

A close-up portrait of a middle-aged man with short, dark hair and light-colored eyes. He is wearing a dark suit jacket, a light blue striped shirt, and a dark tie with a small floral pattern. The background is a soft, out-of-focus yellow and white. The text is overlaid on the bottom portion of the image.

Szczepionką w brodawczaka

Z prof. dr. hab. n. med. Markiem Sikorskim, wiceprezesem Polskiego Towarzystwa Profilaktyki Zakażeń HPV, rozmawiał Janusz Michalak

– Ostatnio bardzo wiele mówi się o wirusie HPV.

Rzeczywiście, choć historia odkrycia z nim związanych sięga początku lat 80. XX w. W 1982 r. prof. Harald zur Hausen z Uniwersytetu w Heidelbergu po raz pierwszy sklonował wirusa brodawczaka ludzkiego – właśnie HPV (*Human Papillomavirus*). Wszyscy związani z tym zagadnieniem wiedzą chyba, że badania prof. Stefanii Jabłońskiej z Warszawy stanowią także podstawę współczesnej wiedzy o biologii HPV. Wkrótce, na podstawie obserwacji zakażonych nim zwierząt i ludzi, zasugerowano, że HPV może odgrywać ważną rolę w patogenezie zmian nowotworowych w obrębie szyjki macicy i w zmianach skórnych, zwłaszcza tzw. brodawkach płciowych (kłykcinach kończy- stych).

Od tego momentu zainteresowanie HPV zaczęło gwałtownie wzrastać. Wskazuje na to choćby liczba opracowań naukowych. Na początku lat 80. powstawało ich rocznie 1520, a w ostatnim czasie liczba ta przekroczyła 1000. Bardzo wcześnie okazało się, że rodzina *Papillomaviridae*, do której należy HPV, jest bardzo rozbudowana filogenetycznie, natomiast sam gatunek HPV niejednorodny. Stwierdzane niewielkie (do 10%) zmiany w strukturze genu kodującego główne białko kapsydowe HPV – L1 stały się podstawą do dalszego podziału gatunku na typy.

Na chwilę obecną sklasyfikowano ich już ponad 100, a kilkadziesiąt dalszych prototypów oczekuje na umieszczenie w drzewie filogenetycznym HPV. Z punktu widzenia klinicznego niezwykle

to, jako jedyny czynnik etiologiczny w onkologii, spełnia wszystkie kryteria przyczynowości w relacji czynnik – nowotwór.

– Na czym polega specyfika HPV?

Zakażenie HPV jest bardzo specyficzne w kilku aspektach. Wirus zakaża tylko nabłonki i/lub skórę, i namnaża się tylko w komórkach nabłonkowych. Nie ma żadnych dowodów na to, by przedostawał się do krążenia, powodując wiremie i rozsiew. Szczególnie podatne na zakażenie typami wysokoonkogennymi są miejsca, w których nabłonek gruczołowy przechodzi w płaski – np. w obrębie szyjki macicy, odbytu, migdałków – co wynika z wyekspozowania komórek warstwy podstawnej nabłonka, będących celem zakażenia. Zakażenie jest bezobjawowe – tocząca się infekcja nie wywołuje, niestety, żadnego odczynu zapalnego. Nie ma objawów subiektywnych sugerujących obecność zakażenia i nakazujących pacjentce odbicie wizyty lekarskiej. Mimo to zakażenie bardzo łatwo przenieść na partnera/partnerkę seksualną, co wynika na ogół z dużego ładunku wirusowego w zmienionych komórkach (tzw. koilocytach) złuszczonej się z powierzchni nabłonka. Uruchomienie naturalnych mechanizmów odpornościowych (zwłaszcza odpowiedzi komórkowej), prowadzących do skutecznej eliminacji zakażenia, wymaga na ogół długiego czasu i zajmuje przeciętnie ok. roku. Najczęściej odpowiedź immunologiczna jest skuteczna, a większość zakażeń ulega spontanicznej remisji. Na podstawie dostępnych badań, także molekularnych, nie jesteśmy w stanie przewidzieć, w którym przypadku zakażenie przejdzie w fazę przewlekłą. Przewlekające się zakażenie często

Dalsze szczegółowe badania jednoznacznie wykazały, że przewlekłe zakażenie HPV nabłonka szyjki macicy jest niezbędnym, choć nie wystarczającym warunkiem rozwoju raka tego narządu.

istotne jest to, że ok. 40 typów zakaża okolice anogenitalne ludzi, natomiast 15 spośród nich w sposób jednoznaczny wiąże się z rozwojem raków tych obszarów. To tzw. typy wysokoonkogenne, wśród których najbardziej istotne są typy 16, 18, 31, 45. Inne typy anogenitalne (a wśród nich najważniejsze 6 i 11) nie wywołują co prawda zmian nowotworowych (lub wywołują je skrajnie rzadko), powodują jednak powstawanie szpecących, przewlekłych i nawracających brodawek płciowych.

Dalsze szczegółowe badania jednoznacznie wykazały, że przewlekłe zakażenie HPV nabłonka szyjki macicy jest niezbędnym, choć nie wystarczającym warunkiem rozwoju raka tego narządu. Zakażenie

wiąże się z niekontrolowaną aktywacją dwóch genów wirusowych E6 i E7, co wynika na ogół z wbudowania DNA wirusa do genomu gospodarza i utratą funkcji regulacyjnych genu E2. Nie wdając się w szczegóły, nadekspresja tych dwóch onkogenów (E6 i E7) prowadzi do zaburzeń cyklu komórkowego polegających odpowiednio na zahamowaniu szlaku apoptozy, a więc ograniczeniu możliwości wyjścia wadliwej genetycznie komórki z cyklu podziałowego, oraz przełamaniu bloku w fazie G1 cyklu komórkowego, głównie poprzez uwolnienie czynnika inicjującego transkrypcję E2F. W wyniku tego dochodzi do powstania puli hyperproliferyujących komórek nabłonkowych, będącej miejscem nieskorygowanych defektów mutacyj-

nych, co wraz z zależną od onkogenów HPV aktywacją telomerazy prowadzi do nabycia nowotworowego fenotypu i immortalizacji komórek. Cytologicznie takie wczesne zmiany neoplastyczne klasyfikuje się jako HSIL (*high-grade squamous intraepithelial lesions – zmiany śródplaskonabłonkowe wysokiego stopnia*), którym histopatologicznie odpowiada CIN 23 (*cervical intraepithelial neoplasia – śródplaskonabłonkowa neoplazja szyjki macicy*). Powszechnie uważa się je za niezbędne prekursory inwazyjnego raka szyjki macicy, natomiast badania cytologiczne mają na celu właśnie ich wykrycie, a w konsekwencji – usunięcie chirurgiczne. Olbrzymie badania epidemiologiczne zarówno retrospektywne, jak i prospektywne wykazały, że iloraz szans dla związku pomiędzy przewlekłym zakażeniem HPV typu 16 a rozwojem raka szyjki macicy przekracza 400. Dla porównania, powszechnie akceptowany związek pomiędzy paleniem tytoniu a rakiem płuc wyraża się ilorazem szans na poziomie 10.

– Czy wirus HPV może być przyczyną innych chorób nowotworowych?

O ile rak szyjki macicy jest jednoznacznie związany z przewlekłymi zakażeniami HPV i praktycznie nie ma przypadków pierwotnych raków tego narządu bez HPV (poza skrajnie rzadkimi przypadkami raków pochodzenia neuroendokrynnego), o tyle wirus ten wywołuje także zmiany nowotworowe w innych obszarach, gdzie ten związek jest nieco inny. Rak szyjki macicy, szczególnie ważny ze względu na bardzo wysoką częstość występowania i zapadalność, globalnie to drugi pod względem zapadalności (po raku piersi) rak u młodych kobiet. Na uwagę zasługują statystyki europejskie, które wykazują, że jest to nowotwór złośliwy najczęściej (oczywiście po raku piersi) dotyczący kobiet przed 45. rokiem życia. W okolicy anogenitalnej, do której HPV ma szczególną predylekcję, wynikającą zresztą częściowo z dróg przenoszenia, ponad połowa wszystkich raków pochwy i sromu jest związana z zakażeniem tym wirusem. Rak odbytu koreluje z zakażeniem HPV w ponad 80% przypadków. Występuje on częściej u mężczyzn, zwłaszcza o skłonnościach homoseksualnych. Nabłonki podatne na zakażenie HPV występują również w górnych drogach oddechowych i górnych odcinkach przewodu pokarmowego. Grupa nowotworów złośliwych klasyfikowana zbiorczo jako raki głowy i szyi (*head and neck cancers*) wiąże się w co najmniej 30% z obecnością zakażenia HPV tych obszarów. Klasycznym przykładem są migdałki, w których obecna jest również, wspomniana wcześniej, strefa przekształceń między nabłonkiem pł-

skim i gruczołowym. Na przestrzeni ostatnich 30. lat zaobserwowano w Szwecji ponad 2-krotny wzrost częstości występowania raków migdałków, przy czym jednocześnie odsetek tych raków, w których stwierdzono obecność HPV, wzrósł 3-krotnie (tj. z 23 do 68%). Nie znamy dokładnie przyczyn tego zjawiska, ale mogły je spowodować zmiany w zachowaniach seksualnych, np. powszechniejszy seks oralny. Takie uzasadnienie wydaje się logiczne, ponieważ HPV przenosi się przede wszystkim drogą płciową – do 95% zakażeń dochodzi poprzez kontakty intymne, w tym oralno-genitalne.

– Czy powstała już mapa dróg zakażeń?

Do niedawna mówiliśmy o czynnikach zwiększających ryzyko rozwoju raka szyjki macicy, takich jak wczesna inicjacja seksualna, duża liczba partnerów intymnych, partner nieobrzezany. Dzisiaj wiemy, że czynniki te stanowią epidemiologiczne surogaty zwiększonego ryzyka nabycia zakażenia HPV. Do ważnych czynników należy także wiek, podatność na zakażenie jest największa w wieku 17–25 lat. Skumulowane 5-letnie ryzyko nabycia zakażenia HPV przez młode kobiety rozpoczynające życie intymne w wieku 18 lat przekracza 50%. Dla porównania, w grupie kobiet 45-letnich wynosi ono ok. 12%. Statystyki podkreślają, że życiowe ryzyko zakażenia HPV dla każdej osoby aktywnej seksualnie, niezależnie od płci, nie jest niższe niż 50%. Co 2. osoba ulegnie więc w jakimś okresie życia zakażeniu tym wirusem, najczęściej przemijającemu. Zdecydowanie można stwierdzić, że infekcje HPV są najczęściej występującymi zakażeniami przenoszonymi drogą płciową. Rozwój raka szyjki macicy jest więc relatywnie rzadkim powikłaniem wyjątkowo częstego zakażenia. Aby na podłożu istniejącego zakażenia HPV doszło do rozwoju raka, muszą zadziałać jeszcze inne czynniki – kofaktory. Klasycznie za czynniki promujące karcinogenezę uważa się długotrwałą antykoncepcję hormonalną (tzn. stosowaną powyżej 10 lat), intensywne palenie tytoniu, wysoką rodność (tzn. powyżej 7 porodów). Wśród potencjalnych kofaktorów wymienia się współwystępowanie innych zakażeń przenoszonych drogą płciową (zwłaszcza *Chlamydia trachomatis*, wirus opryszczki i wirus HIV), niedobory antyoksydantów w diecie, przewlekłe stany zapalne, immunosupresję.

– Dlaczego antykoncepcja?

Wy tłumaczenie związku między rakiem szyjki macicy a antykoncepcją hormonalną jest dwojakie: behawioralne i molekularne. Ponieważ wirus przenosi się drogą płciową, a antykoncepcja hormonalna potencjalnie odblokowuje zachowania seksualne, zwiększając aktywność intymną, to w efekcie



fot. (2x) Dziaki

wraz z każdym nowym partnerem, a nawet każdym kontaktem seksualnym, wzrasta prawdopodobieństwo zakażenia HPV. Problem z tą dość atrakcyjną hipotezą jest taki, że nie udowodniono obiektywnie, by antykoncepcja hormonalna w istotnym stopniu przyczyniała się do promiskuityzmu seksualnego. Stosowanie antykoncepcji hormonalnej, promującej raka szyjki macicy, w przypadku istniejącej infekcji HPV na poziomie molekularnym wiąże się z pobudzaniem nabłonkowych receptorów estrogenozależnych, co sprzyja aktywacji wirusa, gdy zakażenie ma formę latentną. Stąd bardzo ważne jest, by każda kobieta stosująca antykoncepcję hormonalną pozostawała pod ścisłym nadzorem cytologicznym. Niektóre czynniki zwiększające ryzyko nabycia i przewlekania się zakażenia HPV możemy modyfikować. Polskie Towarzystwo Profilaktyki Zakażeń HPV

poza wieloma innymi zaleceniami, zwłaszcza dotyczącymi szczepień, silnie rekomenduje monogamiczne związki intymne.

– Czy zatem powinniśmy się badać na obecność wirusa?

Musimy pamiętać, że zakażenie HPV jest bardzo częste. U 25% kobiet w wieku 25 lat stwierdzimy jego obecność, a więc co 4. młoda kobieta będzie przerażona pozytywnym wynikiem badania, a wg najnowszych danych ze Stanów Zjednoczonych nawet co 2. (43%). Jeśli jednocześnie nie ma zmian morfologicznych – a więc wynik badania cytologicznego jest prawidłowy – powinniśmy odczekać, aż organizm samorzutnie zwalczy zakażenie, co jak wcześniej wspomniałem dzieje się w przeważającej większości przypadków. Takie postępowanie jest zresztą konieczne, ponieważ nie znamy sposobów leczenia klinicznie niemych zakażeń HPV. Obecnie sugeruje się wyko-

rzystanie badań molekularnych wykrywających obecność DNA HPV jako test przesiewowy (w połączeniu z cytologią lub bez) u kobiet w wyższych grupach wiekowych (po 30., a jeszcze lepiej po 35. roku życia), kiedy częstość występowania zakażeń przejściowych, a więc nieistotnych klinicznie, radykalnie się obniża. Swoistość takich badań (w odniesieniu do wykrycia ważnych zmian morfologicznych) w tych grupach jest o wiele wyższa niż u kobiet młodszych. Innym obszarem zastosowania badań DNA HPV jest molekularna weryfikacja podejrzanych lub niekiedy także pozytywnych wyników badań cytologicznych. Uzyskanie negatywnego wyniku badania DNA HPV u pacjentki z rozpoznaniem cytologicznym ASCUS (*atypical squamous cells of undetermined significance* – atypowe komórki nabłonka płaskiego o niejasnym znaczeniu) pozwala na zrezygnowanie z kolposkopii i ewentualnej biopsji szyjki macicy. Wynika to z faktu, że ponad 45% rozpoznań ASCUS to wyniki fałszywie pozytywne, a przypadki z takimi rozpoznaniem nie przedstawiają zwiększonego ryzyka onkologicznego. Nowym typem badań molekularnych jest ocena obecności transkryptów mRNA onkogenów 5 najczęściej występujących typów HPV wysokiego ryzyka. Pozytywny wynik takiego badania świadczy o dużym ryzyku obecności zmian o typie HSIL i w przeciwieństwie do badań DNA HPV nie wykrywa zakażeń przemijających, odznaczając się przez to niemal 2-krotnie wyższą swoistością w odniesieniu do rozpoznawania rzeczywistych prekursorów raka. Eliminuje więc niepotrzebną stygmatyzację kobiet uważających się niejednokrotnie za ciężko chore po uzyskaniu pozytywnego wyniku DNA HPV. Warto pamiętać, że pozytywny wynik badania molekularnego w kierunku HPV nie oznacza, że musimy się spodziewać najgorszego.

– Mimo to zagrożenie istnieje, bo przecież dziewczyna może zakażać partnera.

Oczywiście, a co gorsza – partner, jeśli nie jest monogamiczny, może zakażać kolejne osoby, stając się w ten sposób elementem łańcucha zakażeń. Powszechnie uważa się mężczyzn za wektory transmisji zakażenia, co wiąże się z relatywnie niską częstością występowania jawnych klinicznie zmian zależnych od HPV przy bardzo wysokiej częstości występowania zakażeń utajonych. Najważniejszą sprawą jest to, by dobrze wykorzystać wiedzę o własnym zakażeniu.

Wiele niejasności budzi kwestia skuteczności prezerwatyw w zapobieganiu transmisji zakażenia. W przeciwieństwie do ich kluczowej roli w prewencji zakażeń HIV, przenoszonych poprzez wydzieliny

organizmu (np. nasienie), konsekwentne stosowanie prezerwatyw zmniejsza ryzyko zakażenia HPV jedynie o 70%. Wynika to z obecności zakaźnych cząstek wirusa na powierzchni złuszczonej się nabłonków (także okolic sromu i przedsionka pochwy). Dlatego też do zakażenia HPV może dojść także w trakcie kontaktu niepenetracyjnego, np. gry wstępnej. Wykazano jednocześnie, że obrzezanie znamienne zmniejsza częstość występowania zakażeń u mężczyzn i możliwość przekazania ich partnerce, zwłaszcza w przypadkach partnerów prowadzących szczególnie bujne życie seksualne.

Czy u zakażonych HPV pojawiają się jakieś objawy infekcji?

O zakażeniu pacjenci dowiadują się dopiero od lekarza. Sporadycznie zakażeniu HPV może towarzyszyć infekcja bakteryjna lub grzybicza, co zresztą nie jest w żadnym stopniu patognomiczne dla zakażenia HPV. Zakażenie nie daje żadnych objawów ogólnoustrojowych (gorączki, rozbicia itp.), w jego przebiegu nie ma bowiem wirerii. Osobną grupą są zakażenia HPV typu 6 i 11, a więc klasyczne typy niskoonkogenne. Dość szybko w ich przebiegu pojawiają się zmiany wytwórcze na zewnętrznych narządach płciowych. Przybierają one postać niebolesnych i niepowodujących świądu perłowo-białych brodawek o nierównej powierzchni. Zmiany te (brodawki płciowe, kłykciny kończyste) nie mają żadnego potencjału nowotworowego (za wyjątkiem dość rzadkich przypadków tzw. kłykciny olbrzymich Buschke-Loewensteina), jednak są wykwitami szybko rosnącymi i bardzo opornymi na leczenie. Nie sposób ich nie zauważyć, co wcześniej czy później spowoduje wizytę w gabinecie lekarskim. Szacuje się, że ponad 30% konsultacji w poradniach dermatologiczno-wenerologicznych dotyczy właśnie brodawek płciowych. Ich obecność może całkowicie zrujnować życie intymne osoby zakażonej, zwłaszcza że leczenie jest długotrwałe i częstoć przykre. Szacuje się, że brodawki płciowe występują u ok. 1% aktywnych seksualnie osób, natomiast częstość ich występowania na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat wzrosła niemal 6-krotnie.

– Czy zatem wystarczy przestrzegać zaleceń dotyczących życia seksualnego, czy jednak wykonywać badania?

Nawet w związkach monogamicznych zakażenia HPV są możliwe, choć ryzyko ich obecności jest znacznie ograniczone. Wykonywanie badań profilaktycznych staje się zatem niezbędne. Stosownym wydaje się apel o racjonalne wykonywanie badań

molekularnych (zwłaszcza DNA HPV u kobiet bardzo młodych). Aby uniknąć niepotrzebnych interwencji i stresu, kobiety pragnące wykonać takie badania powinny skonsultować ich zasadność i spodziewane korzyści ze specjalistą ginekologiem. Zupełnie odrębną sprawą są badania cytologiczne. Tutaj rekomendacje są jednoznaczne: niezależnie od typu związku intymnego każda kobieta po 21. roku życia i/lub 3 lata od rozpoczęcia współżycia powinna poddawać się regularnym badaniom cytologicznym, nie rzadziej niż raz na 3 lata.

– Dlaczego HPV jest tak groźny?

Podsumowując, jest wiele powodów, by uznać ten gatunek wirusów za groźny: zakażenia genitalne są bardzo częste, przeniesienie zakażeń jest bardzo łatwe, infekcje nie dają najczęściej żadnych objawów subiektywnych, trudno określić dodatkowe czynniki powodujące przewlekanie się zakażenia w konkretnym przypadku, wiele z przewlekłych zakażeń spowoduje powstanie początkowo śródnamionkowych zmian prekursorowych, a następnie, jeśli nie będą wykryte i usunięte, inwazyjne postaci raka szyjki

od jednoznacznego wyjaśnienia. Nie wiemy na przykład, dlaczego zakażeniu w ten sposób ulega tylko 1 na 50 noworodków zakażonych matek. Jeśli zostaną zainfekowane płuca noworodka, możemy mieć do czynienia ze stanem krytycznym, praktycznie bez możliwości interwencji lekarskiej. To jednak zdarza się bardzo rzadko.

– Jakie schorzenia wywołuje wirus brodawczaka ludzkiego u mężczyzn?

Pod względem częstości występowania najważniejsze są brodawki płciowe. Życiowe ryzyko ich pojawienia się u mężczyzny szacuje się na 10%. Nowotwory złośliwe pozagenitalne w 30% związane z HPV (a więc raki głowy i szyi) występują u mężczyzn z tą samą częstością, co u kobiet. Częściej, w porównaniu z kobietami, występują u mężczyzn raki odbytu zależne od HPV. Wreszcie rak prącia, związany z HPV w ok. 50% przypadków, który można uznać za nowotwór porównywalny pod względem biologii do raka pochwy i sromu. Częstość występowania raka prącia jest ok. 5–6-krotnie niższa niż raka szyjki macicy.

Tylko 49% kobiet w Polsce, u których wykryto inwazyjnego raka szyjki macicy, przeżyje 5 lat.

macicy. Tylko 49% kobiet w Polsce, u których wykryto inwazyjnego raka szyjki macicy, przeżyje 5 lat. Co więcej, zakażenie HPV w wielu przypadkach może indukować rozwój nieco rzadziej niż rak szyjki macicy występujących raków (pochwy, sromu, odbytu, głowy i szyi). Może także, gdy w zakażeniu biorą udział typy 6 i 11, spowodować powstanie brodawek płciowych. Brodawki wywoływane tymi zakażeniami mogą mieć także inną niż genitalna, bardzo niebezpieczną lokalizację. Mogą umiejscawiać się w górnych drogach oddechowych, powodując nawracającą niedrożność na poziomie krtani lub tchawicy, wymagającą bardzo częstych zabiegów laryngologicznej ablacji guzków. Dzieci, bo to ich najczęściej dotyka to schorzenie zwane nawrotową brodawczakowatością dróg oddechowych (RRP *patognomiczne recurren respiratory papillomatosis*), niejednokrotnie poddawane są zabiegom laserowym kilkaset razy. Infekcja HPV wiodąca do RRP przenosi się najczęściej z zakażonej matki, z masywnymi kłykciami kończystymi, na noworodka podczas porodu drogami natury. Kwestia transmisji wertykalnej HPV wiodącej do RRP daleka jest jednak

– Czy istnieją jakieś znaczące różnice, jeśli chodzi o liczbę zachorowań na raka szyjki macicy i zakażenia HPV w poszczególnych krajach?

Istnieją obszary, na których częstość występowania zakażeń HPV jest szczególnie wysoka, np. Costa Rica z miejscowością Guanacaste, w której prowadzono wiele badań epidemiologicznych organizowanych przez IARC (Międzynarodową Agencję do Badań nad Rakiem), oraz takie, na których jest ona szczególnie niska (np. w Europie – Hiszpania). Sam fakt wysokiej lub niskiej zapadalności na zakażenia HPV nie przekłada się w prosty sposób na epidemiologię raka szyjki macicy. W grę wchodzi bowiem także programy profilaktyczne oparte na regularnych badaniach cytologicznych, o mocno zróżnicowanej skuteczności w różnych krajach. Prekwizytem ich efektywności jest objęcie badaniami całej populacji kobiet. Jak pokazują statystyki ze Stanów Zjednoczonych, połowa wszystkich przypadków raków szyjki macicy rozwija się u 7% kobiet, które nigdy nie były poddawane badaniom cytologicznym. Porównanie parametrów epidemiologicznych Polski z innymi krajami UE wypada dla nas

bardzo niekorzystnie: w latach 60. zarówno Polska, jak i Finlandia miały podobne wartości wskaźnika częstości występowania i zapaadalności na raka szyjki macicy (odpowiednio: 17/100 tys. i 8/100 tys.). Po 40 latach sytuacja w Polsce niewiele się zmieniła, podczas gdy w Finlandii wskaźniki wynoszą dzisiaj odpowiednio: 5/100 tys. i 2/100 tys.

– Ratunkiem jest zatem cytologia. Jak pan ocenia jej skuteczność?

Należy pamiętać, że badanie cytologiczne to badanie subiektywne. Patolog lub cytolog dokonuje kwalifikacji obrazu mikroskopowego na podstawie doskonale mu znanych kryteriów, jednak oceny mogą się różnić, czasem zasadniczo. Oceniając zgodność rozpoznań pomiędzy badającymi i stosując statystykę kappa, stwierdzono wielokrotnie, że jej wartość nie przekracza 0,46, przy czym wartość 1 obrazuje pełną zgodność, zaś 0 – zgodność przypadkową. Tak więc, powtarzalność ocen cytologicznych jest co najwyżej umiarkowana. Nic dziwnego, że metoda oceny obrazu morfologicznego posiada również ograniczoną czułość w odniesieniu do wykrycia istotnych zmian nabłonkowych i według najnowszych metaanaliz nie przekracza ona 55%. Celem poprawy czułości we względnie nowym systemie klasyfikacji obrazów cytologicznych, jakim jest system Bethesda, szybko wypierający stosowany przez pół wieku system wg Papanicolaou, jest wprowadzenie nowej kategorii, o której już wspominałem – ASCUS. Stosujący ten system klasyfi-

– Dlaczego zatem Finlandia odnosi takie sukcesy w wykrywaniu raka szyjki macicy?

Należy pamiętać, że badania cytologiczne nie wykonuje się jednorazowo. Stosunkowo niską czułość pojedynczego testu kompensuje regularne powtarzanie badań, zazwyczaj w interwałach 3-letnich. Na szczęście bowiem karcinogeneza w obrębie szyjki macicy od momentu infekcji do rozwoju raka zajmuje na ogół co najmniej 15 lat. Mamy zatem czas, aby powtarzać testy. Do sukcesu krajów wysoko rozwiniętych przyczyniło się to, że programy badań przesiewowych wprowadzono tam bardzo wcześnie, w latach 60. Ponadto, co jest kluczowe dla sukcesu, skringiem objęto tam całą populację (ok. 96% kobiet w Finlandii). W tym kraju rundy badań są powtarzane co 5 lat. W Polsce na badania zgłaszało się dotychczas średnio 20% kobiet. Duże nadzieje wiążemy z bardzo dobrze przygotowanym programem aktywnych badań przesiewowych, który ruszył w kraju na początku bieżącego roku i przewiduje, że każda kobieta w wieku od 25 do 59 lat otrzyma osobiste zaproszenie na cytologię. Badania będą powtarzane co 3 lata.

– Ale teraz można wszystkich zaszczepić. Jak doszło do wynalezienia szczepionki?

Punktem wyjścia było stwierdzenie, że zakażenie niektórymi typami HPV jest niezbędnym czynnikiem rozwoju raka szyjki. Innymi słowy, eliminacja ryzyka zakażenia, niedopuszczenie do niego powinno skutkować całkowitą prewencją raka szyjki macicy. W na-

Duże nadzieje wiążemy z bardzo dobrze przygotowanym programem **aktywnych badań przesiewowych**, który ruszył w kraju na początku bieżącego roku i przewiduje, że każda kobieta w wieku od 25 do 59 lat otrzyma osobiste **zaproszenie na cytologię**.

Badania będą powtarzane co 3 lata.

kacji patolog, który stwierdzi, że pewnych komórek nie może przypisać ani do niskiego, ani wysokiego stopnia zmian nabłonkowych, nie są one jednak prawidłowe, klasyfikuje je jako atypowe komórki nabłonka płaskiego o nieznanym znaczeniu diagnostycznym. Wydanie takiego rozpoznania uruchamia kaskadę dalszych działań diagnostycznych, do których należy standardowo kolposkopia z ewentualnym wycinkiem celowanym lub – zyskujące coraz więcej zwolenników – badanie DNA HPV typów wysokoonkogennych.

turalnie przebiegającej infekcji układ odporności humoralnej stymulowany jest antygenami HPV z różnych powodów bardzo słabo. Pojawia się więc, bardzo niskie miano przeciwciał przeciw HPV, które nie mają właściwości neutralizujących. Tak więc, przebycie zakażenia HPV nie chroni przed nabyciem zakażenia kolejnego – tym samym lub innym typem. Jednak podanie antygenów wirusowych w miejsca dobrze kontrolowane przez układ komórek dendrytycznych i limfocytów (np. mięśnie) może indukować powstanie wysokiego miana przeciwciał przeciw HPV. Nie można jednak, z oczywistych

powodów, podawać pełnych wirionów HPV, pominiawszy duże trudności w ich namnażaniu *in vitro*. Odkryciem lat 90. było stwierdzenie, że białko L1 – główne białko kapsydu HPV – posiada właściwości samorzutnego konformowania się przestrzennego i tworzy struktury identyczne (niemal) z kapsydem wirusowym, mając przy tym wszystkie epitopy rozpoznawane przez układ odpornościowy i indukujące produkcję swoistych neutralizujących IgG. Jednocześnie tak zbudowany kapsyd nie posiada materiału genetycznego, nie ma więc żadnych możliwości oddziaływania onkogennego. Struktury oparte na konstrukcjach L1 nazwano cząstkami wirusopodobnymi (VLP – *virus-like particle*), co trafnie odzwierciedla ich naturę w kontaktach z układem odpornościowym. Od idei do realizacji droga była dość długa. Poza wykazaniem w badaniach klinicznych bardzo wysokiej immunogenności (miana przeciwciał po podaniu tak skonstruowanego antygeny były ponad 100-krotnie wyższe niż po naturalnej infekcji), ogromne badania kliniczne udowodniły skuteczność szczepionki opartej na technologii VLP w zapobieganiu rozwojowi raka szyjki macicy. Jako punkt końcowy badań, z których na uwagę zasługuje przełomowe badanie FUTURE II nad szczepionką czterowalentną, zawierającą antygeny HPV 16, 18, 6 i 11, przyjęto niezbędne stany prekursorowe raka szyjki macicy, a więc CIN 2–3, związane z HPV 16 i 18, co wynikało z oczywistych względów etycznych.

ry zastosowano także w Japonii. W Polsce szczepionka czterowalentna przeciw HPV (Silgard) dostępna jest od grudnia 2006 r. Komentarza wymaga stwierdzenie, że szczepionka zapobiega rozwojowi 70% raków szyjki macicy, będąc jednocześnie w 100% skuteczną. Szczepionka obejmuje cząstki wirusopodobne 2 najczęściej występujących w rakach szyjki macicy typów HPV 16 i 18, a to one odpowiedzialne są za rozwój co najmniej 70% raków tego narządu. W grupie, w której podano szczepionkę, nie rozwinął się ani 1 przypadek zmiany prekursorowej raka związanej właśnie z tymi typami. Biorąc pod uwagę filogenetyczne pokrewieństwo typów HPV objętych szczepionką z innymi typami zaangażowanymi w rozwój raka szyjki macicy (typ 31 i 45), istnieją przesłanki, by sądzić, że szczepienie może mieć pewien wpływ ochronny także względem tych typów. Przez co frakcja raków, którym szczepienie zapobiega, może się jeszcze istotnie zwiększyć. Na podkreślenie zasługuje również fakt, że szczepionka była także niemal w 100% skuteczna w odniesieniu do zapobiegania wystąpienia brodawek płciowych, będących w 90% zależnych od HPV 6 i 11. Poza obecną na rynku szczepionką czterowalentną trwają intensywne badania i procedury rejestracyjne dotyczące szczepionki dwuwalentnej (obejmującej tylko HPV 16 i 18 i nieaktywnej w zapobieganiu rozwojowi brodawek płciowych). Poza składem antygenowym szczepion-

Komentarza wymaga stwierdzenie, że szczepionka zapobiega rozwojowi 70% raków szyjki macicy, będąc jednocześnie w 100% skuteczną

Skuteczność szczepionki w grupie, która otrzymała wszystkie 3 dawki szczepionki i nie była zakażona w chwili szczepień, osiągnęła 100% w odniesieniu do ww. punktu końcowego. Za twórcę idei szczepień przeciw HPV można uznać wspomnianego już Haraldra zur Hausena, natomiast jako osobę najbardziej bezpośrednio związaną z sukcesem z punktu widzenia farmakologicznego – Iana Frazera (Sydney).

– Wynalezienie szczepionki spowodowało zmianę zwyczajów narodowych instytucji rejestrujących leki – to najlepszy dowód przełomu.

Posiadanie preparatu w 100% skutecznego w zapobieganiu co najmniej 70% raków szyjki macicy nie może pozostać obojętne dla żadnej agencji ds. rejestracji leków. Szybka ścieżkę wybrała amerykańska FDA i europejska EMEA, przyspieszone procedu-

ki różnią się głównie rodzajem zastosowanego adiuwantu oraz techniką syntezy VLP, natomiast ich efektywność kliniczna w odniesieniu do prekursorów raka szyjki jest zaskakująco podobna. Warto podkreślić, że szczepionki, o których mówimy, nie mają właściwości terapeutycznych i nie są w stanie spowodować regresji istniejących zmian morfologicznych ani indukować remisji zakażenia HPV.

– Czy można szczepić również mężczyzn?

Badania, które przytaczam, prowadzone były tylko w grupie kobiet w wieku 16–26 lat. Natomiast badania nad immunogennością prowadzono także w grupie młodszych nastolatków i obejmowały również chłopców. Wykazały, że miano przeciwciał neutralizujących w konsekwencji podania szczepionki było u chłopców nawet wyższe niż u dziewczynek.

Jednak na wyniki badań skuteczności klinicznej u mężczyzn musimy poczekać jeszcze kilka miesięcy – są w toku. Tymczasem możemy uznać za zasadne podawanie szczepionki czterowalentnej mężczyznom. Celem takiego działania jest oczekiwana wysoka skuteczność w zapobieganiu przewlekłym zakażeniom HPV typu 16, 18, 6 i 11 okolicy anogenitalnej u mężczyzn, rozwojowi brodawek płciowych oraz raka prącia. Wartość populacyjna szczepienia mężczyzn wyraża się przerwaniem łańcucha transmisji zakażeń oraz pogłębieniem tzw. odporności populacyjnej, co powoduje, że poprawa parametrów epidemiologicznych związanych z rakiem szyjki macicy może nastąpić znacznie szybciej, a spadek zapadalności będzie głębszy.

– Kiedy powinno się przeprowadzać szczepienie?

Szczepionka ma charakter profilaktyczny – ma więc z założenia chronić przed przewlekłym zakażeniem, zatem powinna być podana przed potencjalną ekspozycją na HPV. Ponieważ, jak podkreślałem, zakażenia HPV przenoszą się drogą płciową, to optymalnym dla podania szczepionki byłby wiek przed rozpoczęciem współżycia płciowego. Oczywiście wiek debiutu seksualnego jest bardzo zróżnicowany jednak dla celów populacyjnych przyjęto za najbardziej prawdopodobne, że dana nastolatka nie rozpoczęła współżycia przed ukończeniem 12. roku życia. Rekomenduje się znacznie szersze ramy wiekowe dla podania szczepień i zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, opartego na przytaczanych już badaniach klinicznych, szczepieniu może być poddana każda kobieta do 26. roku życia lub nastolatka od 9. roku życia począwszy. Nie oznacza to oczywiście, że nie możemy zaszczepić kobiety w wieku powyżej 26 lat – spodziewamy się uzyskania u niej bardzo dużej ochrony przed rakiem szyjki macicy i innymi zmianami zależnymi od HPV 16, 18, 6 i 11. Na obecnym etapie nie mamy jednak wyników jednoznacznych badań klinicznych, które pozwalają na oszacowanie uzyskanej w ten sposób protekcji. Będą one dostępne za ok. rok.

– Czy przygotowano standardy postępowania dla lekarzy rodzinnych, do których zgłaszają się rodzice chcący zaszczepić dzieci?

Polskie Towarzystwo Profilaktyki Zakażeń HPV opublikowało wyczerpujące i jednoznaczne rekomendacje stosowania szczepionki czterowalentnej – poza wersją drukowaną w Family Medicine można je znaleźć na stronie internetowej Towarzystwa – www.hpv.pl. Niezależne rekomendacje przygotowało także Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. Je-

dynym przeciwwskazaniem do podania szczepionki, np. 12-letniej dziewczynce, jest uczulenie na składniki preparatu. Gdy natomiast dziecko ma gorączkę, szczepienie należy po prostu odroczyć. Nie powinno się także podawać szczepionki kobietom ciężarnym, choć preparat został zakwalifikowany do kategorii B. U nastolatek, które nie rozpoczęły współżycia, nie ma potrzeby wykonywania żadnych, w tym zwłaszcza ginekologicznych, badań specjalistycznych. U kobiet aktywnych seksualnie rekomenduje się, by okoliczność podania szczepionki wykorzystać do przypomnienia o badaniu cytologicznym lub wręcz takie badanie wykonać (jeśli szczepiącym jest ginekolog). Podkreślamy też, że kobiety poddane szczepieniom w żadnym razie nie mogą zrezygnować z typowych badań przesiewowych, w tym zwłaszcza cytologicznych. Ze względu na znikomą wartość badań DNA HPV w preselekcji kobiet do szczepień, nie zaleca się wykonywania tych badań.

*Rozmawiał
Janusz Michalak*