

PROFILAXIA PRIN VACCINAREA HPV – DE LA ASPECTELE IATRO-ISTORICE LA CELE ACTUALE

PREVENTION THROUGH HPV VACCINATION – FROM HISTORICAL ASPECTS TO CURRENT ISSUES

Şef lucr.dr. *Elena Mihaela Constantinescu*, asist univ. dr. *Cristian Adrian Constantinescu*
Facultatea de Medicină, Universitatea „Transilvania” din Braşov
Autor corespondent: **Cristian-Adrian Constantinescu**, *mconstantinesco@yahoo.com*

Abstract:

Infection with human papilloma virus (HPV) is one of the most common infections that are sexually transmitted. Infection with oncogenic types of HPV increased risk of malignant processes contributes to the emergence of anogenital, anal and oropharyngeal malignant processes. With the introduction of the Pap test for the first time in 1950, cervical cancer incidence and mortality have fallen dramatically, however affects and still kills a lot of women each year. Preventive measures that could prevent over 93% of all cases of cervical cancer uterine include: Pap testing, HPV tests and HPV vaccine administration. The emergence over time (2006, 2007 and 2014) of the three vaccines available has created many controversies, starting from its difficulty to manufacture to which type of vaccine is recommended to administer. Controversy persists despite vaccination until 2016 over 20 million women and outcomes that have appeared.

Key-words: *human papilloma virus, risk of malignant processes, vaccine*

Introducere

Infecția cu papiloma virusul uman (HPV), este una dintre cele mai frecvente infecții care se transmite pe cale sexuală.

Infecția cu tipurile de HPV **cu risc oncogen crescut** contribuie la apariția proceselor maligne ano-genitale, anale și orofaringiene. Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) a confirmat faptul că cel puțin jumătate din bărbații și femeile care au o viață sexuală activă se vor infecta cu HPV de-a lungul vieții lor [2,3]. În prezent aproximativ 79 de milioane de americani sunt infectați iar 14 de milioane de oameni dobândesc aceasta infecție în fiecare an.

Prevenția primară și secundară a apariției proceselor maligne corelate cu infecția HPV.

Studiile recente demonstrează că utilizarea barierelor fizice, de tipul prezervativelor poate reduce semnificativ transmiterea infecției HPV la femeile tinere după debutul activității sexuale, atunci când partenerii acestora au utilizat prezervativele corect și frecvent. Cu toate acestea singura metodă care oferă siguranță de 100% în prevenirea infectării cu HPV este abținerea de la activitatea sexuală.

Incidența cancerului cervical și a deceselor cauzate de acesta a scăzut

semnificativ în țările care au organizat programe de screening a cancerului cervical (prevenție secundară) și mai recent a aplicării vaccinării (prevenție primară).

Prevenția secundară

Odată cu introducerea testării Papanicolau pentru prima dată în anii 1950, incidența cancerului de col uterin și a mortalității au scăzut dramatic. Screening-ul cancerului de col uterin este una dintre cele mai mari realizări de prevenire a cancerului din toate timpurile. Cu toate acestea, cancerul de col uterin afectează și ucide în continuare multe femei în fiecare an, 12.000 de femei fiind diagnosticate iar 4000 mor din această cauză. Acest aspect poate fi evitat prin aplicarea corectă și la timp a măsurilor de prevenție care includ efectuarea testului Papanicolau, testarea pentru papilomavirus uman (HPV) și administrarea la nivel național a vaccinării HPV. Aplicarea corectă a celor trei strategii de prevenție ar putea împiedica apariția a peste 93% din toate cazurile de cancer de col uterin.

Prevenția primară - vaccinarea HPV

Vaccinul HPV este de rutină administrat în multe țări în cadrul programelor naționale de imunizări, cifra persoanelor care deja au primit

acest vaccin ridicându-se la 80 de milioane. Utilizarea vaccinului anti HPV nu elimină necesitatea continuării screening-ului de test Papanicolau, deoarece 30% din cancerule de col uterin sunt cauzate de tipuri de HPV care nu sunt incluse în vaccin.

Momente istorice în apariția primului vaccin

Papilomavirusurile umane (HPV) sunt clasificate ca tipuri, alocate în ordinea descoperirii lor.

Inițial studiile s-au concentrat pe dezvoltarea unui vaccin viu atenuat, dar această idee s-a confruntat cu două obstacole reprezentate de imposibilitatea de a cultiva HPV pe medii de cultură precum și acceptabilitatea din punct de vedere etic a testării unui vaccin conținând un virus oncogenic capabil de integrare în ADN-ul uman.

Ulterior numeroase cercetări care au avut drept scop identificarea structurii virale în vederea elaborării unui vaccin au scos în evidență faptul că HPV posedă un genom circular (HPVs) situat într-un înveliș-capsidă constând din proteine majore (L1) și minore (L2). Proteina L1 din structura capsidului viral are proprietatea de a se autoasambla în particule pseudovirale. Pentru producerea vaccinului proteinele L1 sunt produse prin fermentația *Saccharomyces cerevisiae* și se auto-asamblează în particule asemănătoare virusului (VLPs). Acestea sunt eliberate din celulele de drojdie prin distrugere celulară și apoi adsorbite pe un adjuvant care conține aluminiu. Acestea nu conțin ADN viral, dar mimează structura naturală a HPV și pot induce un răspuns imun. Astfel, proteina L1 purificată va forma „cochiliile” goale, care seamănă cu virusul, creând particule asemănătoare virusului (VLPs).

Rezultatele identificării structurii și funcționării HPV au putut fi aplicate în practică prin elaborarea vaccinului pe care îl utilizăm în prezent, un vaccin recombinant care conține particule virus-like (VLPs) ale proteinei L1 purificate de HPV tipurile 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58. De exemplu Cervarix este un vaccin HPV bivalent (tipurile 16, 18) recombinant, neinfecțios, preparat din particule foarte purificate virus-like (VLPs) ale proteinei majore L1 a capsidului tipurilor HPV oncogene 16 și 18.

Administrarea intramusculară a vacci-

nului determină dezvoltarea unui răspuns imun umoral, deși mecanismul de declanșare a acestui răspuns nu este încă bine înțeles.

Tipuri de vaccin HPV disponibile

Prevenția primară recomandă folosirea vaccinului numai pentru prevenția HPV, adică înaintea infecției și a modificărilor testului Papanicolau și nu pentru tratamentul infecției existente. Vaccinul este utilizat pentru prevenirea cancerelor de col uterin, vulvar, vaginal și anal cauzate de tipurile de HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, a verucilor genitale determinate de tipurile 6 și 11 precum și a altor tipuri de leziuni displazice ale colului uterin, vulvei, vaginului, anusului determinate de tipurile 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, și 58.

Există trei tipuri de vaccinuri disponibile.

Primul vaccin apărut și aprobat în Europa, în septembrie 2006, este cel tetravalent cu denumirea comercială de Gardasil sau Silgard (Merck). Acesta oferă protecție împotriva a patru tipuri de HPV - 6, 11, 16 și 18, fiind administrat la 0, 2, 6 luni. Vaccinul este recomandat a fi utilizat atât la femei cât și la bărbați pentru a preveni apariția leziunilor precanceroase și maligne la nivelul colului uterin, anusului, precum și a verucilor genitale. Vaccinul se recomandă să se administreze fie fetelor începând cu vârsta de 11-12 ani, înaintea începerii vieții sexuale, fie între 13-26 de ani chiar dacă au început viața sexuală și băieților (cu începere din anul 2011) cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani [8]. Vaccinul este preparat folosind ca adjuvant sulfat hidroxifosfat amorf de aluminiu.

Cel de al doilea vaccin apărut și aprobat în Europa, în septembrie 2007, oferă protecție împotriva a două tipuri de virus 16 și 18 fiind utilizat pentru fete și femei între 9-25 de ani, cu scopul de a preveni apariția leziunilor precanceroase și maligne la nivelul colului uterin și a zonei genitale. Este un vaccin bivalent disponibil sub denumirea comercială de Cervarix (GlaxoSmithKline), utilizat în prezent în 135 de țări. Modul de administrare se face în funcție de vârsta subiectului: de la 9-14 ani: 2 doze a câte 0,5 ml, a doua doză între 5 și 13 luni după prima doză sau schema cu 3 doze a câte 0,5 ml la 0, 1, 6 luni.

De la vârsta de 15 ani și peste: 3 doze

fiecare de 0,5 ml la 0, 1, 6 luni. [1]. Acest vaccin conține în compoziție adjuvant AS04 (compus din hidroxid de aluminiu și 3-O-desacyl-4'-monofosforil lipid A (MPL)).

Ultimul vaccin aprobat în decembrie 2014 în SUA și în iunie 2015 în UE, Gardasil 9, fabricat tot de compania Merck oferă protecție pentru 9 tulpini 6, 11, 16,18, 31,33, 45, 52 și 58. [7]. Acest vaccin a devenit disponibil în USA din 10 decembrie 2014 fiind aprobat pentru a fi utilizat și în Australia, Canada și Europa. Folosește același adjuvant, sulfat hidroxifosfat amorf de aluminiu.

Se estimează că cele cinci tulpini suplimentare vor reduce în continuare apariția cancerului asociat infecției cu HPV la femei cu 14%, iar la bărbați cu 5% și ratele de apariție a cancerului de col uterin de la 70% până la 90%.

Vaccinul HPV 9-valent este indicat pentru imunizarea fetelor și femeilor între 9 și 26 de ani pentru prevenirea cancerului de col uterin, vulvar, vaginal și cancerul anal cauzate de tipurile HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58 și a verucilor genitale determinate de HPV tipurile 6 și 11, precum și leziunilor precanceroase sau displazice cauzate de aceste tipuri de HPV. Indicațiile se extind putându-se administra și băieților între 9 și 15 ani pentru prevenirea apariției cancerului anal, condiloamelor genitale și precanceroase sau a leziunilor displazice. Recomandarea este de a se administra trei doze de vaccin la 0, 2, 6 luni.

Ambele vaccinuri (cel bivalent și cel tetravalent) prezintă un grad moderat de protecție încrucișată împotriva anumitor tipuri de HPV neincluse. [5, 9, 14, 15] iar numărul de doze necesare a fi administrate diferă. Astfel în SUA recomandarea este în continuare de trei doze, în timp ce în Europa Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a aprobat pe baza datelor din studiile clinice [4,19, 17, 21] care arată imunogenitatea și siguranța în 2013 pentru Cervarix [10] și în 2014 pentru Gardasil [6], schema cu doar două doze.

În mod similar vaccinul 9-valent poate fi administrat sub forma a doua doze în Europa (din aprilie 2016) și a trei doze în continuare în SUA.

Practic, Food and Drug Administration (FDA) derulează în prezent un program de evaluare a imunogenității după administrarea a

două doze (a doua doză administrată la 6 sau 12 luni după administrarea primei doze), pentru Gardasil 9 fetelor și băieților între 9-14 ani. Rezultatele sugerează că răspunsul de anticorpi la administrarea celor două doze nu este inferior regimului cu trei doze la femeile tinere între 16-26 de ani (în mod specific s-a studiat răspunsul în cazul anticorpilor anti-HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58. Cercetările continuă și recomandările certe vor fi disponibile doar după ce se va stabili durata protecției chiar dacă din punct de vedere al costului varianta cu două doze este superioară celei cu trei doze [12]. În realitate în octombrie 2016 impactul unui program cu doua doze de vaccin administrate nu este pe deplin cunoscut [4].

În privința eficacității vaccinului cu 4 și 9 tulpini în prevenirea cancerelor cervicale, vulvare și vaginale aceasta este de 97%, iar nivelul de siguranță a fost evaluat la mai mult de 23.000 de persoane care au participat la șapte studii clinice. Acestea au concluzionat că cele mai frecvente raportate reacții adverse au fost durerea la locul de injectării, inflamație, roșeață, și cefalee.

Concluzii:

În întreaga lume mai mult de 80 de milioane de fete și femei au primit până acum aceste vaccinuri a căror istorie începe din anul 2006 când a fost aprobat primul dintre ele. Deși timpul scurs de la prima doză de vaccin administrată până în prezent este scurt, se preconizează ca utilizarea acestora în continuare să prevină apariția multor cazuri de cancer de col uterin și a diverselor alte tipuri de cancer și condiții determinate de HPV.

Bibliografie:

- [1] Cervarix [human papillomavirus bivalent (types 16 and 18) vaccine, recombinant]. US prescribing information. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2016.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus (HPV): Genital HPV infection - fact sheet. Atlanta, GA: CDC; 2016.
- [3] Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. Sex Transm Dis. 2014; 41: 660-664.
- [4] Cloessner EA, Stokley S, Yankey D, Markowitz LE. Timing of HPV vaccine

- intervals among United States teens with consideration to the current ACIP schedule and the WHO 2-dose schedule. *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12: 1375-1378.
- [5] Drolet M, Bénard É, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15: 565-580.
- [6] Puthanakit T, Huang LM, Chiu CH, et al. Randomized open trial comparing 2-dose regimens of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in girls aged 9-14 years versus a 3-dose regimen in women aged 15-25 years. *J Infect Dis.* 2016 Feb 3 [Epub ahead of print]
- [7] Gardasil® 2-dose schedule approved in the European Union for children aged from 9 to 13 years. Lyon, France: Sanofi Pasteur; April 3, 2014.
- [8] Gardasil 9 (human papillomavirus 9-valent vaccine, recombinant).US prescribing information. Whitehouse Station, NJ: Merck. 2015.
- [9] Gardasil [human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, and 18) vaccine, recombinant]. US prescribing information. Whitehouse Station, NJ: Merck; 2015.
- [10] Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis.* 2016 May 26.
- [11] GSK Cervarix® two-dose schedule receives European marketing authorisation. London, UK: GlaxoSmithKline; December 20, 2013.
- [12] GARDASIL® 9: 2-dose schedule approved in Europe. Lyon, France: Sanofi Pasteur; April 4, 2016.
- [13] Laprise JF, Markowitz LE, Chesson HW, Drolet M, Brisson M. Comparing 2- and 3-dose 9-valent HPV vaccine schedules in the U.S.: a cost-effectiveness analysis. *J Infect Dis.* 2016 May 27 [Epub ahead of print]
- [14] Lonegan et al, (2013) Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine*; 31(43): 4961-7
- [15] Markowitz LE, Liu G, Hariri S, Steinau M, Dunne EF, Unger ER. Prevalence of HPV after introduction of the vaccination program in the United States. *Pediatrics.* 2016; 137: e20151968.
- [16] Malagon T, Drolet M, Boily MC, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12: 781-789.
- [17] Petrosky E, Bocchini Jr JA, Hariri S, et al; Centers for Disease Control and Prevention. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: Updated HPV vaccination recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015; 64: 300-304.
- [18] Puthanakit T, Huang LM, Chiu CH, et al. Randomized open trial comparing 2-dose regimens of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in girls aged 9-14 years versus a 3-dose regimen in women aged 15-25 years. *J Infect Dis.* 2016 Feb 3 [Epub ahead of print]
- [19] Reagan-Steiner S, Yankey D, Jeyarajah J, et al. National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years--United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015; 64: 784-792.
- [20] Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al. Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination: results from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10: 1155-1165.
- [21] Viens LJ, Henley SJ, Watson M, et al. Human papillomavirus-associated cancers—United States, 2008–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65: 661-666.
- [22] World Health Organization (WHO). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014; 89: 465-492.