

Szczepienia przeciw onkogennym wirusom HPV u młodocianych w profilaktyce raka szyjki macicy

Vaccinations against oncogenic HPV of adolescents in cervical cancer prevention

¹Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa
Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Zbigniew Szutkowski, prof. COI

²Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński

Summary

Vaccinations against oncogenic HPV of adolescents in cervical cancer prevention. Cervical cancer (CC) is still a frequent cause of cancer related deaths among women in Poland. Current poor epidemiological situation may be improved by social education and widespread application of prevention strategy against primary and secondary CC. Although currently applied cervical smear tests allow for detection of CC in its early stages, they do not prevent the disease and are not sufficiently effective due to low attendance of women and low sensitivity of the detection method. Human papilloma virus (HPV) infections have been implicated in development of cervical, vulvar or vaginal cancers in women, penile cancer in men as well as anal or head and neck cancers in both sexes. Studies conducted by Prof. Harald zur Hausen, awarded with a Nobel Prize in medicine in 2008, showed that presence of HPV DNA in cancer cells is an etiological factor in CC development. These data also allowed to establish active prophylaxis against CC in a form of preventive vaccinations. Here we review current knowledge regarding the role of HPV in the cancer development, present latest improvements in vaccines against cancer-causing HPV and describe polish sources of recommendation for such vaccinations of adolescents and adults.

Keywords

cervical cancer prevention, HPV vaccination, 9 valent HPV vaccine

WSTĘP

Rak szyjki macicy (r.s.m.) jest nadal, mimo postępu wiedzy medycznej, znaczącą przyczyną zgonów wśród polskich kobiet. Od wielu lat w ramach Polskiej Koalicji na Rzecz Walki z Rakiem Szyjki Macicy oraz innych zespołów eksperckich podejmowane są wysiłki specjalistów z zakresu onkologii, ginekologii, pediatrii, epidemiologii w celu poprawy niezadowolającej sytuacji epidemiologicznej i niesatysfakcjonujących wyników leczenia tego nowotworu.

EPIDEMIOLOGIA

W roku 2012 na świecie na r.s.m. zachorowało 530 tys. kobiet i 270 tys. zmarło z tej przyczyny (1). Według danych z 2013 roku opublikowanych przez Krajowy Rejestr Nowotworów, odnotowano 2909 nowych przypadków raka szyjki

macicy, co stanowiło 3,7% ogółu zachorowań kobiet z powodu nowotworów w Polsce, a zapadalność wynosiła 14,6/100 tys. kobiet. Największy odsetek zachorowań obserwuje się w wieku od 50-70 lat.

Odnotowano w tym okresie 1669 zgonów z powodu r.s.m., co stanowiło 4,0% ogółu zgonów kobiet z powodu nowotworów w Polsce, a umieralność wynosiła 8,4/100 tys. kobiet.

Pięcioletni standaryzowany wskaźnik przeżyć u chorych z rozpoznaniem r.s.m. w wieku 15-99 lat zdiagnozowanych w latach 1999-2009 w Polsce wynosił 53%, w Europie 62%.

Wysoka umieralność z powodu r.s.m. zależy od: ilości nowych zachorowań, niekorzystnej struktury w stopniach zaawansowania choroby w chwili rozpoznania oraz jakości leczenia (2). Aby obniżyć wymienione wskaźniki, celowe jest powszechne wdrożenie działań profilaktycznych.

PROFILAKTYKA

Profilaktyka pierwotna i wtórna r.s.m. posiada na tle innych nowotworów wyjątkowo duże możliwości obniżenia ilości zgonów.

Bardzo istotnym elementem w podejmowaniu działań profilaktycznych jest uprzednia edukacja społeczeństwa mająca za cel z jednej strony uświadomienie ryzyka i następstw zachorowania, z drugiej zaś przedstawienie możliwości skutecznego zapobiegania wystąpieniu choroby.

Stosowane od wielu dziesięcioleci badanie cytologiczne wymazu z kanału i tarczy szyjki macicy jest proste, dostępne i pozwala wykryć r.s.m. we wczesnym stadium zaawansowania.

Jednak w Polsce populacyjne badania przesiewowe w praktyce nie są wystarczająco skuteczne z powodu braku wieloletnich programów i niskiej frekwencji kobiet objętych badaniem. Sam test jest też obciążony 30% ryzykiem błędu i pozwala jedynie wykryć istniejące zmiany, które wymagają dalszego, odpowiedniego leczenia.

Ponadto badania cytologiczne nie dostarczają informacji o infekcji wirusem HPV, co uniemożliwia prognozowanie wystąpienia nowotworów HPV zależnych w innych lokalizacjach (3-5).

ROLA WIRUSA BRODAWCZAKA LUDZKIEGO HPV W ROZWOJU NOWOTWORÓW

Prowadzone od lat 80. XX wieku przez prof. Haraldą zur Hausen badania nad wpływem infekcji nabłonka szyjki macicy wirusem brodawczaka ludzkiego HPV oraz wykazaniem obecności DNA HPV w tych komórkach jako czynnika etiologicznego rozwoju r.s.m. zostały uhonorowane w 2008 roku Nagrodą Nobla w dziedzinie medycyny.

To odkrycie otworzyło nowe możliwości profilaktyki r.s.m. w postaci szczepień ochronnych.

Infekcje wirusami HPV mają udokumentowany związek z rozwojem raka szyjki macicy, jak również sromu i pochwy u kobiet, odbytu i niektórych okolic głowy i szyi u obojga płci oraz prącia u mężczyzn (6). Według wielu autorów największej infekcji wirusami HPV dokonuje się w pierwszych latach po rozpoczęciu współżycia płciowego, a ryzyko zakażenia wzrasta wraz z liczbą partnerów. Wśród innych czynników ryzyka wymienia się: palenie papierosów, dużą rodność i stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych. Na podstawie danych o przebiegu i epidemiologii tych infekcji stwierdzono, że są to obecnie najczęstsze schorzenia przenoszone drogą płciową. Zakażenie wirusem HPV przeważnie nie wywołuje objawów, przebiega niepostrzeżenie i może samoistnie ustąpić przy prawidłowej reakcji obronnej organizmu w czasie do 2 lat. Część zakażeń, przy zaburzonych mechanizmach immunologicznych lub pod wpływem innych nieznanych czynników, może przejść w postać przetrwałą i stymulować w komórkach nabłonkowych szyjki macicy proces karcinogenezy. Stwierdzane są wówczas białka E6 i E7 kodowane przez geny wirusa, które pełnią rolę onkogenów i są odpowiedzialne za transformację nowotworową komórek nabłonka szyjki macicy. Badanie obecności transkryptów mRNA E6 i E7 HPV pozwala na wykrycie początków procesu karcinogenezy. Ma ono większą wartość diagnostyczną od stosowanych powszechnie testów

na obecność DNA wirusa, ponieważ pozwala na wykrycie faktycznego zagrożenia rozwoju choroby nowotworowej wśród zakażonej wirusem HPV populacji (7-10).

SZCZEPIONKI PRZECIWKO ZAKAŻENIOM HPV

W 2006 roku Europejska Agencja ds. Oceny Leków (EMA) dopuściła do stosowania w UE w profilaktyce onkogennych typów wirusa HPV czterowalentną szczepionkę Silgard (MSD/Merck) zapobiegającą infekcji typami 6, 11, 16 i 18 oraz dwuwalentną Cervarix (GSK) zapobiegającą infekcji typami 16 i 18. Preparaty te stanowią rekombinowane białka niezawierające materiału genetycznego wirusów i dlatego nie stwarzają możliwości zakażenia wirusem HPV. Immunogenność, skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania tych szczepionek zostały ocenione w wielu badaniach, których wyniki omówiono w literaturze (11). Badania te wykazały największą skuteczność szczepień w populacji kobiet przed rozpoczęciem aktywności seksualnej oraz zjawisko nieswoistej ochrony krzyżowej wobec innych onkogennych typów HPV. W ocenie immunogenności obu szczepionek najlepszą odpowiedź uzyskano w grupach młodych nastolatek w porównaniu ze starszymi kobietami. Według aktualnego piśmiennictwa stosowanie szczepionki obejmującej prewencją typy 16 i 18 zapobiega wystąpieniu r.s.m. w ok. 70 i 50% zmian przednowotworowych (CIN 2, 3) (12, 13). Obecnie w USA, a następnie w UE zarejestrowana została nowa szczepionka dziewięciowalentna o nazwie Gardasil 9, która podobnie jak poprzednie nie zawiera materiału genetycznego wirusów, a jedynie oczyszczone białka L1 dziewięciu typów wirusa HPV, produkowane techniką rekombinacji DNA. Białka są łączone w wirusopodobne cząstki, które organizm może łatwo rozpoznać. Te wirusopodobne cząstki nie są zdolne do wywołania zakażenia lub choroby. Spektrum szczepionki obejmuje ochronę przed zakażeniem typami HPV zawartymi w dotychczas stosowanej czterowalentnej wersji 6, 11, 16, 18 oraz dodatkowo pięcioma onkogennymi typami HPV 31, 33, 45, 52, 58. Te typy wirusa odpowiadają za powstanie około 19% r.s.m. (14). Nowe publikacje podają, że spodziewanym skutkiem zastosowania nowej szczepionki jest wzrost skuteczności w profilaktyce wystąpienia r.s.m. do ok. 90% (15, 16).

Immunogenność i bezpieczeństwo stosowania Gardasil 9 zostały ocenione w nowych badaniach randomizowanych w grupach dziewcząt i chłopców w wieku 9-15 lat oraz młodych kobiet w wieku 16-26 lat. Stwierdzono serokonwersję dla 9 typów HPV we wszystkich badanych grupach na poziomie > 99%, przy czym uzyskane poziomy przeciwciał w grupach młodocianych były wyższe niż w grupie młodych kobiet. Odpowiedź antygenowa i wysoki poziom przeciwciał utrzymywały się przez 2,5-letni okres obserwacji. Objawy niepożądane oceniane w ciągu 15 dni od szczepienia dotyczyły głównie miejscowych zmian po iniekcji i nie przekraczały 1% badanych, nie były też częstsze niż w przypadku preparatów stosowanych wcześniej. Kilka prac oceniało również bezpieczeństwo i immunogenność w przypadku jednoczesnego zastosowania Gardasil 9 z innymi szczepionkami (Diphtheria, Tetanus, Pertussis i Poliomyelitis) u młodocianych (17).

Europejska Agencja Leków, która zapewnia koordynację oceny i nadzoru produktów leczniczych stosowanych w krajach

Unii Europejskiej, opublikowała w 2016 roku streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego lek Gardasil 9. Według dokumentu szczepionka ta stosowana jest w celu ochrony przed zmianami przednowotworowymi i rakiem szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu oraz brodawkami płciowymi spowodowanymi przez 9 wymienionych typów wirusa HPV. Gardasil 9 podaje się zwykle zgodnie ze schematem dwu- lub trzydawkowym chłopcom i dziewczętom w wieku od 9 do 14 lat oraz ze schematem trzydawkowym mężczyznom i kobietom w wieku powyżej 15 lat. W przytoczonym w tej publikacji badaniu 14 tys. kobiet zaszczepionych trzykrotnie szczepionką Gardasil 9 i Gardasil (czterowalentna) wykazano istotną różnicę w zapadalności na schorzenia związane z infekcją HPV typów 31, 33, 45, 52, 58. Stwierdzono odpowiednio 1 vs 30 zachorowań w jednakowych liczebnie grupach. Nie stwierdzono zachorowań związanych z infekcją HPV 6, 11, 16, 18 w całej badanej grupie, co świadczy o wystarczającym stężeniu przeciwciał i dostatecznej ochronie przed tymi typami wirusa (18). W kolejnym cytowanym badaniu wykazano podobny poziom ochronnych przeciwciał przeciw HPV 6, 11, 16, 18 po szczepieniu szczepionką Gardasil 9 i Gardasil (czterowalentna) w grupie 600 dziewcząt w wieku 9-15 lat (15). Przytoczono także badanie wykazujące, że Gardasil 9 generuje podobny poziom ochrony przed wszystkimi 9 typami HPV u młodych mężczyzn i kobiet w wieku 16-26 lat (15). Przedstawiono także porównanie skuteczności stosowania schematu dwu- i trzydawkowego szczepienia, oceniając poziomy przeciwciał przeciw wirusom po 30 dniach od podania ostatniej dawki. W obu schematach dawkowania poziom przeciwciał przeciw wszystkim 9 typom HPV był podobny. Omawiana publikacja przedstawiła ryzyko związane ze stosowaniem preparatu Gardasil 9. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym o łagodnym i umiarkowanym nasileniu były odczyny w miejscu wstrzyknięcia w postaci bolesnego obrzęku i zaczerwienienia, ponadto pojawiały się bóle głowy.

Zdaniem autorów sprawozdania w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości na szczepionki cykl szczepienia należy przerwać. W podsumowaniu powyższych danych Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków uznał, że korzyści ze stosowania produktu Gardasil 9 przewyższają ryzyko i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE (19).

POLSKIE REKOMENDACJE

W Polsce, zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych szczepienia przeciw HPV należą do zalecanych szczególnie osobom przed inicjacją seksualną, ale nie są finansowane ze środków budżetowych. W polskim piśmiennictwie znaleźć można szereg rekomendacji różnych stowarzyszeń i organizacji dotyczących szczepień przeciwko zakażeniom wirusami HPV (4, 20, 21).

W 2012 roku Polska Koalicja na Rzecz Walki z Rakiem Szyjki Macicy opublikowała wspólne stanowisko Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, które zalecały szczepienia dziewcząt w wieku 11-12 lat oraz szczepienia „nadrabiające” dziewcząt, które nie zostały zaszczepione wcześniej i są w wieku 13-18 lat. Nie zalecano szczepienia mężczyzn i chłopców (3). Stopniowa poprawa wyszczepień szczepionkami przeciw wirusom HPV pozwoli zmniejszyć ryzyko zachorowania na r.s.m. Na podstawie modelowania matematycznego wykazano, że zaszczepienie jednego rocznika dziewcząt amerykańskich zmniejszy zachorowalność na r.s.m. o 3300 przypadków rocznie (14).

W świetle pojawiających się nowych wyników badań i publikacji, przy równoczesnym braku ogólnokrajowych wytycznych do realizacji programów profilaktycznych przez jednostki samorządów terytorialnych i organizacje pozarządowe, szczególnie ważnym zadaniem wydają się ujednoczenie i aktualizacja istniejących rekomendacji lekarskich towarzystw naukowych dotyczących profilaktycznych szczepień przeciwko HPV w Polsce.

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres do korespondencji

*Bogusław Lindner
Zakład Radioterapii
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
tel.: +48 (22) 546-20-76
e-mail: bolin@interia.pl

Piśmiennictwo

1. Forman D, de Martel C, Lacey CJ et al.: Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012 Nov 20; 30 (suppl. 5): F12-23.
2. Didkowska J, Wojciechowska U: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. [Cancer in Poland in 2013.] Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2015.
3. Rekomendacje kompleksowych zmian w obszarze profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce. Polska Koalicja na Rzecz Walki z Rakiem Szyjki Macicy. Publikacja zbiorowa. Warszawa 2012.
4. Profilaktyka HPV w Polsce. Wytyczne dla organizacji programów profilaktycznych przez jednostki samorządu terytorialnego. Fundacja MSD dla zdrowia kobiet. Wydanie III. 2015.
5. Ulman-Włodarz I, Nowosielski K, Romanik M et al.: Świadomość profilaktyki raka szyjki macicy wśród kobiet zgłaszających się do poradni K. *Ginekol Pol* 2011; 82: 22-25.
6. zur Hausen H: Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 342-350.
7. Sikorski M: Zakażenia HPV – współczesne poglądy i praktyka. Termedia, Poznań 2008.
8. Castellsagué X, Paavonen J, Jaisamrarn U et al.: Risk of first cervical HPV infection and pre-cancerous lesions after onset of sexual activity: analysis of women in the control arm of the randomized, controlled PATRICIA trial. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 551.
9. Skinner RS, Wheeler CM, Romanowski B et al.: Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: analysis of the control arm of the VIVIANE study. *Int J Cancer* 2016; 138(10): 2428-2438.
10. Eide ML, De-

baque H: HPV detection methods and genotyping techniques in screening for cervical cancer. *Ann Pathol* 2012; 32(6): 15-23. **11.** Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dotyczącego produktu Silgard. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. European Medicines Agency EMA/520080/2010. **12.** Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM et al.: Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04--adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1): 100-110. **13.** McCormack PL: Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil): a review of its use in the prevention of premalignant anogenital lesions, cervical and anal cancers, and genital warts. *Drugs* 2014; 74(11): 1253-1283. **14.** Serano B, Alemany L, Tous S et al.: Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer* 2012 Dec 29; 7(1): 38. **15.** Vesikari T, Brodzki N, van Damme P et al.: A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil in 9-15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34(9): 992-998. **16.** Printz C: FDA approves Gardasil 9 for more types of HPV. *Cancer* 2015; 121(8): 1156-1157. **17.** Schilling A, Parra MM, Gutierrez M et al.: Co-administration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines. *Pediatrics* 2015; 136(3): e563-572. **18.** Cuzick J: Gardasil 9 joins the fight against cervix cancer. *Expert Rev Vaccines* 2015; 14(8): 1047-1049. **19.** Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dotyczącego produktu Gardasil 9. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. European Medicines Agency EMA/192711/2016. **20.** Wysocki J, Jackowska T, Małecka I et al.: Szczepienia przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) u dzieci i młodzieży jako element profilaktyki raka szyjki macicy. *Pediatr Pol* 2012; 87(6): 637-644. **21.** Cianciara D, Dudzik K, Rdzany R et al.: Szczepienia przeciwko HPV w samorządowych programach zdrowotnych. Porównanie z programami szczepień w innych krajach europejskich. *Hygeia Public Health* 2015; 50(1): 112-118. **22.** Cianciara D, Dudzik K, Rdzany R et al.: Szczepienia przeciwko HPV w samorządowych programach zdrowotnych. Porównanie z programami szczepień w innych krajach europejskich. *Hygeia Public Health* 2015; 50(1): 112-118.

nadesłano: 12.07.2016

zaakceptowano do druku: 19.07.2016