

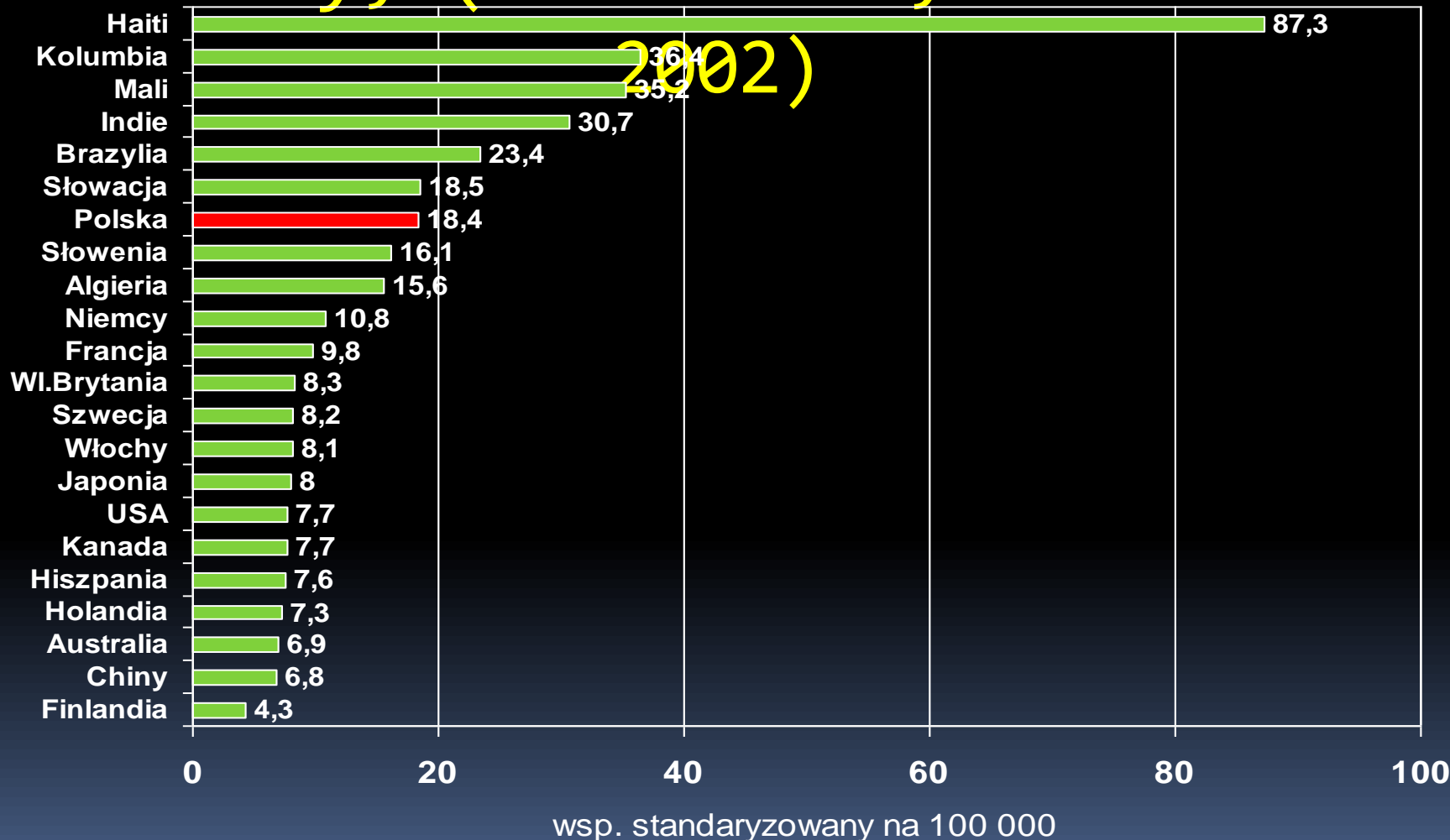
RAK SZYJKI MACICY PROBLEM MEDYCZNY I SPOŁECZNY CZY WARTO SZCZEPIĆ DZIEWCZĘTA I DLACZEGO?



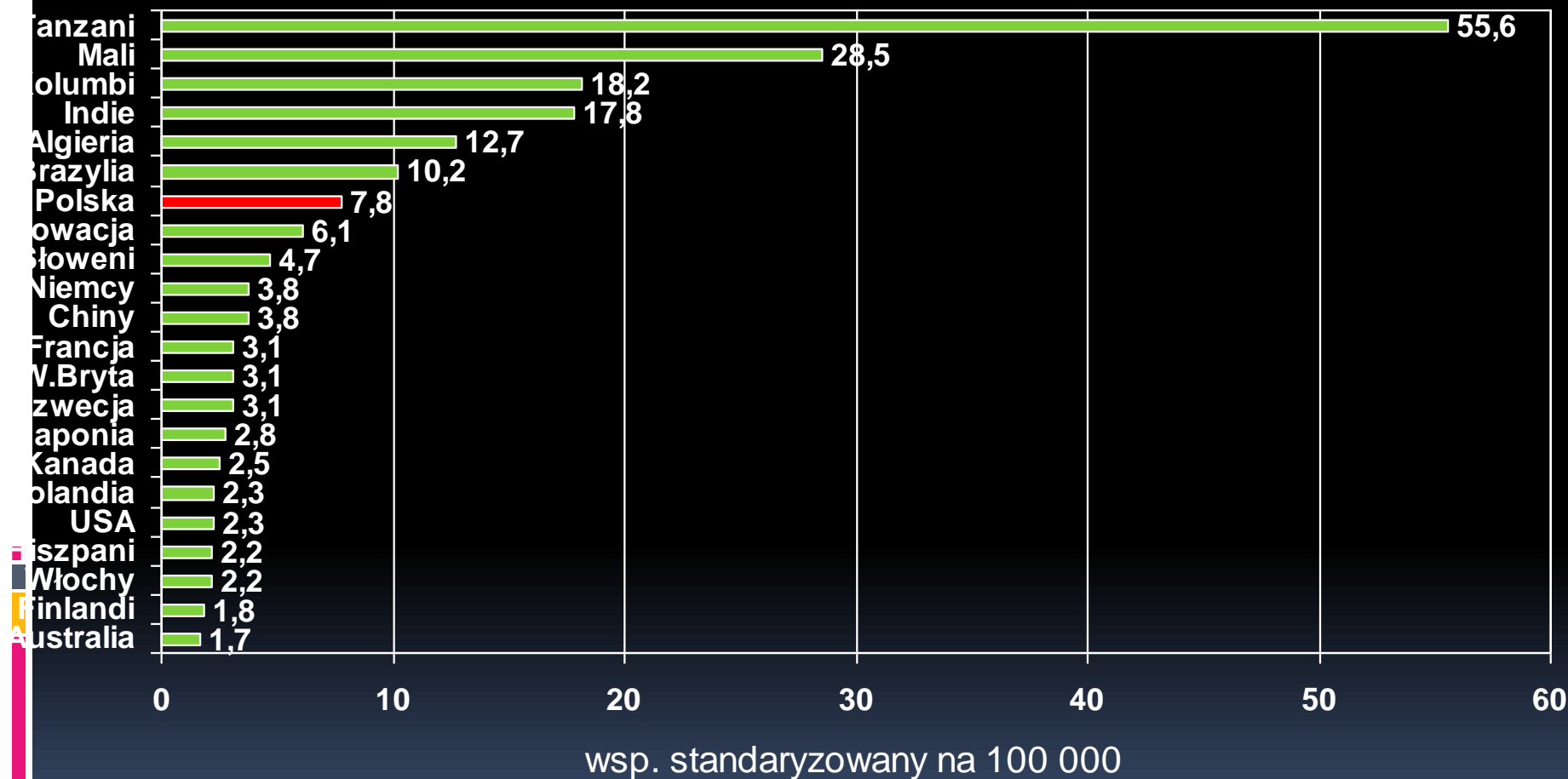
Dr n med. Barbara Kluz-Kowal

Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Uniwersytecki Szpital
Kliniczny w Białymstoku

Zachorowalność na raka szyjki macicy, (Świat 2002, GLOBOCAN



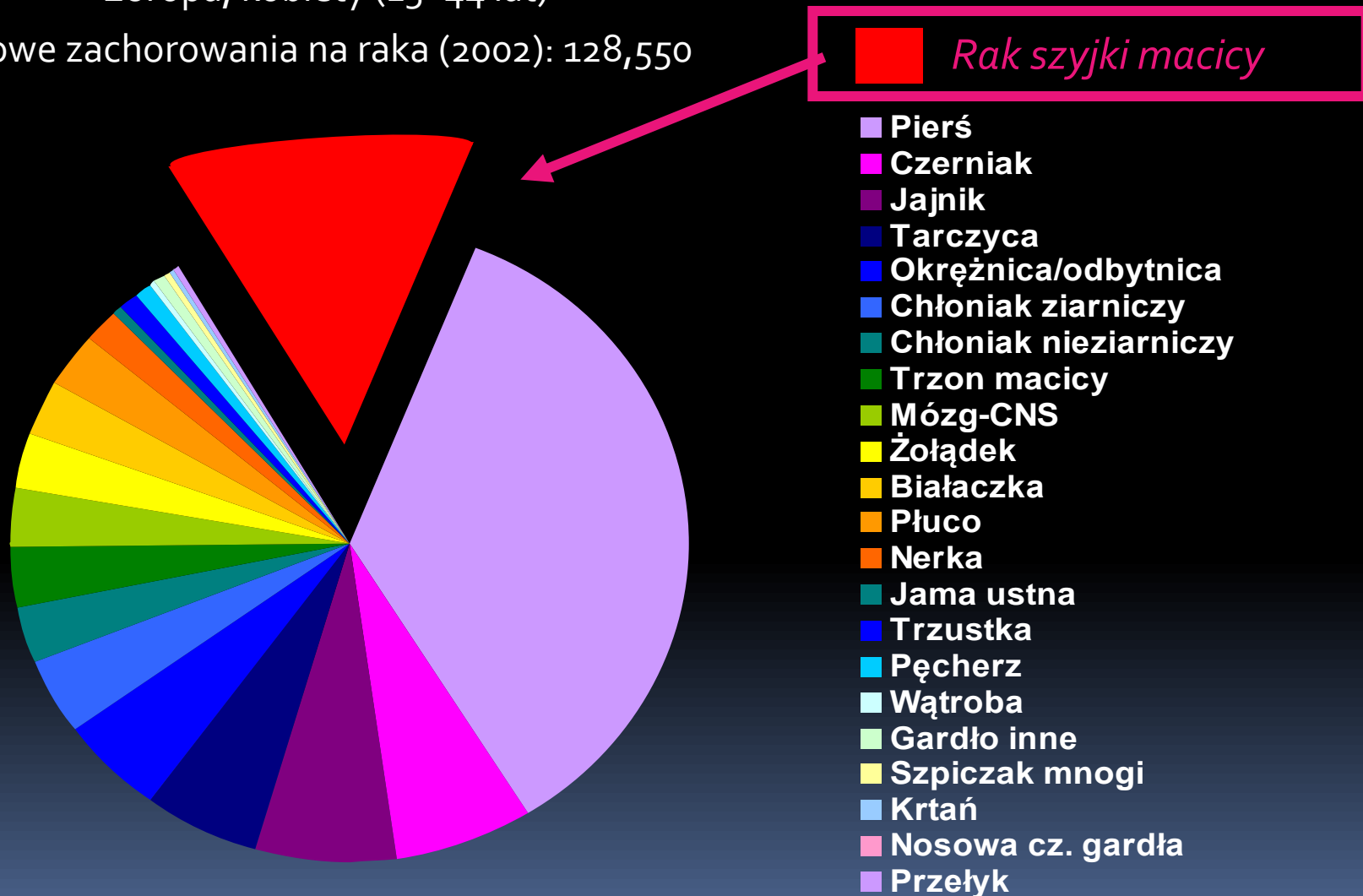
Umieralność na raka szyjki macicy, (Świat 2002, GLOBOCAN 2002)



Rak szyjki macicy, drugi najczęściej występujący rak u młodych Europejsek¹

Europa, kobiety (15–44 lat)

Nowe zachorowania na raka (2002): 128,550



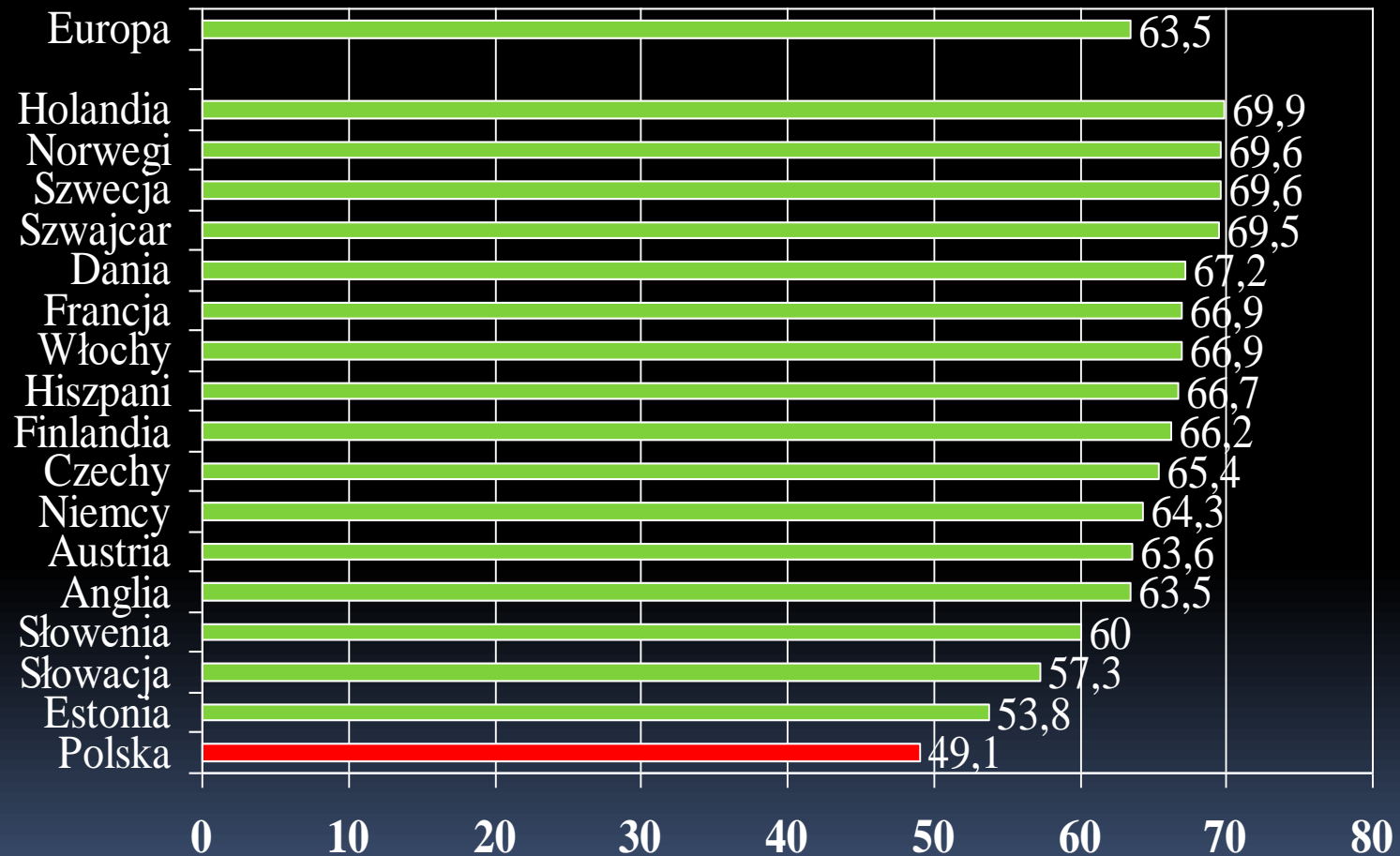
Rak szyjki macicy w Polsce


- 4000 zachorowań rocznie
- 2000 zgonów rocznie



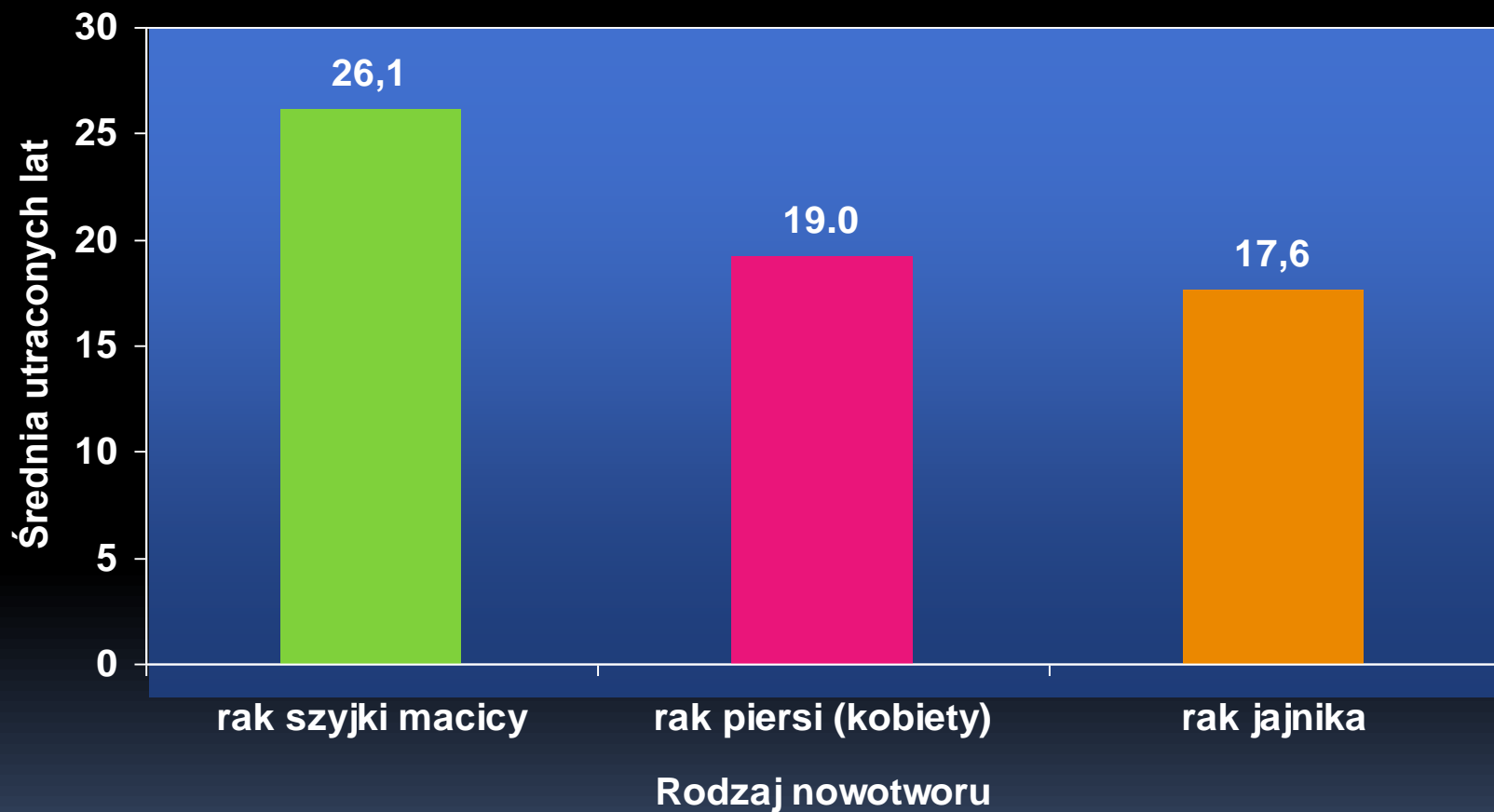
codziennie 5 kobiet umiera
(na świecie 630)

5-letnie przeżycia względne chorych na raka szyjki macicy, Europa 1990-94 (wg Eurocare-3)



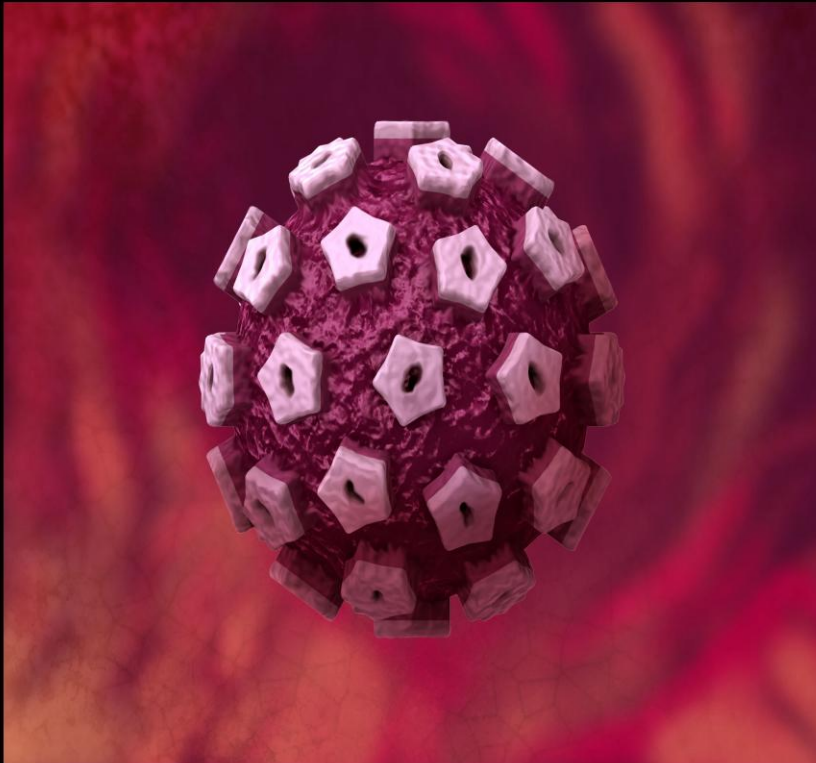
- 
- 16% wzrost zachorowalności w grupie kobiet poniżej 35 roku życia !!!

Skrócenie długości życia u kobiet chorych na raka szyjki macicy u kobiet*¹



*Wśród kobiet w USA (2003)

Wirus HPV (*wirus brodawczaka ludzkiego*)



Rodzina Papillomaviridae
(dawniej: Papovaviridae) ¹

Znanych jest ponad 200 typów

Ok. 40 typów zakaża
Narządy płciowe i okolice
odbytu

15 typów związanych jest
Z rozwojem raków
- Typy wysokiego ryzyka

Globalna statystyka HPV: życiowe ryzyko nabycia zakażenia

Życiowe ryzyko zakażenia HPV wg US Centers for Disease Control dla aktywnej seksualnie kobiety i mężczyzny wynosi co najmniej 50%.^{1,*}

* Większość zakażeń HPV ulega samoistnej regresji na skutek uruchomienia naturalnych mechanizmów odporności komórkowej gospodarza.^{2,3}

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne:



„W ciągu swojego życia ponad 80% aktywnych seksualnie kobiet i mężczyzn było, jest lub będzie zakażonych wirusem HPV”

- *Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące szczepienia przeciwko zakażeniom HPV*

Przenoszenie zakażenia HPV

Keratynocyt jest docelową komórką dla HPV.¹

Złuszczone zrogowaciałe komórki są nieustannie wydalone z warstwy rogowej i są nośnikiem transmisji.¹

Koilocytoza jest morfologiczną oznaką wytwórczego zakażenia wirusem HPV.²

Każdy koilocyt zawiera średnio 50–100 wirionów HPV.^{1,3}

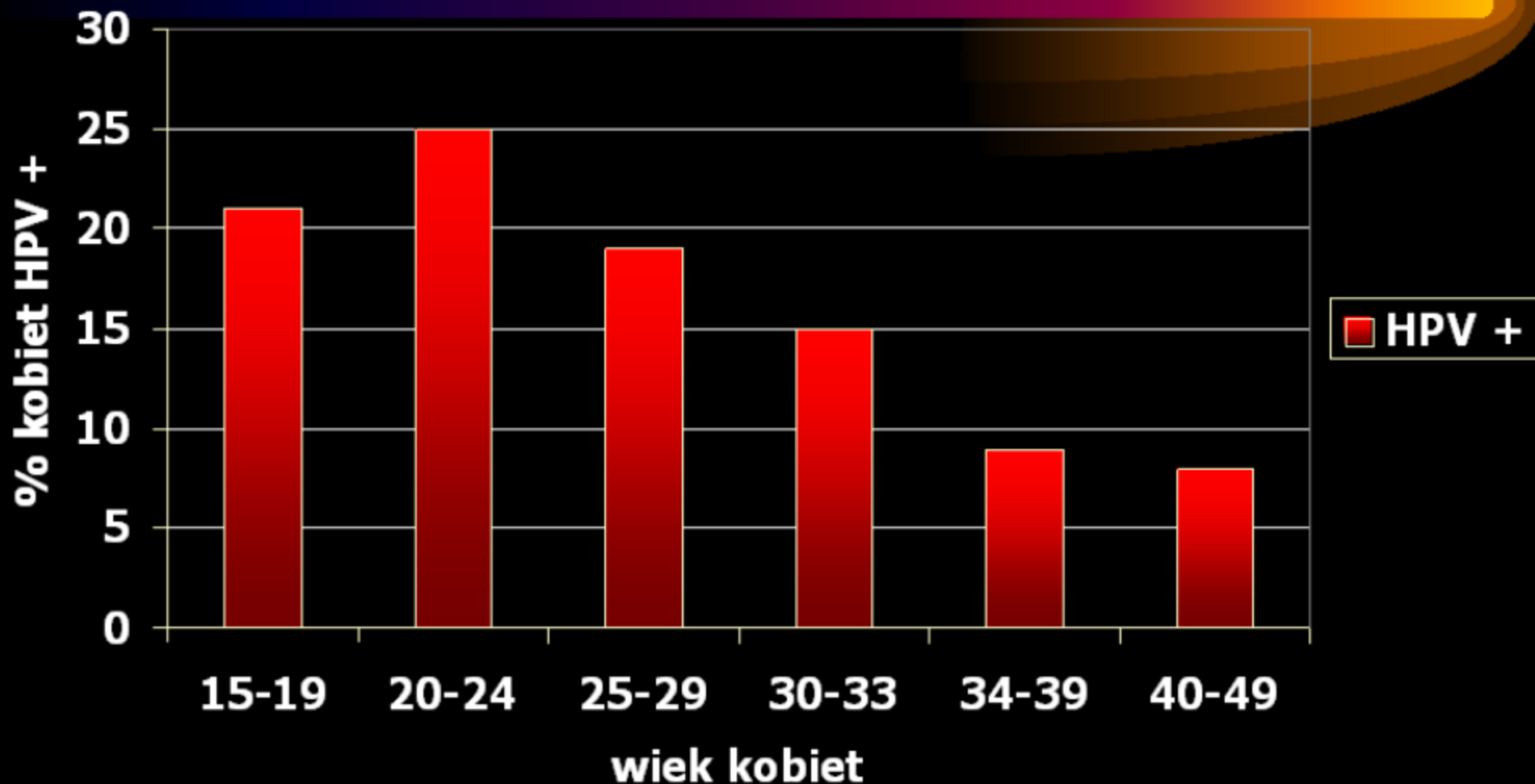


1. Bryan JT, Brown DR. *Virology*. 2001;281:35–42. 2. Bonne W. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FJ, eds. Washington, DC: American Society for Microbiology Press;

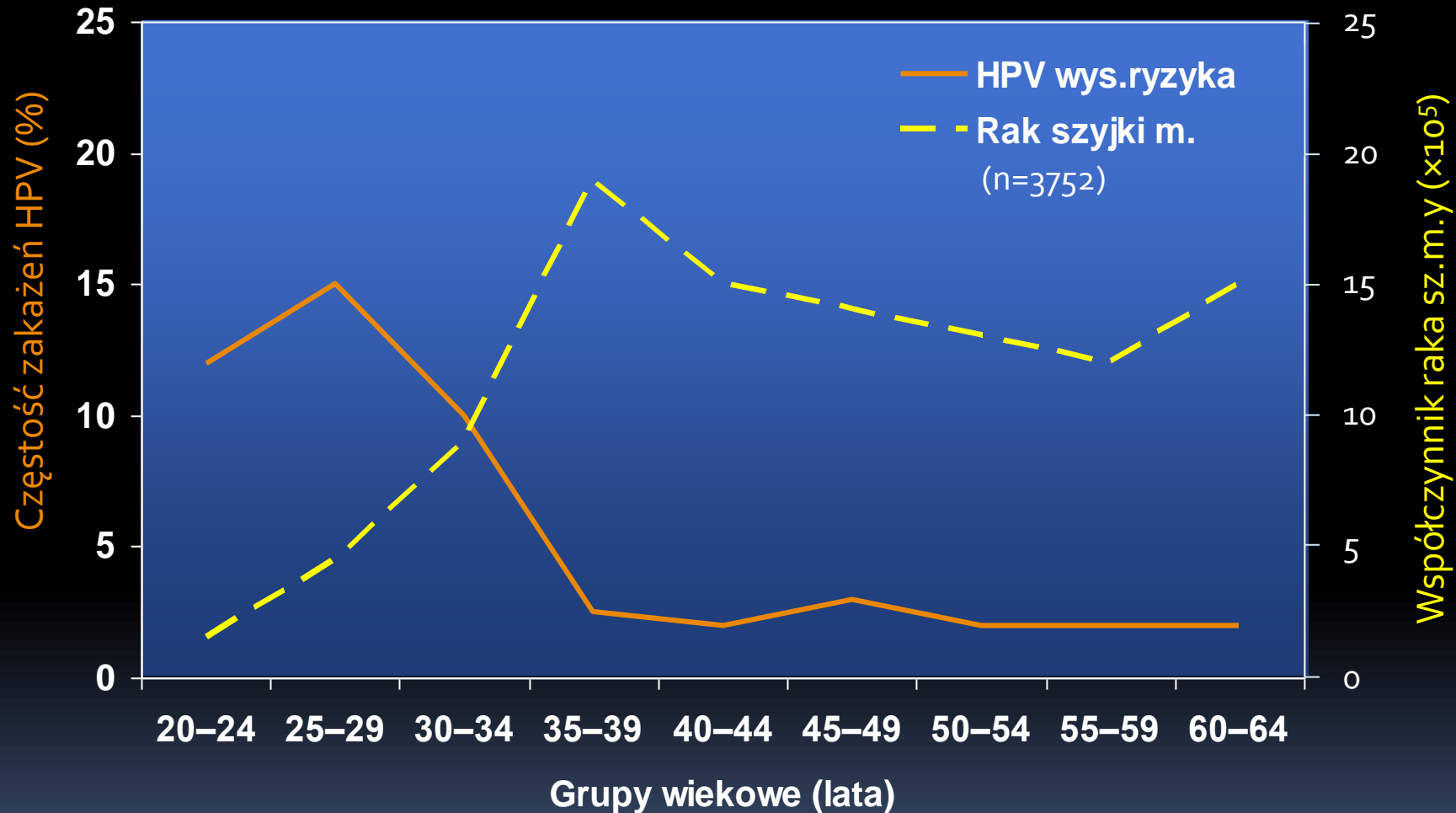
Rola mężczyzn w przenoszeniu wirusa HPV

- Mężczyźni zostają zakażeni wirusem HPV i przekazują go dalej.¹
- Czynniki ułatwiające zakażenie i przenoszenie HPV:
 - Młody wiek (największe ryzyko między 25–29 r.ż.)^{2,3}
 - Liczne partnerki/partnerzy seksualne/i w ostatnim okresie^{2,4}
 - Partnerka z CIN⁵
 - Mężczyzna nieobrzezany^{2,6}

Częstość występowania HPV w zależności od wieku kobiet



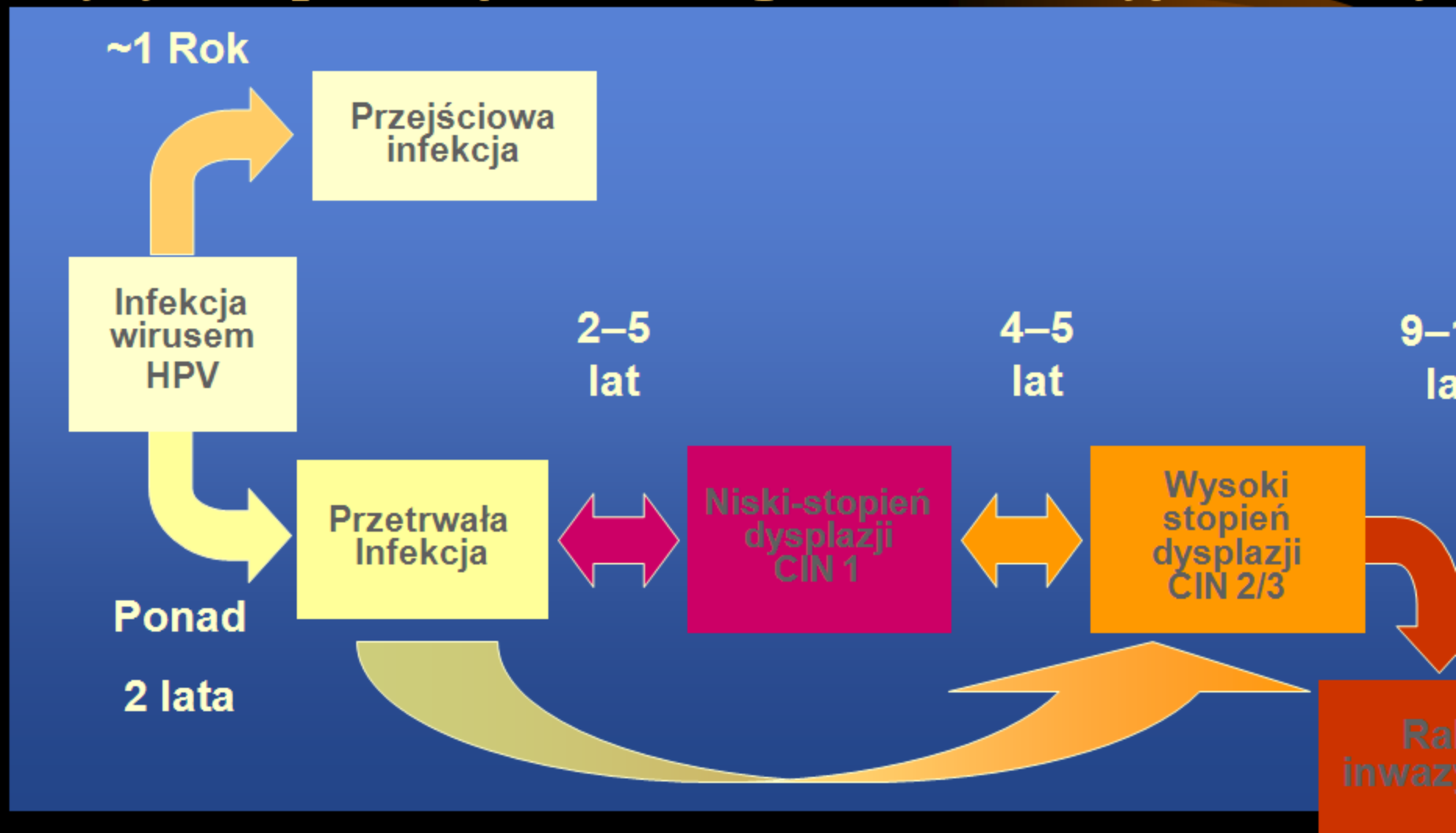
Zakażenia HPV a występowanie raka szyjki macicy w zależności od wieku*,¹



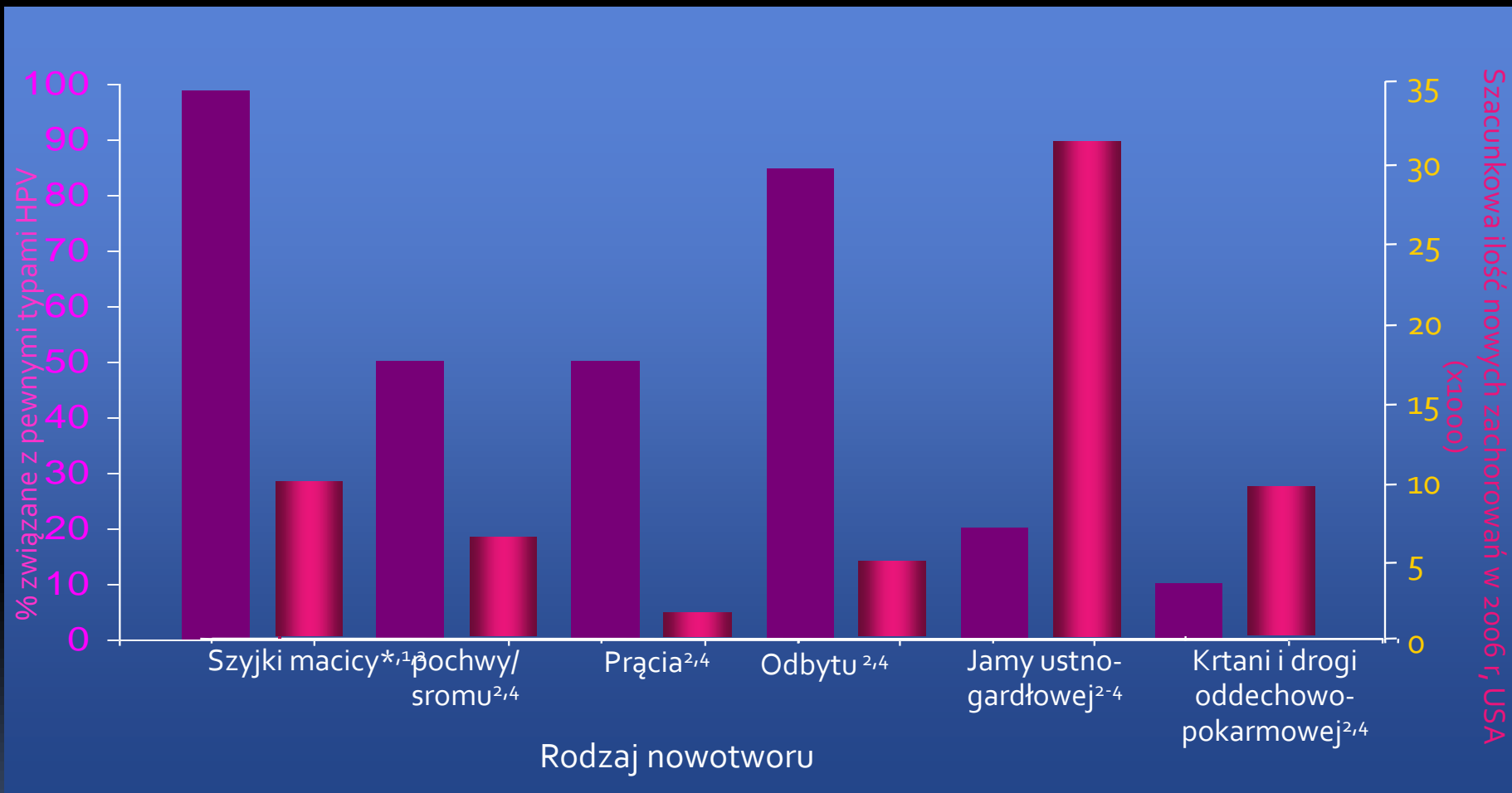
* Badanie przekrojowe dwóch kohort obserwowanych w tym samym czasie . W jednej obserwowano zakażenia HPV wysokiego ryzyka w drugiej częstość zachorowań na raka szyjki macicy.

1. Na podstawie Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. *J Clin Pathol.* 2002; 55:244-265,

Przebieg zakażenia wirusem HPV wysokiego ryzyka i potencjalna droga do raka szyjki macicy



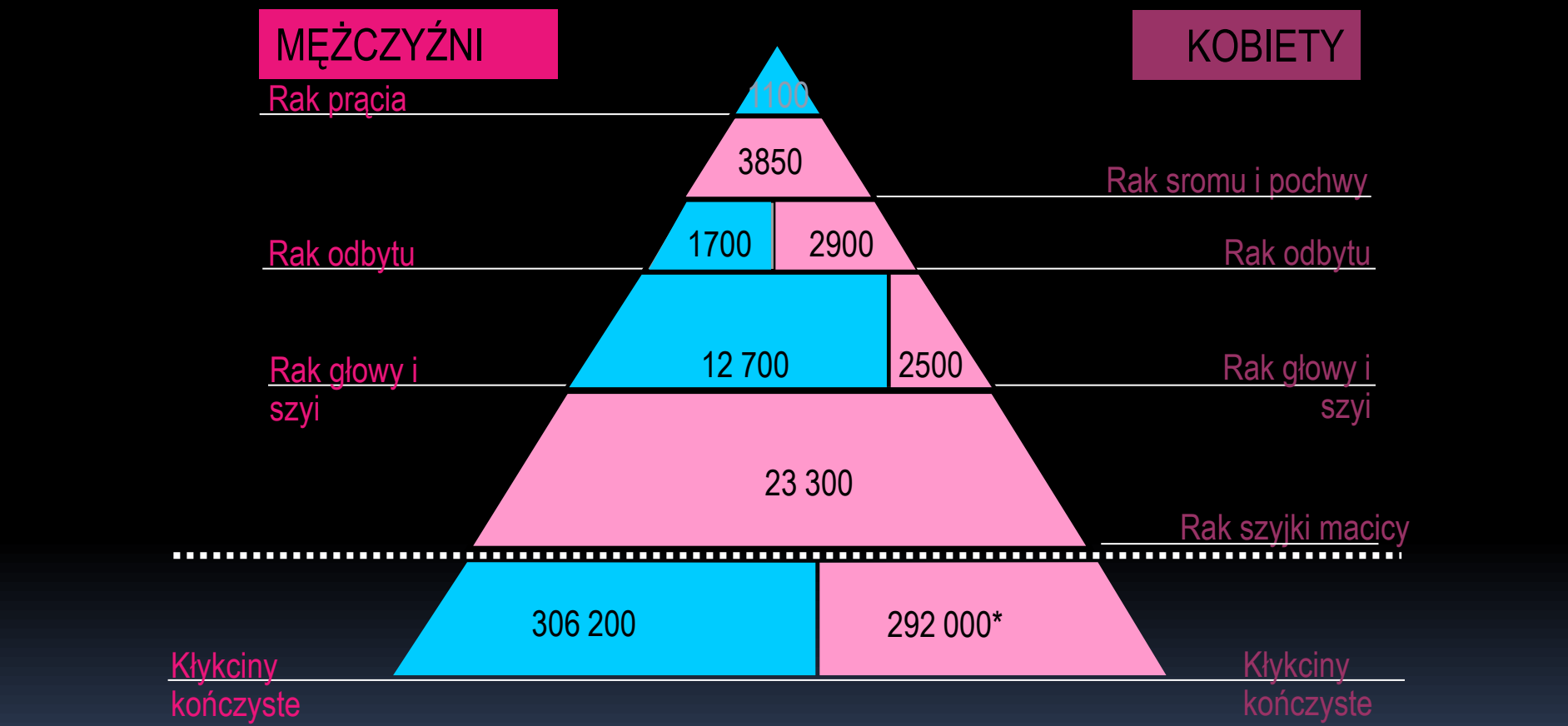
HPV i rak – szersze spojrzenie



*raki i CIN₃/AIS

Obciążenia związane z wirusem HPV w UE

Nowe przypadki raka i kłykcin kończystych związanych z wirusem HPV 6/11/16/18 u mężczyzn i kobiet w Europie w ciągu roku (rosnące)



Na podstawie poziomu zapadalności zaczerpniętego z IARC (Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem) CI5, tom IX, dane z 2008 r. Szacunki populacyjne zaczerpnięte z Eurostat 2008.

Występowanie kłykcin kończystych u mężczyzn oszacowane na podstawie najlepszych europejskich badań w Niemczech (Kraut i wsp., BMC Infect Dis 2010) i Wielkiej Brytanii (Desai i wsp., Sex Transm Infect 2011).

HPV o niskim potencjale onkogennym

Czy pozornie niskim



- 6,11,40,42,43,44,54,61,70,72,81
- 90% zmian kłykcin i brodawek o łagodnym charakterze wywoływana jest przez typ 6 i 11

Raki powodowane przez HPV 6 i 11

Narząd dotknięty zmianą nowotworową nabłonka płaskiego	HPV 6		HPV 11	
	n	%	n	%
Jama ustna ¹	59/1884	3.1	31/1904	1.6
Jama ustno-gardłowa ¹	18/706	2.5	5/705	0.7
krtań ¹	52/1028	5.1	5/1015	0.5
Prącie ^{*,2}	5/60	8.3	0/60	0
Pochwa ^{†,3}	n= 8/99 8.1%			
Odbyt ⁴	5/388	1.3	0/388	0

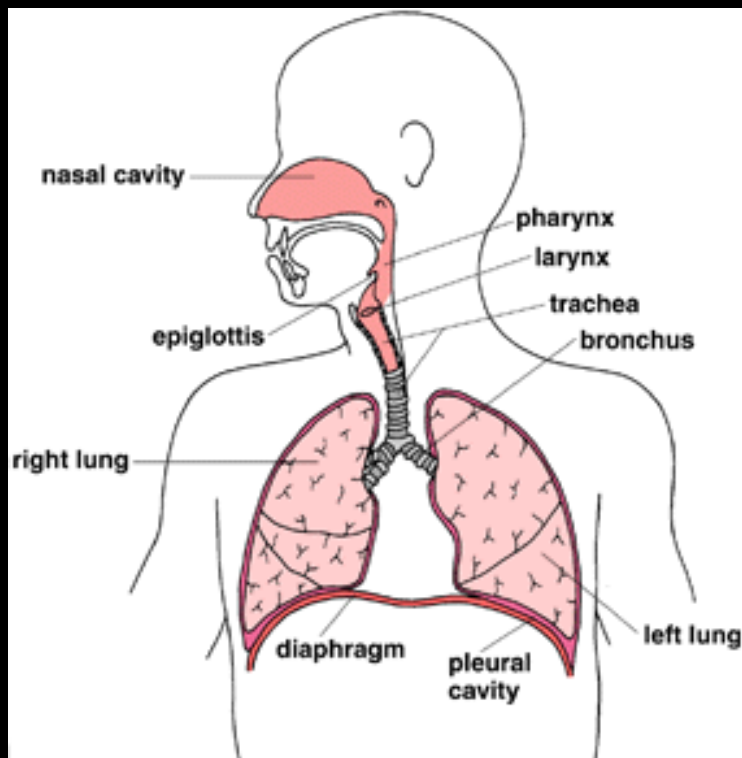
*Spośród wszystkich chorych na raka z udowodnioną obecnością HPV. Wszystkie pozostałe n = total (HPV-pozytywne lub negatywne) w danej lokalizacji ciała.

† Obecność wirusa Typy 6 i 11.

Nawrotowa brodawczakowość dróg oddechowych (RRP)

- Nawrotowa brodawczakowość dróg oddechowych¹
 - Występuje u dzieci i dorosłych
 - Wywoływana zazwyczaj przez HPV 6 lub 11
- Duże lub liczne brodawki mogą powodować trudności w oddychaniu.¹
- Zmiany łagodne jednak trudne w leczeniu (częste nawroty)¹
 - Leczenie często operacyjne (zabiegi powtarzane nawet co parę tygodni)¹
- Rzadko mogą być przyczyną raka^{1,2}

Lokalizacja brodawek w przebiegu RRP



za zgodą University of Maryland Medical Center
(www.umm.edu)¹

Brodawki

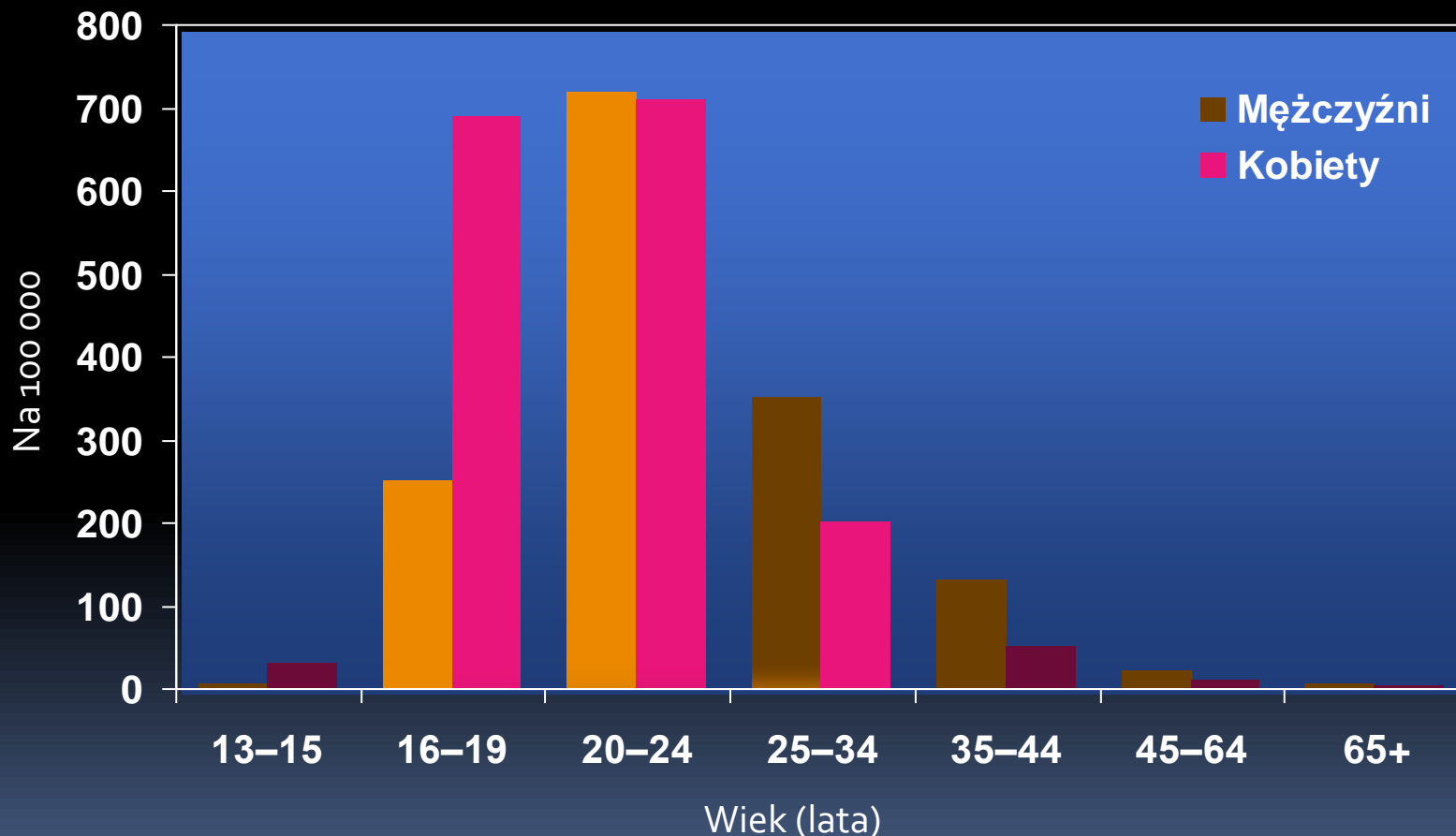
Vocal
cords



Zdjęcia za zgodą Craig S. Derkay, MD Eastern Virginia Medical
School

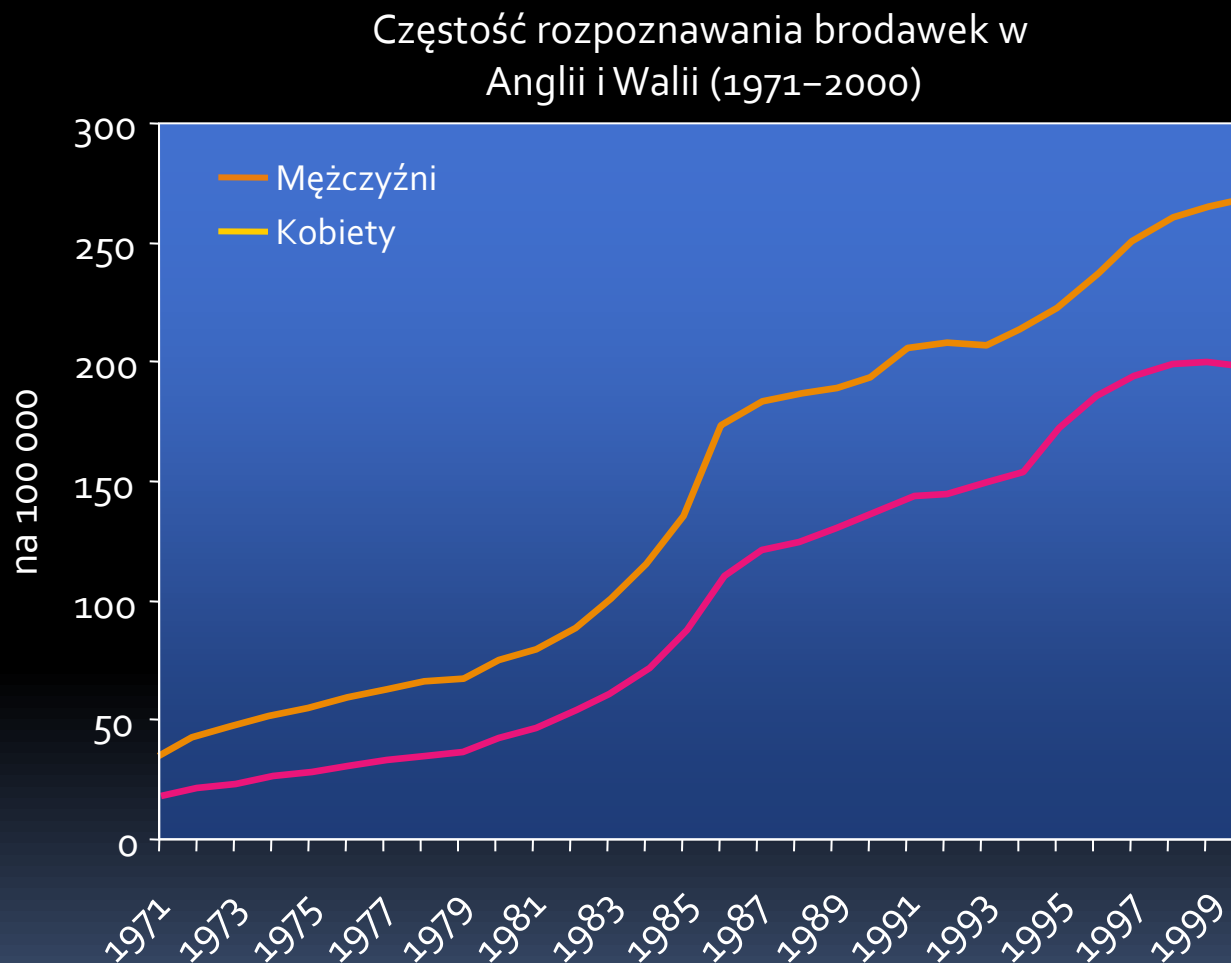
Brodawki płciowe: choroba młodych ludzi¹

Częstość rozpoznawania brodawek płciowych (pierwsze rozpoznanie)
w Anglii i Walii (2000)

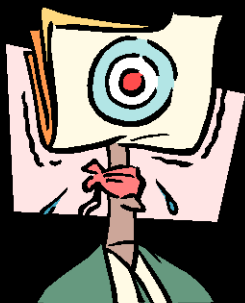


1. CDR Wkly (Online). 2001;11(35). Available at: <http://www.hpa.org.uk/cdr/archives/2001/cdr3501.pdf>.

Brodawki płciowe – wzrost zapadalności¹

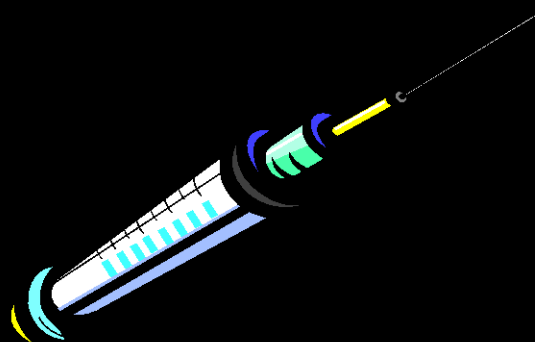


1. Na podstawie *CDR Wkly (Online)*. 2001:11(35). <http://www.hpa.org.uk/cdr/archives/2001/cdr3501.pdf>.



Jak się bronić przed HPV ?

- Unikać zakażenia
– czy w naszych czasach możliwe?
- Szczepienie



RODZAJE PROFILAKTYKI

PIERWOTNA

WTÓRNA

ELIMINACJA ZNANYCH
CZYNNIKÓW RYZYKA
POWSTAWANIA RAKA
SZYJKI MACICY

BADANIA PRZESIEWOWE –
WYRYWANIE WCZESNYCH
POSTACI

LECZENIE STANÓW
PRZEDNOWOTWOROWYCH

Profilaktyka pierwotna



- Abstynencja seksualna
- Monogamia
- Metody barierowe

- Immunizacja anty-HPV

Szczepienia

SILGARD® -

CZTEROWALENTNA SZCZEPIONKA P / HPV 6, 11, 16, 18

- Czterowalentna, rekombinowana szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18]
- VLP wytwarzane przez rekombinowany szczep drożdży *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Szczep 1895)
 - bezpieczeństwo szczepionek rekombinowanych na komórkach drożdży jest oceniane od ponad 20 lat u dorosłych i dzieci na całym świecie.
- dawka 0,5 ml, adiuwant - 225 mikrogramów glinu (w postaci amorficznego siarczanu wodorofosforanu glinu).
- 3 dawki podawane w schemacie 0,2,6 miesięcy



GARDASIL is a trademark of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

*VLP = Virus-like particle.

1. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. *Lancet Oncol.* 2005;6:271-278.

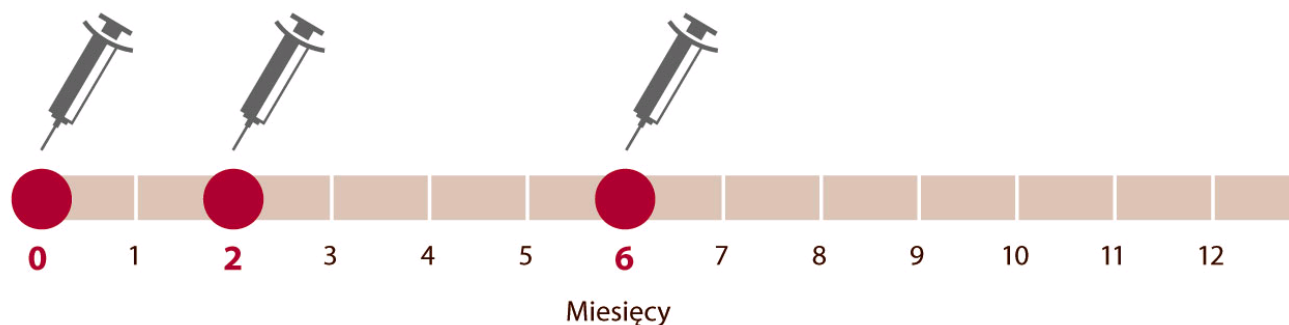
Dawkowanie szczepionki przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] (Rekombinowana, adsorbowana).


Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL p.4.2) SILGARD


Zatwierdzona 02.09.2008, nr EMEA/H/C/732/II/006

Źródło: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/silgard/silgard.htm>

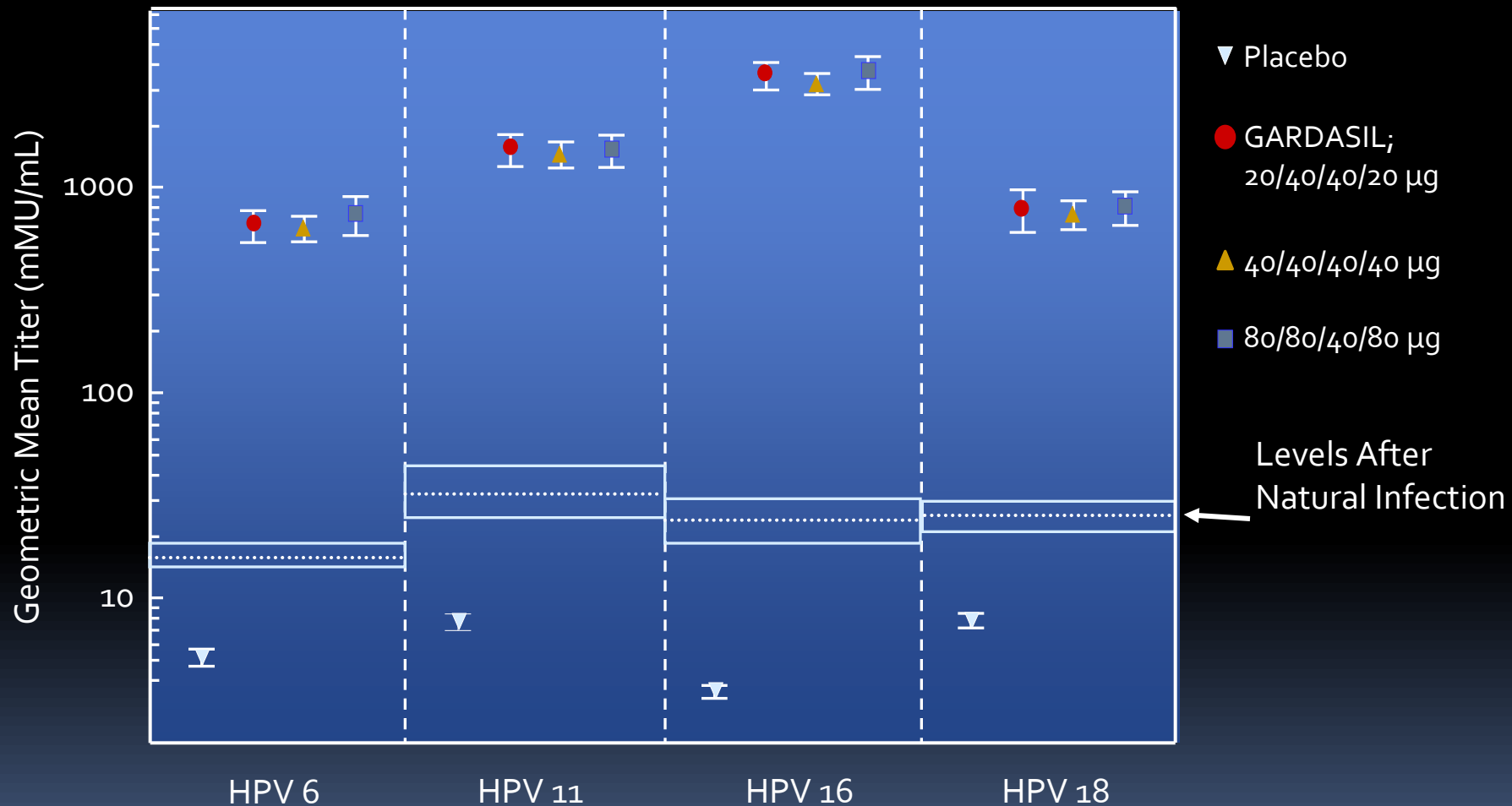
Schemat podawania



- 
- Jeśli konieczny jest inny schemat szczepienia, druga dawka powinna być podana co najmniej **jeden miesiąc** po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej **3 miesiące** po dawce drugiej.
 - **Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku.**

- 
- Nie ustalono, czy istnieje potrzeba podania dawki uzupełniającej
 - Sposób podawania
 - Szczepionkę należy podawać w formie zastrzyku domięśniowego. Preferowanym miejscem podania jest okolica mięśnia naramiennego górnej części ramienia lub górna, przednio-boczna część uda.
 - Szczepionki Silgard nie wolno wstrzykiwać do naczyń krwionośnych.

GARDASIL™ Phase II Dose-Ranging Immunogenicity Study*:



*Randomized, double-blind, placebo-controlled trial (n=1106).



SILGARD® - SKUTECZNOŚĆ W OPARCIU O TWARDE PUNKTY KOŃCOWE

Skuteczność w zapobieganiu zmianom CIN/VIN/VaIN oraz brodawkom narządów płciowych związanym z HPV 6/11/16/18.

Analiza skojarzona wyników badań III fazy Future I i Future II¹

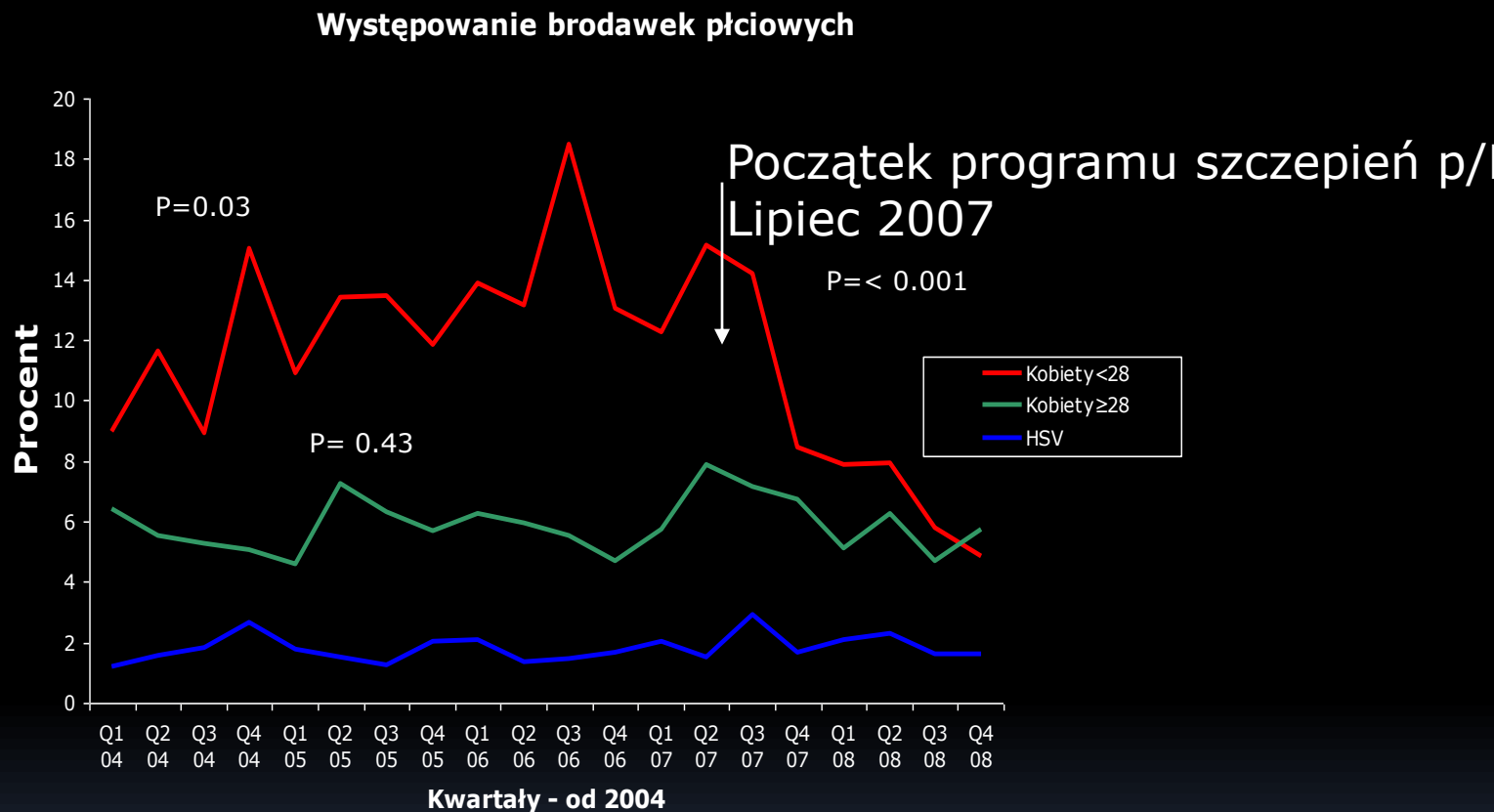
PUNKTY KOŃCOWE	SKUTECZNOŚĆ	CI
HPV 16/18 CIN 2+* (PPE)	98,20%	93.5; 99.8
HPV 16	97,60%	91.1; 99.7
HPV 18	100%	86.6; 100
Brodawki narządów płciowych	100%	92; 100
VIN 1 lub VaIN 1	100%	49; 100
VIN 2/3 lub VaIN 2/3	100%	49; 100

Endpoint	n	Number of cases	Person-Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person-Years at Risk	(95% CI)	Vaccine Effectiveness [†] (%)
HPV16/18-Related CIN 2 or worse	1,724	0	5,144.1	0.0	(0.0-0.1)	100
<u>By Time since Day 1</u>						
4 Years or Less	1,587	0	644.0	0.0	(0.0-0.6)	100
>4 to 6 Years	1,715	0	3,077.2	0.0	(0.0-0.1)	100
>6 to 8 Years	1,229	0	1,404.2	0.0	(0.0-0.3)	100
>8 to 10 Years	129	0	18.7	0.0	(0.0-19.8)	100
<u>By HPV Type</u>						
HPV 16-Related CIN 2 or worse	1,479	0	4,398.5	0.0	(0.0-0.1)	100
HPV 18-Related CIN 2 or worse	1,643	0	4,902.0	0.0	(0.0-0.1)	100
<u>By Lesion Type</u>						
CIN 2	1,724	0	5,144.1	0.0	(0.0-0.1)	100
CIN 3 or worse	1,724	0	5,144.1	0.0	(0.0-0.1)	100
CIN 3	1,724	0	5,144.1	0.0	(0.0-0.1)	100
AIS	1,724	0	5,144.1	0.0	(0.0-0.1)	100
Cervix Cancer	1,724	0	5,144.1	0.0	(0.0-0.1)	100

16/18 CIN, vulvar cancer and vaginal cancer (Per-Protocol Population)

Endpoint	n	Number of Cases	Person-Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person-Years at Risk	95% CI
HPV 6/11/16/18-Related CIN, Vulvar Cancer, and Vaginal Cancer	1,902	0	5,764.6	0.0	(0.0, 0.1)
By Time Since Day 1					
4 Years or Less	1,792	0	739.6	0.0	(0.0, 0.5)
>4 to 6 Years	1,893	0	3,416.0	0.0	(0.0, 0.1)
>6 to 8 Years	1,373	0	1,585.6	0.0	(0.0, 0.2)
>8 to 10 Years	155	0	23.1	0.0	(0.0, 16.0)
By Lesion Type					
CIN 1	1,76	0	5,247.9	0.0	(0.0, 0.1)
CIN 2 or worse	1,76	0	5,247.9	0.0	(0.0, 0.1)
CIN 2	1,76	0	5,247.9	0.0	(0.0, 0.1)
CIN 3 or worse	1,76	0	5,247.9	0.0	(0.0, 0.1)
CIN 3	1,76	0	5,247.9	0.0	(0.0, 0.1)
AIS	1,76	0	5,247.9	0.0	(0.0, 0.1)
Cervical Cancer	1,76	0	5,247.9	0.0	(0.0, 0.1)
Vulvar Cancer	1,899	0	5,735.7	0.0	(0.0, 0.1)
Vaginal Cancer	1,899	0	5,735.7	0.0	(0.0, 0.1)

WPŁYW SZCZEPIENIA NA WYSTĘPOWANIE KŁYKCIN KOŃCZYSTYCH - AUSTRALIA



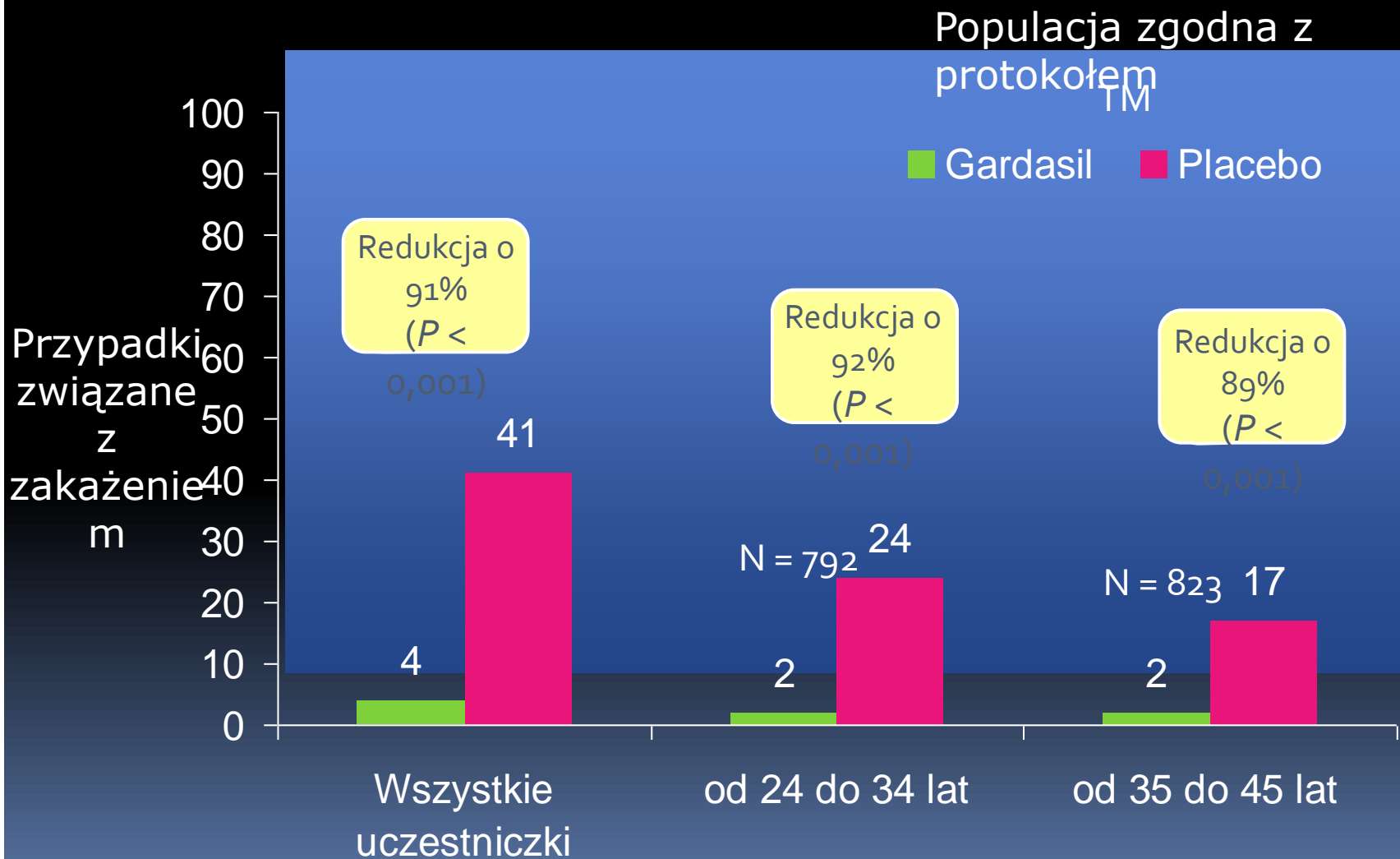
Od momentu wprowadzenia populacyjnych szczepień szczepionką czterowaletną (GARDASIL) w Australii liczba przypadków występowania brodawek narządów płciowych w populacji objętej szczepieniami drastycznie spadła.¹

1. Adapted from Fairley C et al. Presented at: 25th International Papillomavirus Conference; May 8-14, 2009; Malmö, Sweden. Abstract O-29.02

HPV U DOJRZAŁYCH KOBIET

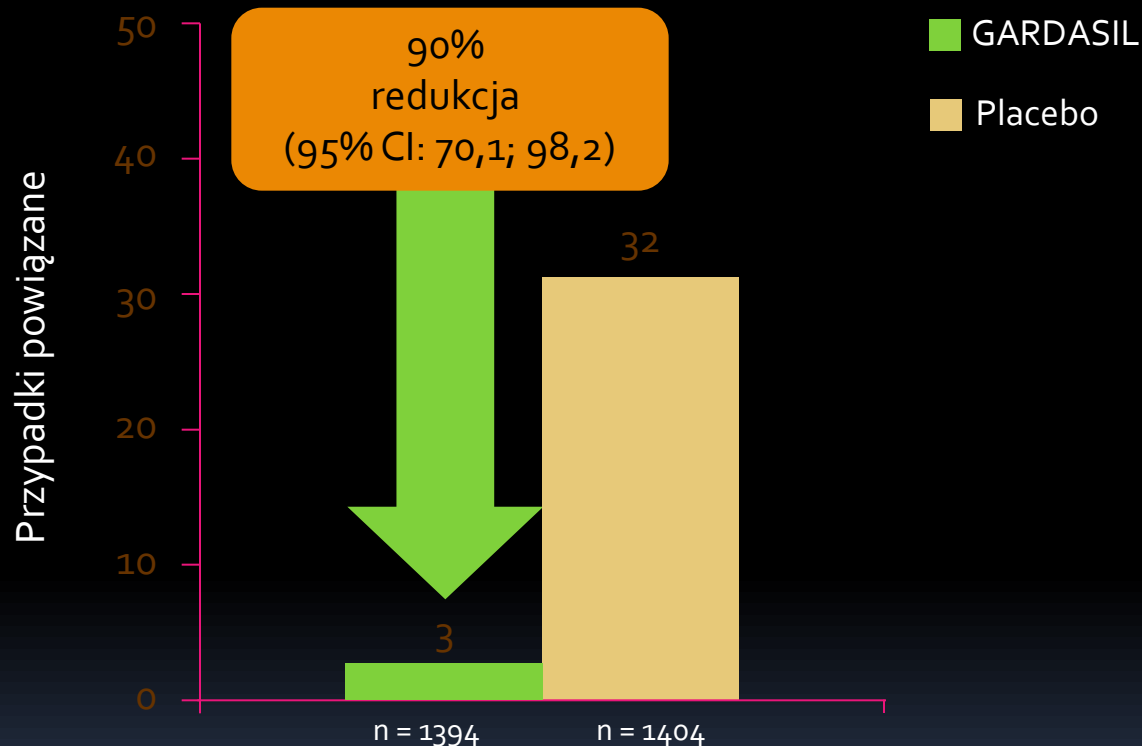
SKUTECZNOŚĆ SZCZEPIONKI SILGARD®

Łączna częstość występowania przetrwałego zakażenia HPV 6/11/16/18 lub związanych z zakażeniem zmian szyjki macicy/sromu/pochwy: wyniki według warstw wiekowych



Mężczyźni: Skuteczność zapobiegania rozwojowi zmian w obrębie zewnętrznych narządów płciowych związanym z wirusem HPV typu 6/11/16/18 (HM + MSM)¹

Zgodna z protokołem skuteczność w populacji



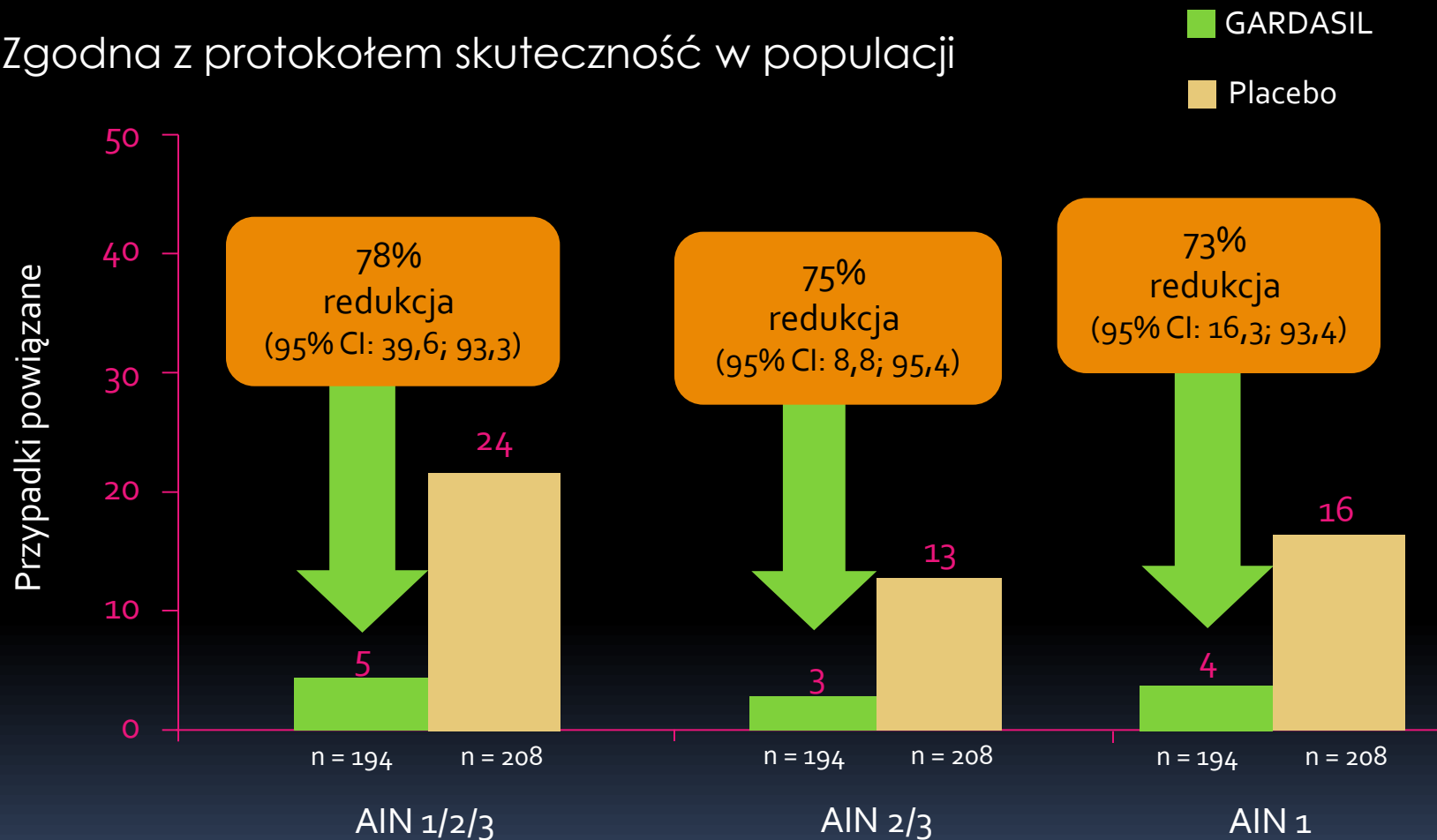
Związane z wirusem HPV 6, 11, 16 lub 18
zmiany w obrębie zewnętrznych narządów płciowych

CI = przedział ufności; HM = heteroseksualni mężczyźni; MSM = mężczyźni współżyjący z mężczyznami.

1. Giuliano AE i wsp. N Engl J Med. 2011;364:401-411.

Mężczyźni: Skuteczność zapobiegania rozwojowi AIN związanej z wirusem HPV typu 6/11/16/18 u MSM¹

Zgodna z protokołem skuteczność w populacji



n = liczba pacjentów, którzy odbyli ≥ 1 wizytę kontrolną po 7. miesiącu.

AIN = neoplazja odbytnicza nabłonkowa; CI = przedział ufności; MSM = mężczyźni współżyjący z mężczyznami.

1. Giuliano AR i wsp. N Engl J Med. 2011;364:401–411.

Zalecenia

Szczepienia przeciwko wirusowi HPV

październik 2011 r.

ACIP dokonuje przeglądu i zatwierdza zalecenia POWSZECHNEGO szczepienia chłopców przeciwko HPV przy wykorzystaniu szczepionki czterowalentnej (Gardasil®)

- Standardowe zastosowanie: 11–12 lat
- Program uzupełniający: 13–21 lat
- Mogą być szczepieni: 22–26 lat



W celu zapobiegania wystąpieniu raka oraz zmian przednowotworowych odbytu, których przyczyną jest wirus HPV 16 i 18, a także w celu zapobiegania wystąpieniu kłykcin kończystych spowodowanych przez wirusa HPV 6 i 11.

grudzień 2011 r.

W Australii ATAGI zaleca szczepienia przeciwko wirusowi HPV (Gardasil®) u chłopców w wieku 11–13 lat z 2-letnim programem kontrolnym.



styczeń 2012 r.

W Kanadzie NACI zaleca szczepienie przeciwko HPV (Gardasil®) chłopców w wieku 9–26 lat w celu profilaktyki wystąpienia przednowotworowych zmian w obrębie odbytu (AIN), stopnie 1, 2, 3, raka odbytu oraz kłykcin kończystych.

1. MMWR / 28 maja 2010 r. / Tom: 59 / nr 20.

2. Spotkanie ACIP, 25 października 2011 r.

4. Canada Communicable Diseases Report (Kanadyjski raport dot. chorób zakaźnych), An Advisory Committee Statement (ACS, Oświadczenie Komitetu Doradczego) (NACI), styczeń 2012 r., tom 37.