



[genov.panacea@mail.bg](mailto:genov.panacea@mail.bg)

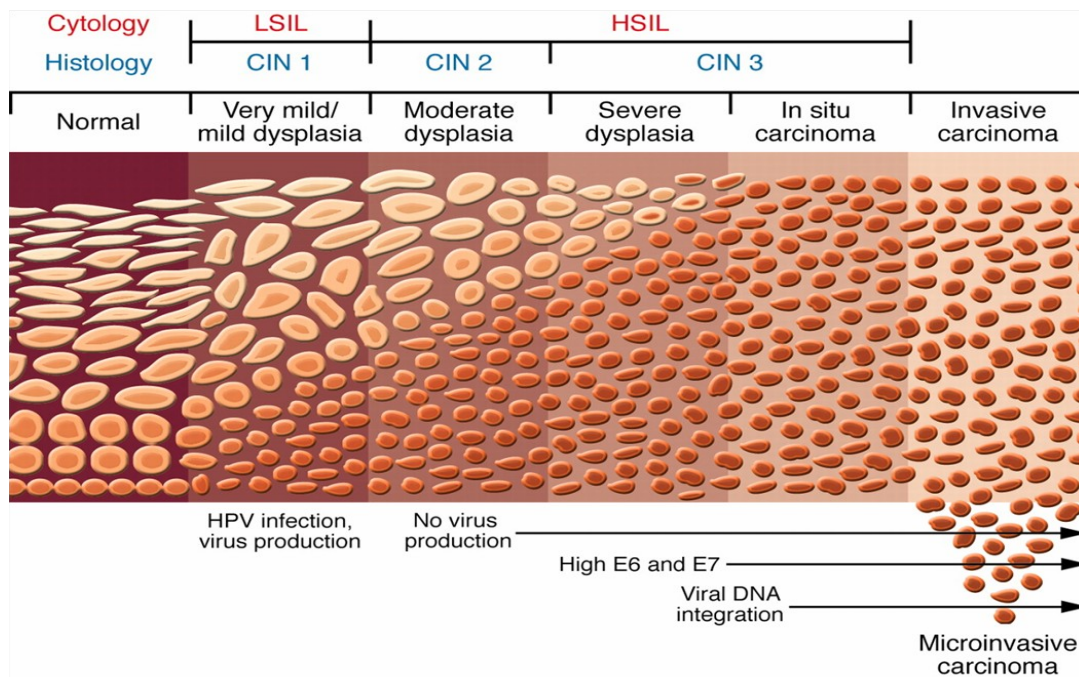
## „РАНИЧКА НА МАТОЧНАТА ШИЙКА”

**– БЕЗОБИДНО СЪСТОЯНИЕ ИЛИ ЖИВОТОЗАСТРАШАВАЩО  
ЗАБОЛЯВАНЕ !?  
ВАКСИНИ СРЕЩУ РАК НА МАТОЧНАТА ШИЙКА – НОВА ЕРА В  
БОРБАТА С РАКА!**

### **Понятия:**

Понятието „**раничка**” на маточната шийка /от латински cervix /цервикс/, от гръцки collum /колум/ - шийка// е популярно название за всички морфологични проблеми на шийката на матката у жените, въпреки че това е лаическо унифициране на разнообразните патологични промени. Обикновено не става въпрос за рана в буквалния смисъл на думата, а за различни структурни промени, които се описват след колпоскопско /микроскопско/ изследване на маточната шийка. Лекарите използват термини като:

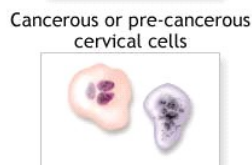
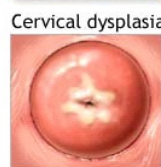
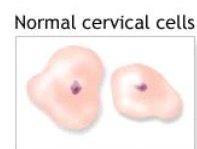
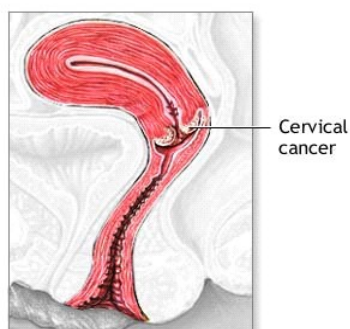
- **истинско и псевдоерозио** /деепителизиран участък или такъв, който прилича на раничка при изследване без колпоскоп /микроскоп/,
- **ектопия** /патологична тъкан на типично място/,
- **дисплазия /dysplasia/** - патологична промяна в структурата на лигавицата и клетките, която се дели на 1, 2, 3 степен или лека, умерена и тежка дисплазия,
- **CIN /cervical intraepithel neoplasia – цервикална интраепителна неоплазия/** – 1, 2, 3, съответно лека, умерена и тежка дисплазия, **карцинома ин ситу /Ca in situ - карцином на място/**. При CIN 1 долната 1/3 от епитела е патологична, при CIN 2 долната половина на епитела е патологична, при CIN 3 долните 2/3 са атипични или целия епител е от патологични клетки, но не е премината базалната мембрана /мембраната, която разделя епителния слой от подлежащите тъкани/, което е Ca in situ. Всъщност CIN 3 включва и Ca in situ.



- **микроинвазивен карцином** /епителен рак, който е навлязъл до 3 мм. под базалната мембрана и заема площ не повече от 1 кв. см., при този случай вече е възможно да има метастази /разсейки/ по лимфен и/или кръвен път.

- **инвазивен карцином на маточната шийка /Ca colli uteri/** - епителен рак, който има три стадия:

- I ст. – карциномът е само в маточната шийка,
- II ст. – карциномът се разпростира извън шийката, като инфилтрира маточното тяло, вагината или тъканите около матката, но не е достигнал до тазовата стена,
- III ст. – карциномът инфилтрира тазовите стени,
- IV ст. – карциномът инфилтрира пикочния махур и/или ректума или има далечни метастази.



### Изследвания:

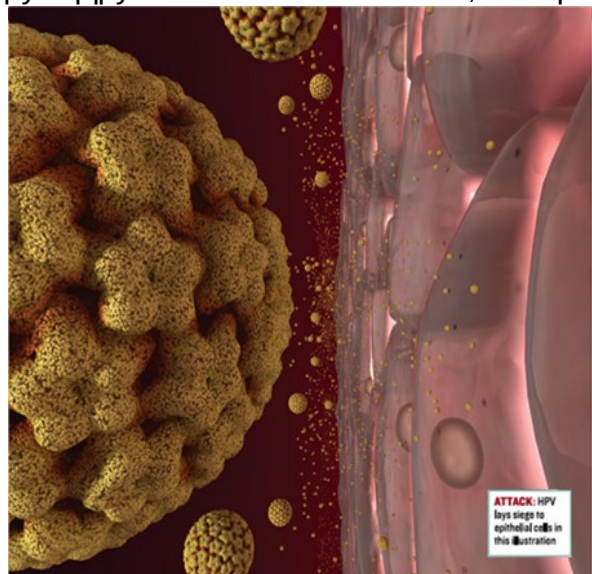
Основен метод за изследване на маточната шийка е **колпоскопията** /оглеждане на шийката и влагалището с микроскоп, обикновено след „оцветяване“ на тъканите с разтвор на оцетна киселина или луголов разтвор/. Съществува специална колпоскопска терминология за описване на разнообразните морфологични промени по маточната шийка, която е доста сложна, но удобна и систематична за гинеколога-колпоскопист.

Друг много важен метод е **цитологичното изследване /онкопрофилактична цитонамазка - PAP smear test/** на цервикса и цервикалния канал – микроскопско изследване на клетките от патолог и определяне на степента на патологични промени в тях. Това е скринингов /пресяващ/ метод, което означава, че при наличие на патологичен резултат от цитологичното изследване трябва да се направят допълнителни изследвания като: **биопсия** и **хистологично /тъканно/ изследване** от съмнителен участък, **изследване за HPV /Human papilloma virus – човешки папиломен вирус/,** **микробиологични изследния** и др. Хистологичното изследване се извършва от лекар-патолог и поставя най-точна диагноза, както за вида, така и за степента на цервикалната лезия. Вече съществуват методи, приложими в клиничната практика за установяване наличието или липсата на високорискови HPV **/Hibrid capture 2 технология/** и **ДНК типизиране на HPV /ДНК генотипиране - PCR/**, като по този начин може да се определи вероятността от развитие на заболяване, риска от карцином на маточната шийка, ефекта от лечението, а така също и да се докаже самоочистване или персистиране на този коварен вирус.

### Факти:

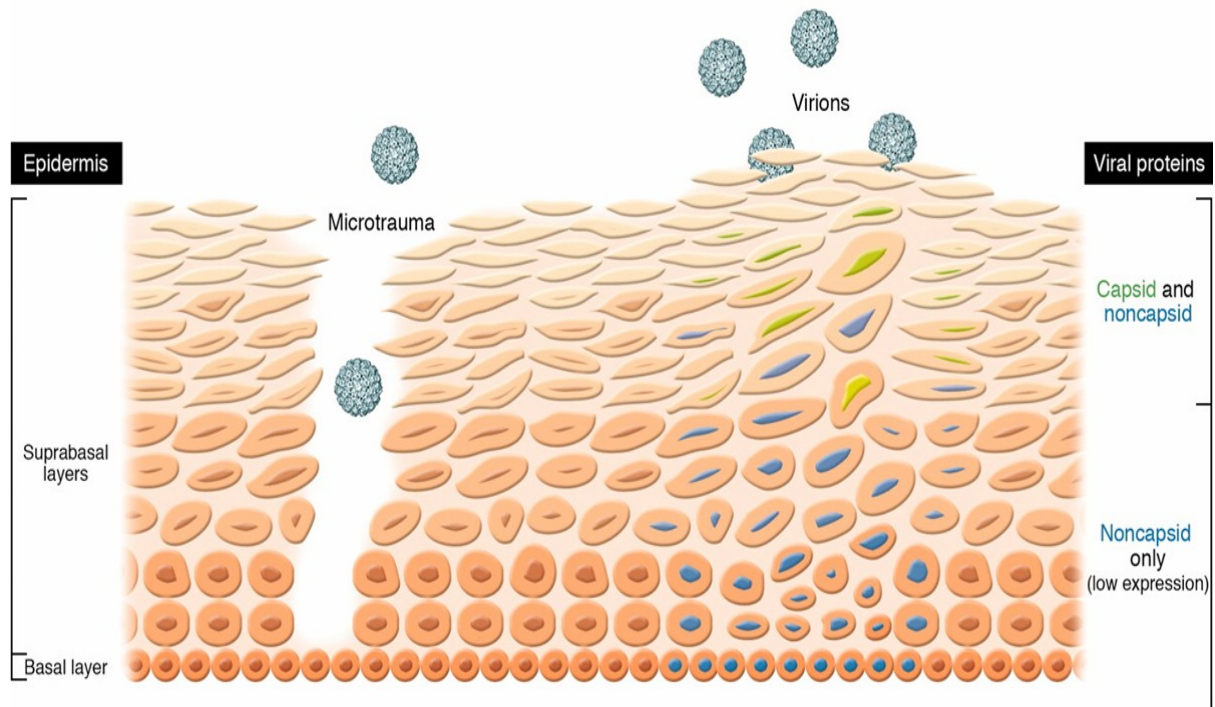
За първи път при рака на маточната шийка е доказана вирусната теория за възникването на рак. Вече е доказано, че ракът на маточната шийка, както и редица други генитални и извън генитални лезии се причиняват от определени типове на HPV /Human papilloma virus – човешки папиломен вирус/. Всеки следващ партньор повишава вероятността от заразяване с някой от типовете HPV с 15%. Счита се, че няма полово активен човек над 50 години, който поне веднъж да не се е заразявал с този вирус. Друга статистика показва, че при повече от 18 партньора в живота човек 100% се е заразявал с HPV поне веднъж. В САЩ приблизително 20 милиона жени са заразени с HPV. В САЩ свързаните с HPV заболявания, включително скрининга, проследяването и лечението струват около 5 милиарда долара годишно.

Човешкият папиломен вирус HPV /Human papilloma virus/ е ДНК вирус, който е много издържлив на външни условия и различни химични и физични въздействия. Заразяването с този коварен вирус става по полов път /вагинален, анален коитус, но е



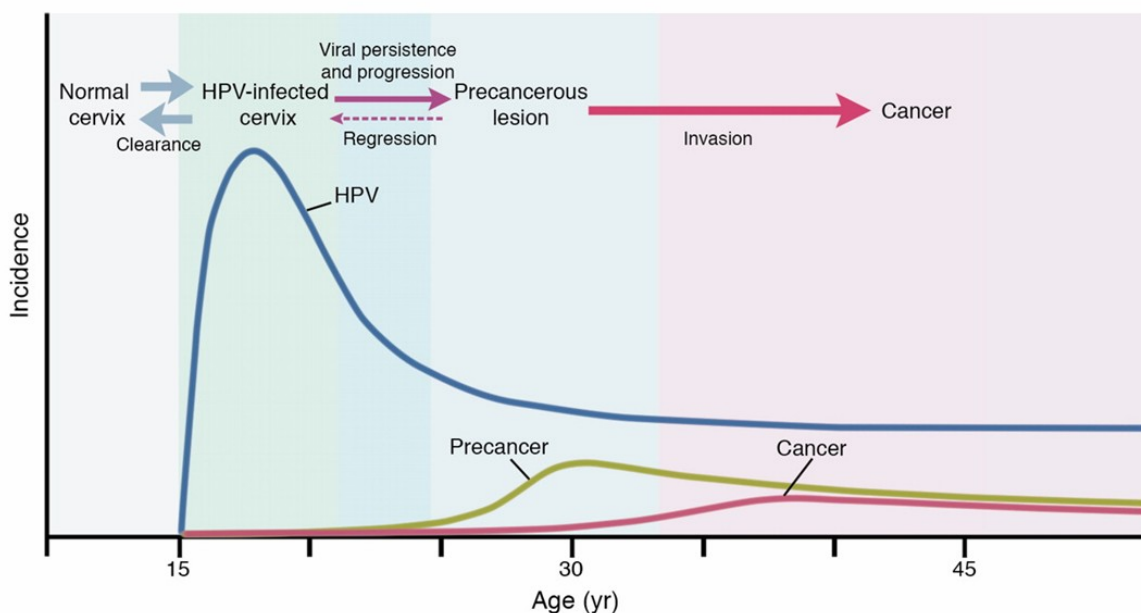
възможно и при орално-генитален и мануално-генитален контакт/ и е почти неминуемо за хора, които имат или са имали полов живот. Той влиза лесно и многократно в тъканите при полов контакт през т. н. микротравма и в повечето случаи /80-98%/ спонтанно се самоочиства след известно време.

## Papillomavirus life cycle



Вируса не навлиза в кръвта, а остава в епителните клетки и затова организмът на човек не развива имунитет след никоя от срещите с него. Инфекцията с този вирус може да бъде безсимптомна и в повечето случаи хората не знаят, че са заразени и че заразяват партньора си. Три седмици след срещата с този вирус /колкото е периода за физиологично излющване на епитела/ заразения партньор вече може да заразява други партньори и да реинфектира своя партньор. Понякога вируса остава в епителните клетки и не самоочиства и тогава говорим за персистираща HPV инфекция. Случаите на персистиране на инфекцията се повишават с възрастта, а вероятността от самоочистване е по-голяма при по-младите. Персистиращата инфекция след различно дълъг период /от 1 до 10-15 години/, по неизяснени напълно причини и механизми /предполага се имунологичен дефицит или дефект/ предизвиква деструктивни промени в клетките и започва процес на израждане на клетките /от CIN 1 до карцином на маточната шийка/. За персистиране на инфекцията се счита, когато вирусът остава в епителната тъкан повече от 6 мес. Рискови фактори за персистиране на HPV инфекцията са: промискуитет /множество полови партньори/, ранен сексуален дебют, тютюнопушене, орални контрацептиви, сексуалното поведение на партньора, възраст, нисък социално-икономически статус, генетична предиспозиция, подтисната имунна система, хранене.

## Temporal relationship between HPV infection and cervical cancer



Различните типове HPV предизвикват различни заболявания: например

тип 1-4 и 7 предизвикват брадавици по ръце и крака, 3 и 10 – по лицето и гърба на дланите, 6, 11, 13, 30, 32, 40 – ларинкса и устата.

Най-честите последствия на 6 и 11-ти тип HPV са кондиломите /полови брадавици/, както и нискостепенните генитални лезии, докато 16 и 18-ти типове HPV и другите високорискови HPV /31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66 / водят до развитие на високостепенни генитални лезии /дисплазия и цервикален карцином/. Персистирането на инфекция с 16-ти, 18-ти, 31 и 45-ти типове HPV повишава вероятността от карцином на маточната шийка с около 40 пъти, а на останалите високо рискови



HPV с около 17 пъти. Повече от 70% от случаите на карцином на маточната шийка са предизвикани от 16 и 18-ти тип HPV, а повече от 90% от кондиломите на външните полови органи и/или влагалището са причинени от 6 и 11-ти типове на човешкия папиломен вирус. HPV 6,11,16, и 18 причиняват 35-50% от случаите с нискостепенни цервикални лезии. Данните показват, че вероятността от рецидив на генитални кондилкоми е около 50-60%. Най-висока онкогенност има HPV 18, следван от 45, 16 и 31 типове. Между 18 и 45 тип и между 16 и 31 тип съществува кръстосана имуногенност, което означава инфекция или ваксиниране с единия тип повишава имунитета и срещу другия тип.

Приблизителна вероятност за обратно развитие на CIN 1 е 57%, на CIN 2 в CIN 1 - 43%, на CIN 3 в CIN 2 - 32%.

Ракът на маточната шийка е второто по честота и смъртност онкологично заболяване в света /след рака на млечната жлеза/, от което всяка година заболяват повече от половин милион жени и повече от четвърт милион умират. На всеки две минути в света /на всеки 18 минути в Европа/ умира една жена от карцином на маточната шийка. Това са около 240 000 жени всяка година, 650 жени всеки ден или около 57 жени на час. В България, според статистиката годишно заболяват повече от 1 000 жени и повече от 650 умират. Според СЗО всяка година се установяват около 30 милиона нови случаи на генитални кондилкоми. В САЩ годишно се регистрират около 1 милион генитални брадавици и има около 4,7 милиона патологични цитонамазки.

#### **Лечение:**

Лечението зависи от вида, степента и локализацията на патологичните промени и включва няколко аспекта:

- **деструктивна терапия** - премахване на брадавиците или промените по маточната шийка с високочестотен ток /**диатермокоагулция**/, лазер /**лазеркоагулация**/, замразяване с течен азот /**криотерапия**/, деструкция с различни медикаменти /подофилин, солкожин, кондилиин, 5-флуорурацил и др. - **химическа деструкция**/. Деструктивна терапия е възможна само при CIN 1 и 2 и то когато патологичния участък е разположен извън цервикалния канал. Когато колпоскопски се установи, че патологичния участък навлиза в цервикалния канал е необходимо да се направи ендцервикален кюретаж с хистологично изследване на материала, за да се прецени правилния подход на лечение.

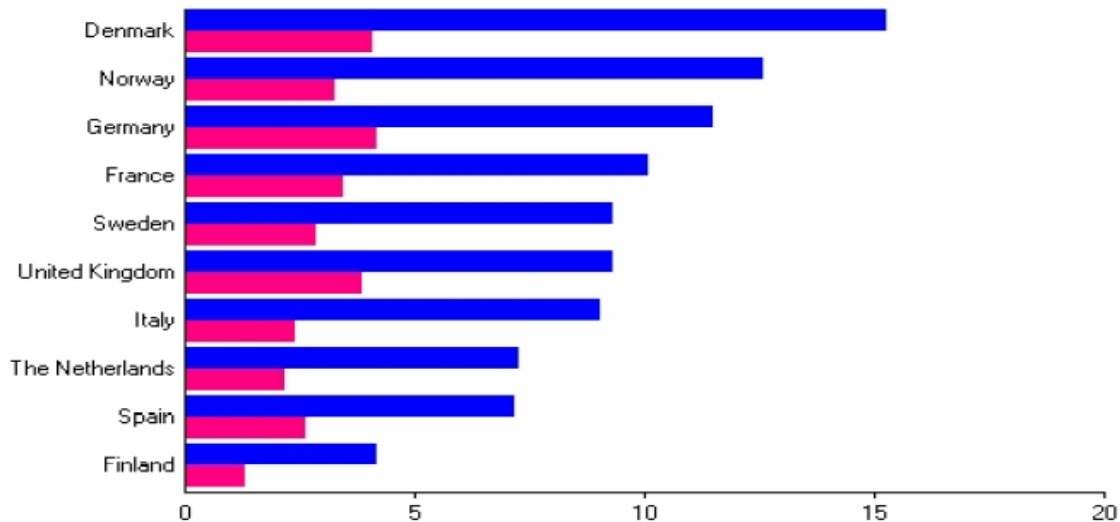
- **противовирусни препарати** /локално, перорално и инжекционно/
- **имуностимулатори** /лекарствени средства повишаващи имунитета/
- при наличие на карцином на маточната шийка – **оперативно лечение** – от конизация /оперативно отстраняване на конус от маточната шийка и прецизно хистологично изследване/ до радикално отстраняване на матката, яйчниците и лимфните възли в малкия таз. Конизацията се предприема при CIN 3 и преследва диагностична и лечебна цел.

- **лъчетерапия** – с добър ефект при по напредналите случаи на карцином на маточната шийка.

- **химиотерапия** – не дава добър ефект, но понякога се използва като палиативно лечение /което временно подобрява състоянието на пациента/.

Най-доброто лечение на рака на маточната шийка е профилактиката, съвременното откриване на предраковите промени и адекватно поведение на лекарите и пациентите.

## **Incidence and mortality of cervical cancer in Europe**



### **ВАКСИНИ СРЕЩУ РАК НА МАТОЧНАТА ШИЙКА – НОВА ЕРА В БОРБАТА С РАКА**

Вече на пазара има ваксини, които предпазват от заразяване с HPV и съответно от развитието на тези заболявания. Засега има две ваксини: Gardasil /MSD - USA/, регистриран в България като Silgard /Силгард/ и Cervarix /Glaxo-Wellcome – UK/.

На XI Национален конгрес по акушерство и гинекология в гр. Пловдив през октомври 2007 г. се постигна консенсус на Българското дружество по акушерство и гинекология /БДАГ/ и на Българската асоциация по онкогинекология /БАОГ/.

Въвеждането на ваксини срещу HPV отвори нова страница в профилактиката на рака на маточната шийка. Може да се каже, че тези ваксини представляват исторически пробив в медицината като цяло, защото за първи път в историята на човечеството се въвежда първична профилактика на рака чрез приложение на специфична ваксина. Не подлежи на съмнение, че бъдещето в борбата срещу рака на маточната шийка принадлежи на масовото ваксиниране срещу високорискови типове HPV. Засега е безспорно, че основен бенефициент от такова ваксиниране са момичетата, които не са започнали полов живот.

БДАГ и БАОГ препоръчват изследване за наличие или липса на високорискови HPV при всички жени, които желаят да се ваксинират след започване на полов живот, въпреки че решението за ваксинация не зависи от това дали има или няма носителство на вируса.

БДАГ и БАОГ препоръчват успоредното провеждане на цитологичен и вирусологичен скрининг при всяка жена. Всяка жена, която има възможност да се изследва за HPV носителство е желателно да го направи. За съжаление НЗОК не покрива разходите за вирусологичните изследвания.

Положителния тест за HPV не означава непременно наличието на преканцероза. Данните от съвременната литература показват изключително висок процент на „самоочистване“ на инфектирани жени 80 – 98%. Все пак положителния тест за високорискови HPV налага внимателна оценка на състоянието на пациентката, задължителна колпоскопия, повторен цитологичен /РАР тест/ и вирусологичен контрол в рамките на 6 до 12 месеца. Повторният позитивен тест налага допълнително клинично изясняване, евентуално прицелна биопсия под колпоскопски контрол и хистологично изследване. Наличието на положителен HPV тест и съмнителна цитонамазка налага биопсия или конизация с прецизно хистологично изследване. Ваксинирането с HPV ваксина не отменя редовния цитологичен и колпоскопски контрол на пациентките. В много страни от Европа, като Англия, Франция и Германия е въведена практиката за масова имунизация. За съжаление в България все още нямаме такава практика.

### **Silgard /Силгард/**

Силгард е първата и единствена в света четиривалентна ваксина срещу рак на маточната шийка. Тя е насочена срещу четири типа от най-честите причинители на цервикален рак и генитални и извънгенитални лезии/ 6, 11, 16 и 18-ти типове на човешкия папилома вирус - HPV/. HPV е отговорен за болшинството от ниско и високостепенните генитални лезии и цервикалния рак, както и кондиломите при човек.

След 5 години проучвания и разработки през юни 2006 г. е регистрирана в USA под името "Гардазил" /Gardasil/, а след това в над 85 страни по света. В световен мащаб до момента са направени повече от 18 милиона ваксинации.

От м. Март 2007 година ваксината е официално регистрирана в България под името "Силгард" и до края на 2007 г. са направени повече от 2000 ваксинации.

Ваксината съдържа капсиден L1 протеин от HPV - 6, 11, 16, и 18-ти типове под формата на неинфекциозни вирусоподобни частици, произведени по рекомбинантна ДНК технология, адсорбирани върху аморфен алуминиев хидроксифосфат сулфат. Тя не съдържа убити или живи вируси и затова не може да предизвика инфекция и не е опасна за пациентите.

Силгард е предназначена за момичета и момчета от 9-15 години, както и за жени от 16-26 години. Според последните проучвания ваксината може да бъде прилагана и при по-голяма възраст – до 46 години.

Силгард се прилага трикратно – изходна, на 2-ри и 6-ти месец, с мускулна инжекция в областта на рамото /делтоидния мускул/. Всяка от тези три дози е еднаква, като цената с доставката и поставянето на една доза е 190 лв.

Силгард е профилактична, а не лечебна ваксина! Това означава, че тя не лекува пациента от вирусната инфекция, а изгражда продължителен имунитет срещу четирите типа HPV /6, 11, 16 и 18/ като не позволява развитието на



заболяване при среща с този коварен вирус. Силгард няма защитен ефект по отношение на заболявания причинени от други HPV типове. Най-подходящото време за прилагане на ваксината е преди започване на полов живот, когато организмът не е заразен с човешки папилома вирус. За съжаление при инфектиране и евентуалното самоочистване от човешки папилома вирус в организма на човек не се създава имунитет и при следващи контакти може да се зарази отново и отново. Силгард може и трябва да се прилага и при пациенти, които са водили полов живот, тъй като както вече беше обяснено HPV прониква в тъканите многократно /15% риск от инфекция при всеки нов партньор/ и най-често се самоочиства. Силгард създава и поддържа висок и продължителен имунитет срещу 6, 11, 16 и 18 типове HPV и затова ваксинацията би предотвратила инфекция с вируса и евентуално фатално развитие на заболяване.

Засега доказаната продължителност на защитния ефект е 6 години, колкото е времето от началото на проучванията, но математически модел показва, че вероятно поне 25 години няма да е необходима допълнителна бустер доза.

Проучвания на защитната ефикасност при мъже над 16 години се провеждат в настоящия момент, като до края на 2008 година се очаква те да бъдат оповестени официално, но вероятно ефектът е като при жени.

Ваксината не трябва да се прилага на бременни, но може да се прилага на кърмачки.

Страничните ефекти са редки и с нищо не се отличават от тези при други ваксини: локална реакция на мястото на прилагане /сърбеж, зачервяване, подуване, болка/, фебрилитет, уртикария, бронхоспазъм, гадене, повръщане, диария, главоболие, мускулни болки, световъртеж и др. Много рядко има колапс /синкоп/ след прилагане на ваксината или анафилактичен шок.

Противопоказание за прилагане на ваксината е алергия към някоя от съставките, бременност и деца под 9 години.

Силгард е регистриран в 85 страни.

**Cervarix /Церварикс/** е профилактична ваксина срещу 16 и 18-ти типове HPV.

Ваксината съдържа капсиден L1 протеин от HPV - 16, и 18-ти типове под формата на неинфекциозни вирусоподобни частици, произведени по рекомбинантна ДНК технология, адювантна система 04 /AS04/, адсорбирани върху аморфен алуминиев хидроксифосфат сулфат. Тя не съдържа убити или живи вируси и затова не може да предизвика инфекция.

Ваксината се прилага трикратно – изходна, на 1-я мес. и на 6-я мес. с мускулна инжекция в областта на рамото /делтоидния мускул/. Цената с доставката и поставянето на една доза е 150 лв.

Почти всичко написано по-горе за Силгард важи и за Церварикс, като разликата е в това, че първата е четиривалентна /изгражда имунитет срещу HPV - 6, 11, 16, и 18/, а втората е двувалентна /изгражда имунитет срещу HPV - 16, и 18/ и че в Церварикс има специална съставка - авювант /от латински *adiuvo*-подпомагам/, който повишава имунния отговор и неговата продължителност и по този начин повишава ефикасността на ваксинацията. Церварикс е противопоказана по време на бременност и кърмене. Страничните реакции са подобни.

**P. S.** В момента се разработва лечебна ваксина срещу HPV инфекция и промените провокирани от нея /от CIN 1 до CIN 3, но не и карцином на маточната шийка/. Проучването е в трета фаза на клинични изпитания и се очаква до няколко години да бъде регистрирана и пусната за масова употреба.

### **ЧЕСТО ЗАДАВАНИ ВЪПРОСИ:**

1. Има ли имунитет след прекарване на инфекция с HPV?

HPV влиза лесно и многократно в тъканите и след това /в 80-98% от случаите/ спонтанно се самоочиства /т. н. "клирънс"/, като организмът на човек не развива имунитет след никоя от срещите.

2. Вярно ли е, че васкината влошава вече налични лезии /ранички, дисплазии, CIN/ на маточната шийка?

Официални резултати от проучванията за Силгард показват, че ваксинацията категорично не влошава състоянието на жени, при които са налични съответни начални лезии.

3. Необходимо ли е преди ваксинацията да се изследвам за HPV?

Преди ваксинация не е необходимо вирусологично тестване, защото то не дава значима информация по отношение на предстояща Силгард-ваксинация. Това е така, тъй като дори вирусологичното тестване да е положително - моменталната ваксинация дава гаранция за близо 100% защита още от първия момент на само очистване. По този начин рискът за пациента е сведен до минимум. Ако пациентът желае да проследи процесът на само очистване или евентуално персистиране и съответно риска от усложнения е желателно да се типизира HPV.

4. Трябва ли да се чака самоочистване от HPV за да се започне ваксинацията? Трябва ли да се ваксинира носител на вируса?

Не трябва да се чака "самоочистване" след евентуален положителен тест, защото може да бъде пропуснато. Търсенето на този момент може да продължи вечно. Дори най-специфичните тестове не могат да различат две последователни инфекции с един тип ЧПВ. На практика днес може да се "самоочистиш", а утре отново да се заразиш – каква е гаранцията, че ще направиш теста точно в момента на липса на вируса? А и да го улучиш – каква е гаранцията, че не си се заразил вчера или пък ще се заразиш утре. По този начин излишно се отлага момента на пълна защита за пациента и се увеличава многократно риска.

5. Може ли да се прилага васкината след 26 г. възраст?

На последните големи международни гинекологични форуми в края на 2007 година от Пекин и Берлин официално бяха изнесени данни за ефикасността на ваксината от 26 до 46 годишна възраст. До броеви месеци тези индикации ще влязат и в лекарствените информации на Силгард по света.

6. Кога е най добре да се приложи ваксината?

Най-добре е ваксинацията да бъде направена преди началото на половия живот, защото таргетните тъкани никога досега не са се срещали и няма да се заразят с HPV 6, 11, 16 или 18 тип и следователно - никога няма да се развие съответно заболяване, свързано с тези четири типа HPV.

7. Защо ваксинацията трябва да бъде правена и след началото на половия живот?

Защото, както вече беше отбелязано HPV влиза лесно и многократно в тъканите и най-често/в 80-98%/ спонтанно се "самоочиства" след известно време, като организмът на човек не развива имунитет след никоя от срещите. От момента на ваксинация, обаче организмът развива изключително напрегнат и активен имунитет и следователно /още от момента на първото "самоочистване"/ пациентът няма да се зарази при срещата си с ЧПВ - 6, 11, 16 или 18 тип и да развие съответно заболяване.

8. Прилагането на ваксината освобождава ли жената от ежегодните профилактични прегледи по отношение на маточната шийка?

Категорично не! Профилактиката на заболяванията на маточната шийка е свързана с ранното откриване и лечението не само на свързаните с 6, 11, 16 и 18 тип HPV изменения, а и на останалите високо рискови типове, както и редица лезии и инфекции, които не се предизвикват от ЧПВ.

9. Може ли да се ваксинират мъже?

Въпреки, че проучванията с мъже над 16 години все още не са приключили официално се смята, че ваксината действа по същия начин и при мъжете.

10. Може ли да се ваксинират бременни? А кърмачки?

Бременността е противопоказание за ваксинация. Ако ваксинацията е започната и се установи бременност последващите ваксинации се отлагат за след раждането. Кърменето не е противопоказание за ваксиниране.

11. Може ли да се ваксинира серопозитивен за AIDS?

Да. Серопозитивните и хора с имунологичен дефицит не са противопоказани за ваксинация.

Следователно кой е най-правилният подход за лекаря и защо!?

Ваксинирай веднага! Има само три възможности:

А. Най-често – ваксинираш **незаразена жена**:

- девствена;

- водеща полов живот, която никога досега не се е срещала с вируса;

- водеща полов живот, която е срещала вируса, но в момента не е носител.

От този момент нататък тя развива изключително напрегнат и активен имунитет и следователно повече няма да се зарази при срещата си с HPV - 6, 11, 16 или 18 тип и да развие съответно заболяване.

Б. По-рядко – ваксинираш **носителка** на някой от 4-те типа HPV без да е развила съответно заболяване.

От този момент нататък тя развива изключително напрегнат и активен имунитет, тъй че още от момента на първото "самоочистване" тя повече няма да развие инфекция и съответно усложнения свързани с HPV - 6, 11, 16 или 18 тип!

**В. Най-рядко - ваксинираш жена, заразена с HPV 6, 11, 16 или 18 тип и развила съответно заболяване.**

От този момент нататък тя развива изключително напрегнат и активен имунитет и следователно от този момент нататък тя повече няма да се зарази при срещата си с HPV - 6, 11, 16 или 18 тип и да развие повторно заболяване.

Прилагам Ви и становището на български дружества и асоциации относно използването на HPV ваксините:

## СТАНОВИЩЕ

### **относно използването на HPV ваксина за профилактиката на рака на маточната шийка (РМШ) и други човешки папилома вирус (HPV) свързани заболявания**

Разработени от:

Българско дружество по акушерство и гинекология

Българска педиатрична асоциация

Българско Дерматологично дружество

Българска Асоциация по Онкология

Българска асоциация по семейно планиране и сексуално здраве

Фондация "Борба с рака"

Национално сдружение за профилактика на рака на шийката на матката "Ейч Пи Ви Гард" (HPVGard)

Асоциация на пациентите с онкологични заболявания и приятели (АПОЗ)

Съгласно резултатите от комбинираните анализи на проведени в целия свят клинични изпитвания Фаза II и III с ваксина срещу HPV (типове 6, 11, 16, 18) Кратка характеристика на продукта (ЕС и България) и препоръките (от 2006 и 2007) на следните институции:

WHO - Световна Здравна Организация

ACIP (CDC) – Експертен комитет по имунизационна политика (към Център за контрол на болестите)

ACOG – Американски дружество на специалисти по акушерство и гинекология

AAFP – Американска академия на семейните лекари

Борбата с рака е сред основните приоритети на световната научна и медицинска общественост, а ракът на маточната шийка е сред най-разпространените злокачествени заболявания при жените в редица региони на света, включително и в България.

Ракът на шийката на матката е една и от най-честите причини за смърт от злокачествени заболявания при жените в страната. Смъртността от рак на шийката на матката в България е една от най-високите в Европа – стандартизиран показател 5.9 на 100 хил. жени (2004 г.).

Добре известна е патогенетичната връзка между някои от най-разпространените генотипове на HPV – типове 6, 11, 16 и 18 и различни доброкачествени (генитални брадавици - кондилкоми), предракови (CIN2/3) и ракови образувания (рак на маточната шийка, вулвата, пениса, устата, ларинкса и др). Епидемиологични, вирусологични и клинични проучвания доказват, че персистиращата HPV-инфекция е основен рисков фактор за развитието на рак на маточната шийка както сред млади, така и сред по-възрастни жени, въпреки че честотата на разпространение на инфекцията значително намалява с възрастта. Различни мащабни проучвания върху честотата на HPV-типовете в инвазивните цервикални карциноми показват, че HPV-16 е най-честият самостоятелно срещан вирусен тип (при около 50%), а заедно с HPV-18 са причина за около 70% от цервикалните карциноми.

Според официални данни на Националния Раков Регистър, броят на регистрираните заболявания от злокачествени новообразувания на шийката на матката в България за 2004 г. е 12 581, а новооткритите заболявания са 1 097. Болестността от злокачествени новообразувания на шийката на матката за 2004г. е 314.4 случая на 100 000 жени, а заболяемостта е 27.4 на 100 000 жени.

Регистрираната през 2006 год. HPV ваксина е показана за предпазване от високостепенна цервикална дисплазия (CIN2/3), цервикален карцином, високостепенни вулварни диспластични лезии (VIN 2/3) и генитални брадавици, причинявани от HPV вирус (тип 6, 11, 16, 18).

Показанието за ваксиниране се основава на резултатите относно ефикасността на регистрираната HPV ваксина при жени на възраст 16 до 26 години и демонстрирана имуногенност при деца и подрастващи от двата пола на възраст 9-15 години.

Ваксината е показана за приложение при момичета на възраст 9 – 15 год. и млади жени 16-26 год.

Ефикасността на HPV ваксината е оценена в САЩ в четири плацебо-контролирани, двойно-слепи, рандомизирани клинични изпитвания – Фаза II и Фаза III. Те включват оценка на 20,541 жени на възраст от 16 до 26 години, проследени до пет години след включване в клиничните изпитвания. Резултатите при смесените анализи са показали в 100% предпазване от развитието на свързаните с HPV 16 и 18 предракови състояния и неинвазивен карцином на шийката на матката (CIN 2/3, и AIS). Данните са показали и предпазване в 95% от ниска степен на дисплазия на шийката на матката и предракови състояния (CIN 2/3 или AIS), причинени от HPV 6, 11, 16 и 18. Освет нова е показала предпазване в 99% от случаите на генитални кондилкоми, причинени от HPV 6 и 11.

## Препоръки:

1. Рутинно ваксиниране с HPV ваксина се препоръчва при момичета на възраст 11-12 години. По-малките момичета (на възраст след 9 години) и момчета на възраст 9 до 15 години също могат да бъдат ваксинирани.

2. Ваксинацията се препоръчва при тези подрастващи и жени на възраст от 13 до 26 години, които не са били ваксинирани преди това и тези, които не са получили и трите дози ваксина. Най-подходящо време за ваксиниране на млади жени с най-голяма ефикасност на ваксината е преди започване на активен полов живот.

3. Ваксината трябва да се прилага мускулно в 3 отделни дози по 0.5 ml при съблюдаване на следната схема: първа доза – на избраната дата, втора доза - 2 месеца след първата доза, трета доза - 6 месеца след първата доза.

4. При жените, ваксинирани с HPV ваксина, в никакъв случай не отпада необходимостта да бъдат скринирани за РМШ, в съответствие със съществуващите национални препоръки за профилактика на РМШ, валидни за общата женска популация.

## Специални положения

1. Ваксиниране с HPV ваксина може да се прилага на тези жени, които са показали положителни или противоречиви резултати при изследване на цитонамазка (съответно SIL или ASCUS), имат положителен резултат при ДНК тест за високо и/или ниско рискови HPV видове или на жени с генитални брадавици. Жените, ваксинирани при посочените по-горе обстоятелства трябва да бъдат информирани, че според данните от клиничните проучвания не се потвърждава наличието от страна на квадривалентната ваксина на терапевтичен ефект в хода на съществуваща дисплазия, действащи HPV инфекции или генитални брадавици. В същото време може да се очаква пълен профилактичен ефект върху останалите HPV типове, включени във формулата на ваксината, при положение, че пациентът вече не е бил инфектиран с тях към момента на ваксиниране. Клетъчните аномалии, подозирани според резултатите от цитонамазка или HPV-ДНК тест, изискват уточняване и съответно поведение / терапия според съвременните диагностични и терапевтични алгоритми, които остават в сила независимо от ваксинацията.

2. Кърменето не е противопоказание за ваксиниране и кърмачките могат успешно да бъдат имунизирани срещу HPV.

3. Пациентите с имунен дефицит могат да бъдат ваксинирани с HPV ваксина, независимо от основната причина за потиснатия имунитет (основно заболяване или фармакологично индуциран). Ваксинната имуногенност, при посочените по-горе обстоятелства, може да бъде по-ниска в сравнение с индивиди без имунен дефицит.

4. Жените, които са имали CIN (цервикална интраепителиална неоплазия) или са били лекувани за CIN също могат да бъдат ваксинирани с HPV ваксина. Данни, обаче, за честотата на рецидив при CIN след ваксинацията, няма. Вече ваксинираните пациенти трябва да бъдат третирани в съответствие с гинекологичните препоръки за случая, които остават непроменени, независимо от направената ваксинация. Ваксинацията не трябва да променя хода на установеното лечение за очевидни лезии.

## **Бременност**

1. Не се препоръчва с HPV ваксина да се ваксинират бременни жени.
2. Ако пациентка забременее в курса на ваксинирането, останалата доза/и ваксина трябва да се отложат за след раждането, като не е нужно ваксинационния курс да се започне отначало.
3. На базата на наблюденията върху жени ваксинирани по време на бременност, не е наблюдавана връзка между ваксиниране и усложнения от бременността или индуциране на аномалии на плода.

## **Прегледи преди ваксинирането**

1. Преди ваксинирането с HPV ваксина на момичета, които не са започнали да водят активен полов живот, не са необходими специални медицински прегледи и/или изследвания (като напр. цитонамазка, колпоскопия, HPV, ДНК изследване и др).
2. Препоръчва се жените, които водят активен полов живот да преминат гинекологичен преглед, като се обърне особено внимание на последната цитонамазка. Жените трябва да бъдат информирани за необходимостта от последователна профилактика на РМШ (цервикален скрининг), а установените отклонения от нормата следва да бъдат адекватно третирани.

## **Противопоказания за ваксиниране**

HPV ваксината е противопоказана за хора със свръхчувствителност към някоя от съставките на ваксината. Освен това ваксината не е показана за деца на възраст под 9 години.

## **Нежелани реакции**

При всички изпитвания, поносимостта на ваксината е била добра. Само 0.1% от пациентите са прекъснали участието си поради нежелани реакции. Нежеланите реакции, свързани с ваксината, наблюдавани сред пациентите на ваксината по време на клиничните изпитвания съответно с честота не по-мална от 0.1% и по-висока от честотата наблюдавана сред пациентите на плацебо, са били болка, оток, зачервяване, повишена температура и сърбеж. Повечето реакции на мястото на приложение са били определени като леки до средно-тежки по сила. В пост-маркетингови условия спонтанно се съобщава за световъртеж, синкоп, гадене, повръщане, и хиперсензитивни реакции, включително анафилактични/ анафилактоидни реакции.

## **Специални предпазни мерки**

HPV ваксина може да се прилага на момичета и жени с незначителни остри заболявания (например: леки стомашно-чревни разстройства, лека форма на инфекция на горните дихателни пътища с/без повишена температура). Ваксинирането на хора със средно тежка и тежка форма на заболяване трябва да бъде отложено до преодоляване на заболяването.

### **Продължителност на имуногенността**

За момента непрекъснатата защитна ефективност е наблюдавана за период до 4.5 години. В рамките на този срок ваксината показва пълен защитен ефект. Съществуват математически модели за дълготрайност на имунитета за 20 и 40 години след вакинацията.

### **Приложение на ваксината**

Поради тежките социални последици на хроничните HPV инфекции, като РМШ, други карциноми на аногениталната област, предракови генитални лезии, както и широко разпространените генитални кондилони, се препоръчва включването на HPV ваксината в пакета от профилактични мерки срещу РМШ, като следва активно да се търсят най-подходящите и реалистични форми на финансиране и провеждане на ваксинационна програма.

### **Здравна просвета**

Необходимо е да се провежда непрекъснатата здравна просвета по отношение профилактиката на РМШ и останалите HPV свързани заболявания. Най-съществените послания са следните:

- ваксинация с HPV ваксина значително намалява риска от появата на РМШ и други свързани с HPV заболявания, но не премахва напълно опасността от възникването им.
- Вече ваксинираните момичета и жени подлежат и на профилактични гинекологични прегледи с цитонамазка и/или HPV-ДНК изследване. Ваксинацията се явява допълнение към съществуващите подходи за профилактика на РМШ.

### **Библиография и други източници:**

1. Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and program guidance for countries, WHO, 2006
2. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine-Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Morbidity and Mortality Weekly Report, March 12, 2007/Vol. 56
3. Centers for Disease Control and Prevention. HPV vaccine [human papillomavirus (HPV) and the HPV vaccine]. Atlanta (GA): CDC. Available at: [www.cdc.gov/nip/vaccine/hpv/](http://www.cdc.gov/nip/vaccine/hpv/) . Retrieved July 26, 2006.
4. HPV Vaccine – ACOG Recommendations. [www.acog.org/departments/dept](http://www.acog.org/departments/dept) (bulletin 3945)
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Primary and preventive health care for female adolescents. In: Health care for adolescents. Washington, DC : ACOG; 2003. p. 1–24.
6. Human papillomavirus. ACOG Practice Bulletin No. 61. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2005;105:905–18. Evaluation and management of abnormal cervical cytology and histology in the adolescent. ACOG Committee Opinion No. 330. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2006;107:963–8.



7. Cervical cancer screening in adolescents. ACOG Committee Opinion No. 300. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2004;104:885–9.

8. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial [published erratum appears in Obstet Gynecol 006;107:1425]. Obstet Gynecol 2006;107:18–27.

9. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. J Pediatr 1998;132:277–84.

10. Atkinson WL, Pickering LK, Schwartz B, Weniger BG, Iskander JK, Watson JC. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 2002;51(RR-2):1–35.

11. Kaml M i WSP. Booster vaccination in the elderly: Their success depends on the vaccine type applied earlier in life as well as on pre-vaccination antibody titers. Vaccine 24:6808-6811, 2006

12. Woodland DL, Blackman MA. Immunity and age: living in the past? TRENDS Immunol 27:303-307,2007

Подписи:

1. Проф. Иван Черноземски

2. Проф. Богдан Петрунов

3. Доц. Мира Кожухарова

4. Доц. Елиан Рачев

5. Доц. Евгени Генов

6. Проф. Николай Цанков

7. Доц. Здравка Валерианова

8. Проф. Тодор Чернев

9. Лиляна Асенова (HPVGard)

10. Евгения Адърска (АПОЗ)