

Značaj HPV cjepiva u prevenciji raka vrata maternice

Bernard Kaić

Tri su cjepiva protiv humanog papilomavirusa registrirana u Hrvatskoj. Četverovalentno (HPV genotipovi 6, 11, 18 i 18) cjepivo je registrirano od 2007. godine, dvovalentno (HPV genotipovi 16 i 18) od 2008. godine, a devetvalentno (HPV genotipovi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58) od 2015. godine.

U Hrvatskoj i Europskoj Uniji je dvovalentno cjepivo registrirano za primjenu u osoba ženskog spola od devet godina starosti nadalje, a četverovalentno i devetvalentno za osobe oba spola od devet godina starosti nadalje.

Cjepiva sprečavaju perzistentnu infekciju, premaligne i maligne promjene kože i sluznica uzrokovane genotipovima sadržanim u cjepivu. Doduše, kliničkim studijama nije ispitivana djelotvornost cjepiva u sprečavanju promjena svih sjela kod kojih HPV može uzrokovati displazije (npr. rak usta, grla, penisa) te je indikacija ograničena na sprečavanje onih promjena za koje postoje dokazi djelotvornosti temeljeni na kliničkim ispitivanjima.

Dvovalentno je cjepivo indicirano za sprečavanje trajne infekcije, premalighnih i malignih displazija te raka vrata maternice, vulve i vagine, a četverovalentno i devetvalentno cjepivo uz indikaciju koja je priznata za dvovalentno cjepivo dodatno su indicirana za sprečavanje premalighnih i malignih displazija raka anusa i anogenitalnih bradavica.

Karcinom vrata maternice je najčešći karcinom kojega uzrokuje HPV i glavni razlog zašto se pokrenuo razvoj cjepiva protiv HPV-a.

Kliničkim ispitivanjima je pokazano da sva tri cjepiva djelotvorno sprečavaju perzistentnu infekciju i premaligne displazije vrata maternice uzrokovane genotipovima sadržanim u cjepivu (djelotvornost cjepiva u sprečavanju premalighnih displazija cerviksa uzrokovanih genotipovima 16 i 18 je kod sva tri cjepiva preko 90%) te postoji i određena razina križne zaštite s genotipovima filogenetski srodnim genotipovima 16 i 18. Prema tome, cijepljenjem se rizik razvoja premalighnih promjena i posljedično, raka vrata maternice smanjuje u onoj mjeri u kojoj su genotipovi 16 i 18 zastupljeni u razvoju bolesti. Dodatno, kod devetvalentnog cjepiva se rizik smanjuje u nešto većoj mjeri, zahvaljujući zaštiti od dodatnih pet genotipova u onoj mjeri u kojoj su zastupljeni pri nastanku promjena.

Donja tablica prikazuje u kojoj mjeri cjepiva mogu smanjiti rizik od bolesti za koje su indicirana, uzimajući u obzir djelotvornost cjepiva u sprečavanju bolesti uzrokovanu genotipovima HPV koji su sadržani u cjepivu i uzimajući u obzir zastupljenost tih genotipova u razvoju bolesti.

Tablica 1. Procjena smanjenja rizika razvoja bolesti cijepljenjem (u skladu s trenutno važećim indikacijama u EU)

	Cervarix	Gardasil/Silgard	Gardasil 9
Rak vrata maternice	70%	70%	80-90%
Displazija visokog stupnja vrata maternice	40-50%	40-50%	75-80%
Rak stidnice	30%	30%	35%
Rak rodnice	30%	30%	35%
Rak anusa	-	70%	80%
Anogenitalne bradavice	-	90%	90%

S obzirom da za dvovalentno i četverovalentno nema naznaka slabljenja zaštite stečene cijepljenjem kroz desetak godina praćenja, za sada još nije poznato hoće li biti potrebno docijepiti i koliko godina nakon primarnog cijepljenja radi održavanja visine postignute zaštite. Pretpostavlja se da će zaštita biti dugotrajna, možda i doživotna, samo je pitanje hoće li biti potrebno u neko vrijeme nakon cijepljenja docijepiti ženu.

Iako je stupanj zaštite od genotipova sadržanih u cjepivu visok (preko 90%), zaštita nije 100%-tna i dodatno postoji određeni rizik od razvoja neoplazija uzrokovanih genotipovima koji nisu sadržani u cjepivu, a to znači da niti jedno cjepivo ne eliminira u potpunosti rizik od razvoja raka vrata maternice. Stoga je nužno prilikom cijepljenja djevojku/ženu informirati da iako joj je rizik razvoja bolesti značajno smanjen cijepljenjem, postoji i dalje potreba za screening pregledima.

Također, treba imati na umu da ako je žena u vrijeme cijepljenja zaražena genotipom koji se sadržan u cjepivu, cijepljenje neće imati utjecaja na eventualni nastanak i/ili napredovanje displazije. Ta je činjenica osnovni razlog preporuke da se djevojke cijepi prije početka spolne aktivnosti. Međutim, ne treba uskratiti cijepljenje spolno aktivnim djevojkama i ženama jer vjerojatnost da su zaražene u trenutku cijepljenja sa oba glavna visokorizična genotipa tipa (16 i 18) je vrlo mala.

Kod žena koje su ranije imale HPV infekciju genotipovima 16 i/ili 18 i spontano se riješile virusa (tj. žene koje u vrijeme cijepljenja imaju protutijela na genotipove sadržane u cjepivu, ali se DNA testiranjem ne nalaze ti genotipovi u sluznici cerviksa) cijepljenje se pokazalo visoko djelotvorno u sprečavanju bolesti, što je dodatni argument za omogućavanje cijepljenja i spolno aktivnim ženama.

Teoretski, kad bi se sve djevojke cijepile protiv HPV-a dvovalentnim ili četverovalentnim cjepivom, mogla bi se incidencija raka vrata maternice smanjiti za 70% na račun cijepljenja, a kad bi se cijepile devetvalentnim cjepivom, incidencija bi se mogla smanjiti za 80-90%. Sve zemlje koje uvode ovo cijepljenje u nacionalne programe preporučuju ga u preadolescentnoj dobi, prije nego što djevojke postaju spolno aktivne, što je razumljivo jer se cijepljenjem u toj dobi postiže najveća korist od cijepljenja. To znači da se za puni učinak cjepiva, u smislu smanjenja incidencije invazivnog raka vrata maternice, na razini populacije treba sustavno cjepiti djevojke nekoliko desetljeća. Međutim, učinak cijepljenja na razvoj premalignih displazija uočava se znatno ranije, s obzirom da im je najviša incidencija u ranijoj dobi nego raka vrata maternice.

U zemljama koje su među prvima uvele cijepljenje protiv HPV-a i postižu visoke cjepne obuhvate (npr. Australija, Velika Britanija, SAD) već se uočava pad prevalencije cjepnih genotipova HPV-a u brisevima cerviksa bez displazije i u displazijama niskog stupnja te incidencije premalignih displazija cerviksa visokog stupnja.