

# SZCZEPIENIA PRZECIWKO WIRUSOWI BRODAWCZAKA LUDZKIEGO – SKUTECZNOŚĆ, KONTROWERSJE ORAZ ZAGROŻENIA WYNIKAJĄCE Z ICH STOSOWANIA

*HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINES – EFFICACY, CONTROVERSIES AND HAZARDS*

Rafał Zadykowicz<sup>1</sup>, Anna Sójka<sup>1</sup>, Edyta Rysiak<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe „Farmacji Społecznej” przy Zakładzie Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>2</sup> Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

## STRESZCZENIE

Rak szyjki macicy stanowi poważny problem medyczny, głównie z powodu podstępного rozwoju choroby skutkującego przejściem w postać zaawansowaną o znacznie gorszym rokowaniu. Głównym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka szyjki macicy jest wirus brodawczaka ludzkiego (HPV). Z tego powodu duże znaczenie przypisuje się zapobieganiu rozwojowi zakażenia poprzez stosowanie szczepionek skierowanych przeciwko wirusowi. Badania udowodniły skuteczność obu szczepionek dostępnych na polskim rynku, jednakże wokół tematyki profilaktycznych szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego powstało wiele kontrowersji. Wynikają one głównie z przyjętego systemu oceny skuteczności stosowania szczepionek, która mierzona jest wyłącznie przez zapobieganie infekcji HPV lub powiązanych z nią zdarzeń klinicznych. Maksymalne korzyści po poddaniu się immunizacji oczekiwane są u osób, które nie rozpoczęły jeszcze seksualnej aktywności lub przy stosowaniu szczepionek w możliwie najkrótszym czasie po inicjacji seksualnej. W badaniach nie potwierdzono żadnych większych działań niepożądanych ani długoterminowych efektów ubocznych wynikających ze stosowania szczepionek przeciwko HPV. Wielu ekspertów jest zdania, że korzyści wynikające ze stosowania szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego przeważają nad ewentualnym ryzykiem, które niesie ze sobą immunizacja.

**Słowa kluczowe:** rak szyjki macicy, HPV, wirus brodawczaka ludzkiego, szczepienia, profilaktyka.

## ABSTRACT

Cervical cancer is one of the major medical problems mainly because of insidious development of non-specific signs and symptoms. The main etiological factor in the development of cervical cancer is human papillomavirus (HPV). For this reason, great importance is attached to prevent the infection by vaccination against the virus. Despite the fact that researchers have proven the efficacy of the two vaccines available in Poland, HPV vaccines arouse controversy. It results mainly from the evaluation of vaccine efficacy which is measured only by the prevention of virologic infection or related clinical events. The maximum benefits after the immunization are expected in population of women who has not yet begun sexual activity. The studies did not confirm any major or long-term side effects resulting from the use of the vaccines. Many experts believe that the benefits of the vaccination against human papillomavirus outweighs the potential risk posed by the immunization.

**Keywords:** cervical cancer, HPV, human papillomavirus, vaccines, prevention.

## Wstęp

Rak szyjki macicy jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w grupie nowotworów ginekologicznych. Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV) uważany jest za najważniejszy czynnik etiologiczny rozwoju raka szyjki macicy [4, 5]. Na świecie wykryto ponad pół miliona nowych przypadków zachorowania na nowotwór do roku 2008, natomiast 275 tysięcy pacjentek zmarło [1]. Z danych opublikowanych w Polsce wynika, że raka szyjki macicy do roku 2009 odnotowano u ponad 3 tysięcy kobiet, natomiast 1,8 tysiąca zmarło z powodu nowotworu. Spośród krajów Europy wskaźnik umieralności w Polsce należy do jednego z najwyższych [2, 3].

Rak szyjki macicy stanowi poważny problem medyczny, głównie z powodu utajonego rozwoju z nieobecnością charakterystycznych objawów w początkowej fazie choroby. Przy jednoczesnym braku regularnych badań profi-

laktycznych nowotwór może przejść w postać zaawansowaną o znacznie gorszym rokowaniu. Z tego powodu duże znaczenie przypisuje się zapobieganiu rozwojowi choroby poprzez stosowanie szczepionek przeciwko wirusowi HPV, które trafiły na rynek w 2006 i 2009 roku [6, 8, 9]. Jednakże wokół tematyki profilaktycznych szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego powstało wiele kontrowersji.

## Szczepionki dostępne na polskim rynku

W Polsce zarejestrowane zostały dwie szczepionki chroniące przed infekcją HPV – Gardasil chroniący przed infekcją typami 6, 11, 16 i 18 wirusa oraz Cervarix przeciwko typowi 16 i 18. Genotypy 16 i 18 związane są z większością raków szyjki macicy występujących na całym świecie, natomiast podtypy 6 i 11 wykrywa się w przypadku brodawek wenerycznych (kłykcin kończystych) [16, 17].

## Skuteczność

W badaniach udowodniono skuteczność Gardasilu przeciw rozwojowi śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy (CIN) stopnia 2 i 3, gruczolakoraka in situ oraz raka szyjki macicy związanych z infekcją HPV 16 i HPV 18 wśród kobiet HPV-naiwnych [11, 14, 15].

Cervarix wykazał skuteczność przeciw rozwojowi CIN stopnia 2 i 3, raka in situ oraz raka szyjki macicy wśród HPV-naiwnych kobiet [12, 13].

Nie istnieją dowody na to, że którakolwiek ze szczepionek przeciwko infekcji HPV zmienia przebieg zakażenia obecnego przed immunizacją. Dane te wzmacniają przekonanie o stosowaniu szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego w celu zapobiegania infekcji, a nie w leczeniu wcześniej istniejącego zakażenia HPV i chorób z nim związanych [10]. Maksymalne korzyści po poddaniu się immunizacji oczekiwane są zatem u osób, które nie rozpoczęły jeszcze seksualnej aktywności lub przy stosowaniu szczepionek w możliwie najkrótszym czasie po inicjacji seksualnej [18].

## Kontrowersje

Kontrowersje związane z poddaniem się immunizacji wynikają głównie z przyjętego systemu oceny skuteczności stosowania szczepionek w zapobieganiu infekcji HPV. Skuteczność Gardasilu i Cervarixu mierzona jest wyłącznie przez zapobieganie infekcji wirusowej lub powiązanych z nią zdarzeń klinicznych [18].

Skuteczność szczepionki określona została na podstawie zdarzeń, które służyły jako markery zastępcze świadczące o rozwoju raka szyjki macicy. Należą do nich: zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego, przetrwałe zakażenie specyficznym typem HPV powyżej 6 lub 12 miesięcy, nieprawidłowy wynik badania cytologicznego, nieprawidłowe zmiany histologiczne.

Immunogenność szczepionek przeciwko HPV nie jest równoważna ze skutecznością konkretnej szczepionki głównie dlatego, że nie ma ustalonej korelacji między poziomem miana a ochroną przeciwko zakażeniu HPV lub rozwojem śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy (CIN), lub raka [18].

Skuteczności szczepionek nie należy mylić z ich efektywnością i korzyściami dla sektora ochrony zdrowia. Skuteczność objawia się w zmniejszeniu punktów końcowych w badanej populacji. Najprostszym miernikiem korzyści dla systemu opieki zdrowotnej jest zaś oczekiwana liczba zdarzeń przypadających na kobietę w całej populacji kobiet. Oba mierniki wpływu szczepionek są często wykorzystywane zamiennie, lecz niepoprawnie.

Przeciwnicy szczepień zwracają uwagę na fakt, że przypadkowe infekcje wirusem brodawczaka ludzkiego niosą ze sobą niewielkie ryzyko rozwoju w pełnoobjawową chorobę w każdym wieku [35]. Nieznany jest również okres czasu, w czasie którego immunizacja chroni przed zakażeniem. Badanie kliniczne pokazuje, że szczepionki zapewniają ochronę na co najmniej 8 lat [20].

## Zagrożenia

Obecnie w badaniach nie potwierdzono żadnych większych działań niepożądanych ani długoterminowych efektów ubocznych, wynikających ze stosowania szczepionek przeciwko HPV. Wielu ekspertów jest zdania, że korzyści przeważają nad ewentualnym ryzykiem, które niesie ze sobą immunizacja [21]. Szczepienia mogą powodować jedynie niewielkie efekty uboczne, tj. lekkie zaczerwienienie, obrzęk lub tkliwość w miejscu iniekcji bądź omdlenie [20, 23–25].

Immunizacja Gardasilem lub Cervarixem nie zabezpiecza w pełni przed zakażeniem HPV, co oznacza że kobieta zaszczepiona może rozwinąć infekcję wirusem brodawczaka ludzkiego prowadzącą teoretycznie do rozwoju raka szyjki macicy [20]. Co ważne, szczepionka nie chroni przed innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową, do których należy zakażenie wirusem HIV, wirusami z rodziny *Herpes*, *Chlamydia* czy rzeżączką.

## Podsumowanie

Ograniczenie występowania raka szyjki macicy jest wielkim wyzwaniem, które stoi przed systemami opieki zdrowotnej w Polsce i na świecie. Pomimo szerokiej dostępności badań profilaktycznych, nowoczesnych metod leczenia oraz szczepień zapobiegających rozwojowi choroby, wydatki przeznaczone na walkę z najczęściej występującym nowotworem ginekologicznym nadal są bardzo wysokie, a rokowanie zaawansowanych postaci klinicznych choroby złe [7, 22]. Z tego powodu ważne jest przekonanie opinii publicznej do korzyści wynikających ze stosowania profilaktyki przeciwko infekcji wirusem HPV, prowadzenie dalszych badań potwierdzających zasadność immunizacji w populacji ludzkiej oraz rozwój kolejnych, bardziej skutecznych generacji szczepionek.

## Oświadczenia

### Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w autorstwie oraz publikacji pracy.

### Źródła finansowania

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

## Piśmiennictwo

- Arbyn M, Castellsague X, de Sanjose S *et al.* Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol.* 2011;22:2675–2686.
- Rekomendacje kompleksowych zmian w obszarze profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce. Warszawa 2012.
- Sant M, Aereleid T, Berrino F *et al.* EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990–94 – results and commentary. *Ann Oncol.* 2003;14:61–118.
- Kędzia W. Czynniki ryzyka rozwoju raka szyjki macicy. W: *Ginekologia Onkologiczna. Tom 1.* Markowska J. (red). Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner. Wrocław 2006.
- Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego – rak szyjki macicy. Poznań 2006.
- Kędzia W, Zwierko M. Szyjka macicy. W: Markowska J (red.). *Ginekologia onkologiczna.* Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner. Wrocław 2006;501.
- Spaczyński M, Karowicz-Bilińska A, Kędzia W i in. Koszty funkcjonowania polskiego Populacyjnego Programu Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy w latach 2007–2009. *Ginekol Pol.* 2010;81:750–756.
- „October 16, 2009 Approval Letter – Cervarix”. U.S. Food and Drug Administration (FDA). October 16, 2009. Retrieved 2009–11–13.
- Merck Reports Double-Digit Earnings-Per-Share Growth for Second Quarter 2007.
- Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S *et al.* Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 2007;298:743.
- Villa LL, Ault KA, Giuliano AR *et al.* Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006;24:5571.
- Paavonen J, Naud P, Salmerón J *et al.* 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, randomised study in young women. *Lancet.* 2009;374:301.
- Herrero R, Hildesheim A, Rodríguez AC *et al.* Rationale and design of a community-based double-blind randomized clinical trial of an HPV 16 and 18 vaccine in Guanacaste, Costa Rica. *Vaccine* 2008;26:4795.
- FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356:1915.
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM *et al.* Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007;356:1928.
- A human papillomavirus vaccine. *Med Lett Drugs Ther.* 2006;48:65.
- Cervarix – a second HPV vaccine. *Med Lett Drugs Ther.* 2010;52:37.
- Clinical trials of human papillomavirus vaccines. Portal z zasobami klinicznymi UpToDate wydawcy publikacji naukowych WoltersKluwer.
- <http://www.uptodate.com/contents/clinical-trials-of-human-papillomavirus-vaccines> (dostęp dnia 14.09.2015)
- Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R *et al.* Longitudinal study of HPV persistence and CIN2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst.* 2009.
- Patient information: Human papillomavirus (HPV) vaccine (Beyond the Basics). Portal z zasobami klinicznymi UpToDate wydawcy publikacji naukowych WoltersKluwer.
- <http://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-hpv-vaccine-beyond-the-basics> (dostęp dnia 14.09.2015).
- Gardasil Vaccine Safety <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/ucm179549.htm> (dostęp dnia 14.09.2015).
- Cervical Cancer: Cancers of the Female Reproductive System: Merck Manual Home Edition. Merck Manual Home Edition. Retrieved 2007–03–24.
- 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
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, *et al.* Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:1757.
- Gee J, Naleway A, Shui I *et al.* Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine.* 2011;29:8279.

Zaakceptowano do edycji: 2015-10-09  
Zaakceptowano do publikacji: 2015-11-10

### Adres do korespondencji:

Rafał Zadykowicz  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
Zakład Chemii Leków  
ul. Mickiewicza 2D, 15-222 Białystok,  
tel.: 517 916 909  
e-mail: zadykowicz.rafal@gmail.com