

VACCINAREA ANTI-HPV – O POSIBILITATE DE PREVENȚIE PRIMARĂ A UNOR NEOPLAZII

Dr. Raluca Gabriela Ioan, Dr. Gabriela Adriana Dincă, Dr. Mioara Ionescu
Institutul de Ocrotire a Mamei și Copilului „Profesor Dr. Alfred Rusescu”, București

REZUMAT

Frecvența diferitelor formelor de cancer (în care cancerul de col uterin deține 55%), corelate etiologic cu infecția cu Papilloma Virus Uman (HPV) este îngrijorătoare, mai ales prin afectarea vârstelor tinere. Demonstrarea prezenței și a rolului oncogen al unor tulpini a deschis drumul către profilaxie prin vaccinare pentru un procent important de cazuri. Vaccinarea anti-HPV introdusă în anul 2006 s-a însoțit de declinul remarcabil al prevalenței infecției, răspuns imunologic bun și protecție durabilă.

Cuvinte cheie: papilloma virus, cancer, vaccinare

Infecția cu *Papilloma Virus* (HPV) afectează aproape toate persoanele active sexual, apreciindu-se că aproximativ 40% sunt infectate în primii 2 ani după debutul activității sexuale. Din cele peste 120 tipuri HPV, aproximativ 40 infectează mucoasele; tipurile 16 și 18, cu risc oncogen crescut, au fost raportate (femei din SUA) cu o frecvență de: 25% la vârsta de 14-19 ani, 43% la 20-24 ani, 30% la 30-39 ani, 28% la 40-49 ani și 24% la 50-59 ani (1).

Frecvența diferitelor forme de cancer corelate etiologic cu infecția HPV este îngrijorătoare; pe un lot de 20.413 femei s-au înregistrat: 4% cancer vaginal, 15% vulvar, 55% cervical, 11% orofaringian, 15% anal. La bărbați (lot de 12.000) frecvența cancerului a fost de 14% anal, 80% penian, 78% orofaringian (2).

Infecția mucoasă cu tipurile 6-11 HPV produce veruci genitale care evoluează cu recăderi, reprezentând un stigmat psiho-social, papilomatoză recurentă laringiană, neoplazii cervicale intraepiteliale.

În infecția cutanată sunt incriminate etiologic aproximativ 80 de tipuri HPV care produc veruci comune pe mâini și picioare.

În anul 2008, profesorul Dr. Harald Zur Hausen primește premiul Nobel pentru Medicină, pentru

contribuția adusă de acesta în demonstrarea rolului HPV în geneza cancerului de col uterin.

În anul 1976, acesta izolează tulpinile virale de la nivelul verucilor genitale, pentru ca în anul 1983 să separe cele două tulpini HPV (16,18) care sunt incriminate în producerea cancerului de col uterin, practic putând dezvolta terapii curative sau realizând prevenția cancerului de col uterin.

După identificarea ADN HPV 18, Harald Zur Hausen a demonstrat că cele două tulpini (16 și 18) sunt în 82% cazuri prezente în cancerurile invazive. (3)

HPV reprezintă un grup heterogen de virusuri, neîncapsulați, compuși din 72 capsomere dispuse într-o simetrie icosaedrică, cu diametre între 52-55 nm. Genomul lor este constituit dintr-o moleculă circulară de ADN dublu catenar de circa 800 perechi de baze. Informația genetică este localizată numai pe una din cele două spirale de ADN și constă în cel puțin 8 faze.

Genomul viral poate fi împărțit în 3 părți (4):

- LCR – long control region – ce reprezintă 7-11%, este situată între secvențele L1 și E6/E7 și conține promotorii genelor precoce P97 pentru HPV 16 și P105 pentru HPV 18;

Adresa de corespondență:

Dr. Raluca Gabriela Ioan, Institutul de Ocrotire a Mamei și Copilului „Profesor Dr. Alfred Rusescu”, B-dul. Lacul Tei, Nr. 120, București
e-mail: ioan_raluca@yahoo.com

conține secvențele de reglare a replicării și transcripției virale;

- Regiunea precoce – larg (E), ce cuprinde 50% din lungimea genomului care codează proteinele implicate în transformarea celulară (E6, E7, E5);
- Regiunea tardivă – late (L) care codifică proteinele capsidului, cele majore L1 și cele minore L2.

ROLUL ONCOLOGIC AL PAPILOMA VIRUSULUI UMAN

În prezența unor microleziuni, HPV infectează celulele bazale ale pielii sau membranelor mucoasei. 10% din totalitatea acestor infecții dau condiloame, papiloame sau displazii. Se știe că anumite tipuri de HPV sunt agenți etiologici specifici atât pentru cancerul cervical, cât și pentru leziunile preneoplazice (5). HPV cu risc oncogen crescut asociat cu cancerul cervical produce 2 oncoproteine E6 și E7, care interacționează cu proteinele celulei P53 și pRB (6). Proteinele derivate viral și endogen interacționează și produc reglarea progresiei ciclului celular, cu dezvoltarea cancerului cervical. Celulele bazale nu permit replicarea HPV, dar după cum diferențierea keratinocitelor progresează, replicarea ADN HPV și sinteza proteinelor structural HPV sunt inițiate în structurile superioare ale epitelului. Tumorile maligne HPV induse sunt monoclonale și intervalul de timp între infecția HPV și dezvoltarea spre carcinom variază între mai multe luni și peste 13 ani. (7)

FACTORII DE RISC

În ansamblul diverselor mecanisme legate de carcinogeneza cervicală există câțiva factori care au rol relativ bine definit, încadrați ca factori de risc: fumatul, factorii nutriționali (carența în betacaroten și vitamina A), contracepția prelungită, sarcina (prima naștere la vârstă foarte tânără – 16 ani) și paritatea, imunodepresia, factori genetici, partener infectat.

– *Infecția cu HPV.* Cancerul de col uterin este cauzat în primul rând de infecția cu HPV oncogen. Analiza a 932 de specimene provenite de la femei din 22 de țări demonstrează prevalența ADN-ului în HPV în cancerule de col uterin.

– *Vârsta tânără* este unul din factorii de risc cei mai importanți. Neoplazia cervicală intraepitelială HPV indusă se întâlnește cel mai frecvent la femeile cu vârste cuprinse între 18 și 35 ani. Există însă o expunere la virus în adolescență (12-16 ani) care

condiționează apariția leziunilor CIN după 18 ani (8).

Vârsta tânără a primului contact cu virusul este un element determinant în evoluția ulterioară. În prezent, vârsta la care fetele își încep viața sexuală este apreciată la 14-16 ani, de aici și frecvența crescută a infecțiilor HPV la vârste sub 20 ani. Condițiile locale (ectopia) frecvent observată la tinere active sexual pot explica receptivitatea crescută la infecții. (9) Aceasta constatare se coroborează cu datele epidemiologice ale riscului de cancer de col uterin cu cât vârsta primelor raporturi sexuale se află în copilărie și adolescență. HPV contractat poate produce leziuni cervicale minime, poate progresa înspre leziuni cervicale intraepiteliale (aproximativ 20 de ani) sau cancer (aproximativ 40 de ani) (10).

Alți factori de risc: paritate ridicată și vârsta foarte mică la care apare prima naștere, numărul mare de parteneri sexuali, fumatul, utilizarea de contraceptive orale, imunodepresia, factori genetici, partener infectat, deficitul în betacaroten și vitamina A.

Cancerul de col uterin reprezintă o problemă majoră de sănătate cu aproape 500.000 cazuri noi și aproximativ 200.000 decese anual în lume (11), este a doua cauză de malignitate în lume și cea mai frecventă neoplazie pentru țările dezvoltate (12). În acest context apariția unei posibilități de profilaxie la un procent însemnat de cancer genitale (aproximativ 78%) reprezintă o speranță.

Vaccinarea anti-HPV a fost introdusă în anul 2006, fiind aprobată de FDA atât pentru vaccinul bivalent, cât și pentru cel tetravalent. Deoarece infecția HPV se poate contracta chiar și numai cu un singur partener de sex, se recomandă vaccinarea înainte de debutul activității sexuale.

Vârsta vaccinării la fete și la băieți este de 11-12 ani (se poate începe la 9 ani) cu 3 doze în 6 luni (a doua doză la 1-2 luni după prima și a treia doză la 6 luni după prima doză). Cei care nu au fost vaccinați complet (cu 3 doze) vor completa vaccinarea în intervalul 13-26 ani la fete și 13-21 ani la băieți. De asemenea, vor fi incluși bărbați de 22-26 ani care au avut contact sexual cu alți bărbați, au infecție HIV sau alte boli cu tratamente imunosupresive.

În SUA, ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) recomandă vaccinarea anti-HPV la vârsta de 10-14 ani, deoarece, postvaccinare, se obțin titruri de anticorpi cu un nivel dublu pentru HPV 16, cât și pentru HPV 18, față de cel întâlnit în grupa de vârstă 15-25 ani.

Tulpinile 16, 18 sunt cel mai des întâlnite la femeile active sexual, vârsta la care debutează viața sexuală diferă de la țară la țară (în funcție de cultură,

status social, socio-economic), iar recomandarea de vaccinare anti-HPV în Europa este din 2007.

Bazat pe studii clinice, vaccinul este imunogenic pentru fete și femei între 10-55 de ani.

Conform datelor raportate de CDC, în populația vaccinată, declinul prevalenței infecției cu tipurile HPV din vaccin, a fost remarcabil; vârsta recomandată pentru vaccinare asigură un răspuns imunologic bun și o protecție durabilă. Nu s-au acumulat rapoartări privind efectul protector obținut cu numai una sau două doze de vaccin HPV.

DE REȚINUT este faptul că vaccinurile actuale nu protejează pentru toate tipurile HPV. Rămâne un risc ca aproximativ 30% dintre vaccinate să nu fie protejate pentru cancerul cervical, de aceea controlul prin testul Papanicolau este obligatoriu.

Alte măsuri de prevenție a cancerului de col uterin se alătură efectuării corecte a testului Papanicolau: folosirea prezervativului, limitarea numărului de parteneri sau relația cu parteneri cu activitate sexuală anterioară redusă. Nu vor primi vaccin indivizii cu reacții alergice la componente ale vaccinului sau cei cu alergii severe (atenție la drojdie), gravidele sau persoane cu alte boli asociate cu evoluție moderată sau severă.

În 6 ani de aplicare a vaccinului HPV în SUA s-au acumulat rapoartări ale unor efecte secundare nedorite: febră moderată sau ușoară, cefalee și manifestări nervoase care pot fi prevenite prin poziționarea pacientului așezat sau culcat timp de 15 minute după vaccin. De altfel, monitorizarea persoanei vaccinate va fi aceeași ca după orice vaccinare.

Vaccinul „nu este bun“ este o sintagmă care nu are acoperire medicală; studiile clinice au demonstrat că are un profil de siguranță bun, nu s-au observat diferențe în privința efectelor adverse locale, generale, efecte adverse comparativ cu alte tipuri de vaccinuri.

CONCLUZII

Dobândirea de anticorpi specifici protectori prin vaccinare a adolescenților, a adulților tineri și a persoanelor cu risc crescut reduce povara neoplaziilor induse de tulpinile de virus conținute în vaccinurile HPV.