

Andrzej Marcin Nowakowski, Jan Kotarski

CZYNNIKI RYZYKA RAKA SZYJKI MACICY I MOŻLIWOŚCI PIERWOTNEJ PROFILAKTYKI

RISK FACTORS OF CERVICAL CANCER AND POSSIBILITIES OF PRIMARY PREVENTION

I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

STRESZCZENIE

Rak szyjki macicy jest jedną z niewielu chorób nowotworowych, dla których zidentyfikowano niezbędny czynnik etiologiczny i prześladowano proces rozwoju nowotworu. Rak szyjki jest wywołany przenoszonymi drogą płciową zakażeniami wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Pomimo, iż zakażenia HPV należą do najczęstszych w obrębie żeńskiego narządu płciowego, tylko niewielki ich odsetek powoduje powstanie stanów przedrakowych szyjki macicy, które nieleczone w części przypadków prowadzą do rozwoju raka. Profilaktyka pierwotna raka szyjki macicy oparta na próbach ograniczenia częstości zakażeń HPV poprzez kształtowanie prawidłowych zachowań seksualnych i stosowanie prezerwatyw ma ograniczoną skuteczność. Obecnie najskuteczniejszą formą profilaktyki pierwotnej raka szyjki macicy są szczepienia profilaktyczne przeciwko dwóm najczęstszym typom HPV: 16 i 18, które wywołują ok. 70% wszystkich przypadków raka szyjki macicy na świecie.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, profilaktyka pierwotna, szczepienia przeciwko HPV

ABSTRACT

Cancer of the cervix uteri is one of the few malignancies with identified necessary etiological factor and described steps of its development. Sexually transmitted human papillomavirus (HPV) infections are the etiological factor of cervical cancer. Despite the fact that HPV infections are one of the most frequent in female reproductive tract, they rarely cause premalignant conditions which, if untreated, may lead to development of cervical cancer. Attempts of primary prevention of cervical cancer through reduction of HPV infections by propagation of proper sexual behaviour and use of condoms have limited efficacy. At present the most effective form of cervical cancer primary prevention are prophylactic vaccines against two most common HPV types: 16 and 18, which are responsible for approximately 70% of all cervical cancer cases in the world.

Key words: cervical cancer, primary prevention, HPV vaccines

WSTĘP

Od wielu lat dane epidemiologiczne wskazywały, iż rozwój raka szyjki macicy może być związany z czynnikiem zakaźnym przenoszonym drogą kontaktów seksualnych. Doszukiwano się związku pomiędzy rozwojem tego nowotworu a zakażeniami kiłą, rzeżączką oraz wirusem opryszczki HSV2. Opracowanie metodyki wykrywania materiału genetycznego DNA wirusów brodawczaka ludzkiego (HPV – *human papillomavirus*) w latach 80-tych ubiegłego wieku oraz kolejne badania doświadczalne i epidemiologiczne dowiodły, iż zakażenie onkogennym typem wirusa brodawczaka ludzkiego jest nieodzownym, ale niewystarczającym czynnikiem etiologicznym nabłonkowych nowotworów

szyjki macicy. Chociaż DNA HPV izolowano z krwi (1), wymazów ze skóry (2), nasienia (3), wymazów z jamy ustno-gardłowej (3) przyjmuje się, iż do zakażenia w obrębie szyjki macicy dochodzi głównie drogą kontaktów seksualnych.

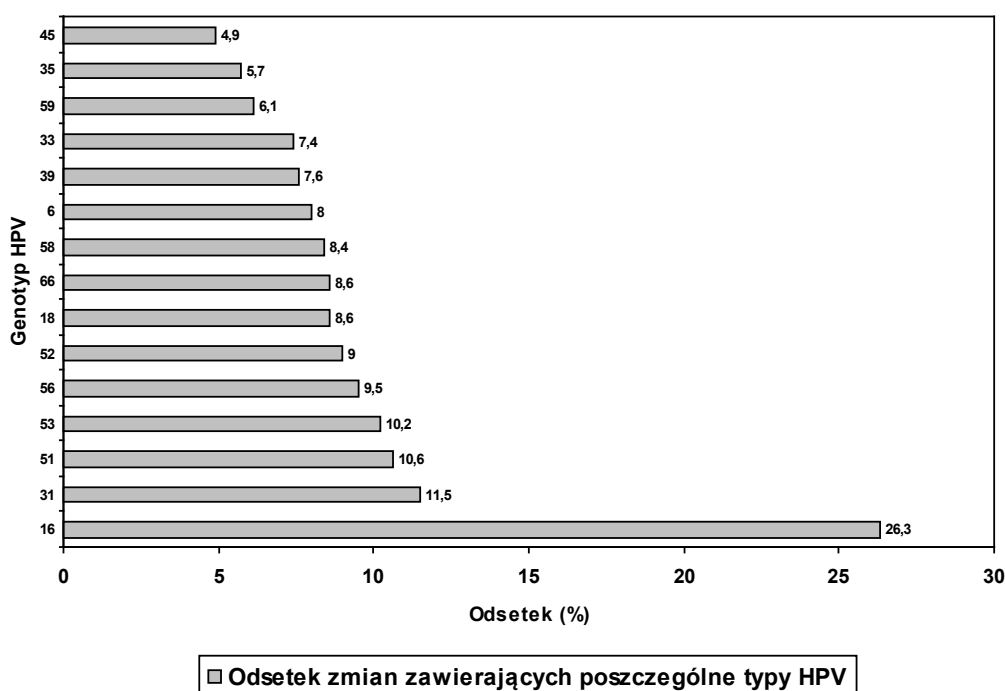
Do zakażenia HPV w obrębie nabłonka szyjki macicy dochodzi poprzez mikrouszkodzenie pokrywy nabłonkowej, połączenie się wirionów z błoną podstawną, a następnie po związaniu z odpowiednim receptorem, wejście do wnętrza komórek podstawnych nabłonka, które migrują w miejsce uszkodzenia (4). W ogromnej większości przypadków zakażenia HPV mają postać incydentalną, trwają od kilku do kilkunastu miesięcy i nie powodują zaawansowanych zmian przednowotworowych i raka szyjki macicy. W rzadszych przypadkach, immunodepresyjne mechanizmy HPV powodują, że

zakażenie przechodzi w fazę przetrwałą. Transformacja nowotworowa jest związana głównie z działaniem produktów białkowych wczesnych genów E6 i E7, które zaburzają ochronne działanie białek: supresorowego p53 oraz Rb. Nadekspresja genów E6 i E7 jest możliwa m.in. dzięki integracji genomu wirusowego z genomem komórki nabłonkowej, w trakcie której dochodzi do uszkodzenia wirusowych genów regulatorowych E1/E2.

CZĘSTOŚĆ ZAKAŻEŃ GENITALNYMI TYPAMI WIRUSA BRODAWCZAKA LUDZKIEGO

Spośród ok. 100 genotypów HPV występujących u człowieka ok. 40 zakaża błony śluzowe i skórę narządów płciowych. Zakażenia HPV są jednymi z najczęściej występujących w obrębie dolnego odcinka żeńskiego narządu rodowego i ocenia się, iż ok. 10% kobiet na całym świecie jest zakażonych w jakimkolwiek punkcie czasowym (5). Do zakażeń HPV u kobiet dochodzi najczęściej w krótkim czasie po inicjacji seksualnej. U ponad 40% dziewcząt w wieku 15-19 lat dochodzi do zakażenia w ciągu 5-letniej obserwacji (6). Ryzyko nowych zakażeń spada wraz z wiekiem do ok. 10% w ciągu 5 lat u kobiet po 45 roku życia. W niektórych rejonach geograficznych, u kobiet dojrziałych notuje się ponowny wzrost występowania HPV, co jest szczególnie widoczne u mieszkanek Ameryki Północnej, już po 44 roku życia oraz u Europejsek po 54

roku życia. Ten ponowny wzrost częstości wykrywania HPV u kobiet w wieku okołomenopauzalnym tłumaczy się 1) kontaktami seksualnymi z nowymi partnerami kobiet w tym wieku (lub ich partnerów), 2) reaktywacją niewykrywalnych wcześniej zakażeń latentnych lub 3) efektem kohortowym związanym z dużą ekspozycją na zakażenia HPV w trakcie całego życia u kobiet starszych (5). Biorąc pod uwagę dane ogólnoświatowe, u kobiet z prawidłowym wynikiem badania wymazu cytologicznego, najczęstszymi typami wirusa HPV pod względem występowania w nabłonku szyjki macicy są typy: 16, 18, 58, 52, 51, 31, 56, 33, 45, 53, 39, 35, 66 (5). Zakażenia wirusem HPV 16 są najczęstsze, niezależnie od rejonu geograficznego, natomiast występuje zróżnicowanie pomiędzy kontynentami w odniesieniu do kolejnych, co do częstości typów wirusa. Częstość i struktura występowania materiału genetycznego poszczególnych typów HPV różni się pomiędzy stanami przedrakowymi szyjki macicy o różnym stopniu zaawansowania oraz materiałem inwazyjnych raków szyjki macicy. W zależności od regionu oraz przyjętej metodyki badawczej, w zmianach cytologicznych/histopatologicznych niskiego stopnia (LSIL - *Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion*/ CIN1 - *Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 1*), obecność HPV stwierdza się w 29-100% (średnio 71%) (7). Częstość występowania poszczególnych genotypów HPV w zmianach niskiego stopnia przedstawiono na ryc.1. W materiale cytologicznym/histologicznym zmian dużego stopnia (HSIL - *High Grade Squamous Intraepithelial Lesions*/



Ryc. 1. Częstość występowania genotypów wirusa w HPV-pozytywnych śródnabłonkowych zmianach niskiego stopnia szyjki macicy u kobiet na świecie (7)

Fig. 1. Prevalence of HPV genotypes in HPV-positive cases of cervical low grade intraepithelial lesions in women worldwide (7)

CIN2/3 *Cervical Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2/3*) oraz inwazyjnym raku szyjki macicy obecność DNA HPV stwierdza się odpowiednio w 78-88% (średnio 85%) i 86-94% (średnio 87%). Strukturę częstości występowania poszczególnych typów w tych zmianach przedstawiono na ryc. 2 oraz ryc. 3. Różnice w częstości występowania poszczególnych typów HPV w zmianach przedrakowych szyjki macicy niskiego, wysokiego stopnia i inwazyjnym raku wynikają z większego potencjału progresji zmian powstających na podłożu zakażeń HPV 16, 18 i 45 w stosunku do pozostałych typów. Występowanie HPV 18 i 45 jest znacznie częstsze w materiale raka gruczołowego w porównaniu do raka płaskonabłonkowego szyjki macicy (8).

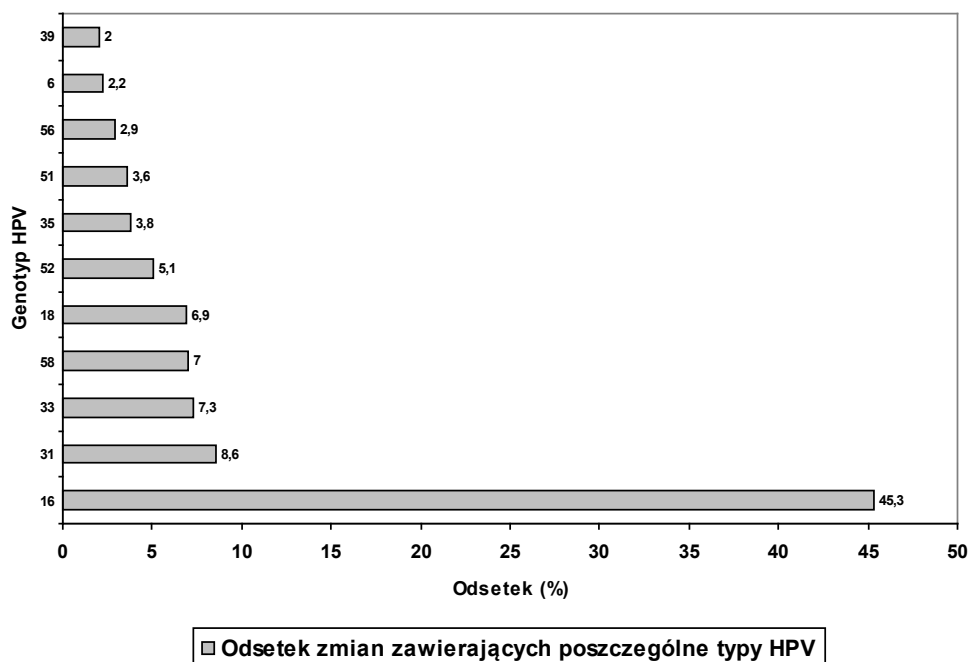
CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU RAKA SZYJKI MACICY

Przewlekłe zakażenie onkogennym typem HPV jest warunkiem koniecznym, aczkolwiek niewystarczającym do rozwoju raka szyjki macicy. Zależność przyczynowo-skutkową pomiędzy HPV a rakiem szyjki potwierdziły prowadzone w wielu ośrodkach badania typu „*case-control*”, detekcja materiału genetycznego wirusa w materiale tkankowym raka szyjki macicy na całym świecie, badania prospektywne i retrospektywne oraz badania w systemach eksperymentalnych. Aktualnie za onkogenne uznaje się około 15-18 typów HPV (9). Część spośród czynników ryzyka raka szyjki macicy jest bezpośrednio związana z ryzykiem zakażenia

HPV. Duża liczba partnerów seksualnych w okresie życia kobiety zwiększa ryzyko, co jest bezpośrednio związane z większym prawdopodobieństwem zakażenia wirusem. Także młody wiek inicjacji seksualnej powoduje wzrost ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy (10). Ryzyko rozwoju raka szyjki koreluje odwrotnie z wiekiem rozpoczęcia współżycia płciowego. Uważa się, iż może być to związane ze zwiększonym ryzykiem zakażenia HPV związanym z potencjalnie większą liczbą partnerów w ciągu życia lub czynnikami biologicznymi, takimi jak długa granica międzynałonkowa spowodowana ektopią gruczołową szyjki macicy młodej kobiety lub niedojrzałość mechanizmów chroniących szyjkę macicy przed zakażeniem.

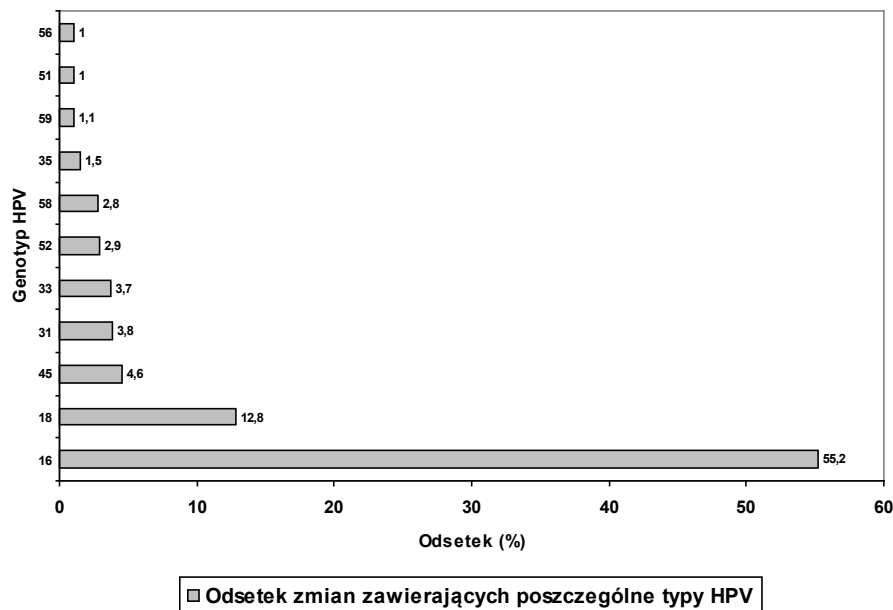
Ryzyko rozwoju raka szyjki macicy jest także skorelowana z liczbą ciąż, niezależnie od liczby partnerów seksualnych oraz wieku inicjacji. Jest to prawdopodobnie związane z dłuższym czasem utrzymywania się granicy międzynałonkowej na *ectocervix*, choć nie można wykluczyć wpływu czynników hormonalnych (11).

Palenie tytoniu jest uznawane za dodatkowy czynnik rozwoju raka szyjki macicy. Po uwzględnieniu innych parametrów, palaczki tytoniu mają ryzyko względne rozwoju choroby rzędu 1,6 (95% CI: 1,48-1,73). Ryzyko wzrasta wraz z liczbą wypalanych papierosów. Możliwe mechanizmy obejmują bezpośredni kancerogeny wpływ składników dymu tytoniowego krążących w surowicy na komórki nabłonka szyjki macicy oraz upośledzenie odpowiedzi immunologicznej na zakażenia HPV wskutek działania metabolitów dymu tytoniowego.



Ryc. 2. Częstość występowania genotypów wirusa brodawczaka w HPV-pozytywnych śródnabłonkowych zmianach wysokiego stopnia szyjki macicy u kobiet na świecie (8)

Fig. 2. Prevalence of HPV genotypes in HPV-positive cases of cervical high grade intraepithelial lesions in women worldwide (8)



Ryc. 3. Częstość występowania genotypów wirusa brodawczaka w HPV-pozytywnych przypadkach raka szyjki macicy u kobiet na świecie (8)

Fig. 3. Prevalence of HPV genotypes in HPV-positive cases of cervical cancer in women worldwide (8)

Stosowanie doustnej dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej przez 10 lat zwiększa dwukrotnie ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy (11). Rozważany jest bezpośredni wpływ estrogenów lub gestagenów na ekspresję genów HPV poprzez mechanizm zależny od receptora progesteronowego lub sekwencję DNA (tzw. „*hormone response element*”) w genomie HPV. Kobiety stosujące doustną antykoncepcję mogą mieć większą liczbę partnerów seksualnych, a partnerzy ci rzadziej stosują prezerwatywy niż partnerzy kobiet niestosujących tabletek.

Wpływ innych niż HPV zakażeń przenoszonych drogą płciową na ryzyko rozwoju raka szyjki jest dyskutowany. U kobiet z wykładnikami uprzedniej infekcji wirusem HSV-2 oraz *Chlamydia trachomatis* współczynnik ryzyka względnego jest większy od jedności (11). Uważa się, iż niespecyficzne zmiany zapalne szyjki macicy umiarkowanie zwiększają ryzyko rozwoju raka (12). Występowanie śródnabłonkowej neoplazji i raka szyjki macicy jest znacznie częstsze u nosicielek HIV, szczególnie przy jawnym klinicznie niedoborach odporności ze spadkiem odsetka limfocytów CD4. Dane te potwierdzają dużą rolę mechanizmów immunologicznych w patogenezie raka szyjki macicy i zakażeń HPV.

MOŻLIWOŚCI PROFILAKTYKI PIERWOTNEJ RAKA SZYJKI MACICY

Profilaktyka pierwotna opiera się na likwidacji lub zmniejszaniu oddziaływania/występowania czynników etiologicznych/ryzyka danej jednostki chorobowej. Możliwości profilaktyki pierwotnej raka szyjki macicy

są ściśle związane z zapobieganiem oddziaływaniu wirusa brodawczaka ludzkiego. Eliminacja zakażeń HPV nie jest aktualnie możliwa, gdyż należą one do jednych z najczęstszych zakażeń przenoszonych drogą płciową i towarzyszą gatunkowi ludzkiemu od tysięcy lat, natomiast pewne zachowania prewencyjne umożliwiają ograniczenie ekspozycji na HPV lub oddziaływania tego zakażenia na organizm.

Kształtowanie prawidłowych zachowań seksualnych mające na celu ograniczenie liczby partnerów seksualnych i unikanie kontaktów promiskuitycznych może zmniejszyć ryzyko zakażenia HPV w ciągu życia. Uwarunkowany czynnikami kulturowymi i religijnymi model życia seksualnego występujący w danym kraju, jest jednym z najważniejszych elementów wpływających na zapadalność na stany przedrakowe i raka szyjki macicy. W części krajów arabskich, w przeciwieństwie do krajów Afryki subsaharyjskiej, obserwuje się niską zapadalność na raka szyjki macicy, niezależnie od braku wdrożonych programów wykrywczych w obydwu rejonach. Zmiany kulturowe i cywilizacyjne prowadzące do obniżania wieku inicjacji, zwiększania liczby partnerów seksualnych w ciągu życia, a co za tym idzie, także ryzyka zakażenia HPV, widoczne w większości krajów (10), sprawiają iż prognozy mówią o wzroście zapadalności na raka szyjki macicy w ciągu następnych lat na świecie.

Genitalne zakażenia HPV w ogromnej większości nie pozostawiają żadnych skutków klinicznych i są bezobjawowe, natomiast dostępne obecnie metody molekularne umożliwiają ich wykrywanie w obrębie szyjki macicy z niemal 100% czułością. O ile wczesne wykrycie zakażeń, szczególnie przetrwałych, ma duże znaczenie dla prewencji wtórnej i umożliwia nadzór nad

pacjentką i wczesną diagnostykę zmian przedrakowych, o tyle nie ma ono znaczenia dla pierwotnej prewencji raka szyjki, gdyż dotychczas nie zarejestrowano skutecznych szczepionek terapeutycznych, ani w pełni skutecznych w leczeniu HPV farmaceutyków.

Rygorystyczne stosowanie prezerwatyw przez partnerów zmniejsza znacząco, aczkolwiek nie eliminuje ryzyka zakażenia HPV u ich partnerek w obrębie dolnego odcinka narządu rodowego (13). Podobnie, ryzyko zakażenia HPV oraz rozwoju raka szyjki macicy u kobiet, których partnerzy są obrzezani jest niższe, co jest głównie związane z mniejszą częstością występowania HPV u obrzezanych mężczyzn w porównaniu do nieobrzezanych (14).

SZCZEPIENIA OCHRONNE PRZECIWKO ZAKAŻENIOM HPV

Opracowanie szczepień ochronnych przeciwko zakażeniom HPV jako obecnie jednej z najskuteczniejszych metod w profilaktyce pierwotnej nowotworów było możliwe dzięki badaniom zależności pomiędzy zakażeniem HPV a rozwojem raka szyjki macicy przez *Haralda zur Hausena*, uhonorowanym nagrodą Nobla, a następnie pracy kilku laboratoriów na świecie nad immunogennymi cząstkami wirusopodobnymi (VLP, ang. *Virus Like Particles*). Dotychczasowe wyniki przed i porejestacyjnymi badaniami klinicznymi nad obydwoma szczepionkami dostępnymi na rynku farmaceutyków zostały podsumowane w ostatnio opublikowanej pracy przeglądowej (15).

Podstawowe dane dotyczące obydwu dostępnych szczepionek przedstawiono w tabeli I.

Antygenem zawartym w obydwu szczepionkach są cząstki wirusopodobne zbudowane z rekombinowanego białka późnego L1, które w naturalnych warunkach tworzy około 80% kapsydu wirusa HPV. Cząstki wirusopodobne nie zawierają kwasów nukleinowych. Obydwie szczepionki zawierają antygeny wirusów HPV 16 i 18 (odpowiedzialnych za ok. 70% wszystkich zachorowań na raka szyjki na świecie), natomiast *Silgard* zawiera także VLP 2 typów niskiego ryzyka HPV 6 i 11, które wywołują ok. 90% brodawek płciowych. Szczepionki różnią się także adiuwantami, których zadaniem jest osiągnięcie u osób szczepionych wysokich i długo utrzymujących się mian przeciwciał. *Silgard* zawiera adiuwant glinowy, natomiast *Cervarix* posiada w składzie substancję MLP oraz wodorotlenek glinu nazwane łącznie systemem adiuwantowym AS04. Ma on za zadanie stymulację organizmu do produkcji wysokiego i długo utrzymującego się miana przeciwciał przeciwko antygenom zawartym w szczepionce.

W badaniach klinicznych bezpośrednimi punktami końcowymi, wobec których oceniano skuteczność

Tabela I. Charakterystyka dostępnych szczepionek przeciwko HPV

Table I. Characteristics of available HPV vaccines

Nazwa handlowa	Silgard (Gardasil m.in. na rynku USA)	Cervarix
Producent	MSD (Merc)	GlaxoSmithKline
Cząstki wirusopodobne i ich dawki	20 µg HPV 6 40 µg HPV 11 40 µg HPV 16 20 HPV 18	20 µg HPV 16 20 µg HPV 18
System produkcji	Drożdżowy (<i>Saccharomyces cerevisie</i>) system ekspresji	Bakulowirusowy system ekspresji w hodowli komórek insektów <i>Trichoplusia ni</i>
Adiutant	Ałun: 225 µg siarczanu wodorofosforanu glinu	System AS04: 500 µg wodorotlenku glinu 50 µg 3-deacylomono fosforylo lipidu A (MPL A)
Schemat podawania	Domięśniowo 0,2,6 miesięcy	Domięśniowo 0,1,6 miesięcy

szczepionek, były zakażenia incydentalne, przetrwałe oraz zmiany przedrakowe szyjki macicy, a w przypadku szczepionki czterowalentnej także śródnabłonkowa neoplazja pochwy i sromu oraz brodawki płciowe. Obydwie szczepionki wykazały w badaniach klinicznych bardzo wysoką skuteczność sięgającą 100% w zapobieganiu śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy u kobiet w wieku 15-26 lat, bez wykładników uprzedniego zakażenia (ujemny wynik testu HPV DNA oraz brak wykrywalnych przeciwciał w surowicy wobec badanych typów wirusa). Tak więc w naturalnych warunkach kilkunastoletnie dziewczęta przed inicjacją seksualną są optymalną grupą docelową dla szczepień masowych. U kobiet niezależnie od wyjściowego statusu serologicznego oraz obecności DNA HPV (populacja ITT dla szczepionki *Silgard* oraz TVC dla szczepionki *Cervarix*), skuteczność w zapobieganiu wszystkim zmianom CIN2+, niezależnie od wywołującego typu wirusa wyniosła 18% dla szczepionki czterowalentnej oraz 30% dla dwuwalentnej (23). Obydwie szczepionki nie mają działania terapeutycznego wobec już istniejących zakażeń lub zmian CIN, ani nie powodują ich progresji, co potwierdziły badania randomizowane.

W badaniach nad szczepionką *Silgard* rozszerzenie punktów końcowych poza zmiany/zakażenia HPV w obrębie szyjki macicy było związane z zawartością w szczepionce dodatkowo antygenów 2 typów niskiego ryzyka – HPV 6 i 11. Ocenia się, iż HPV 6 i 11 są odpowiedzialne za 90% brodawek płciowych. W kohortach kobiet bez wykładników uprzedniego/aktualnego zakażenia badanymi 4 typami HPV (sero i DNA HPV negatywne) skuteczność szczepionki w zapobieganiu kłykcynom kończystym osiągnęła blisko 100%. Na-

tomiasz przy analizie biorącej pod uwagę wszystkie przypadki kłykcin, niezależnie od typów HPV wywołujących je, skuteczność ta wyniosła 83%, co może sugerować, iż odsetek brodawek wywołanych przez HPV 6,11,16,18 jest mniejszy, niż wskazywały na to wcześniejsze badania (15). Dostępne wyniki wskazują na 89% skuteczność *Silgardu* w zapobieganiu kłykcinom wywołanym przez HPV 6,11,16,18 u chłopców. Stwierdzono także, iż *Silgard* charakteryzuje się 100% skutecznością w zapobieganiu zmianom przedrakowym pochwy i sromu wywołanym przez HPV 16 i 18, aczkolwiek większość przypadków raka/stanów przedrakowych sromu i pochwy jest niezależna od infekcji HPV i całkowita redukcja przypadków zmian dysplastycznych pochwy średniego i dużego stopnia (zależnych i niezależnych od HPV) nie była statystycznie istotna (15).

W badaniach nad obydwoma szczepionkami stwierdzono, iż ochrona, którą wywołują wykracza poza typy HPV, które w nich zawarto, czyli wykazują one tzw. ochronę krzyżową. Estymacje uwzględniające skuteczność wobec indywidualnych typów HPV wywołujących raka szyjki macicy na świecie, przy założeniu zaszczepienia 100% populacji dziewcząt (przed zakażeniem HPV) oraz odporności poszczepiennej trwającej całe życie wykazały, iż maksymalna redukcja zapadalności na raka płaskonabłonkowego oraz gruczołowego szyjki macicy wyniosłaby 79,5% i 87,6% dla *Cervarixu* oraz 71,9% oraz 77,4% dla *Silgardu*. Oceniając obydwa typy histologiczne razem, stanowi to skuteczność na poziomie 81% dla *Cervarixu* oraz 73% dla *Silgardu* biorąc pod uwagę wszystkie typy HPV wywołujące raka szyjki (15).

Oprócz ochrony przed inwazyjnym rakiem szyjki macicy obydwa szczepionki mają udowodniony wpływ na redukcję częstości weryfikacji nieprawidłowych wyników cytologicznych oraz chirurgicznych procedur diagnostyczno-lecniczych. W badaniach klinicznych odnotowano zmniejszenie częstości skierowań na kolposkopową weryfikację nieprawidłowej cytologii oraz zabiegów wycięcia pętłą elektryczną zmian szyjki odpowiednio o 26% i 69% dla *Cervarixu* oraz 20% i 42% dla *Silgardu* (15).

Mechanizm działania obydwu szczepionek polega na indukcji humoralnej odpowiedzi immunologicznej i produkcji przeciwciał neutralizujących wobec poszczególnych typów HPV w surowicy krwi. Najwyższe miana przeciwciał obserwuje się 1 miesiąc po podaniu 3. dawki szczepionki. Pomiary mian przeciwciał w programach badań klinicznych dla obydwu szczepionek były wykonywane przy pomocy różnych metod, dlatego nie mogły być konfrontowane do czasu przeprowadzenia bezpośredniej analizy porównawczej (15). Dotychczas nie ustalono, jakie miano przeciwciał i mierzone jakim testem jest mianem zabezpieczającym, poniżej którego

dojdzie do przełamania odporności i zakażenia HPV, które doprowadzi do rozwoju dysplazji/raka.

Przeciwciała indukowane szczepionką *Cervarix* i mierzone metodą ELISA po 7,3 roku obserwacji utrzymują się na poziomie przekraczającym co najmniej 13 razy dla antygeny HPV 16 i co najmniej 11 razy dla antygeny HPV 18, poziom obserwowany po naturalnej infekcji. Dla obydwu antygenów obserwowano 100% serokonwersję w grupie zaszczepionej (16). Miana przeciwciał neutralizujących mierzone metodą cLIA (*competitive Luminex immunoassay*) po zaszczepieniu *Silgardem* utrzymywały się w czasie na różnych poziomach w zależności od antygeny. Dla wszystkich antygenów obserwowano 99% serokonwersję bezpośrednio po podaniu 3 dawek szczepionki. Po 44 miesiącach obserwacji u 40% kobiet nie stwierdza się wykrywalnych mian przeciwciał anti-HPV 18, u 5% kobiet przeciwciał anti-HPV 11. W obserwacji 44 miesięcy, przeciwciała przeciwko HPV 16 pozostają na poziomie 10 razy wyższym od zakażenia naturalnego przy 98% serokonwersji (17). W bezpośrednim porównaniu immunogenności obydwu szczepionek w badaniu klinicznym, miesiąc po 3. dawce, geometryczne miana przeciwciał mierzone tą samą metodą PBNA (*ang. pseudovirion-based neutralization assay*), w zależności od grupy wieku były wyższe 2.3-4,8 razy dla HPV16 i 6,8-9,1 razy dla HPV 18 po szczepieniu *Cervarixem* (18). Skuteczność kliniczna obydwu szczepionek nie była dotychczas porównywana ze względu na olbrzymią liczbę pacjentów, którzy musieliby zostać włączeni do takiego badania. Aktualnie trudno jest stwierdzić, czy zdecydowanie większa immunogenność szczepionki *Cervarix* oraz spadek miana przeciwciał po szczepieniu *Silgardem* będą związane z różnicami w skuteczności klinicznej i długości trwania ochrony poszczepiennej, indukowanej obydwoma preparatami. Charakterystyki obydwu szczepionek nie zawierają informacji o konieczności podawania dawki przypominającej. Z punktu widzenia zdrowia publicznego, jednym z najważniejszych czynników wpływających na skuteczność szczepień w zapobieganiu raka szyjki oraz sensowność wydatkowania na nie środków publicznych jest długość utrzymywania się odporności poszczepiennej. Analizy modelowe wskazują, iż odporność poszczepienna, która będzie utrzymywać się krócej niż 15 lat, nie zredukuje zapadalności na raka szyjki macicy (15). Konieczność podania dawki przypominającej po 10-15 latach przy założeniu populacyjnego szczepienia 12-14 letnich dziewcząt byłaby bardzo niekorzystna. Osiągnięcie blisko 100% pokrycia szczepieniami u dorosłych kobiet jest praktycznie niemożliwe w żadnym kraju na świecie. Należy przyjąć, iż długotrwałe obserwacje zakresu skuteczności oraz długości trwania ochrony są kluczowe dla obydwu szczepionek.

Jednym z najważniejszych elementów przy rejestracji i wprowadzaniu na rynek nowych farmaceutyków jest ich bezpieczeństwo. Obydwie szczepionki w badaniach klinicznych okazały się bezpieczne pod względem zdarzeń związanych z przebiegiem ciąży oraz zachorowań na choroby przewlekłe czy autoimmunologiczne. Najczęstszymi objawami niepożądanymi były odczyny miejscowe zgłaszane w ciągu 5-7 dni po iniekcji takie jak: ból (75-80% pacjentów), zaczerwienienie (20-35% pacjentów), obrzęk (20-30% pacjentów) (15). Z objawów ogólnych zgłaszanych w ciągu 30 dni po szczepieniu najczęściej występowały: bóle mięśni, stawów, głowy oraz objawy ze strony układu pokarmowego, których częstość nie różniła się istotnie od częstości w grupie kontrolnej zaszczepionej placebo. Odnotowanie bardzo rzadkich działań niepożądanych możliwe jest dopiero w ramach nadzoru porejestracyjnego, przy objęciu szczepieniem bardzo dużej liczby osób. Ze względu na znacznie wcześniejszą rejestrację na rynku amerykańskim i podanie wielu milionów dawek, dane dotyczące występowania porejestracyjnych zdarzeń niepożądanych są pełniejsze dla szczepionki *Silgard/Gardasil*. Stwierdzono, iż częstość występowania działań niepożądanych nie przekracza średniej zapadalności na nie w populacji, za wyjątkiem zasłabnięć i epizodów zatorowo-zakrzepowych, które były częstsze u szczepionych *Silgardem* (19). W bezpośrednim porównaniu szczepionek *Cervarix* i *Silgard/Gardasil* stwierdzono, iż miejscowe objawy uboczne występują częściej po szczepionce *Cervarix*, co może być związane z zawartym w niej systemem adiuwantowym i wyższą immunogennością. Odsetek osób, które nie ukończyły cyklu szczepień, ze względu na objawy niepożądane, nie różnił się jednak pomiędzy porównywanymi grupami.

W przeprowadzonej ostatnio analizie opublikowanej przez *Verstreten* i wsp. nie stwierdzono większej częstości występowania chorób autoimmunologicznych u osób, zaszczepionych szczepionkami zawierającymi system adiuwantowy AS04 (w tym szczepionką *Cervarix*), niż średnie częstości występowania tych chorób notowane w ogólnej populacji (20).

PIŚMIENNICTWO

1. Chen AC, Keleher A, Kedda MA, Spurdle AB, McMillan NA, Antonsson A. Human papillomavirus DNA detected in peripheral blood samples from healthy Australian male blood donors. *J Med Virol* 2009;81(10):1792-6
2. Hazard K, Karlsson A, Andersson K, Ekberg H, Dillner J, Forslund O. Cutaneous human papillomaviruses persist on healthy skin. *J Invest Dermatol* 2007;127(1):116-9.
3. Syrjänen S, Puranen M. Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000;11(2):259-74.
4. Roberts JN, Buck CB, Thompson CD, Kines R, Bernardo M, Choyke PL, Lowy DR, Schiller JT. Genital transmission of HPV in a mouse model is potentiated by nonoxynol-9 and inhibited by carrageenan. *Nat Med* 2007;13(7):857-61.
5. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, Tortolero-Luna G, Kjaer SK, Muñoz N. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008;26 Suppl 10:K1-16.
6. Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, Meijer C, Muñoz A; Instituto Nacional de Cancerología HPV Study Group. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis* 2004;190(12):2077-87.
7. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S3/26-34.
8. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121(3):621-32.
9. Burk RD, Chen Z, Van Doorslaer K. Human papillomaviruses: genetic basis of carcinogenicity. *Public Health Genomics* 2009;12(5-6):281-90.
10. Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S3/52-61.
11. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S3/1-10.
12. Castle PE, Hillier SL, Rabe LK, Hildesheim A, Herrero R, Bratti MC, Sherman ME, Burk RD, Rodriguez AC, Alfaro M, Hutchinson ML, Morales J, Schiffman M. An association of cervical inflammation with high-grade cervical neoplasia in women infected with oncogenic human papillomavirus (HPV). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(10):1021-7.
13. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, Koutsky LA. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006;354(25):2645-54.
14. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S, Eluf-Neto J, Ngelangel CA, Chichareon S, Smith JS, Herrero R, Moreno V, Franceschi S; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002;346(15):1105-12.
15. Harper DM. Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2009;8(12):1663-79.
16. De Carvalho N, Roteli-Martins C, Teixeira J, Naud P, De Borja P, Zahaf T, Sanchez N, Schuind A. Sustained levels of total and neutralising antibodies and favourable long term safety with the HPV16/18 AS04-adjuvanted vaccine (Cervarix®): Followup to 7.3 years. *Int J Gynecol Obstetr* 2009;107 Suppl 2:S357.

17. Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G, Brown DR, Koutsky LA, Tay EH, Garcia P, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GW, Ferris DG, Paavonen J, Lehtinen M, Steben M, Bosch X, Dillner J, Kurman RJ, Majewski S, Muñoz N, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan J, Lupinacci LC, Giacoletti KE, Lu S, Vuocolo S, Hesley TM, Haupt RM, Barr E. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2008;26(52):6844-51.
18. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, Carletti I, Dessy FJ, Trofa AF, Schuind A, Dubin G. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix() and Gardasil((R)) human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin* 2009;5(10):705-19.
19. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, Izurieta HS, Ball R, Miller N, Braun MM, Markowitz LE, Iskander J. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009;302(7):750-7.
20. Verstraeten T, Descamps D, David MP, Zahaf T, Hardt K, Izurieta P, Dubin G, Breuer T. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine* 2008 ;26(51):6630-8.

Otrzymano: 29.09.2010 r.

Zaakceptowano do druku: 24.11.2010 r.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Andrzej Nowakowski

I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej

i Ginekologii,

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

ul. Staszica 16, 20-081 Lublin

tel.: 815327847

e-mail: andynowak@neostrada.pl