

Г.И. Вергейчик
ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ШЕЙКИ
МАТКИ.

УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Ежегодно в Европе регистрируется около 33 000 случаев рака шейки матки, почти 15 000 женщин в год умирают от этого заболевания [6]. Для понимания роли рака шейки матки в структуре злокачественных опухолей важно осознать преобладание этого заболевания среди других злокачественных новообразований. В структуре заболеваемости злокачественными опухолями у женщин в Республике Беларусь в 2004 г. рак шейки матки занял 6-е ранговое место [3].

В странах Восточной Европы заболеваемость раком шейки матки достигает 30-35 случаев на 100 000 населения (в Румынии и Сербии), в то время как в странах Евросоюза - менее 10 случаев на 100 000 населения [6]. В Республике Беларусь заболеваемость раком шейки матки составила 14,7 случаев на 100 000 в 1990 году, к 2006 году возросла до 17,2 случаев на 100 000 населения [2]. Изменилась возрастная структура пациенток, увеличилась заболеваемость у женщин репродуктивного возраста, а заболеваемость пациенток старше 59 лет существенно снизилась. Пик заболеваемости преинвазивным раком шейки матки (са in situ, по классификации FIGO 0 стадия рака шейки матки) находится в возрастном интервале 20-34 года [23].

Основным этиологическим фактором рака шейки матки является вирус папилломы человека высокого онкогенного риска (Human Papillomavirus High Risk – HPV-HR). Папилломавирусная инфекция (HPV-инфекция) распространяется контактным путём. Существует около 200 различных типов папилломавирусов, и только 40 из них известны как инфицирующие генитальный тракт [14]. Вирусы папилломы человека, которые ассоциированы с развитием рака шейки матки, относят к группе высокого онкогенного риска, к ним принадлежат следующие типы HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59,

66. Наиболее известные вирусы папилломы человека низкого онкогенного риска – 6 и 11 ответственны за развитие генитальных бородавок.

Попадая на шейку матки, папилломавирусы проникают в глубину через микроповреждения в эпителии, и инфицирует слой базальных клеток. Вирус способен реплицироваться в поверхностном слое эпителия – эписомальная форма персистенции. Инфицированные клетки пролиферируют, могут изменяться, приводя к низкой степени дисплазии. Происходит развитие патологических клеток, что приводит к развитию дисплазии тяжёлой степени. На следующем этапе малигнизированные клетки могут разрушить базальную мембрану и инвазировать подлежащие ткани [7].

Вирусы папилломы человека передаются при генитальных контактах, непосредственно во время коитуса, а также контактах кожа-к-коже, мануально-генитальных контактах, орально-генитальных и анально-генитальных. Различные исследования продемонстрировали, что презерватив снижает инфицирование папилломавирусами, но не предохраняет от HPV-инфекции во всех случаях [19, 27].

Вирус папилломы может передаваться вертикально, в системе мать-плод, когда ребёнок проходит через естественные родовые пути, что приводит к развитию у детей респираторного ювенильного папилломатоза гортани. Это заболевание, характеризующееся рецидивным ростом в гортани и трахее множественных папиллом, которое требует неоднократных деструктивных воздействий, в том числе и хирургических вмешательств [1, 9].

Вирусы папилломы человека ответственны за развитие многих заболеваний. Тип патологии зависит от типа вируса папилломы и ткани, в которой развивается инфекция. Например, инфицируя генитальный тракт, HPV может быть причиной предрака и рака шейки матки, влагалища, вульвы, ануса и пениса, так же как и генитальных бородавок в этих зонах. Другие заболевания, вызванные HPV, включают респираторный ювенильный папилломатоз гортани, опухоли головы и шеи, рак пищевода, рак кожи [26].

Информация о наиболее часто встречающихся заболеваниях, связанных с HPV - 6, 11, 16, 18 среди европейских женщин отражена в таблице 1.

Таблица 1. - Ежегодное число заболеваний, связанных с HPV 6, 11, 16, 18, среди Европейских женщин

Заболевания	Количество заболеваний, связанных с HPV у женщин в Европе (случаев в год)	Количество заболеваний, связанных с HPV 6, 11, 18 среди заболеваний, связанных со всеми HPV (%)	Количество заболеваний, связанных с HPV 6, 11 (случаев в год)	Количество заболеваний, связанных с HPV 16, 18 (случаев в год)
Инвазивный рак шейки матки	33 400 ^[6]	~75%		~25 000 ^[6]
CIN 2-3	160 000 ^[10, 19]	~70%		~112 000 ^[11]
CIN 1	554 000 ^[10]	~50%	~80 000 ^[10]	~200 000 ^[10,19]
Рак вульвы, влагалища	~2000 ^[4]	~95%	Ведутся исследования	~1 900 ^[4]
Вульво-вагинальные дисплазии 2-3 степени	~30 000 ^[11]	~80%	Ведутся исследования	~24 000 ^[4]
Генитальные бородавки	250 000 ^[23]	~90%	>225 000 ^[26]	

Широко известные факторы риска для развития HPV-инфекции включают ранний возраст начала сексуальных отношений, количество сексуальных партнёров, промискуитет сексуальных партнёров женщин, курение, длительная иммуносупрессия [12]. Обычно HPV-инфекция носит временный характер и при первичной инфекции самоизлечение может наступить через 6–8 месяцев [21]. Персистентная инфекция с длительной, активной экспрессией вирусных онкобелков, является необходимым условием возникновения рака шейки матки. В среднем необходимо от 9 до 15 лет для развития инвазивного рака шейки матки от первичного инфицирования HPV-HP. Но важно помнить, что развитие цервикальной интраэпителиальной

дисплазии (CIN) 1 степени и CIN 2-3 может произойти через 4 и 14 месяцев соответственно после инфицирования HPV-HR [28].

К мерам первичной профилактики рака относится комплекс мероприятий, направленных на предупреждение взаимодействия этиологического фактора, вызывающего рак, и организма. Эти меры возможны в случае известного этиологического фактора заболевания и наличия методов контроля взаимодействия канцерогена и организма хозяина. Вакцинопрофилактика может быть отнесена к первичной профилактике заболевания. Посредством вакцины мы способствуем формированию иммунитета, который не позволяет вирусу запустить процессы канцерогенеза в организме хозяина.

На сегодняшний день созданы 2 типа профилактической вакцины против рака шейки матки. Компания GlaxoSmithKline создала бивалентную вакцину «Cervarix», содержащую вирусоподобные частицы 16 и 18 типа. Компания Merck & Co создала тетравалентную вакцину «Gardasil», содержащую вирусоподобные частицы 16, 18, 11, 6 типов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ВАКЦИНЫ

Для бивалентной профилактической вакцины Cervarix спектр действия - CIN 2-3 и рак шейки матки. Профилактический эффект вакцины Gardasil направлен против CIN 2-3, рака шейки матки, дисплазии вульвы 2-3 степени, генитальных бородавок у женщин, что также будет препятствовать развитию респираторного папилломатоза у детей, рождённых от беременных, страдающих генитальными бородавками.

СОСТАВ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ВАКЦИНЫ

In vivo, капсид (наружная оболочка) папилломавируса состоит из большого L1 и малого L2 протеинов. Когда вирус встречается с иммунной системой хозяина, для иммунного ответа используется наружный L1 протеин. [17]. **Вирусоподобные частицы** представляют собой «пустую» сферу протеина

L1, которая инициирует иммунный ответ, но не содержит вирусный генетический материал и не способна вызвать инфекцию.

Вакцина Gardasil – это рекомбинантная, **неинфекционная** вакцина, основанная на хорошо известном адъюванте аморфном сульфате гидрофосфата алюминия.

Вирусоподобные частицы иммунологически очень схожи с вирусами, вызывающими заболевание, но безопасны в отличие от онкогенных вирусов. Клинические исследования продемонстрировали, что сочетание вирусоподобных частиц и аморфного сульфата гидрофосфата алюминия индуцируют иммунную память [15]. Вирусоподобные частицы вакцины Gardasil создаются в рекомбинантной вытяжке Baker's дрожжей, которые хорошо распознаются иммунной системой хозяина.

Адъювант, используемый в вакцинах, повышает или моделирует иммунный ответ против созданного антигена. Идеальный адъювант должен повышать силу иммунного ответа, но при этом быть нетоксичным и безопасным. Структура адъюванта должна связывать и стабилизировать частицы в вакцине и представить их так, чтобы иммунной системе было легче подхватить антигены [18].

Вакцина Cervarix также является рекомбинантной и неинфекционной, состоит из вирусоподобных частиц 16 и 18 типов в сочетании со сложным адъювантом, который включает 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL), адсорбированный на гидрате гидроксида алюминия (ASO4). Иммунологический адъювант MPL потенцирует и специфические антитела, и клеточный иммунитет у вакцинированных пациенток [22, 24]. Последние опубликованные клинические данные продемонстрировали, что вакцина Cervarix, содержащая новый адъювант MPL/ASO4, индуцирует в 4 раза выше уровень антител против HPV-16 и HPV-18 и выраженную иммунологическую память В-клеток по сравнению с традиционным адъювантом - алюминия гидроксидом [20]. Способность адъюванта MPL/ASO4 связываться и активировать рецептор TLR-4, присутствующий в антиген-презентирующих

клетках, играет важную роль в индукции клеточного и гуморального иммунного ответа. Вирусоподобные частицы созданы с использованием ДНК-технологии на основе системы Vaculovirus.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ВАКЦИНЫ

Вирусы папилломы человека имеют некоторые особенности, которые замедляют иммунный ответ. Эти вирусы исключительно внутриэпителиальные вирусы, это значит, что они инфицируют базальный слой клеток, а потом используют программу дифференцировки клеток многослойного плоского эпителия для прогрессирования, поднимая вирусные частицы на поверхностные слои эпителия. Так как подобный клеточный цикл не сопровождается виремией (циркуляция вирусов в крови), это затрудняет оценку вирусного антигена в лимфатических узлах для активирования антиген-презентирующих клеток, отсутствует вирус-индуцированный цитолиз. Более того, эти вирусы снижают генерирование и активность ответа как противовирусных цитокинов, так и интерферонов, и следствием является слабая активность собственной иммунной системы организма хозяина [20].

Но, тем не менее, абсолютно точно известно, что иммунный ответ на HPV-инфекцию формируется. Естественное течение HPV-инфекции приводит к клеточному ответу иммунной системы, что способствует атаке на поражённые вирусом клетки, путём уничтожения и освобождения от них. В это же время или чуть позднее, иммунная система генерирует антитела на большой капсидный протеин L1 HPV. Детали иммунного ответа на HPV-инфекцию хорошо не изучены, хотя мы знаем, что в основном это клеточный ответ иммунной системы. Ещё не прояснили, какие специфические антигены HPV распознаются, и какие цитотоксические клетки играют основную роль в формировании иммунного ответа. Белки E6, E7 и E2 наиболее часто идентифицируются как цель для иммунных клеток, но мы не знаем, какой вклад вносит классический T-клеточный ответ и ответ естественных киллеров (Natural killer) в этот процесс [20].

HPV-инфекция протекает без формирования измеряемого количества антител. Возникают два основных вопроса: HPV-инфекция избегает распознавания иммунной системой или мы не научились измерять антитела, которые может быть и появляются в ответ на вирусы папилломы человека?

Основная проблема ускользания от иммунного ответа HPV связана с тем, что вирусы не циркулируют в крови, и лимфатическим узлам тяжело оценивать эти антигены, существует очень малая вероятность формирования сильного гуморального ответа. Антител образуется слишком мало, и требуются очень чувствительные методики, чтобы их определить [20].

Каким же образом HPV L1 вирусоподобная вакцина индуцирует высокий титр антител, которые защищают от инфекции и цервикальной интраэпителиальной неоплазии 2-3 степени?

Вакцина вводится внутримышечно, и это резко облегчает доступ антигенов в кровеносные и лимфатические сосуды и способствует доставке антигенов в ближайшие лимфоузлы. Более того, вирусоподобные частицы являются очень сильными иммуногенами - активаторами антиген-презентирующих клеток в мышце, и, как следствие, индуцируют хороший ответ Т-хелперов, сильную иммунную защиту и длительную иммунологическую память [20]. После введения вакцины иммунная система месяцами вырабатывает активный иммунный ответ на вирусоподобные частицы (будто организм инфицирован HPV). В будущем, если женщина встретится с вирусами, входящими в состав вакцины, её иммунная система уже будет иметь иммунитет и даст быстрый и эффективный ответ на инфекцию.

Следующий вопрос, который задают себе исследователи - какова продолжительность действия вакцины и нужна ли ревакцинация?

Последние данные литературы демонстрируют очень чётко, что концентрация антител сохраняется в 10-20 раз выше, чем при естественном течении HPV-инфекции, как минимум, в первые пять лет поствакционного периода [20]. Это является доказательством сильной иммунной памяти,

которую формирует HPV вирусоподобная вакцина. При дальнейшем длительном мониторинге будет выяснено понадобится ли ревакцинация, при необходимости она будет включена в схему [25].

Исследования HPV вирусоподобных 16, 18 типа вакцин демонстрируют интересные результаты формирования перекрёстного иммунитета против HPV-31 и HPV-45, а также индукцию нейтрализующих антител против других типов HPV. Какова вероятность перекрёстного иммунитета против CIN, ассоциированных с HPV других типов, которые в вакцину не включены?

Перекрёстный иммунитет и перекрёстные антитела к HPV-31, 45 появлялись у небольшого количества пациенток, иммунизированных квадριвалентной вакциной. Вторая фаза рандомизированного контролируемого исследования бивалентной вакцины продемонстрировала снижение инфицирования HPV-45 на 90% и HPV-31 на 50% [8, 9]. Но это всего лишь некоторые наблюдения, перекрёстный иммунитет должен быть доказан и против персистенции HPV-инфекции и против заболеваний, ассоциированных с HPV-31 и 45. Вероятнее всего перекрёстный иммунитет не будет полным для других типов вируса, не входящих в созданные вакцины, но частичный иммунитет может формироваться и он не будет ограничен только HPV-31 или HPV-45 [21].

КАК НАЗНАЧАЕТСЯ ВАКЦИНА?

Для вакцины Gardasil используется следующая схема: вакцина вводится трижды внутримышечно: 1-я доза, через 2 месяца – 2-я доза и через 6 месяцев от 1-й дозы – 3 –я доза. Клинические испытания демонстрируют, что возможны некоторые варианты и изменения в схеме введения вакцины. Например, альтернативной схемой вакцинации является введение вакцины через 1 месяц после 1-й дозы, 3 –я доза может назначаться через 3 месяца от 2-й дозы.

Для вакцины Cervarix рекомендуется также 3-х кратная вакцинация по схеме 0, 1, 6 месяцы.

Для обеих вакцин все три дозы должны быть введены за 1 год.

В 2006 году профилактические вакцины были лицензированы в странах Европейского Союза, Австралии, Бразилии, Канаде, Исландии, Мексике, Новой Зеландии, Норвегии, Швейцарии и США. Комбинированное исследование включило более 30 000 вакцинированных детей, подростков, взрослых, все без каких-либо тяжёлых побочных эффектов [13].

К наиболее частым побочным эффектам (от 1 на 10 вакцинаций до 1 на 100 вакцинаций) **относятся** - головная боль; гастроинтестинальные симптомы, включая тошноту, диарею, боль в животе; поражения кожи и подкожной клетчатки в виде сыпи, зуда; миалгия; артралгия; реакция в месте инъекции, сопровождающаяся гиперемией, болью, отёком; слабость, утомляемость, лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$.

К редким побочным эффектам (от 1 на 100 вакцинаций до 1 на 1000 вакцинаций) **относят** инфекции верхних дыхательных путей, реакции в области инъекции, такие как индурация мягких тканей, локальная парестезия. Степень тяжести всех осложнений не превышала умеренную, и регистрировались они непродолжительный период времени, не более 7 дней [16].

На прошедшей в октябре 2007 года в Берлине 15-й Международной конференции Европейской Ассоциации Онкогинекологов были даны следующие рекомендации по вакцинации против рака шейки матки [5]:

1. Вакцинация рекомендуется для девочек в возрасте 9-13 лет, до начала сексуальных отношений.
2. Возможна вакцинация в возрасте 14-26 лет, идеально, до начала сексуальных отношений.
3. Вакцинация в возрасте до 9 лет не рекомендуется, потому что иммуногенность и эффективность в этой группе не установлены.
4. У женщин в возрасте 14-26 лет, которые имеют сексуальные контакты, ожидают эффект от вакцинации гораздо меньше.
5. Женщины в возрасте 14-26 лет с предыдущими патологическими заключениями в цитологических исследованиях могут не быть

инфицированными HPV-16, 18, и включены в вакцинацию, поэтому можно ожидать успех и в этих случаях, эти данные продолжают исследовать.

6. Созданные вакцины носят только профилактический характер, не известен их терапевтический эффект.

7. Исследование безопасности вакцинации у беременных не проводилась. В исследованиях на животных не получено данных, указывающих на повреждающее эмбриональное или фетальное воздействие.

Европейская Ассоциация Онкогинекологов ожидает эффективность от вакцинации женщин, особенно, в тех странах, где нет условий для проведения популяционного скрининга рака шейки матки [5].

Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на создание вакцины, программа цитологического скрининга рака шейки матки в Европе остаётся основным направлением в профилактике рака шейки матки. Созданная вакцина не защищает от всех типов онкогенных папилломавирусов!

Хотя данные об эффективности и безопасности вакцины убедительны, предметом исследования всё ещё остаётся оптимальная панель вирусов, которую необходимо включить в вакцину, продолжительность действия вакцины, ценность вакцины для женщин, уже вступивших в сексуальные отношения, а также для женщин, с HPV-ассоциированными дисплазиями шейки матки, экономическая эффективность от использования вакцины. Исследования всех этих параметров будут продолжаться.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вергейчик Г.И. // Рецепт – 2000. - №6 (15). – С. 60-61.
2. Поляков С.М., Левин Л.Ф., Шебеко Н.Г. Злокачественные новообразования в Беларуси 1997-2006 / Под ред. А.А. Граковича, И.В. Залуцкого. – Минск: БелЦМТ, 2007. – 198 с.
3. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И.В. Залуцкий и др. - Минск: Зорны верасень. – 2006. – 207с.
4. Daling J.R., Madeleine M.M., Schwartz S.M. // Gynecol. Oncol. – 2002. – V. 84. – P. 263-270.
5. ESGO Statement on Cervical Cancer Vaccination. – 2007. – P. 1-3.
6. Ferlay J. et al. Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base №. 5., version 2.0. IARC Press, 2004.
7. Frazer I.H. // Nat Rev Immunol. – 2004. –V. 4. - № 1. – P. 46-54.
8. Harper D.M., Dubin G. // 15-th International Meeting of The European Society of Gynecological Oncology (ESGO). – Berlin. – 2007.
9. Herrero R., Castellsague X., Pawlita M. // J Natl Cancer Inst. – 2003. – V. 95. – №. 23. - P. 1772-1783.
10. Insinga R.P., Glass A.G., Rush B.B. // Am J Obstet Gynecol. – 2004. – V. 191. – I.1. - P. 105-113.
11. Jones R.W. // Eur J Gynecol Oncol. – 2001. – V. 22. – I.6. - P. 393 – 402.
12. Kahn J.A. // European Oncological Disease. – 2006. – I. 1. – P. 90-93.
13. Koutsky L., Harper D.M. // Vaccine. – 2006. – V. 24. - S3. – P. S114-21.
14. Munoz N., Bosh F.X. Castellsague X. et al. // Int. J. Cancer. – 2004. – V. 11. - №1. – P. 278-285.
15. Olsson S.E., Villa L., Costa R. et. al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine. Vaccine 2007.- V.25. – I. 26. – P. 4931-4939.
16. Pedersen C., Petaja T., Strauss G. et al. // J of Adolescent Health. – 2007. – V.40. – I.6. - P. 564-571.

17. Roden R., Wu T.C. // *Exp Rev Vaccines*. – 2003. - №2. – P. 495-516.
18. Shank-Retzlaff M.L., Zhao Q., Anderson C. et al. // *Hum Vaccin*. – 2006. - №2. - P. 147-154.
19. Smith J., Lindsay L., Hoots B. et al. // *Infect Dis Obst Gynecol*. – 2004. – V.12. – I. 2.– P. 45-56.
20. Stanley M. // *Vaccine*. – 2006. – V.24. – S.1. - P. S16 –S22.
21. Tjiong M., Out T., Van Der Vange N. et al. // *Int. J. Gyn. Cancer*. – 2001. – V. 11. - №. 1. – P. 9-17.
22. Tomai M.A., Johnson A.G. // *J. Biol. Response Mod*. – 1999. – V.8. – I.6. – P.625-643.
23. UK Cervical Cancer incidence statistics. – <http://www.statistics.gov.uk/STATBASE/ssdataset.asp?vlnk=9096>- Last accesed on 01.05.06
24. Ulrich J.T., Myers K.R. // *Pharm. Biotechnol*. – 1995. - №6. – P. 495-524.
25. Villa L.L., Costa R.L.R., Petta C.A. et al. // *Br J Cancer*. – 2006. – V. 95. – №.11. - P. 1459-1466.
26. Wieland U., Pfister H. Papillomavirus in human pathology. Epidemiology, pathogenesis and oncogenetic role. In: Gross, Barrasso Eds. *Human Papilloma Virus: A clinical atlas*. Ullstein Mosby: 1997. p. 1-18.
27. Winer R.L., Hughes J.P., Feng Q. et al. // *NEJM*. – 2006. V. 354. – №.25. - P. - 2645-2654.
28. Winer R.L., Koutsky L. // *Sex Transm Dis*. – 2004. – V. 31. – I.1. - P. 63-64.