

Beata Bąk¹, Marzena Wrześniewska²

¹Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa, Wydział Nauk o Zdrowiu, Zakład Onkologii i Pielęgniarstwa Onkologicznego, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

²Wydział Nauk o Zdrowiu, Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa, Zakład Położnictwa i Ginekologii i Pielęgniarstwa Położniczo-Ginekologicznego, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Skuteczność szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego HPV w profilaktyce pierwotnej raka szyjki macicy

Effectiveness of human papillomavirus HPV vaccination in primary prevention of cervical cancer

STRESZCZENIE

Profilaktyczne szczepionki przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) są unikalnymi na świecie preparatami stworzonymi do ochrony przed rakiem szyjki macicy – drugim co do częstości występowania nowotworem złośliwym, stanowiącym główną przyczynę zgonów kobiet z powodu wszystkich nowotworów na świecie. Chociaż dobrze zorganizowane programy wtórnej profilaktyki polegające na cytologicznych badaniach przesiewowych pozwoliły na zmniejszenie umieralności z powodu tej choroby, to wyniki w stosunku do potencjalnych możliwości pozostawiają wiele do życzenia. Zakażenie wirusem HPV jest zazwyczaj krótkotrwałe i przemijające, jednak infekcja przetrwała, zwłaszcza typami wirusów o dużym potencjale onkogennym, wiąże się ściśle z rozwojem raka szyjki macicy, a także zmian przednowotworowych. Obecnie istnieją na rynku dwie szczepionki profilaktyczne: cztero- i dwuwalentna, których efektywność długoterminową potwierdzono w międzynarodowych, randomizowanych badaniach klinicznych. Wykazano w nich 100-procentową skuteczność w zakresie zapobiegania zakażeniom HPV u kobiet seronegatywnych przed rozpoczęciem cyklu szczepień. Zakłada się, że długoterminowe, potencjalne korzyści z zastosowania szczepień przeciwko HPV będą polegały na zredukowaniu umieralności na raka szyjki macicy o około 70% za 15–20 lat. Ponadto nie bez znaczenia jest zmniejszenie kosztownych procedur medycznych związanych z leczeniem przeciwnowotworowym i psychologicznych skutków takiego postępowania wśród kobiet i ich bliskich.

Autorzy pracy są wolni od wszelkich finansowych związków z firmami, których produkty są przedmiotem artykułu.

Problemy Pielęgniarstwa 2012; 20 (3): 353–360

Słowa kluczowe: HPV, szczepionka, rak szyjki macicy, profilaktyka pierwotna

ABSTRACT

Preventive vaccinations against Human Papillomavirus (HPV) are worldwide unique preparations developed for the protection against cervical cancer - the second most prevalent malignant disease that is the principal cause of death among women in terms of all cancer types. Although well-developed secondary prevention programs involving cervical cytology screening have contributed to the reduction of the cervical cancer mortality rate, yet their results as compared with possibilities they offer leave much to be desired. HPV infection is usually short-term, yet persistent HPV infection, especially related to viruses characterised by a high oncogenic potential, is closely connected with cervical cancer development and preneoplastic changes. Currently, there are two types of preventive vaccination available on the market – quadrivalent and bivalent one whose long-term effectiveness was confirmed by international randomised clinical tests. The tests proved 100% effectiveness of HPV infection prevention in seronegative women before starting a vaccination cycle. It is assumed that long-term possible benefits resulting from the vaccination against HPV will make cervical cancer mortality rate fall by

Adres do korespondencji: mgr Beata Bąk, Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa, Wydział Nauk o Zdrowiu, Zakład Onkologii i Pielęgniarstwa Onkologicznego, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, al. XI Wieków Kielc 19, 25–317 Kielce, e-mail: beatab5@onet.eu

approx. 70% in 15–20 years. Furthermore, the reduction of costly medical procedures related to antineoplastic treatment and therapy of psychological effects of medical treatment cannot be overlooked, either.

There are no financial benefits or indeed any financial connections between the authors of this article and the products that are included in it.

Nursing Topics 2012; 20 (3): 353–360

Key words: HPV, vaccination, cervical cancer, primary prevention.

Wprowadzenie

Zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papillomavirus*) są najbardziej powszechną infekcją przenoszoną drogą płciową. Istnienie związku między HPV a rakiem szyjki macicy podejrzewano już niemal 30 lat temu. Jednak długo w Polsce, podobnie jak na świecie, za odkryciami tymi nie szły konkretne działania w sferze zdrowia publicznego. Dopiero 10 lat temu szczepionki przeciw wirusowi HPV odpowiedzialnemu za potencjalnie śmiertelną chorobę pojawiły się w praktyce klinicznej. Szczepienia zapobiegające zakażeniom tym wirusem są dziś elementem pierwotnej profilaktyki raka szyjki macicy.

Obecnie, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczącymi szczepień przeciw zakażeniom HPV, rutynowe szczepienie jest rekomendowane dla dziewczynek w wieku 11–12 lat. Czyli, aby uzyskać największą skuteczność, należy szczepić dziewczynki przed inicjacją seksualną, gdy nie miały jeszcze kontaktu z wirusami. Szczepionka jest również zalecana dla dziewcząt w wieku 13–14 lat, które nie zostały zaszczepione wcześniej lub tych, u których należy dokończyć rozpoczętą później serię szczepień. Preparaty w formie płynnej przeznaczone są do podawania parenteralnego.

Epidemiologia i czynniki ryzyka raka szyjki macicy

Rak szyjki macicy (CCU, *carcinoma colli uteri*) jest po raku piersi najczęściej występującym nowotworem u kobiet. Rocznie na świecie rozpoznaje się 500 000 nowych zachorowań, z czego około połowa kobiet umiera [1]. Współczynniki epidemiologiczne są zróżnicowane w zależności od regionów świata. Najwięcej kobiet choruje w krajach Afryki środkowowschodniej, najmniej zaś na obszarach południowo-wschodniej i zachodniej Azji, Australii i Nowej Zelandii [2].

W Polsce zachorowalność na raka szyjki macicy w 2006 roku wynosiła 3226 kobiet i, podobnie jak w innych częściach świata, około połowa z nich zmarła. Chociaż w przeciągu ostatniego ćwierćwiecza zaznacza się niewielką tendencję spadkową dotyczącą zachorowalności, to i tak w porównaniu z innymi krajami jest dosyć wysoka. Województwa o największej zachorowalności to: świętokrzyskie, podlaskie, dolnośląskie. Najmniej nowych przypadków choroby notuje się w mazowieckim, podkarpackim i wielkopolskim [3] (tab. 1).

Pod względem liczby zgonów z powodu raka szyjki macicy nasz kraj znajduje się w czołówce państw europejskich pomimo notowanej w ostatnich dziesięcioleciach niewielkiej tendencji spadkowej współczynników.

Tabela 1. Zachorowalność na raka szyjki macicy w Polsce w latach 1983–2008 [2, 3]

Table 1. The incidence of cervical cancer in Poland in 1983–2008 [2, 3]

Rok	Liczby bezwzględne	(%)	Współczynnik na 100 tys. kobiet	
			Surowy	Standaryzowany
1983	3612	10,9	19,3	16,0
1993	3903	8,1	19,8	15,5
2003	3439	5,8	17,5	12,4
2005	3263	5,2	16,6	11,5
2006	3226	5,2	16,4	11,3
2008	3270	4,9	16,6	11,2

Tabela 2. Umieralność na raka szyjki macicy w Polsce w latach 1963–2008 [2, 3]**Table 2.** The mortality from cervical cancer in Poland in 1963–2008 [2, 3]

Rok	Liczby bezwzględne	(%)	Współczynnik na 100 tys. kobiet	
			Surowy	Standaryzowany
1963	1051	6,0	6,6	6,2
1973	1889	8,3	11,0	9,2
1983	1946	7,0	10,0	8,1
1993	2028	6,3	10,3	7,5
2003	1825	4,8	9,3	6,0
2005	1796	4,5	9,1	5,7
2006	1824	4,5	9,3	5,6
2008	1745	4,2	8,9	5,3

Zależą one przede wszystkim od wielkości zachorowalności, prowadzenia profilaktyki oraz dostępu chorych do leczenia. Najwyższe współczynniki umieralności obserwuje się w województwach: kujawsko-pomorskim, zachodniopomorskim i lubuskim. Najniższe w podkarpackim i opolskim [2] (tab. 2).

Odsetek 5-letnich przeżyć kobiet chorych na raka szyjki macicy w Polsce jest najniższy w porównaniu ze wszystkimi krajami europejskimi i wynosi 48,2% [4].

Wśród czynników ryzyka CCU znajdują się:

- przewlekłe zakażenia onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego HPV;
- wiek — współczynnik zachorowalności wzrasta wraz z wiekiem, osiągając szczyt tuż przed i tuż po 50. roku życia;
- rasa — kobiety rasy czarnej chorują i umierają częściej niż kobiety rasy białej;
- aktywność płciowa — wczesna inicjacja seksualna, zwłaszcza przed 16. rokiem życia, liczne zmiany partnerów seksualnych, liczne ciążę i porody;
- predyspozycje genetyczne;
- palenie tytoniu czynne i bierne;
- doustna antykoncepcja hormonalna powyżej 10 lat;
- niski status socjoekonomiczny związany ze złymi warunkami życia i nieodpowiednim odżywianiem (dieta uboga w antyoksydanty);
- częste i przewlekłe infekcje dróg moczowo-płciowych zwłaszcza spowodowane przez *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, HSV-2 oraz *Cytomegalovirus*;
- immunosupresja w przebiegu zakażenia HIV lub po przeszczepieniu narządów;

— niski poziom higieny osobistej i seksualnej — także partnera;

— niski poziom wykształcenia i świadomości społecznej (brak świadomości profilaktyki) [2].

Zależność przyczynową między zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego a CCU udokumentowano ponad wszelką wątpliwość. W 99,7% przypadkach choroby wykrywa się DNA HPV. Wirus ten wykazuje się szczególnym tropizmem w stosunku do stref przekształceń komórkowych nabłonka wielowarstwowego płaskiego w jednowarstwowo nabłonek gruczołowy. Większość przypadków raka szyjki macicy ma właśnie w tej strefie swój początek. Podobne miejsca przekształceń nabłonkowych znajdują się na powierzchni migdałków podniebiennych i w kanale odbytu, jednakże tylko dla CCU przewlekłe zakażenia są niezbędnym czynnikiem rozwoju. W etiopatogenezie płaskonabłonkowego raka szyjki macicy istotne znaczenie mają onkogenne typy wirusów oznaczone jako HPV 16, 18, 45, 31, 33, 58 i 35. Transmisja zakażenia HPV odbywa się głównie drogą płciową. Udowodniono, że ponad 80% aktywnych seksualnie kobiet i mężczyzn ma w swoim życiu kontakt z wirusem, z czego połowę stanowią osoby w wieku 15–25 lat. Większość z tych zakażeń ma charakter bezobjawowy i przemijający. Jak wynika z danych, zakażenia przewlekłe trwające ponad 2 lata typami wirusa o dużym potencjale onkogennym są głównym czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy. Około 70% przypadków CCU wiąże się z HPV typami 16 i 18. Zmiany przedrakowe CIN (*cervical intraepithelial neoplasia*)

współistnieją z infekcją HPV w około 50–60%. Warto zaznaczyć, że ryzyko rozwoju raka zwiększa się, jeśli kobieta zakażona jest więcej niż jednym typem onkogennym HPV. Podobnie ma się rzecz z wiekiem — im młodsza jest kobieta zakażona, tym ryzyko choroby jest większe [2, 5, 6].

Do zakażeń predysponują zachowania seksualne uznawane za ryzykowne, a więc: duża liczba partnerów, młody wiek inicjacji seksualnej, brak higieny seksualnej obojga partnerów [7, 8].

Dane dowodzą, że zakażenie HPV, choć obecne we wszystkich przypadkach CCU, nie jest wystarczające do rozwoju raka. Konieczne jest współistnienie innych czynników ryzyka (wymienione wyżej). Zwiększają one podatność nabłonka szyjki macicy na zakażenie brodawczakiem ludzkim, powodują przedłużoną retencję replikującego się wirusa, indukują integrację DNA wirusa z genomem gospodarza, pobudzają receptory wzrostu oraz działają mutagenie [6, 9].

Profilaktyka wtórna

Od lat jednym z najważniejszych kierunków rozwoju opieki medycznej jest profilaktyka, zwłaszcza pierwotna i wtórna. W prewencji raka szyjki macicy pierwotna polega na szczepieniach profilaktycznych i unikaniu zachowań zdrowotnych narażających kobietę na zakażenie HPV. Wtórna profilaktyka to przesiewowe badania cytologiczne oparte na ocenie morfologicznej rozmazów złuszczeniowych połączone lub nie z testami na obecność zakażenia HPV. Warto zwrócić uwagę, że wieloletnie zaniedbania w tym zakresie są między innymi przyczyną wysokiej zachorowalności na CCU w Polsce. Badania cytologiczne przez długi czas w naszym kraju wykonywane były tylko przy okazji wizyty kobiety w poradni ginekologicznej.

Obecnie wiadomo, że wdrożenie powszechnej profilaktyki opartej na przesiewowym badaniu cytologicznym doprowadziło na świecie do 50-procentowego obniżenia zachorowalności i 70-procentowego umieralności na raka szyjki macicy [10].

Test przesiewowy (skriningowy), nieinwazyjny i niebolesny, uzasadniony z punktu widzenia ekonomicznego i społecznego wskazuje na możliwość istnienia choroby, wykrywa także stany przedrakowe, które łatwo można wyleczyć. Najbardziej efektywny jest skrining populacyjny i zorganizowany prowadzony na danym obszarze, oparty na imiennych zaproszeniach, posiadający struktury koordynujące, którego wyniki mogą być na bieżąco oceniane. System taki monitoruje wszystkie etapy badań przesiewowych, raportuje wyniki i określa wytyczne postępowania w przypadku nieprawidłowego wyniku cytologii [11].

Od kilku lat w Polsce jest prowadzony program profilaktyczny polegający na tym, że każda Polka w wieku

25–59 lat ubezpieczona w NFZ i nieuczestnicząca w badaniu przesiewowym w ciągu 3 ostatnich lat otrzymuje imienne zaproszenie na bezpłatne badanie cytologiczne. Program badań jest koordynowany przez 16 wojewódzkich ośrodków (WOK) i jeden ośrodek centralny (COK).

Doświadczenia innych krajów, zwłaszcza w Unii Europejskiej wskazują, że efektywny program profilaktyczny wprowadzany i rozwijany powoli i stopniowo obejmuje wiele aspektów, między innymi określenie zasobów finansowych, wielkości populacji, która ma być zbadana, zapewnienie odpowiedniego zaplecza kadrowego i sprzętowego, stworzenie systemu monitoringu, a nawet wprowadzenie zmian legislacyjnych. Niezbędna jest integracja multidyscyplinarna zespołów specjalistów odpowiedzialnych za poszczególne etapy diagnostyki i leczenia zmian wykrytych w badaniach przesiewowych [11].

Mimo niewątpliwych korzyści profilaktyki wtórnej opartej na wspomnianym programie, wyniki w Polsce, podobnie jak w innych krajach rozwiniętych, nie są w pełni zadowalające. Analizując Raport z Realizacji Populacyjnego Programu Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy w Polsce za okres 01.01–31.12.2008 należy stwierdzić, że obecne działania wymagają modyfikacji [11]. Czynniki ograniczającymi skuteczność są: niedostateczny zakres wieku badanej populacji, mała zgłaszalność kobiet na badania związana z niedoinformowaniem i niską świadomością społeczną, błędy organizacyjne i niedofinansowanie, a także niedostatki metody identyfikacji zmian przednowotworowych [6]. Zdaniem naukowców kobiety najbardziej narażone na raka szyjki macicy zgłaszają się na badania najrzadziej, a uogólniając, im więcej społeczno-ekonomicznych czynników ryzyka, tym udział w badaniach mniejszy [6, 12].

Systematyczne testy cytologiczne obniżają zachorowalność i umieralność na raka szyjki macicy, ale niewątpliwie strategia działania przeciwnowotworowego wymaga modyfikacji podyktowanej nie tylko uwzględnieniem wyżej wymienionych spostrzeżeń, ale także dlatego, że chociaż spada systematycznie liczba zachorowań na płaskonabłonkowego raka szyjki macicy, to obserwuje się wzrost zachorowań na raka gruczołowego szyjki macicy. Ma on odmienną od płaskonabłonkowego biologię, ale HPV 16 i 18 odgrywa główną rolę także w jego etiologii [6].

Profilaktyka pierwotna – szczepienia przeciwko HPV

Nie zapominając o elementach stylu życia zmniejszających ryzyko zachorowania, należy zaznaczyć, że obecnie najbardziej efektywną popartą badaniami na-

ukowymi metodą w ramach profilaktyki pierwotnej CCU jest szczepienie przeciw HPV [13–15].

Obecność na powierzchni komórki białek, pełniących funkcję receptorów i występowanie w komórce czynników białkowych biorących udział w regulacji replikacji cząstek wirusa, sprawia, że wirusy brodawczaka ludzkiego należące do rodziny *Papovaviridae* wykazują tropizm do komórek nabłonkowych skóry i błon śluzowych człowieka oraz niektórych gatunków zwierząt. W pracach nad wytwarzaniem szczepionek przeciw zakażeniom HPV biotechnologia wykorzystuje jako czynnik stymulujący odpowiedź immunologiczną białka strukturalne wirusa L1 i L2, które potrafią komponować się do pustych kapsydów i tworzyć cząstki wirusopodobne (VLP, *virus like particles*) oraz białka onkogenne E6 i E7 [16].

Cząstki wirusopodobne identyczne z pełnymi wirionami powodują powstanie humoralnej odpowiedzi immunologicznej swoistej względem typu HPV, którego antygen jest zawarty w szczepionce. Obecnie na rynku dostępne są dwa rodzaje szczepionek zawierających antygeny, których związek z rakiem szyjki jest najsilniejszy.

Szczepionka dwuwalentna pod nazwą Cervarix zawiera VLP HPV typu 16 i 18. Firma produkująca szczepionkę GlaxoSmithKline wytwarza antygeny w komórkach owadów z rzędu motyli *Trichoplusia ni*, wykorzystując bakulowirusy, które z racji swej specyfiki względem gospodarza są używane jako wektory przenoszące genom HPV do linii hodowlanej.

Cząstki wirusopodobne L1 w szczepionce czterowalentnej produkowanej przez firmę Merck Sharp & Dohme (MSD) i znanej w Polsce pod nazwą Silgard wytwarzane są przez rekombinowany szczep drożdży *Saccharomyces cerevisiae*. Zawiera ona oprócz VLP HPV 16 i 18 dodatkowe antygeny HPV typu 6 i 11. Chociaż te dwa ostatnie antygeny nie mają wysokiego potencjału onkogennego, to z racji przyczynowego związku z brodawkami płciowymi oraz z nawrotową brodawczakowatością dróg oddechowych, a także z tego względu na to, że w 10% są przyczyną zmian płaskonabłonkowych niskiego stopnia LSIL — CIN1 w obrębie szyjki macicy — ich obecność z punktu widzenia zarówno jakości życia osób, których dotyczą, jak i z przyczyn ekonomicznych związanych z leczeniem jest uzasadniona [6].

Produkty obu firm różnią się między sobą adjuwantami, czyli dodatkowymi związkami chemicznymi stosowanymi w celu przyspieszenia i zwiększenia dynamiki odpowiedzi immunologicznej [6]. Potencjalizacja procesu immunizacji wywołanej przez materiał wirusowy wchodzący w skład szczepionki odbywa się dwutorowo; poprzez jak najdłuższą prezentację antygenów wirusowych z jednej strony i poprzez

pojawienie się odczynu zapalnego w miejscu szczepienia, co ma znaczenie w kształtowaniu nieswoistej odpowiedzi immunologicznej z drugiej [16]. Obecnie odpowiednie kojarzenie antygenów z adjuwantami odgrywa zasadniczą rolę w uzyskaniu pożądanej odpowiedzi immunologicznej, która jest zależna od właściwego rozpoznania przez organizm podanych składników jako substancji obcych dla organizmu. W szczepionce czterowalentnej zastosowano zmodyfikowany adjuwant glinowy, w formie bezpostaciowego siarczynu wodorofosforanu glinu. Wpływa on na wzmożenie dynamiki prezentacji antygeny szczepionkowego i zwiększenie produkcji cytokin oraz dopełniacza, a tym samym wywołuje wcześniejszą, mocniejszą i trwalszą odpowiedź immunologiczną. Adjuwant ten generalnie jest uważany za bezpieczny, choć sporadycznie może powodować miejscowe reakcje nadwrażliwości [17, 18].

Szczepionka dwuwalentna jako adjuwant zawiera innowacyjny w tym zastosowaniu 3-O-deacylo4-monofosforylolipid (AS04). Dowiedziono, że związek ten w porównaniu z klasycznym adjuwantem glinowym silniej generuje odpowiedź immunologiczną [6, 19].

Pomimo różnic w składzie antygenowym i adjuwantowym szczepionek, a także w sposobie pozyskiwania antygenów, ich skuteczność prewencyjna w stosunku do raka szyjki macicy jest zbliżona. Natomiast, biorąc pod uwagę zmiany śród nabłonkowe niskiego stopnia CIN1, efektywność szczepionki czterowalentnej może być większa [6].

Obecność szczepionek na rynku jest uwarunkowana wieloletnimi badaniami mającymi na celu określenie skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania. Efektywność działania i tolerancję szczepionki czterowalentnej przeciwko ludzkim wirusom brodawczaka dowiedziono w badaniu FUTURE I i FUTURE II.

Randomizowane badanie FUTURE I przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, obejmujące 5455 kobiet w wieku 16–23 lat prowadzone w 16 krajach, polegało na domięśniowym podaniu połowie badanych (2723) 3 dawek szczepionki czterowalentnej, a drugiej połowie (2732) placebo. Po 3 latach obserwacji wykazano w grupie kobiet zaszczepionych:

- mniejsze ryzyko rozwoju zmian patologicznych okolicy odbytu, zewnętrznych narządów płciowych i pochwy związanych z HPV typu 6, 11, 16, 18, o czym decydowało głównie mniejsze ryzyko rozwoju kłykcin kończystych sromu;
- mniejsze ryzyko rozwoju związanych z zakażeniem HPV typu 6, 11, 16, 18, zmian patologicznych szyjki macicy CIN1-CIN3 oraz przedinwazyjnego gruczolowego raka szyjki macicy AIS (*adenocarcinoma in situ*).

Wyniki powyższe doprowadziły do wniosku, że podanie kobietom czterowalentnej szczepionki przeciwko HPV zawierającej wirusopodobne cząsteczki typów 6, 11, 16, i 18 zmniejszyło w 100% w ciągu 3 lat, w porównaniu z placebo, ryzyko wystąpienia ocenianych łącznie zmian nieprawidłowych okolicy odbytu, zewnętrznych narządów płciowych i pochwy oraz ocenianych łącznie zmian patologicznych szyjki macicy związanych z HPV [13].

Podobnie korzystnie przedstawia się analiza randomizowanego z podwójnie ślepą próbą badania FUTURE II, przeprowadzonego w 13 krajach, gdzie interwencją w postaci szczepienia rekombinowaną czterowalentną szczepionką objęto 6087 kobiet w wieku 15–26 lat. Otrzymane wyniki porównano z podobną pod względem ilościowym i demograficznym grupą kobiet, którym podano placebo. Celem badania była ocena częstości występowania zmian przedrakowych szyjki macicy CIN2 i CIN3 związanych z infekcją HPV 16 i 18. Po 3 latach obserwacji w grupie szczepionych nie zaobserwowano żadnego przypadku CIN2 lub CIN3 w porównaniu z 21 przypadkami w grupie kobiet, które otrzymały placebo [14].

Podobną skuteczność szczepionki czterowalentnej wykazał Muñoz i wsp. [19,20], udowadniając jej 100% efektywność w zapobieganiu rozwojowi CIN2 zależnego od przewlekłego zakażenia HPV 16 i 18. Również korzystnie (100%) rzecz się miała wobec ryzyka rozwoju gruczolowego raka szyjki macicy *in situ* u kobiet, które w momencie szczepienia nie zetknęły się z HPV 16 i 18.

Blisko 100% pierwotnych raków pochwy i trzecia część raków sromu powstających u kobiet w okresie okołomenopauzalnym rozwija się przy współistnieniu infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego. Czynnikiem ten ma znaczenie także w powstawaniu raka odbytu, penisa u mężczyzn, jamy ustnej, nosa i gardła. Szacuje się, że ponad 90% brodawek okolicy anogenitalnej powstaje w wyniku zakażenia HPV 6 i 11. Zjawisko to dotyczy głównie ludzi młodych, bez względu na płeć i stanowi duży problem terapeutyczny ze względu na nieskuteczne obecnie dostępne metody leczenia. Ponieważ są to ludzie w wieku prokreacyjnym, stąd kolejnym problemem jest ryzyko perinatalnej, okołoporodowej transmisji HPV. Najlepiej udokumentowane jest śródporodowe przeniesienie infekcji od rodzącej z objawami klinicznymi zakażenia szyjki macicy, sromu czy pochwy do układu oddechowego noworodka manifestujące się nawrotową brodawczakowatością krtani [16]. Na tym polu szczepionka spełniła swoją ochronną funkcję, gdyż udowodniono maksymalną jej efektywność w zapobieganiu rozwojowi zmian przednowotworowych sromu i pochwy typu VIN2, VIN3 (*vulvar intraepithelial neoplasia*) oraz brodawek płciowych sromu i pochwy związanych z HPV. Co więcej wielce zadowolające są wyniki testów klinicz-

nych stwierdzające dużą (38%) skuteczność krzyżową w zapobieganiu zmian typu CIN i AIS wywołanym przez inne, nie zawarte w szczepionce onkogenne typy wirusa (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) [16].

Podsumowując wyniki testów klinicznych, należy stwierdzić, że szczepionka czterowalentną Silgard (na świecie znana jako Gardasil) wykazuje 100-procentową skuteczność w zapobieganiu rozwojowi śródnaślankowej neoplazji szyjki macicy średniego i dużego stopnia (CIN2, 3), raka szyjki macicy, neoplazji sromu i pochwy związanej przyczynowo z HPV. Badania dowodzą bezdyskusyjnego bezpieczeństwa i oczekiwanej wystarczającej efektywności przeciwko wybranym typom HPV. Warto zauważyć, że w trakcie szczepień nie notowano istotnych powikłań związanych z niepożądanym działaniem preparatu, co ze względu na niebagatelną rolę bezpieczeństwa podczas stosowania szczepionki ma ogromne znaczenie.

Wyniki badań nad skutecznością dwuwalentnej szczepionki przedstawiają się nie mniej zachęcająco. W 2006 roku, po 4,5 roku obserwacji grupy kobiet zaszczepionych, wykazano 100-procentową skuteczność w zapobieganiu CIN związanych z HPV 16 i 18. Jednocześnie wykazano, że szczepionka jest skuteczna w profilaktyce incydentalnych (96,6%) i przewlekłych (100%) zakażeń HPV 16 i 18 [6]. Badanie to obejmowało jednak małą grupę, stąd rok później opublikowano wstępne wyniki efektywności klinicznej szczepionki dwuwalentnej Cervarix zawierającej wirusopodobne cząsteczki HPV 16 i 18. Projekt pod nazwą PATRICIA obejmujący 18 644 młode kobiety w wieku 15–25 lat, był prowadzony w 14 krajach. Interwencja polegała na podaniu połowie kobiet szczepionki Cervarix, a drugiej połowie szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A. Na podstawie analizy wyników badania można stwierdzić, że zaszczepienie szczepionką Cervarix młodych kobiet, które w chwili immunizacji nie były zakażone HPV zmniejszyło w ciągu 3 lat ryzyko rozwoju przedrakowych zmian CIN2 i CIN3 o przeciętnie 70% i 87%. O 69% zmniejszyła się liczba zabiegów usunięcia zmian patologicznych szyjki macicy [15]. Wyniki analizy w tej grupie odzwierciedlają efekty szczepienia nastoletnich dziewcząt i młodych kobiet przed inicjacją seksualną.

W 2009 roku na kongresie Międzynarodowego Towarzystwa Wirusa HPV w Malmoe zaprezentowano wyniki badania PATRICIA w zakresie odporności krzyżowej przeciwko innym niż 16 i 18 onkogenym typom HPV. Oceniono skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom CIN2 wywołanym przez HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 66, 68. Wykonano także analizę skuteczności szczepionki przeciwko kombinacjom różnych typów wirusa, takim jak: 31 i 45, 33/35/45/52/58 oraz 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59. Odporność krzyżowa wynosiła 100% (w stosunku do CIN2) dla HPV

31/45; 68,2% dla kolejnych 5 typów i 68,4 dla następnych 10. Dla wszystkich znanych onkogennych typów HPV odporność wynosiła 77,7% [21].

Prezentowane wyniki badań są wielce obiecujące. Udowadniają skuteczną ochronę przed rozwojem przewlekłego zakażenia typami onkogennych wirusów brodawczaka ludzkiego prowadzącego do śródnaślankowej neoplazji szyjki macicy. Nie popadając jednak w przesadny entuzjazm, należy zastanowić się nad kwestią utrzymania długoterminowej ochrony immunologicznej. Czy 3-krotna dawka szczepionki jest wystarczająca, czy konieczne będzie szczepienie przypominające za kilka lub kilkanaście lat.

Niezwykle istotnym jest też pytanie, czy w miejsce wyeliminowanych dzięki szczepieniom typów wirusa HPV nie pojawią się nowe, odpowiedzialne za rozwój raka szyjki macicy, które zajmą w ten sposób powstałą niszę ekologiczną.

Należy się także zastanowić, czy biorąc pod uwagę dostępność szczepionki na rynku, jej zastosowanie nie będzie powodować u młodych kobiet przekonania o bezpieczeństwie, a tym samym nie będzie stanowić zachęty do ryzykownych zachowań seksualnych powszechnie promowanych wśród rówieśników i w mediach. Profilaktyka raka szyjki macicy nie może ograniczać się wyłącznie do szczepienia. Znaczenie mają również zachowania seksualne. Obniżający się systematycznie wiek inicjacji seksualnej, duża liczba partnerów, brak krytycyzmu w ich doborze to zachowania seksualne uznawane za ryzykowne dla zdrowia. Zwiększają one nie tylko ryzyko zakażenia HPV, ale także — przed czym szczepienie nie chroni — innych chorób przenoszonych drogą płciową, oraz stanowią problem psychospołeczny w postaci nieplanowanych ciąż i negatywnych, wczesnych doświadczeń w zaspokajaniu potrzeb seksualnych [7, 8].

Wnioski

Chociaż obserwacja objętej profilaktycznym szczepieniem przeciw HPV populacji trwać będzie jeszcze wiele lat, to na podstawie analizy dotychczasowych wyników badań należy stwierdzić, że podanie szczepionki cztero- lub dwuwalentnej młodym kobietom, które nie rozpoczęły współżycia seksualnego jest bardzo skutecznym narzędziem profilaktyki raka szyjki macicy. Istotne wyniki w postaci zmniejszenia się liczby infekcji HPV, a także w postaci zmniejszenia się liczby zmian przednowotworowych spowodowanych onkogennymi typami wirusa jednoznacznie przemawiają za celowością szczepień. Działanie takie jest bezpieczne i stosunkowo tanie, biorąc pod uwagę koszty leczenia patologii szyjki macicy. Zmiany przedrakowe wymagają niekiedy diagnostyki i postępowania leczniczego, które naraża kobietę na pobyty w szpitalu, ból, powikłania w postaci krwawień czy trudności w zająci w ciąży lub

jej utrzymaniu. Bilans zysków jest nieporównywalny, gdy wziąć pod uwagę emocjonalne i fizyczne skutki zaawansowanego leczenia raka szyjki macicy.

W obecnej chwili główną przyczyną ograniczeń w zastosowaniu szczepień przeciw HPV jest bariera w postaci wysokiej ceny rynkowej pojedynczej dawki. Jednakże diagnostyka i leczenie przeciwnowotworowe zawierają w sobie obecnie jedne z najdroższych procedur medycznych. Analizując więc zyski takiej profilaktyki poparte badaniami klinicznymi, należy dążyć do włączenia szczepienia przeciw HPV do kalendarza obowiązkowych szczepień. Przy prawidłowej integracji szczepień profilaktycznych przeciwko brodawczakowi ludzkiemu z elementami profilaktyki wtórnej polegającej na pobieraniu wymazów cytologicznych, być może, będzie można kiedyś ograniczyć tą drugą. Wymaga to jednak oprócz nakładów finansowych, także szkolenia lekarzy ginekologów, lekarzy pierwszego kontaktu, pediatrów, którzy najczęściej stykają się z młodymi pacjentami i ich rodzicami. Niezbędna jest również szeroka akcja informacyjna promująca szczepienia prowadzona w poradniach, szkołach i mediach.

Aby wykluczyć wszelkie wątpliwości należy wdrażać dalsze badania zarówno nad samymi szczepionkami, jak i należy obserwować zaszczepioną populację. Tylko aktywne poszukiwanie sposobów rozwiązań problemów, zbliżyć nas może do uzyskania tych optymalnych powszechnie akceptowanych.

Piśmiennictwo

1. Parkin D. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int. J. Cancer* 2006; 118: 3030–3044.
2. Michalska M. Epidemiologia raka szyjki macicy. W: Spaczyński M., Kędzia W., Nowak-Markwitz E. (red.). *Rak szyjki macicy. Profilaktyka, diagnostyka i leczenie*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009; 1: 1–15.
3. Krajowy Rejestr Nowotworów. Centrum Onkologii — Instytut M. Skłodowskiej-Curie. Zakład Epidemiologii Nowotworów, <http://epid.coi.waw.pl/krm/> — 2010.
4. Bielska-Lasota M., Inghelmann R., van de Poll-Franse L. i wsp. Trends in cervical cancer survival in Europe, 1983- based 1994: A population study. *Gynecol. Oncol.* 2007; 105: 609–619.
5. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. Rekomendacje PTG dotyczące szczepienia przeciwko zakażeniom HPV. *Ginekologia Polska* 2007; 78: 108–190.
6. Sikorski M. Zakażenia HPV — współczesne poglądy i praktyka. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2008.
7. Genius S.J., Genius S.K. Managing the sexually transmitted disease pandemic: A time for reevaluation. *Am. J. Obst. Gynecol.* 2004; 191: 1103–1112.
8. Lew-Starowicz Z. Zaburzenia seksualne w praktyce ogólnolekarskiej. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań, 2004.
9. Bosch F.X., Lorincz A., Muñoz N. i wsp. The casual relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin. Pathol* 2002; 55: 244–265.
10. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. Rekomendacje PTG dotyczące diagnostyki, profilaktyki I wczesnego wykrywania raka szyjki macicy. *Ginekologia Polska* 2006; 77: 655–659.

11. Spaczyński M., Nowak-Markwitz E., Kędzia W. i wsp. Skринing raka szyjki macicy w Polsce i na świecie. W: Spaczyński M., Kędzia W., Nowak-Markwitz E. (red.). Rak szyjki macicy. Profilaktyka, diagnostyka i leczenie. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009; 6: 57–82.
12. Sikorski M., Wiktor H., Łopucka M. i wsp. Czy stać nas na „dobrowolne” badania przesiewowe? Przegląd Lekarski 1996; 53: 61–63.
13. Garland S.M., Hernandez-Avila M., Wheeler C.M. i wsp. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *The New England Journal of Medicine* 2007; 356: 1928–1943.
14. Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *The New England Journal of Medicine* 2007; 356: 1915–1927.
15. Paavonen J., Naud P., Salmerón J. i wsp. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *The Lancet* 2009; DOI:10.1016/S0140-6736(09)61248-4 (opublikowany w wersji elektronicznej).
16. Kędzia W. Szczepionka Silgard skierowana przeciwko zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego jako pierwotna prewencja raka szyjki macicy. W: Spaczyński M., Kędzia W., Nowak-Markwitz E. (red.). Rak szyjki macicy. Profilaktyka, diagnostyka i leczenie. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009; 13: 171–186.
17. Ulanowa M., Tarkowski A., Hahn-Zoric M., Hanson L.A. The Common vaccine adjuvant aluminum hydroxide up-regulates accessory properties of human monocytes via an interleukin4-dependent mechanism. *Infect. Immun.* 2001; 69: 1151–1159.
18. Gupta R.K., Siber G.R. Adjuvants for human vaccines — current status, problems and future prospects. *Vaccine* 1995; 13: 1263–1276.
19. Muñoz N. Bosh F.X., Castellsagué X. i wsp. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int. J. Cancer* 2004; 111: 278–285.
19. Muñoz N. Efficacy of the quadrivalent prophylactic HPV vaccine in the prevention of cervical cancer. *HPV Today* 2007; 12: 9–10.
21. Nowak-Markwitz E., Spaczyński M. Szczepionka dwuwalentna Cervarix GSK. W: Spaczyński M., Kędzia W., Nowak-Markwitz E. (red.). Rak szyjki macicy. Profilaktyka, diagnostyka i leczenie. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009; 14: 187–192.