

ZE ZAHRANIČNÍHO TISKU

Začátek konce karcinomu děložního čípku

Koutský a spolupracovníci dokončili dvacet let trvající „pouť“, která začala izolací lidského papilomaviru (HPVs) zodpovědného za rakovinu: již v roce 1983 vědci z Hausenových laboratorí zjistili, že nejvýznamnějším činitelem v patogenezi preinvazivního a invazivního karcinomu je HPV typ 16 (HPV-16). Do dnešní doby bylo identifikováno více než 20 typů papilomavirů spojených s rakovinou děložního čípku. Nevýhodnou vlastností onkogenních papilomavirů je zachycení velmi malého počtu virionů. Tento nedostatek pracovního materiálu brzdil začátky výzkumu vakcíny, dokud vědci nerozluštili spletitou hádanku onkogeneze tohoto viru. V roce 1991 se situace změnila a Koutský a spol. mohli ukázat základní principy karcinomu děložního čípku: HPV infekci děložního čípku a s ním spojené rakovině můžeme předcházet očkováním.

Z nádorových onemocnění je karcinom děložního čípku *druhá nejčastější příčina úmrtí žen*. Každý rok je na světě diagnostikováno více než 450 000 nových případů a téměř čtvrt milionu žen ročně na tuto rakovinu umírá! Snížení počtu úmrtí je přisuzováno skríninku cervikální rakoviny, ale nutnost cytologického vyšetření zůstává předmětem častých diskuzí. Odhadovaná cena za rok zachráněného života díky skríninku se odhaduje od několika dolarů, v zemích, kde neexistují skríninkové programy, do desítek tisíc dolarů ve Spojených státech, kde jsou značně velké prostředky věnovány na odhalování už i malých cytologických abnormalit.

Moderní medicína dokáže jen velmi málo ovlivnit rakovinu děložního čípku, protože veškeré naše zásahy jsou v porovnání s možnostmi lidského imunitního systému nedokonalé. I bez skríninku se více než 90 % HPV infekci děložního čípku zhojí spontánně a karcinom se projeví jen u minima případů. Ačkoli skrínink přináší užitek jen malé skupině žen, podstupuje větší část žen nepříjemné cytologické vyšetření proto, aby předešly rakovině děložního čípku. Bohužel 50 % karcinomu děložního čípku ve Spojených státech (přibližně 7 000 za rok) je diagnostikováno u pacientek, které prošly skríninkem. Prevence adenokarcinomu děložního čípku, který má tendenci se vyskytovat u mladších žen, je složitá. Teprve vytvořením částic podobných papilomavirům v laboratorích vedlo k tomu, že experimentální vývoj HPV-16 vakcíny byl úspěšný. Tyto částice neobsahují DNA a jsou tudíž neinfekční – přesto napodobují pravou strukturu viru a vyvolávají imunitní odpověď. Vakcína vyrobená z druhově specifických viru podobných částic chrání zvířata proti virům způsobujících bradavice. Stále vracející se otázkou pokládanou imunology je, zda vakcíny dokáží ochránit velmi zranitelný epitel děložního čípku proti rakovinotvorné papilomavirové infekci.

Tato studie zodpovídá právě tyto otázky. Koutský a spol. ukázali, že očkované ženy nejsou chráněny jen proti preinvazivní chorobě spojené s HPV-16, ale také proti trvalé HPV-16 infekci a přechodné HPV-16 infekci s účinností 100 %, 100 % a 91 %. Vakcína předchází nejen rozvi-

nutí nemoci jako takové, ale rovněž předchází osídlení genitálního traktu virem, a tak zabraňuje šíření infekce na nové sexuální partnery. Ačkoliv se o herpes simplex viru typu 1 (HSV-1), způsobujícím herpes labialis, a herpes viru typu 2 (HSV-2), způsobujícím herpes genitalis, neuvažuje jako o původcích rakoviny, jsou pro vědce velkou výzvou. Oba typy virů při infekci kůže nebo sliznic pronikají do periferních senzoryckých nervů a dokáží v nich v latentní formě dlouhodobě přežít a způsobovat recidivující onemocnění. Přibližně každá pátá žena bývá infikována HSV-2 a počáteční infekce má většinou vážný průběh. U těhotných žen mívají primární infekce HSV-2 devastující následky a sám HSV-2 zapříčiňuje každý rok v USA většinu z 2 500 novorozeneckých HSV infekcí. Stejně jako u HPV je mnoho HSV-2 seropozitivních pacientů bez příznaků a pacienti se jen zřídka znovu nakazí stejným virem. To znamená, že HPV i HSV infekci můžeme předcházet správnou kombinací očkovacích látek. V dalším článku tohoto časopisu Stanbery a kol. popisují vakcínu proti glykoproteinu D v obalu HSV-2 a informují o možnosti ochrany žen, jejichž sexuální partneři prodělali infekci HSV-2. „D glykoproteinová“ očkovací látka testovaná Stanberrym má sice nižší účinek než HPV-16 vakcína, ale tento účinek je stále signifikantní – 73 až 74 % ve dvou různých studiích porovnávající závěry předchozích zkoumání. Překvapivě tento vysoký podíl byl snížen u žen, které byly HSV-1 i HSV-2 séronegativní. Takže stejně jako HPV vakcína je také HSV-2 vakcína daleko účinnější, pokud se podá mladým ženám před tím, než jsou virem infikovány.

Ovšem s rakovinou děložního čípku je spojeno asi 20 typů HPV, a jak Koutský a spol. prokázali, očkování proti jednomu typu nechrání proti infekci jiného typu. Většina karcinomů je však spojována jen s malou skupinou HP virů. Avšak virům podobné částice vyžadují zvláštní zacházení, ale zdá se, že požadavky jsou stejné jako u vakcíny proti hepatitidě B. Bohužel se nedá předpokládat, že by vakcína mohla zastavit již probíhající infekci. Také nejsou žádné důkazy, že by vakcína mohla zabránit růstu karcinomu, pokud už vznikl. I délka trvání ochranného účinku, což bylo předmětem bádání v některých výzkumech HSV vakcín, je nejistá.

Co však můžeme očekávat, pokud by se začalo očkovat proti papilomaviru už zítra? Skeptici se mohou podívat, co se stalo s hepatitidou B, kterou se nakazí 10 % dětí v Africe a v jihovýchodní Asii již v raném věku a zvyšuje tak riziko hepatocelulárního karcinomu. Již v roce 1984 byl zahájen intenzivní očkovací program proti hepatitidě B zaměřený na novorozence na Taiwanu. V roce 1992 poklesla prevalence hepatitidy B u dětí z 10,5 % na 1,7 % a snížil se i výskyt hepatocelulárního karcinomu. Předpokládá se, že v roce 2010 pouze 0,1 % dětí bude nosičem viru hepatitidy B, což znamená 99 % pokles nosičství. Předpokládá se rovněž odpovídající pokles četnosti hepatocelulárního karcinomu, který je spojován s HBV.

Pět HP virů – typy 16, 18, 31, 33 a 45, jsou zodpovědné za většinu karcinomů děložního čípku. Pokud jsou že-

ny očkovány proti těmto typům HPV před započítím sexuálního života, může se u nich snížit riziko vzniku nádoru o 85 % a abnormální nálezy cytologického vyšetření o 44 až 70 %. Protože na vzniku karcinomu čípku se nejčastěji podílejí viry HPV-16 a HPV-18, může očkování zajistit až 95% úroveň ochrany před smrtí. Pokud budou očkovány jen mladé ženy před začátkem sexuálního života, budeme moci pozorovat pokles incidence cervikálního karcinomu nejdříve za desetiletí. HPV infekce a následky s ní spojené v každém věku ohrožuje sexuálně aktivní ženy. Onkogenní HP viry způsobují novotvary na vulvě, penisu, hrtanu, nosohltanu, nehtovém lůžku, spojice a dalších orgánů, takže očkování je určeno pro každého. Vakcína obsahující HPV-6 a HPV-11 může předejít většině případů různých forem genitálních kondylomatů. Pokles abnormálních nálezů cytologického vyšetření, zvláště nálezů spojených s vysokým rizikem rakoviny, může být zřetelný už během několika měsíců. Jakkoli je předčasné počítat poměr ceny a užitku HPV vakcinace, dokáže tento očkovací pro-

gram, který předchází rakovině a snižuje frekvenci abnormalit cytologického vyšetření, sejmut velké břemeno ze systémů zdravotní péče.

Zdravotníci pracovníci vynakládají značné množství energie k prevenci nádorů děložního čípku. Standardy péče jsou závislé na dostupnosti zdrojů a očekávání jsou limitována stavem současného vědění. Pokrok, jakým je zavedení účinné očkovací látky proti HPV, může přinést významné léčebné výsledky. Terapeutické algoritmy zaměřené v minulosti na neštovice, záškrť, poliovirus a černý kašel jsou nyní zapsány do historie medicíny. Kdyby se nevyplnily sliby Koutského studie, mohli bychom ještě za našeho života být svědky postupného ale progresivního boření bariér pro účinnou prevenci karcinomu děložního čípku. Oba „zajatci“ našeho současného zdravotnického systému – pacienti a jejich ošetřovatelé – by tak mohli být osvobozeni.

*Crum CP. NEJM, 2002; 347, 21:1703-1705.
prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.*