

## VACCINAREA ANTI HPV PENTRU PREVENIREA CANCERULUI DE COL UTERIN

### HPV VACCINATION TO PREVENT THE CERVICAL CANCER

L. PIPOS\*

Cluj-Napoca

#### Rezumat

Cancerul de col uterin este singura forma tumorală pentru care există posibilitatea prevenției prin vaccinare, alături de posibilitatea de a fi detectată precoce, prin screening. Asocierea vaccinării tinerelor împotriva tipurilor HPV cauzatoare de cancer (16 și 18) cu screeningul Babes Papanicolaou al secreției cervicale la fiecare 3 ani poate reduce incidența cancerului de col uterin cu 94%, comparativ cu lipsa oricărei măsuri.

Există două vaccinuri împotriva HPV : Cervoarix (bivalent) și Silgard (tetravalent) care previn infecția cu tipurile cele mai comune de HPV (16 și 18) cauzatoare de cancer cervical proiectate a fi date femeilor între 10-55 ani. Vaccinurile sunt sigure, imunogenice și eficiente pentru prevenirea infecțiilor cu HPV și a afecțiunilor precancerose cervicale. Ideal ar fi ca tinerele femei să fie vaccinate înaintea primului contact sexual deoarece ele dobândesc infecția cu HPV în decurs de luni după primul contact sexual și incidența de varf apare la câțiva ani după aceea. Deși vaccinurile antiHPV nu sunt eficiente pentru prevenirea cancerului de col la femeile infectate cu tipurile 16 sau 18, testarea HPV nu este recomandată înaintea vaccinării, în principal pentru că puține femei sunt infectate atât cu HPV 16 cât și cu HPV 18 înaintea vaccinării. Femeile cu negi genitali sau cu un test BP anormal pot fi vaccinate deoarece este puțin probabil să fie infectate cu toate tipurile de tulpini împotriva cărora asigură protecție vaccinurile. Clinicienii trebuie să informeze femeile că vaccinarea nu va avea nici un efect terapeutic asupra infecției cu tipul HPV împotriva căruia asigură protecție vaccinul sau bolii.

#### Summary

Cervical cancer is the only tumoral form for which it does exist prevention possibility by vaccination, together with the possibility of detecting it early, by screening. Association of vaccination of young women against HPV types causing cancer (16 and 18) with Babes Papanicolaou screening of cervical secretion every 3 years can reduce incidence of cervical cancer 94%, compared to lack of any measures. There are two vaccines against HPV: Cervoarix (bivalent) and Silgard (quadrivalent) which prevent infection with the most common types HPV (16 and 18) causing cervical cancer designed for women between 10-55 years old. Vaccines are safe, immunogenic and efficient for HPV infection and cervical precancerous affections prevention. It would be ideal that the young women should be vaccinated before first sexual contact since they get the HPV infection over months after the first sexual contact and the high incidence appears after a few years afterwards. Although antiHPV vaccines are not efficient for preventing cervical cancer at women infected with HPV types 16 and 18, HPV testing is not recommended before vaccination primarily because few women are infected with both HPV16 and HPV18 before vaccination. Women who have genital warts or an abnormal Pap test may be vaccinated, because it is unlikely to be infected with all types of strains which vaccines assure protection. Clinicians should inform women that vaccinations will have no therapeutic effect on existing vaccine-type HPV infection or disease. The low antibody

DermatoVenerol. (Buc.), 55: 291-298

\* Centrul Medical Sanador, București.

*Nivelul redus al anticorpilor determinat de infectia naturala cu HPV nu este protector impotriva infectiilor ulterioare. OMS considera ca anticorpii neutralizanti reprezinta cel mai bun indicator de protectie impotriva infectiei cu HPV. Durata perioadei de protectie nu a fost deplin stabilita. Cervarix este vaccinul care a demonstrat pana in prezent niveluri inalte de anticorpi atat impotriva HPV 16 cat si a HPV 18 pentru cel putin 7,3 ani. Nu a fost stabilita necesitatea unei doze rapel.*

*Vaccinarea antiHPV se dovedeste, pe masura ce noi studii sunt publicate in fiecare an, o metoda deopotriva sigura si efacace in demersul de combatere a cancerului de col uterin. Adevaratul grad la care vom vedea populatia protejata de cancerul de col uterin va depinde de acoperirea populatiei prin vaccinarea antiHPV si participarea continua la programele de screening citologic.*

***Cuvinte cheie:** cancer cervical, citologie BP, vaccineri anti-HPV, efacacitate, siguranta.*

Cancerul de col uterin reprezintă principala malignitate la femeile din România care au vârsta cuprinsă între 15 și 44 ani. Incidența specifică, de 26% este egală cu suma următoarelor două clasate, cancerul de sân și cancerul de ovar. Aceleași proporții sunt valabile și dacă vorbim despre mortalitatea specifică la grupa de vârstă 15-44 ani. 73,8% din cazurile de cancer cervical invaziv sunt atribuite tipurilor 16 sau 18 (1). Împreună tipurile HPV 16, 18, 45, 31 și 33 răspund de peste 80% dintre cazurile de cancer de col uterin (2). Tipurile HPV 16, 18, 45 răspund de peste 90% dintre adenocarcinoame. Incidența adenocarcinoamelor este în creștere, cu un prognostic mai prost și afectează femeile adulte tinere (3). Adenocarcinomul este un tip de neoplasm mai greu de depistat la examenul citologic de rutină Babeș Papanicolaou (4).

Cancerul de col uterin este singura forma tumorală pentru care există posibilitatea prevenției prin vaccinare, alături de posibilitatea de a fi detectată precoce, prin screening. Asocierea vaccinării tinerelor împotriva tipurilor HPV cauzatoare de cancer (16 și 18) cu screeningul Babeș Papanicolaou al secreției cervicale la fiecare 3 ani poate reduce incidența cancerului de col uterin cu 94%, comparativ cu lipsa oricărei măsuri (5).

Pentru fiecare femeie există riscul de a face o infecție cu HPV, deoarece aceasta este foarte comună și frecvent întâlnită; până la 80% dintre femei se vor infecta cel puțin o dată pe parcursul

*level determined by the HPV natural infection isn't protective for the next infections.OMS consider that the neutralizing antibodies represent the best protection indicator against HPV infection.The protection period duration wasn't fully established.Cervarix is the vaccine which demonstrated till now high levels of antibodies both for HPV 16 and HPV18 for at least 7,3 years.It hasn't been established the necessity of a booster dose.AntiHPV vaccination proves to be,while new studies are published every year, a safe and efficient method as well for removing the cervical cancer.The real degree at which we'll see population protected against this cancer depends on population coveragr by antiHPV vaccination and continuous participation at the cytology screening programmes.*

***Keywords:** cervical cancer ,cytology BP,anti-HPV vaccines, efficacy ,safety.*

Cervical cancer is the primary malignancy in women in Romania who were aged between 15 and 44 years. Specific incident, 26% is the sum of the following two classes, breast cancer and ovarian cancer. Same proportions are valid and if we talk about specific mortality at age 15 44 years group. 73.8% of invasive cervical cancer cases are attributed to types 16 or 18 (1). Together, HPV types 16, 18, 45, 31 and 33 are responsible for 80% of cervical cancers (2). HPV types 16, 18, 45 are responsible for over 90% of adenocarcinomas. The incidence of adenocarcinomas is increasing, with a worse prognosis and affects young adult women (3). Adenocarcinoma is a type of cancer more difficult to detect in routine cytological BabesPapanicolaou examination (4).

Cervical cancer is the only form tumors for which prevention is possible through vaccination, with the possibility of being detected early by screening. The vaccine combination against young cancer-causing HPV types (16 and 18) with the BabesPapanicolaou screening of the cervical secretion for every three years can reduce the incidence of cervical cancer by 94% compared with no action (5).

For every woman there is a risk of infection with HPV, because it is very common and frequently encountered, up to 80% of women will become infected at least once during life (6). Infection with human papilloma virus HPV - is

vietii (6). Infecția cu HPV-virusul papilloma uman - este cauza necesară apariției cancerului de col uterin (7).

Patologia neoplazică a colului uterin este în regresie în țările dezvoltate unde funcționează programe de screening eficiente. Eficiența screeningului a dus totodată la creșterea frecvenței leziunilor preneoplazice ale colului uterin. În momentul de față, România se află pe locul I în Europa în ceea ce privește mortalitatea prin cancer de col uterin (8). Este o diferență foarte mare între diferitele rate de mortalitate datorate cancerului de col uterin în Europa - în România (13/100.000) este de aproximativ 7 ori mai mare față de Finlanda (1,8/100.000) (9). Vârsta la care se depistează cancerul de col uterin a devenit tot mai mică în ultimii ani, în timp ce decesele prin această boală la persoanele tinere nu mai sunt o raritate nici în România. În ciuda datelor care susțin importanța screeningului, numărul femeilor din România testate Papanicolaou este încă redus.

Sistemul Bethesda de raportare a citologiei colului uterin 2001 include modificări bazate atât pe date clinice cât și pe progrese efectuate în înțelegerea biologiei cancerului de col uterin. În titlul buletinului de analiză citologică termenul «diagnostic» este înlocuit cu «interpretare» sau «rezultat». Participanții la întâlnirea Bethesda 2001 au fost de acord că citologia cervixului trebuie considerată ca fiind un test de screening, care în unele situații poate avea rol de consult medical prin furnizarea unei interpretări care contribuie la stabilirea diagnosticului. Diagnosticul și tratamentul final al unui pacient integrează nu numai rezultatul examenului citologic, ci și istoricul personal, constatările clinice și rezultatele altor analize de laborator (ex. biopsia). Această modificare a terminologiei subliniază faptul că rezultatul citotestului reprezintă numai o componentă, care nu se regăsește întotdeauna în diagnosticul final. Scopul sistemului Bethesda a fost dintotdeauna promovarea transmiterii eficiente a informațiilor citologice relevante între laborator și clinician, pentru a asigura abordarea optimă a pacientului (10).

HPV este o cauză necesară a cancerului de col uterin însă nu și una suficientă. Pentru progresia de la infecția cervicală cu HPV la cancer este de asemenea necesară prezența altor cofactori, cum

the necessary cause of cervical cancer appearance (7).

Pathology of cervical cancer is in regression in developing countries where screening programs work effectively. Effective screening also led to increased frequency of preneoplastic lesions of the cervix. At present, Romania is the place in Europe in terms of cervical cancer mortality (8). It is a very large difference between the different mortality rates of cervical cancer in Europe - Romania (13/100.000) is about seven times higher than Finland (1.8 / 100,000) (9). Age is detected in cervical cancer has become smaller in recent years while deaths from this disease in young people are no longer a rarity even in Romania. Despite data supporting the importance of screening, Papanicolaou tested number of women in Romania is still low.

Bethesda system for reporting cervical cytology in 2001 includes changes based both on clinical data as well as on progress made in understanding the biology of cervical cancer. In the Cytology analysis bulletin title the term „diagnosis“ is replaced by „interpretation“ or „result“. The Bethesda 2001 meeting participants agreed that cervical cytology should be considered as a screening test, which in some cases may have medical role by providing an interpretation that contributes to the diagnosis. Final diagnosis and treatment of a patient not only integrates cytological results, but also personal history, clinical findings and other laboratory results (eg. biopsy). This change in terminology emphasizes that the cyto-test result is only one component, which is not always found in final diagnosis. Purpose of the Bethesda system has always been to promote efficient transmission of relevant cytology information between the laboratory and the clinician, to ensure optimal patient approach (10).

HPV is a necessary cause of cervical cancer but not a sufficient one. For progression from HPV cervical infection to cancer is also required the presence of other cofactors, such as long-term use of hormonal contraceptives, the high number of births, smoking tobacco and co-infected with HIV, co-infected with Chlamydia trachomatis

ar fi folosirea pe termen lung a contraceptivelor hormonale, numărul mare de nașteri, fumatul de tutun și coinfectia cu HIV; coinfectia cu Chlamidia trachomatis și cu virusul herpes simplex de tip 2, imunosupresia și anumite deficiențe ale dietei sunt alți cofactori probabili. Factorii genetici și de gazdă imunologică și alți factori virali în afara celor de tip, cum este cazul variantelor virale, încărcătura virală și integrarea virală sunt considerați a fi probabil importanți, însă nu au fost identificați în mod clar. Abordarea eficientă a cancerului de col uterin, prin vaccinare anti HPV, elimină însă influența oricărui factor adițional asociat carcinogenezei cervicale, țintind agentul etiologic al bolii, papillomavirusul uman (1).

Există două vaccinuri împotriva HPV: Cervarix (GlaxoSmithKline Biologicals ș.a., Rixensert, Belgia) și Silgard (Gardasil în SUA-Merck&Co, Inc., Whitehouse Station, NY, SUA). Vaccinul tetravalent Silgard conține proteină L1 a capsidului viral obținute prin inginerie genetică de la cele mai frecvente genotipuri de HPV implicate în geneza cancerului de col uterin: 16 și 18 și proteina de la alte două tipuri de HPV implicate în etiologia condiloamelor acuminat: 6 și 11. Sistemul adjuvant din Silgard include sulfat hidroxifosfat amorf de aluminiu (11). Vaccinul bivalent Cervarix constă din VLP L1 HPV 16 și 18 plus sistemul adjuvant AS04, alcătuit din hidroxid de aluminiu și lipidul A monofosforil (MPL), o endotoxină modificată și un agonist de TLR4. AS04 este unul din adjuvanții din noua generație (1). Vaccinul tetravalent a fost aprobat în iunie 2006 de către FDA (Food and Drug Administration), autoritatea federală americană de reglementare a medicamentelor și indicarea folosirii lui a fost extinsă în septembrie 2008 (conține 20 μg HPV 6; 40 μg HPV 11; 40 μg HPV 16; 20 μg HPV 18 ). Vaccinul bivalent a primit autorizația de comercializare în toate cele 27 state membre ale Uniunii Europene în septembrie 2007. FDA din SUA a anunțat în octombrie 2009 validarea studiilor de eficiență și siguranță și a aprobat utilizarea în SUA a vaccinului Cervarix (conține 20 μg HPV 16; 20 μg HPV 18).

Ideal ar fi ca tinerele femei să fie vaccinate înaintea primului contact sexual, de vreme ce ele dobândesc infecția cu HPV în decurs de luni după primul contact sexual și incidența de vârf

and herpes simplex type 2, immune-suppression and certain dietary deficiencies are other cofactors likely. Genetic factors and host immune and viral factors outside the type, such as viral variants, the viral load and viral integration are considered to be imported, but were not clearly identified. Effective approach to cervical cancer through vaccination anti-HPV, but eliminate the influence of any additional factor associated with cervical carcinogenesis, aiming etiologic agent of disease, human papillomavirus (1).

There are two vaccines against HPV: Cervarix (GlaxoSmithKline Biologicals sa, Rixensert, Belgium) and Silgard (U.S. Gardasil, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NY, USA). The Silgard tetravalent vaccine containing viral capsid L1 protein obtained by genetic engineering of the most common HPV genotypes involved in the genesis of cervical cancer: 16 and 18, and the proteins from two other HPV types involved in the etiology of warts acuminata: 6 and 11. The system includes an adjuvant in Silgard hidroxifosfat amorphous aluminum sulfate (11). Bivalent vaccine Cervarix HPV L1 VLP consists of 16 and 18 plus AS04 adjuvant system, composed of aluminum hydroxide and monofosforil lipid A (MPL), a modified endotoxin and a TLR4 agonist. AS04 is a new generation of adjuvant (1). Tetravalent vaccine was approved in June 2006 by the FDA (Food and Drug Administration), the federal regulator of drugs and indicate its use was extended in September 2008 (containing 20 mg HPV 6, HPV 11 40 mg, 40 mg HPV 16, 20 mg HPV 18). The bivalent vaccine has received marketing authorization in all 27 EU Member States in September 2007. U.S. FDA has announced in October 2009 for efficiency and safety validation studies and approved in the U.S. use of Cervarix (HPV-16 contains 20 mg, 20 mg HPV 18).

Ideally, young women to be vaccinated before the first sex since they acquire HPV infection within months after the first sexual intercourse and incidence peak occurs in some years afterwards. Vaccination is not recommended for pregnant women, but no one vaccine has not been shown to be associated with adverse effects



apare la câțiva ani după aceea. Vaccinarea nu este recomandată pentru femeile gravide, dar nici un vaccin nu s-a dovedit a fi asociat cu reacții adverse la gravide sau feteșii lor. Nu s-au raportat mai multe avorturi sau anomalii fetale la femeile care au rămas însărcinate pe parcursul vaccinării, dar numărul de cazuri fiind mic, nu se pot trage concluzii cu privire la siguranța vaccinării la femeile însărcinate. Vaccinarea trebuie amânată pentru perioada de după încheierea sarcinii. Nu există dovezi că utilizarea de contraceptive hormonale ar influența eficacitatea vaccinurilor. Deși vaccinurile anti HPV nu sunt eficiente pentru prevenirea cancerului de col uterin la femeile infectate cu tipurile HPV 16 sau 18, testarea HPV nu este recomandată înaintea vaccinării, în principal pentru că puține femei sunt infectate atât cu HPV 16 cât și cu HPV 18 înaintea vaccinării. Femeile cu negi genitali sau cu un test Papanicolaou anormal pot fi vaccinate deoarece este puțin probabil să fie infectate cu toate tipurile de tulpini împotriva cărora asigură protecție vaccinurile, dar clinicienii trebuie să informeze femeile că vaccinarea nu va avea nici un efect terapeutic asupra infecției cu tipul HPV împotriva căruia asigură protecție vaccinul sau bolii. Doza ambelor vaccinuri este de 0,5 ml administrată intramuscular. Vaccinul tetravalent este administrat la 0, 2 și 6 luni și cel bivalent la 0, 1 și 6 luni. Deoarece sincopa datorată reacțiilor vasovagale poate apărea la adolescenți după vaccinare, clinicianul trebuie să-l țină sub observație pe adolescent 15 minute după vaccinare, acesta stând jos sau întins. Deși există date limitate referitoare la coadministrarea vaccinurilor anti HPV cu alte vaccinuri, experții au ajuns la concluzia că vaccinul tetravalent poate fi administrat în același timp cu alte vaccinuri ca de exemplu vaccinul pentru tetanos și difterie, cel antimeningococic (12).

Efectele adverse apărute după vaccinarea anti HPV (ca și cele după orice medicament administrat) trebuie interpretate cu mare precauție în ceea ce privește relația lor cu vaccinul respectiv. Nu înseamnă că dacă un eveniment advers apare la un anumit interval după vaccinarea anti HPV, acel eveniment este legat cauzal de vaccin. Ca și pentru evaluarea eficacității și pentru evaluarea evenimentelor

in pregnant women or their fetuses. There were no reported more abortions or fetal abnormalities in women who became pregnant during the vaccination, but the number of cases is small, no conclusions can be drawn on vaccine safety in pregnant women. Vaccination should be deferred for the period after the end of pregnancy. There is evidence that use of hormonal contraceptives could influence the effectiveness of vaccines. Although anti-HPV vaccines are not effective for preventing cervical cancer in women infected with HPV16 and 18 types, the HPV testing before vaccination is not recommended, mainly because so few women are infected with HPV 16 as well as HPV18 before vaccination. Women with genital warts or an abnormal Papanicolaou test may be vaccinated because it is less likely to be infected with all strains against which vaccines provide protection, but clinicians should inform women that vaccination will have no therapeutic effect on infection type HPV vaccine protects against whom or disease. Both dose vaccines are 0.5 ml administered intramuscularly. Tetravalent vaccine is administered at 0, 2 and 6 months and the bivalent at 0, 1 and 6 months. Since the reactions vasovagale syncope can occur in teenagers after vaccination, the clinician should keep him under observation on teen 15 minutes after vaccination, he sitting or lying down. Although there are limited data on co-administration HPV vaccines with other vaccines, the experts concluded that the tetravalent vaccine may be administered simultaneously with other vaccines such as tetanus and diphtheria vaccine, the antimeningococic (12).

Adverse effects after vaccination against HPV (like those used by any medicine) should be interpreted with extreme caution regarding their relationship with that vaccine. Not mean that if an adverse event occurs at a certain interval after vaccination anti-HPV, the event is causally related to vaccination. As for evaluating the effectiveness and adverse events are needed to assess the comparative studies (with control group). Only if a particular adverse event is encountered in a significantly higher number of

adverse sunt necesare studii comparative (cu lot de control). Doar dacă un anumit eveniment advers este întâlnit într-un număr de cazuri semnificativ mai mare la lotul vaccinat comparativ cu lotul de control, atunci acel eveniment ar putea fi legat cauzal de vaccinare. Reacțiile adverse la vaccinurile anti HPV se împart în locale și sistemice. Reacțiile locale includ durerea, eritemul și tumefacția. Totuși, durerea, eritemul și tumefacția apărute după vaccinare nu au fost suficient de severe pentru a scădea complianța la dozele ulterioare de vaccin. Reacțiile sistemice au constat din mialgii, cefalee, amețeli, febră, artralgie, iritație gastrointestinală, dar fără diferențe semnificative față de lotul de control. S-a raportat un număr mic de cazuri de neuropatii periferice, paralizii, inclusiv sindrom Guillain-Barre, după administrarea Silgard, dar incidența acestora nu a fost mai mare comparativ cu populația generală. Deci nu există relație de cauzalitate între aceste evenimente neurologice și vaccinare.

Rămân câteva zone de nesiguranță, privind vaccinarea anti HPV. Întâi, este necunoscută durata imunogenității și eficienței clinice. Se fac studii pe termen lung pe femeile vaccinate pentru a se stabili dacă este nevoie de rapeluri. În al doilea rând eficiența vaccinării la bărbați nu este definită. Răspunsul imunologic la vaccinul tetravalent la băieți este echivalent cu cel pentru fete și datele preliminară sugerează că vaccinul tetravalent este eficient pentru prevenția infecției cu HPV și a bolii anogenitale legate de HPV printre tinerii neinfecțați. Totuși, câteva modele sugerează că dacă se face vaccinarea la femei, vaccinarea la bărbați poate să nu fie cost-eficace și poate să nu ducă la reduceri substanțiale în incidența cancerului de col uterin. Nu sunt definite beneficiile de sănătate pentru femeile vaccinate care au mai mult de 26 ani. Testările vaccinului sugerează că aceste vaccinuri sunt imunogenice și pot fi eficiente la femei mai în vârstă. Se știu puține despre siguranța și eficiența acestor vaccinuri la persoanele compromise imunologic deși aceste date sunt de importanță critică având în vedere riscul crescut al cancerelor legate de HPV printre bărbații și femeile imunocompromise. În fine, s-a ridicat și problema ca vaccinarea anti HPV poate duce la comportamente sexuale mai riscante sau

cases in the vaccinated group compared with the control group, then that event may be causally related to vaccination. Adverse reactions to vaccines anti-HPV are divided into local and systemic. Local reactions include pain, redness and swelling. However, pain, redness and swelling occurred after vaccination were not severe enough to decrease subsequent doses of vaccine compliance. Systemic reactions consisted of myalgias, headache, dizziness, fever, arthralgia, gastrointestinal irritation, but no significant differences compared with control group. Reported a small number of cases of peripheral neuropathy, paralysis, including Guillain-Barre syndrome after administration Silgard, but their incidence was not higher than the general population. So there is no causal relationship between the vaccination and neurological events.

Remain several areas of uncertainty, anti-HPV vaccination. First, it is unknown the immunogenicity duration and clinical effectiveness. There are long-term studies on women vaccinated to determine if it needed boosting. Secondly, vaccine effectiveness in men is not defined. Immunologic response to tetravalent vaccine in boys is equivalent for girls and preliminary data suggest that tetravalent vaccine is effective in preventing HPV infection and HPV-related disease among young anogenitale uninfected. However, some models suggest that if vaccination is done to women, men vaccination may not be cost-effective and may not lead to substantial reductions in the incidence of cervical cancer. Not defined health benefits for women who were vaccinated more than 26 years. The vaccine testing suggests that these vaccines are immunogenic and can be effective in older women. Little is known about the safety and efficacy of these vaccines in immune compromised individuals, although these data are of critical importance taking into consideration the increased risk of HPV-related cancers among men and women immune-compromised. Finally, it raises the question as the anti-HPV vaccination can lead to risky sexual behaviors or nonaderenta to Papanicolaou

nonaderența la screeningul Papanicolaou în viitor deși nu există probe în acest sens (12).

Nivelul redus al anticorpilor determinat de infecția naturală cu HPV nu este protector împotriva infecțiilor ulterioare. OMS consideră că anticorpii neutralizanți reprezintă cel mai bun indicator de protecție împotriva HPV. Durata perioadei de protecție nu a fost pe deplin stabilită. Cervarix este vaccinul care a demonstrat până în prezent niveluri înalte de anticorpi atât împotriva HPV 16 cât și HPV 18 pentru cel puțin 7,3 ani (13). Nu a fost stabilită necesitatea unei doze rapel.

Sunt acum două vaccinuri care previn infecția cu tipurile cele mai comune de HPV cauzatoare de cancer cervical proiectate a fi date femeilor între 10-55 ani. Vaccinurile sunt sigure, imunogenice și eficiente pentru prevenirea infecțiilor cu HPV și a afecțiunilor precanceroase cervicale, dar chiar și cu extinderea protecției, vaccinurile nu pot aboli cancerul de col uterin. Adevăratul grad la care vom vedea populația protejată de cancerul de col uterin va depinde de acoperirea populației prin vaccinarea anti HPV și participarea continuă la programele de screening citologic (14).

Având în vedere trendul actual de prevenire a displaziilor și cancerului de col uterin, colposcopia este de mare ajutor alături de citologia Babe- Papanicolaou și examenul histopatologic. Mesajul esențial pentru femei este că participarea voluntară pentru efectuarea citologiei Babeș Papanicolaou alături de vaccinarea contra HPV oncogen, rămâne cea mai bună modalitate de a se apăra față de cancerul de col uterin (15).

Vaccinurile anti HPV curente vor putea fi înlocuite în viitor cu vaccinuri de a doua generație cu diferiți antigeni, adjuvanți, sisteme de transport, stabilitatea temperaturii, durata a valabilității care pot influența eficiența, reactogenitatea, siguranța, acceptabilitatea, costul și fezabilitatea într-o varietate mare de setări de imunizare. Vaccinurile tetravalente și bivalente anti HPV ar trebui de aceea să fie considerate produse introductive care vor fi înlocuite de multiple generații de vaccinuri următoare. Introducerea vaccinurilor ca și dezvoltarea de vaccinuri anti HPV cu cost scăzut, protecție largă, care sunt eficiente, fezabile și permisibile în țările

screening în the future although there is evidence in this regard (12).

The low level of antibodies determined by natural infection with HPV is not protective against subsequent infection. WHO believes that neutralizing antibodies are the best indicator of protection against HPV. Duration of protection has not been fully established. Cervarix is the vaccine that has shown to the present high levels of antibodies against both HPV 16 and HPV 18 for at least 7.3 years (13). There was no established need for booster doses.

Are now two vaccines that prevents infections most common type of HPV that cause cervical cancer projected to be for women between 10-55 years. Vaccines are safe, immunogenic and effective in preventing HPV infection and the precancerous cervical disease, but even with the extension of protection, vaccines cannot abolish cervical cancer. The true degree to which we see the population protected from cervical cancer will depend on the population by vaccination anti-HPV coverage and continued participation to cytological screening programs (14).

Given the current trend to prevent dysplasia and cervical cancer, the colposcopy is very helpful along with the BabesPapanicolaou cytology and histopathology. The message for women is essential for making the voluntary participation BabesPapanicolaou cytology with the oncogenic HPV vaccination against, remains the best way to protect against cervical cancer (15).

Anti-HPV current vaccines will be replaced in future with the second generation vaccines with various antigens, adjuvant, transportation systems, temperature stability, duration of validity that may influence effective, reactogenitatea, safety, acceptability, cost and feasibility of a variety immunization settings. The anti-HPV tetravalent and bivalent vaccines should therefore be considered as introductory to be replaced by multiple next generation of vaccines. Introduction and development of vaccines for low-cost vaccines antiHPV, broad protection that are effective, feasible and

în curs de dezvoltare care poartă explozia cea mai mare de cancer de col uterin, trebuie să fie o prioritate de sănătate publică. Ideal ar fi ca viitoarele vaccinuri să fie în stare să ofere alte atribute atractive: 1. să ofere eficiență profilactică și terapeutică contra tuturor sau cel puțin la majoritatea tipurilor HPV cu risc oncogenic crescut; 2. să nu fie scumpe; 3. să posede stabilitate; 4. să fie imunogene cu o singură doză fără ac (16).

Intrat în redacție: 31.3.2010

permissible developing countries bearing the greatest explosion of cervical cancer, should be a public health priority. Ideally, future vaccines will be able to offer other attractive attributes: 1. to provide effective prophylactic and therapeutic against all or at least the majority of high oncogenic risk HPV types, 2. are not expensive, 3. possess stability to 4 be immunogenic with a single dose without the needle (16).

Received: 31.3.2010

### Bibliografie/Bibliography

1. Ediție Specială, Revista Hipocrate, Stop cancerului de col uterin, ianuarie 2010,1-34.
2. Munoz N et al. – Against Which HPV types shall we vaccinate and screen?The International perspective, *Int J Cancer* 2004; 111: 278-285.
3. Vinh-Hung V et al. – Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer:a SEER population study, *BMB Cancer* 2007, 7: 164.
4. Krane J, Granter S et al – Papanicolaou Smear Sensitivity for the Detection of Adenocarcinoma of the Cervix, *Cancer Cytopathology* 2001.
5. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, Franco E. – Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18vaccine, *J Natl Cancer Inst* 2004 b; 96: 604-615, 13.
6. Gravitt PE, Jamshidi R – Diagnosis and management of oncogenic cervical human papillomavirus infection, *Infect Dis Clin North Am*, 2005;19;439-458.
7. F X Bosch ,A Lorincz, N Munoz, C J L M Meijer and K V Shah – The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer, *J Clin Pathol.* 2002; 55; 244-265.
8. E Cane, I George, M Ionescu, Gh Peltecu – Tratatamentul leziunilor displazice ale colului uterin – experiența Clinicii de Ginecologie a Spitalului Filantropia, *Gineco.ro*, 3/2009, anul 5, vol 5, Nr 17, 164-169.
9. European health for all database (HFA-DB) ,WHO/Europe,<http://data.euro.who.int>.
10. Diane Solomon, Ritu Najar, Editori dr. Gh. Cuculici, dr. Anca W Gheorghiu – Sistemul Bethesda de raportare a citologiei colului uterin, Editura Medicală Callisto, București, 2009, XVIII Introducere, 3, 22.
11. Sorin C Man – Vaccinul papilomavirus uman tetravalent în prevenția cancerului de col uterin, *Gineco.ro*, decembrie 2008, vol 4, nr 4, 264-265.
12. Jesica A Kahn – HPV Vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia, *N Engl J Med* 2009; 361: 271-278.
13. De Carvalho N Robeli-Martins C et al – Immunogenicity and safety of HPV16/18AS04-adjuvanted vaccine up to 7,3 years. Abstract presented at 25<sup>th</sup> IPv C. Malmö, Sweden 2009, May 8-14.
14. Diane M Harper – Prophylactic human papillomavirus vaccines to prevent cervical cancer:review of the Phase II and III trials, *Future Medicine Ltd ISSN 1475-0708* 2008, Therapy 5(3), 313-324.
15. P Ghica, P Vartej – Ghid imagistic de colposcopie și citologie cervicovaginală, Editura Viața Medicală Românească, București 2009, 3-5.
16. Silvia Franceschi, Jack Cuzick, Rolando Herrero, Joakim Dillner and Cosette M Wheeler, EUROGIN 2008 roadmap on cervical cancer prevention, *Int J Cancer*, 2009 UICC, 00, 1-10.

Adresă de corespondență:  
Mailing address:

Dr. Liviu Pipos, CENTRUL MEDICAL SANADOR BUCURESTI  
Telefon :021.9699, Str.Dimitrie Sergiu nr. 26-28, sector 1  
E-mail: liviu.pipos@yahoo.com