

Rola szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego w zapobieganiu rakowi szyjki macicy

Aleksandra Bort*^{1 B,C,D}

ORCID: 0009-0008-7838-1591

Aleksandra Cichecka*^{1 B,C,D}

ORCID: 0009-0005-6393-1202

Justyna Tymińska^{1 A,C, E,F}

ORCID: 0000-0002-6113-2790

(* autorki te w równym stopniu przyczyniły się do powstania niniejszej pracy)

¹ Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego, Warszawa

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v30.3.2024/a.bort/a.cichecka/j.tyminska



STRESZCZENIE

Rola szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego w zapobieganiu rakowi szyjki macicy

Bort A.¹, Cichecka A.¹, Tymińska J.¹

¹ Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego, Warszawa

Rak szyjki macicy to złośliwy nowotwór dotykający rocznie kilka tysięcy Polek. Choroba ta charakteryzuje się podstępny przebiegiem i bardzo wysoką śmiertelnością, sięgającą nawet 50%. Szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) obok unikania powszechnych czynników ryzyka oraz wykonywania regularnych badań cytologicznych są ważnym elementem profilaktyki raka szyjki. W artykule omówiono rolę szczepień przeciwko HPV w zapobieganiu rakowi szyjki macicy.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, wirus brodawczaka ludzkiego, HPV, szczepionki przeciwko HPV

Rak szyjki macicy

Rak szyjki macicy to nowotwór złośliwy, najczęściej pochodzenia nabłonkowego, za którego rozwój mogą odpowiadać następujące czynniki: otyłość, zakażenie HPV, nikotynizm, infekcje narządu rodnego, liczne ciążę i porody, dieta uboga w witaminę C, wieloletnie stosowanie antykoncepcji oraz współżycie z więcej niż jednym partnerem [1]. Nowotwór ten lokalizuje się najczęściej w strefie przejściowej, powstałej na skutek metaplastacji płaskonabłonkowej. Dzieje się tak, ponieważ HPV wykazuje tam największy tropizm [2].

ABSTRACT

The Role of Vaccination Against Human Papillomavirus in the Prevention of Cervical Cancer

Bort A.¹, Cichecka A.¹, Tymińska J.¹

¹ Faculty of Medicine, Lazarski University, Warsaw, Poland

Cervical cancer is a malignant tumor that affects several thousand Polish women every year. This disease is characterized by an insidious course and a very high mortality rate of up to 50%. Vaccination against human papillomavirus, in addition to avoiding commonly known risk factors and regular cytological tests, is an important element of cervical cancer prevention. The role of vaccination against human papillomavirus in preventing cervical cancer has been presented in this article.

Keywords: cervical cancer, human papillomavirus, HPV, HPV vaccines

Epidemiologia

Rak szyjki macicy jest szóstym nowotworem pod względem częstości występowania w Polsce, a czwartym na świecie [3, 4]. O ile liczba nowych zachorowań w Polsce rocznie sięga kilku tysięcy (3862 w 2023 r.) [3], to na świecie odnotowuje się ich aż kilkaset tysięcy (604 000 w 2023 r.) [4]. W minionym roku w Polsce najwyższą liczbę zachorowań na ten nowotwór odnotowano u osób w przedziale wiekowym 45–65 lat [5].

Rak szyjki macicy należy do nowotworów o wysokiej śmiertelności. Według danych WHO może ona sięgać nawet 50% [4]. Według danych z Krajowego

Rejestru Nowotworów w Polsce tylko co drugiej kobiecie udaje się przeżyć 5 lat od rozpoznania [6]. Z tego względu działania profilaktyczne są szczególnie istotne, ponieważ pozwalają zmniejszyć częstość występowania raka szyjki macicy i tym samym uniknąć zgonów z jego powodu.

Objawy raka szyjki macicy

Rak szyjki macicy należy do nowotworów, które rzadko dają objawy we wczesnym stadium choroby. Kobiety dotknięte tą jednostką chorobową najczęściej zgłaszają obfite lub nieprawidłowe krwawienia z pochwy, szczególnie po stosunku [7]. Do pozostałych dolegliwości sugerujących raka szyjki macicy należą: upławy (cuchnące, ropne), ból w okolicy podbrzusza i w okolicy lędźwiowo-krzyżowej. Gdy nowotwór naciska pęcherz moczowy oraz odbytnicę lub daje przerzuty do innych narządów i węzłów chłonnych, mogą pojawić się trudności w oddawaniu moczu oraz stolca, krwawienia z odbytu, wodonercze oraz obrzęki kończyn dolnych – często niesymetryczne [8, 9].

Rozpoznanie i leczenie

Główną i podstawową metodą przesiewową uznawaną za złoty standard diagnostyki raka szyjki macicy jest cytologia. Nieprawidłowy wynik badania cytologicznego jest wskazaniem do wykonania badania kolposkopowego. W przypadku nieprawidłowego wyniku kolposkopii należy pobrać biopsję z podejrzanego chorobowo miejsca do badania histopatologicznego, na podstawie którego rozpoznajemy nowotwór [10]. Chcąc określić stopień zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy konieczne jest niekiedy wykonanie konizacji szyjki macicy, a w przypadku podejrzenia naciekania okolicznych struktur także cystoskopii lub sigmoidoskopii [11].

Leczenie raka szyjki macicy ustala się na podstawie określenia stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu według skali Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (FIGO). Stopień I, IA, IA1 można wyleczyć z zaoszczędzeniem narządu rodnego kobiety, wykonując zabieg konizacji lub trachelektomii, dzięki czemu młoda pacjentka nie musi rezygnować z planów rozrodczych. W przypadku nacieku przestrzeni limfatyczno-naczyniowej zalecane jest dodatkowo usunięcie węzła wartowniczego. Stopień IA2 i IB oraz IIA jest wskazaniem do histerektomii z usunięciem przydatków i węzłów chłonnych. Przy wyższych stopniach zaawansowania (IIB, III, IV) leczenie polega na radykalnej chemioterapii z zastosowaniem preparatów platyny oraz brachyterapii. Na zajęte węzły chłonne może być zastosowana dodatkowa dawka promieniowania. Ostatni stopień zaawanso-

wania raka szyjki macicy stanowi IVB, czyli rozsiew do odległych narządów. W takim przypadku u pacjentek w dobrym stanie ogólnym stosuje się wielolekową chemioterapię, a u pacjentek z przerzutami odległymi dodatkowo brachyterapię. Po zakończonym leczeniu ważne jest, aby pacjentki wykonywały badania kontrolne co kilka miesięcy przez pierwsze 2 lata, a następnie co 6–12 miesięcy przez kolejnych 5 lat [12].

Profilaktyka raka szyjki macicy

Działania profilaktyczne pozwalają zapobiegać rozwojowi wielu chorób, także nowotworowych. W przypadku raka szyjki macicy działania profilaktyczne polegają na eliminowaniu czynników ryzyka wymienionych powyżej, wykonywaniu badań cytologicznych oraz szczepień ochronnych przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV).

Bardzo istotnym elementem profilaktyki raka szyjki macicy jest regularne wykonywanie cytologii, dzięki czemu możliwe jest wczesne wykrycie nowotworu oraz szybkie wdrożenie leczenia. Cytologia powinna być wykonywana przez kobiety w wieku 25–64 lat co 1–3 lata, a w przypadku kobiet obciążonych czynnikami ryzyka, takimi jak przyjmowanie leków immunosupresyjnych, zakażenie HIV, zakażenie HPV – zwłaszcza typami onkogennymi, nawet co 12 miesięcy [13]. W Polsce dostępne są 2 rodzaje cytologii: konwencjonalna oraz płynna. Pierwsza z nich jest bezpłatna i odbywa się w ramach Populacyjnego Programu Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy od 2007 r., druga – płynna – odbywa się na koszt pacjentki [14]. Cytologia płynna, w przeciwieństwie do konwencjonalnej, pozwala na przeprowadzanie badań molekularnych w kierunku HPV. Jest dokładniejsza, więc może być wykonywana rzadziej – co 3 lata.

Drugim niezwykle istotnym elementem profilaktyki raka szyjki macicy są szczepienia przeciwko HPV, odpowiedzialnego za 19,8% nowotworów szyjki macicy [3]. W Polsce dostępne są 2 rodzaje szczepionek – dwuwalentna i dziewięciowalentna – które zostaną omówione w dalszej części artykułu.

Charakterystyka wirusa brodawczaka ludzkiego

Wirus brodawczaka ludzkiego zaliczany jest do rodziny *Papillomaviridae*, rodzaju *Papillomavirus*, nie posiada otoczki i składa się z kulistego, dwuniciowego DNA. Potrafi zakażać komórki podstawne naskórka i nabłonka płaskiego. Do zakażenia może dochodzić poprzez kontakt bezpośredni ze zmianami, w tym podczas kontaktu seksualnego, a także drogą wertykalną podczas porodu. Uważa się, że najczęstszą drogą zakażenia HPV jest kontakt seksualny [15].

Większość zakażeń HPV ma charakter bezobjawowy i ustępuje samoistnie. Niemniej, w niektórych przypadkach dochodzi do przewlekłego zakażenia, które w przypadku braku leczenia może prowadzić do rozwoju różnych nowotworów [16]. Obecnie zidentyfikowano i scharakteryzowano ponad 200 rodzajów HPV. Typy wirusów o małym ryzyku onkogenym obejmują: 6, 11, 40, 42, 43, 44, natomiast typy o wysokim ryzyku onkogenym to: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73 [17]. Zakażenie typem HPV wysokiego ryzyka może prowadzić do neoplazji śródnałonkowej, a następnie rozwoju inwazyjnych nowotworów, takich jak rak szyjki macicy (najczęściej wywołany przez typy 16 i 18) oraz nowotworów innych okolic ciała, w tym jamy ustnej, gardła, przełyku, pęcherza i odbytu [18]. Typy HPV małego ryzyka powodują głównie powstawanie zmian niezłośliwych. Odpowiedzialne są za neoplazje małego stopnia oraz występowanie kłykcin płaskich i kończystych. Za 90% kłykcin kończystych narządów moczowo-płciowych odpowiadają typy 6 i 11 [19].

Rola szczepień przeciwko HPV w zapobieganiu rakowi szyjki macicy

Przedstawienie przez Harolda zur Hausena dowodów na związek przetrwałych zakażeń HPV z występowaniem raka szyjki macicy pozwoliło na opracowanie szczepionki chroniącej przed zakażeniem [20]. Obecnie szczepienia przeciwko HPV stanowią bardzo ważny element profilaktyki raka szyjki. Wprowadzone do programów szczepień ochronnych w wielu krajach na świecie, stwarzają szansę na skuteczną walkę z tą chorobą, a w przyszłości także na jej wyeliminowanie [21, 22, 23].

Historia szczepionek przeciwko HPV oraz ich rodzaje

Harold zur Hausen za odkrycie korelacji pomiędzy zakażeniem HPV a rozwojem raka szyjki macicy otrzymał w 2008 r. Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny [20]. Szczepionka przeciwko HPV została na-

stępnie opracowana przez profesorów Iana Frazera oraz Jian Zhou na Uniwersytecie Queensland w Australii. Prace nad stworzeniem cząsteczki przypominającej swoją strukturą wirus brodawczaka ludzkiego rozpoczęto w 1990 r. i prowadzono przez 16 lat [24]. Dzięki temu w 2006 r. wprowadzono na rynek preparat zawierający białka 4 typów wirusa HPV: 6, 11, 16, 18, a rok później preparat dwuwalentny zawierający białka typów: 16 i 18 [25]. W 2014 r. na rynku pojawiła się szczepionka dziewięciowalentna zawierająca białka typów: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 wirusa.

W tabeli 1 zaprezentowano różnice pomiędzy dostępnymi w Polsce preparatami w zakresie składu oraz dawkowania.

Mechanizm działania szczepionek przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego

Mechanizm działania szczepionek przeciwko HPV opiera się na stymulacji organizmu do tworzenia przeciwciał, które po kontakcie z wirusem mają się z nim wiązać i zapobiegać jego namnażaniu w komórkach gospodarza. Obecnie dostępne szczepionki opierają się na cząsteczkach wirusopodobnych (VLP), które są składnikiem powierzchniowym HPV. Ponieważ cząstki VLP nie zawierają wirusowego DNA, nie mogą zakażać komórek, namnażać się ani wywoływać choroby. W badaniach na zwierzętach wykazano, że skuteczność szczepionek opartych na cząstkach VLP białka L1 w znacznej mierze związana jest z rozwojem humoralnej odpowiedzi immunologicznej [28].

Bezpieczeństwo szczepionek przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego

Zanim szczepionki zostaną wprowadzone na rynek, konieczne jest zbadanie profilu ich bezpieczeństwa. Bez przeprowadzenia tych procedur nie mogą zostać zarejestrowane. Nadzór nad bezpieczeństwem szczepionek jest stale prowadzony przez wiele instytucji. Światowy Komitet Doradczy ds. Bezpieczeństwa Szczepionek dotychczas nie stwierdził zastrzeżeń dotyczących profilu bezpieczeństwa wszystkich dostęp-

Tabela 1. Profile szczepionek dostępnych w Polsce [26, 27]

	Szczepionka dwuwalentna	Szczepionka dziewięciowalentna
Skład	białka HPV typów 16 i 18	białka HPV typów 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Dawkowanie	osoby w wieku 9–14 lat włącznie – schemat dwudawkowy (druga dawka pomiędzy 5 a 13 miesiącem po pierwszej dawce) osoby w wieku 15 lat i powyżej – schemat trzydawkowy (w 0, 1, 6 miesiącu)	osoby w wieku 9–14 lat włącznie – schemat dwudawkowy (druga dawka pomiędzy 5 a 13 miesiącem po pierwszej dawce) lub schemat 3 – dawkowy (w 0, 2, 6 miesiącu) osoby w wieku 15 lat i powyżej – schemat trzydawkowy (w 0, 2, 6 miesiącu)
Adiuwant	AS04	sole glinu

nych szczepionek przeciwko HPV. Ryzyko najcięższego powikłania, jakim jest wstrząs anafilaktyczny, zostało określone jako 1,7 przypadku na 1 000 000 dawek [29]. Podobnie jak po przyjęciu każdego rodzaju szczepionki, tak i w przypadku szczepionek przeciwko HPV mogą wystąpić niepożądane odczyny poszczepienne (NOP). Do najczęściej zgłaszanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia, czyli ból, zaczerwienienie oraz obrzęk. Rzadziej występują łagodne ogólnoustrojowe odczyny obejmujące bóle i zawroty głowy, bóle mięśni, stawów, gorączkę i objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, bóle brzucha). Zgłaszane są również przypadki omdlenia, które wynikają w dużej mierze ze stresu związanego z podaniem szczepionki, dlatego powinny być one wykonywane w pozycji siedzącej lub leżącej [26, 27].

Bezpieczeństwo szczepionek przeciwko HPV zostało także udowodnione przez naukowców.

W 2019 r. opublikowano wyniki randomizowanego badania przeprowadzonego w Finlandii na grupie 32 000 nastolatków w wieku 12–15 lat, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki dwuwalentnej. Okazało się, że choroby autoimmunologiczne, takie jak *colitis ulcerosa*, cukrzyca typu 1, celiakia, choroba Crohna czy młodzieńcze zapalenie jelit, występowały z podobną częstością w grupie osób zaszczepionych przeciwko HPV, co u tych zaszczepionych przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, zarówno u dziewcząt, jak i chłopców. Częstość występowania NOP była zgodna z oczekiwaniami dla tej populacji [30].

Badania nad profilem bezpieczeństwa szczepionek przeciwko HPV nie wykazały także związku przyczynowego szczepienia z występowaniem zespołu Guillaina-Barrego (GBS), porażenia Bella, zespołu złożonego bólu regionalnego, zespołu posturalnej tachykardii ortostatycznej czy przedwczesnej niewydolności jajników [16].

Ponadto w 2022 r. przeprowadzono przegląd systematyczny i metaanalizę, podczas której oceniono ryzyko GBS po szczepieniu przeciwko HPV. Na podstawie analizy ponad 10 milionów raportów określono prawdopodobieństwo wystąpienia GBS jako 1 na 1 000 000 podanych szczepionek. We wnioskach podkreślono, że ryzyko względne i bezwzględne rozwoju GBS po szczepieniu przeciwko HPV jest bardzo niskie i nie jest istotne statystycznie [31].

Podsumowując powyższe informacje, szczepionki przeciwko HPV są uznawane za bezpieczne.

Skuteczność szczepionek przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego

Skuteczność szczepionki to miara, która ocenia, jak dana szczepionka chroni przed chorobą w warunkach

idealnych, zwykle na podstawie badań klinicznych. Jest ona wyrażana jako procentowy spadek liczby przypadków choroby wśród osób zaszczepionych w porównaniu z osobami, które nie otrzymały szczepionki. W praktyce wyższa skuteczność oznacza, że szczepionka lepiej zapobiega chorobie [32].

Skuteczność szczepionek przeciwko HPV została potwierdzona w wielu przeprowadzonych badaniach. Jednym z odkryć było to, że szczepionki te są najbardziej skuteczne u osób seronegatywnych wobec wirusa HPV, czyli przed rozpoczęciem aktywności seksualnej. W randomizowanym badaniu obejmującym grupę około 18 000 młodych kobiet w wieku 15–25 lat wykazano, że skuteczność szczepionki przeciwko zmianom wywoływanym przez typy 16 i 18 wirusa była znacznie wyższa w grupie kobiet HPV seronegatywnych w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio 70,2% i 30,4% w przypadku zmian CIN2+ oraz 87% i 33,4% w przypadku zmian CIN3+) [33].

W przeprowadzonym przeglądzie badań nad skutecznością czterowalentnej szczepionki przeciwko HPV wykazano, że szczepienia znacząco zmniejszają liczbę zakażeń typami wirusa 6, 11, 16 i 18 u kobiet i mężczyzn, którzy nie byli zakażeni wirusem w momencie zaszczepienia. U kobiet zastosowanie szczepionek pozwoliło zredukować liczbę zakażeń tymi typami wirusa o ok. 90%. W przypadku brodawek narządów płciowych odnotowano redukcję również o 90%, o ok. 45% w przypadku cytologicznych nieprawidłowości szyjki macicy o niskim stopniu złośliwości oraz o ok. 85% w przypadku histologicznie potwierdzonych nieprawidłowości szyjki macicy o dużym stopniu złośliwości. U mężczyzn czterowalentna szczepionka przeciwko HPV redukowała o 90% częstość występowania zmian na zewnętrznych narządach płciowych związanych z zakażeniem typami wirusa 6, 11, 16 i 18. Na podstawie tych danych oszacowano skuteczność szczepionek przeciwko HPV na 83–96,1%, niezależnie od liczby podanych dawek, co sugeruje, że nawet pojedyncza dawka może zapewnić ochronę przed infekcjami HPV i chorobami z nim związanymi [34].

W badaniu klinicznym dotyczącym dziewięciowalentnej szczepionki przeciwko HPV przeprowadzonym na grupie kobiet stwierdzono ok. 97% skuteczność w zapobieganiu zaawansowanym chorobom szyjki macicy, sromu i pochwy wywołanym przez typy wirusa HPV 31, 33, 45, 52 i 58. Odpowiedzi immunologiczne wywołane przez szczepionkę były porównywalne do tych, które wywołuje czterowalentna szczepionka przeciwko HPV dla typów 6, 11, 16 i 18. Wśród kobiet, które przed szczepieniem nie były zakażone wirusem HPV, znacznie zmniejszyła się zapadalność na zaawansowane choroby szyjki macicy (2 przypadki dla 9vHPV w porównaniu do 141 przypadków w grupie placebo) oraz konieczność przeprowadzenia operacji

na szyjce macicy (3 przypadki dla 9vHPV w porównaniu do 29 przypadków w grupie placebo). Redukcja zachorowalności na choroby szyjki macicy związane z typami HPV 31, 33, 45, 52 i 58 wyniosła 96,9%, a na choroby wysokiego stopnia 95,3% w porównaniu z grupą placebo. W przypadku kobiet zakażonych typami HPV 6, 11, 16 lub 18, ale niezakażonych typami 31, 33, 45, 52 i 58 zachorowalność na choroby szyjki macicy zmniejszyła się o 95,1%, a na choroby wysokiego stopnia o 91,1% [35].

Te dane wskazują, że stosowanie szczepionek przeciwko HPV może znacząco przyczynić się do zmniejszenia częstości zakażeń HPV i związanych z nimi schorzeń, zarówno u kobiet, jak i mężczyzn.

Efektywność szczepionek przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego na przykładzie dwóch państw

Efektywność szczepionek to ich skuteczność w rzeczywistych warunkach. Ocenia się ją na podstawie zdolności szczepionek do ochrony całej społeczności, co może różnić się od wyników badań klinicznych. Badania kliniczne, mimo że obejmują różnorodne grupy osób, nie mogą w pełni odzwierciedlać całej populacji, co sprawia, że rzeczywista skuteczność szczepionek może odbiegać od wyników uzyskanych w tych badaniach [32].

Programy szczepień przeciwko HPV są prowadzone na całym świecie od wielu lat [36]. Jednym z pierwszych państw, które wprowadziły powszechne i bezpłatne szczepienia przeciwko HPV, była Australia. Szczepienia populacyjne rozpoczęto tam w 2007 r., początkowo obejmując nimi dziewczęta w wieku 12–13 lat. Od 2013 r. program został rozszerzony i objął również chłopców w tej samej grupie wiekowej [37]. Obecnie w ramach australijskiego Narodowego Programu Szczepień szczepionki przeciwko HPV są dostępne bezpłatnie dla osób w wieku 12–13 lat i są głównie podawane w szkołach w 7 klasie. Dla młodzieży, która nie została zaszczepiona przeciwko wirusowi HPV w tym przedziale wiekowym, program oferuje możliwość uzupełnienia szczepień bezpłatnie do ukończenia 25 roku życia [21].

W związku z prowadzonym od 17 lat programem szczepień w Australii z powodzeniem udało się zmniejszyć liczbę zachorowań na raka szyjki macicy i innych schorzeń związanych z zakażeniem HPV. W 2019 r. ogólna zapadalność na nowotwór szyjki macicy w Australii wynosiła 6,4 na 100 000 kobiet, podczas gdy w latach 2002–2007 było to 9–10 na 100 000 kobiet [38]. Ponadto według dostępnych danych w 2022 r. częstość występowania infekcji HPV 16 lub 18 wśród kobiet w wieku 25–74 lat wyniosła 1,9%, a innymi typami tego rodzaju wirusa 8,8%, co

świadczy o sukcesie działającego programu szczepień przeciwko HPV [39]. Według dostępnych raportów Australia jest na dobrej drodze, by do 2035 r. wyeliminować występowanie raka szyjki macicy, pod warunkiem, że utrzyma liczbę badań przesiewowych na obecnym poziomie oraz wysoki odsetek wyszczepialności [40], który w 2022 r. wynosił aż 85,3% u dziewcząt i 83,1% u chłopców do 15 roku życia [39].

Na podstawie rekomendacji Australijskiej Technicznej Grupy Doradczej ds. Szczepień od 6 lutego 2023 r. schemat dawkowania szczepionki został zmieniony w tym kraju z 2 dawek na 1 i dotyczy osób obydwu płci dotychczas nieszczepionych w wieku 9–25 lat. Zmiana dawkowania opiera się na najnowszych międzynarodowych naukowych i klinicznych dowodach oraz zaleceniach WHO, które wykazują, że pojedyncza dawka zapewnia porównywalną ochronę co podanie 2 u młodych, zdrowych ludzi dotychczas niezakażonych HPV [41]. Przy czym osobom z obniżoną odpornością, m.in. chorym na HIV, do pełnego uodpornienia konieczne jest podanie 3 dawek szczepionki [42]. Jednym z powodów zmiany schematu dawkowania szczepionek przeciwko HPV w Australii jest możliwość zmniejszenia kosztów oraz rozwiązanie kwestii logistycznych związanych z dostarczeniem szczepionek. Pozwala to na rozpowszechnienie i większy dostęp do tych szczepień [43].

Kolejnym państwem, które można podać jako przykład efektywności działania szczepionki przeciwko HPV, jest Wielka Brytania, w której szczepienia populacyjne prowadzone są od 2008 r. i początkowo obejmowały tylko dziewczęta w wieku 12–13 lat, a w 2019 r. także chłopców w tym samym wieku [44].

Na podstawie danych z brytyjskiego populacyjnego rejestru nowotworów z 26 stycznia 2021 r. oceniono skuteczność szczepionek przeciwko HPV pod kątem rozwoju raka szyjki macicy i dysplazji szyjki macicy (CIN3) w okresie od 1 stycznia 2006 do 30 czerwca 2019 r. Badania wykazały istotne zmniejszenie zachorowalności na raka szyjki macicy oraz ryzyka rozwoju zmian przedrakowych (CIN3) w zależności od wieku, w którym podano szczepionki przeciwko HPV. W przypadku zachorowalności na raka szyjki macicy zredukowano jego prawdopodobieństwo o 34% dla osób wieku 16–18 lat, 62% dla wieku 14–16 lat i 87% dla wieku 12–13 lat w porównaniu do osób niezaszczepionych. W odniesieniu do zmniejszenia ryzyka rozwoju CIN3 wynosiły one 39% u osób w wieku 16–18 lat, 75% dla wieku 14–16 lat i 97% dla wieku 12–13 lat [45]. Oznacza to, że liczba przypadków raka szyjki macicy oraz stadiów przednowotworowych (wspomniany CIN3) została zredukowana o ponad połowę. Wyniki tego badania wyraźnie wskazują na ogromne korzyści wynikające z wczesnego podawania szczepionki przeciwko

HPV. Najwyższą skuteczność szczepionki obserwuje się u dziewcząt zaszczepionych w wieku 12–13 lat, co podkreśla znaczenie wczesnych szczepień w prewencji nowotworów związanych z HPV. Sugeruje to konieczność promowania szczepień przeciwko HPV w młodym wieku, aby osiągnąć wysoki poziom ochrony zdrowotnej i zmniejszyć liczbę zachorowań na nowotwory w przyszłości.

Obecnie program szczepień w Wielkiej Brytanii obejmuje uczniów obu płci w wieku 12–13 lat i jest realizowany w szkołach. Osoby, które nie miały okazji zaszczepić się w ramach tego programu w szkole, mogą skorzystać z możliwości zaszczepienia się do 25 roku życia. Dodatkowo, szczepienia przeciwko HPV są zalecane dla osób o obniżonej odporności oraz narażonych na podwyższone ryzyko zakażenia HPV, w tym mężczyźni poniżej 45 roku życia, którzy mają kontakt seksualny z innymi mężczyznami, oraz osób zakażonych HIV [46].

Powyższe przykłady niewątpliwie są dowodem na efektywność szczepień przeciwko HPV. Działania profilaktyczne Australii i Wielkiej Brytanii, zmierzające do wyeliminowania raka szyjki macicy, mogą być wzorem do naśladowania dla pozostałych państw, w tym Polski.

Zasady prowadzenia szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego w Polsce

W Polsce szczepienie przeciwko HPV przez wiele lat znajdowało się w grupie zalecanych i wykonywane było odpłatnie. Realizacja zalecanego schematu wiązała się z kosztem kilkuset złotych, co dla niektórych polskich rodzin mogło stanowić duży wydatek. Zdając sobie sprawę z pozytywnego wpływu szczepień przeciwko HPV na zdrowie społeczeństwa, wiele samorządów wprowadziło i finansowało szczepienia przeciwko HPV w ramach programów promocji zdrowia i profilaktyki zdrowotnej. Przykładem od początku zaangażowanego w walkę z zakażeniami HPV miasta w Polsce jest Wrocław. W 2010 r. wprowadzono tam program bezpłatnych szczepień przeciwko HPV dla dziewcząt i chłopców w wieku 12–13 lat. Dodatkowo organizowane były liczne przedsięwzięcia edukacyjne dla dzieci i ich rodziców dotyczące profilaktyki. Dzięki tym działaniom Wrocław może pochwalić się wyszczepialnością wynoszącą w 2018 r. aż 61,8% [47].

W ramach realizacji założeń i celów Narodowej Strategii Onkologicznej na lata 2020–2030 w czerwcu 2023 r. rozpoczęto w Polsce populacyjne szczepienia przeciwko HPV dla wszystkich nastolatków obojga płci w wieku 12–13 lat [48]. Rok później zgodnie z zaleceniami Ministra Zdrowia objęto nimi dzieci w wieku 11–14 lat [23].

Od 1 września 2024 r. dokonano dalszego rozszerzenia programu na dzieci w wieku 9–14 lat. Do tej pory szczepienia były realizowane w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej, jednak w wyniku nowych regulacji wprowadzono możliwość wykonywania ich także w szkołach podstawowych. Oznacza to, że zespoły medyczne z tych placówek mogą teraz przeprowadzać szczepienia w trybie wyjazdowym, bezpośrednio na terenie szkół. W ramach tego projektu dostępne są 2 szczepionki: dwuwalentna szczepionka Cervarix i dziewięciowalentna szczepionka Gardasil 9. Schemat szczepienia niezależnie od preparatu obejmuje 2 dawki podawane w odstępie 6–12 miesięcy [49]. Należy pamiętać, że szczepienia mogą być wykonywane również u osób, które ukończyły 14 rok życia, przy czym w takim przypadku schemat jest trzydawkowy, a odstęp między dawkami i odpłatność za dawkę różni się w zależności od preparatu [26, 27, 50].

Z pewnością wprowadzenie możliwości bezpłatnego szczepienia jest dobrym krokiem w walce z rakiem szyjki macicy w Polsce, a dalsze rozszerzenie grup wiekowych i możliwość wykonywania szczepień wyjazdowych zwiększa dostępność tego szczepienia. Jest to bardzo ważne z uwagi na fakt, że stan zaszczepienia polskiej populacji niestety utrzymuje się na niskim poziomie w porównaniu do innych krajów. Na podstawie danych zebranych od momentu rozpoczęcia realizacji powszechnego programu bezpłatnych szczepień przeciwko HPV do 21 sierpnia 2023 r. zaszczepiono 83 782 nastolatków i nastolatków. Liczba ta stanowi zaledwie 9,8% ogółu wszystkich dzieci kwalifikujących się do programu [51]. Powodów, dla których odsetek zaszczepionych nastolatków jest taki niski, może być kilka. Jednym z nich może być skojarzenie z aktywnością seksualną. Szczepionki przeciw HPV chronią przed zakażeniem, które przenoszone jest drogą płciową, dlatego najlepszym momentem na szczepienie jest wiek, który wyprzedza potencjalny kontakt z HPV, czyli przed rozpoczęciem współżycia. Wielu rodziców uważa, że ich dzieci są zbyt młode na szczepienie, sądząc, że czas szczepienia wyprzedza okres, w którym mogą zacząć życie seksualne. Ponadto rodzice obawiają się, że szczepionki te mogą promować rozwiązłość wśród nastolatków. Kolejnym powodem niskiego poziomu zaszczepienia może być przekonanie rodziców, że szczepionki są nowe i nie ma wystarczających dowodów, które potwierdzają ich bezpieczeństwo, co nie jest prawdą [52]. Co więcej, wyniki badania ankietowego dotyczącego wiedzy i oczekiwań rodziców nastolatków na temat szczepień przeciwko HPV z września 2022 r. wykazały, że 1/3 rodziców nie rozpoznaje nazwy wirusa HPV czy nazw szczepionek oraz przeciwko czemu są one skierowane. Osoby, które słyszały o tych szczepionkach,

w dużym odsetku nie potrafią wskazać, przed czym i w jakim stopniu chroni to zaszczepienie [53]. Dlatego należy dokształcać rodziców w tej dziedzinie poprzez organizowanie kampanii edukacyjnych czy podczas wizyt w gabinetach lekarskich. Ważne jest, aby podkreślać korzyści oraz udowodnione bezpieczeństwo i skuteczność szczepień przeciwko HPV.

Podsumowanie

Szczepionki przeciwko HPV są powszechnie uznawane za skuteczne narzędzie w zapobieganiu raku szyjki macicy i innych nowotworów wywołanych przez HPV. Ich skuteczność i bezpieczeństwo zostały potwierdzone w wielu badaniach. Od momentu ich wprowadzenia na rynek wiele krajów wprowadziło programy szczepień mające na celu ochronę dzieci i młodzieży przed zakażeniem HPV, najlepiej przed rozpoczęciem aktywności seksualnej, aby zapewnić jak najwyższą skuteczność. Najlepszym przykładem na efektywność szczepień przeciwko HPV jest program szczepień w Australii, dzięki któremu to państwo ma szansę wyeliminować raka szyjki macicy w swoim społeczeństwie. Programy szczepień przeciwko HPV są więc kluczowe w prewencji nowotworów związanych z tym wirusem i mają istotne znaczenie dla zdrowia publicznego.

Piśmiennictwo

- Spaczyński M., Kędzia W., Nowak-Markwitz E.: Rak szyjki macicy profilaktyka, diagnostyka, leczenie. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2009. s. 4–5.
- Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C.: Patologia Robbins. Wrocław: Wydawnictwo Odra Urban & Partner; 2019. 840 3. Bruni L., Albero G., Serrano B. i in.: ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Poland. Summary Report 10 March 2023.
- Human papillomavirus and related diseases report world. www.hpvcentre.net (dostęp 10.03.2023).
- Europejski Tydzień Profilaktyki Raka Szyjki Macicy 2023. <https://www.gov.pl/web/psse-slawno/europejski-tydzien-profilaktyki-raka-szyjki-macicy-2023> (dostęp 30.08.2024).
- KRN: Nowotwór szyjki macicy. <https://onkologia.org.pl/pl/nowotwor-szyjki-macicy-czym-jest> (dostęp 30.08.2024).
- Stapley S., Hamilton W.: Gynaecological symptoms reported by young women: examining the potential for earlier diagnosis of cervical cancer. *Fam Pract.* 2011; 28(6): 592–598.
- Rajaram S., Chitrathara K., Maheshwari A.: Cervical cancer: contemporary management. Londyn: Jaypee Brothers Medical Pub; 2012.
- Stec R., Deptała A., Smoter M.: Podręcznik dla studentów medycyny. Pomoc dydaktyczna dla lekarzy specjalizujących się w onkologii.. Gdansk: Wydawnictwo AsteriaMed; 2021. 208.
- Spaczyński M., Kędzia W., Nowak-Markwitz E.: Rak szyjki macicy profilaktyka, diagnostyka, leczenie. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2009. 134.
- Jach R., Sznurkowski J.J., Bidziński M., i in.: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii i Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy. *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15(1): 24–33.
- Rak szyjki macicy – rekomendacje ESGO. <https://ptgo.pl/archiwa/rekomendacje/rak-szyjki-macicy-rekomendacje-esgo> (dostęp 30.08.2024).
- Bidziński M., Zimmer M., Czajkowski K. i in.: Schemat postępowania w skriningu podstawowym raka szyjki macicy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP) – czerwiec 2022 roku. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2022; 7(2), 96–98.
- Spaczyński M., Karowicz-Bilinska 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.
- Szczeklik A., Gajewski P.: Interna Szczeklika. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2022.
- Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update). <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672> (dostęp 30.08.2024).
- Dubel J., Dubel R., Ruszel K. i in.: Vaccination against HPV (Human Papilloma virus) for women – why is it still recommended and not obligatory in Poland. *Journal of Education, Health and Sport* 2023; 13(1): 112–116.
- Tampa M., Mitran C.L., Mitran M.I. i in.: The role of beta HPV types and HPV-associated inflammatory processes in cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal of Immunology Research* 2020: 5701639.
- Rutkowski T., Składkowski K.: Wpływ wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) na powstawanie, przebieg i skuteczność leczenia raków regionu głowy i szyi. *Współczesna Onkologia* 2009; 13(5): 233–240.
- zur Hausen H.: Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer research* 1976; 36: 794.
- National Immunisation Program schedule. <https://www.health.gov.au/resources/publications/national-immunisation-program-schedule?language=en> (dostęp 30.08.2024).
- Complete routine immunisation schedule form 1 July 2024. <https://www.gov.uk/government/publications/the-complete-routine-immunisation-schedule/the-complete-routine-immunisation-schedule-from-february-2022> (dostęp 30.08.2024).
- Program Szczepień Ochronnych na rok 2024. https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2023/100/akt.pdf (dostęp: 30.08.2024).
- Crager S.E., Guillen E, Price M.: University contributions to the HPV vaccine and implications for access to vaccines in developing countries: addressing materials and know-how in university technology transfer policy. *Am J Law Med* 2009; 35(2–3): 253–279.
- Akhatova A., Ayazhan A., Kuralay A. i in.: Prophylactic human papillomavirus vaccination: from the origin to the current state *Vaccines* 2022; 10: 11.
- Chpl – Charakterystyka Produktu Leczniczego Cervarix. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010060280492/anx_80492_pl.pdf (dostęp 30.08.2024).
- Chpl – Charakterystyka Produktu Leczniczego Gardasil. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-epar-product-information_en.pdf (dostęp 30.08.2024).
- Markowitz E.L., Schiller J.T.: Human Papillomavirus Vaccines. *J Infect Dis* 2021; 224(2):3 67–378.
- Weekly epidemiological record. 2017; 28(92): 393–404. [wer9228_2017_vol92-28.pdf](http://www.who.int/wer9228_2017_vol92-28.pdf) (who.int) (dostęp 30.08.2024).
- Bi D., Apter D., Eriksson T., i in.: Safety of the AS04-adjuvanted human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine in adolescents aged 12–15 years: end-of-study results from a community-randomized study up to 6.5 years. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2019; 16(6): 1392–1403.
- Boender T.S., Bartmeyer B., Coole L. i in.: Risk of Guillain-Barré syndrome after vaccination against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis, 1 January 2000 to 4 April 2020. *Euro Surveill* 2022; 27(4): 2001619.
- Vaccine efficacy, effectiveness and protection. WHO. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/vaccine-efficacy-effectiveness-and-protection> (dostęp 30.08.2024).
- Paavonen J., Naud P., Salmerón J. i in.: 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(9686): 301–314.
- Kamolratanakul S, Pitisuttithum P.: Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer. *Vaccines* 2021; 9(12): 1413.
- Giuliano A.R., Joura E.A., Garland S.M. i in.: Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population. *Gynecol Oncol* 2019; 154(1): 110–117.
- WHO HPV Vaccine Global Market Study. <https://www.who.int/publications/m/item/who-hpv-vaccine-global-market-study-april-2022> (dostęp 30.08.2024).

37. Patel C., Brotherton J.M., Pillsbury A. i in.: The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill* 2018; 23(41): 1700737.
38. Analysis of cervical cancer and abnormality outcomes in an era of cervical screening and HPV vaccination in Australia. <https://www.aihw.gov.au/reports/cancer-screening/analysis-of-cervical-cancer-and-abnormality/summary> (dostęp 30.08.2024).
39. Machalek D., Smith M., Brotherton J. i in.: 2023 Cervical cancer elimination progress report: Australia's progress towards the elimination of cervical cancer as a public health problem. <https://report.cervicalcancercontrol.org.au/> (dostęp: 30.08.2024).
40. National strategy for the elimination of cervical cancer in Australia. https://issuu.com/vcsreports/docs/national_cervical_cancer_elimination_strategy_-_no?fr=xKAE9_zU1NQ (dostęp 30.08.2024).
41. Change to single dose HPV vaccine. <https://www.health.gov.au/ministers/the-hon-mark-butler-mp/media/change-to-single-dose-hpv-vaccine> (dostęp 30.08.2024).
42. HPV Vaccination Recommendations. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html> (dostęp 30.08.2024).
43. Fokom-Defo V., Dille I., Fokom-Domgue J.: Single dose HPV vaccine in achieving global cervical cancer elimination. *Lancet Global Health* 2024; 3: e360-e361.
44. Checchi M., Mesher D., Panwar K. i in.: The impact of over ten years of HPV vaccination in England: Surveillance of type-specific HPV in young sexually active females. *Vaccine* 2023; 41: 6734-6744.
45. Falcaro M., Castañon A., Ndlela B. i in.: The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *The Lancet* 2021; 398: 2084-2092.
46. HPV vaccine. <https://www.nhs.uk/vaccinations/hpv-vaccine/> (dostęp 30.08.2024).
47. Ludwikowska K.: Akceptacja społeczna i skuteczność różnych strategii promowania wiedzy o szczepieniach ochronnych – na przykładzie wrocławskiego programu szczepień ochronnych przeciwko HPV i kampanii edukacyjnej dotyczącej grypy w Polsce. Wrocław: Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; 2020.
48. Zalecenia Ministra Zdrowia dotyczące realizacji szczepień przeciw ludzkiemu wirusowi brodawczaka (HPV) w ramach powszechnego programu szczepień. https://szczepienia.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2023/05/Zalecenia_MZ_w_zakresie_realizacji_szczepien_HPVMMM-6.pdf (dostęp 30.08.2024).
49. Zalecenia Ministra Zdrowia dotyczące realizacji szczepień przeciw ludzkiemu wirusowi brodawczaka (HPV) w ramach powszechnego programu szczepień. https://szczepienia.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2024/08/Obowiazujace_od_1_wrzesnia_br_Zalecenia_MZ_dot_realizacji_szczepien_p_HPVM_w_ramach_powszechnego_programu.pdf (dostęp 30.08.2024).
50. Ministerstwo Zdrowia. Informacja Ministra Zdrowia w sprawie włączenia do wykazu refundowanych leków szczepionki przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) oraz zmian w e-Karcie Szczepień. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/informacja-ministra-zdrowia-w-sprawie-wlaczania-do-wykazu-refundowanych-lekow-szczepionki-przeciw-wirusowi-brodawczaka-ludzkiego-hpv-oraz-zmian-w-e-karcie-szczepien> (dostęp 30.08.2024).
51. Jak wygląda realizacja programu szczepień przeciw HPV po 2,5 miesiącach jego realizacji? <https://szczepienia.pzh.gov.pl/jak-wyglada-realizacja-programu-szczepien-przeciw-hpv-po-25-miesiacach-jego-realizacji/> (dostęp 30.08.2024).
52. Akceptacja szczepień przeciw HPV. [https://szczepienia.pzh.gov.pl/dla-lekarzy/szczepienia-hpv/akceptacja-szczepien-przeciw-hpv/?strona=1#badanie-ankietowe-postaw-rodzicow-wzgle-dem-szczepien-przeciw-hpv-\(luty-2022\)](https://szczepienia.pzh.gov.pl/dla-lekarzy/szczepienia-hpv/akceptacja-szczepien-przeciw-hpv/?strona=1#badanie-ankietowe-postaw-rodzicow-wzgle-dem-szczepien-przeciw-hpv-(luty-2022)) (dostęp 30.08.2024).
53. „Badanie ankietowe (CATI) dotyczące wiedzy i oczekiwań rodziców nastolatków na temat szczepień przeciwko HPV”. <https://szczepienia.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2022/12/Raport-z-badania-ankietowego-OK-wyslane.pdf> (dostęp 30.08.2024).

Autorki nie deklarują konfliktu interesów.

Adres do korespondencji:

Aleksandra Bort
Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego
ul. Świeradowska 43 02-662 Warszawa
e-mail: ola-bort@wp.pl
