

Úloha pediatra v prevenci karcinomu děložního čípku

MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Přínos očkování proti HPV je nesporný. Vedle snížení rizika karcinomu hrdla děložního, které se však klinicky projeví až po několika letech, přináší snížení výskytu cervikálních, vulválních a vaginálních lézí a případně dalších nemocí spojených s HPV dle očkovacích typů.

Klíčová slova: HPV infekce, HPV vakcinace, karcinom hrdla děložního.

The position of pediatrics in cervical cancer prevention

The benefit of HPV vaccination is clear. The risk of cervical carcinoma decreases. It may be seen after some years. Vaccination is followed could be decrease in incidence of cervical, vulval and vaginal laesions and other HPV related diseases, but it is according to HPV vaccination types.

Key words: HPV infection, HPV vaccination, cervical cancer.

Pediatr. praxi 2012; 13(4): 239–242

Úvod

Karcinom děložního čípku je v České republice 2. nejčastější zhoubný nádor u žen (po karcinomu prsu) při incidenci 18–20 případů na 100 000 žen a rok. To je více jak 1 000 nových případů ročně a při mortalitě 43 % více jak 400 zemřelých ročně. V Evropské unii je průměrná incidence 9,3/100 000, a ve Finsku dokonce jen kolem 4/100 000. Jsou to smutná čísla zejména vzhledem k tomu, že tento nádor je preventabilní.

Karcinom hrdla děložního je ve své podstatě pohlavně přenosná choroba. Primární prevence tak musí být založena na snížení rizika infekce očkováním a dodržováním zásad bezpečného sexu. Sekundární prevence se opírá o časný zachyt morfologických, tedy cytologických změn na hrdle děložním a jejich časné ošetření.

Lidské papilomaviry

Lidské papilomaviry (HPV) jsou nejvýznamnějším příčinným faktorem vzniku karcinomu hrdla děložního, ale i dalších maligních i benigních lézí ženského i mužského genitálu a částečně i dalších oblastí tělesného povrchu, zejména v oblasti přechodu dlaždicového a cylindrického epitelu (skvamokolumnární junkce).

Přenosu a infikování HPV šlo done dávna zabránit pouze sexuální abstinencí a bariérovými kontracepčními pomůckami s vědomím toho, že přenos je možný i při nekoitálních aktivitách kontaktem povrchů kůže a sliznic. K přenosu je potřeba narušení integrity povrchu (oděrky, mikrotraumata). Většina infikovaných jedinců se infekci ubrání a organizmus ji sám z těla eliminuje. Nicméně při přetrvávání infekce vyvolávají HPV typické projevy dle svého typu.

Infekce vysoce rizikovými (HR) typy HPV přetrvávají déle než rok je označována jako persistující a může vyvolat v průběhu následujících (průměrně 7 až 15) let vznik karcinomu. Karcinom hrdla děložního je v 70 % spojen s HR HPV typu 16 a 18. Ty jsou také podkladem 25 % cervikálních intraepiteliálních neoplazií (CIN) I, 50 % CIN II/III, 70 % ostatních genitálních karcinomů a 60 % karcinomů análního prstence. HR HPV jsou nacházeny v 99,7 % spinocelulárních a v 56–94 % adeno- karcinomů hrdla děložního (tabulka 1).

Tabulka 1. Výskyt HPV v nádorech

	%
Hrdlo děložní	> 95
Vagina	50
Vulva	> 50
Penis	50
Řiť	> 70
Oropharynx	20
Hrtan a dýchací trakt	10

Takzvané nízkorizikové (low risk, LR) typy HPV způsobují zejména genitální kondylomata, ale také polypy dýchacích cest či hlasivek. Vznikají již několik měsíců po infekci, jejich léčba je založená na lokální destrukci. Jsou spojeny s vysokým rizikem rekurence a komplikací z ho-

jení jizvením. Incidence je udávána v USA od 0,36 do 4,3/100 000 dětí (1). Samotná kondylomata ovlivňují významně sexualitu a sebehodnocení postiženého jedince. Časté návraty onemocnění jsou pro pacientky i pacienty frustrující. Cervikální léze způsobené LR HPV sice nemají potenciál maligního zvratu, ale cytologické změny vedou k nutnosti jejich kontrol (2, 3).

Vakcíny proti HPV

Možnost nechat se očkovat proti karcinomu hrdla děložního se v České republice stejně jako ve světě objevila v prosinci roku 2006. Tehdy byla po několika letech klinických zkoušek na trh uvedena kvadrivalentní vakcína Silgard chránící nejen proti karcinomu hrdla děložního, ale také proti dalším karcinomům spojeným s infekcí lidskými papilomaviry (HPV) 16, 18, 6 a 11(4, 5). O rok později byla uvedena bivalentní vakcína Cervarix, která chrání proti karcinomu hrdla děložního vzniklému působením HPV typu 16 a 18 (tabulka 2) (6, 7).

Obě vakcíny prokázaly vynikající imunogenicitu 100% serokonverzí po očkování. Bivalentní vakcína Cervarix® díky užití adjuvantního systému AS04 obsahujícího vedle hliníkového nosiče rovněž 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (imunostimulans antigenní struktury *Salmonella minnesota*) dosahuje vyšších a se-

Tabulka 2. Onemocnění spjatá s infekcí HPV viry 6, 11, 16 a 18

maligní nemoci – HPV 16 a 18	benigní nemoci – HPV 6 a 11
karcinom hrdla děložního	genitální bradavice
karcinom vulvy	rekurentní respirační papilomatóza
karcinom vaginy	
karcinom anu	
karcinomy hlavy a krku	
cervikální, vulvární a vaginální léze nižšího stupně	

trvalejších hladin protilátek (obrázek 1) (8). Pravděpodobně kvůli neexistenci virémie (HPV nevstupují do krevního oběhu) u přirozené infekce HPV však hladiny protilátek nemají absolutní ekvivalent v účinnostních datech. Z dostupných studií je patrné, že mezi titrem protilátek a klinickou účinností není u HPV vakcín přímá úměra (obrázek 2). V současné době není znám korelát mezi výší titrů a klinickou účinností, neboli není známa minimální výše protilátek pro dosažení klinické účinnosti. Pro hodnocení účinnosti HPV vakcín a přínosu pro praxi jsou klinicky významné výsledky prevence onemocnění.

Podstatná tedy není hladina protilátek, ale indukce imunitní paměti. U podskupiny jedinců očkováných kvadrivalentní vakcínou, kteří dostali provokační dávku 5 let po začátku vakcinace, se projevila rychlá a silná anamnestická odpověď, která převyšovala hodnoty protilátek proti HPV pozorované 1 měsíc po třetí dávce. Tak byla prokázána vytvořená imunitní paměť (obrázek 3) (9, 10).

Mechanismus účinku HPV vakcín

Princípem profylaktické vakcíny je schopnost organismu vytvořit paměťové buňky a protilátky proti předložené struktuře virus-like partikulí (VLP). Jedná se o prázdné kapsidy vytvořené z kapsidových proteinů L1 produkovaných rekombinantně.

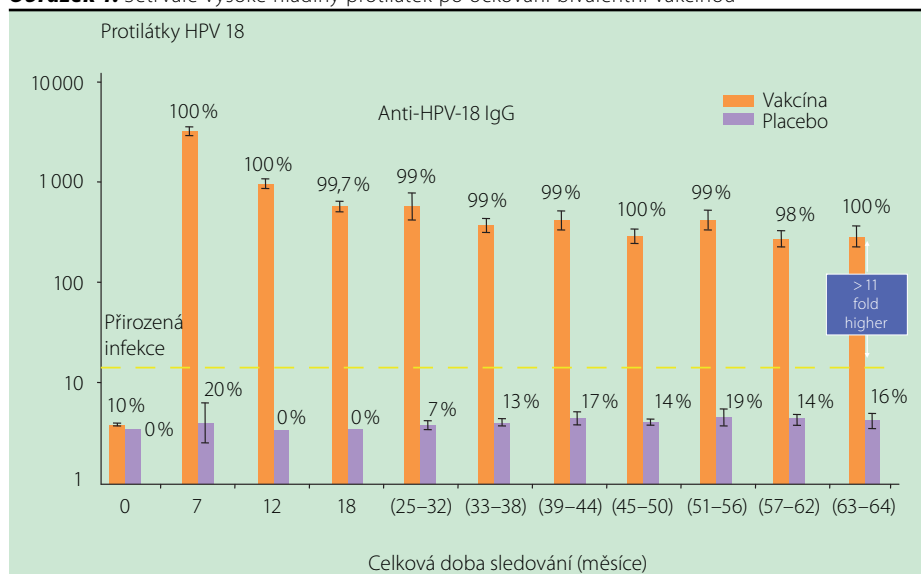
Vzhledem k tomu, že kapsidy jsou pouze napodobeninou zevní antigenní struktury viru, nehrozí žádné nebezpečí vyvolání nemoci způsobené samotným virem. Pro rozvoj nemoci je nutná inkorporace DNA viru do buňky hostitele. To také vysvětluje, proč současné HPV vakcíny nejsou terapeutické – virus inkorporovaný do buňky nemohou imunitní mechanismy zaměřené proti jeho povrchovým strukturám identifikovat.

Cross-protektce

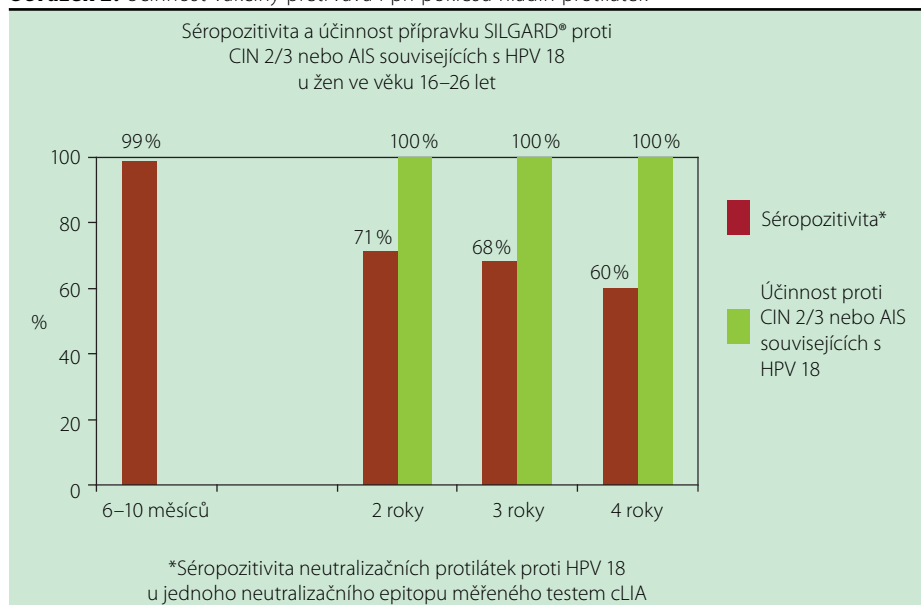
Díky strukturální podobnosti L1 proteinů je očkováný jedinec chráněn i proti dalším příbuzným typům HPV takzvanou zkříženou ochranou (cross-protektce). Zkříženou protektivitu lze hodnotit pouze prokázáním klinické účinnosti (výskytem lézí, virové perzistence) u typů HPV neobsažených ve vakcíně.

Profylaktické podání kvadrivalentní vakcíny HPV-negativním ženám ve věku 16–26 let prokazuje v 3letém sledování 38 % (95 % CI: 6–60 %) účinnost proti CIN 2/3 a adenokarcinomu in situ (AIS) způsobených dalšími 10 typy nejdůležitějších HR HPV (45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 51, 56, 39), účinnost 62 % (95 % CI: 10–85 %) proti HPV typu 31 a 45 a účinnost 44 % (95 % CI: 7–66 %) pro HPV typy 31/33/45/52/58. Výše zmíněných 10 ty-

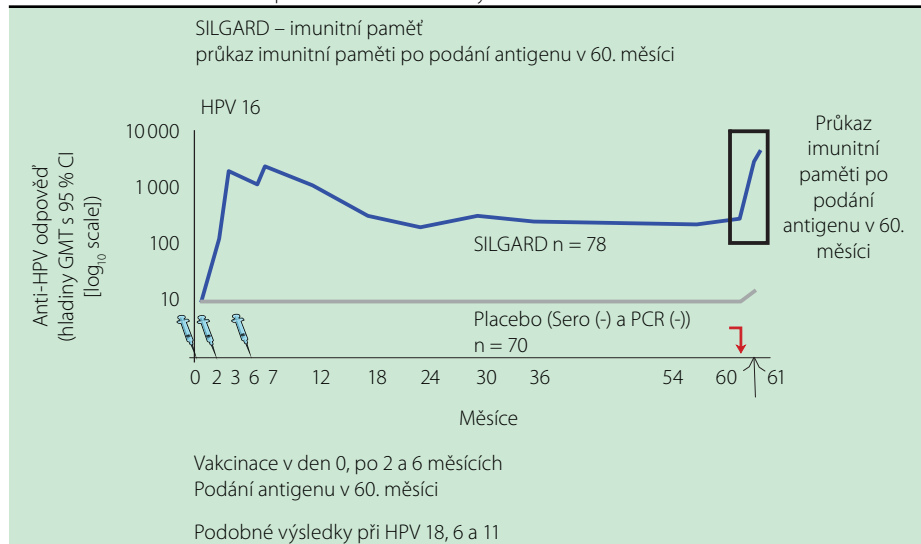
Obrázek 1. Setrvalé vysoké hladiny protilátek po očkování bivalentní vakcínou



Obrázek 2. Účinnost vakcíny přetrvává i při poklesu hladin protilátek



Obrázek 3. Průkaz imunitní paměti u žen očkováných kvadrivalentní vakcínou



pů HPV zodpovídá přibližně za 20 % karcinomů hrdla děložního.

Data pro zkříženou ochranu při podávání bivalentní vakcíny vedla dokonce k jejich uvedení do SPC přípravku. Ochrana proti šestiměsíční perzistentní infekci HPV 45 dosahuje 59,9 % (95 % CI: 2,6–85,2 %), HPV 31 36,1 % (95 % CI: 0,5–59,5 %) a HPV 52 31,6 % (95 % CI: 3,5–51,9 %). Ve studii NCT000122681 v souboru 9 319 očkováných a 9 325 kontrolních žen ve věku 15–25 let s průměrným sledováním 39,5 měsíce byla prokázána ochrana proti CIN2+ 100 % (CI 82,2–100) pro léze způsobené HPV 31 a 45 a 68,4 % (95 % CI: 45,7–82,4 %) pro 10 dalších nejčastějších původců lézí HPV 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59.

Bohužel je zkřížená ochrana významně ovlivněna ochranou proti HPV 16 a 18 při současné infekci a není příliš stabilní.

Starší ženy

U žen starších 25 let je vyšší pravděpodobnost výskytu perzistentní infekce a progresu onemocnění ve srovnání s mladšími dívkami. Podání kvadrivalentní vakcíny u žen ve věku 24–45 let bylo sledováno 48 měsíců ve studii FUTURE III. Randomizováno bylo 3 819 žen bez cervikálního HPV onemocnění diagnostikovaného biopsií za posledních 5 let či genitálních bradavic.

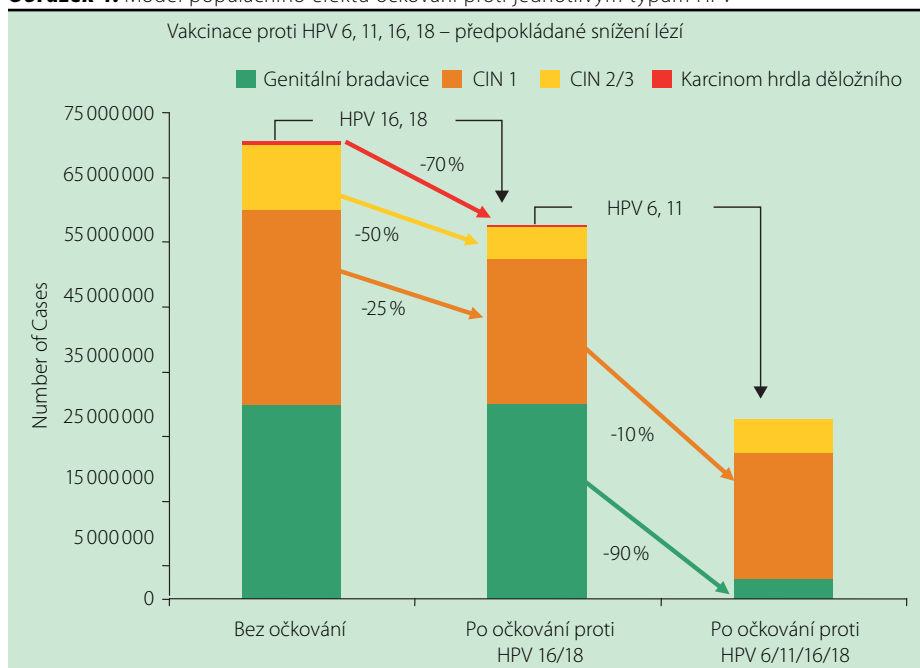
Bylo zabráněno 91 % případů přetrvávající infekce, cervikálních abnormalit a předrakovinných stavů nízkého stupně a externích genitálních lézí způsobených HPV typy 6, 11, 16 a 18. Kromě toho Silgard významně snížil (94 %) nálezy abnormálních cytologických nálezů způsobených HPV typy 16/18. Výsledky ukazují srovnatelně vysokou účinnost, jaká byla demonstrována u děvčat a mladých žen ve věku 9–26 let.

Vzhledem k současnému odkladu reprodukce je mnoho žen ve věku nad 25 let dosud bezdětných a mnohdy i ve fázi hledání životního partnera. Tyto ženy jsou samozřejmě ve vyšším riziku nově získané infekce. Výše uvedená data jsou podkladem pro nabídnutí očkování i těmto ženám. Nabízí se otázka, zda nejsou nositelkami latentní infekce některým typem HPV. Očkování však vždy přináší ochranu před reinfekcí a infekcí dalšími typy virů (11, 12).

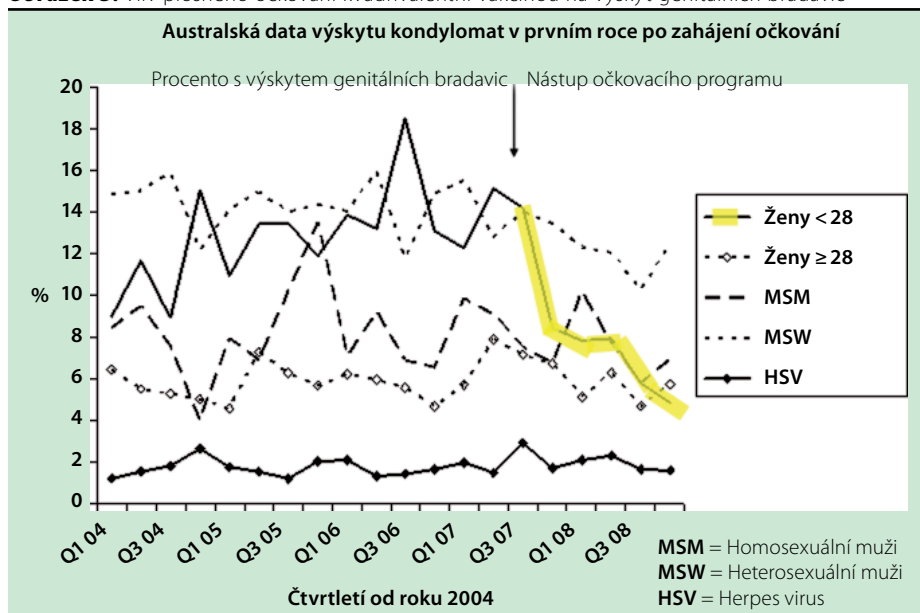
Anální karcinom a očkování mužů

Účinnostní studie kvadrivalentní vakcíny prokázaly také ochranu proti análnímu karcinomu a anální intraepiteliální neoplazii (AIN) 1.–3. stupně v příčinné souvislosti s HPV 16 a 18 u žen a mužů ve věku 9–26 let. Účinnost vakcíny proti AIN stupně 1/2/3 spojené s infekcí HPV 6, 11, 16 a 18 je 77,5 % (95 % CI: 39–93,3 %), pro AIN 2/3/4,

Obrázek 4. Model populačního efektu očkování proti jednotlivým typům HPV



Obrázek 5. Vliv plošného očkování kvadrivalentní vakcínou na výskyt genitálních bradavic



9 % (95 % CI: 8,8–95,4 %), pro AIN 1 a condylomata accuminata 100 % (95 % CI: 8,2–100,0 %). Kvadrivalentní vakcína je jako jediná indikována i k podání u chlapců a mladých mužů (13).

Bezpečnost a snášenlivost

Obě vakcíny jsou hodnoceny jako vysoce bezpečné. Nebyl prokázán zvýšený výskyt neurodegenerativních a autoimunitních chorob, které jsou častým argumentem odpůrců všech očkování.

Proti tomuto faktu s nepochopitelným zápletem bojují některé občanské skupiny zaštiťující se většinou nemedicínskými tituly. Většinou žádají zrušení i povinných očkování s tím, že každý má demokratické právo šířit infekční nemoci.

V šíření svých poplašných zpráv používají formu spamů. Opírají svá tvrzení o obecné nebezpečnosti jakéhokoli očkování o zpochybňování funkčnosti a věrohodnosti všech úřadů pro kontrolu léčiv, jako jsou FDA, EMA či SUKL. Pracují například s hypotézou rizika již více jak 80 let užívaných hliníkových adjuvans s tím, že přiznávají, že riziko nebylo prokázáno, ale trvají na tom, aby bylo nezvratně vyvráceno, a veškerá sledování považují za nedostatečná (14).

Kontraindikací vakcinace je alergie na složky vakcíny a probíhající výrazné horečnaté onemocnění.

Dle dostupných údajů není těhotenství očkováním ohroženo, ale vzhledem k neexistenci

studií jej při známém těhotenství doporučujeme odložit. Rovněž při kojení nebylo zjištěno vyšší ohrožení kojence ve srovnání s placebem.

Volba vakcíny

Matematický model vycházející z klinických studií, které musely být provedeny pro obě vakcíny před jejich uvedením na trh a které dosud pokračují, ukazuje snížení většího počtu nemocí u kvadivalentní vakcíny (obrázek 4).

U části odborné veřejnosti panovaly obavy, zda ochranou před některými typy virů jejich místo nenahradí jiné typy, které dosud způsobovaly jen malé procento zmíněných lezí. Na to mohou odpovědět populační studie v zemích, kde zvolili variantu plošného očkování ve věkových kohortách. První data je možno sledovat ve výskytu genitálních bradavic, které se projeví již za 4 měsíce od infekce, a lézí hrdla děložního nižšího stupně, které se objeví již za několik let a jsou prvním krokem k vývoji závažnějších změn.

Taková data jsou publikována z Austrálie, kde v roce 2007 zahájili plošné očkování mladých dívek. Očkování bylo nabídnuto zdarma školačkám ve věkové skupině 12–18 let. V roce 2009 bylo populační telefonní studií kontrolováno pokrytí očkováním ve skupině mladých žen 18–28 let – 74% dívek dostalo 1 dávku, 69% dvě a 56% tři dávky vakcíny. Byl prokázán významný pokles výskytu genitálních bradavic u mladých žen a heterosexuálních mužů, a to již v prvním roce po očkování (obrázek 5) (15).

Recentní data svazového státu Victoria, jehož národní registr pokrývá 99% z 2,7 miliónu žen, prokázala i pokles cervikálních lezí u nejmladší skupiny dívek. Byla srovnávána incidence lezí hrdla děložního ve 4 letech před zahájením očkování a data z roku 2008 a 2009. Ve věkových skupinách 21–25, 26–30 a více jak 30 let pokračoval již dříve sledovaný trend poklesu výskytu lezí nižšího stupně a u žen ve věku 21–30 a nad 30 let došlo k mírnému nárůstu lezí vyššího stupně (o 0,17–0,18% s $p < 0,0001$ resp. 0,02% s $p = 0,002$). Naproti tomu ve skupině dívek mladších 18 let došlo k signifikantnímu ($p = 0,003$) poklesu lezí vyššího stupně o 38% již 1,5 roku po zahájení očkování z 0,85% v roce 2006 na 0,22% v roce 2009, respektive z 80 na 42 případů na 10 000 dívek a rok (16).

Pro plošné očkování hrazené zdravotním systémem je většinou v tendru zvolena jedna z vakcín na základě činnostních dat a cenové nabídky vakcíny. Na rozdíl od Austrálie, kde byla vybrána kvadivalentní vakcína, ve Velké Británii zvolili bivalentní vakcínu Cervarix. Britský program zahájil očkování dívek ve věku 12–13 let v roce 2008 s možností očkovat i dívky ve věku

14–17 let. Britská odborná veřejnost na základě australských dat vyjádřila pochybnosti o správnosti této volby. Na konci roku 2011 proběhl ve Velké Británii nový tendr, ve kterém byla provedena změna a bivalentní vakcína byla nahrazena vakcínou kvadivalentní.

Klinický význam očkování

Vzhledem k tomu, že současná vakcinace pokrývá přes 80% HPV infekcí spojených s nádorem hrdla děložního, je i u vakcinovaných žen nutno pokračovat ve screeningu.

I léze nižšího stupně, které ještě nevyžadují ošetření, snižují kvalitu života pacientky tím, že vyvolávají obavy a indukují další časové i finančně náročnou diagnostiku.

Účinnostní data jsou základem pro volbu vakcíny proti HPV v klinické praxi. Na základě probíhajících klinických studií upravují hlavní lékové agentury FDA a EMEA indikační spektrum vakcín.

V současnosti je bivalentní vakcína Cervarix určena k prevenci infekce HPV typu 16, 18 a příbuzným typům 31, 33 a 45, a tedy k prevenci karcinomu hrdla děložního pro ženy ve věku 10–26 let.

Kvadivalentní vakcína Silgard je určena k prevenci infekce HPV typu 6, 11, 16 a 18 pro ženy od 9 let a pro chlapce od 9 do 15 let. Za prokázanou je považována ochrana před karcinomem hrdla děložního a kondylomaty, ale i před karcinomem vulvy a vaginy. Recentně FDA uznala za validní i data prokazující ochranu před karcinomem řiti a rozšíření věku aplikace u mužů do 26 let.

Závěr

Na konci roku 2010 bylo v ČR naočkováno 145 tisíc žen, tedy přibližně 12% žen a dívek cílové skupiny ve věku 9–26 let, z nich 71% si vybralo kvadivalentní vakcínu, 29% vakcínu bivalentní.

Proočkovanosť populace v ČR je poměrně vysoká, doufáme, že nově uzákoněná úhrada očkování proti HPV zdravotními pojišťovnami tento stav ještě zlepší.

Od dubna roku 2012 je očkování v kohortě 13letých dívek hrazeno pojišťovnami. Cervarix je hrazen plně, za širší spektrum vakcíny Silgard si dívky doplatí přibližně 300 Kč. Je logické, že hlavním očkujícím je pediatr, ke kterému mají dívky v tomto věku důvěru. Nicméně na základě žádanky s krátkým zhodnocením zdravotního stavu od pediatra může dívku v této věkové kategorii naočkovat i gynekolog. Vakcinace jako výkon ani cena vakcíny se nepočítají do pojišťovnou přiznaného paušálu.

Vysoký individuální význam očkování v celém indikačním spektru je nepopíratelný. Plošné

očkování v kohortě 13letých dívek je prvním krokem k populačnímu přínosu očkování proti HPV.

Literatura

1. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis. Laryngoscope 2008; 118: 1236–1247.
2. Bosch FX, Castellsague X, Sanjosé S. HPV and cervical cancer: screening or vaccination. Br J of Cancer 2008; 98: 15–21.
3. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. Virology 2004; 324: 17–27.
4. FUTURE II Study Group. Quadrivalent Vaccine against HPV to prevent high-grade cervical lesions. NEJM 2007; 356,19: 1915–1927.
5. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against HPV to prevent anogenital disease (FUTURE II). N Engl J Med 2007; 356, 19: 1928–1943.
6. Giannini SL, Hanon E, Moris P, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV 16/18 LV VLP vaccine formulated with the MLP/aluminium salt combination (ASO4) compared to aluminium salt only. Vaccine 2006; 24: 5937–5949.
7. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. Efficacy of HPV-16/18 ASO4-adjuvanted vaccine against cervical infection and pre-cancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA). Lancet 2009; 374: 301–314.
8. David MP, Van Herck K, Hardt K, et al. Long-term persistence of anti HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with ASO4-adjuvanted cervical cancer vaccine. Gynecol Oncol 2009; 115: S 1–6.
9. Einsterin MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil HPV cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years. Hum Vaccin 2009; 5: 705–719.
10. Olsson SE, Villa LL, Costa LR, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent HPV types 6/11/16/18 L1 VLP vaccine. Vaccine 2007; 25: 4931–4939.
11. Harper M, Paavonen J. Age for HPV vaccination. Vaccine 2008; 26: A7–11.
12. Muñoz N, Manalastas R, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years: a randomised, double-blind trial. Lancet 2009; 373: 1949–1957.
13. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. NEJM 2011; 364: 401–411.
14. Tomljenovic L, Shaw CA. Mechanism of aluminum adjuvant toxicity and autoimmunity in pediatric population. Lupus 2012; 21(2): 223–230.
15. Fairley CK, Hocking JS, Gurring LC, et al. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent HPV vaccination programme for young women. Sex Transm Infect 2009; 0: 1–4.
16. Brotherton JM, Fridman M, May CL, et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. Lancet 2011; 377: 2085–2092.

Článek doručen redakci: 10. 4. 2012

Článek přijat k publikaci: 9. 7. 2012

MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.
Gynekologicko-porodnická klinika
1. LF UK a VFN
Apolinářská 18, 128 53 Praha 2
tfait@seznam.cz

