

# Noutățile în vaccinarea anti-HPV

Radu  
Vlădăreanu,  
Anca  
Panaiteescu

Clinica  
de Obstetrică-Ginecologie,  
Spitalul Universitar  
de Urgență Elias,  
UMF "Carol Davila"  
București

## Abstract

Human papilloma virus (HPV) infects epithelial tissues (skin and mucosal membranes), especially the genital tract and oro-pharynx, and causes a large variety of injuries. There are more than 150 HPV virus strains that can cause particular epithelial infections with various locations. The infection with these viruses may have no clinical expression, may present as benign (condyloma, warts) or malignant, cancerous or pre-cancerous pathology. HPV infection is considered the most common sexually transmitted infection in the developed countries, 80% of women being infected by the age of 50 years. HPV infection is a necessary but not sufficient condition for cervical cancer development. HPV vaccination wide spread has the potential to reduce cervical cancer incidence but also the incidence of other cancers and benign lesions of the genital tract.

**Keywords:** HPV, anti-HPV vaccination, cervical cancer

## Rezumat

Virusul Papiloma Uman (HPV) infectează epitelile (pielea și mucoasele) în special tractul ano-genital și orofaringele și cauzează o varietate mare de leziuni. Există mai mult de 150 de tulpini de virusuri HPV care pot cauza infecții epiteliale specifice cu diferite localizări. Infecția cu aceste virusuri poate să nu aibă o expresie clinică, se poate manifesta ca patologie benignă (condiloame, veruci) sau malignă, canceroasă sau precanceroasă. Infecția cu HPV este considerată cea mai frecventă infecție cu transmitere sexuală în țările dezvoltate. Cancerul de col uterin este frecvent în prezența infecției cu HPV. Vaccinarea anti-HPV are potențialul de a reduce semnificativ incidența cancerului de col uterin și altor tipuri de cancer, dar și a patologiei benigne cauzate de virusul HPV.

**Cuvinte-cheie:** HPV, infecții epiteliale, transmitere sexuală

## Introducere

Prezența tulpinilor HPV cu risc crescut este o condiție necesară pentru dezvoltarea cancerului de col uterin. Dezvoltarea unui vaccin împotriva HPV a adus noi speranțe în lupta cu cancerul cervical. De la punerea pe piață a vaccinului, de acum 6 ani, s-au adunat numeroase informații despre eficacitatea și siguranța acestui vaccin. Rezultatele trialurilor clinice, meta-analizele, dar și studiile pasive, de farmaco-vigilență la nivel populațional reiterează profilul bun de siguranță al vaccinurilor bivalent și tetravalent și eficacitatea lor împotriva infectării persistente HPV. Acest articol își propune să revizuiască ultimele date publicate despre vaccinarea HPV în 2012.

Virusul Papiloma Uman (HPV) infectează epitelile (pielea și mucoasele) în special tractul ano-genital și orofaringele și cauzează o varietate mare de leziuni. Există mai mult de 150 de tulpini de virusuri HPV care pot cauza infecții epiteliale specifice cu diferite localizări<sup>(1)</sup>. Infecția cu aceste virusuri poate să nu aibă o expresie clinică, se poate manifesta ca patologie benignă (condiloame, veruci) sau malignă, canceroasă sau precanceroasă (VIN, PIN, AIN, CIN, carcinom epidermoid). Infecția cu HPV este considerată cea mai frecventă infecție cu transmitere sexuală în țările dezvoltate, 80% din femei fiind infectate până la vârsta de 50 de ani<sup>(2)</sup>. Infecția cu tulpini cu risc scăzut (6 și 11 fiind cele mai frecvente) produce condiloamele, în timp ce tulpinile cu risc crescut produc cel mai adesea neoplazie intraepitelială și carcinoamele epidermoide. Prezența tulpinilor cu risc înalt de HPV este o condiție necesară, dar, din fericire, nu și suficientă pentru apariția cancerului de col uterin. Tulpinile HPV cu risc crescut sunt cele care se depistează cel mai frecvent în asocieri cu cancerul cervical și alte forme de

cancer. Tulpina 16, dintre tulpinile cu risc crescut, are cea mai mare prevalență în populație și cauzează mai mult de 50% din cancerul de col uterin. Cancerul de col uterin se pretează în mod special la depistare și se recunosc leziunile precanceroase. Cancerul de col este al doilea cancer ca incidență la femeile la nivel mondial, cu 500.000 de cazuri raportate anual și 274.000 de decese<sup>(3)</sup>. Apariția în 2006 a vaccinului HPV a adus speranțe noi în lupta împotriva cancerului de col uterin. De la acel moment, numeroase țări au adoptat vaccinarea, iar azi avem mai multe informații despre acest vaccin, dar și noi întrebări la care trebuie să răspundem pe baza evidențelor științifice, ca de exemplu cele legate de vaccinarea băieților și de durata imunizării împotriva HPV după administrarea standard a celor trei doze de vaccin. De asemenea, în viitor trebuie să se stabilească dacă este nevoie de o modificare în conduita de screening pentru cancerul de col uterin la femeile vaccinate. Există două vaccinuri profilactice HPV care au licență în Europa - vaccinul tetravalent și vaccinul bivalent. Ambele vaccinuri conțin fragmente virale inactivate și nu sunt infecțioase. Ambele au un profil de siguranță bun și protejează împotriva infecției cu tulpinile HPV 16 și 18 responsabile de peste 73% din cancerul de col în Europa. Vaccinarea se face pe o perioadă de 6 luni în 3 doze în cele mai multe țări în care a fost adoptată. Grupul populațional țintă sunt fetele tinere, înaintea debutului vieții sexuale.

În anii ce au urmat după dezvoltarea vaccinului, s-a probat legătura de cauzalitate dintre infecția cu HPV și cancerul cervical și alte tipuri de cancer (orofaringiene, anal, penian) (figura 1). În mai 2012, 19 țări europene, printre care și România, implementaseră deja vaccinarea HPV de rutină și în 10 țări se completa vaccinarea printr-un rapel la un interval variabil după

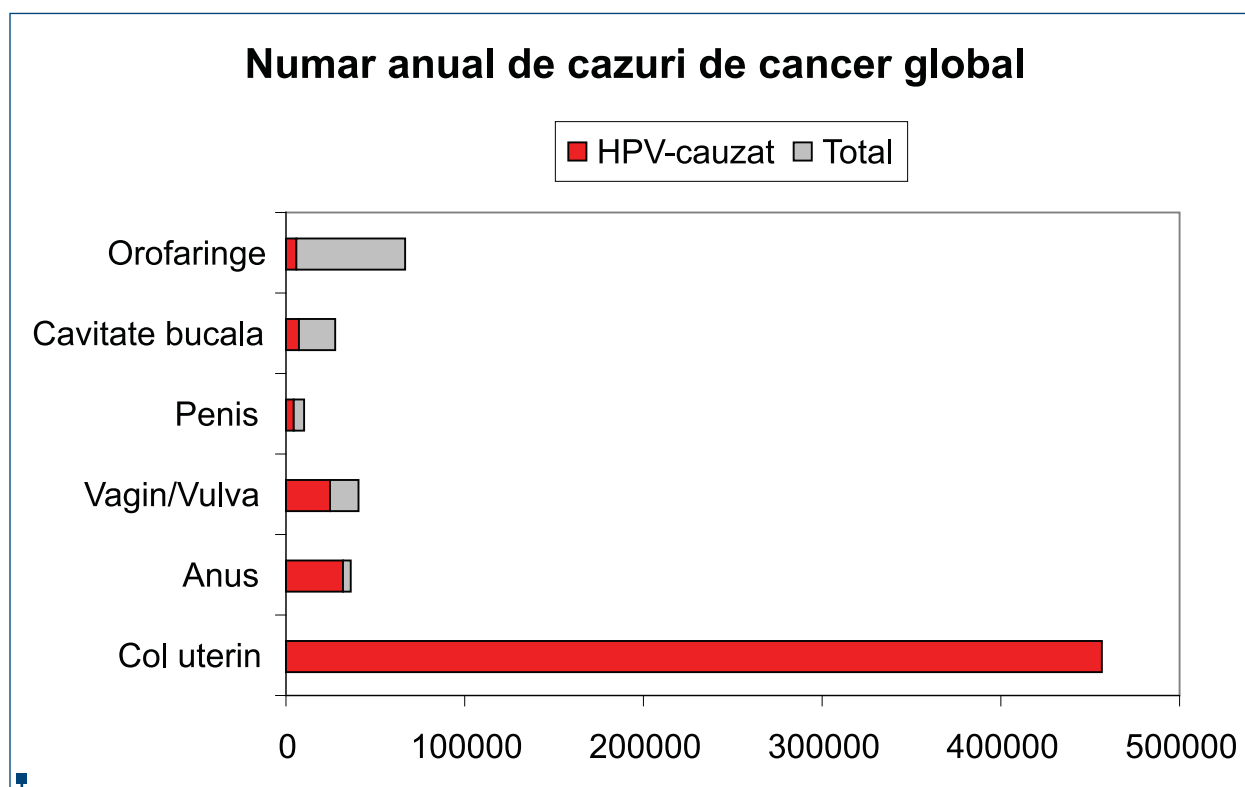


Figura 1. Incidența la nivel global a cancerelor legate de infecția HPV

prima doză. Vârsta recomandată pentru vaccinare depinde în funcție de țară, administrarea inițială făcându-se între 9 și 18 ani și rapelul între 12 și 40. Doar 10 țări europene recomandă rapelul pe baza unor studii care dovedesc că imunogenitatea împotriva HPV nu este menținută pe termen lung<sup>(4)</sup>. La nivel european în acest moment, vaccinarea este recomandată doar pentru fete, o excepție făcând-o Austria, care încă din 2006 a introdus recomandarea de vaccinare și pentru băieți<sup>(4)</sup>. În ciuda recomandărilor, campaniile de vaccinare au avut rate de implementare suboptimale. În România, vaccinarea HPV s-a introdus în 2008, vârsta la care era recomandată fiind 12 ani, și a fost complet suportată de Sistemul Național de Sănătate. În 2010 s-a introdus și rapelul între 12 și 24 de ani, acoperit de asemenea de Sistemul Național.

De la momentul implementării vaccinării HPV la nivel global s-au putut colecta date suplimentare despre eficacitatea și profilul de siguranță ale acestui vaccin. Aceste date ghidează viitoarele recomandări și decizia clinică. Totuși, mai este nevoie să treacă câteva zeci de ani pentru a constata un efect al programelor de vaccinare asupra incidenței cancerului de col. În schimb, verucile genitale, a căror apariție este strâns legată de infecția HPV, pot constitui un marker precoce al eficacității vaccinării HPV. Rezultatele provenite din Australia, o țară care a introdus vaccinarea HPV în 2007 și care constituie un mediu propice datorită ușurinței urmăririi pe termen lung

pentru conducerea unor studii în acest sens, sunt în acord cu așteptările. În Australia, din 2007, fetele de 12-13 ani sunt vaccinate în mediul școlar în mod gratuit și se oferă un rapel până la 26 de ani. Acoperirea de vaccinare cu 3 doze este peste 70% și este urmărită printr-un registru național. Într-un prim studiu care a urmărit numărul de diagnostice de veruci genitale înainte și după implementarea vaccinării s-a demonstrat o reducere cu 59% după 2009 a diagnosticului de veruci genitale la fetele vaccinate. Același studiu a demonstrat reducerea numărului de diagnostice de veruci genitale la bărbații heterosexuali<sup>(5)</sup>. În continuarea aceluiași studiu, în anul 2011 s-au publicat date care concluzionau că diagnosticul de condilomatoză la fetele tinere și bărbații heterosexuali este din ce în ce mai rar<sup>(5)</sup>. În ceea ce privește incidența leziunilor precursore, într-un alt studiu, tot în Australia, s-a dovedit că acestea se reduc semnificativ după vaccinarea HPV<sup>(6)</sup>. În 2012 s-au publicat rezultatele unei meta-analize asupra eficacității și siguranței vaccinării HPV conținând șapte trialuri randomizate controlate care evaluau eficacitatea și siguranța vaccinării HPV. S-a căutat incidența leziunilor cervicale de grad înalt și cancerului (CIN 2, 3, adenocarcinom in situ, carcinom cervical). S-a mai urmărit persistența infecției de tip specific. S-au înregistrat toate efectele adverse legate de administrarea vaccinului. Această meta-analiză a inclus 44.142 de femei la nivel global. Datele colectate au demonstrat că vaccinul este sigur, bine tolerat și

foarte eficient în prevenirea infecției persistente și a leziunilor cervicale cauzate de tipurile de HPV din vaccin la femeile tinere. Rezultatele sugerează de asemenea că vaccinarea oferă protecție încrucișată și împotriva infecției cu alte serotipuri de HPV care nu sunt incluse în vaccin<sup>(7)</sup>. Este de menționat că studiile de până acum cu femei vaccinate au urmărit eficacitatea vaccinului numai pe o perioadă de aproximativ 9 ani de la inițierea vaccinării și, de aceea, nu se poate extrapola despre necesitatea modificării screening-ului pentru cancer de col. Rămâne de răspuns la întrebarea dacă vaccinul instalează o imunitate pe termen lung sau dacă este nevoie de doze de rapel. În anii următori, studiile imunologice vor oferi răspunsul concludent la această întrebare.

După eliberarea pe piață, supravegherea siguranței vaccinului HPV se face și în mod pasiv (prin farmaco-vigilență), dar și prin trialurile clinice care se desfășoară în continuare. Din anul 2007, pe piață s-au distribuit 95 de milioane de doze de vaccin tetravalent în 127 de țări și 25 de doze de vaccin bivalent în 100 de țări, cifre care permit o analiză suficient de extinsă care să includă și studiul bolilor severe și al patologiei rare asociate vaccinării - indetectabile în loturile din trialurile clinice. Datele obținute în urma supravegherii pasive (prin Agenții Naționale) subliniază siguranța acestor produse<sup>(8)</sup>. În Franța, raportul publicat de către Agenția Națională a Securității Medicamentului în 2010 și revizuit în 2011 și 2012 concluzionează că "raportul risc/beneficiu al vaccinării HPV rămâne favorabil și apropiat de profilul de siguranță raportat la momentul punerii pe piață a vaccinului"<sup>(8)</sup>.

În țările unde există o polemică legată de vaccinarea anti-hepatita B, supravegherea pentru boli autoimune constituie o preocupare importantă. În 2012 s-au publicat rezultatele intermediare ale unui studiu de cohortă - vaccinați versus non-vaccinați HPV - pe 1,8 milioane de fete urmărite pe 3 ani. Nu s-a evidențiat asociere semnificativă statistic între vaccinarea HPV și bolile autoimune<sup>(9)</sup>. Aceste rezultate sunt concordante cu datele provenite din Statele Unite<sup>(9)</sup>. În studiul lor, Chao și colaboratorii au evaluat incidența bolilor autoimune la 190.000 de femei vaccinate cu vaccinul tetravalent și nu au depistat nici o asociere între vaccinare și incidența bolilor autoimune.

În ciuda siguranței și eficacității dovedite, gradul de acceptare la nivelul populației și ratele de succes ale vaccinării sunt suboptimale la nivel mondial. În Europa, din cele 10 țări care au raportat rata de vaccinare, în Marea Britanie și Portugalia, ratele au fost de peste 80%, în Danemarca și Italia, de 50-60%, în Franța și Norvegia, de sub 30%. Pentru România, statisticile nu au fost raportate<sup>(7)</sup>. În Austria, vaccinul nu este oferit de Sistemul Național de Sănătate, dar este recomandat atât fetelor, cât și băieților. Infecția cu HPV este similară în rândul fetelor și băieților, dar se consideră că există diferențe în răspunsul

imun la infecția naturală. În ultimii ani se discută frecvent dacă este justificată și vaccinarea băieților la momentul vaccinării fetelor. Există mai multe dovezi care susțin că această metodă trebuie adoptată. În primul rând, dacă toți băieții ar fi imunizați s-ar reduce semnificativ riscul infectării fetelor. În al doilea rând, deși infecția HPV este asociată cu cancerul de col la femei, ea este implicată și în alte tipuri de cancere atât la femei, cât și la bărbați, dar și în leziuni benigne la ambele sexe. Nu în ultimul rând, din experiența anterioară cu vaccinările uni-sex s-a observat că eficacitatea pe termen lung este redusă față de vaccinarea universală<sup>(7)</sup>. Trialurile clinice care să ateste eficacitatea și siguranța vaccinării HPV la băieți sunt mai puține și abia în ultimii ani au început să fie organizate. În general se consideră însă că vaccinul HPV este bine tolerat și are eficacitate similară și la populația de sex masculin. Studiile disponibile la ora actuală au testat doar vaccinul tetravalent.

Vaccinarea HPV ar putea reduce incidența cancerelor orofaringiene, anale și peniene, dar și a patologiei benigne asociate HPV. În studiile aflate în desfășurare se testează aceste ipoteze<sup>(7)</sup>.

## Concluzii

Vaccinarea HPV trebuie oferită în continuare fetelor tinere înaintea debutului vieții sexuale. Vaccinarea HPV este sigură, ușor tolerată și are eficacitate crescută împotriva leziunilor benigne și maligne ale tractului genital feminin. Din datele disponibile la ora actuală este recomandată folosirea schemei de 3 doze de vaccin inițial, urmate de un rapel la un moment ulterior. Vaccinarea HPV nu trebuie să modifice deocamdată protocoalele actuale de screening pentru cancerul de col uterin. La acest moment nu există date suficiente pentru a recomanda vaccinarea băieților, dar includerea acestora în programele de vaccinare aduce, cel mai probabil, rezultate favorabile ambelor sexe. Vaccinarea HPV se dovedește în modelele folosite la nivel european cost-eficiență atunci când este indicată la fetele pre-adolescente. ■

## Bibliografie

1. Zur Hausen H. Papillomavirus infections: a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* (1996)
2. Quinn M., Babb P., Joens J., Allen E. Effect of screening incidence and mortality from cancer of cervix in England. *BMJ* (1999).
3. <http://globocan.iacr.fr/summary-table>
4. Dorleans F., Giambi C., Dematte L., Cotter S., Stefanoff P., Merckel J et al. on behalf of the VENICE 2 project gatekeepers group. The current state of introduction of HPV vaccination into national immunisation schemes in Europe: first results of the VENICE 2 survey. *Eurosurveill* (2010).
5. Donovan B. Quadrivalent HPV vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* (2012).
6. Brotherton B., Early effect of HPV vaccination on cervical abnormalities in Australia: an ecological study. *The Lancet* (2011).
7. European Center for Disease Prevention and Control - Introduction of HPV vaccines in EU countries - an update. Stockholm: ECDC (2012).
8. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français - Mises à Jour en Gynécologie Médicale - Paris (2012).
9. Chao C., Klein NP et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent HPV vaccine. *Journal of Internal Medicine* (2012).