

Úvod

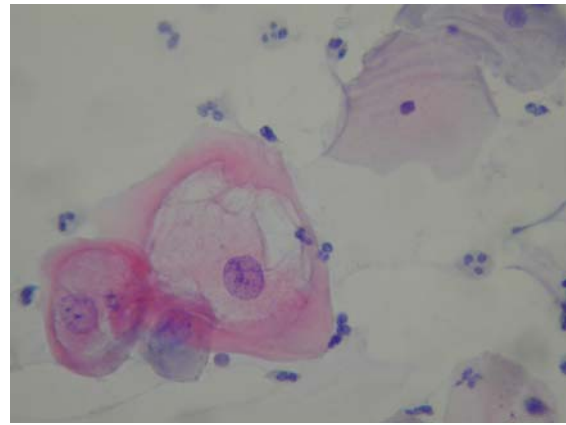
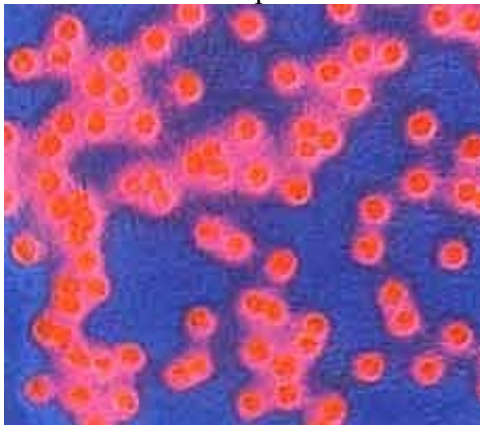
Karcinom děložního hrdla patří mezi nádory, které lze oprávněně označit jako preventabilní. Jeho předstádia – prekancerózy – jsou jasně definována a jsme schopni je poměrně jednoduchými metodami diagnostikovat i likvidovat. Tento postu je příkladem sekundární prevence nádorů a prokázal svoji vysokou efektivitu ve všech zemích, kde byl přetvořen do organizovaného a auditovaného screeningu. Jeho základní metodou je onkologická cytologie. V České republice je definitivní podoba screeningu předmětem dosud neuzavřených diskusí odborných společností (gynekologicko-porodnické a patologické), ministerstva zdravotnictví a zdravotních pojišťoven. Jeho absence rezultuje v přetrvávající poměrně vysokou incidenci cervikálního karcinomu. Jeho incidence je 20-22 případů na 100 000 žen, tj. 1000 – 1200 nových případů ročně. Za stejné období jich kolem 400 ročně na tuto diagnózu umírá. V běžné gynekologické ordinaci se gynekolog setká s tímto nádorem 1 x za 1-2 roky. V roce 2003 to bylo 19,2/100 000 žen/rok, což představuje ročně cca jeden tisíc nových případů.

V etiologii hraje zásadní roli infekce lidským papilomavirem (HPV – human papillomavirus). Celoživotní pravděpodobnost nákazy tímto virem dosahuje 70%. Akutní infekce probíhá subklinicky, nicméně karcinomem čípku děložního onemocnění asi 2 % infikovaných žen. Vyšší procento počátku onemocnění se zachytí prebiopoptickými metodami (včasné zachyty) a chirurgicky se ošetří.

Do situace dosud nezavedeného screeningu přichází nyní nová možnost prevence primární, kterou je profylaktická vakcinace proti hlavním rizikovým typům lidských papilomavirů. Karcinom děložního čípku je u žen druhým nejčastějším karcinomem po karcinomu prsu. V etiologii karcinomu děložního hrdla hraje zásadní roli infekce lidským papilomavirem.

HPV viry

Papillomaviry jsou nádorové DNA viry, patřící do čeledi *Papovaviridae*. Jsou to malé, neobalené viry o velikosti přibližně 55 nm, jejich genom je tvořen dvouřetězcovou, kovalentně uzavřenou molekulou DNA o délce přibližně 8 000 pb. DNA nese informaci pro dva pozdní proteiny (L1 a L2) a až osm časných (E1 až E8) proteinů, z nichž dva (E6 a E7) jsou virově specifické onkoproteiny. Informace pro všechny virově – specifické proteiny je uložena pouze na jednom řetězci virové DNA. Papillomaviry jsou druhově specifické, infikují exkluzivně epiteliální buňky a na základě tkáňové specifity se dělí na kožní a slizniční a podle onkogenního potenciálu na nízko (low risk, LR) a vysoce (high risk, HR) rizikové typy. Doposud je známo více než 100 genotypů HPV, z nichž asi 40 infikuje anogenitální trakt. Předpokládá se, že PV infikují buňky bazálních vrstev epitelu přes mikrotraumata nebo přímým kontaktem v místech přechodu epitelu dlaždicobuněčného v cylindrický, například v oblasti děložního čípku.



Tabulka DNA virů

Čeleď	Rod	Obal	Symetrie kapsidy	Typ nukleové kyseliny
1. Adenoviridae	Adenovirus	Ne	20-ti stěn	Dvojitá šroub.
2. Papovaviridae	Papillomavirus	Ne	20-ti stěn	Dvojitá šroub. – cirkulární
3. Parvoviridae	B 19 virus	Ne	20-ti stěn	Dvojitá šroub.
4. Herpesviridae	Herpes simplex virus, Varicela zoster virus, Cytomegalovirus, Epstein Barr virus	Ano	20-ti stěn	Dvojitá šroub.
5. Poxviridae	Vaccinia virus, Smoll pox virus	Ano	komplex	Dvojitá šroub.
6. Hepadnaviridae	Hepatitis B virus	Ano	20-ti stěn	Dvojitá šroub. - cirkulární

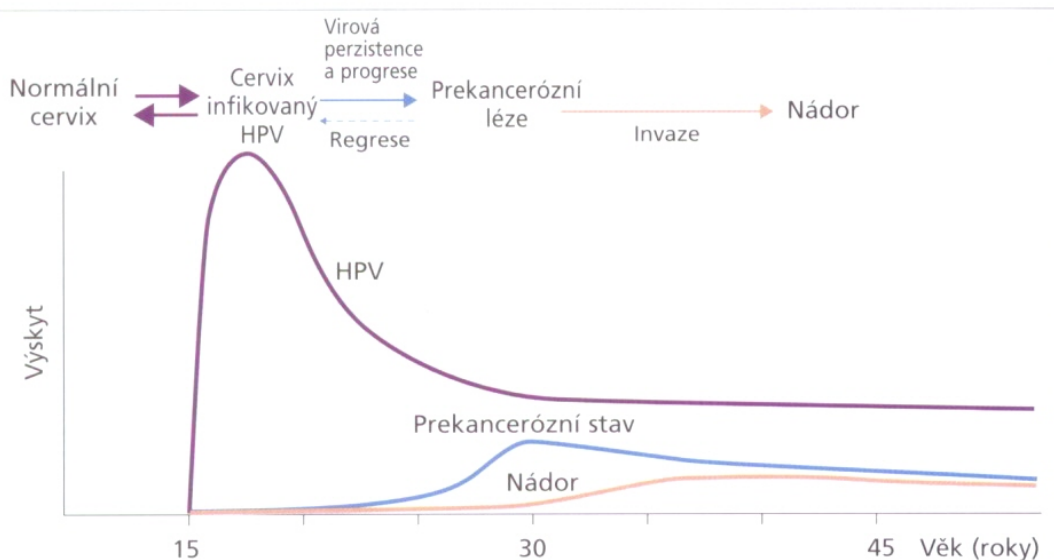
Průběh infekce HPV a vznik karcinomu děložního čípku

Většina HPV infekcí genitálního traktu je latentních, tzn. že je nelze zjistit ani cytologicky, ale pouze metodami detekce HPV DNA. U mladších žen se v téměř 80% jedná o infekci přechodnou, starší ženy jsou infikovány v daleko menší míře, ale infekce je mnohem častěji persistentní. Klinickými projevy HPV infekce genitálního traktu jsou benigní, často spontánně regredující léze, které se zpravidla spontánně vyhojí do 1 roku a pouze výjimečně přecházejí ve zhoubné nádory. Klinickým projevem infekce genitálního traktu LR typu HPV, mezi které řadíme především typ 6 a 11, v menší míře pak 42, 43, 44 jsou condylomata accuminata. Subklinické a latentní formy virové infekce mohou, za přispění dalších faktorů, přejít v intraepiteliální léze, předcházející rozvoji karcinomu děložního čípku. Intraepiteliální léze nízkého stupně (LG SIL) opět většinou spontánně mizí, část persistuje po různě dlouhé časové období a pouze malá část progreduje do intraepiteliálních lézí vysokého stupně (HG SIL), kam zařazujeme i karcinom in situ. **HG SIL se spontánně vyhojí pouze výjimečně a bez adekvátní léčby po různě dlouhé době persistence často přecházejí v invazivní karcinom.** Progrese onemocnění je velice pomalá, nezbytnou podmínkou je persistentní přítomnost HR HPV.

Se zvyšující se závažností lézí se zužuje spektrum přítomných typů HPV. S karcinomem děložního čípku je spojeno více než 20 typů, především vysoce rizikové typy 16 a 18, vzácněji pak další typy jako 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, které jsou častěji přítomné v prekancerózních lézích. Podobné léze nacházíme na vulvě (VIN), v pochvě (VAIN), v perianální oblasti (PAIN) nebo na penisu (PIN). Nejčastěji se vyskytujícím typem u nemocných i zdravých osob je typ 16.

Mezi rizikové faktory progresu onemocnění řadíme jednak faktory hostitelské, kam patří genotyp HLA a polymorfismus buněčných genů (p53) a dále virové, mezi které patří persistence viru, která zvyšuje pravděpodobnost integrace virové DNA do genomu hostitelské buňky, což má za následek inaktivaci genu E2, fungujícího také jako represor transkripce onkoproteinů E6 a E7. Dále sem patří variabilita v sekvenci virové DNA a v neposlední řadě virová nálož.

obrázek 1 Vztah mezi výskytem infekce HPV a nádorovým onemocněním



Předpoklady pro vývoj vakcín

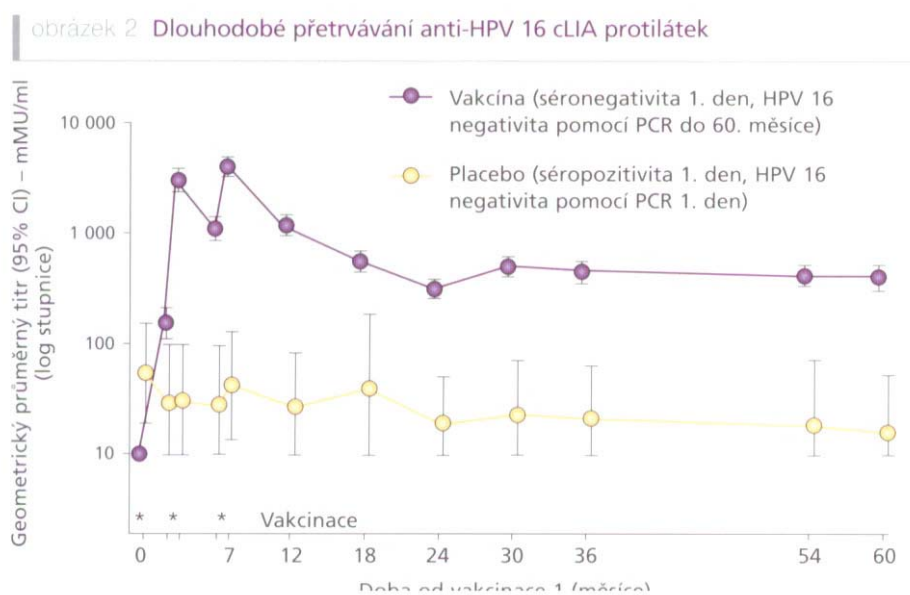
Karcinom děložního hrdla je solidním nádorem, u kterého je dne nepochybná dominantní role virové kancerogeneze. V 99,7% případů jsou nádory pozitivní na výskyt rizikových typů lidských papilomavirů (HR-HPV). Existují určité geografické rozdíly v zastoupení jednotlivých typů, ale globálně platí, že za cca 70% nádorů jsou zodpovědné typy 16 a 18. Sedm nejčastějších typů pak doplňují 31, 33, 45, 52 a 58. Typy 16 a 18 jsou dále přítomny v 70% high-grade lézí děložního hrdla (tj. cervikálních intraepiteliálních neoplázií – CIN 2 a CIN 3 a adenokarcinoma in situ – AIS) a 25% low-grade lézí (CIN 1). HR-HPV hrají roli i u dalších karcinomů dolního genitálu. Pozitivních je 35-50% karcinomů vulvy a vagíny, HR-HPV se účastní i na etiopatogenezi karcinomu anu, penisu a nádorů orofaryngeální oblasti. Nízce rizikové typy, zejména typy 6 a 11, jsou zodpovědné za vznik cca 90% bradavičnatých (kondylomatózních) lézí genitálu a jsou příčinou i tzv. juvenilní laryngeální papilomatózy.

Vývoj profylaktických vakcín vyžadoval dostatek znalostí o průběhu HPV infekce a o imunologické odpovědi organismu na tuto infekci. Přenos HPV se děje preferenčně pohlavním stykem. Od sexarche (koitarche) stoupá procento infikovaných a prevalence dosahuje maximálních hodnot – až 40% - ve 3. deceniu, zejména mezi 20-25 lety věku. Imunitní odpověď organismu je humorální i celulární. Humorální odpověď představuje produkce neutralizačních IgG a sekrečních IgA protilátek. Celulární imunita – specifické cytotoxické T-lymfocyty CD4(+) a CD8(+) – je schopna ve vysokém procentu infekci

eradikovat v clearingovém čase 8-12 měsíců. Proto je až 70% těchto infekcí tranzitorní povahy. Prevalence klesá v závislosti na věku. Ve věku 35 let jen na cca 5%. A právě tato perzistující infekce je vysoce rizikovým faktorem cervikální kancerogeneze.

Hodnocení efektivity vakcín

Pro hodnocení efektivity vakcín se užívá jednak imunologických, jednak klinických parametrů. Navozené titry protilátek v níže uvedených studiích převyšují přirození titry, dosahují maxima v 7. měsíci po aplikaci a po mírném poklesu pak po celé období extendovaných studií přetrvávaly ve vysokých hodnotách. Imunogenicitu vakcín byla prakticky 100%. Nejvyšší hladiny byly dosaženy aplikací v preadolescentním věku (9-13 let). Zabraňují jak nové infekci, tak perzistentní infekci vakcinovanými typy (perzistentní infekce byla definována v šesti až dvanáctiměsíčním intervalu) a to nezávisle na způsobu hodnocení prakticky ve 100%.



Klinickým parametrem nemohl být z etických a časových důvodů výskyt karcinomu děložního hrdla (vyvíjí se za 10 a více let perzistující HR-HPV infekce). Jako hlavní klinický cílový bod byl proto určen výskyt high-grade lézí, tj. CIN 2 a 3, resp. Adenokarcinoma in situ děložního hrdla a obdobné high-grade léze vulvy (vulvární intraepiteliární neoplázie VIN 2 a 3) a vagíny (vaginální intraepiteliální neoplázie VaIN 2 a 3). I zde byla dosažena podle protokolu prakticky 100% protekce proti lézím asociovaným s vakcinačními typy. Prokázána byla i crossprotektce proti typům 31 a 45, která tak rozšiřuje spektrum rizikových typů na pokrytí až 82% karcinomů děložního hrdla.

Výsledky prodloužených studií

Po slibných výsledcích pilotních studií monovalentních vakcín proti typu HPV 16 proběhly a probíhají rozsáhlé studie fáze II a III dvou vakcín, z nichž jedna již překročila práh klinické aplikace. Extendované studie již trvají více jak 4,5 roku a potvrzují vysokou imunogenicitu těchto vakcín. Jde o kvadrivalentní vakcínu spol. Merck&Co. A bivalentní vakcínu spol. Glaxo Smith-Kline.

První z nich očkuje proti typům 16, 18, 6 a 11. Je připravena rekombinantní technikou pomocí kvasinky *Saccharomyces cerevisiae* a využívá vlastní aluminiové adjuvans. Aplikována byla ve třech intramuskulárních dávkách v 0., 2. a 6. měsíci. Více než 20 000 žen ve věku 16-26 let, ale i dívek a žen od 9 let do 45 let a též mužů, bylo hodnoceno v několika

klinický studiích. 73% osob ve studiích bylo HPV naivních (PCR negativních a séronegativních) na 4 vakcinační typy. Ve vakcinované skupině nebyl zaznamenán žádný případ karcinomu děložního hrdla ani CIN 3 či AIS a jediný případ CIN 2 (studie Future I a II). Zábava karcinomu děložního hrdla, VIN 2/3 a VaIN 2/3 byla 1000%. Výskyt genitálních bradavic se snížil o téměř 70%. Aplikace ženám již infikovaným některými HPV typy dokázala bránit vzniku CIN 2/3 vyvolaným zbývajícími vakcinačními HPV typy. Ve studiích provedených v modifikované populaci, blíží se celkové populaci žen, byla účinnost vakcíny proti CIN nebo AIS vyvolané vakcinačními typy 46,4%.

Druhá vakcína je bivalentní – očkuje proti typům 16 a 18. K rekombinantní přípravě využívá baculoviru a efekt potence vlastními velmi potentním adjuvans. Aplikuje se rovněž ve věku 15-25 let, rovněž s rozptylem již od 10 do 55 let věku. Extendované, následné sledování ve 28 centrech dosahuje 4,5 roku (střední hodnota 47,7 měsíců), průměrný věk žen je 23 let. Vakcína vykazovala 96,9% účinnost na novou infekci, 94,3% účinnost na perzistentní infekci při šestiměsíční definici perzistence a 100% účinnost při +ě-ti měsíční definici. Protekce CIN vakcinovanými typy byla 100%.

Obě vakcíny byly testovány v Evropě a Severní a Jižní Americe. Tolerance vakcín byla velmi dobrá – jen 0,1% žen vystoupilo ze studie kvadrivalentní vakcíny pro lokální příznaky v místě aplikace či pyretickou reakci.

Kvadrivalentní vakcína významně redukovala i výskyt kondylomatózních lézí genitálu.

Registrace

8. června 2006 byla trivalentní vakcína GARDASIL schválena americkou FDA (Food and Drug Administration). Na základě prověření EMEA (European Medicines Agency) byla vakcína schválena Evropskou komisí 20. září 2006. Pro evropský trh se používá též název SILGARD. Schválení Evropské komise se vztahuje i na Českou republiku.

U bivalentní vakcíny proti typům 16 a 18 schvalovací proces probíhá.

Vakcína Gardasil/Silgard

Vakcína obsahuje po 20 mikrogramech L1 proteinu typů 6 a 18 a 40 mikrogramů proteinů typů 11 a 16. Je určena k prevenci vysokého stupně cervikální dysplázie (CIN 2/3), cervikálního karcinomu, vysokého stupně vulvárních dysplastických lézí (VIN 2/3) a bradavic zevního genitálu (condylomata accuminata), které jsou v příčinné souvislosti s lidským papilomavirem typů 6, 11, 16 a 18. Schválení bylo založeno na průkazu účinnosti u dospělých žen ve věku 16-26 let a na prokázané imunogenicitě u 9-15- ti letých dívek. Účinnost ochrany u mužů nebyla hodnocena.

Tři dávky po 0,5 ml jsou aplikovány v 0., 2. a 6. měsíci intramuskulárně. Dodávané jsou ve speciální předplněné injekční stříkačce.



Silgard, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce
Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinantní, adsorbovaná)

Silgard, injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke
Očkovacia látka proti ľudskému papilomavírusu [typom 6, 11, 16, 18] (rekombinantná, adsorbovaná)

Silgard suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Adsorbirano rekombinantno cepivo proti humanim papilomavirusom [tipom 6, 11, 16 in 18]

1 dávka 0,5 ml v předplněné injekční stříkačce
s ochranou jehly a se 2 jehlami. Intramuskulární (IM) podání

1 dávka, 0,5 ml naplnenej injekčnej striekačky
s krytom ihly a 2 ihlami. Intramuskulárne (IM) podanie

1 odmerek, 0,5 ml napolnjena injekcijske brizge
za iglo in 2 iglami. Intramuskularna (IM) uporaba



MSD, Silgard, rekombinantná značka / Zastúpená blagovna značka
Merck & Co., Inc.
Kenilworth, New Jersey, U.S.A.





Kontraindikací podání je hypersenzitivita k substancím přípravku, gravidita a závažné akutní horečnaté onemocnění. Lehké horečnaté onemocnění není zásadní kontraindikací. Kojícím ženám lze vakcínu podat.

Mezi nežádoucí účinky patří výskyt pyretické reakce a lokální účinky – otok, bolest, erytém, krvácení, pruritus v místě aplikace.

Schválení se tedy zatím vztahuje pouze na preventivní použití, nikoliv na eradikaci existující infekce a je zatím omezeno pouze na ženy. Tím, že se opíralo o údaje ze sledování s trváním do 5 let, nelze dosud zcela spolehlivě stanovit délku trvání protektivního účinku.

Účinnost vakciny

HISTOLOGIE	CIN 2/3 nebo AIS	CIN 2	CIN 3 nebo AIS
Počet vakcinovaných	8487	8487	8487
Počet onemocnění z vakcinovaných	0	0	0
Neočkovaných - placebo	8460	8460	8460
Počet onemocnění u neočkovaných	53	36	32
Účinnost očkování (%)	100	100	100
95% CI	93-100	89-100	88-10
p	< 0,001		

Diskuse

Z epidemiologického hlediska je diskutovanou otázkou optimální věk zahájení vakcinace. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) doporučuje ve shodě s FDA vakcinaci ženám ve věku 9-26 let. Americký poradní výbor pro imunizační praxi (ACIP – Advisory Committee on Immunization Practices) doporučuje pro vakcinaci cílovou populaci 11-12 ti letých dívek, dle uvážení klinika uvádí i věk od 9 let a dále i možnost aplikovat vakcínu též již sexuálně aktivním ženám do 26 let. Česká gynekologicko-porodnická společnost ČLS JEP preferuje věk od 15 let, kdy je u nás podle sexuologických studií procento sexuálně aktivních dívek ještě velmi nízké. Na druhé straně jsou však rizikovou skupinou pro cervikální karcinom právě dívky s předčasnou koitarche, pro které by bylo vhodné časnější zahájení vakcinace. Pro časnější vakcinaci svědčí také dosažené vyšší hodnoty titrů protilátek u nižší věkové skupiny. Vakcína není vakcínou terapeutickou. Otevřená zůstává do budoucna potřeba revakcinace booster dávkou. Perzistující vysoké hladiny titrů protilátek ji zatím neindikují. Také vakcinace mužů by mohla mít své teoretické zdůvodnění (jsou vektorem infekce) a imunogenicita vakcíny byla u nich prokázána. Pro nedostatek dat o klinické účinnosti, menší klinický dopad infekce, i z ekonomických důvodů není zatím reálně zvažována. Není zanedbatelné riziko event. Nárůstu dominance jiných HR-HPV typů, ale předběžná data jej nepotvrzují. Dosavadní doporučení nepokládají za indikované rutinní testování na HPV před ani po skončení vakcinace. Smysluplná by naopak mohla být testace žen nad 26 let věku, pokus se pro vakcinaci chtějí individuálně rozhodnout. Plošná vakcinace je investicí pro futuro.