

Prekancerózy v gynekologii – děložní hrdlo

Preinvasive Lesions in Gynaecology – Uterine Cervix

Mouková L., Feranec R., Chovanec J.

Oddělení gynekologické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Přednádorové změny děložního hrdla mohou s určitým časovým odstupem vést ke vzniku karcinomu. Vysoce rizikové lidské papilomaviry s vysokým onkogenním potenciálem jsou považovány za hlavní etiopatologické činitele spolu s dalšími rizikovými faktory (recidivující záněty děložního hrdla, poranění čípku, imunosupresivní stavy, sexuální promiskuita atd.). Včasnou diagnostikou těchto změn při pravidelných gynekologických kontrolách a adekvátní léčbě lze zabránit vzniku nádorové transformace. Organizovaný cervikální screening se zavedením celoplošné vakcinace proti lidskému papilomaviru slibuje snížení incidence karcinomu děložního hrdla.

Klíčová slova

prekancerózy – děložní hrdlo – cervikální intraepiteliální neoplazie – lidský papilomavirus – očkování

Summary

Preinvasive lesion of the uterine cervix can give rise to cervical cancer. High-risk human papillomaviruses with high oncogenic potential are considered to be the main etiopathological factors with interaction of other risk factors (recurrent inflammation of the cervix, injury of the cervix, immunosuppressive conditions, sexual promiscuity, etc.). Early diagnosis of these changes at regular gynecological examinations and adequate treatment can prevent of malignant transformation. Organized cervical screening and implementation of nationwide vaccination against human papillomavirus promises to reduce the incidence of cervical cancer.

Key words

preinvasive lesions – uterine cervix – cervical intraepithelial neoplasia – human papillomavirus – vaccination

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Lucie Mouková, Ph.D.

Oddělení gynekologické onkologie
Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: moukova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 12. 9. 2013

Přijato/Accepted: 30. 10. 2013

Úvod

Přednádorové změny v oblasti děložního hrdla vychází z dlaždicobuněčného či žlázového epitelu. Doba vzniku cervikálního karcinomu z dysplastických změn je udávána kolem 10–15 let. Nicméně byly popsány i první případy vzniku karcinomu po dvou letech [1]. Dle dostupné literatury se incidence žlázoových prekanceróz a dlaždicobuněčných prekanceróz pohybuje v poměru kolem 1 : 60–80. Poměr adenokarcinomů a spinocelulárních karcinomů se udává 1 : 5–7 [1].

Klasifikace

Dle typu primárního epitelu rozdělujeme přednádorové změny:

1. Cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN, skvamózní intraepiteliální léze – SIL),

kdy následkem infekce lidským papilomavirem (human papillomavirus – HPV) dochází v buňkách k poruše maturace, rozšíření bazální zóny s nálezem častých jaderných polymorfii, hyperchromazií, přítomnosti mitóz a dalších změn. Histopatologicky rozlišujeme:

- a) **dysplazie mírného stupně (CIN I)** – patologické změny vznikají v dolní 1/3 epitelu,
- b) **dysplazie středního stupně (CIN II)** – porucha maturace, změny v nukleocytoplazmatickém poměru s četnými mitózami nastávají v oblasti dolních 2/3 epitelu,
- c) **těžká dysplazie zahrnující i carcinoma *in situ* (CIN III)** – je charakteristická poruchami maturace s četnými i atypickými mitózami v celé šířce epitelu.

2. Cervikální glandulární intraepiteliální neoplazie (CGIN) –

rozeznáváme low-grade a high-grade léze zahrnující i adenokarcinom *in situ* (AIS) [1].

Etiopatogeneze

Velmi významný přínos v etiopatogenezi vzniku karcinomu děložního hrdla bylo objasnění role lidského papilomaviru německým vědcem prof. dr. Haraldem zur Hausenem, který díky tomuto objevu získal v roce 2008 Nobelovu cenu za medicínu. Lidské papilomaviry jsou malé neobalené DNA viry velikosti 57 nm, které

jsou druhově i tkáňově specifické. Dle onkogenního potenciálu se HPV rozdělují na níže rizikové (low-risk – typ 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81) a vysoce rizikové (high-risk – typ 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82). HPV napadají bazální vrstvy epitelu kůže a sliznic nejčastěji v místě mikrotraumat. Inkubační doba je 1,5–8 měsíců. Prevalence v populaci činí 80 %. Virus může být v organizmu přirozeným imunitním systémem spontánně zničen bez následného postihu děložního hrdla. Dále může HPV v organizmu přetrvávat i několik let, aniž dojde ke tkáňovým změnám. V případě oslabení imunitního mechanismu hostitele (např. dlouhodobý stres, vrozené či získané imunodeficitní stavy, dlouhodobá léčba kortikoidy, spolupůsobení dalších zánětlivých stavů atd.) může dojít k maligní transformaci buněk, kdy se DNA lidského papilomaviru zabuduje do genomu hostitelské buňky. Jak uvádí Sláma, high-risk HPV byly detekovány u 99,7 % spinocelulárních karcinomů, u 56–94 % adenokarcinomů děložního hrdla, 60–93 % high-grade prekanceróz, 31–60 % low-grade lézí a u 50–60 % adenokarcinomů *in situ* [2].

Klinické projevy prekanceróz

Většina buněk infikovaných lidským papilomavirem nemá zpočátku žádné klinické příznaky. Změny můžeme detekovat spíše pomocí diagnostických metod. V případě pokročilejších nálezů mohou přetrvávat vaginální výtoky, intermitentní krvácení z děložního hrdla, špinění při pohlavním styku, někdy může zejména při přidružených zánětlivých stavech přetrvávat bolestivost při pohlavním styku s pelvalgiemi.

Diagnostické metody detekce prekanceróz

1. Odběr cytologických stěrů z děložního hrdla

V České republice se odebraný materiál aplikuje na podložní skla. Preparát je následně po barvení speciálními činidly mikroskopicky hodnocen. K hodnocení nálezů se užívá klasifikace Bethesda z roku 2001 [3,4]. Přednádorové změny jsou v závěru hodnoceny jako low-grade skvamózní intraepiteliální léze (LSIL), high-grade skvamózní int-

raepiteliální léze (HSIL) či adenokarcinom *in situ* (AIS). V cytologickém obrazu můžeme pozorovat též HPV asociované buňky – tzv. koilocyty. Jedná se o buňky s perinukleárním projasněním vytvářejícím „halo“ efekt na základě vakuolizace cytoplazmy [5].

2. Kolposkopický nález

V kolposkopickém obraze můžeme pomocí binokulárního optického systému pozorovat prostřednictvím zeleného filtru a 3–5% kyseliny octové známky dysplastických změn ve formě např. leukoplakie, puntíčkování, mozaiky, atypických cév a dalších. Obecně jsou nálezy hodnoceny jako low-grade léze (LG), high-grade léze (HG).

3. HPV testace

Pomocí DNA hybridizace a metody PCR dochází k průkazu přítomnosti virové DNA. Významná je u prekanceróz testace high-risk HPV typů, zejména nad 30 let věku žen u abnormálních cytologických stěrů [6].

4. Odběr cílené biopsie na histologické vyšetření

Materiál se získává pomocí minibiopsie (punch biopsie), excize povrchu cervixu, odběru materiálu z děložního hrdla kyretou. K diagnosticko-terapeutickým výkonům patří konizace či cylindrická disekce děložního hrdla. V histologickém popisu prekanceróz pak dominují nálezy – CIN I, CIN II, CIN III (CIS), AIS.

Léčba

Cílem je odstranění postižené části děložního hrdla. K základním výkonům patří již zmiňovaná konizace děložního hrdla pomocí skalpelu, vysokofrekvenční elektrické kličky, jehly, praporkem, laserem či kombinovaně. K dalším výkonům náleží cylindrická disekce děložního hrdla či prostá vaginální trachelektomie (odstranění celého děložního hrdla). U žen v ukončeném reprodukčním věku v indikovaných případech lze provést kompletní odstranění dělohy – hysterektomii [7].

Dispenzarizace

Ženy s asymptomatickými LG lézemi, které plánují graviditu, sledujeme po

3–6 měsících. Gravidní ženy s LGL kontrolujeme 2krát v 1. trimestru a ve 27. týdnu gravidity. Pokud zůstává nález stacionární, je snaha odložit řešení do období po šestinedělí. U těhotných žen s HGL provádíme kontroly v intervalech 8–12 týdnů. Po vyšetření v 1. trimestru jsou ženy kontrolovány mezi 22.–24. týdnem gravidity a 32.–34. týdnem gravidity. Nedochozí-li k progresi nálezů do karcinomu, je opět žádoucí ponechat řešení do období po šestinedělí [2,8]. Sledování pacientek po operačních výkonech je individuální dle histologického nálezu. První kontrola je vhodná za 4–6 měsíců od výkonu. Pokud jsou nálezy v normě, tak následnou kontrolu absolvuje pacientka s odstupem šesti měsíců s provedením kolposkopického a cytologického vyšetření. V případě normálních nálezů u pacientek s dlaždicobuněčnými dysplazemi v anamnéze můžeme pacientky zařadit do ročního screeningového vyšetření. U pacientek s postižením žlázových buněk je vhodné jejich předání do ročních kontrol až po čtyřech vyšetřeních děložního hrdla s normálním nálezem v intervalu po šesti měsících. V případě abnormálních nálezů je postup individuální dle „Konsenzu pro řešení abnormálních nálezů ve screeningu cervikálních karcinomů“ [8].

Prevence

Současný organizovaný cervikální screening má za cíl standardizaci gynekologických kontrol s pravidelnými odběry cytologických stěrů děložního hrdla dle doporučení České gynekologicko-porodnické společnosti. Aktuálně je cervikální screening bez věkového omezení s úhradou gynekologické kontroly 1krát ročně dle Zákona o zdraví a lidu z roku 1966. V rámci screeningu je žádoucí, aby cytologické laboratoře splňovaly podmínky akreditovaných pracovišť. V řadě zemí se po 30. roce věku žen odběr cytologie doplňuje i prováděním high-risk HPV testací, jejichž kombinací dochází k minimalizaci rizika falešné negativity, a tím i k možnosti prodloužení intervalu kontrol [6,9–12].

Očkování proti HPV

Na českém trhu jsou dostupné dvě profylaktické vakcíny proti high-risk HPV typu 16 a 18, které se podílí v 70 % na vzniku karcinomu děložního hrdla. Kvadrivalentní vakcína Silgard (ve světě známá pod názvem Gardasil) je zaměřena proti HPV typům 6, 11, 16, 18, bivalentní vakcína Cervarix proti HPV typu 16, 18. Indikace vakcinace je v prevenci zejména přednádorových a nádorových změn děložního hrdla. U kvadrivalentní vakcíny je navíc benefit v prevenci vulvárních a vaginálních HPV asociovaných lézí a sexuálně přenosných genitoanálních bradavic (condylomata accuminata). Očkovací látka by měla být aplikována intramuskulárně ve třech dávkách, v ideálním případě ještě před zahájením sexuálního života, kdy je účinnost vakcíny udávána ve studiích až 100 %. U sexuálně aktivních pacientek s normálním gynekologickým nálezem je ve studiích popisován ochranný účinek kolem 80 %. Pacientky již s pokročilým nálezem v oblasti děložního hrdla nejsou těmito profylaktickými vakcínami chráněny, ale mohou do budoucna profitovat v rámci zkřížené protekce v ochraně proti dalším HPV typům (např. HPV 31, 33, 35, 45 atd.). V České republice u chlapců a dívek aplikuje vakcínu především pediatri, u dospělých žen gynekolog. Dle indikačního věkového spektra jednotlivých vakcín, které je dáno v SPC přípravku (Souhrn údajů o přípravku), je možno zahájit očkování u kvadrivalentní vakcíny od 9 let do 15 let u chlapců, u dívek a žen od 9 let do 45 let. Věková hranice je dána studiemi. Bivalentní vakcína má registraci u žen a dívek ve věku od 15 let do 25 let [13,14]. Od 1. 4. 2012 je v souladu se zákonem č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, v platném znění, § 30, odst. 2, písmeno b, bod 6, hrazeno očkování a úhrada léčivých přípravků obsahujících očkovací látku v provedení nejméně ekonomicky náročném proti lidskému papilomaviru třemi dávkami očkovací látky, a to pro dívky, je-li očkování zahájeno od dovršení 13. do dovršení 14. roku věku. Na úhradu mají nárok dívky, u kterých bylo zahájeno očkování nejpozději jeden den před 14. narozeninami.

Závěr

Incidence karcinomu děložního hrdla se v České republice pohybuje kolem 19/100 000 žen. I přes snahu o organizovaný cervikální screening zůstává spousta žen, které gynekologické kontroly vědomě ignorují z důvodu strachu z vyšetření či pracovní zaneprázdněnosti. S nárůstem vzniku preventivních programů jednotlivých pojišťoven, mediální osvětou a zvýšenou starostlivostí žen o své zdraví můžeme doufat v komplexní řešení této problematiky. V léčbě prekanceróz děložního hrdla v souvislosti s HPV typem 16 a 18 jsou novou nadějí terapeutické vakcíny, které jsou zatím ve stadiu studií.

Literatura

- Sláma J. Prekancerózy děložního hrdla. In: Cibula D, Petruželka L et al (eds). Nádory děložního hrdla, Onkogynekologie. 1. vyd. Praha: Grada 2009: 315–342.
- Sláma J. Prekancerózy v gynekologii. Moderní gynekologie a porodnictví 2007; 16(3): 468–487.
- Solomon D, Davey D, Kurman R et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002; 287(16): 2114–2119.
- Turyňa R, Sláma J. Onkologická cytologie. In: Kolposkopie děložního hrdla. Praha: Galén 2010: 21–25.
- Duškova J. Cytologické vyšetření v diagnostice patologických stavů děložního hrdla a jeho limity. Moderní gynekologie a porodnictví 2010; 19(3): 266–275.
- Halada P, Žáková B. HPV test a jeho význam pro klinickou praxi. Moderní gynekologie a porodnictví 2010; 19(3): 276–280.
- Sláma J, Turyňa R. Technika excizních výkonů k ošetření abnormálních nálezů na děložním hrdle. Moderní gynekologie a porodnictví 2010; 19(3): 304–310.
- Sláma J. Pooperační sledování po ošetření prekanceróz děložního hrdla. Moderní gynekologie a porodnictví 2010; 19(3): 311–315.
- Sankaranarayanan R, Esmay PO, Thara S et al. Cervical Cancer Screening in the Developing World. In: Rajaram S, Chitrathara K, Matheshwari A (eds). Cervical Cancer: Contemporary Management. Jaypee Brothers Medical Publishers 2012; 3–14.
- Polí UR. Current Status of HPV DNA Testing. In: Rajaram S, Chitrathara K, Matheshwari A (eds). Cervical Cancer: Contemporary Management. Jaypee Brothers Medical Publishers 2012: 45–50.
- van Hamont D, Bekkers RL, Massuger LF et al. Detection, management and follow-up of pre-malignant cervical lesions and the role for human papillomavirus. Rev Med Virol 2008; 18(2): 117–132.
- Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE et al. Guideline for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. Int J Cancer 2009; 124(3): 516.
- Petráš M, Králová Lesná I. Očkování proti lidským papilomavírům (HPV). In: Petráš M (ed.). Manuál očkování 2010. Praha 2010.
- Fait T et al (eds). Očkování proti lidským papilomavírům. Praha: Maxdorf 2009.