

Karcinom děložního čípku a HPV vakcinace

odpovědi na nejčastější otázky v ordinaci praktického dětského lékaře

MUDr. Harald Čadílek

Gynekologická ambulance, Litomyšl

Gynekologicko-porodnické oddělení, Litomyšl

Pediatr. praxi 2012; 13(3): 206–207

Od 1. 4. 2012 Česká republika patří po bok vyspělých zemí světa, které zařadily HPV vakcinaci do plošného systému očkování v úhradovém systému. Začátky jistě přinesou všem lékařům řadu technických problémů, než se celý systém stabilizuje a stane se rutinním pro všechny zúčastněné. To ale nic nemění na podstatě, že nyní máme ještě větší možnost udělat zásadní krok ke snížení výskytu rakoviny čípku děložního v populaci dorůstající generace.

Očkovací programy běží prakticky v celé vyspělé Evropě. V části zemí je tendrem zajišťována plošná vakcinace vakcinou jednoho výrobce, v dalších druhého, ale největší část zemí jde cestou svobodné volby typu vakciny dle uvážení, resp. doporučení lékaře a následného rozhodnutí rodiče dítěte. Osobně se domnívám, že právě možnost lékaře poradit rodičům a ponechat jejich rozhodnutí na nich je nejlepší.

Rakovina čípku děložního je bohužel stále ve světě jednou z nejčastějších malignit u žen. Ročně onemocní touto chorobou cca ½ milionu žen a z nich cca 270 000 zemře. Česká republika patří nelichotivě (stejně jako ostatní východoevropské státy) spíše k zemím s vyšší incidencí, která stoupá směrem k zemím třetího světa. To není dobrá zpráva pro nás, a obzvláště špatně vyzní konstatování, že za posledních téměř 40 let se incidence prakticky nezměnila a rovněž mortalita stagnuje. Aktuálně v naší zemi žije s diagnózou ca cervicis uteri (C53) přibližně 16 500 žen a ročně jich zhruba 400 této diagnóze podlehnou.

Kde jsou vlastně základní chyby, proč je tento trend stále tak nelichotivý? Přitom děložní čípek je velmi dobře dostupný orgán k vyšetření, a tudíž kvalitní sekundární prevence by mohla tento stav zvrátit. Není tomu tak. České ženy se účastní prevence pouze v 50 %, zatímco například Britky v 85 %. Nicméně ani sekundární prevence není dokonalou ochranou a navíc posun do mladších ročníků a nárůst hůře diagnostikovatelného typu adenokarcinomu (15–20 %) oproti lépe zachytitelnému dlaždicobuněčnému (80–85 %) této situaci nepomáhá.

Převratný zlom v zavedení primární prevence vakcinací proti HPV byl opravdu událostí hodnou

Nobelovy ceny (obdržel ji Harald zur Hausen). HPV je totiž nejčastějším sexuálně přenosným onemocněním. S touto infekcí se v životě setká cca 80 % žen. Je tedy na místě zasáhnout preventivně, jelikož nikdy předem nelze říci, u které ženy se tato infekce rozvine v karcinom (každá žena je vlastně v orogenním riziku). Navíc k nákaze nemusí být realizován ani koitus, jelikož je možný i přenos tzv. skin to skin, tedy u adolescentů třeba v rámci pettingu.

Často dnes zmiňovanou otázkou je, zda HPV není i na počátku jiných typů onemocnění. Zjistěte, HPV asociovaných karcinomů je více, ale karcinom čípku děložního z nich tvoří 93,5 % a navíc se tento karcinom pojí s HPV prakticky ve 100 %. U jiných karcinomů tomu není tak jednoznačné a navíc se jedná o karcinomy raritní (vulva, vagina, anus, orofarynx). Karcinomu penisu je ročně na celém světě cca 10 000 případů a orofaryngu jen cca 1100. Penis je navíc asociován s HPV ve 40 % a orofarynx pouze v 12 %. Pouze tedy u karcinomu čípku lze ženám zajistit dostatečný stupeň ochrany, na rozdíl od zbývajících typů rakoviny. Samozřejmě zde máme ještě benigní léze asociované s HPV – kondylomata acuminata. Tyto ale nikdy neprogredují do malignity a jsou vyvolány řadou jiných sérotypů než ca cervicis uteri. Navíc řádný přehled o jejich výskytu nemáme, jelikož podrobná evidence se nevede,

nepodléhají povinnému hlášení, a tudíž jejich prevalenci ani incidenci neznáme.

Stále se nás ženy ptají, jak je možné, že některá dostane rakovinu čípku, přestože chodila na preventivní prohlídky. Důvodů je několik. Za prvé cytologické stěry nemají ani senzitivitu ani specifitu 100 % (dle některých studií až 30 % falešně negativních stěrů) a navíc již zmíněné adenokarcinomy ve žlázkách endocervixu mohou velmi lehce uniknout stěru cytobrushem. Přesto mají ale ženy chodící pravidelně na prevence vysokou šanci, aby prekanceróza byla zachycena zavčas a žena podstoupila operační výkon, který je ve většině případů nejen diagnostický, ale i terapeutický. Tzv. konizaci podstoupí ročně v ČR cca 12 000 žen. Při konizaci dojde k odstranění nebo destrukci funkční části cervikální tkáně (horší co do rozsahu u výkonu studeným nožem oproti el. kličkou). Tím by se mohlo zdát, že je vše vyřešené. A to je právě ten omyl! Ano, z onkologického pohledu jsme možná vyhráli, ale nyní nastupuje pohled perinatologický. A zde je právě ta parketa, kde se protíná značný vliv celého problému HPV z pohledu gynekologa a pediatra. Průměrný věk ženy při konizaci byl 32 let. Pokud vidíme, jak nám neustále stoupá věk rodiček, tak je zřejmé, že vysoké procento maminek absolvuje konizaci ještě před graviditou (ze 100 000 maminek jich bylo 45 000 ve věku 30–34 let a 15 000 nad

Tabulka 1. Celková účinnost: bivalentní vakcína bez ohledu na HPV v lézi (SPC Cervarix; R-Howell-Jones, BJC, 2010)

HPV naivní	skupina	n	n	účinnost	p value
CIN 3+	očkované	5 446	3	93,2 (SPC)	< 0,0001
	kontroly	5 452	44		

Prevalence v HPV 16/18 high grade lézích (CIN 3) je 63 %

Tabulka 2. Celková účinnost: kvadrivalentní vakcína bez ohledu na HPV typ (SPC Silgard; Munoz et al. J Natl Cancer Inst 2010; 102: 1–15)

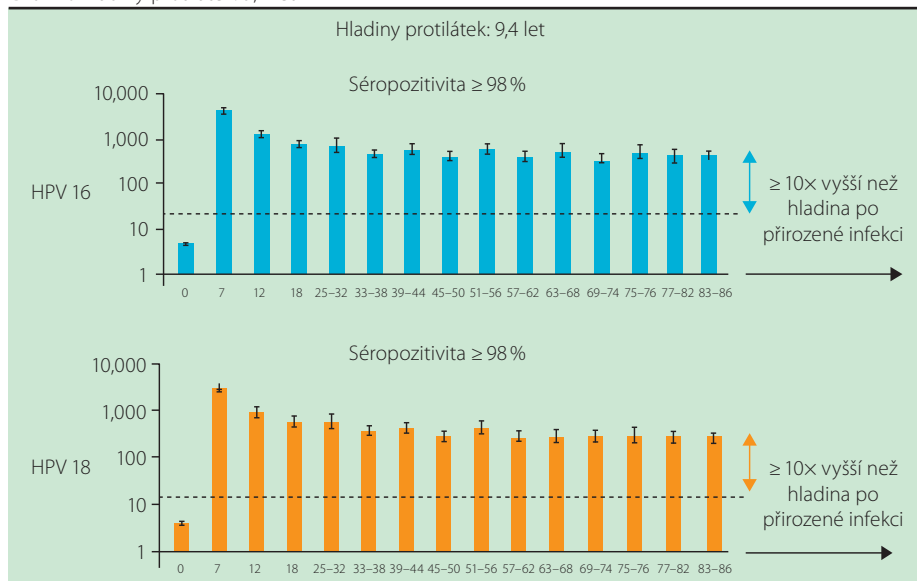
Silgard® Kombinované protokoly Future I a II HPV naivní kohorty (EOS+ data) ¹					
Léze	Silgard®	Control		% účinnosti (95% CI)	
	N	n	N	n	
CIN3/AIS	4 616	36	4 680	67	43,0 (13; 63) (SPC 42,7 % CIN 2/3 Munoz 43 % CIN 3/AIS)

35 let). Každopádně má uvedený výkon zásadní vliv na fertilitu. Počínaje stenózou hrdla, přes 2–3× vyšší riziko prematurity po jedné konizaci a až 10× vyšší riziko po dvou konizacích. Rozhodně v této kategorii rodiček je vyšší i frekvence porodů per SC. Jen za roky 2002–2010 stoupla frekvence novorozenců s NPH z 6,2% na 7,8%. A právě to je skutečnost, která bude následující léta značně zaměstnávat každého pediatra. Stačí jen několik nezralých novorozenců v obvodě a zátěž pro lékaře i zdravotní systém je značná (samozřejmě primárně především pro rodinu s tímto dítětem). Vzhledem k dlouhodobé polymorbiditě stoupnou náklady na indukovanou péči u dalších specialistů, laboratorní vyšetření, farmakoterapii, a především práce pediatra je u těchto dětí velmi náročná. Proto musíme na karcinom čípku pohlížet nejen z pohledu čistě onkologického.

Samozřejmě se rodiče ptají – je očkování bezpečné a jak dlouho vlastně bude chránit moji dceru? Bezpečnost je myslím prokázána již jednoznačně, přípravek Cervarix je díky tomu registrován ve 115 zemích světa a bylo již aplikováno více než 30 milionů dávek. A délka ochrany? Nikdy při uvedení jakékoliv vakciny nemůže nikdo říci, zda bude ochrana doživotní. Nicméně data, která máme např. u Cervarixu po 9,4 letech, kdy hladina protilátek je stále dostatečně vysoká (více než 10× vyšší než po přirozené infekci a séropozitivita je přes 98%), jsou dostatečnou garancí, že ani v nejbližších letech se o booster dávce nebude uvažovat. A vedlejší účinky? Ty jsou dominantně lokálně nezávažného charakteru srovnatelné s jinými vakcínami. Rovněž souběžné podání s jinými vakcínami (např. proti žlutence) je bezpečné.

Nejproblematictější je otázka, kterou vakcínu doporučit. Soubor firem na trhu je tak jako v každé jiné oblasti intenzivní. Vakcíny se liší v několika ohledech. Jedna je tzv. bivalentní, druhá kvadrivalentní. Vždy musíme zvážit, zda chceme akcentovat onkologické hledisko, či možnost

Graf 1. Hladiny protilátek: 9,4 let



ochrany proti části benigních lézí (které jsou asociovány s typy 6 a 11). Pokud se zaměříme na hledisko onkologické (kvůli kterému vlastně celá problematika je tak důležitá – závažnost onemocnění z hlediska ohrožení života, a rovněž již uvedené hledisko perinatologické), budeme sledovat ochranu před typy 16 a 18, což jsou nejčastější původci v lézích na cervixu. Zde bych bez komentáře položil vedle sebe data z SPC obou přípravků (tabulky 1 a 2), kdy je srovnávána účinnost proti těžkým prekancerózám bez ohledu na HPV typ v lézi (43% vs. 93%). V celé řadě studií lze potom dohledat velmi podrobně rozebíranou otázku tzv. zkřížené ochrany, kterou lze vysvětlit ochranu i proti nevakcinovaným typům (především 31, 33, 45). Jelikož výskyt vakcinovaných typů v high grade lézích (CIN 3) je 63%, potom právě rozdíl do 93% je benefitem a přidanou hodnotou, se kterou můžeme kalkulovat v případě Cervarixu (vše dle SPC schváleného organizacemi, jako je SÚKL a EMEA). Dalším benefitem je odlišná struktura adjuvans ve vakcíně (adjuvantní systém), který svým imunomodulačním efektem rovněž se-

hrává důležitou roli v přetrvávání výše hladiny protilátek (graf 1).

Závěrem mi tedy dovoluji vyjádřit především radost gynekologa a porodníka nad situací, do které jsme se dostali plošným zavedením vakcinace u děvčat mezi 13.–14. rokem. Jistě i díky změně legislativy k tomuto datu se bude celý vakcinační program rozvíjet v porodních bolestech, ale benefit, který čeká následující generaci, toto jistě vyváží. Přeji celé nastupující generaci dívek, aby toto onemocnění již nebylo pro ně strašákem. My, gynekologové, jistě nebudeme nešťastní, pokud nám ubude práce s léčbou tohoto zákeřného karcinomu.

MUDr. Harald Čadílek

Gynekologická ambulance
Trstěnická 911, 570 01 Litomyšl
radcad@volny.cz

