



Szczepionka przeciwko HPV w prewencji śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy

Jessica A. Kahn, MD, MPH

Division of Adolescent Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati
Adres do korespondencji:
Dr J. Kahn, Division of Adolescent Medicine, MLC 4000, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 3333 Burnet Ave., Cincinnati, OH 45229, USA
e-mail: jessica.kahn@cchmc.org.

N Engl J Med
2009;361:271-8

Aktywna seksualnie 18-letnia kobieta zgłasza się do lekarza pierwszego kontaktu na coroczne badania kontrolne. Przedstawiając wywiad rodzinny informuje, że u jej matki niedawno rozpoznano stan przedrakowy szyjki macicy. Zmiany usunięto pętlą elektrochirurgiczną. Matka pacjentki doradziła córcę, aby „poszła na zastrzyk przeciwko rakowi szyjki macicy”. Czy opisana pacjentka jest kandydatką do szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego i jak skuteczne będzie to szczepienie w prewencji raka szyjki macicy?

Problem kliniczny

Do zakażenia narządów płciowych wirusem brodawczaka ludzkiego (human papillomavirus, HPV) na ogół dochodzi w wyniku kontaktów płciowych i jest ono niezwykle częste. W reprezentatywnym badaniu populacji kobiet w Stanach Zjednoczonych 25% osób w wieku 14-19 lat oraz 45% w wieku 20-24 lat było zakażonych HPV.¹ Ocenia się, że u ponad 80% kobiet i mężczyzn w Stanach Zjednoczonych w pewnym momencie życia dojdzie do zakażenia HPV.² Do zakażenia HPV dochodzi najczęściej w ciągu kilku miesięcy od pierwszego stosunku płciowego: w badaniu studentek, które niedawno odbyły pierwszy stosunek płciowy i miały jednego partnera, u ponad 30% doszło do zakażenia HPV w ciągu roku.³ Choć zakażenie HPV najczęściej jest bezobjawowe, w podgrupie zakażonych kobiet i mężczyzn dojdzie do wystąpienia kłykcin kończystych lub nowotworów narządów płciowych, lub innych związanych z HPV nowotworów. Konsekwencją kliniczną o największym wpływie na zdrowie publiczne jest rak szyjki macicy. Jest on drugim co do częstości występowania nowotworem u kobiet na świecie. Każdego roku rozpoznawany jest u około 490 000 kobiet i prowadzi do 270 000 zgonów.⁴

W Stanach Zjednoczonych wprowadzenie programów badań przesiewowych za pomocą badania cytologicznego (Papanicolaou) doprowadziło do obniżenia częstości występowania raka szyjki macicy, ponieważ ten test pozwala na wykrycie stanów przedrakowych, które można leczyć, zanim dojdzie do ich progresji do nowotworu. Mimo tych badań w 2008 r. u około 11 000 kobiet rozpoznano raka szyjki macicy, a 3900 zmarło.⁵

Szacuje się, że bezpośrednie koszty medyczne zapobiegania i leczenia związanych z HPV kłykcin kończystych i chorób szyjki macicy w Stanach Zjednoczonych wynoszą rocznie 4 miliardy dolarów.⁶ Spadek produktywności związany ze zgonami z powodu raka szyjki macicy szacuje się na 1,3 miliarda dolarów rocznie.⁷

Cechy patofizjologiczne i wpływ leczenia

HPV są wirusami z dwuniciowym DNA, które zakażają powierzchnię skóry lub błony śluzowej. Genom tych wirusów koduje dwa białka kapsydu (L1 i L2) i co najmniej sześć białek wczesnych (E1, E2 i E4-E7) umożliwiających replikację wirusowego DNA i składanie cząstek wirusowych.⁸ Na podstawie materiału pobranego ze zmian klinicznych sklonowano ponad 170 genotypów HPV. Ich klasyfikację oparto na genetycznym podobieństwie sekwencji DNA kodującej białko kapsydowe L1.^{9,10}

Błonę śluzową dróg płciowych może zakażać około 30-40 genotypów HPV, które podzielono na kategorie niskiego lub wysokiego ryzyka, w zależności od klinicznych konsekwencji zakaże-



nia. Genotypy niskiego ryzyka na ogół wiążą się z łagodnymi kłykcinami kończystymi, a genotypy wysokiego ryzyka z nowotworami narządów płciowych i odbytu. Dwa genotypy HPV niskiego ryzyka (HPV-6 i HPV-11) odpowiadają za 90% kłykcin kończystych oraz nawrotową brodawczakowatość dróg oddechowych.¹¹ Zakażenie typami HPV wysokiego ryzyka odpowiada praktycznie za rozwój 100% raków szyjki macicy, 90% raków odbytu, 50% raków sromu, pochwy i prącia oraz 12% raków jamy ustnej i przełyku.¹²⁻¹⁴ Łącznie HPV-16 i HPV-18 odpowiadają za około 70% raków szyjki macicy, podczas gdy typy 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 i 35 odpowiadają za blisko 95% tych nowotworów.^{15,16} HPV-16 i HPV-18 odpowiadają za występowanie około 50% zmian prekursorowych raka szyjki macicy.¹⁷

Cykl rozwojowy HPV przebiega wyłącznie w różnicujących keratynocytach (rycina). W większości przypadków do zakażenia dochodzi bez transformacji nowotworowej. W takiej sytuacji DNA wirusa występuje osobno, poza genomem gospodarza, w postaci episomu. W podgrupie, w której zakażenie HPV prowadzi do transformacji nowotworowej, DNA wirusa najczęściej zostaje wbudowane do genomu gospodarza podczas progresji raka. Proces nowotworzenia wiąże się z ekspresją białek E6 i E7, które inaktywują odpowiednio supresor nowotworu p53 i białko retinoblastoma (pRb).¹⁹

Progresji zakażenia HPV do raka szyjki macicy towarzyszy sekwencja zmian histologicznych. Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) jest zaburzeniem histologicznym wielowarstwowego nabłonka płaskiego szyjki macicy, związanym z zakażeniem HPV i uznawanym za możliwy prekursor raka szyjki macicy.^{20,21} CIN obejmuje trzy stopnie. W CIN stopnia 1 (CIN 1) występuje dysplazja łagodnego stopnia, z nieprawidłowymi komórkami występującymi w najniższej warstwie komórek płaskonabłonkowych szyjki macicy. W stopniu CIN 2 dysplazja jest stopnia umiarkowanego, z nieprawidłowymi komórkami występującymi w niższych dwóch trzecich warstw nabłonka, w CIN 3 dysplazja ma charakter ciężki, a nieprawidłowe komórki występują we wszystkich lub niemal wszystkich warstwach nabłonka szyjki macicy. Historia naturalna wirusów HPV wskazuje, że 70-90% zaburzeń CIN 1 ustępuje samoistnie. Wskaźnik zmian zaliczanych do kategorii CIN 2 i CIN 3, utrzymujących się lub ulegających progresji do nowotworu, wynosi odpowiednio 57 i 70%.²⁰

Opracowano dwie szczepionki zapobiegające pierwotnemu zakażeniu HPV. Produkcja białka HPV L1, stanowiącego antygen obecny w obu szczepionkach, oparta jest na rekombinacji. Białka łączą się w cząstki zbliżone do żywych cząsteczek wirusa, identycznych z wirionami HPV pod względem morfologicznym, ale pozbawionych wirusowego rdzenia DNA. Zatem szczepionki zawierające wirusopodobne cząstki indukują powstawanie prze-

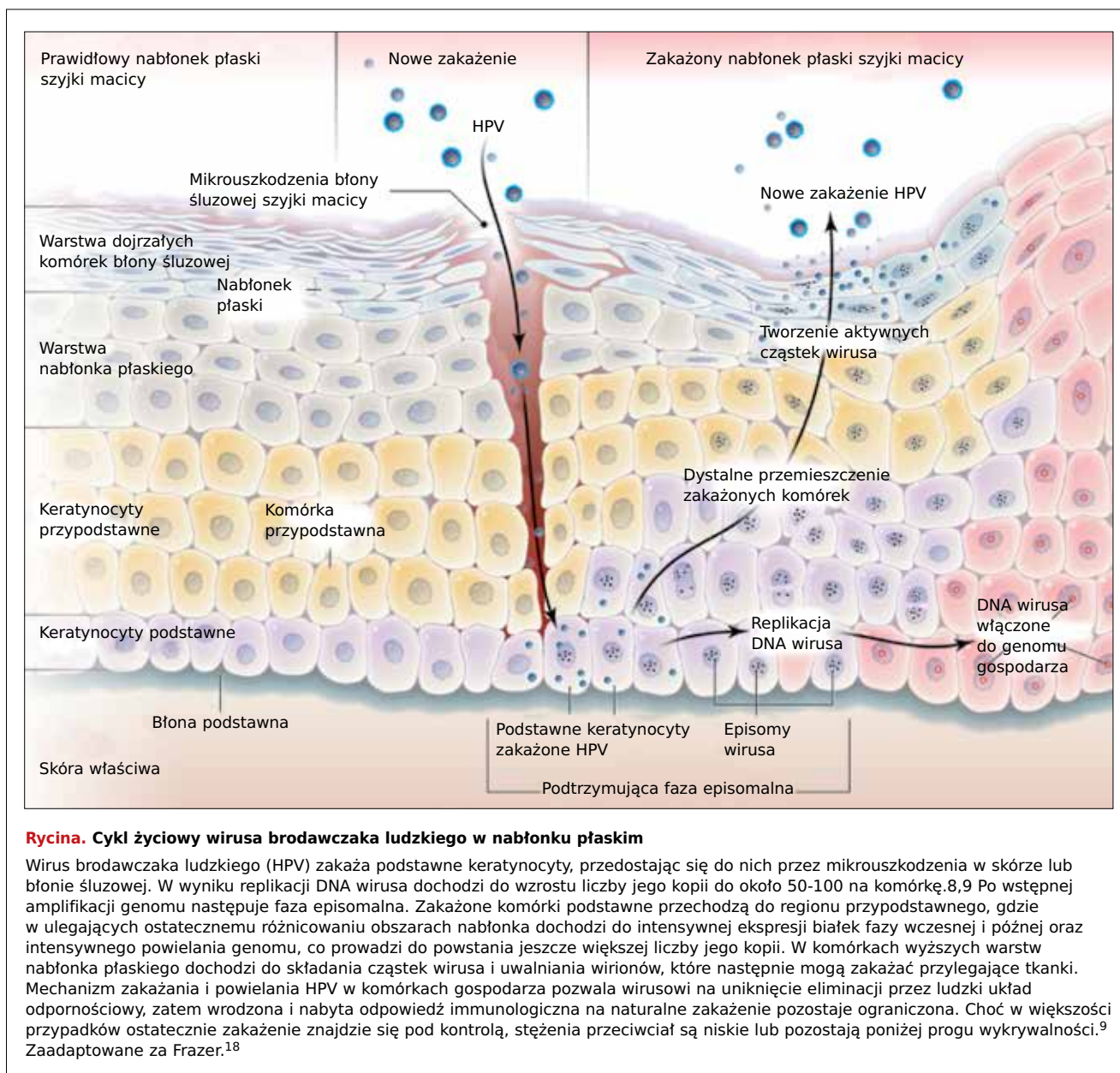
ciwiał neutralizujących wirusy, bez ryzyka zakażenia czy rozwinienia raka. Gardasil (inna nazwa rynkowa Silgard), jest czterowalentną szczepionką opracowaną przez firmę Merck. Zawiera antygeny przypominające cząstki wirusów HPV typu 6, 11, 16 i 18. Cervarix, szczepionka dwuwalentna, produkowana przez GlaxoSmith-Kline, zawiera wirusopodobne antygeny odpowiadające HPV-16 i HPV-18. Żadna z tych szczepionek nie zawiera timerozalu czy antybiotyków. W przeciwieństwie do naturalnych zakażeń szczepienie jest wysoce immunogenne, aktywując zarówno odpowiedź humoralną, jak i komórkową. Szczepienie prowadzi do powstania wysokich stężeń przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko L1. Uważa się, że może ono stanowić ochronę przed zakażeniem HPV na drodze neutralizacji wirusa za pośrednictwem obecnych w surowicy IgG, przechodzących z naczyń włosowatych do błony śluzowej narządów płciowych.⁹

Dowody kliniczne

Szczepionkę cztero- lub dwuwalentną oceniono w wielu międzynarodowych, randomizowanych badaniach klinicznych, obejmujących łącznie około 50 000 młodych kobiet. Wskaźniki serokonwersji wśród uczestniczek badań klinicznych wynosiły 97,5% i więcej dla obu szczepionek.²²⁻²⁵ Prowokacja antygenem pięć lat po podaniu szczepionki czterowalentnej doprowadziła do silnej odpowiedzi pamięciowej układu odpornościowego.²⁶ W przedłużonym badaniu nad szczepionką dwuwalentną po 42 miesiącach skuteczność prewencji przeciwko przypadkowym zakażeniom HPV-16 lub HPV-18 wyniosła 94,4% wśród kobiet, które otrzymały wszystkie, przewidziane protokołem badania, trzy dawki.²⁷

Kliniczna skuteczność wyrażana częstością występowania inwazyjnej postaci raka szyjki macicy i wskaźnikiem zgonów z jego powodu, nie stanowiła końcowego punktu żadnego z badań nad tymi szczepionkami. Chociaż zapobieganie takim konsekwencjom zakażenia jest oczywiście ostatecznym celem szczepienia przeciwko HPV, dochodzi do nich na tyle rzadko, że do ich oszacowania konieczne byłoby przeprowadzenie bardzo dużego, trwającego wiele lat badania. Takie badania trwają.²⁸ Co więcej, oczekuje się, że leczenie zmian przedrakowych doprowadzi do dalszego obniżenia częstości występowania tego nowotworu, ponieważ niepodjęcie postępowania hamującego rozwój do zaawansowanej choroby u uczestniczki badania, u której wystąpi zmiana prekursorowa, byłoby nieetyczne. Zatem główne badania kliniczne jako końcowe punkty wyrażające skuteczność przyjęły prewencję CIN 2, CIN 3 i gruczolakoraka *in situ*.

Badania kliniczne oceniające obie szczepionki wykazały ponad 90% skuteczność w zapobieganiu CIN 2, CIN 3 oraz gruczolakorakom *in situ* wywołanym przez



HPV-16 lub HPV-18 u kobiet wcześniej niezakażonych tymi typami HPV, przestrzegających protokołu badań.^{22-25,27,29-31} Szczepienie nie chroni kobiet już zakażonych HPV-16 lub HPV-18 w chwili szczepienia.^{23,29} Co więcej, choć obecne szczepionki mogą oferować pewną ochronę przed innymi genotypami HPV związanymi z wysokim ryzykiem,²⁷ takie działanie prawdopodobnie jest ograniczone.³² W jednym z badań oceniających skuteczność szczepionki czterowalentnej w zapobieganiu zmianom wysokiego stopnia w szyjce macicy u uczestniczek badania, które mogły być wcześniej zakażone i nie otrzymały wszystkich zalecanych w protokole dawek szczepionki, wyniosła 44% pod względem zmian wywo-

łanych HPV-16 lub HPV-18 i jedynie 17% pod względem zmian wywołanych przez inne typy HPV.²⁹

Zastosowanie kliniczne

Food and Drug Administration wydała zgodę na stosowanie czterowalentnej szczepionki HPV w czerwcu 2006 r., a we wrześniu 2008 r. rozszerzono wskazania do jej stosowania. Obecnie zaleca się podawanie tej szczepionki dziewczętom i kobietom w wieku 9-26 lat w celu zapobiegania rakom szyjki macicy, sromu i pochwy wywołanym zakażeniem HPV-16 lub HPV-18, kłykcinom kończystym wywołanym HPV-6 lub HPV-11 oraz



zmianom wywołanym przez wirusy HPV typu 6, 11, 16 lub 18 (CIN 1, CIN 2, CIN 3, gruczolakorakom szyjki macicy *in situ* oraz śródnabłonkowym neoplazjom sromu lub pochwy stopnia 2 i 3).³³ Szczepionka dwuwalentna nie została jeszcze dopuszczona do użytku w Stanach Zjednoczonych.

W warunkach idealnych po raz pierwszy młode kobiety należałoby zaszczepić przed pierwszym stosunkiem płciowym, ponieważ do zakażenia HPV najczęściej dochodzi w pierwszych miesiącach po inicjacji. Szczyt liczby zakażeń występuje kilka lat później. W Stanach Zjednoczonych 6,2% nastolatków pierwszy stosunek płciowy ma za sobą w wieku lat 13, a mediana wieku, w którym dochodzi do pierwszego stosunku, mieści się między 16 a 17 rokiem życia.³⁴

Szczepionki nie należy stosować u kobiet z nadwrażliwością na drożdże lub inne składniki szczepionki w wywiadzie. Szczepienie należy odroczyć u kobiet umiarkowanie lub ciężko chorych. Kobiety z zaburzeniami układu odpornościowego mogą być szczepione szczepionką czterowalentną. Chociaż bezpieczeństwo i immunogenność szczepienia HPV w tej populacji nie są dobrze poznane, szczepionka nie prowadzi do zakażenia i w tej grupie chorych może być szczególnie korzystna, ponieważ ryzyko związanych z HPV nowotworów jest w niej podwyższone.³⁵

Szczepienia nie zaleca się u kobiet w ciąży, ale żadnej z przedstawianych szczepionek nie wiąże się z przypadkami zdarzeń niepożądanych u ciężarnych czy u płodów. Jeśli przypadkowo dojdzie do podania szczepionki kobiecie w ciąży, podanie kolejnych dawek z zalecanej serii należy opóźnić do czasu zakończenia ciąży.³⁵ (Producent szczepionki czterowalentnej zaleca, aby pacjentki i lekarze zgłaszali przypadki szczepienia kobiet w ciąży do rejestru bezpieczeństwa prowadzonego przez producenta pod numerem telefonu 800-986-8999).

Mimo że szczepionki HPV nie są skuteczne w zapobieganiu chorobom szyjki macicy u młodych kobiet już zakażonych typem HPV ujętym w szczepionce, nie zaleca się prowadzenia badań pod kątem zakażenia HPV przed szczepieniem przede wszystkim dlatego, że większość zakażonych przed szczepieniem rzadko zakażona jest oboma typami tj., HPV-16 i HPV-18.³⁶ Kobiety z kłykcinami kończystymi narządów płciowych lub nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego można szczepić, ponieważ prawdopodobieństwo zakażenia wszystkimi ujętymi w szczepionce typami HPV jest niewielkie. W takiej sytuacji lekarz powinien jednak poinformować pacjentkę, że szczepienie nie będzie chroniło przed konsekwencjami już występującego zakażenia danym typem HPV.

Innymi opcjami pierwotnego zapobiegania zakażeniom HPV jest abstynencja seksualna do momentu zawarcia związku małżeńskiego oraz korzystanie z pre-

zerwatyw. Potencjalne korzyści abstynencji ogranicza fakt, że niewiele młodych ludzi decyduje się na wstrzymanie się z podjęciem aktywności płciowej do czasu osiągnięcia wieku dwudziestu kilku lat (średni wiek, w którym kobiety w Stanach Zjednoczonych wychodzą za mąż) oraz że młode kobiety decydujące się na niepodejmowanie współżycia do momentu wyjścia za mąż nadal mogą zostać zakażone w wyniku przemocy seksualnej lub przez zakażonego partnera. Częściowe zabezpieczenie przed zakażeniem HPV stanowi właściwe, konsekwentne stosowanie prezerwatyw.³⁷ Do opcji prewencji wtórnej raka szyjki macicy należą badania cytologiczne i w kierunku obecności DNA HPV.³⁸

Dawka obu szczepionek HPV wynosi 0,5 ml. Obie podawane są domięśniowo. Szczepionkę czterowalentną podaje się w 0, 2 i 6 miesiącu, szczepionkę dwuwalentną w 0, 1 i 6 miesiącu.³⁹ Szczepionkę czterowalentną należy podać ponownie, jeśli doszło do jej podania w krótszym niż zalecany odstępie, lub nie podano pełnej dawki. Jeśli dojdzie do dłuższej przerwy w podawaniu szczepionki nie jest konieczne ponowne rozpoczęcie serii wstrzyknięć. Choć dane na temat podawania szczepionki przeciwko HPV wspólnie z innymi szczepionkami są ograniczone, specjaliści konkludują, że czterowalentna szczepionka HPV może być podana w trakcie tej samej wizyty, w czasie której dana osoba otrzymuje inne zalecane szczepienia, takie jak przeciwko błonicy, tężcowi i meningokokom.^{35,41} Ponieważ u młodych dorosłych po szczepieniu może dojść do omdlenia w wyniku odruchu z nerwu błędnego, pacjent powinien pozostać pod obserwacją lekarza przez 15 minut, w pozycji siedzącej lub leżącej.

U kobiet, które poddały się szczepieniom, nadal kładzie się silny nacisk na badania przesiewowe pod kątem raka szyjki macicy, ponieważ mogły być wcześniej zakażone HPV. Ponadto, około 30% tych raków rozwija się w wyniku zakażenia typami HPV nieuwjętymi w szczepionkach. Obecnie zaleca się podjęcie badań przesiewowych trzy lata po pierwszym stosunku, ale nie później niż w wieku 21 lat. Badania należy powtarzać przynajmniej co trzy lata.⁴² Powszechne zastosowanie szczepionek HPV może doprowadzić do zmian zaleceń dotyczących badań przesiewowych, nie jest jednak jasne, jakie zmiany, jeśli w ogóle, będą zalecane (patrz rozdział „Kwestie nierozstrzygnięte”).

Cena rynkowa szczepionki czterowalentnej wynosi w Stanach Zjednoczonych 125 dolarów za dawkę lub 375 dolarów za całą serię.^{43,44} Ceny nie obejmują kosztów związanych z podaniem szczepionki, które mogą być różne. Niektóre plany ubezpieczeń zdrowotnych pokrywają podanie szczepionki, w niektórych stanach przyjęto przepisy pozwalające na finansowanie szczepień z funduszy stanowych.^{43,44}

Działania niepożądane

W badaniach klinicznych poświęconych szczepionce czterowalentnej u osób zaszczepionych obserwowano łagodne działania niepożądane częściej niż w grupie placebo. Obejmowały one ból, zaczerwienienie i opuchnięcie w miejscu szczepienia oraz ból głowy, zmęczenie i ból mięśni. Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w grupach otrzymujących placebo lub jedną z badanych szczepionek była podobna.^{24,29,45}

Już po dopuszczeniu przez FDA bezpieczeństwa stosowania szczepionek HPV jest stale monitorowane przez Centers for Disease Control and Prevention, za pośrednictwem Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) i Vaccine Safety Datalink. Do 31 grudnia 2008 r. w Stanach Zjednoczonych podano ponad 23 miliony dawek czterowalentnej szczepionki przeciwko HPV. Do VAERS zgłoszono 11 916 zdarzeń niepożądanych po szczepieniu przeciwko HPV.⁴⁶ Wśród nich 94% uznano za nieistotne. Do tej grupy zalicza się zawroty głowy, omdlenia, mdłości, ból w miejscu podania szczepionki, ból głowy, gorączkę i wysypkę, natomiast 6% uznano za poważne, w tym zespół Guillaina-Barrégo, zakrzepicę żylną i zgon. CDC i FDA uważają, że zdarzenia te nie były związane ze szczepieniem.⁴⁶

Klinicznie istotne zdarzenia niepożądane powinny być zgłaszane przez pacjentki lub lekarzy do VAERS, co umożliwi ich dokładne zbadanie. Formularze zgłoszeniowe VAERS dostępne są na stronie www.vaers.hhs.gov.

Kwestie nierozstrzygnięte

Nie wszystkie obszary dotyczące stosowania szczepionek HPV zostały dokładnie poznane. Po pierwsze, nie znamy czasu utrzymywania się immunogenności i skuteczności klinicznej. Zagadnienia te mają wyjaśnić trwające obecnie długotrwałe badania kohortowe obejmujące szczepione kobiety. Te badania pozwolą też na ustalenie, kiedy powinna być podana dodatkowa dawka szczepionki, służąca wzmocnieniu odpowiedzi odpornościowej wywołanej pierwszą serią.²⁸ Po drugie, nie określono dokładnie skuteczności szczepionek u mężczyzn. Odpowiedź immunologiczna chłopców na szczepionkę czterowalentną jest zbliżona do odpowiedzi występującej u dziewczynek,^{22,25} a wstępne dane wskazują, że czterowalentna szczepionka skutecznie zapobiega zakażeniu HPV i związanym z nim chorobom wśród niezakażonych przed szczepieniem młodych mężczyzn.⁴⁷ Niektóre modele wskazują, że jeśli szczepienia obejmą wysoki odsetek kobiet, szczepienie mężczyzn może się okazać nieopłacalne i nie prowadzić do istotnej dodatkowej redukcji częstości występowania raka szyjki macicy.^{48,49}

Po trzecie, prawdziwe skutki szczepienia przeciwko HPV wyrażone częstością występowania raka szyjki ma-

cicy i innych związanych z zakażeniem HPV nowotworów nie są znane, ponieważ końcowymi punktami badań klinicznych była częstość występowania CIN 2, CIN 3 i gruczolakoraków *in situ*. Trwają badania, w których wykorzystuje się populacyjne rejestry raków szyjki macicy, oceniające wpływ szczepień na częstość występowania raka szyjki macicy i związaną z nim śmiertelność.²⁸ Po czwarte, nie określono dotychczas korzyści zdrowotnych szczepienia kobiet powyżej 26 r.ż. Badania kliniczne wskazują, że te szczepionki są immunogenne i mogą być skuteczne także u starszych kobiet.^{50,51} Oczekuje się, że wpływ szczepienia starszych kobiet na zdrowie publiczne oraz jego skuteczność w odniesieniu do kosztów mogą być niższe niż w przypadku szczepienia młodszych kobiet. Po piąte, niewiele wiadomo na temat bezpieczeństwa i skuteczności tych szczepionek u osób z zaburzeniami odporności, choć dane takie byłyby niezwykle ważne, biorąc pod uwagę zwiększone w takich przypadkach ryzyko wystąpienia nowotworów związanych z zakażeniem HPV u kobiet i mężczyzn.⁵²

Po szóste, nie jest jasne, jak w dobie coraz powszechniejszych szczepień zostaną zmienione zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy. Powszechne szczepienia przeciwko HPV mogą zmniejszyć kliniczną użyteczność badania cytologicznego i kolposkopii przez rzadsze występowanie zmian wysokiego stopnia.^{53,54} Dodanie szczepienia przeciwko HPV do istniejących programów cytologicznych badań przesiewowych, bez obniżenia częstości wykonywania takich badań, będzie kosztowne. Zatem zalecenia dotyczące badań przesiewowych pod kątem raka szyjki macicy prawdopodobnie się zmienią: mogą być podejmowane później (np. w 25 r.ż.), mogą zostać wydłużone odstępy między kolejnymi badaniami.⁵⁵ Wreszcie szczepienia przeciwko HPV mogą prowadzić do podejmowania bardziej ryzykownych zachowań seksualnych lub nieprzestrzegania zaleceń co do badań cytologicznych,⁵⁶ choć nie dysponujemy dowodami na poparcie tych obaw.

Wytyczne

Advisory Committee for Immunization Practices zaleca rutynowe szczepienia dziewczynek w wieku 11-12 r.ż. oraz dziewcząt i kobiet w wieku 13-26 lat.³⁵ Szczepionkę można podawać dziewczynkom już w 9 r.ż. Takie organizacje, jak American College of Obstetricians and Gynecologists, American Academy of Pediatrics i Society for Adolescent Medicine wydały podobne wytyczne.^{41,57} Wytyczne American Cancer Society różnią się pod względem szczepień u starszych dziewcząt, rekomendując je dla grupy 13-18-latek. W tych wytycznych zwraca się uwagę na brak wystarczających danych uzasadniających szczepienie kobiet w wieku 19-26 lat. Decyzja o szczepie-



niu w tej grupie wiekowej powinna być uzależniona od rozmowy lekarza z pacjentką.⁵⁸

W krajach innych niż Stany Zjednoczone, w których narodowe programy zalecają szczepienia HPV, na ogół te wskazania są podobne do obowiązujących w Stanach Zjednoczonych.⁵⁹ Światowa Organizacja Zdrowia niedawno wydała oświadczenie, że „rutynowe szczepienia przeciwko HPV powinny być włączone do narodowych programów szczepień, biorąc pod uwagę następujące aspekty: zapobieganie rakowi szyjki macicy i innym związanym z zakażeniem HPV nowotworom stanowi priorytet publicznej służby zdrowia, produkcja szczepionki jest możliwa, odpowiednie finansowanie jest zapewnione oraz brana jest pod uwagę skuteczność w połączeniu z kosztami strategii szczepień w danym kraju lub regionie.” Zaleca się też, aby szczepienia przeciwko HPV stanowiły element skoordynowanej strategii służącej zapobieganiu rakowi szyjki macicy, obejmującej też edukację i badania przesiewowe.⁶⁰

Zalecenia

Młoda kobieta opisana na wstępie ma 18 lat, jest zatem odpowiednią kandydatką do szczepienia przeciwko HPV. Zalecam, aby szczepionkę przeciwko HPV podawano powszechnie wszystkim młodym kobietom w tym wieku, bez względu na ich aktywność seksualną, chyba że występują przeciwwskazania do szczepienia. W celu uniknięcia szczepienia w trakcie ciąży oceniłabym ryzyko zajścia w ciążę i zaleciłabym wykonanie testu ciążowego, jeśli byłby wskazany, u młodych kobiet aktywnych seksualnie. Wy tłumaczyłabym też takiej pacjentce, że choć może już była narażona na kontakt z wirusem, prawdopodobieństwo zakażenia oboma typami HPV związanymi z występowaniem raka szyjki macicy, objętymi szczepionką czterowalentną, jest niewielkie, zatem szczepienie zapewni jej przynajmniej częściową ochronę. Wreszcie skorzystałabym z okazji, aby podkreślić wagę przestrzegania zasad uprawiania bezpiecznego seksu, co pozwoli zapobiec zakażeniom przenoszonym drogą płciową oraz konieczność przestrzegania terminów badań cytologicznych, ponieważ dostępne obecnie szczepionki nie chronią przed wszystkimi typami HPV wysokiego ryzyka, a czas utrzymywania się ich skuteczności pozostaje nieznany.⁶¹

Dr Kahn współprowadzi badanie kliniczne poświęcone szczepieniom HPV finansowane przez National Institutes of Health. Firma Merck dostarcza testy oceny immunogenności oraz szczepionkę, firma nie płaci żadnych honorariów i nie dostarcza funduszy na prowadzenie tego badania. Nie zgłoszono żadnych innych konfliktów interesów w związku z niniejszym artykułem. Dziękuję Susan-
ne Wells, Ph. D. za pomocne uwagi.

From the New England Journal of Medicine 2009; 361: 271-8. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo

1. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007;297:813-9.
2. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102:3-8.
3. Winer RL, Feng Q, Hughes JP, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis* 2008;197:279-82.
4. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer. HPV and cervical cancer in the world:2007 report. *Vaccine* 2007;25:Suppl 3:C1-C230.
5. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, et al., eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. Bethesda, MD:National Cancer Institute. (Accessed June 22, 2009, at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006.)
6. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Assessing the annual economic burden of preventing and treating anogenital human papillomavirus-related disease in the US:analytic framework and review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2005;23:1107-22.
7. Insinga RP. Annual productivity costs due to cervical cancer mortality in the United States. *Womens Health Issues* 2006;16:236-42.
8. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1:HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24:Suppl 3:S3/S10.
9. Stanley M. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. *Gynecol Oncol* 2008;109:Suppl:S15-S21.
10. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer:from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2:342-50.
11. Bergler WF, Götte K. Current advances in the basic research and clinical management of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:263-9.
12. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
13. Parkin DM, Bray F. Chapter 2:The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24:Suppl 3:S3/S10.
14. Insinga RP, Liaw KL, Johnson LG, Madeleine MM. A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:1611-22.
15. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
16. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide:a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63-73.
17. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions:a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121:621-32.
18. Frazer IH. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nat Rev Immunol* 2004;4:46-54.
19. Boulet G, Horvath C, Vanden Broeck D, Sahebali S, Bogers J. Human papillomavirus:E6 and E7 oncogenes. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:2006-11.
20. Wheeler CM. Natural history of human papillomavirus infections, cytologic and histologic abnormalities, and cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008;35:519-36.
21. Stoler MH. The virology of cervical neoplasia:an HPV-associated malignancy. *Cancer J* 2003;9:360-7.
22. Block SL, Nolan T, Sattler C, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006;118:2135-45.
23. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43.
24. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women:an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161-70. [Erratum, *Lancet* 2007;370:1414.]
25. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent humanpapillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents:a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:201-9.

26. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25:4931-9.
27. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.
28. Lehtinen M, Herrero R, Mayaud P, et al. Chapter 28: Studies to assess the long-term efficacy and effectiveness of HPV vaccination in developed and developing countries. *Vaccine* 2006;24:Suppl 3:S3/233-S241. T
29. the FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356:1915-27.
30. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1693-702.
31. Harper D, Gall S, Naud P, et al. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV-16/18 related cervical neoplasia: long-term follow up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix. Presented at the 39th annual meeting of the Society of Gynecologic Oncologists, Tampa, FL, March 9-12, 2008. abstract.
32. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009; 199:926-35.
33. Product approval information: human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) vaccine, recombinant. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, 2008. (Accessed June 22, 2009, at <http://www.fda.gov/cber/products/gardasil.htm>.)
34. Eaton DK, Kann L, Kinchen S, et al. Youth risk behavior surveillance—United States, 2005. *MMWR Surveill Summ* 2006;55:1-108.
35. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007;56 (RR-2):1-24.
36. Wright TC Jr, Huh WK, Monk BJ, Smith JS, Ault K, Herzog TJ. Age considerations when vaccinating against HPV. *Gynecol Oncol* 2008;109:Suppl:S40-S47.
37. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006;354:2645-54.
38. Saslow D, Runowicz C, Solomon D, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52:342-62.
39. 2009 Child and adolescent immunization schedules. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. (Accessed June 22, 2009, at <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/child-schedule.htm>.)
40. Wheeler CM, Bautista OM, Tomassini JE, Nelson M, Sattler CA, Barr E. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. *Vaccine* 2008;26:686-96.
41. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of human papillomavirus infection: provisional recommendations for immunization of girls and women with quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Pediatrics* 2007;120:666-8.
42. Summary tables of cervical cancer screening guidelines and recommendations for new technologies. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. (Accessed June 22, 2009, at <http://www.cdc.gov/std/hpv/ScreeningTables.pdf>.)
43. HPV vaccine information for young women. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. (Accessed June 22, 2009, at <http://www.cdc.gov/std/hpv/STDFact-HPV-vaccine-young-women.htm>.)
44. HPV vaccine: implementation and financing policy in the U.S. Washington, DC: Henry J. Kaiser Family Foundation, 2008. (Accessed June 22, 2009, at http://www.kff.org/womenshealth/upload/7602_02.pdf.)
45. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-8.
46. Reports of health concerns following HPV vaccination. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. (Accessed June 22, 2009, at <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaers/gardasil.htm>.)
47. Giuliano AR, Palefsky JM. The efficacy of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine in reducing the incidence of HPV infection and HPV-related genital disease in young men. Presented at the EUROGIN [European Research Organization on Genital Infection] International Multidisciplinary Conference, Nice, France, November 12-15, 2008. abstract.
48. Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *Br J Cancer* 2007;97:1322-8.
49. Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehtinen M, Garnett GP. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modeling analyses. *PLoS Med* 2006;3(5):e138.
50. Schwarz TF, Dubin GO. An AS04-containing human papillomavirus (HPV) 16/18 vaccine for prevention of cervical cancer is immunogenic and well-tolerated in women 15-55 years old. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24:1008. abstract.
51. Luna J, Saah AJ, Hood S, Bautista OM, Barr E. Safety, efficacy, and immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine (Gardasil) in women aged 24-45. Presented at the 24th International Papillomavirus Conference, Beijing, November 3-9 2007. abstract.
52. Palefsky JM, Gillison ML, Strickler HD. Chapter 16: HPV vaccines in immunocompromised women and men. *Vaccine* 2006;24:Suppl 3:S3/140-S3/146.
53. Myers E, Huh WK, Wright JD, Smith JS. The current and future role of screening in the era of HPV vaccination. *Gynecol Oncol* 2008;109:2 Suppl:S31-S39.
54. Kiviat NB, Hawes SE, Feng Q. Screening for cervical cancer in the era of the HPV vaccine — the urgent need for both new screening guidelines and new biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:290-1.
55. Heideman DA, Snijders PJ, Berkhof J, Verheijen RH, Helmerhorst TJ, Meijer CJ. Vaccination against HPV: indications for women and the impact on the cervical screening programme. *BJOG* 2008;115:938-46.
56. Brewer NT, Cuite CL, Herrington JE, Weinstein ND. Risk compensation and vaccination: can getting vaccinated cause people to engage in risky behaviors? *Ann Behav Med* 2007;34:95-9.
57. Friedman LS, Kahn J, Middleman AB, Rosenthal SL, Zimet GD. Human papillomavirus (HPV) vaccine: a position statement of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2006;39:620.
58. Saslow D, Castle PE, Cox JT, et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007;57:7-28.
59. Koulova A, Tsui J, Irwin K, Van Damme P, Biellik R, Aguado MT. Country recommendations on the inclusion of HPV vaccines in national immunization programmes among high-income countries, June 2006–January 2008. *Vaccine* 2008;26:6529-41.
60. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:118-31.
61. Kollar LM, Kahn JA. Education about human papillomavirus and human papillomavirus vaccines in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:479-83.



KOMENTARZ

**Prof. dr hab. n. med.****Sławomir Majewski**

Klinika Dermatologii i Wenerologii,
Centrum Diagnostyki i Leczenia
Chorób Przenoszonych Drogą
Płciową, WUM

Bardzo ciekawy artykuł dr Kahn, w którym autorka dokonała przeglądu wiedzy na temat szczepień przeciw najczęściej występującym tzw. genitalnym typom HPV. Autorce za przykład posłużyła sytuacja kliniczna młodej kobiety, która zgłosiła się do lekarza pierwszego kontaktu pytając o wskazania do zaszczepienia się. Autorka koncentruje się na problemie profilaktyki raka szyjki macicy, ale należy podkreślić, że zakres działania szczepionek przeciw HPV jest znacznie większy.

Ocenia się, że zakażenie genitalnymi typami HPV występuje przejściowo u około 50% aktywnych seksualnie osób, chociaż może ono pozostawać w fazie la-

tentnej i nie wywoływać zmian klinicznych. Zakażenia genitalnymi typami HPV wywołują różnego rodzaju zmiany łagodne, przednowotworowe i nowotworowe na błonach śluzowych narządów płciowych i innych okolic ciała, w tym raka szyjki macicy, który jest drugim co do częstości występowania nowotworem złośliwym u kobiet. Spośród ponad 100 typów HPV około 40 zakaża preferencyjnie błony śluzowe narządów płciowych. Największy związek z rakiem szyjki macicy wykazują HPV 16 oraz HPV 18, które są odpowiedzialne za ponad 70% wszystkich przypadków tego nowotworu i większość przypadków śródnamionkowych zmian przednowotworowych wysokiego stopnia (high-grade lesions) szyjki macicy, sromu, pochwy, odbytu i prącia (odpowiednio: CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3, AIN 2/3 i PIN 2/3). Onkogenne typy HPV związane są także z patogenezą dużego odsetka raków narządów głowy i szyi, w tym: gardła, migdałków, krtani, górnego odcinka przełyku. Zmiany niskiego stopnia na szyjce macicy (CIN 1) i w innych okolicach ciała (VIN 1, VaIN 1) są wywoływane nie tylko przez typy onkogenne HPV, ale w części przypadków (około 10-15%) mogą

Tabela. Zmniejszenie częstości występowania zmian lub zakażeń HPV

	Szczepionka czterowalentna (HPV 6,11,16,18)	Szczepionka dwuwalentna (HPV 16,18)
U kobiet		
70% raków szyjki macicy	TAK*	TAK*
50-70% raków zew. narządów płciowych	TAK*	TAK*
50-70% CIN2/3	TAK*	TAK*
30% CIN1 (HPV16+, HPV18+)	TAK*	TAK*
Zapobieganie zakażeniom HPV 16/18 mężczyzn	TAK	TAK
15% CIN1 (HPV 6+, HPV 11+)	TAK	NIE
90% brodawek płciowych (HPV 6+, HPV 11+)	TAK	NIE
Zapobieganie zakażeniom HPV 6/11 mężczyzn	TAK	NIE
U mężczyzn		
Zapobieganie zakażeniom HPV 16/18 kobiet	TAK	NIE**
50-70% PIN 1-3 i raków prącia	TAK	NIE**
70% raków okolicy i kanału odbytu	TAK	NIE**
90% brodawek płciowych (HPV 6/11+)	TAK	NIE
Zapobieganie zakażeniom HPV 6/11 kobiet	TAK	NIE
U obu płci		
20-30% raków narządów głowy i szyi	TAK	TAK
90-100% zmian brodawczakowatych jamy ustnej (HPV 6+, HPV 11+)	TAK	NIE
90-100% brodawczakowości krtani (HPV 6+, 11+): RRP (recurrent respiratory papillomatosis)	TAK	NIE
* Odsetek ten będzie większy za względu na „ochronę krzyżową” w stosunku do zmian wywołanych przez inne onkogenne typy HPV nieobecne w szczepionce		
** Skuteczność kliniczna szczepionki dwuwalentnej nie była badana u mężczyzn.		

być związane z zakażeniem wirusami o niskim potencjale onkogennym, głównie HPV 6 i HPV 11. Ponadto wirusy HPV 6 i HPV 11 są odpowiedzialne za ponad 90% przypadków brodawek płciowych i brodawek w okolicy odbytu oraz dużą część zmian brodawczakowatych w jamie ustnej, gardle i krtani. Populacyjne szczepienia dzieci i młodzieży (np. w wieku 13-15 lat), pod warunkiem ich szerokiego wdrożenia, spowodują znaczny spadek zachorowań na choroby związane z zakażeniami genitalnymi typami HPV. W tabeli przedstawiono przewidywane skutki epidemiologiczne i kliniczne zastosowania czterowalentnej i dwuwalentnej szczepionki przeciw genitalnym typom HPV.

Obecnie w Polsce nie są stosowane populacyjne szczepienia młodzieży przeciw genitalnym typom HPV w ramach narodowego programu szczepień. (tzw. profilaktyka pierwotna). Jedynie samorządy kilkudziesięciu gmin zdecydowały się na szczepienie przeciw HPV wybranych grup dzieci i młodzieży z własnych środków

budżetowych. W Polsce zapobieganie rakowi szyjki macicy polega głównie na wykonywaniu cytologicznych badań przesiewowych (tzw. profilaktyka wtórna). Zgłaszalność kobiet na badania cytologiczne, mimo iż w ostatnich 2 latach się zwiększyła, nie jest wystarczająca i nie zapewni wyraźnej poprawy sytuacji epidemiologicznej w przewidywalnym okresie. Należy podkreślić, że w Polsce i innych krajach nie są stosowane rutynowo metody profilaktyki wtórnej w odniesieniu do innych chorób wywoływanych przez genitalne typy HPV, takich jak zmiany przednowotworowe i raki sromu, pochwy, odbytu oraz brodawki płciowe (tzw. kłykciny). Ważne jest także, że szczepionki przeciw HPV, oprócz zapobiegania zmianom przednowotworowym i nowotworowym szyjki macicy i innych okolic, będą korzystnie wpływać na zdrowie prokreacyjne (reprodukcyjne) populacji dzięki zmniejszeniu częstości występowania zmian chorobowych wymagających leczenia inwazyjnego, które z kolei może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży.