

Počátek konce výskytu karcinomu děložního čípku ?

(The Beginning of the End for Cervical Cancer ?)

Christopher P. Crum

N Engl J Med, Vol.347, 2002, č.21, s. 1703-5 (Editorial)

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Ve zprávě o výsledcích kontrolované studie s vakcínou proti lidskému papilomaviru typu 16 (HPV-16) dokončil L.A. Koutsky se spolupracovníky dvacetiletý výzkum, který začal izolací lidských papilomavirů (HPV), vyvolávajících nádorové bujení. V roce 1983 pracovníci laboratoře zur Hausena označili HPV-16 za hlavního kandidáta patogeneze preinvazivních a invazivních neoplasií cervixu. Dosud bylo identifikováno více než 20 typů papilomavirů, nalézáných u pacientek s karcinomem cervixu.

Největší potíží průkazu onkogeních papilomavirů je záchyt jen extrémně malého počtu infekčních partikulí viru. Tento nedostatek použitelného výzkumného materiálu brzdil počátky výzkumu vakcíny, byť se badatelům podařilo rozluštit komplikovaný průběh virové onkogeneze. Vše se změnilo roku 1991, když Koutsky aj. prokázal základní princip vzniku cervikálního karcinomu (CaC): byla to infekce čípku HBV. To znamená, že vzniku CaC by bylo možné předejít očkováním.

CaC je druhou nejčastější příčinou úmrtí žen na rakovinu. Každý rok je na světě diagnostikováno více jak 450.000 případů, majících za následek téměř čtvrt milionu úmrtí. Snížení úmrtnosti na rakovinu se obvykle přičítá skríningu CaC, ale o významu stěrů podle Papanicolaou se stále diskutuje. Odhadované náklady na rok zachráněného života díky skríningu se pohybují od pár dolarů v zemích, které nezavedly skrínigové programy, až po desítky tisíc dolarů v USA, kde podstatnou část výdajů představují náklady na ošetřování drobných cytologických abnormalit.

Moderní medicína má na výskyt rakoviny jen omezený vliv. Všechny její snahy jsou ve srovnání s účinkem imunitního systému hostitele slabé. Více než 90 % infekcí cervixu papilomaviry spontánně zaniká, takže CaC se rozvine, i bez skríningu, jen u malého počtu žen. Skrínig může být prospěšný jen malé skupině žen, ač podstatně větší procento žen podstupuje obtíže při stěrech podle Papanicolaou s cílem předejít vzniku CaC. Bohužel, polovina nových případů CaC v USA (asi 7.000/rok) vzniká u žen, které se podrobovaly skríningu. Zvláště obtížné je předejít adenokarcinomu cervixu, který je častější u mladších žen.

Vědecký pokrok v roce 1991, který vedl k úspěšné studii s vakcínou proti HPV-16, umožnila laboratorní konstrukce papilomaviru-podobných částic. Těmto částicím chybí DNA a jsou proto neinfekční. Napodobují však přirozenou strukturu virionu a vyvolávají silnou imunitní odpověď. Vakcíny, obsahující specifické papilomaviru-podobné částice, chránily zvířata před virovými bradavicemi. Následně se imunologové začali zabývat otázkou, zda podobné vakcíny ochrání vysoce choulostivý epitel krčku před infekcí onkogeními typy HPV.

Koutsky aj. ve studii prokázali, že očkované ženy jsou chráněny nejen před preinvazivní nemocí vyvolanou HPV-16, ale také před persistující, nebo krátkodobou infekcí HPV-16. Ochranný efekt dosahoval 100%, 100% a 91%. Očkování chrání nejen před manifestací infekce, ale brání také infekčnímu agens zachytit se v genitálním traktu, odkud by mohlo dojít k nákaze nových sexuálních partnerů.

I když herpes simplex virus (HSV-1) a genitální herpes simplex virus (HSV-2) pronikají do periferních sensorických neuronů, mohou v nich přetrvávat v latentní podobě bez omezení a často vyvolávají rekurentní infekce. K nákaze HSV-2 dochází zhruba u každé páté ženy, přičemž průběh primoinfekce bývá nejtěžší. Vznikne-li primoinfekce u těhotné ženy může dojít k poškození plodu. V USA se podílí HSV každoročně na 2.500 infekcích novorozenců. Stejně jako po nákaze HPV je i po nákaze HSV mnoho HSV-2 seropozitivních pacientů asymptomatických. Jen zřídka se nakazí stejným virem. To svědčí o tom, že nálezům HPV a HSV by bylo možné zabránit vhodnou kombinací vakcín proti nim. Stanberry a spol. referoval (NEJM, 347,2002,č.21, 1652-61) o vakcíně proti glykoproteinu D z obalu HSV-2 a o její schopnosti chránit ženy, jejichž sexuální partner podle anamnézy prožil herpes genitalis.

Testovaná vakcína proti glykoproteinu D HSV-2 byla méně účinná než vakcína proti HPV-16, ale její 73-74 % ochranný efekt byl v několika studiích pořád statisticky významný. Pozoruhodné je, že tato solidní ochrana byla jen u žen, nemajících protilátky proti HSV-1, ani HSV-2. Podobně jako vakcína proti HPV je i vakcína proti HSV-2 tedy neúčinnější u mladých žen, očkovaných ještě před expozicí viru.

Samozřejmě je třeba opatrnosti. CaC se vyskytuje u téměř dvaceti typů HPV a jak skupina Koutského ukázala, očkování proti jednomu typu nechrání před infekcí jinými typy HPV. Naštěstí většina případů CaC vzniká při nákaze jen několika typy HPV. Viru podobné částice vyžadují speciální přípravu, ale ta bude asi stejná, jako u vakcíny proti VH-B. Nemůžeme zatím očekávat, že by vakcína proti HPV dokázala přerušit již vzniklou nákazu. Není ani žádných náznaků, že by tato vakcína mohla upravit již stávající neoplasii cervixu. Doba trvání ochrany po očkování je také nejasná.

Co můžeme očekávat začne-li zanedlouho očkování proti HPV ? Skeptici by neměli pominout výsledky očkování proti VH-B. Virem HB se v raném dětství infikovalo 10 % dětí z Afriky a Jihovýchodní Asii a byly tak ohroženy karcinomem jater. Intenzivní program očkování novorozenců proti VH-B začal v Thajsku roku 1984. Do roku 1992 klesla prevalence VH-B u dětí z 10,5 % na 1,7 % a výskyt Ca jater klesl na čtvrtinu. Předpokládá se, že v roce 2010 se stane nosiči HBV jen 0,1 % dětí, což znamená snížení podílu nosičů o 99 procent. Očekává se, že dojde také k podobnému, vysoce významnému poklesu výskytu Ca jater souvisejícího s VH-B.

Pět lidských papovavirů (typy HPV-16, -18, -31, -33 a -45) se podílí na většině Ca cervixu. Budou-li ženy očkovány proti těmto typům dříve, než začnou sexuálně žít, mohlo by dojít ke snížení rizika Ca nejméně o 85 % a k poklesu nálezů abnormálního obrazu ve stěrech podle Papanicolaua, souvisejících s HPV, o 44-70 %. Protože nejnebezpečnější průběh má rakovina při infekci HPV-16 a HPV-18 mohla by být ochrana před úmrtím na Ca cervixu vyšší než 95 %. Budou-li očkovány pouze mladé ženy před začátkem sexuální aktivity, nelze čekat snížení incidence Ca cervixu dříve než aspoň po 10 letech. Sexuálně aktivní ženy jsou však ohroženy infekcí HPV a jejími následky v každém věku. Onkogenní typy HPV vyvolávají nádory vulvy, penisu, hrtanu, nosohltanu, lůžek nehtů, spojivek a snad i jiných tkání, takže očkování by měli být všichni. Vakcína, obsahující také HPV-6 a HPV-11, by mohla chránit také před většinou případů bradavic na genitálu. Již po několika měsících by bylo možné pozorovat snížení výskytu abnormálních nálezů při Papanicolauových stěrech, zvláště těch, které provází největší riziko rakoviny. Ač je předčasné kalkulovat poměr nákladů a užítku z očkování proti HPV, tento vakcinační program, který předchází vzniku rakoviny a snižuje četnost abnormálních nálezů ve stěrech podle Papanicolaua, by mohl přinést značné úspory systému zdravotní péče.