

Postizanje SZO ciljeva eliminacije cervikalnog karcinoma

www.thelancet.com/oncology Published online October 8, 2021
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00487-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00487-3)

SZO definiše eliminaciju raka grlića materice kao smanjenje i održavanje učestalosti karcinoma cerviksa na manje od četiri na 100 000 žena. [1, 2] Iako ova stopa je dostignuta u Finskoj 1990. - 1995. sa organizovanim godišnjim sistemom za citološki skrining, nije bilo moguće održati ovu stopu. [3] Nauka i tehnologija su suštinski evoluirala iz testa koji se oslanja na ćelijsku morfologiju ka pristupu precizne medicine, sa ciljanom vakcinacijom protiv humanog papiloma virusa (HPV) za najagresivnijih tipova HPV-a i primarnog HPV testiranja sa trijažom biomarkera. Razumevanje koju vakcinu i koliko doza primeniti, kao i koji primarni HPV test i biomarkere koristiti za trijažu, preostala su ključna pitanja, posebno za zemlje sa limitiranim resursima. Nedavni dokazi su proizveli pragove rizika za kliničko odlučivanje za cervikalnu intraepitelnu neoplaziju stepena 3 ili gore (CIN3+), koji zahtevaju hitan tretman i produženo praćenje. [4, 5] Okvir zasnovan na analizi rizika omogućava razvoj nove tehnologije u okviru standardizovanih kliničkih smernica, donoseći veću preciznost, a time i efikasnost, u globalnoj prevenciji raka grlića materice.

Cilj 90-70-90 (vakcinacija 90%, 70% žena pregledani jednom ili dvaput tokom života i lečenje 90% žena sa CIN3+ lezijama) koje je definisala SZO priznaje da vakcinacija i skrining moraju biti sprovedeni zajedno na najefikasniji način da bi se postigla eliminacija. Cilj vakcinacije od 90% je jasnije definisan sa nedavnim istraživanjima u vezi sa dozom i efikasnost vakcine. U *The Lancet Oncology*, Partha Basu i kolege izveštavaju o desetogodišnjoj opservacionoj studiji devojčica uzrasta 10–18 godina koje su primile jednu, dve, ili tri doze četvorovalentne HPV vakcine u Indiji. Kontrolni pregledi pod spekulima sa brisom za HPV su urađeni kod oženjenih učesnica 18 meseci nakon venčanja ili 6 meseci nakon rođenja prvog deteta. Definisana je postojanost HPV infekcije kao dva pozitivna rezultata dva u dve uzastopne godišnje kontorle tokom praćenja. Medijalno praćenje je bilo 9 godina (IQR 8,2-9,6) nakon pojedinačne četvorovalentne HPV vakcine, nakon 9 godina ostalo je 47 žena u toj posmatranoj grupi. [6] U drugoj studiji, Kreimer i kolege pružaju dokaze o efikasnosti i imunogenosti tokom 11 godina za 112 žena posle jedne doze bivalentne HPV vakcine. [7] Obe studije su ograničene veličinom uzorka i malom osnovnom stopom napada HPV infekcija specifičnih za tip.

Međutim, oba istraživanja prijavljuju efikasnost jedne doze protiv perzistentne HPV 16 i 18 (kombinovana) infekcija od 95,4% (95% CI 85,0–99,9) i 82,1% (40,2–97,0). [7]

Budući da je osnovna stopa HPV infekcije bila niska u oba istraživanja, bila je neophodna procena HPV specifične imunogenosti jedne doze vakcine protiv HPV-a. Jedino istraživanje na temu imunogenosti jedne doze četverovalentne HPV vakcine pokazuje robustan anti-HPV 16 titar tokom 48 meseci, ali anti-HPV 18 titar opada do granične vrednosti testa za 18 meseci. [8] Nasuprot tome, Kreimer i kolege su pokazali da je jedna doza dvovalentne HPV vakcine zadržava veoma visoku seropozitivnost na i HPV 16 (97,5%) i HPV 18 (91,5%) tokom 11 godina. [7] Jedanaest godina nakon primene dvovalentne doze HPV vakcina, titri anti-HPV 16 bili su 33 puta veći nego što je bila granična vrednost testa i anti-HPV 18 titri 15 puta veća od granične vrednosti testa. Kjaer i kolege su objavile da su nakon tri doze četverovalentne HPV-a vakcine i najmanje 12 godina praćenja titra anti-HPV 16 bili su 15 puta veći od granične vrednosti testa vrednost, ali su se titri anti-HPV 18 mogli detektovati samo u 52% žena i bili su samo 2,6 puta iznad nje granične vrednosti. [9] Dugotrajna anti-HPV 18 seropozitivnost je znatno veća kod pojedinačne doze dvovalentne HPV vakcine nego kod tri doze četverovalentne HPV vakcine. Ovi dokazi potvrđuju cilj vakcinacije SZO od 90%, pri čemu bi jedna doza bivalentne HPV vakcina pružila bi zaštitu za više od 10 godina nakon vakcinacije mladih devojaka.

Drugi cilj SZO je skrining 70% žena ili dva puta u životu nakon vakcinacije, pod pretpostavkom zaštite do oko 25. godine života. Pojedinačni skrining u 35. godini života zahteva skrining testiranje sa izuzetno visokim stopama senzitivnosti i specifičnosti kao i strategiju trijaže. [10]

Konačno, lečenje 90% žena sa CIN3+ lezijama će zahteva značajnu infrastrukturu. Ovaj teret bi mogao biti smanjen razvojem terapijske HPV vakcine koja bi u potpunosti izlečila CIN3 lezije pre razvoja invazivnog karcinoma. Ovo je ključni poslednji korak u uklanjanje raka grlića materice u okruženjima sa malim resursima.

Autori nemaju konflikt interesa.

**Diane M Harper, Laura S Rozek*
harperdi@med.umich.edu

Rogel Cancer Center (DMH), School of Public Health (LSR), University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109-0944, USA

Literatura

- 1 Brisson M, Kim JJ, Canfell K, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet* 2020; 395: 575–90.
- 2 WHO. New recommendations for screening and treatment to prevent cervical cancer. July 6, 2021. <https://www.who.int/news/item/06-07-2021-new-recommendations-for-screening-and-treatment-to-prevent-cervical-cancer> (accessed Sept 29, 2021).
- 3 Harper DM, Nieminen P, Paavonen J, Lehtinen M. Cervical cancer incidence can increase despite HPV vaccination. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 594–95.
- 4 Stanczuk GA, Baxter GJ, Currie H, et al. Defining optimal triage strategies for hrhpv screen-positive women-an evaluation of HPV 16/18 genotyping, cytology, and p16/Ki-67 cytoimmunochemistry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26: 1629–35.
- 5 Egemen D, Cheung LC, Chen X, et al. Risk estimates supporting the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2020; 24: 132–43.
- 6 Basu P, Malvi SG, Joshi S, et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2021; published online Oct 8. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00453-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00453-8).
- 7 Kreimer AR, Sampson JN, Porras C, et al. Evaluation of durability of a single dose of the bivalent HPV vaccine: the CVT trial. *J Natl Cancer Inst* 2020; 112: 1038–46.
- 8 Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, et al. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Vaccine* 2018; 36: 4783–91.
- 9 Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four Nordic countries. *EClinicalMedicine* 2020; 23: 100401.

10 Campos NG, Jeronimo J, Tsu V, Castle PE, Mvundura M, Kim JJ. The cost-effectiveness of visual triage of human papillomavirus-positive women in three low- and middle-income countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26: 1500–10.