

Współczynnik wpływu: **18.000**

5-letni Impact Factor: **8,852**

☰ Zawartość

PDF / ePub

⋮ More

## Streszczenie

Przeprowadziliśmy krytyczną ocenę opublikowanych badań skuteczności fazy 2 i 3 w odniesieniu do zapobiegania rakowi szyjki macicy u kobiet. Nasza analiza pokazuje, że same badania generowały znaczną niepewność, podważając twierdzenia o skuteczności w tych danych. Przeprowadzono 12 randomizowanych badań kontrolnych (RCT) szczepionek Cervarix i Gardasil. Populacje badane nie odzwierciedlały docelowych grup szczepień ze względu na różnice wiekowe i restrykcyjne kryteria włączenia do badania. Zastosowanie złożonych i odległych wyników zastępczych uniemożliwia określenie wpływu na wyniki istotne klinicznie. Nadal nie jest pewne, czy szczepienie przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) zapobiega rakowi szyjki macicy, ponieważ badania nie zostały zaprojektowane w celu wykrycia tego wyniku, który rozwija się przez dziesięciolecia. Chociaż istnieją dowody na to, że szczepienie zapobiega śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy stopnia 1 (CIN1), nie jest to klinicznie ważny wynik (nie stosuje się żadnego leczenia). W badaniach wykorzystano złożone wyniki zastępcze, które obejmowały CIN1. Wysoka skuteczność przeciwko CIN1+ (CIN1, 2, 3 i gruczolakorak in situ (AIS)) niekoniecznie oznacza wysoką skuteczność przeciwko CIN3+ (CIN3 i AIS), który występuje znacznie rzadziej. Jest zbyt mało danych, aby jednoznacznie stwierdzić, że szczepionka przeciw HPV zapobiega CIN3+. Ogólnie rzecz biorąc, w badaniach klinicznych CIN było prawdopodobnie zbyt często diagnozowane, ponieważ cytologię szyjki macicy przeprowadzano w odstępach co 6–12 miesięcy, a nie w normalnym odstępie między badaniami przesiewowymi wynoszącymi 36 miesięcy. Oznacza to, że badania mogły przeszacować skuteczność szczepionki, ponieważ niektóre zmiany ustąpiłyby samoistnie. W wielu badaniach zdiagnozowano przetrwałą infekcję na podstawie częstych badań w krótkich odstępach czasu, tj. krótszych niż sześć miesięcy. Nie ma pewności, czy wykryte infekcje ustępują, czy utrzymują się i doprowadzą do zmian w szyjce macicy.

Program szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) ma na celu zapobieganie rakowi szyjki macicy. Każdego roku na całym świecie u około 13,1/100 000 kobiet diagnozuje się raka szyjki macicy.

macy. <sup>2</sup> Zazwyczaj szczepienie proponuje się dziewczętom w wieku 9–13 lat przed debiutem seksualnym, które nie były wcześniej zakażone HPV. [Ramka 1](#) zawiera przegląd licencjonowania i wskazań w Europie i Stanach Zjednoczonych.

**Pudełko 1** . Licencje i wytyczne.

### Koncesjonowanie

- Szczepionki Gardasil, Gardasil-9 i Cervarix zostały zatwierdzone do obrotu i stosowane u kobiet i chłopców w wieku od 9 lat na całym świecie w celu zapobiegania rakowi szyjki macicy.
- Europejska Agencja Leków (EMA) i Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) wydały zezwolenie na dopuszczenie do obrotu szczepionki Gardasil w 2006 r. oraz szczepionki Cervarix odpowiednio w 2007 i 2009 r.
- Gardasil-9 został zatwierdzony w 2014 r. przez FDA i w 2015 r. przez EMA, ale obecnie nie jest stosowany w Wielkiej Brytanii.
- EMA wydała licencję na wszystkie trzy szczepionki dla kobiet i mężczyzn bez górnej granicy wieku. FDA wydała licencję na Gardasil do 26 roku życia i Gardasil-9 do 45 roku życia dla kobiet i mężczyzn oraz Cervarix dla kobiet tylko do 25 roku życia.

### Wytyczne

- Amerykańskie Centra Kontroli i Prewencji Chorób zalecają „rutynowe szczepienia w wieku 11 lub 12 lat. (Szczepienia można rozpocząć w wieku 9 lat.) Komitet Doradczy ds. Szczepień zaleca również szczepienie kobiet w wieku od 13 do 26 lat, które nie zostały wcześniej odpowiednio zaszczepione”. <sup>3</sup>
- Wielka Brytania stosuje Gardasil. Public Health England zaleca szczepienie dziewcząt w wieku od 12 do 18 lat. Immunization Scotland oferuje szczepionki dla dziewcząt w wieku 11–13 lat. Planowane jest wprowadzenie do chłopców w wieku 12–13 lat w Anglii i Szkocji.

Agencje zdrowia publicznego promują stanowisko, że wykazano, że szczepionka zapobiega rakowi szyjki macicy (patrz Suplement 1). Nie wszyscy rutynowo podkreślają ograniczenia dowodów lub niepewności, które omówimy.

## Tło

Kluczową kwestią przy planowaniu prób i badań skuteczności jest złożoność epidemiologii podtypów HPV i zmian chorobowych wykorzystywanych jako zastępcze punkty końcowe dla raka szyjki macicy, z których każdy ma swoją własną historię naturalną, częstość występowania i częstość występowania oraz siłę związku z rakiem . Miary te, zwłaszcza połączone jako złożone zastępcze punkty końcowe w badaniach, generują nowe niepewności.

### i) Zakażenie HPV

PDF

Pomoc



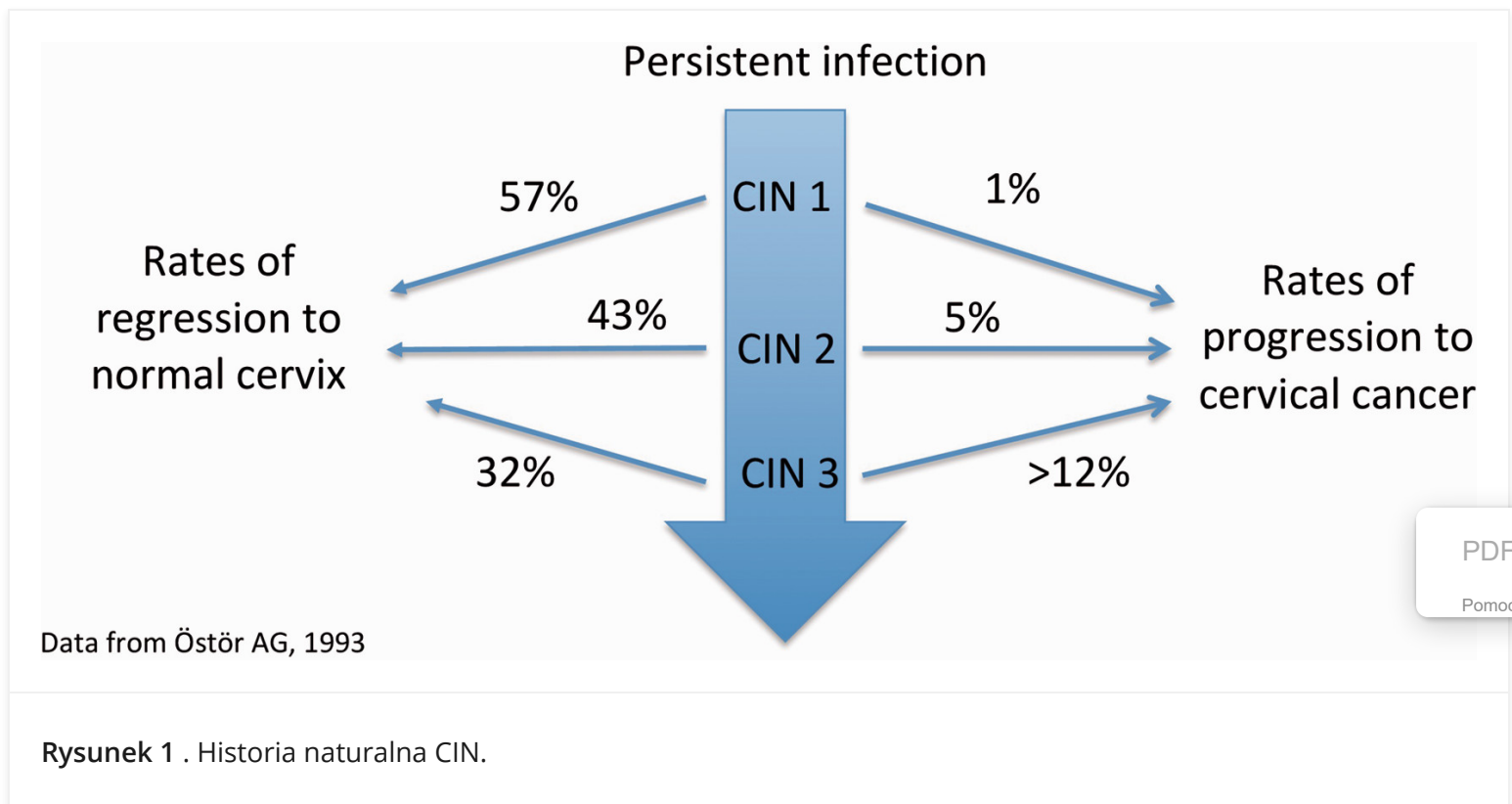
Prywatność

Według Międzynarodowego Stowarzyszenia Badań nad Rakiem (IARC), istnieje ponad 100 typów HPV, z których 12 jest rakotwórczych dla ludzi. <sup>4</sup> Typy różnią się częstością występowania, podobnie jak ich związek z rakiem szyjki macicy. Szczepionki HPV są licencjonowane do stosowania przeciwko onkogennym HPV typu 16 i 18, a teraz 31, 33, 45, 52, 58 w Gardasil-9. Gardasil i Gardasil-9 są również licencjonowane przeciwko nieonkogennym typom 6 i 11 związanym z brodawkami narządów płciowych.

Ryzyko wystąpienia zakażenia HPV w ciągu całego życia wynosi 79%; <sup>5</sup> większość zakażeń HPV ma charakter przejściowy, a 67% ustępuje w ciągu jednego roku. <sup>6</sup> Około 10% kobiet bez CIN ma jednocześnie zakażenie HPV. <sup>7</sup> Mechanizm progresji zakażenia HPV do raka szyjki macicy i jego prekursorów nie jest dobrze poznany. <sup>4, 8-11</sup>

ii) Rak szyjki macicy i zmiany przedrakowe jako zastępcze punkty końcowe

Szacunkowe wskaźniki regresji i progresji dla CIN1, 2 i 3 przedstawiono na [Rycinie 1](#). <sup>12</sup> Jednak nadal istnieją wątpliwości wynikające z problemów metodologicznych w badaniach epidemiologicznych, z których pochodzą te wyniki. <sup>12</sup>



IARC przyznała, że złożone punkty końcowe w badaniach interwencyjnych dotyczących CIN2 są suboptymalne <sup>13</sup>, ponieważ CIN2 jest często błędnie klasyfikowany ze względu na niższą powtarzalność i trafność diagnozy. <sup>14</sup> Kobietom z CIN2 proponuje się obecnie leczenie, które komplikuje badania nad progresją do CIN3.



CIN3 może rozwinąć się poprzez progresję CIN1 i CIN2 lub bezpośrednio w wyniku zakażenia HPV, więc CIN1 i CIN2 mogą nie być dobrymi predyktorami progresji. Szybkość progresji od CIN3 do inwazyjnego raka prawdopodobnie będzie wyższa niż szacunki Ostora wynoszące >12%. [12](#) Ryzyko w ciągu całego życia może wynosić do 40% bez badań przesiewowych i leczenia szyjki macicy. [15](#)

## Cel

Opisanie niepewności związanych z projektem badań skuteczności fazy 2 i 3 w profilaktyce raka szyjki macicy i jego prekursorów oraz ich wpływu na interpretację danych dotyczących skuteczności.

## Metody i analiza

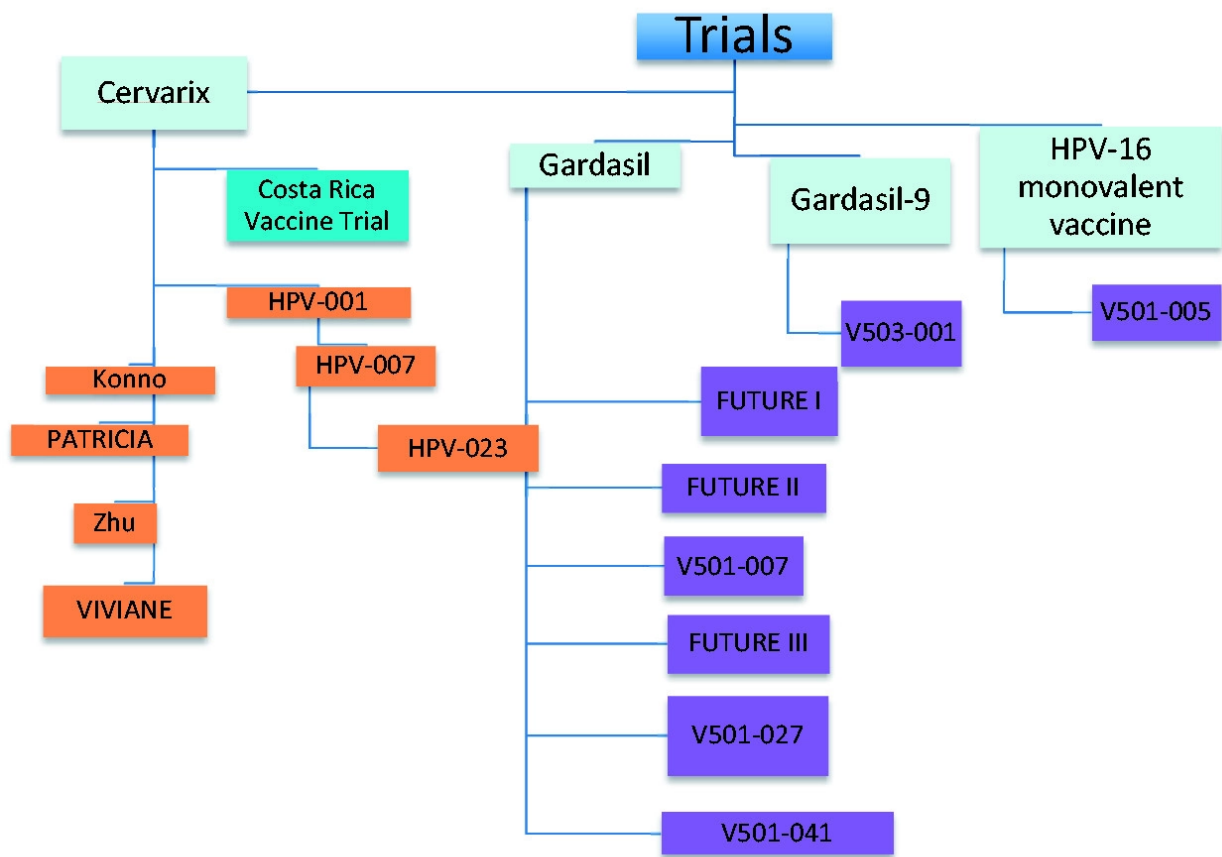
Przeszukaliśmy Embase i Medline w poszukiwaniu artykułów dotyczących ślepych, kontrolowanych prób szczepienia kobiet przeciwko HPV, oceniających skuteczność przeciwko rakowi szyjki macicy i jego prekursorom. Zobacz Dodatek 2, aby zapoznać się ze strategią wyszukiwania. W żadnym badaniu nie przetestowano bezpośrednio szczepionek Gardasil i Cervarix na podstawie wyników klinicznych (zamiast wyników immunologicznych). Dokonaliśmy przeglądu 35 opublikowanych artykułów dotyczących 12 opublikowanych randomizowanych, ślepych i kontrolowanych badań fazy 2 i 3 szczepionek Gardasil i Cervarix, przeprowadzonych w latach 2001-2016, oceniających skuteczność przeciwko rakowi szyjki macicy i jego prekursorom (Tabela 1 i [Rycina 2](#)). W całym tym artykule odnosimy się do prób według ich nazwy protokołu, jak przedstawiono pogrubioną czcionką w [Tabeli 1](#). Ale w przypadku prób 104798 i 107638 używamy nazwisk ich pierwszych autorów, odpowiednio Konno i Zhu.

PDF

Pomoc



Prywatność



Legend: Trial sponsor

 GSK

 NCI & GSK

The study was sponsored and funded by NCI, but it was done under an FDA investigational new drug application (IND), for which the manufacturer has to function as sponsor.

 Merck

PDF

Pomoc

Rysunek 2 . Randomizowane, kontrolowane badania fazy 2 i 3 dotyczące skuteczności szczepień przeciw HPV.

Tabela 1 . Wszystkie badania fazy 2 i 3 według szczepionki i kontroli, sponsora, kraju, dat rozpoczęcia i zakończenia, liczby i wieku uczestników oraz długości obserwacji.



Szczepionka i kontrola	Nazwa badania, numer NCT (i sponsor)	Prace badawcze	Faza	Kraj	Data rozpoczęcia
Cervarix w porównaniu z kontrolą zawierającą wodorotlenek glinu	<b>HPV-001</b> /580299 NCT00689741 (GSK)	Harper i in. <a href="#">20</a>	2	USA (w tym Puerto Rico), Brazylia, Kanada	styczeń-01
Cervarix w porównaniu z grupą kontrolną zawierającą wodorotlenek glinu placebo	<b>HPV-007</b> ; badanie uzupełniające HPV-001 NCT00120848 (GSK)	Harper i in., <a href="#">21</a> Romanowski i in. <a href="#">22</a>	2	USA, Brazylia, Kanada	listopad-03
Cervarix w porównaniu z kontrolą zawierającą wodorotlenek glinu	<b>HPV-023</b> /109616; badanie uzupełniające HPV-001 i HPV-007 NCT00518336 (GSK)	De Carvalho i in., <a href="#">23</a> Roteli-Martins i in., <a href="#">24</a> Naud i in. <a href="#">25</a>	2	Brazylia	lis-07
Szczepionka Cervarix kontra wirusowe zapalenie wątroby typu A	104798 ( <b>Konno</b> ) NCT00316693 (GSK)	Konno i in. <a href="#">26</a> , <a href="#">27</a>	2	Japonia	kwiecień-06
Szczepionka Cervarix kontra wirusowe zapalenie wątroby typu A	<b>PATRICIA</b> /HPV-008 NCT00122681 (GSK)	Paavonen i in., <a href="#">28</a> , <a href="#">29</a> Lehtinen i in., <a href="#">30</a> Wheeler i in., <a href="#">31</a> Palmroth i in., <a href="#">32</a> Szarewski i in., <a href="#">33</a> Apter i in., <a href="#">34</a> Struyf i in. <a href="#">35</a>	3	USA, Australia, Belgia, Brazylia, Kanada, Finlandia, Niemcy, Włochy, Meksyk, Filipiny, Hiszpania, Tajwan, Tajlandia, Wielka Brytania	maj-04
Szczepionka Cervarix kontra wirusowe zapalenie wątroby typu A	Kostaryka Test szczepionki / <b>CVT</b> / HPV-009 NCT00128661 (NCI i GSK)	Herrero i in., <a href="#">36</a> Kreimer i in., <a href="#">37</a> Rodriguez i in., <a href="#">38</a> Hildesheim i in., <a href="#">39</a> , <a href="#">40</a>	3	Kostaryka	04 czerwca (inicjacja do procesu)

PDF

Pomoc



Prywatność

Szczepionka i kontrola	Nazwa badania, numer NCT (i sponsor)	Prace badawcze	Faza	Kraj	Data rozpoczęcia
		Beachler i in. <a href="#">41</a>			
Cervarix w porównaniu z kontrolą zawierającą wodorotlenek glinu	<b>VIVIANE</b> /HPV-015/104820 NCT00294047 (GSK)	Skinner i in., <a href="#">42</a> Wheeler i in. <a href="#">43</a>	3	Australia, Kanada, Meksyk, Holandia, Peru, Filipiny, Portugalia, Rosja, Singapur, Tajlandia, Wielka Brytania, USA	luty-06
Cervarix w porównaniu z kontrolą zawierającą wodorotlenek glinu	107638/ <b>Zhu</b> NCT00779766 (GSK)	Zhu i in. <a href="#">44</a> , <a href="#">45</a>	3	Chiny	paź-08
Gardasil w porównaniu z kontrolą zawierającą adiuwant hydroksyfosforanosiarczanu glinu	<b>V501-007</b> NCT00365716 (Merck)	Willa i in. <a href="#">46</a> , <a href="#">47</a>	2	Brazylia, Finlandia, Szwecja, Norwegia, USA	maj-00
Gardasil w porównaniu z kontrolą zawierającą adiuwant hydroksyfosforanosiarczanu glinu	<b>PRZYSZŁOŚĆ I</b> /V501-013 NCT00092521 (Merck)	Garland i in. <a href="#">48</a>	3	Australia, Austria, Brazylia, Kanada, Kolumbia, Czechy,	gru-01

PDF

Pomoc



Prywatność

Szczepionka i kontrola	Nazwa badania, numer NCT (i sponsor)	Prace badawcze	Faza	Kraj	Data rozpoczęcia
				Niemcy, Hongkong, Włochy, Meksyk, Nowa Zelandia, Rosja, Tajlandia, Wielka Brytania, USA (w tym Puerto Rico)	
Gardasil w porównaniu z kontrolą zawierającą adiuwant hydroksyfosforanosiarczanu glinu	<b>FUTURE II / V501-015</b> NCT00092534 (Merck)	Przyszłość II Grupa Studyjna <sup>49</sup>	3	Brazylia, Kolumbia, Dania, Finlandia, Islandia, Meksyk, Norwegia, Peru, Polska, Singapur, Szwecja, Wielka Brytania, USA (w tym Puerto Rico)	02 czerwca
Gardasil w porównaniu z kontrolą zawierającą adiuwant hydroksyfosforanosiarczanu glinu	<b>PRZYSZŁOŚĆ III /V501-019</b> NCT00090220 (Merck)	Munoz i in. <a href="#">50</a> Castellsague i in. <a href="#">51</a>	3	Kolumbia, Francja, Niemcy, Filipiny, Tajlandia, USA, Hiszpania	czerwiec-09
Gardasil w porównaniu z kontrolą zawierającą adiuwant hydroksyfosforanosiarczanu glinu	<b>V501-027</b> NCT00378560 (Merck)	Yoshikawa i in. <a href="#">52</a>	2	Japonia	czerwiec-06
Gardasil w porównaniu z kontrolą zawierającą adiuwant	<b>V501-041</b> NCT00834106 (Merck)	Wei i in. <a href="#">53</a>	3	Chiny	styczeń-09





Szczepionka i kontrola	Nazwa badania, numer NCT (i sponsor)	Prace badawcze	Faza	Kraj	Data rozpoczęcia
hydroksyfosforanosiarczanu glinu					

#### Kluczowe wiadomości .

- Nie wiemy, jak dobrze szczepienie przeciwko HPV chroni przed rakiem szyjki macicy. Badania nie koncentrowały się na wyniku raka szyjki macicy, ponieważ uczestniczyło w nich zbyt mało uczestników i nie obserwowano ich wystarczająco długo: rozwój raka szyjki macicy może zająć dziesięciolecia.
- Opublikowane liczby z randomizowanych badań kontrolowanych mogą zawyżać skuteczność, ponieważ: (a) badania przeprowadzono zbyt często w badaniach, podczas gdy w warunkach rzeczywistych zmiany mogą ulegać samoistnej regresji; (b) w badaniach stosowano złożone wyniki zastępcze, z których niektóre, takie jak zakażenie HPV i CIN1, występują częściej niż inne i jest bardzo mało prawdopodobne, aby rozwinęły się w raka; oraz (c) podgrupy zostały przeanalizowane.
- Badane populacje mają ograniczone znaczenie i trafność w rzeczywistych warunkach: na przykład kobiety biorące udział w badaniach były starsze niż populacja docelowa; nie mamy wystarczających danych na temat korzyści u kobiet, które mogły być narażone na HPV przed zaszczepieniem i które nie znają swojego statusu HPV.
- Nie mamy wystarczających danych na temat wpływu szczepionki na CIN3, który jest bardziej prawdopodobny niż CIN1 i 2 w kierunku raka szyjki macicy. Mamy również mniej danych na temat wpływu na choroby szyjki macicy spowodowane jakimkolwiek typem HPV niż tylko zmiany spowodowane HPV 16 i 18.
- Kobiety nadal powinny uczęszczać na regularne badania przesiewowe szyjki macicy, ponieważ skuteczność w zapobieganiu prekursorom szyjki macicy wynosi <100%, a typów onkogennych jest więcej niż tych objętych szczepionkami. Mamy dobre dowody na to, że badania przesiewowe szyjki macicy znacznie zmniejszają ryzyko raka szyjki macicy u kobiet, niezależnie od tego, czy zostały zaszczepione. Liczba nowych nowotworów i zgonów znacznie spadła, tak że rak szyjki macicy stanowi obecnie zaledwie 1% zgonów z powodu raka u kobiet w Wielkiej Brytanii (854 zgonów w 2016 r.). [1](#)
- Informacje z badań mogą nam powiedzieć, co dzieje się od pięciu do dziewięciu lat po szczepieniu, ale nie wiemy, czy po tym czasie ochrona słabnie.
- Niedawne badanie obserwacyjne dostarcza dowodów na skuteczność przeciwko CIN3+ u dziewcząt zaszczepionych przed rozpoczęciem stosunku płciowego. Trwające badania obserwacyjne mogą nam powiedzieć o długoterminowym wpływie na częstość występowania raka szyjki macicy, ale minie wiele lat, zanim będziemy mieli dowody.

Wykluczaliśmy badania monowalentnej szczepionki HPV 16 (ponieważ nie była ona licencjonowana, a dane sugerują, że miała inną farmakodynamikę niż Gardasil i Cervarix [16](#)) oraz jedno badanie skuteczności szczepionki Gardasil-9 (ponieważ kontrolę stanowił Gardasil, a nie placebo). [17](#) We wszystkich badaniach skuteczności stosowano aktywną szczepionkę (zapalenie wątroby typu A) jako

PDF

Pomoc

kontrolę lub kontrolę zawierającą adiuwant glinowy zamiast prawdziwego placebo; to samo w sobie wzbudziło obawy. [11](#) Zdecydowaliśmy się skoncentrować na randomizowanych badaniach kontrolowanych, ponieważ zapewniają one najwyższy poziom dowodów i są to dowody wykorzystywane przy podejmowaniu decyzji przez organy regulacyjne i decyzjach o rozpoczęciu programów szczepień.

Znaleźliśmy również 39 metaanaliz i przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności szczepionki przeciw HPV; wiele z nich ogranicza się do analiz post-hoc podgrup i niewłaściwie łączy badania w ramach tej samej analizy, np. dla różnych szczepionek (patrz Suplement 3). Przegląd Cochrane z 2018 r. [18](#) był krytykowany za nieuwzględnienie wszystkich odpowiednich badań, ignorowanie dowodów na szkodliwość i stosowanie złożonych punktów końcowych z różnymi historiami naturalnymi. [19](#)

Porównaliśmy kryteria kwalifikowalności, metody testowania HPV i zmian szyjki macicy, miary wyników, długość okresu obserwacji, grupy docelowe i definicje podgrup stosowane w różnych badaniach. Skoncentrowaliśmy się na dowodach na skuteczność CIN3+ i 12-miesięcznej przetrwałej infekcji, które są uważane za bardziej rygorystyczne miary wyników.

## Czy szczepionka HPV zapobiega rakowi szyjki macicy?

Żadne z badań nie zostało zaprojektowane w celu określenia skuteczności lub skuteczności przeciwko rakowi szyjki macicy. W żadnych badaniach nie zgłoszono przypadków raka szyjki macicy; odnotowano jeden przypadek raka sromu w grupie szczepionej FUTURE I. [48](#)

Czas między pierwszą ekspozycją na HPV a szczytowym rozwojem CIN3 wynosi 7–10 lat. [13](#) Zgodnie z badaniami historii naturalnej rozwój raka szyjki macicy zajmuje około 10 lat. [13](#) Wszystkie badania miały średni okres obserwacji wynoszący sześć lub mniej lat, z wyjątkiem przedłużenia HPV-023 ze średnim okresem obserwacji wynoszącym 8,9 roku.

## Czy szczepionka przeciwko HPV zapobiega zmianom przedrakowym?

W badaniach wykorzystano osiem wyników mocy związanych z chorobą szyjki macicy, z których wszystkie były wynikami zastępczymi lub złożonymi wynikami zastępczymi ( [Tabela 2](#) ). Wyniki zastępcze to biomarkery stosowane jako substytuty klinicznych punktów końcowych i wykorzystywane do przewidywania korzyści z interwencji. Kluczowe badania przed wprowadzeniem na rynek oceniały wpływ szczepionek HPV na zmiany przednowotworowe, punkty końcowe, które zostały zaakceptowane przez władze jako substytut raka szyjki macicy. Istnieją ograniczenia dotyczące wyników zastępczych ogólnie, [54](#) oraz w przypadku HPV i raka szyjki macicy. Stosowanie złożonych wyników zastępczych (łączyjących razem dwa lub więcej wyników zastępczych) jest problematyczne ze względu na różnice epidemiologii oraz ich naturalną historię i zarządzanie – patrz sekcja „Informacje ogólne”

PDF

Pomoc

Prywatność

Pięć z 12 badań (VIVIANE, V01-007, FUTURE III, V501-027, V501-041) miało moc obliczeniową dla złożonych wyników, które łączyły chorobę szyjki macicy i przetrwałe zakażenie HPV. [43,47,51-53 W](#) czterech badaniach połączono chorobę szyjki macicy i brodawki narządów płciowych [w](#) tym samym głównym punkcie końcowym (FUTURE III, V501-007 i V501-027, V501-041), zawyżając w ten sposób [miary](#) skuteczności. [47](#), [51](#) – [53](#)

**Tabela 2 .** Zasilane punkty końcowe w różnych wersjach próbnych.

Zasilany punkt końcowy	Liczba prób korzystających z punktu końcowego	Szczepionka: Próby z użyciem punktu końcowego
Infekcja incydentalna HPV 16/18	1	Cervarix: HPV-001/007/023
HPV 16/18 uporczywa infekcja trwająca 12 miesięcy	1	Cervarix: CVT
HPV 16/18 uporczywa infekcja trwająca 6 miesięcy	1	Cervarix: Konno
HPV 6/11/16/18 CIN1+	1	Silgard: PRZYSZŁOŚĆ I
HPV 16/18 CIN2+	5	Cervarix: CVT, PATRICIA, Zhu Gardasil: FUTURE II, V501-041
HPV 16/18 utrzymujące się przez 6 miesięcy zakażenie lub CIN1+	2	Cervarix: VIVIANE, Zhu
HPV 16/18 6-miesięczna uporczywa infekcja lub zmiany zewnętrznych narządów płciowych lub CIN1+	1	Silgard: PRZYSZŁOŚĆ III
HPV 6/11/16/18 6-miesięczna przetrwała infekcja lub zmiany zewnętrznych narządów płciowych lub CIN1+	4	Silgard: V501-007, PRZYSZŁOŚĆ III, V501-041

PDF

Pomoc

## CIN1+

Wyniki badania obejmowały surogaty CIN1 i CIN2, które są częstsze niż CIN3/AIS i rak szyjki macicy, ale które często ulegają regresji i mają ograniczone znaczenie kliniczne (patrz sekcja „Informacje ogólne” i Ryc. 1 ). Na przykład interwencja nie jest zalecana w przypadku CIN1. Siedem badań (FUTURE I, VIVIANE, V01-007, FUTURE III, V501-027, Zhu, V501-041) obejmowało CIN1 z CIN2, CIN3 i AIS w tym samym pierwotnym punkcie końcowym (tworząc wynik złożony), potencjalnie zawyżając skuteczność szczepionki jako jest o wiele więcej przypadków CIN1 niż CIN2+. [43](#), [45](#), [47](#), [48](#), [51](#) – [53](#)

## CIN2+



Częstość występowania (wskaźnik wykrywalności) CIN2, CIN3 i AIS w badaniach była niska, więc chociaż w wielu badaniach wykazano wysoką skuteczność szczepionki, miało to miejsce w kontekście bardzo niewielu przypadków CIN2+. Na przykład badanie HPV-023 wykazało wysoką skuteczność szczepionki (100% przeciwko CIN2 i CIN3 w ciągu dziewięciu lat obserwacji) przy bardzo niskiej częstości występowania (tylko trzy przypadki, wszystkie w grupie kontrolnej, spośród 212 uczestników).<sup>25</sup> Próby były zasilane dla minimalnej liczby zdarzeń potrzebnych do uzyskania statystycznie istotnego wyniku, a wiele prób zaprojektowano tak, aby kończyły się po osiągnięciu tej liczby. Ale zasilane wyniki często obejmowały CIN1, co oznacza, że te próby nie były zasilane, aby osiągnąć minimalną liczbę przypadków CIN wyższego stopnia. Zamiast wielu krótkotrwałych prób, ten problem władzy można było przezwyciężyć, przeprowadzając jedną dużą próbę o dłuższym czasie trwania w każdym kraju.

## CIN3+

Powszechnie uważa się, że CIN3 jest najlepszym markerem ryzyka raka szyjki macicy, z szybkością progresji wynoszącą co najmniej 12%.<sup>12</sup> Nowe dowody sugerują, że interwencja kliniczna po wykryciu w badaniu przesiewowym może być najlepiej zarezerwowana dla kobiet z CIN3.<sup>55</sup> Tylko w trzech z 12 badań (FUTURE I, FUTURE II, PATRICIA) odnotowano CIN3+ lub AIS w podgrupach reprezentujących populację docelową kobiet nie zakażonych HPV (patrz Suplement 4).<sup>30,49,56</sup> Częstość występowania AIS w badaniach jest bardzo niska i tylko w trzech badaniach (FUTURE I, FUTURE II, PATRICIA) opublikowano wyniki dotyczące [samego AIS](#).<sup>30, 49, 56</sup>

W tych trzech badaniach skuteczność szczepionki przeciwko CIN3 i AIS wywołanemu przez HPV 16/18 wynosiła 100% (patrz Suplement 4), ale występowały małe liczby i szerokie przedziały ufności, czasami wykazujące brak istotności (gdzie przedział ufności przekracza zero).<sup>49,56</sup> [Skuteczność szczepionki przeciwko CIN3 i AIS wywołanemu](#) przez dowolny typ HPV różniła się zasadniczo między szczepionkami.<sup>30, 56</sup>

## Jakie są dowody na to, że szczepienie zapobiega klinicznie istotnemu zakażeniu HPV?

Możliwa jest diagnostyka nowych zakażeń HPV (incydent) oraz trwających (przewlekłych). Badania wykazały, że mediana czasu trwania zakażenia HPV 16 wynosi 8,5–19,4 miesiąca, a HPV 18 7,8–12 miesięcy.<sup>13</sup>

W badaniu HPV001/007/023 jako główny punkt końcowy wykorzystano przypadkowe zakażenie HPV 16/18.<sup>20,22,25</sup> Wyniki nie mają znaczenia dla podejmowania decyzji politycznych, ponieważ obecny konsensus zgłoszony przez WHO jest taki, że incydent z zakażeniem HPV nie jest odpowiednim wynikiem zastępczym, ponieważ rzadko przechodzi w [chorobę](#) szyjki [macicy](#).<sup>57</sup>

Brakuje zgody co do tego, jaki okres definiuje uporczywą infekcję,<sup>13</sup> a próby mogły przeszacować skuteczność szczepionki, wybierając okresy, które są krótsze niż czas trwania większości

PDF

Pomoc



samoograniczających się infekcji, na przykład sześć miesięcy. W niektórych badaniach odstęp między kolejnymi badaniami w celu zdiagnozowania sześciomiesięcznej przetrwałej infekcji wynosił cztery miesiące [36](#), [47](#), [52](#) lub pięć miesięcy. [44](#), [51](#), [53](#)

Tylko w jednym badaniu Gardasil, V501-041, jako wynik wykorzystano 12-miesięczną przetrwałą infekcję; jednak autorzy badania przedstawili dane tylko dla złożonego HPV 6/11/16/18, a nie dla 16/18 lub jakiegokolwiek typu onkogenego. [53](#) W badaniach Cervarix skuteczność 12-miesięcznej szczepionki przeciwko przetrwałemu zakażeniu HPV 16/18 wahała się od 85,3 do 100% (patrz Suplement 5). [25,27,29,33,45](#) Skuteczność szczepionki przeciw 12-miesięcznemu uporczywemu zakażeniu jakimkolwiek onkogenym typem HPV wahała się od 10,4% do 50,1% w badaniach z szerokimi przedziałami ufności dla większości badań. [25](#), [27](#), [29](#), [33](#), [45](#) Wyniki nie były statystycznie istotne dla badania HPV-023 i Zhu (patrz Suplement 5). [25](#), [45](#)

Nie we wszystkich badaniach oddzielnie analizowano HPV typu 16 i 18. Częstość występowania infekcji HPV różni się w zależności od typu HPV. [30](#) HPV 18 był znacznie mniej powszechny niż HPV 16. Połączenie ich wyników sprawia, że skuteczność przeciwko HPV 18 wydaje się bardziej solidna. W niektórych badaniach same wyniki dla HPV 18 nie były istotne statystycznie i były istotne tylko w połączeniu z wynikami dla HPV 16. Na przykład w podgrupie populacji zgodnej z protokołem V501-027, sześciomiesięczna przetrwała infekcja lub narządy płciowe (główny wynik badania) skuteczność szczepionki wyniosła 100% (59,7; 100) dla HPV 16, 86,0% (-8,9; 99,7) dla HPV 18 i 94,5% (65,2; 99,9) dla HPV 16/18. [52](#) W zgodnej z protokołem kohorty pod kątem skuteczności (ATP-E) w podgrupie badania PATRICIA skuteczność szczepionki CIN3+ przeciwko HPV 16 wynosiła 90,2% (59,7; 98,9), HPV 18: 100% (-8,2; 100), a HPV 16/18: odpowiednio 91,7% (66,6; 99,1). [30](#) Oznacza to, że szczepionka może nie chronić tak dobrze przed rakiem szyjki macicy związanym z HPV 18. Odsetek przypadków raka szyjki macicy związanego z HPV 18 waha się od 13% w Ameryce Południowej/Środkowej do 22% w Ameryce Północnej. [58](#)

## Ile jest informacji na temat długoterminowych wyników i jak długo trwa ochrona?

Wszystkie badania trwały sześć lub mniej lat, z wyjątkiem przedłużenia badania HPV-023 ze średnim okresem obserwacji wynoszącym 8,9 roku (w którym utrzymywano zaślepienie i utrzymywano grupę kontrolną), w badaniu HPV-001 wzięło udział tylko 437 z pierwotnych 1113 uczestników. [25](#)

Najdłuższym badaniem Gardasilu było V501-041, które przedłużono z 30 do 78 miesięcy z udziałem 2601 z początkowych 3006 uczestników. [53](#)

Cechy badań mogą wpływać na wyniki w precenianiu długoterminowej skuteczności. Na przykład CIN3 związany z HPV 16/18 występuje wcześniej niż CIN3 typu niezwiązanego ze szczepionką, więc krótsze badania skuteczności będą stronniczo na korzyść znalezienia CIN3 związanego z HPV 16/18. [59](#)

PDF

Pomoc



Prywatność

Chociaż częstość występowania i postępowanie choroby różnią się w czasie iw zależności od wieku, V501-007 połączył wyniki uczestników z pierwotnego badania z tymi, którzy ukończyli dodatkowe dwuletnie przedłużenie. <sup>47</sup> W HPV-007 i HPV-023 wyniki uczestników z poprzednich badań rozpatrywano łącznie. [22](#), [25](#)

## Jak podobne były kobiety w próbach do docelowych grup szczepień?

Kobiety biorące udział w badaniach są zwykle starsze niż kobiety uczestniczące w rzeczywistych programach szczepień i nie jest jasne, czy ich wyniki są podobne. Nie znamy wskaźników skuteczności u dziewcząt w wieku od 9 do 13 lat.

Najmłodsze uczestniczki badania miały 15 lat, a badania nie ograniczały rekrutacji do dziewcząt przed debiutem seksualnym. Dlatego u niektórych dziewcząt prawdopodobne jest wcześniejsze narażenie na HPV. Podgrupy według protokołu ze znacznie mniejszą liczbą uczestników wykorzystano do analizy osób bez dowodów wcześniejszej ekspozycji na HPV, ale jak pokazano wcześniej, większość badań nie przedstawiała danych dotyczących wyników CIN3 + w tych podgrupach.

Skuteczność u dziewcząt w wieku 9–13 lat została oszacowana raczej na podstawie badań pomostowych immunologicznych (w których mierzone są poziomy odpowiedzi immunologicznej), niż na podstawie wyników klinicznych. <sup>60</sup> Nie wiemy, jaki poziom mian przeciwciał definiuje zastępczy poziom ochrony przed rakiem szyjki macicy lub jego prekursorami i jak długo będzie trwała ta ochrona (miana Gardasilu anty-HPV 18 nie różni się od naturalnej infekcji już po 24 miesiącach od szczepienia). <sup>60</sup> W związku z tym możliwe jest, że ochrona osłabnie w czasie szczytowego narażenia na szczepionkę w młodszym wieku.

Do trzech badań włączono starsze kobiety (FUTURE III (w wieku 24–45 lat), VIVIANE (w wieku 26+) i V501-041 (w wieku 20–45 lat)). <sup>42,50,53</sup> W badaniu VIVIANE uwzględniono podgrupę do 15% kobiet z zakażeniem lub chorobą związaną z HPV w wywiadzie (zdefiniowaną jako dwa lub więcej nieprawidłowe wymazy w sekwencji, nieprawidłowa kolposkopia lub biopsja lub leczenie [szyjki](#) macicy i nieprawidłowe wyniki rozmazu lub kolposkopii), ale oznacza to, że całkowita kohorta szczepionko może nie odzwierciedlać odsetka kobiet z chorobą związaną z HPV w wywiadzie w szerszej populacji. <sup>42</sup> Następnie istniały ograniczenia oparte na DNA HPV i statusie serologicznym dotyczące włączenia zgodnie z protokołem dotyczącym skuteczności i całkowitej kohorty szczepionki dla podgrup skuteczności. Z badania FUTURE III wykluczono kobiety, u których w przeszłości lub obecnie występowały brodawki narządów płciowych lub choroby szyjki macicy; podstawowe testy skuteczności obejmowały specyficzne dla typu HPV analizy skuteczności zgodne z protokołem (PPE), które wymagały, aby kobiety były seronegatywne w stosunku do odpowiedniego typu w dniu 1 i ujemne w PCR w stosunku do tego typu w wymazach z szyjki macicy i pochwy lub próbkach biopsji, lub w obu przypadkach, z od dnia 1. do miesiąca 7. <sup>50</sup> V501-041 wykluczało kobiety, które miały więcej niż cz

PDF

Pomoc



poprzednich partnerów seksualnych oraz te, które miały w wywiadzie brodawki narządów płciowych lub „istotną chorobę szyjki macicy” – autorzy badania nie sprecyzowali, co to oznacza. [53](#)

Z siedmiu badań wykluczono kobiety, które miały więcej niż czterech do sześciu poprzednich partnerów seksualnych. [20](#), [28](#), [46](#), [48](#), [52](#), [53](#), [61](#) Pięć wykluczonych kobiet z wcześniejszymi nieprawidłowymi wymazami z szyjki macicy [20](#), [46](#), [48](#), [52](#), [61](#) i dodatkowe trzy wykluczone kobiety z wywiadem wcześniejszej kolposkopii. [26,28,44](#) CVT było jedynym badaniem bez ograniczeń ze względu na brodawki narządów płciowych, historię szyjki macicy [lub](#) kontakty seksualne. [36](#) Te ograniczenia mogą sprawić, że szczepionka będzie wyglądać na bardziej skuteczną w populacji, która ma zamiar leczyć (ITT), niż w ogólnej populacji kobiet w tym samym wieku. W CVT skuteczność w grupie ITT w przetrwałym przez 12 miesięcy zakażeniu jakimkolwiek onkogenym typem HPV wyniosła 11% (95% CI 2,2; 19,5); nie dały one skuteczności przeciwko CIN3+ w grupie ITT. [36](#)

Istnieją również globalne różnice w epidemiologii HPV, co oznacza, że wyniki badań mogą być słabo uogólnione na niektóre warunki, w tym Afrykę, dlatego ważne jest, aby wiedzieć, czy wyniki różnią się w zależności od regionu badania. Żadne z badań dotyczących wyników skuteczności nie zostało przeprowadzone w Afryce (znamy jedynie badanie dotyczące bezpieczeństwa i immunogenności w Afryce [62](#)), mimo że jest to region świata o zdecydowanie największej częstości występowania raka szyjki macicy. [2](#) W przeglądzie Cochrane potwierdzono, że „różnice w częstości występowania wirusa HPV w populacji w ośrodkach badawczych lub różnice w protokołach badań i zastosowanych testach mogą wyjaśniać różnice w skuteczności” szczepionek Cervarix i Gardasil. [18](#)

## Jakie jest ryzyko substytucji typu onkogenego HPV?

Szczepionki mogą chronić przed typami HPV, które nie są zawarte w szczepionce. Istnieją pewne dowody na krzyżową ochronę przed trzema typami wirusa HPV wysokiego ryzyka (31, 33 i 45) w przypadku Cervarix (patrz Supplement 6). [31,36,43,45](#) [Szczepionka Gardasil 31](#) zapewniała ochronę krzyżową przeciwko jednemu typowi wirusa HPV niebędącego szczepionką (patrz [Suplement 6](#)). [63](#) Istnieją jednak dowody na statystycznie istotne zwiększone ryzyko HPV typu 51 i 58 w badaniach Cervarix w porównaniu ze szczepionką kontrolną. [31,36](#) Nie wiadomo, czy ukierunkowana szczepionka doprowadzi do zastąpienia jej innymi typami onkogenymi, jak w przypadku szczepienia przeciwko [pneumokokom](#). [64](#)

PDF  
Pomoc

## Czynniki metodologiczne z badań, które mogą wpływać na interpretację wyników

### Wiele analiz o niewystarczającej mocy

We wszystkich badaniach przeprowadzono wiele analiz podgrup, co zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania pozytywnych wyników statystycznych przy braku rzeczywistego efektu. Definicje podgrup

różniły się w różnych badaniach, więc nie można porównywać wyników między badaniami. Wyniki nie zostały podane dla wszystkich podgrup i nie zostały podzielone według kraju, miejsca badania lub dla każdego wyniku. Jest to ważne, biorąc pod uwagę różną epidemiologię HPV w różnych rejonach świata. Być może zostało to zgłoszone w ten sposób, ponieważ częstość występowania była niska. W Dodatku 7 zamieściliśmy tabelę zawierającą różne definicje podgrup.

## Problemy z raportowaniem wyników badań

Badania wskazują skuteczność szczepionki jako główny wynik, co wskazuje na względne zmniejszenie ryzyka. Może to nadmiernie podkreślać skuteczność w porównaniu z bezwzględną redukcją ryzyka, taką jak liczba potrzebna do zaszczepienia, co jest bardziej przydatne dla klinicystów, pacjentów i decydentów. W żadnym z badań nie podano liczby potrzebnej do zaszczepienia. CVT jest jedynym badaniem, w którym przedstawiono wyniki w zakresie bezwzględnej redukcji ryzyka. [36,38,39](#) Bezwzględne zmniejszenie ryzyka w badaniu PATRICIA dla CIN3+ z powodu jakiegokolwiek onkogenego [typu HPV \(patrz Suplement 4\) \(nasze obliczenia\) wynosi 0,75 %](#), co daje liczbę potrzebną do zaszczepienia 133.

## Częstotliwość badań przesiewowych szyjki macicy

We wszystkich badaniach cytologię wykonywano w odstępach 6–12 miesięcy. Badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy są zalecane w Anglii co trzy lata, w wieku od 25 do 49 lat. [65](#) Zwiększona częstotliwość badań przesiewowych może prowadzić do nadmiernego rozpoznawania i nadmiernego leczenia nieprawidłowości cytologicznych, które normalnie ustąpiłyby i nie zostałyby wykryte. [66](#) Zwiększenie częstotliwości testów odpowiada wcześniejszemu zakończeniu badania, ale może przeceniać skuteczność szczepionki.

## Metody testowania HPV

Testy na dodatni wynik DNA na określony typ HPV (wskazujący na trwającą infekcję) i seropozytywność (wskazujący na poprzednią infekcję) mają ograniczoną swoistość i czułość. [67](#) Jest to kolejny powód, dla którego infekcja HPV ma ograniczenia jako substytut raka szyjki macicy. Tylko 50–70% zakażeń HPV skutkuje wykrywalną odpowiedzią anty-HPV, [51](#) a początkowy status seropozytywny może powrócić do ujemnego. [68](#) Tak więc podgrupy kobiet uważanych za naiwne wobec HPV mogły mieć wcześniejszą ekspozycję. Ponadto utajona infekcja może być niewykrywalna przy użyciu aktualnych testów. IARC zauważyła, że „nie wiadomo, jak często ta [utajona infekcja] występuje u osób z prawidłową odpornością, jak długo trwa, co powoduje ponowne pojawienie się wykrywalnego stanu lub jaka część nowotworów powstaje po okresie utajenia”. [13](#) Rodzi to również pytanie, czy podgrupy naiwne na HPV mogą wiarygodnie reprezentować dziewczęta przed debiutem seksualnym i czy zakażenie HPV jest ważnym wynikiem zastępczym.

## Metaanaliza o ograniczonej wartości ze względu na niejednorodność próby





Różnice w punktach końcowych i podgrupach prób ograniczają możliwość porównywania i agregowania danych z prób. Sytuację tę potęguje brak standaryzacji badań w zakresie szeregu środków: testów wcześniejszej ekspozycji na HPV, testów serologicznych wykrywających zakażenie HPV i metod pobierania próbek, w tym częstotliwości badań. [67](#)

Nie ma uzgodnionych kryteriów definiowania przyczynowego typu HPV dla zmian klinicznych, a różne badania wykorzystywały różne kryteria (patrz Supplement 8). Nie było standardowego podejścia do oceny skuteczności przeciwko chorobom i zakażeniom wywołanym typami HPV, których nie ma w szczepionce, na przykład, czy uwzględniano nieszczepionkowe typy onkogenne, czy wszystkie nieszczepionkowe typy HPV (patrz Supplement 9). Biorąc pod uwagę, że Merck i GSK były zaangażowane we wszystkie próby, nie jest jasne, dlaczego nie było spójności w metodach i testach w różnych próbach.

## Czy trwające badania mają szansę rozwiązać wątpliwości?

Niniejszy artykuł koncentruje się na randomizowanych badaniach kontrolowanych, ale przyjrzelśmy się również, czy badania obserwacyjne mogą odpowiedzieć na niektóre wątpliwości, uznając, że jest to niższy poziom dowodów, ale praktycznie najbardziej prawdopodobne źródło przyszłych informacji w przypadku braku długoterminowych terminowe randomizowane badania kontrolowane.

Zidentyfikowaliśmy 19 faz 4, obserwacyjnych i nieślepych badań uzupełniających (w tym metaanalizę badań ekologicznych), które są potencjalnie istotne dla niepewności omówionych w tym artykule (patrz Supplement 10). Żadne z tych badań nie jest idealne. Wiele z nich jest małych, krótkotrwałych lub nie uwzględnia CIN3+. Jedno badanie obserwacyjne (nr 5) wykazało zmniejszenie względnego ryzyka CIN3 wśród zaszczepionych o 0,45. [69](#) Kontynuacja badania PATRICIA (nr 3), jedyne badanie zaplanowane na 20 lat po szczepieniu, oraz meksykańskie badanie FASTER (nr 18) prawdopodobnie dostarczą więcej danych dotyczących długoterminowej skuteczności w odniesieniu do bardziej istotnych klinicznie punktów końcowych skuteczności.

Niedawno opublikowane badanie obserwacyjne przeprowadzone w Szkocji przez Palmera i in. [70](#) dostarcza nowych dowodów na redukcję CIN3+ niezależnie od typu HPV. Autorzy zwracają uwagę na następujące ograniczenia, które mogły mieć zawyżone miary skuteczności: w badaniu zebrano dane tylko z pierwszej rundy badań przesiewowych szyjki macicy w wieku 20 lat (obecnie zmieniono na wiek 25 lat zgodnie z Anglią) z niedostateczną reprezentacją grupy nieszczepionej (23 % obecności na badaniach przesiewowych w porównaniu z 51% w grupie zaszczepionej w wieku 20 lub 21 lat); i krótszy czas obserwacji dla kobiet urodzonych w 1995 i 1996 roku z konieczności wpływa na solidność oszacowania skuteczności szczepionki dla młodszych kobiet. Ponadto podstawa roszczenia o ochronę stada nie jest dobrze wyjaśniona dla nieszczepionych kobiet w kohorcie 1995-1996, w porównaniu z nieszczepionymi kobietami w latach 1988-1990. [71](#) Stopień wykorzystania badań przesiewowych r [72](#) się również w zależności od statusu społeczno-ekonomicznego. [72](#)

PDF

Pomoc



# Co powinniśmy zrobić w obliczu niepewności?

## Polityka

Prosimy decydentów o:

1. Ustanowienie krajowych podstawowych danych epidemiologicznych dotyczących zachorowalności na raka, śmiertelności i występowania podtypu HPV w celu wsparcia opartych na dowodach decyzji dotyczących tego, czy obecnie dostępne szczepionki są prawdopodobnie opłacalne i czy powinny być priorytetem.
2. Przed wdrożeniem jakiegokolwiek programu szczepień należy zapewnić nadzór nad rakiem i rejestry, aby można było badać zmiany w częstości występowania raka szyjki macicy i jego prekursorów.
3. Zainicjuj krajowe długoterminowe badania skuteczności i skuteczności, które nie są finansowane przez przemysł, skoncentruj się na klinicznie znaczących wynikach oraz zapisz i przeanalizuj docelowe populacje szczepionek.

## Badania

Szacuje się, że w Wielkiej Brytanii badania przesiewowe szyjki macicy zapobiegają ponad 80% przypadków raka szyjki macicy. <sup>15</sup> Analiza opłacalności przeprowadzona w Australii sugeruje, że szczepienia nie są opłacalne w placówkach z ustalonymi badaniami przesiewowymi szyjki macicy. <sup>73</sup> Nadal nie wiemy, ile przypadków chorób szyjki macicy, którym zapobiegają szczepienia, zostałyby wykrytych w ramach badań przesiewowych szyjki macicy. Konieczne są dalsze badania nad tym, czy dodanie szczepień tam, gdzie istnieją badania przesiewowe, będzie opłacalne. [W ramce 2](#) przedstawiono nasze zalecenia dotyczące dalszych badań w celu wyeliminowania niepewności. Apelujemy również o to, aby więcej badań nad HPV było wolnych od finansowania ze strony przem

PDF

Pomoc

**Pudełko 2 .** Zalecenie dotyczące przyszłych prób w celu wyjaśnienia niepewności.

- Zaszczepić się przed rozpoczęciem aktywności seksualnej i rozpocząć ocenę punktów końcowych w wieku zwykłego badania przesiewowego szyjki macicy po rozpoczęciu aktywności seksualnej
- Upublicznić wszystkie raporty z badań klinicznych, w tym anonimowe dane poszczególnych pacjentów
- Oddzielne badania oceniające korzyści u kobiet już narażonych na HPV, bez ograniczeń wynikających z czynników ryzyka
- Analizuj dane według kraju i miejsca badania



Prywatność

- Upewnij się, że częstotliwość wykonywania badań jest zgodna ze zwykłymi protokołami badań przesiewowych szyjki macicy

- Kontynuuj obserwację przez co najmniej 20 lat od momentu debiutu seksualnego

- Próby mocy dla pierwotnego złożonego wyniku CIN3/AIS/raka szyjki macicy spowodowanego onkogennymi typami HPV

- Zdefiniować drugorzędny wynik przetrwałej infekcji HPV 16/18 po minimum 12 miesiącach

- Używaj standardowych metod testowania do wykrywania HPV.

- Przeprowadzić kontrolowane placebo badanie skuteczności Gardasil-9 z solą fizjologiczną u wcześniej nieszczepionych uczestników, ponieważ trudno jest wyciągnąć wnioski na temat skuteczności i ryzyka szkód na podstawie badania porównującego Gardasil-9 z Gardasilem.

## Wniosek

Ten przegląd ujawnił wiele problemów metodologicznych z badaniami skuteczności fazy 2 i 3 szczepionki przeciw HPV, co prowadzi do niepewności co do zrozumienia jej skuteczności.

1. *Rak szyjki macicy* – nie jest pewne, czy szczepienie przeciwko HPV zapobiega rakowi szyjki macicy. Próby nie zostały zaprojektowane w celu wykrycia tego wyniku, który rozwija się przez dziesięciolecia. W przypadku większości wyników dane kontrolne istnieją średnio tylko przez cztery lub pięć lat.
2. *CIN* – Istnieją dowody na to, że szczepienie zapobiega CIN1; nie jest to jednak klinicznie ważny wynik (nie stosuje się leczenia). W badaniach wykorzystano złożone wyniki zastępcze, które obejmowały CIN1, ale wysoka skuteczność przeciwko CIN1+ (CIN1, 2, 3 i AIS) niekoniecznie oznacza wysoką skuteczność przeciwko CIN3+ (CIN3 i AIS), które występowały znacznie rzadziej. Jest zbyt mało danych, aby jednoznacznie stwierdzić, że szczepionka przeciw HPV zapobiega CIN3+. Ogólnie rzecz biorąc, w badaniach CIN prawdopodobnie występowała nadmierna diagnoza, ponieważ większość przeprowadzała cytologię szyjki macicy w odstępach 6–12 miesięcy, a nie w normalnym odstępie czasu wynoszącym 36 miesięcy. Oznacza to, że badania mogły przeszacować skuteczność szczepionki, ponieważ niektóre zmiany ustąpiłyby samoistnie.
3. *Trwała infekcja HPV* – Wyniki infekcji HPV są trudne do interpretacji. W wielu badaniach zdiagnozowano przetrwałą infekcję na podstawie częstych badań w krótkich odstępach czasu, tj. krótszych niż sześć miesięcy. Pozostawia to niepewność co do tego, czy wykryte infekcje ustąpią, czy utrzymają się i doprowadzą do zmian w szyjce macicy. W obecnym programie badań przesiewowych szyjki macicy w ramach programu Public Health England pacjentki z wynikiem pozytywnym na HPV, ale z ujemnym wynikiem badania cytologicznego, nie są ponownie badane przez 12 miesięcy. [74](#)

PDF

Pomoc



- Różnice między populacją badaną a populacjami rzeczywistymi* – Większość osób biorących udział w badaniach była starsza niż dzieci w wieku od 9 do 13 lat, którym zwykle proponuje się szczepienie. Skuteczność u dziewcząt w wieku 9–13 lat została oszacowana na podstawie badań pomostowych immunologicznych (w których mierzone są poziomy odpowiedzi immunologicznej), a nie na podstawie wyników skuteczności klinicznej.<sup>60</sup> Nie wiemy, jaki poziom mian przeciwciał chroni przed rakiem szyjki macicy i jego prekursorami ani jak długo będzie trwała ochrona.<sup>60</sup> Podobnie dane dotyczące wyników dla kobiet w wieku powyżej 24 lat są ograniczone, a wszystkie badania poza Costa Rica Vaccine Trial (CVT) miały wyłączenia dotyczące kwalifikowalności związane z historią seksualną lub historią kłykcin kończystych lub chorób szyjki macicy, co ogranicza możliwość uogólnienia -zwiększenie populacji szczepień.<sup>36</sup> Epidemiologia HPV różni się na całym świecie. Nie przeprowadzono badań skuteczności w Afryce.
- Ochrona krzyżowa i substytucja typu HPV* – Nie ma pewności, czy szczepionka zapewni ochronę krzyżową przeciwko onkogennym typom HPV, które nie są celem szczepionek. Istnieje również ryzyko zastąpienia, w przypadku gdy onkogenny typ HPV niezwiązany ze szczepionką wypełnia lukę pozostawioną przez redukcję typu HPV, na który skierowane są szczepionki.
- Względy metodologiczne* – Wiele badań obejmowało wiele analiz podgrup o niewystarczającej mocy, co zwiększa prawdopodobieństwo wyników fałszywie dodatnich. We wszystkich badaniach, z wyjątkiem CVT, odnotowano raczej względne niż bezwzględne skutki, które mają tendencję do zawyżania skuteczności, i żadne nie dostarczyło liczb potrzebnych do zaszczepienia.

## Podziękowanie

Jesteśmy wdzięczni Peterowi Roderickowi za komentowanie wersji roboczych i pomoc w redagowaniu, a także recenzentom i zespołowi redakcyjnemu BMJ. Chcielibyśmy również podziękować zespołowi PPI Uniwersytetu Newcastle za pomocne komentarze.

PDF

Pomoc

## Konkurencyjne interesy

Żaden nie został zadeklarowany.

## Finansowanie

Żaden nie został zadeklarowany.

## identyfikatory ORCID

Claire P. Rees



Prywatność

# Deklaracje

## Zgoda etyczna

Nie dotyczy.

## Gwarant

AMP.

## Wkład

AMP miał pomysł na artykuł; CPR dokonał przeglądu literatury i napisał pierwsze szkice artykułu; CPR, AMP i PB przyczyniły się do analizy i przeredagowania artykułu.

## Pochodzenie

Nie zlecone; przegląd redakcyjny komentarzy recenzentów z innego czasopisma i późniejsza rewizja.

## Materiał uzupełniający

Materiały uzupełniające do tego artykułu są dostępne online.

# Bibliografia

1. Badania nad rakiem w Wielkiej Brytanii. *Statystyki śmiertelności z powodu raka szyjki macicy*. Zobacz <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/cervical-cancer/mortality> (2019, ostatnie sprawdzenie: 17 kwietnia 2019).

PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA

[Google Scholar](#)

2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Globalne statystyki raka 2018: szacunki GLOBOCAN dotyczące zachorowalności i śmiertelności na całym świecie dla 36 nowotworów w 185 krajach. *CA Rak J Clin* 2018; 68: 394–424.

PDF

Pomoc



Prywatność

+ SHOW REFERENCES

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

3. Centrum Kontroli Chorób. *Zalecenia dotyczące szczepionek HPV*. Zobacz <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html> (2016, ostatnie sprawdzenie 7 października 2017).

PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA

[Google Scholar](#)

4. IARC. *Czynniki biologiczne – przegląd ludzkich czynników rakotwórczych – wirusy brodawczaka ludzkiego*, Lyon: IARC, 2012.

+ SHOW REFERENCES

[Google Scholar](#)

5. Syrjanen K, Hakama M, Saarikoski S, Vayrynen M, Yliskoski M, Syrjanen S, et al. Częstość występowania, częstość występowania i szacowane ryzyko w ciągu całego życia infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego szyjki macicy w niewyselekcjonowanej fińskiej populacji kobiet. *Sex Transm Dis* 1990; 17: 15–19.

PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA

PDF

Pomoc

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Scholar](#)



Prywatność

6.Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE i in. Szybkie usuwanie wirusa brodawczaka ludzkiego i implikacje dla klinicznego skupienia się na uporczywych infekcjach. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 513–517.

[PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

7.Centrum Informacji WHO/ICO na temat HPV i raka szyjki macicy. HPV i rak szyjki macicy w raporcie z 2007 r. *Szczepionka* 2007; 25: C1-C230.

[PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA](#)

[Google Scholar](#)

8.Couto E, Saeterdal I, Juvet LK, Klemp M. HPV wychwytyjące szczepienie młodych kobiet: przegląd systematyczny i metaanaliza. *BMC Zdrowia Publicznego* 2014; 14: 867–867.

[PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

PDF

Pomoc

9.Di Mario S, Basevi V, Lopalco PL, Balduzzi S, D'Amico R, Magrini N. Czy te dwie szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego są naprawdę podobne? Systematyczny przegląd dostępnych dowodów: skuteczność dwóch szczepionek przeciwko HPV. *J Immunol Res* 2015; 2015: 435141–435141.

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)



Prywatność

10.Haug CJ. Szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego – powody do ostrożności. *N Engl J Med* 2008; 359: 861–862.

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Scholar](#)

---

11.Tomljenovic L, Spinosa JP, Shaw CA. Szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) jako opcja zapobiegania nowotworom szyjki macicy: (jak) skuteczne i bezpieczne? *Curr Pharm Des* 2013; 19: 1466-1487.

[+ SHOW REFERENCES](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Scholar](#)

---

12.Ostor AG. Historia naturalna śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy: przegląd krytyczny. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-192.

[+ SHOW REFERENCES](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Scholar](#)

---

13.IARC. *Monografie IARC dotyczące oceny zagrożeń rakotwórczych dla ludzi. Tom 90. Wirusy brodawczaka ludzkiego*, Lyon: IARC, 2007.

[+ SHOW REFERENCES](#)

PDF

Pomoc



Prywatność



14.Carreon JD, Sherman ME, Guillen D, Solomon D, Herrero R, Jeronimo J i in. CIN2 jest znacznie mniej powtarzalną i mniej wiarygodną diagnozą niż CIN3: wynika z histologicznego przeglądu populacyjnych próbek szyjki macicy. *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26: 441–446.

PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Scholar](#)

---

15.Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. Epidemia raka szyjki macicy, której zapobiegały badania przesiewowe w Wielkiej Brytanii. *Lancet* 2004; 364: 249–256.

+ SHOW REFERENCES

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Scholar](#)

PDF

Pomoc

16.EMA. *Gardasil: EPAR – dyskusja naukowa* . Patrz

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000703/WC500021140.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000703/WC500021140.pdf) (2006, ostatnie sprawdzenie 28 października

2017 r.).

PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA

[Google Scholar](#)



17.Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, de Andrade RP, Ault KA i in. Ostateczna skuteczność, immunogenność i analizy bezpieczeństwa dziewięciowalentnej szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego u kobiet w wieku 16–26 lat: randomizowana, podwójnie ślepa próba. *Lancet* 2017; 390(10108): 2143-2159.

[PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

18.Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Szczepienia profilaktyczne przeciwko wirusom brodawczaka ludzkiego w celu zapobiegania rakowi szyjki macicy i jego prekursorom. *System bazy danych Cochrane Rev* 2018; 5: CD009069–CD009069.

[+ SHOW REFERENCES](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

19.Jorgensen L, Gotzsche PC, Jefferson T. Przegląd szczepionek Cochrane HPV był niekompletny i zignorował ważne dowody stroniczości. *BMJ Evid Based Med* 2018; 23: 165–168.

[PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

20.Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A i in. Skuteczność szczepionki z biwalentnymi cząsteczkami wirusopodobnymi L1 w zapobieganiu zakażeniu wirusem brodawczaka ludzkiego typu 16 i 18 u młodych kobiet: randomizowana, kontrolowana próba. *Lancet* 2004; 364: 1757-1765.

[+ SHOW REFERENCES](#)

PDF

Pomoc



Prywatność

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Scholar](#)

---

21. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Mościcki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM i in. Trwała skuteczność do 4,5 roku dwuwartościowej szczepionki z cząstkami przypominającymi wirusa L1 przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego typu 16 i 18: obserwacja z randomizowanego badania kontrolnego. *Lancet* 2006; 367: 1247-1255.

[PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Scholar](#)

---

22. Romanowski B, de Borba PC, Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, et al. Trwała skuteczność i immunogenność szczepionki z adiuwantem przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV)-16/18 AS04: analiza randomizowanego badania kontrolowanego placebo trwającego do 6,4 lat. *Lancet* 2009; 374: 1975–1985.

[+ SHOW REFERENCES](#)

PDF

Pomoc

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Scholar](#)



23.De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, Naud P, De Borba P, Zahaf T i in. Trwała skuteczność i immunogenność szczepionki z adiuwantem HPV-16/18 AS04 do 7,3 roku u młodych dorosłych kobiet. *Szczepionka* 2010; 28: 6247–6255.

[PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

24.Roteli-Martins CM, Naud P, De Borba P, Teixeira JC, De Carvalho NS, Zahaf T i in. Trwała immunogenność i skuteczność szczepionki z adiuwantem HPV-16/18 AS04: do 8,4 lat obserwacji. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8: 390–397.

[PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

25.Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, de Borba PC, Sanchez N i in. Trwała skuteczność, immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki z adiuwantem HPV-16/18 AS04: końcowa analiza długoterminowego badania kontrolnego do 9,4 lat po szczepieniu. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 2147–2162.

[+ SHOW REFERENCES](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Scholar](#)

PDF

Pomoc



Prywatność

26.Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. Skuteczność szczepionki z adiuwantem wirusa brodawczaka ludzkiego 16/18 AS04 u japońskich kobiet w wieku od 20 do 25 lat: tymczasowa analiza fazy 2, randomizowanej, kontrolowanej próby z podwójnie ślełą próbą. *Int J Gynecol Rak* 2010; 20: 404–410.

[+ SHOW REFERENCES](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

27.Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. Skuteczność szczepionki z adiuwantem wirusa brodawczaka ludzkiego typu 16/18 AS04 u japońskich kobiet w wieku od 20 do 25 lat: końcowa analiza fazy 2 z podwójnie ślełą próbą z randomizacją. *Int J Gynecol Rak* 2010; 20: 847–855.

[+ SHOW REFERENCES](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

28.Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM i in. Skuteczność profilaktycznej adiuwantowanej dwuwartościowej szczepionki przypominającej wirus L1 przeciwko zakażeniu wirusem brodawczaka ludzkiego typu 16 i 18 u młodych kobiet: tymczasowa analiza podwójnie ślepej, randomizowanej kontrolowanej próby III fazy. *Lancet* 2007; 369: 2161–2170.

[+ SHOW REFERENCES](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Scholar](#)

PDF

Pomoc



Prywatność

29.Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D i in. Skuteczność szczepionki z adiuwantem wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV)-16/18 AS04 przeciwko zakażeniom szyjki macicy i stanom przedrakowym wywołanym przez onkogenne typy HPV (PATRICIA): końcowa analiza podwójnie ślepego, randomizowanego badania młodych kobiet. *Lancet* 2009; 374: 301–314.

[+ SHOW REFERENCES](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Scholar](#)

30.Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsague X i in. Ogólna skuteczność szczepionki z adiuwantem HPV-16/18 AS04 przeciwko śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy stopnia 3. lub wyższego: analiza 4-letniego zakończenia badania randomizowanego, podwójnie ślepego badania PATRICIA. *Lancet Oncol* 2012; 13: 89–99.

[+ SHOW REFERENCES](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Scholar](#)

PDF

Pomoc

31.Wheeler CM, Castellsague X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P i in. Skuteczność ochrony krzyżowej szczepionki z adiuwantem HPV-16/18 AS04 przeciwko zakażeniom szyjki macicy i stanom przedrakowym wywołanym przez onkogenne typy HPV niebędące szczepionkami: 4-letnia analiza końcowa badania randomizowanego, podwójnie ślepego badania PATRICIA. *Lancet Oncol* 2012; 13: 100–110.

[+ SHOW REFERENCES](#)

[odsyłacz](#)



Prywatność

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

---

32.Palmroth J, Merikukka M, Paavonen J, Apter D, Eriksson T, Natunen K, et al. Występowanie szczepionkowych i nieszczepionkowych typów wirusa brodawczaka ludzkiego u dorastających fińskich kobiet 4 lata po szczepieniu. *Int J Rak* 2012; 131: 2832-2838.

[PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

---

33.Szarewski A, Poppe WAJ, Skinner SR, Wheeler CM, Paavonen J, Naud P i in. Skuteczność szczepionki z adiuwantem przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV)-16/18 AS04 u kobiet w wieku 15–25 lat z serologicznymi dowodami wcześniejszej ekspozycji na HPV-16/18 i bez takich dowodów. *Int J Rak* 2012; 131: 106–116.

[+ SHOW REFERENCES](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

PDF

Pomoc

---

34.Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, Castellsague X, Garland SM, Skinner SR i in. Skuteczność adiuwantowanej szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego 16 i 18 (HPV-16/18) AS04 przeciwko zakażeniom szyjki macicy i stanom przedrakowym u młodych kobiet: ostateczna analiza oparta na zdarzeniach w randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu PATRICIA. *Szczepionka Clin Immunol* 2015; 22: 361–373.

[PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)



Prywatność

35.Struyf F, Colau B, Wheeler CM, Naud P, Garland S, Quint W i in. Analiza post hoc randomizowanego badania PATRICIA dotyczącego skuteczności szczepionki z adiuwantem przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego typu 16 (HPV-16)/HPV-18 AS04 przeciwko incydentalnemu i trwałemu zakażeniu nieszczepionkowymi onkogennymi typami HPV przy użyciu alternatywnego multipleksowego specyficznego dla typu testu PCR dla HPV DNA. *Szczepionka Clin Immunol* 2015; 22: 235–244.

[PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

36.Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Gonzalez P, Kreimer AR i in. Zapobieganie uporczywemu zakażeniu wirusem brodawczaka ludzkiego za pomocą szczepionki HPV16/18: społecznościowe randomizowane badanie kliniczne w Guanacaste w Kostaryce. *Odkrycie Raka* 2011; 1: 408–419.

[+ SHOW REFERENCES](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

37.Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M i in. Dowodowa ocena skuteczności mniej niż trzech dawek dwuwalentnej szczepionki HPV16/18. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1444-1451.

[PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

PDF

Pomoc





38.Rodriguez AC, Solomon D, Herrero R, Hildesheim A, Gonzalez P, Wacholder S i in. Wpływ szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego na badania cytologiczne szyjki macicy, kolposkopię i leczenie. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 752–760.

[+ SHOW REFERENCES](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

39.Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, Struyf F, Dubin G, Herrero R i in. Skuteczność szczepionki HPV-16/18: ostateczna zgodnie z protokołem wynika z zaślepionej fazy randomizowanego badania szczepionki HPV-16/18 w Kostaryce. *Szczepionka* 2014; 32: 5087–5097.

[+ SHOW REFERENCES](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

40.Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR, Wacholder S, Schussler J, Rodriguez AC, et al. Wpływ szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) 16 i 18 na częstość występowania zakażeń i częstość występowania zmian szyjki macicy po leczeniu wycięciem. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 212.e1–15.

[PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

41.Beachler DC, Kreimer AR, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC i in. Skuteczność wielomiejscowej szczepionki HPV16/18 przeciwko zakażeniom HPV szyjki macicy, odbytu i jamy ustnej. /



PDF

Pomoc

Prywatność

[PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

42. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, Garland SM, Lazcano-Ponce E, Salmeron J i in. Skuteczność, bezpieczeństwo i immunogenność szczepionki z adiuwantem przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego 16/18 AS04 u kobiet w wieku powyżej 25 lat: 4-letnia okresowa obserwacja fazy 3, podwójnie ślepej próby, randomizowanego, kontrolowanego badania VIVIANE. *Lancet* 2014; 384: 2213–2227.

[+ SHOW REFERENCES](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

43. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, Garland SM, Chatterjee A, Lazcano-Ponce E i in. Skuteczność, bezpieczeństwo i immunogenność szczepionki z adiuwantem przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego 16/18 AS04 u kobiet w wieku powyżej 25 lat: 7-letnia obserwacja fazy 3, podwójnie ślepej próby, randomizowanego, kontrolowanego badania VIVIANE. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 1154-1168.

[+ SHOW REFERENCES](#)

PDF

Pomoc

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

44. Zhu FC, Chen W, Hu YM, Hong Y, Li J, Zhang X i in. Skuteczność, immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki z adiuwantem HPV-16/18 AS04 u zdrowych chińskich kobiet w wieku 18–25 lat: wynik

randomizowanego badania kontrolowanego. *Int J Rak* 2014; 135: 2612–2622.

+ SHOW REFERENCES

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

45.Zhu FC, Hu SY, Hong Y, Hu YM, Zhang X, Zhang YJ i in. Skuteczność, immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki z adiuwantem HPV-16/18 AS04 u chińskich kobiet w wieku 18–25 lat: wywołana zdarzeniami analiza randomizowanego, kontrolowanego badania. *Rak Med* 2017; 6: 12–25.

+ SHOW REFERENCES

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

46.Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR i in. Profilaktyczna czterowalentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (typy 6, 11, 16 i 18) L1 u młodych kobiet: randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie skuteczności fazy II. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271–278.

+ SHOW REFERENCES

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Scholar](#)

47.Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE i in. Wysoka trwała skuteczność profilaktycznej czterowalentnej szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego typu

PDF

Pomoc



Prywatność

[+ SHOW REFERENCES](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Scholar](#)

---

48.Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S i in. Czterowalentna szczepionka przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego w celu zapobiegania chorobom anogenitalnym. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928–1943.

[+ SHOW REFERENCES](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Scholar](#)

---

49.Grupa Studyjna Future II. Skuteczność profilaktyczna czterowalentnej szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) u kobiet z wirusologicznymi dowodami zakażenia HPV. *J Ir Dis* 2007; 196: 1438-1446.

PDF

Pomoc

[+ SHOW REFERENCES](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

---

50.Munoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K i in. Bezpieczeństwo i immunogenność i skuteczność czterowalentnej rekombinowanej szczepionki przeciwko

brodawczaka ludzkiego (typy 6, 11, 16, 18) u kobiet w wieku 24–45 lat: randomizowana, podwójnie ślepa próba. *Lancet* 2009; 373: 1949–1957.

[+ SHOW REFERENCES](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Scholar](#)

51.Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K i in. Bezpieczeństwo na koniec badania, immunogenność i skuteczność czterowalentnej rekombinowanej szczepionki HPV (typy 6, 11, 16, 18) u dorosłych kobiet w wieku 24–45 lat. *Br J Rak* 2011; 105: 28–37.

[+ SHOW REFERENCES](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

52.Yoshikawa H, Ebihara K, Tanaka Y, Noda K. Skuteczność czterowalentnej szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (typy 6, 11, 16 i 18) (GARDASIL) u japońskich kobiet w wieku 18–26 lat. *nauka o raku* 2013; 104: 465–472.

[+ SHOW REFERENCES](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

53.Wei L, Xie X, Liu J, Zhao Y, Chen W, Zhao C i in. Skuteczność czterowalentnej szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego przeciwko przetrwałej infekcji i chorobom narządów płciowych chińskich kobiet: randomizowana, kontrolowana placebo próba z 78-miesięczną obserwacją. *Chin J Cancer* 2013; 42: 100–106.

PDF

Pomoc



Prywatność

+ SHOW REFERENCES

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

54.Yudkin JS, Lipska KJ, Montori VM. Bałwochwalstwo zastępcy. *BMJ* 2011; 343: d7995 – d7995.

PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

55.Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cardenas J, Hernandez i in. Przebieg kliniczny nieleczonej śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy stopnia 2 pod aktywnym nadzorem: przegląd systematyczny i metaanaliza. *BMJ* 2018; 360: k499-k499.

PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

PDF

Pomoc

56.Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM i in. Wpływ szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV)-6/11/16/18 na wszystkie choroby narządów płciowych związane z HPV u młodych kobiet. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 325–339.

+ SHOW REFERENCES

[odsyłacz](#)



[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

---

57.Pagliusi SR, Aguado MT. Skuteczność i inne kamienie milowe we wprowadzeniu szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego. *Szczepionka* 2004; 23: 569–578.

[PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Scholar](#)

---

58.Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R i in. Rozkład typów wirusa brodawczaka ludzkiego w inwazyjnym raku szyjki macicy i zmianach szyjki macicy o wysokim stopniu złośliwości: aktualizacja metaanalizy. *Int J Rak* 2007; 121: 621–632.

[PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Scholar](#)

---

59.Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Długoterminowe bezwzględne ryzyko śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy stopnia 3 lub gorszego po zakażeniu wirusem brodawczaka ludzkiego: rola

PDF

Pomoc



Prywatność

trwałości. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1478-1488.

PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

---

60. Harper DM, DeMars LR. Szczepionki HPV – przegląd pierwszej dekady. *Gynecol Oncol* 2017; 146: 196–204.

+ SHOW REFERENCES

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

---

61. Grupa Studyjna Future II. Czterowalentna szczepionka przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego w celu zapobiegania poważnym zmianom szyjki macicy. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-1927.

+ SHOW REFERENCES

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Scholar](#)

---

62. Sow PS, Watson-Jones D, Kiviat N, Chagalucha J, Mbaye KD, Brown J i in. Bezpieczeństwo i immunogenność szczepionki z adiuwantem wirusa brodawczaka ludzkiego-16/18 AS04: randomizowane badanie z udziałem 10–25-letnich seronegatywnych afrykańskich dziewcząt i młodych kobiet w wieku 10–25 lat. *J Infect Dis* 2013; 207: 1753-1763.

PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA

PDF

Pomoc



Prywatność



[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

---

63. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM i in. Wpływ czterowalentnej szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV; typy 6, 11, 16 i 18) L1 na infekcje i choroby spowodowane onkogennymi typami HPV nieszczepionkowymi u kobiet w wieku 16–26 lat, które nie były zakażone HPV. *J Infect Dis* 2009; 199: 926–935.

[PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Scholar](#)

---

64. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Wymiana serotypu w chorobie po szczepieniu przeciwko pneumokokom. *Lancet* 2011; 378: 1962–1973.

[PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA](#)

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Scholar](#)

---

65. Zdrowia Publicznego w Anglii. *Badania przesiewowe szyjki macicy: Przegląd programu*. Zobacz <https://www.gov.uk/guidance/cervical-screening-programme-overview> (2015, ostatnie sprawdzenie 28 października 2017 r.).

[PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA](#)

PDF

Pomoc



Prywatność

[Google Scholar](#)

---

66.Wymuś USPST. *US Preventive Services Task Force Badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy . Zarchiwizowane ostateczne zalecenie .* Patrz

[https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/Recommendation](https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/cervical-cancer-screening#consider)

[StatementFinal/cervical-cancer-screening#consider](https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/cervical-cancer-screening#consider) (2013, ostatnie sprawdzenie: 26 maja 2019).

PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA

[Google Scholar](#)

---

67.Eklund C, Forslund O, Wallin KL, Zhou T, Dillner J. Sieć WHOHPL. Globalne badanie biegłości w genotypowaniu wirusa brodawczaka ludzkiego w wakcynologii z 2010 r. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 2289-2298.

+ SHOW REFERENCES

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

---

68.Dillner J. Serologiczna odpowiedź na wirusy brodawczaka. *Semin Cancer Biol* 1999; 9: 423–430.

PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Scholar](#)

---

69.Pollock KG, Kavanagh K, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H i in. Redukcja nieprawidłowości szyjki macicy niskiego i wysokiego stopnia związanych z wysokim przyjęciem dwuwalentnej szczepionki

PDF

Pomoc



Prywatność

przeciw HPV w Szkocji. *Br J Rak* 2014; 111: 1824-1830.

PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

---

70. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K i in. Częstość występowania choroby szyjki macicy w wieku 20 lat po szczepieniu biwalentną szczepionką HPV w wieku 12–13 lat w Szkocji: retrospektywne badanie populacyjne. *BMJ* 2019; 365: l1161 – l1161.

PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

---

71. Neville FG, McEachran J, Aleman-Diaz A, Whitehead R, Cosma A, Currie D i in. Trendy w zachowaniach seksualnych 15-latków w Szkocji: 2002–14. *Eur J Zdrowie Publiczne* 2017; 27: 835–839.

PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

---

72. Statystyka krajowa. Statystyki szkockiego programu badań przesiewowych szyjki macicy 2017/18. Patrz <https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer/Publications/2018-09-04/2018-09-04-Cervical-Screening-Report.pdf> (2018, ostatnie sprawdzenie: 22 kwietnia 2019).

PDF

Pomoc



Prywatność

PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA

[Google Scholar](#)

73. Wykazano, że programy szczepień Wilyman J. HPV nie są opłacalne w krajach z kompleksowymi badaniami cytologicznymi i zabiegami chirurgicznymi. *Infect Agent Rak* 2013; 8: 21–21.

PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA

[odsyłacz](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

74. Zdrowia Publicznego w Anglii. *Badania przesiewowe szyjki macicy: Przewodnik wdrażania podstawowych badań przesiewowych HPV*. Zobacz

<https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-primary-hpv-screening-implementation/cervical-screening-implementation-guide-for-primary-hpv-screening> (2019, ostatnie sprawdzenie: 29 marca 2019 r.).

PRZEJDŹ DO ODNIESIENIA

[Google Scholar](#)

## Materiał uzupełniający

Dziennik Królewskiego Towarzystwa Medycznego

### Dodatkowe pliki materiałów

Poniższe materiały dodatkowe są wizualizowane i dostępne do pobrania za pośrednictwem serwisu Figshare w polu wyświetlania poniżej. Jeśli jest więcej niż jeden element, możesz przewinąć każdą kartę, aby zobaczyć każdy element oddzielnie.

Należy pamiętać, że wszystkie materiały dodatkowe są objęte tą samą licencją, co artykuł, z którym są tutaj powiązane

- [Materiał uzupełniający](#)

PDF

Pomoc



Prywatność

### Supplement 1. UK and US government information on HPV vaccination

Source	Comment
NHS website, UK (1)	<p>'It helps protect them against cervical cancer, which is the most common cancer in women under 35 in the UK. The HPV vaccine is effective at stopping girls getting the types of HPV that cause most cervical cancers, and some other anal and genital cancers and cancers of the head and neck.'</p> <p>'Gardasil protects against 4 types of HPV: 6, 11, 16 and 18. Between them, types 16 and 18 are the cause of most cervical cancers in the UK (more than 70%)'. 'Studies have already shown that the vaccine protects against HPV infection for at least 10 years, although experts expect protection to last for much longer.'</p>
Public Health England HPV vaccination guide(2)	'Girls who have the vaccine will significantly reduce their chance of getting cervical cancer.'
CDC, 6 reasons to get HPV vaccine for your child(3)	'HPV vaccination is cancer prevention. HPV causes over 33,700 cases of cancer in men and women every year in the U.S. HPV vaccination can prevent over 90% (31,200) of these cancers from ever developing by preventing the infections that cause those cancers.'

#### References

1. NHS. HPV vaccine - NHS: Department of Health; 2019 [Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/hpv-human-papillomavirus-vaccine/>].
2. Public Health England. HPV vaccination guide. 2017.



udział fig

Plik (jrs899308\_supplemental\_material.pdf)

POBIERAĆ

945,74 KB



Udział

Pobierać

PDF

Pomoc

### Powiązana zawartość

#### Podobne artykuły:



Ograniczony dostęp

[Szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego](#)

Pokaż szczegóły



Prywatność



Darmowy dostęp

[Odpowiedź autora: Szczepienia przeciwko HPV w Indiach](#)

Pokaż szczegóły ▾



Darmowy dostęp

[Szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego: wpływ i zalecenia na całym świecie](#)

Pokaż szczegóły ▾

[Zobacz więcej](#)

Szałwia poleca:

**Wiedza SAGE**

Wejście

[Szczepionka HPV](#)

Pokaż szczegóły ▾

**Wiedza SAGE**

Rozdział książki

[Szczepionka HPV: czy powinna być obowiązkowa dla uczennic?](#)

Pokaż szczegóły ▾

**Wiedza SAGE**

Wejście

[Szczepienia na raka szyjki macicy](#)

Pokaż szczegóły ▾

[Zobacz więcej](#)

PDF

Pomoc

Również od Sage'a

Biblioteka CQ

Sage Data



Prywatność

Podnosząca debata

Odkrywanie wglądu

Sage Business Cases

Kształtowanie przyszłości

Sage Campus

Uwolnij potencjał

Sage Knowledge

Multimedialne zasoby edukacyjne

Metody badawcze Sage

Badania nad doładowaniem

Wiedza o strumieniowaniu wideo Sage

Technologia

usług cyfrowych Sage Library

PDF

Pomoc



Prywatność