

За профилактичните Ваксини срещу рак на маточната шийка и тяхното приложение в България

Н. Гачева*

БАПКНИ „БулНозо“

Key words:

cervical cancer, prophylactic vaccines, immunization, awareness

Ключови думи:

цервикален карцином, профилактични Ваксини, имунизация, информираност

PROPHYLACTIC VACCINES AGAINST CERVICAL CANCER AND THEIR IMPLEMENTATION IN BULGARIA

N. Gatcheva*

Bulgarian Association for Prevention and Infection Control “BulNoso”

Summary: In sexually active women in the European Region, cervical cancer is the second most frequent form of cancer, after breast carcinoma. In Bulgaria, an upward trend of morbidity and mortality of this disease has been established in the recent years. Development and implementation of prophylactic HPV vaccines is one of the latest major achievements of medical science aimed at the control of cervical cancer. This publication is based on European and National guidance for introduction of HPV vaccination in immunization practice and summarizes the published data on major characteristics for the two licensed in Bulgaria HPV vaccines – Cervarix (GSK) and Silgard/Gardasil (MSD). Since a National Programme for primary prevention of cervical cancer has been recently developed we present here the data on efficacy, immunogenicity and safety of these vaccines in order to raise the physicians' and patients' awareness, and to support their motivation in achievement of high immunization coverage with prophylactic vaccines against cervical cancer among Bulgarian young adolescent girls.

*E-mail: nina.gacheva@gmail.com

Значимост на проблема.

Профилактичните ваксини срещу **папилома-вирусите – причинители на рак на маточната шийка** (РМШ) са най-новото постижение на съвременната медицина в контрола на раковите заболявания чрез средствата на имунопрофилактиката [1-4,10,11]. С приложението на тези ваксини се цели предпазване на младите момичета и жените от развитие на персистираща инфекция (над 6-12 месеца) с онкогенни типове на човешките папиломавируси (HPV), която се явява задължителен, етиологичен фактор за развитие на РМШ. Общо 15 са **високо-рисковите, онкогенни типове HPV** [2,4], като най-голям дял имат HPV 16 и 18 (74-77%), следвани от HPV 45, 31 и 33; с тези 5 типа HPV са свързани над 80% от случаите на РМШ. **В България те са отговорни за 97% от предраковите и ракови цервикални лезии**, резултат, който е от голямо значение при избора на ваксина и дава основание да се прогнозира висок ефект от бъдещата ваксинапрофилактика на РМШ в страната [5].

Високата честота и неблагоприятната прогноза на РМШ определят неговото значение като тежък проблем на съвременното обществено здравеопазване. В Европейския регион **РМШ е втората по честота форма на раково заболяване при жените на 15-44 год., след рака на гърдата**. Най-голяма е тежестта на проблема в Източна Европа, където средната смъртност от РМШ е над два пъти по-висока, отколкото в останалите части на региона, в които от години успешно се провежда организиран гинекологичен скрининг на популационен принцип. **У нас честотата на заболяването показва трайна възходяща тенденция** – броят на новите случаи през последните години е от порядъка на 1100-1200 годишно, а на смъртните случаи – между 300 и 400. Това означава, че всеки ден в България се диагностицират не по-малко от три нови случая на заболяването и умира по една жена от РМШ [5].

Риск от HPV-инфекция и РМШ

Гениталната HPV инфекция се приема за най-честата полово-предавана вирусна инфекция [2,4]. На практика, **почти всяка жена прекарва една или повече HPV инфекции, обикновено,**

скоро след началото на половия живот, като рискът нараства при по-голям брой партньори, общо и за конкретния период. Освен ефективното предаване, за широкото разпространение допринасят и особености на имунитета при HPV инфекциите, които протичат до голяма степен „скрито“ от имунната система на макроорганизма (само при 50-60% се установяват серумни антитела), тъй като имат локален характер – остават ограничени на ниво кожен и лигавичен епител. Иmunният отговор при естествената инфекция е типово специфичен, но не винаги има протективен характер, т.е. инфекцията с HPV не е последвана от изграждане на стабилен имунитет и **жената не е предпазена от повторно заразяване със същия или други типове HPV**.

По-голяма част от цервикалните HPV инфекции са преходни, без цитологични промени и клинична симптоматика. В около 20% от случаите, обаче, инфекцията не завършва със спонтанно оздравяване, а персистира и напредва, бавно и стъпаловидно от ниско- и високо-степенни предракови изменения към инвазивен карцином. **При нелекувани жени периодът между инфектирането и развитието на РМШ се измерва в десетилетия, обикновено 20-30 години [2,4]**. Тъй като, честотата на HPV инфекциите е най-висока във възрастовата група 16-20 год., най-засегнати от РМШ са жените над 40 години.

Сравнителни данни за HPV ваксините.

В България са разрешени за приложение и двете профилактични HPV ваксини: **Cervarix (GSK)** и **Silgard/Gardasil (MSD)**. Те са субединични ваксини, получени с рекомбинантна технология – съставени са само от вирусния протеин L1 на HPV под формата на вирусоподобни частици и **не съдържат вирусен генетичен материал, следователно не са инфекциозни** [10,11]. Прилагат се *in vivo* тридозова схема, подобна на тази при хепатит В имунизацията: 0,1,6 месеца (Cervarix) и 0,2,6 месеца (Silgard/Gardasil). Главната прицелна точка на ваксините са двата най-чести онкогенни типове HPV16 и HPV18: Cervarix е двувалентна ваксина, а Silgard е четиривалентна ваксина, тъй като включва още два

антигена – протеин L1 на ниско-рисковите типове HPV6 и HPV11, причиняващи доброкачествени или нискостепенни лезии на цервикалния епител и аногенитални брадавици. **Съществената разлика в състава на ваксините се отнася за вида на използвания адювант** [3,10,11] – стандартен алуминий-съдържащ адювант е използван във ваксината на Merck (Silgard), докато адювантната система 04 (AS04) в състава на Cervarix представлява фирмена иновация на GlaxoSmithKline с доказан мощен потенциращ ефект, водещ до по-силно изразен и траен имунен отговор.

От особена важност на този етап на въвеждане на HPV ваксините в широката практика, е **доброто познаване на техните основни характеристики: ефикасност, имуногенност и безопасност** [8]. Според регистрационните данни, описани в Кратката характеристика на продукта [10, 11] и двете ваксини притежават над 90 % ефикасност по отношение превенцията на предракови лезии и цервикален рак, причинно свързани с ваксиналните типове HPV16 и HPV18. Същевременно, неотдавна публикуваните заключителни анализи на резултатите от контролирани проучвания (вкл. от директни сравнителни изследвания) [3, 6, 7, 13] показват определени различия между ваксините по отношение на няколко важни показателя и по този начин **характеризират предимствата на двувалентната ваксина при осигуряване на ефикасна защита срещу всякакви предракови промени и РМШ** [7] при основната целева група – момичетата преди започване на полов живот:

- **Имунизацията с Cervarix (GSK)** на момичета и жени без данни за предхождаща онкогенна HPV инфекция (т.е. групата, която е представителна за момичетата преди началото на сексуалната активност) **осигурява 93,2 % ефикасност срещу *Ca in situ* (CIN 3+) и 64,9 % защита срещу умерена по степен дисплазия (CIN 2+), независимо от причинителя** [6,13]; за сравнение, нивото на протекция срещу CIN 2/3 при аналогична група ваксинирани със **Silgard/Gardasil (MSD)** е **значително по-ниско – 42, 7 %**. Съществените

различия между двете ваксини по отношение на защитния ефект срещу цервикални предракови и ракови промени се отразяват и върху тяхната способност да предотвратяват всякакви бъдещи локални процедури с терапевтична цел: **Cervarix (GSK) осигурява 70,2 % редукция на всички дефинитивни терапевтични процедури на маточната шийка, а за Silgard/Gardasil (MSD) този показател е 41,9 %** [1,10,11];

- Друг **важен показател за оценка** на профилактичните HPV ваксини **представлява кръстосаната протективна ефикасност**, т.е. наличието на профилактичен ефект спрямо РМШ и пре-канцерози, причинени от неваксиналните онкогенни HPV. Чрез този показател, може да се сравни очакваната широта на ваксиналната защита срещу РМШ [6,13]. За **Cervarix (GSK) защитният ефект срещу 12-те останали онкогенни типове (без HPV16 и HPV18) е 56,2 %** [10] по отношение на умерена по степен дисплазия и **91,4 % за *Ca in situ***. При **Silgard/Gardasil (MSD)** [11] **аналогичният показател за кръстосана защита** спрямо умерени и високостепенни предракови изменения, причинени от 10 неваксинални онкогенни HPV **е 23,0 %** [6,13];
- Различия между ваксините се установяват не само по отношение на обхвата на защитата, но и в основните характеристики на постваксиналния имунен отговор – сила и продължителност. В директно сравнително проучване на имуногенността на двете ваксини при жени на 18-45 год. [3]. **Cervarix (GSK)** показва **неколкократно по-високи титри на анти – HPV16 (3,7 пъти) и анти – HPV18 (7,3 пъти) антителата в сравнение със Silgard/Gardasil (MSD)** във възрастовата подгрупа до 26 год. като разликата се запазва и в останалите сравнявани възрасти. Установеното предимство на **Cervarix (GSK) по отно-**

шение на специфичния В-клетъчен отговор отразява стабилността на изградената в отговор на ваксината имунна памет, като **гаранция за дълготрайна защита**. В подкрепа на този извод са публикуваните само за **Cervarix (GSK)** резултати от клинични проучвания, които **потвърждават трайността на поствакциналния имунен отговор в продължение на над 9 години**, като наблюденията продължават.

Данните от целенасочени клинични проучвания показват, че **и двете профилактични HPV ваксини се характеризират с добра поносимост и безвредност**, като най-честите странични реакции, описани в Кратката характеристика на продукта [10, 11] са предимно локални (в мястото на инжектиране) и бързопреходни. Постмаркетинговите наблюдения върху приложените вече милиони дози ваксини в страните от Северна Америка и Европа, въвели планова имунизация, също **потвърждават добрия профил на безопасност на тези ваксини в кратко- и дългосрочен план**.

Въвеждане на HPV Ваксините в Имунизационния календар.

За успеха на имунизационната програма е важно практикуващите лекари да се съобразяват с няколко принципни постановки, специфични за тази ваксинация [4]:

- **Основната целева група за имунизация са момичетата, преди започване на полов живот** [2, 4, 9] – целта е образуваните поствакцинални антитела да ги предпазят от онкогенна HPV инфекция, като предотвратят навлизането на вируса в клетките на цервикалния епител. Според Имунизационния календар на България ваксинацията се препоръчва за момичета на 12-18 год., с възможност да се прилага при жени до 25 години.
- **HPV ваксините са профилактични ваксини** [10, 11], **те нямат терапевтичен ефект** върху вече настъпила инфекция или заболяване, ето защо при жените в по-горна възраст (сексуално активни) се очаква по-ниска ефикас-

ност на HPV Ваксините; тази възрастова група остава на втори план при въвеждане на имунизацията, но в много страни се предлага т.н. изчерпваща имунизация (catch-up) при младите жени до 25-годишна възраст.

- Преглед широкия спектър онкогенни типове HPV и продължителния рисков период за полово-предавана HPV инфекция, важно изискване към **ваксините е да притежават широкообхватна ефикасност и да осигуряват дълготрайна защита** – запазване на високо ниво на протективните антитела [1,2];
- За постигане на оптимален ефект от приложението на ваксините е необходимо **да се поддържа висок имунизационен обхват** [2, 4];
- **Въвеждането на HPV Ваксините (първичната профилактика на РМШ)** не отменя стандартната практика за предотване от полово-предавани инфекции, както и необходимостта от редовни гинекологични прегледи с цитонамазка (вторичната профилактика на РМШ) при жените в полово активна възраст [2,10, 11].

В заключение, очевидната тежест на заболяването като медицински и социален проблем, както и възможностите за безопасна и високо ефективна защита на следващите поколения момичета и млади жени чрез ваксинация са безспорни предпоставки за въвеждане на Национална програма за първична профилактика на РМШ. Като се има предвид, че ваксините срещу РМШ са препоръчителни, от особена важност е да се осигури тяхното възможно пълно реимбурсиране чрез Националната програма, с цел те да станат достъпни за подлежащите на имунизация момичета. Същевременно, успехът на ваксиналната програма ще зависи от активността на практикуващите лекари, родителите и самите девойки, поради което от първостепенно значение е тяхното компетентно информиране, за да се постигне максимално обхващане на погроставащите с профилактичната имунизация срещу РМШ.

Книгопис

1. Bornstein, J. The HPV vaccine market: Cervarix competes with Gardasil. *Therapy* 2010; **7** (1):71-75.
2. Cervical cancer, human papillomavirus (HPV), and HPV vaccines – Key points for policy- makers and health professionals. WHO 2007.
3. Einstein MH, M Baron, MJ Levin, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Human Vaccines* 2009; **5**(10): 1-15.
4. Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy- makers and health professionals. WHO 2007.
5. Kalvachev Z, P Draganov, A Gancheva, et al. Distribution of high-risk HPV genotypes among Bulgarian women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma. Poster. EUROGIN, 2010.
6. Lehtinen M, J Paavonen, CM Wheeler, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Lancet* 9 Nov 2011 (DOI:10:1016/S1470-2045(11)70286-X8).
7. Naud P, CM Roteli-Martins, N de Carvalho, et al. HPV-16/18 vaccine: sustained immunogenicity and efficacy up to 9.4 years. Abstract, IPV Conference, Berlin Sept 17-22, 2011.
8. Prymula R, I Anca, F Andre et al. Central European Vaccination Advisory Group (CEVAG) guidance statement on recommendations for the introduction of HPV Vaccines. *Eur J Pediatr* 2009; 168:1031-1035.
9. Schiffman M, S. Wacholder. Success of HPV vaccination is now a matter of coverage. *Lancet* 9 Nov, 2011 (DOI:10:1016/S1470-2045(11)70324-2).
10. Summary of Product Characteristics – Cervarix, August, 2011.
11. Summary of Product Characteristics – Silgard, August, 2010.
12. Vicari AS, LG Dilsa, S Deeks, et al. Progress toward implementation of Human Papillomavirus vaccination – the Americas, 2006-2010. *MMWR* 2011 **60**(40):1382-1384.
13. Wheeler C, X Castellsague, SM Garland, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Lancet* 2011 (DOI:10:1016/S1470-2045(11)70287-X).