

Szczepienie przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) w dzieciństwie – a zapobieganie infekcjom i nowotworom w wieku dorosłym. Powszechny Program szczepienia przeciwko HPV w Polsce

Vaccination against human papillomavirus (HPV) in childhood – prevents infections and cancer in adulthood. The Universal Program vaccination against HPV in Poland

Sylwia Kałucka

Zakład Koordynowanej Opieki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Najczęstszym nowotworem złośliwym narządu rodno jest rak szyjki macicy. Zachorowalność na ten nowotwór wzrasta wraz z wiekiem. W Polsce głównie chorują kobiety w szóstej dekadzie życia (60%), co stanowi 46 pacjentek na 100 tys. kobiet. Przyczyną ponad 90% rozpoznania raka szyjki macicy jest zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus* HPV). Szczyt zakażenia HPV obserwuje się u kobiet w okresie pomenopauzalnym oraz u mężczyzn w starszym wieku. Nie ma skutecznego leku na raka szyjki macicy. Najlepszą ochroną przed chorobami związanymi z HPV jest szczepienie przeciw HPV, przed pierwszym kontaktem seksualnym, które może chronić przed ponad 90% zakażeń, nieprawidłowości i zmian przedrakowych związanych z HPV, podczas gdy szczepienie po ekspozycji na tego wirusa chroni tylko około 50-60% infekcji. Od 1 czerwca 2023 roku w Polsce rozpoczyna się Powszechny Program bezpłatnych, dobrowolnych szczepień przeciw HPV, który jest skierowany do dziewcząt i chłopców w wieku 12 i 13 lat, ale szczepienie p-HPV można wykonać także poza tym program u osób dorosłych, częściowo odpłatnie. *Geriatrics 2023;17:152-159. doi: 10.53139/G.20231718*

Słowa kluczowe: osoby starsze, wirus brodawczaka ludzkiego, nowotwór złośliwy, szczepienie, Cervarix, Gardasil 9

Abstract

Cervical cancer is the most common malignant tumor of the reproductive organ. The incidence of this cancer increases with age. In Poland, women suffer mainly from women in the 6th decade of life (60%), i.e. 46 patients per 100,000. women. More than 90% of cervical cancer diagnoses are caused by human papillomavirus (HPV) infection. The peak of HPV infection is observed in postmenopausal women and older men. There is no effective cure for cervical cancer. The best protection against HPV-related diseases is HPV vaccination before the first sexual contact, which can protect against more than 90% of HPV-related infections, abnormalities, and precancerous lesions, while vaccination after exposure to this virus only protects about 50-60% of infections. From June 1, 2023, the Universal Program of free, voluntary vaccination against HPV begins in Poland and is aimed at girls and boys aged 12 and 13, but p-HPV vaccination can also be performed outside this program in adults, but is not free of charge. *Geriatrics 2023;17:152-159. doi: 10.53139/G.20231718*

Keywords: elder people, human papillomavirus, cancer, vaccination, Cervarix, Gardasil 9

Wstęp

Rak szyjki macicy – epidemiologia

Ostatnie dane epidemiologiczne według Światowej Organizacji Zdrowia pokazują, iż na świecie rak szyjki

macicy zajmuje 4 miejsce pod względem zachorowalności (604 127 przypadków) , w tym odnotowano 341 831 zgonów [1]. W Polsce w 2020 roku zachorowało na raka szyjki macicy 3 862 kobiet, a liczba zgonów z powodu tego nowotworu wyniosła 2 137 [1].

Najczęściej raka szyjki macicy rozpoznajemy u kobiet w wieku średnim i starszym między 45 a 65 rokiem życia. Postać nowotworu złośliwego szyjki macicy w fazie nieinwazyjnej (*in situ*) może trwać wiele lat, i można go wykryć dzięki systematycznie wykonywanym badaniom ginekologicznym, w tym cytologii, co daje możliwość całkowitego wyleczenia. Rak szyjki macicy histopatologicznie najczęściej w 80% występuje jako rak płaskonabłonkowy, następnie po 10% jako rak gruczolowy i inne postacie nowotworu złośliwego: gruczolowo-płaskonabłonkowy, mięśniaki i rakowiaki [2].

Rak szyjki macicy – czynniki ryzyka

Najważniejszym i najczęstszym czynnikiem ryzyka rozwoju raka szyjki macicy jest zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego HPV (ang. **H**uman **P**apillomavirus). Do zakażenia wirusem dochodzi głównie drogą kontaktów seksualnych czemu sprzyja częsta zmiana i duża liczba partnerów seksualnych oraz wczesne rozpoczęcie współżycia seksualnego.

Do pośrednich czynników ryzyka rozwoju raka szyjki macicy należą:

- przewlekłe stany zapalne dróg rodnych spowodowane zakażeniem chłamydią, wirusem opryszczki, rzęsistkiem, i innymi patogenami,
- palenie tytoniu,
- wiek rozpoczęcia życia seksualnego,
- niski status socjoekonomiczny,
- brak lub nieregularne wykonywanie badań ginekologicznych,
- wieloletnie przyjmowanie leków antykoncepcyjnych,
- obniżenie odporności z powodu chorób przewlekłych np. choroby nowotworowej,
- zakażenie wirusem HIV,
- przyjmowanie przewlekłe leków wpływających na odporności np.: leki sterydowe, leki po przeszczepie narządów, cytostatyki i inne,
- niedobory witaminowe np. niedobór witaminy C.

Rak szyjki macicy – objawy

Regularne zgłaszanie się do gabinetu ginekologa na wykonanie badania cytologicznego pozwala na wykrycie raka szyjki macicy w stadium bezobjawowym (we wczesnym stopniu jego zaawansowania), co pozwala na całkowite wyleczenie kobiety. Dalszy rozwój nowotworu daje objawy, do których najczęściej należą:

- pojawiające się bardziej obfite i dłużej trwające niż zwykle miesiączki,
- pojawiające się plamienia między miesiączkami,
- pojawiające się krwawienie po stosunku,
- pojawiające się krwawienia ponownie już po braku występowania miesiączek związanych z okresem menopauzy.

Inne dolegliwości pojawiające się w okolicy podbrzusza wymagają pilnej wizyt u ginekologa i bardzo często są objawami znacznie zaawansowanego nowotworu złośliwego raka szyjki macicy. Do objawów tych należą:

- ropne, o bardzo nieprzyjemnym zapachu upławy,
- bóle w dole brzucha,
- bóle odcinka lędźwiowo-krzyżowego,
- bóle lub/i trudności podczas oddawania moczu czy stolca.

Rak szyjki macicy – diagnostyka

I. Badanie ginekologiczne – cytologia

Najważniejszym badaniem diagnostycznym raka szyjki macicy jest badanie ginekologiczne wraz z pobraniem wymazu do badania cytologicznego. Obecnie badanie cytologiczne oceniane jest według systemu Bethesda, czyli TBS (*The Bethesda System*). System ten ocenia 3 czynniki: jakość rozmazu, charakterystykę obrazu oraz opis wyniku cytologii.

A. Jakość rozmazu:

- I – można wykonać ocenę cytologiczną
- II- brak możliwości wykonania oceny cytologicznej.

B. Charakterystyka obrazu:

- I – obraz prawidłowy,
- II- obraz nieprawidłowy.

C. Część opisowa wyniku badania cytologicznego

- I – brak cech zmian nowotworowych,
- II – Inne zmiany – komórki endometrialne,
- III – Nieprawidłowe komórki nabłonkowe.
 1. Komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego,
 - a) nieprawidłowe (atypowe),
 - b) dysplazja małego stopnia,
 - c) dysplazja dużego stopnia,
 - d) rak płaskonabłonkowy.
 2. Komórki nabłonka gruczolowego,
 - a) nieprawidłowe (atypowe),
 - b) rak gruczolowy nie naciekający (*in situ*),
 - c) rak gruczolowy.

II. Badanie ginekologiczne – cytologia LBC

Badaniem dokładniejszym i czulszym, niż standardowa cytologia w wykrywaniu wczesnych zmian chorobowych jest cytologia na podłożu płynnym (LBC – *liquid based cytology*). Obecnie nie jest jeszcze refundowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia w Polsce i tylko niektóre gabinety ginekologiczne komercyjnie wykonują to badanie.

III. Testy DNA HPV

Obecnie można także wykonać testy na wykrywanie DNA wirusa HPV.

Optymalną metodą do wykrycia zakażenia wirusem HPV jest połączenie zarówno cytologii na podłożu płynnym wraz z testem na obecność DNA wirusa HPV [3].

IV. Kolposkopia

Badanie kolposkopowe za pomocą mikroskopu daje możliwość oglądania w powiększeniu 10-20-krotnym tarczy szyjki macicy. Dzięki temu oceniane są drobne naczynia krwionośne czy różne typy komórek. W ocenie kolposkopii stosuje się klasyfikację literową A,B,C.

Klasyfikacja otrzymanych obrazów kolposkopowych jest następująca:

- A. Nieprawidłowa strefa przekształceń: a. keratoza, b. zmiany bielacze, c. punkcikowanie, d. mozaika i e. nieprawidłowe naczynia.
- B. Podejrzenie raka inwazyjnego szyjki macicy.
- C. Obraz kolposkopowy nie pozwala na ocenę diagnostyczną.

V. Biopsja

Inwazyjnym badaniem diagnostycznym w kierunku raka szyjki macicy jest biopsja, polegająca na pobraniu fragmentu tkanki z obszaru szyjki macicy do badania histopatologicznego. Tak jest w przypadku konizacji, jednego z typu biopsji, gdzie podczas znieczulenia miejscowego materiał do badania jest pobierany w formie stożka (ang. cone biopsy) ze zmienionego chorobowo miejsca szyjki macicy.

VI. Inne badania diagnostyczne

Dodatkowe badania diagnostyczne mają na celu stwierdzenie czy nowotwór złośliwy szyjki macicy obejmuje inne narządy. I tak zaczynając od najczęściej stosowanej ultrasonografii jamy brzusznej i mied-

nicy (ocena zmian w węzłach chłonnych, narządach miękkich jamy brzusznej np. wątroby), poprzez tomografię komputerową, rezonans magnetyczny (ocena pęcherza moczowego, odbytnicy), rekto- i sigmoidoskopię (ocena jelita grubego), oraz cytoskopię (ocena pęcherza moczowego) i radiogram klatki piersiowej (ocena płuc) kończąc na ocenie przerzutów do narządów całego ciała badanie z użyciem małych dawek izotopów promieniotwórczych- Pozytronowa Emisyjna Tomografia –PET (2,3).

Aby uniknąć infekcji wirusem HPV, a tym samym uniknąć potencjalnego ryzyka rozwoju zachorowania na nowotwór złośliwy szyjki macicy w wieku średnim i starszym warto pomyśleć o zaszczepieniu się przeciwko HPV (p-HPV) w młodym wieku, a także dorosłym.

Najlepszą obecnie ochroną przed zachorowaniem na raka szyjki macicy jest szczepienie przeciwko HPV, ponieważ tzw. wirusy onkogenne HPV są w 99% przyczyną wszystkich zachorowań na ten typ nowotworu złośliwego.

Szczepienie p-HPV zapobiega infekcjom wirusem HPV, nie leczy samego zakażenia HPV i nie leczy nowotworu złośliwego, dlatego należy przyjąć szczepionkę przed okresem kontaktu z wirusem HPV, do którego najczęściej dochodzi drogą kontaktów seksualnych.

Zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia- cel 90-70-90 do 2030 roku

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła w sierpniu 2020 roku Globalną Strategię eliminacji raka szyjki macicy do 2030 roku jako kluczowe działania w zakresie Zdrowia Publicznego. Aby ją zrealizować wszystkie kraje muszą osiągnąć i utrzymać wskaźnik zachorowalności na raka szyjki macicy poniżej 4 na 100 000 kobiet. W tym zakresie działania mają opierać się na trzech kluczowych celach:

1. Szczepienie – zaszczepienie **90%** dziewcząt p-HPV do 15 roku życia.
2. Badania przesiewowe – poddanie badaniu przesiewowemu za pomocą testu o wysokiej wykrywalności **70%** kobiet przed 35 rokiem życia i powtórzenie badania przed 45 rokiem życia.
3. Leczenie – poddanie leczeniu **90%** kobiet ze stanem przedrakowym i 90% kobiet z rakiem inwazyjnym.

WHO zaleca każdemu krajowi realizację celów 90-70-90 do 2030 roku, aby rozpocząć eliminację raka szyjki macicy w ciągu następnego stulecia. Badania już pokazują, iż wprowadzenie globalnej strategii szcze-

pień p-HPV połączone z badaniami przesiewowymi wpłynęły na zmniejszenie występowania 97% raka szyjki macicy do 2100 r. [4,5].

Historia szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (p-HPV)

Szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (p-HPV), które zostały wprowadzone w wielu krajach na całym świecie już od przeszło 10 lat, już wykazały pozytywne wyniki w zmniejszaniu zakażenia wirusem i rozwojem chorób z nim związanych takich jak brodawki czy zmiany przedrakowe. Obecnie dysponujemy trzema szczepionkami p-HPV: 2, 4 i 9 walentną. Pierwsza szczepionka przeciwko HPV została wprowadzona przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w 2006 roku. Jest to 4-walentna szczepionka, Gardasil firmy Merck & Co., Kenilworth, NJ, USA. Rok później, w 2007 roku zostaje zatwierdzona przez Europejską Agencję Leków (EMA) 2 walentna szczepionka przeciwko HPV Cervarix (GSK, Brentford, Wielka Brytania), zatwierdzona także przez FDA w 2009 r. Szczepionka Cervarix chroni przed zakażeniem najczęstszymi wirusami onkogennymi genotypami HPV typu 16 i 18, które odpowiadają za około 70% nowotworów szyjki macicy. Gardasil z kolei zawiera genotypy wirusów szczepionki Cervarix i dodatkowo typy HPV 6 i 11, które powodują około 90% brodawek narządów płciowych. Ponownie firma Merck & Co., Kenilworth, NJ, USA w 2014 roku wprowadza szczepionkę Gardasil9 tym razem 9 walentną rozszerzoną o 5 dodatkowych genotypów wirusów HPV 31, 33, 45, 53 i 58. Szczepionka daje ochronę zaszczepionej kobiecie przed około 90% nowotworów szyjki macicy [6-9].

Wirusy Human Papillomavirus- HPV

Obecnie znane jest ponad 200 genotypów ludzkiego wirusa brodawczaka – HPV. Wirusy HPV jest odpowiedzialny za zakażenia komórek nabłonka skóry i błon śluzowych. Około 40 genotypami wirusa można zarazić się drogą kontaktów seksualnych: analnych, waginalnych, oralnych. Stanowią one ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe stąd wyróżniono genotypy wirusów wysokiego i niskiego ryzyka. Genotypy niskiego ryzyka są odpowiedzialne za rozwój brodawek wirusowych oraz około 15 genotypów wysokiego ryzyka, które mogą powodować śródłonkową neoplazję szyjki macicy (CIN- *cervical intraepithelial neoplasia*), raka płaskonabłonkowego

odbytu i narządów płciowych, błony śluzowej jamy ustnej i gardła. Do zakażenia wirusem HPV dochodzi także drogą wertykalną lub horyzontalną w okresie okołoporodowym co powoduje infekcje w jamie ustnej i brodawczakowatość układu. I tak genotypy HPV niskiego ryzyka (low risk LR HPV) 1,2,4 powodują zakażenie pod postacią brodawki wirusowej skóry, za rozwój brodawek na dłoniach i podeszew stóp odpowiadają genotypy 1,2,27 i 57; kłykciny kończyste, brodawki płaskie i brodawczakowatość układu oddechowego – to 2 genotypy HPV 6 i 11, a śródnabłonkowa neoplazja oraz nowotwory złośliwe to genotypy wysokiego ryzyka (*high risk HR HPV*): 16,18,31,33,35, 39,45,51,52,56,58,59,66,68. Najczęściej i o wysokim potencjale onkogenym są genotypy HR HPV 16 i 18, które powodują rozwój nowotworów złośliwych: szyjki macicy, pochwy, sromu, prącia, odbytu, jamy ustnej i gardła [10-18].

Programy szczepień przeciw HPV

Obecnie krajowe programy szczepień p-HPV obejmują około 30% globalnej populacji docelowej z różnym poziomem zaszczepienia w zależności od regionu. W krajach o wysokim dochodzie pełne zaszczepienie kobiet między 10 a 20 lat w 2014 roku było na poziomie 32%. Najwyższy wskaźnik zaszczepienia, ponad 60%, osiągnięto w krajach takich jak Australia, Dania i Szwecja. W przeciwieństwie do większości krajów o niskim i średnim dochodzie, gdzie tylko około 1% młodocianych kobiet otrzymało pełny cykl szczepień przeciwko HPV. Są także wyjątki, gdzie nawet w krajach o niskim i średnim dochodzie po wprowadzeniu do krajowych harmonogramów szczepień osiągnęła wysoki zasięg, np. w Bhutanie i Rwandzie. Duża rozpiętość w zaszczepieniu p-HPV występuje może występować również w samym kraju np. w Indiach, gdzie 65,3% dzieci jest w pełni zaszczepionych, przy czym 72% obejmuje obszary miejskie, a tylko 2% dzieci zaszczepionych w wiejskich wioskach Uttar Pradesh [19-24].

Program szczepień p-HPV w Polsce

Od 1 czerwca 2023 roku rozpoczął się w Polsce Powszechny Program szczepienia przeciw ludzkiemu HPV dla populacji dziewcząt i chłopców w wieku 12 i 13 lat (roczniki 2010 i 2011). Szczepienie dla tej populacji dzieci jest całkowicie bezpłatne i dobrowolne. W programie stosowane mają być szczepionki Cervarix i Gardasil 9. Każda z tych szczepionek, jest rekomen-

dowana przez WHO. Schemat podania szczepionki obejmuje dwie dawki z zalecanym odstępem między dawkami minimum 6 miesięcy, ale nie później niż 12 miesięcy od podania pierwszej dawki. Program ten obejmuje także dzieci, które już przyjęły pierwszą dawkę szczepionki p-HPV wcześniej przed wprowadzeniem programu, drugą dawkę tej samej szczepionki mogą otrzymać już bezpłatnie w ramach programu.

Program ten stwarza 3 możliwości dla rodziców rejestracji dziecka na szczepienie:

- darmowa infolinia 989, działająca od 7.00 do 20.00 przez siedem dni w tygodniu,
- e-rejestracja na Internetowym Koncju Pacjenta,
- osobiste zapisy w punktach szczepień podstawowej opieki zdrowotnej (POZ).

Szczepienie można przyjąć w dowolnej placówce – punktu szczepień w POZ, która realizuje darmowe, dobrowolne szczepienie p-HPV, nie musi to być przychodnia, do której jest zapisane dziecko i realizowane są szczepienia obowiązkowe [25].

Badania Markowitz i wsp. w USA wśród populacji młodych kobiet pokazały, iż najlepszą ochronę przed chorobami związanymi z wirusem HPV jest szczepienie jeszcze przed kontaktem seksualnym (główna droga zakażenia HPV), ponieważ może chronić ponad 90% zakażeń tym wirusem oraz nieprawidłowości i zmian przedrakowych związanych z HPV.

Randomizowane badanie PATRICIA pokazało, iż osoby po ekspozycji na HPV szczepienie p-HPV także chroni, ale tylko około 50-60% infekcji. Osoby po 15 roku życia szczepienie p-HPV muszą przyjąć trzy dawki szczepionki, jest to szczepienie indywidualne a odpłatność wynosi 50% [26,27,28].

Jeśli w wieku <14 lub 15 lat (w zależności od użytej szczepionki) odstęp między 2 dawkami jest krótszy niż zalecany, powinna być podana 3 dawka szczepionki (co

najmniej 5 miesięcy po pierwszej dawce i co najmniej 3 miesiące po drugiej dawce) [29].

Najszybsza forma profilaktyki przeciwko rakowi szyjki macicy to szczepienie 12-letnich dziewczyn, co pokazały liczne badania, niemniej jednak osoby dorosłe także powinny się szczepić choć szczepienie może nie być już tak skuteczne gdy wykonuje się je u nastolatków. Szczepienie zalecane jest także pacjentkom po skutecznym chirurgicznym leczeniu zmian przednowotworowych i nowotworowych szyjki macicy celem zapobiegania reinfekcji HPV [29,30].

Przebieg zakażenia wirusem HPV

Zakażenie wirusem HPV może przebiegać bardzo różnie w zależności od miejsca zakażenia, osoby, której to zakażenie dotyczy i czynników współistniejących jak np. palenie papierosów czy/i spożywanie alkoholu. W przypadku zakażenia w obrębie jamy ustnej (zarówno genotypami wirusów niskiego jak i wysokiego ryzyka onkogenego) w ciągu 2 lat w 90% wirus jest eliminowany, 30% kłykcinków kończystych ustępuje samoistnie w ciągu kilku miesięcy, a 50% zmian skórnych u dzieci w postaci brodawek w ciągu jednego roku. W przypadku zakażenia nabłonka wielowarstwowego szyjki macicy okres latencji wirusa HPV jest długi i może wynosić od 10 do 20 lat. Nie warto odkładać szczepienia p-HPV, ponieważ jak pokazują dane częstość występowania zakażenia HPV osiąga szczyt po 20 roku życia u kobiet i po 25 roku życia u mężczyzn. Drugi szczyt zakażenia obserwuje się u kobiet w okresie pomenopauzalnym oraz u mężczyzn w starszym wieku i jest to związane zarówno z nowymi zakażeniami HPV, jaki przetrwałym zakażeniem HPV [32-35].

Powszechny Program szczepienia przeciw HPV w Polsce obejmuje szczepienie zarówno dziewcząt, jak i chłopców. I pomimo, iż Światowa Organizacja

Tabela I. Schemat szczepienia szczepionkami 2,4,9 walentnymi przeciw HPV

Table I. Vaccination scheme with 2, 4, 9 valent HPV vaccines

Wiek rozpoczęcia szczepienia	Szczepionka 2 walentna	Szczepionka 4 walentna Szczepiona 9 walentna
9-14 lat włącznie	Schemat 2 dawkowy: druga dawka w okresie od 5 do 13 miesięcy po podaniu pierwszej dawki.	Schemat 2 dawkowy: druga dawka w okresie od 5 do 13 miesięcy po podaniu pierwszej dawki.
9-14 lat włącznie	Jeśli druga dawka szczepionki podana wcześniej niż 5 miesięcy po pierwszej dawce należy podać trzecią dawkę szczepionki.	Jeśli druga dawka szczepionki podana wcześniej niż 5 miesięcy po pierwszej dawce należy podać trzecią dawkę szczepionki.
15 lat i powyżej	Schemat 3 dawkowy (0, 1, 6 miesięcy).	Schemat 3 dawkowy (0, 2, 6 miesięcy).

Zdrowia kładzie główny nacisk na szczepienia dziewcząt ponieważ wirus HPV ma 10-krotne większe ryzyko rozwoju raka u kobiet niż mężczyźni, zakładając iż wysokie zaszczepieniu populacji żeńskiej będzie chronić dzięki odporności stada heteroseksualnych mężczyźni. Na ten moment nie jest to możliwa ochrona, gdyż w większości krajów na świecie zaszczepienie p-HPV nie przekroczyło 60%. Zatem szczepienie zarówno dziewcząt jak i chłopców w Polskim programie szczepień p-HPV jest jak najbardziej uzasadnione [36-39].

Bezpieczeństwo szczepionek p-HPV

Obecnie badania pokazały, że wszystkie trzy szczepionki p-HPV wykazują doskonałe bezpieczeństwo i tolerancję w różnych grupach wiekowych. Są rekomendowane przez World Health Organization, FDA, European Medicines Agency oraz towarzystwa naukowe [40-44].

Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi przez zaszczepionych szczepionkami Cervarix i Gardasil były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból i obrzęk). Najczęstszymi ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi po szczepieniu Cervarix, które występowały u około 50–60% uczestników, jest ból głowy i zmęczenie. Pozostałe, rzadziej występujące obawy ogólnoustrojowe to: gorączka, nudności, wymioty, bóle mięśni i biegunka. W badaniu miliona dziewcząt zaszczepionych Gardasilem nie występowały żadne poważne działania niepożądane takie jak: działania autoimmunizacyjne, neurologiczne i żylne działania zakrzepowo-zatorowe [45-47].

Skuteczność szczepienie p-HPV

Polska, jako jeden z ostatnich krajów w Unii Europejskiej, wdraża program szczepienia przeciw

HPV rekomendowany przez WHO. Przeciwdziałając się ewentualnym sceptykom szczepień, można skorzystać z doświadczeń jakie posiadają już kraje np. Wielka Brytania czy Szwecja, gdzie szczepienie populacyjne wykonuje się od przeszło 10 lat i dzięki temu odnotowano znaczną redukcję zachorowania na raka szyjki macicy u młodych kobiet zaszczepionych przeciwko HPV w wieku nastoletnim [48,49].

Podsumowanie

Najskuteczniejszą metodą zapobiegania rozwojowi raka szyjki macicy jest szczepienie przeciw HPV, głównego czynnika sprawczego rozwoju tego nowotworu. Wprowadzone kilkanaście lat temu w wielu krajach na świecie powszechne programy szczepień p-HPV już pokazały znaczną redukcję zachorowania na nowotwory, gdzie czynnikiem indukującym jest zakażenie wirusem HPV. Dlatego aby uzyskać takie pozytywne rezultaty także w Polsce wprowadzony powszechny program szczepień p-HPV jest jak najbardziej długo oczekiwaną profilaktyką czynną zapobieganie nowotworom HPV zależnym. Nie należy zapominać, iż poza tym programem, w wieku dorosłym także można szczepić p-HPV (częściowo odpłatnie) i warto to zrobić, gdyż szczyt zakażenia obserwuje się u kobiet w okresie pomenopauzalnym oraz u mężczyźni w starszym wieku.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Sylwia Kałucka
Zakład Koordynowanej Opieki,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Jaracza 63, 90-251 Łódź
☎ (+48 22) 627 39 86
✉ sylwia.kalucka@umed.lodz.pl

Piśmiennictwo/References

1. International Agency for Research on Cancer <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis>.
2. Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Pod redakcją R. Kordka, J. Jassem. Gdańsk, wydanie V, Via Medica 2019.
3. Kaufman HW, Alagia DP, Chen Z, et al. Contributions of Liquid-Based (Papanicolaou) Cytology and Human Papillomavirus Testing in Cotesting for Detection of Cervical Cancer and Precancer in the United States. *Am J Clin Pathol* 2020;154(4):510-6. doi: 10.1093/ajcp/aqaa074.
4. dostęp 05.2023
5. Canfell, K.; Kim, J.J.; Brisson, M.; Keane, A.; Simms, K.T.; Caruana, M.; Burger, E.A.; Martin, D.; Nguyen, D.T.N.; Bénard, É.; et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: A comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-

- middle-income countries. *Lancet* 2020;395:591-603.
6. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 2017;92:241-68.
 7. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: A retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010;11:1048-56.
 8. Garland SM, Steben M, Sings HL, et al. Natural history of genital warts: Analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J. Infect. Dis.* 2009;199:805-14.
 9. Yang DY, Bracken K. Update on the new 9-valent vaccine for human papillomavirus prevention. *Can. Fam. Physician.* 2016;62:399-402.
 10. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Markowitz LE, et al. Prevalence of HPV in adults aged 18–69: United States, 2011–2014. *NCHS Data Brief.* 2017;280:1-8.
 11. Chung C.H., Bagheri A., D’Souza G.: Epidemiology of oral human papillomavirus infection. *Oral Oncol.*, 2014; 50 (5): 364–369.
 12. Sabeena S, Bhat P, Kamath V, et al. Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2017;43(3):429-35.
 13. Kilkenny M, Merlin K, Young R, et al. The prevalence of common skin conditions in Australian school students. *Br. J. Dermatol.*, 1998;138(5): 840-5.
 14. Satterwhite CL, Tortrone E, Meites E, et al. Sexually transmitted infections among US women and men. *Sex Transm. Dis.*, 2013;40(3):187-93.
 15. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine*, 2008;26(supl. 10): K17-K28.
 16. Centers for Disease Control and Prevention. Cancers associated with human papillomavirus, United States – 2012–2016. U.S. cancer statistics data briefs, no. 18. September 2020. <https://www.cdc.gov/cancer/uscs/about/data-briefs/no18-hpv-assocancers-United-States-2013-2017.htm> (dostęp: 05.2023).
 17. Rübber A, Kalka K, Spelten B, et al. Clinical features and age distribution of patients with HPV 2/27/57-induced common warts. *Arch. Dermatol. Res.*, 1997;289(6):337-40.
 18. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet. Gynecol.*, 2003;101(4):645-52.
 19. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: A pooled analysis. *Lancet Glob. Health* 2016;4:e453–e463.
 20. De Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int. J. Cancer* 2017;141:664-70.
 21. Sabeena S, Bhat PV, Kamath V, Arunkumar G. Global human papilloma virus vaccine implementation: An update. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018;44:989-97.
 22. Åhrlund-Richter A, Cheng L, Hu YOO, et al. Changes in cervical human papillomavirus (HPV) prevalence at a youth clinic in stockholm, sweden, a decade after the introduction of the HPV vaccine. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2019;9:59.
 23. LaMontagne DS, Barge S, Le NT, et al. Human papillomavirus vaccine delivery strategies that achieved high coverage in low- and middle-income countries. *Bull. World Health Organ.* 2011;89:821-30.
 24. Banerjee AV, Duflo E, Glennerster R, Kothari D. Improving immunisation coverage in rural India: Clustered randomised controlled evaluation of immunisation campaigns with and without incentives. *BMJ* 2010;340:c2220.
 25. <https://forumszczepien.esculap.com>.
 26. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010. *J. Infect. Dis.* 2013;208:385-93.
 27. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. HPV PATRICIA Study Group Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:89-99.
 28. Castle PE, Maza M. Prophylactic HPV vaccination: Past, present, and future. *Epidemiol. Infect.* 2016;144:449-68.
 29. <https://szczepienia.pzh.gov.pl/dla-lekarzy/szczepienia-hpv/schematy-szczepien-przeciw-hpv/>.
 30. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg. Infect. Dis.* 2004;10:1915-23.
 31. Baussano I, Lazzarato F, Brisson M, Franceschi S. Human papillomavirus vaccination at a time of changing sexual behavior. *Emerg. Infect. Dis.* 2016;22:18-23.
 32. Naucler P., Ryd W., Törnberg S. i wsp.: Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer [published correction appears in *N. Engl. J. Med.*, 2008;359(15):1637]. *N. Engl. J. Med.*, 2007;357(16):1589-97.
 33. Han JJ, Beltran TH, Song JW, et al. Prevalence of genital human papillomavirus infection and human papillomavirus vaccination rates among US adult men: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013–2014. *JAMA Oncol.*, 2017;3(6):810-6.
 34. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008;26(supl. 10):K1-K16.
 35. Gillison ML, Broutian T, Pickard RKL, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009–2010. *JAMA*, 2012;307(7): 693-703.
 36. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 2017;92:241-68.

37. Bogaards JA, Wallinga J, Brakenho RH, et al. Direct benefit of vaccinating boys along with girls against oncogenic human papillomavirus: Bayesian evidence synthesis. *BMJ* 2015;350:h2016.
38. World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice. In WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2014.
39. Elfström KM, Lazzarato F, Franceschi S, et al. Human Papillomavirus Vaccination of Boys and Extended Catch-up Vaccination: Effects on the Resilience of Programs. *J. Infect. Dis.* 2016;213:199-205.
40. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus vaccination coverage among adolescent girls, 2007-2012, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2013, United States. *MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep.* 2013;62:591-5.
41. Gee J, Naleway A, Shui I, et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: Findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2011;29:8279-84.
42. Gee J, Weinbaum C, Sukumaran L, Markowitz LE. Quadrivalent HPV vaccine safety review and safety monitoring plans for nine-valent HPV vaccine in the United States. *Hum. Vaccines Immunother.* 2016;12:1406-17.
43. Phillips A, Patel C, Pillsbury A, et al. Safety of human papillomavirus vaccines: An updated review. *Drug Saf.* 2018; 41, 329–346.
44. Ferris DG, Samakoses R, Block SL, et al. 4-Valent Human Papillomavirus (4vHPV) Vaccine in Preadolescents and Adolescents After 10 Years. *Pediatrics* 2017;140:e20163947.
45. Gonçalves AK, Cobucci RN, Rodrigues HM, et al. Safety, tolerability and side effects of human papillomavirus vaccines: A systematic quantitative review. *Braz. J. Infect. Dis.* 2014;18:651-9.
46. Paavonen J, Jenkins D, Bosch, FX, et al. HPV PATRICIA study group 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.
47. Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: Cohort study. *BMJ* 2013;347:f5906.
48. Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2020;383(14):1340-1348; doi: 10.1056/NEJMoa1917338. PMID: 32 997908.
49. Falcaro M, Castanon A, Ndlela B, et al 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. *Lancet*, 2021;398(10316):2084-92; doi: 10.1016/S0140-6736(21)02178-4. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34 741816.