV-typer, været anvendt [1]. Der findes endnu ikke studier af langtidseffekten af 9vHPV, men RCT'er har vist, at den kvadrivalente vaccine, der beskytter mod fire HPV-typer, yder beskyttelse i op til 14 år [2].

HPV-vaccination er dokumenteret yderst effektiv til forebyggelse af moderate til svære celleforandringer i cervix [3] samt cervixcancer [4]. Vaccinen er mest effektiv, når den gives før seksuel debut, og derfor er vaccinen primært målrettet de 12-årige for således at opnå vaccination før potentiel smitte med HPV. Vaccinen tilbydes i dag på lige fod til piger og drenge i alderen 12-17 år [1]. Rutinemæssig screening for livmoderhalskræft bør fortsættes, uanset hvilken type vaccine man er vaccineret med [1].

Der er mange kvinder, som ikke er vaccineret med 9vHPV via børnevaccinationsprogrammet, men som muligvis kunne have gavn af vaccinen. Dette gælder eksempelvis kvinder, som tidligere er vaccineret med den bi- eller kvadrivalente HPV-vaccine (2vHPV hhv. 4vHPV), som blev brugt før november 2017, samt ikkevaccinerede kvinder, som er behandlet for kondylomer eller celleforandringer (dysplasi) i vulva, vagina eller cervix. Sidstnævnte gruppe har en øget risiko for at udvikle HPV-relateret sygdom senere i livet [5, 6]. Denne artikel har til formål at skabe overblik over den eksisterende litteratur på området, med fokus på risikoen for udvikling af dysplasi i vulva, vagina og cervix, samt at komme med forslag til anbefalinger for HPV-vaccination til ovennævnte grupper. For yderligere uddybelse af emnet henvises til Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologis websted, hvor nyeste retningslinjer om emnet forefindes.

FIGUR 1 Det relative bidrag af forskellige HPV-typer til hhv. cervixcancer og kondylomer samt de forskellige kommercielt tilgængelige HPV-vacciners dækningspektre i henhold til dette.



Den kvadrivalente vaccine Gardasil, som beskytter mod lavrisiko (LR)-HPV 6 og 11 samt højrisiko (HR)-HPV 16 og 18, blev implementeret i det danske børnevaccinationsprogram i januar 2009 og anvendt frem til februar 2016. Her afløstes denne kortvarigt af den bivalente Cervarix, som kun yder beskyttelse mod HR-HPV 16 og 18. I november 2017 afløstes denne igen af den nu anvendte Gardasil 9, der både beskytter mod HPV 6/11/16/18 og de fem næstmest prævalente HR-HPV-typer, nemlig HPV 31/33/45/52/58 [1].

PATOGENESE OG EPIDEMIOLOGI

Man kender i dag til over 100 forskellige typer af HPV, hvoraf mindst 40 har prædilektion for det anogenitale epitel. HPV er det hyppigste seksuelt overførte virus med en livstidsprævalens på 80% [7], og samtidig koinfektion med flere typer er hyppig [8]. Smitte med HPV sker typisk i de første år efter seksuel debut, og prævalensen af HPV-infektion er derfor højest blandt yngre kvinder og falder med stigende alder [7].

HPV opdeles i lavrisiko (LR)- og højrisiko (HR)-typer afhængigt af evnen til at forårsage dysplasi og cancer. Oftest vil HPV-infektionen forsvinde af sig selv i løbet af et til to år, men hos et fåtal vil den persistere, hvilket

kan resultere i udvikling af kondylomer, dysplasi og eventuelt cancer, afhængigt af hvilken type man er smittet med, og hvor man er smittet [7]. Nogle grupper er særligt disponerede for at udvikle klinisk sygdom. Dette gælder f.eks. rygere og immunsupprimerede, herunder organtransplanterede [7].

Infektion med HR-HPV er en forudsætning for udvikling af cervixcancer, men HR-HPV kan også forårsage cancer i vulva, vagina, penis, anus og orofarynx (Tabel 1). HPV 16 og HPV 18 er de mest prævalente HR-typer og er tilsammen årsag til ca. 71% af cervixcancer på verdensplan. Næst herefter er de fem mest prævalente HR-HPV-typer HPV 31, 33, 45, 52 og 58, der tilsammen forårsager ca. 19% af alle cervixcancer [1]. HPV-genotypedistributionen er desuden vist at variere i forhold til kvindens alder. I en dansk metaanalyse [10] fandt man en signifikant højere forekomst af HPV 16/18 i cervixcancer hos yngre kvinder (74,8% hos 30-39-årige) end hos ældre (56,8% hos > 70-årige).

TABEL 1 Det relative bidrag^a af HPV til forskellige cancer på givne kropslige lokalisationer på verdensplan [9].

Kropslig lokalisation	Cases, n	Cases, som kan tilskrives HPV, n (%)	Relative bidrag ^a af HPV 16 og 18 ^b , n (%)	Relative bidrag ^a af HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 ^c , n (%)
Cervix	530.000	530.000 (100)	370.000 (71)	470.000 (90)
Anus	40.000	35.000 (88)	30.000 (87)	33.000 (96)
Vulva	34.000	8.500 (25)	6.200 (73)	7.400 (87)
Vagina	15.000	12.000 (78)	7.400 (64)	9.900 (85)
Penis	26.000	13.000 (50)	9.100 (70)	11.000 (85)
<i>Hoved/hals</i>				
Oropharynx	96.000	29.000 (31)		
Orale kavitet	200.000	4.400 (2)	32.000 (85)	34.000 (90)
Larynx	160.000	3.800 (2)		
Øvrige pharynx	78.000	0	-	-
Subtotal ^d	534.000	38.000	-	-
Total	1.200.000	630.000 (54)	460.000 (72)	570.000 (90)

a) Med »relative bidrag« forstås andelen af de HPV-positive cases, der kan tilskrives de angivne HPV-typer.

b) Højrisiko-HPV-typer inkluderet i den bi- og kvadrivalente HPV-vaccine.

c) Højrisiko-HPV-typer inkluderet i den nonavalente vaccine.

d) Tallene er afrundet.

REVACCINATION AF TIDLIGERE 2vHPV- ELLER 4vHPV-VACCINEREDE KVINDER

Der findes ganske få studier, som har beskæftiget sig med revaccination med 9vHPV af tidligere 2v- eller 4vHPV-vaccinerede kvinder. Som det fremgår af Figur 1, har 9vHPV potentiale til at forebygge 19 procentpoint flere tilfælde af cervixcancer end de tidligere anvendte vacciner. Et stort europæisk registerstudie har endvidere vist, at de HR-HPV-typer, der er inkluderet i 9vHPV, forårsager 82,3% af de årlige tilfælde af moderat til svær dysplasi, mens de HR-HPV-typer, 4vHPV beskytter imod, kun udgør 45,5% [11]. Selvom der er fundet en vis grad af krydsbeskyttelse mod andre HPV-typer end dem, der er inkluderet i 2v- og 4vHPV, har studier vist, at 9vHPV er mere effektiv til at forebygge moderat til svær dysplasi end 4vHPV [12]. Det vil sige, at den store gruppe af kvinder, der er vaccineret mod HPV før november 2017, er dårligere beskyttet mod både dysplasi og cancer end dem, der er vaccineret senere. Idet andelen af HPV 16/18-positive cervixcancer, som anført ovenfor, falder med

alderen [10], vil de tidligere anvendte vacciner formodentlig reducere incidensen af cervikal dysplasi og cervixcancer i mindre grad hos de ældre end de yngre aldersgrupper.

Flere studier, inklusive en stor metaanalyse [13], har dog vist, at vaccination af kvinder på over 24 år ikke har signifikant effekt på forekomsten af moderat og svær dysplasi. Om det skyldes et insufficient immunrespons, eller om det kan skyldes, at disse kvinder allerede har været smittet med HPV, er uvist. Nyere studier har nemlig vist, at HPV kan ligge latent i den cervikale slimhinde [14], og påvises cervikal HPV senere hen, skyldes det snarere en redetektion af tidligere erhvervet HPV-infektion end nylig smitte [15]. I et enkelt RCT har man undersøgt effekten af 4vHPV-vaccination til seropositive, HPV-negative (dvs. tidligere HPV-inficerede) kvinder, i forhold til om vaccination kunne forebygge udvikling af cervikal eller anogenital sygdom forårsaget af den cleared HPV-type [16]. I studiet fandt man, at 15 ud af 1.319 kvinder i placebogruppen i løbet af i gennemsnit 40 måneders followup udviklede cervikal eller anogenital sygdom relateret til den HPV-type, som de var testet seropositive for, mens ingen i den vaccinerede gruppe udviklede sygdom. Dette indikerer, at HPV-vaccination måske kan have en beskyttende effekt mod reinfektion eller viral reaktivering.

Der foreligger ikke på nuværende tidspunkt RCT'er, der belyser effekten af revaccination med 9vHPV på forekomsten af cervikal dysplasi og cervixcancer. Generelt har studier vist, at revaccination med 9vHPV af tidligere 2v- og 4vHPV-vaccinerede kvinder tåles godt, og at der ikke er forskel i forekomsten af systemiske bivirkninger [17]. For at revaccination er effektiv, er det formentlig vigtigt, at vaccination genererer et sufficient antistofrespons. Immunresponsen efter revaccination med 9vHPV af tidligere 4vHPV-vaccinerede kvinder er undersøgt i et internationalt RCT, hvor man fandt, at 98% af de revaccinerede opnåede seropositivitet for HPV 31/33/45/52/58 [17]. I samme studie fandt man dog, at antistofresponsen for HPV 31/33/45/53/58 var mindre efter revaccination end ved primær 9vHPV-vaccination. Forskellen kan dog ikke tolkes som en forskel i beskyttelse mod HPV-infektion eller HPV-relateret sygdom, da der ikke er påvist nogen tærskel for minimum anti-HPV-titer påkrævet for opnåelse af beskyttelse.

Baseret på ovenstående litteraturgennemgang forventes revaccination med 9vHPV til 2v- og 4vHPV-vaccinerede kvinder at være sikker og at kunne generere et sufficient antistofrespons. Der er dog stadig ikke evidens for, at revaccination reducerer risikoen for cervikal dysplasi og cervixcancer. Som tidligere anført er vaccination mod HPV mest effektiv, når den gives før seksuel debut, og ikke påvist virksom til forebyggelse af sygdom forårsaget af HPV-typer, som var til stede før vaccinationen. En gruppe af kvinder, der derfor måske kunne have gavn af revaccination, er dem, der har skiftende seksualpartnere og dermed fortsat er i risiko for at pådrage sig nye HPV-infektioner.

VACCINATION EFTER TIDLIGERE BEHANDLING FOR HPV-RELATERET SYGDOM

Behandling af HPV-relateret sygdom

Forekomsten af kondylomer er faldet markant siden indførelsen af HPV-vaccination i børnevaccinationsprogrammet. Tilstanden er dog fortsat hyppig, og der behandles årligt over 13.000 tilfælde af makroskopisk synlige kondylomer [18]. Trods behandling med enten topikale midler eller kirurgi er der stor risiko for recidiv uanset valg af metode [8]. Kvinder, som er blevet behandlet for kondylomer, har, som tidligere anført, en øget risiko for at udvikle anden HPV-relateret sygdom sammenlignet med baggrundsbefolkningen [5].

HPV-associeret vulvadysplasi inddeles i lavrisiko- og højrisko- (HSIL). Risikoen for progression til vulvacancer er højest for HSIL, og derfor anbefales HSIL behandlet med topikale midler eller kirurgi [19]. Dysplasi i vagina er sjældent forekommende, men kan progrediere til vaginalcancer og er også ofte associeret med andre anogenitale neoplasier [20].

Behandling af cervikal dysplasi afhænger af graden heraf. Kvinder med let dysplasi og kvinder med moderat dysplasi og fremtidigt graviditetsønske anbefales opfølgning efter hhv. 12 og seks måneder. Konisation anbefales til kvinder med moderat dysplasi, hvor der ikke er et fremtidigt graviditetsønske samt til kvinder med svær dysplasi [21]. 8-15% af de kvinder, som bliver behandlet med konisation, vil opleve recidiv [22, 23]. Derudover har kvinder, der er behandlet for dysplasi, en øget risiko for senere i livet at udvikle cervixcancer og anden HPV-relateret cancer, sammenlignet med baggrundsbefolkningen [6].

HPV-vaccination til kvinder behandlet for kondylomer eller dysplasi i vulva eller vagina

Der findes ingen studier, der direkte belyser, hvorvidt kvinder behandlet for kondylomer eller dysplasi i vulva eller vagina bør anbefales HPV-vaccination, hvis ikke de er vaccineret. Det er derfor uvist, om HPV-vaccination som sekundær profylakse vil kunne reducere disse kvinders risiko for recidiv. Flere studier indikerer dog, som anført nedenfor, at 4vHPV-vaccination til kvinder behandlet med konisation for moderat eller svær dysplasi muligvis kan reducere risikoen for recidiv. Man kan derfor ud fra en teoretisk betragtning forestille sig, at HPV-vaccination til kvinder behandlet for kondylomer eller dysplasi i vulva eller vagina måske kan have en gavnlig effekt i forhold til at mindske risikoen for recidiv, men der foreligger ingen sikker evidens herfor. Det er ligeledes uvist, om HPV-vaccination kan reducere risikoen for udvikling af anden HPV-relateret sygdom senere i livet. Det er således ikke muligt at komme med sikre kliniske rekommandationer, og vejledning må derfor bero på en individuel risikovurdering.

HPV-vaccination til kvinder behandlet for cervixdysplasi

Risikoen for recidiv efter behandling af dysplasi med konisation er som anført ovenfor høj og varierer i forhold til kvindens alder, graden af dysplasi, om der opnås frie resektionsrande, samt af resultatet af det første celleskrab seks måneder postoperativt [6, 23]. I flere studier, herunder bl.a. seks observationelle [24-29] og et RCT [30], har man undersøgt effekten af HPV-vaccination efter konisation. Generelt ses der en tendens til, at HPV-vaccination efter konisation reducerer risikoen for recidiv af moderat og svær dysplasi. Dog viser et stort dansk studie ikke nogen effekt heraf [27]. Hovedparten af de studier, der finder en mulig effekt, har dog ikke justeret for kendte konfoundere, som f.eks. rygning, HPV-status, marginstatus, socioøkonomisk status eller antal seksualpartnere. I et af studierne er det endvidere angivet, at kvinderne selv har betalt for HPV-vaccinen [29], mens dette ikke er angivet i de øvrige studier. Dette kan have behæftet resultaterne med healthy user bias. Alt dette kan medføre risiko for overfortolkning af effekten af HPV-vaccination efter konisation. Endvidere har alle studierne forholdsvis kort followuptid, hvilket gør det umuligt at konkludere noget om risikoen for HPV-relateret sygdom senere i livet. Slutteligt har ingen af studierne beskæftiget sig specifikt med 9vHPV-vaccination, og hvorvidt man kan overføre de fundne resultater efter vaccination med 2v- eller 4vHPV til også at gælde herfor, vides ikke med sikkerhed.

Resultaterne af et større RCT (NOVEL trial (NCT03979014)) afventes p.t., hvor kvinder randomiseres til at modtage enten 9vHPV-vaccination eller placebo efter konisation pga. cervikal dysplasi.

Baseret på den eksisterende litteratur er det derfor endnu ikke muligt at konkludere, at HPV-vaccination efter konisation reducerer risikoen for recidiv.

Korrespondance *Lisa Maria Bæk Høgh*. E-mail: lisambsoerensen@live.dk

Antaget 29. marts 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 23. maj 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med

artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V11210891

SUMMARY

HPV vaccination for women

Lisa Maria Bæk Høgh, Dina Overgaard Eriksen, Ina Marie Dueholm Hjorth & Anne Hammer

Ugeskr Læger 2022;184:V11210891

HPV vaccination is associated with a reduced risk of cervical cancer and its precursors, with greatest protection when the vaccine is administered before sexual debut. This review aims to discuss whether immunization with the nonavalent HPV vaccine should be recommended to women who have previously been vaccinated with the bi- or quadrivalent HPV vaccine and to women who have previously undergone treatment for condylomas or dysplasia of the vulva, vagina, or cervix.

REFERENCER

1. Statens Serum Institut. Vaccination mod Human Papilloma Virus (HPV), 2020. <https://www.ssi.dk/vaccinationer/boernevaccination/vaccination-mod-livmoderhalskraeft> (1. dec 2021).
2. 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.
3. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Munk C et al. Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia – nationwide follow-up of young Danish women. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(3):djt460.
4. Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, Baandrup L. Real-world Effectiveness of human papillomavirus vaccination against cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(10):1329-35.
5. Blomberg M, Dehlendorff C, Kjaer SK. Risk of CIN2+ following a diagnosis of genital warts: a nationwide cohort study. *Sex Transm Infect*. 2019;95(8):614-8.
6. Kalliala I, Athanasiou A, Veroniki AA et al. Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Ann Oncol*. 2020;31(2):213-27.
7. Sundhedsstyrelsen. Screening for livmoderhalskræft – anbefalinger 2012, 2012. <https://www.sst.dk/~media/B1211EAFEDFB47C5822E883205F99B79.ashx> (1. dec 2021).
8. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger om forebyggelse, diagnose og behandling af seksuelt overførbare infektioner 2015, 2015. <https://www.sst.dk/~media/Udgivelser/2015/Anbefalinger-om-forebyggelse-diagnose-og-behandling-af-seksuelt-overf%C3%B8rbare-infektioner.ashx?la=da&hash=F9A750E13E3ED96401C870174E5416EBAE6612D> (1. dec 2021).
9. De Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017;141(4):664-70.
10. Hammer A, Rositch A, Qeadan F et al. Age-specific prevalence of HPV16/18 genotypes in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016;138(12):2795-803.
11. Hartwig S, Baldauf JJ, Dominiak-Felden G et al. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus Res*. 2015;1:90-100.
12. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015;372(8):711-23.
13. Drolet M, Bénard É, Pérez N et al. 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.
14. Hammer A, de Koning MN, Blaakaer J et al. Whole tissue cervical mapping of HPV infection: Molecular evidence for focal latent HPV infection in humans. *Papillomavirus Res.* 2019;7:82-7.
 15. Proma P, Hammer A, Rositch AF et al. Rates of new human papillomavirus detection and loss of detection in middle-aged women by recent and past sexual behavior. *J Infect Dis.* 2021;223(8):1423-32.
 16. Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin.* 2009;5(10):696-704.
 17. Garland SM, Cheung TK, McNeill S et al. Safety and immunogenicity of a 9-Valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine.* 2015;33(48):6855-64.
 18. Sundhedsstyrelsen. Færre unge får kondylomer, 2016. <https://www.sst.dk/da/Nyheder/2016/Faerre-unge-faar-kondylomer> (1. dec 2021).
 19. Vulva intraepithelial dysplasi, 2017. <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5acf164b2b6a28b299636a0a/1523521101867/vulva-dysplasi1.pdf> (1. dec 2021).
 20. Frega A, Sopracordevole F, Assorgi C et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: a therapeutical dilemma. *Anticancer Res.* 2013;33(1):29-38.
 21. National klinisk retningslinje for celleforandringer på livmoderhalsen – Udredning, behandling og opfølgning med fokus på kvinder over 60 år, 2019. https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5f46241876e6b518465d3fe6/1598432295092/guideline_3844-1_1-202008260659.pdf (1. dec 2021).
 22. Van Hamont D, van Ham MAPC, Struik-van der Zanden PHTH et al. Long-term follow-up after large-loop excision of the transformation zone: evaluation of 22 years treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(2):615-9.
 23. Chen JY, Wang ZL, Wang ZY, Yang XS. The risk factors of residual lesions and recurrence of the high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(41):e12792.
 24. Ortega-Quinonero P, Remezal-Solano M, Carazo-Díaz MC et al. Impact of the human papillomavirus vaccination on patients who underwent conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynecol Oncol.* 2019;40(3):402-7.
 25. 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):264-8.
 26. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. *Gynecol Oncol.* 2018;151(2):229-34.
 27. Sand FL, Kjaer SK, Frederiksen K, Dehlendorff C. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. *Int J Cancer.* 2020;147(3):641-7.
 28. Petrillo M, Dessole M, Tinacci E et al. Efficacy of HPV vaccination in women receiving LEEP for cervical dysplasia: A single institution's experience. *Vaccines (Basel).* 2020;8(1):45.
 29. Del Pino M, Martí C, Torras I et al. HPV vaccination as adjuvant to conization in women with cervical intraepithelial neoplasia: A study under real-life conditions. *Vaccines (Basel).* 2020;8(2):245.
 30. Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N et al. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(6):1205-10.