

Prevence karcinomu děložního hrdla: kdy můžeme očekávat vliv na populační data?

MUDr. Jiří Sláma

Onkogynekologické centrum, Gynekologicko porodnická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Korespondenční adresa:

MUDr. Jiří Sláma

Onkogynekologické centrum, Gynekologicko porodnická klinika VFN a 1. LF UK, Apolinářská 18, 128 00 Praha 2, slamajiri@centrum.cz

Publikováno: 15. 6. 2009 Přijato: 15. 5. 2009 Akceptováno: 15. 6. 2009

Actual Gyn 2009, 2, 9-11

Tento článek lze stáhnout z www.actualgyn.com

© 2009, Aprofema s.r.o.

Abstract

Cervical cancer ranks second in deaths from cancer among women worldwide. Incidence rates in Czech Republic range around 20/100 000 in long term. Persistent high risk HPV infection has been strongly linked to causing cervical carcinoma. It is possible to implement primary and secondary prevention due to knowledge in etiopathogenetical agent and precancer lesions. However, both require a lot of conditions to get optimal effect.

Key words:

HPV, cervical cancer, prophylaxy, screening

Abstrakt

Karcinom děložního hrdla je celosvětově druhou nejčastější příčinou úmrtí na zhoubný nádor u žen. Incidence v ČR se dlouhodobě pohybuje okolo 20/100 000. Příčinou rozvoje karcinomu děložního hrdla je perzistentní infekce onkogenními genotypy HPV. Díky znalosti etiopatogenetického činitele i prekanceróz je možno využít postupů primární i sekundární prevence. Oba postupy však vyžadují řadu podmínek pro dosažení optimálního efektu.

Klíčová slova:

HPV, karcinom děložního hrdla, prevence, screening

Úvod

Každý rok je na světě diagnostikováno přibližně 500 000 nových případů karcinomu děložního hrdla a více než polovina postižených v důsledku onemocnění zemře (1). Hlavním dílem přispívají k takové situaci země třetího světa. Avšak ani epidemiologická data evropských států bývalého východního bloku nepřinášejí nikterak příznivé výsledky.

Česká republika vykazuje již více než poslední tři desetiletí téměř neměnný trend incidence i mortality na karcinom děložního hrdla. Dlouhodobá roční incidence se pohybuje okolo 20 případů na 100 000 žen. V absolutních číslech je tak každý rok diagnostikováno více než 1000 nových případů a asi 400 žen každým rokem v přímé souvislosti s onemocněním zemře. Jen o málo více než polovina případů onemocnění je zjištěna v časných stádiích, která považujeme za primárně operabilní (2).

Paradoxem je, že by tomu tak nemuselo být. Karcinom děložního hrdla lze právem považovat za vysoce preventabilní nádorové onemocnění. Nejen, že je dobře známa etiopatogeneze, ale jsou dobře definovány i přímé představně maligního bujení – prekancerózy (1, 3).

HPV infekce

Rozhodující v etiopatogeneze je perzistentní infekce lidskými papilomaviry (HPV) (1-5). Z klinického pohledu jsou pro vznik karcinomu děložního hrdla významné pouze onkogenní, vysoce rizikové (high risk, HR) genotypy HPV - 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 a 82. DNA HR HPV je možno prokázat u 99,7 % spinocelulárních karcinomů a asi 95 % adenokarcinomů děložního hrdla (1, 2). Nejčastěji detekované jsou genotypy HPV - 16, 18, 31 a 45. Genotypy 16 a 18 jsou WHO již oficiálně uznány za lidské karcinogeny. HPV-16 je diagnostikován u 50 - 60 % cervikálních karcinomů, HPV-18 u dalších 10 - 20 % (4, 6, 7).

HPV infikují proliferující buňky bazálních vrstev epitelu kůže a sliznic u člověka. Vstupní branou jsou mikrotraumata kůže a sliznic. Inkubační doba infekce je průměrně 3 měsíce (1,5 - 8 měsíců). Virové partikule prostupují mikrotraumatem velmi rychle a již během desítek minut vstupují do zárodečných buněk bazálních vrstev epitelu, v jejichž jádrech replikují (3). Roční prevalence HPV infekce v populaci je 14 - 40 % a vrcholí v časně dospělosti. Celoživotní prevalence infekce dosahuje až 80 % (1, 4). Převážná většina infekce však má tranzitorní charakter, jehož příčinou je spontánní clearance HPV v důsledku přirozených imunitních mechanismů hostitele. Podmínkou maligní transformace je proto dlouhodobá perzistence infekce. Interval mezi akvizicí infekce a rozvojem maligního nádoru je minimálně 10 let, obvykle však více (1, 3).

Metody prevence

Průkaz etiologické souvislosti HPV infekce s rozvojem karcinomu děložního hrdla vedl k vývoji profylaktických vakcín, jejichž základem je viru podobná částice (virus-like particle - VLP) tvořená hlavním kapsidovým proteinem L1. VLP jsou neinfekční, neobsahují virovou DNA a jejich morfoloická podoba s viriony a přítomnost všech imunodominantních epitopů podmiňuje produkci specifických neutralizačních protilátek. Profylaktické vakcíny

první generace obsahují L1 VLP nejčastějších onkogenních genotypů HPV-16 a 18. Díky tomu dokáží zabránit vzniku infekce zodpovědné za více než 70 % nádorů děložního hrdla (2, 4, 6-9).

Dostupné vakcíny navíc vykazují jistou míru zkřížené ochrany proti dalším onkogenním genotypům HPV. Zkřížená ochrana je podmíněna vzájemnou fylogenetickou příbuzností HPV. Statistická významnost zkřížené protekce se sice ve studiích u obou vakcín odlišuje, její přítomnost však může významně rozšířit spektrum ochrany. V současnosti jsou příznivá data publikována zejména v ochraně proti HPV 31 a HPV 45, v menší míře i proti HPV 52 (10, 11).

Sekundární prevence karcinomu děložního hrdla je v ČR založena na cytologickém screeningu. Onkologická cytologie je vysoce specifická (asi 97%), avšak v jednorázovém provedení relativně málo senzitivní (asi 60%). Citlivost cytologických stěrů pro detekci epitelových abnormit narůstá až s jejím opakováním (3). Zvýšení primární citlivosti a snížení falešné negativity, která se pohybuje mezi 15 - 40%, je možné rozšířením screeningového programu o provedení HPV HR testu. Podle Kjaera představuje současná negativita HPV HR testu a cytologie riziko 2% pro rozvoj CIN 2+ v následujících 10 letech (12). Mnoho žen ve skrínované populaci s pozitivitou HPV testu je však cytologicky negativních. Z 213000 žen starších 30 let zařazených do Kaiser Northern California studie mělo 6,5% pozitivní HPV HR test, ale pouze 42% HPV pozitivních mělo i abnormální výsledek cytologie. Navíc se většina HPV pozitivních a cytologicky negativních žen i v populaci starší 30 let stane v průběhu follow-up negativními. V prospektivní francouzské studii zahrnující 7932 žen bylo po 6 měsících 60% původně HPV pozitivních žen opět negativní (13). Podobné výsledky přinesla i Portlandská studie, která navíc hodnotila význam genotypizace. Doplnění genotypu při HPV HR pozitivitě upřesní konkrétní výši rizika - vstupní pozitivita HPV 16 představuje při současně vstupní cytologické negativitě 21% riziko rozvoje CIN 3 v následujících 10 letech, pozitivita HPV 18 představuje 18% riziko a pozitivita jakéhokoliv jiného HR (non 16 / 18) genotypu riziko pouze 1,5% (14).

Dopady preventivních postupů pro budoucnost

Při úvahách o možném vývoji incidence karcinomu děložního hrdla v ČR v budoucnu je třeba zohlednit přínos a efektivitu primární (profylaktické vakcinace) i sekundární prevence (cytologického screeningového programu). Obě úrovně prevence však přinášejí řadu podmínek pro jejich maximální účinnost. Na druhou stranu, při jejich splnění by ale bylo možno očekávat, že se karcinom děložního hrdla stane raritním onemocněním. Profylaktická vakcinace je nejspolehlivější u dívek a žen, které jsou HPV negativní. V široké populaci je tedy ideální zacílení vakcinačního programu na kohortu velmi mladých dívek, většina doporučení uvádí za optimální věk 12 - 13 let (15). I při plošném očkování by se však dopad na snížení incidence karcinomu děložního hrdla projevil až v horizontu desetiletí (Tab. 1). Třebaže je vakcinace metodou mimořádně účinnou a po dokončení vakcinačního schématu vede ve 100% k sérokonverzi, je omezena jen na limitovaný počet vakcinačních geno-

typů (5). Ani při zohlednění možného rozšíření účinnosti díky zkřížené ochraně, která by se uplatnila zejména v prevenci adenokarcinomů, nepokrývá vakcinací nabytá ochrana celé spektrum onkogenních genotypů HPV (11). Screeningový program využívající onkologickou cytologii může oproti očkování zaznamenat svůj vliv na incidenci karcinomu děložního hrdla v mnohem kratší době. Jeho hlavní podmínkou je však dostatečná účast cílové populace. Za dolní hranici fungujícího programu je považována 80% účast (3). Výše uvedené argumenty také poukazují na význam použitých metod, kdy programy založené pouze na onkologické cytologii jsou prokazatelně méně účinné než programy kombinující onkologickou cytologii s HPV HR testem (12). Pro dosažení optimálních výsledků je navíc nutné zajištění a pravidelné hodnocení kvality provádění a vyhodnocování screeningových vyšetření v akreditovaných cytologických laboratořích s dostatečným počtem vyšetření za rok.

Závěr

Vysoká incidence karcinomu děložního hrdla v ČR je důsledkem dlouholeté absence organizovaného screeningového programu. Aktuální strategie povinných cytologických vyšetření spojených s roční preventivní prohlídkou bez standardního zapojení HPV testu, ale i oportunistická profylaktická vakcinace na straně druhé nepřináší příliš nadějí na schopnost významně zasáhnout do neutěšeného stavu. Jedině významná podpora účasti na screeningových kontrolách a plošná profylaktická vakcinace by mohly situaci trvale zvrátit.

Tab. 1: Příklad časového efektu profylaktické vakcinace u HPV „naivní“ ženy očkované v roce 2008

| Dopad na snížení incidence mírných cytologických abnormit | Očekávaný efekt (rok) |
|--|-----------------------|
| | 2010 - 2015 |
| HG lézí (CIN3 a AIS) | 2020 |
| karcinomů | 2030 |

Literatura

1. Prendiville W, Davies P. The health professional ?s HPV handbook. Abingdon, Taylor and Francis 2004.
2. Pavlišta D. Incidence a mortalita. Modern Gynekol Porod. 2007;16:437-443.
3. Sláma J. Prekancerózy v gynekologii. Modern Gynek Porod 2007;16:462-487.
4. Mohdavi A, Monk BJ. Vaccines against human papillomavirus and cervical cancer: Promises and challenges. Onkologist 2007;10:528-38.
5. Harper DM. Prophylactic human papillomavirus vaccines to prevent cervical cancer: review of the Phase II and III trials. Therapy 2008;5:313-24.
6. Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. Lancet 2004;364:1757-1765.
7. Villa LL, Costa RL, Petta CA et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double blind placebo-controlled multi-centre phase II efficacy trial. Lancet Oncol 2005;6:271-278.
8. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from randomised control trial. Lancet 2006;367:1247-1255.
9. Villa LL, Costa RL, Petta CA et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. Br J Cancer 2006;95:1459-66.
10. Chlíbek R. Imunogenita vakcín proti lidskému papilomaviru. Vakcinologie 2008;2:145-53.
11. Jenkins D. A review of cross-protection against oncogenic HPV by an HPV – 16/18 AS04-adjuvated cervical cancer vaccine: Importance of virological and clinical endpoints and implications for mass vaccination in cervical cancer prevention. Gynecol Oncol 2008;110:18-25.
12. Kjaer S, Hogdall E, Frederiksen K, et al. The absolute risk of cervical abnormalities in high risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. Cancer Res 2006;66:10630-6.
13. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. Int J Cancer 2006;119:1095-101.
14. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst 2005;97:1072-9.
15. Sláma J, Freitag P. Vakcíny proti lidským papilomavírům. Prakt Gynekol 2007;1:30-2.