

Papilomavirové infekce v gynekologii

Alena Kubečková¹, Ondřej Kubeček², Jiří Špaček¹

¹Porodnická a gynekologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Klinika onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové

Korespondenční adresa: MUDr. Alena Kubečková, PGK FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05, Hradec Králové – Nový Hradec Králové, tel.: +420 495 832 776, e-mail: alena.peckova@gmail.com

Publikováno: 23. 10. 2013 Přijato: 27. 7. 2013 Akceptováno: 8. 10. 2013

Actual Gyn 2013, 5, 58-64 ISSN 1803-9588 © 2013, Aprofema s.r.o.

Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Kubečková A, Kubeček O, Špaček J. Papilomavirové infekce v gynekologii. Actual Gyn. 2013;5:58-64

HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTIONS IN GYNECOLOGY

Review article

Abstract

Human papillomavirus gained a lot of attention during past years for being the main cause of many benign and malignant diseases of female genital tract. During the last few decades the significant progress in research of genetics, etiopathogenesis, prevention and treatment of papillomavirus infections have been made. These results enable us to implement new methods in the prevention and diagnostics of cervical cancer. This article summarizes current knowledge about human papillomavirus infections in gynecology.

Key words: papillomavirus infections, HPV, female genital neoplasm, condylomata acuminata, cervical cancer

Přehledový článek

Abstrakt

Lidské papilomaviry jsou v centru pozornosti jako původci mnoha benigních i maligních onemocnění ženského genitálu. V posledních desetiletích byl učiněn významný pokrok ve výzkumu v oblasti virové genetiky, etiopatogeneze, prevence a léčby papilomavirových infekcí. Výsledkem jsou informace, které umožnily zavedení nových metod v prevenci a diagnostice cervikálního karcinomu. Tento článek shrnuje aktuální poznatky o infekcích lidskými papilomaviry v gynekologii.

Klíčová slova: papilomavirové infekce, HPV, prekancerózy ženského genitálu, condylomata accuminata, karcinom děložního čípku

Úvod

Infekce lidskými papilomaviry (HPV) patří k nejčastějším sexuálně přenosným onemocněním v gynekologii. Přibližně 80 % ženské populace do 50. roku života se setká s HPV infekcí, více než 50 % krátce po koitarche (1,2). Manifestní infekce se projeví jen u menšiny postižených žen a přes 80 % infekcí časem imunitní reakce zcela potlačí. Dosud známe více než 200 genotypů HPV virů a svůj podíl na gynekologických infekcích má přibližně 30 z nich (3). V roce 1976 vyslovil německý virolog Harald zur Hausen hypotézu o podílu HPV viru v etiopatogenezi karcinomu hrdla děložního a následně v roce 1982 byl virus izolován z buněčných kultur lidského cervikálního karcinomu (4). Tento převratný objev, oceněný v roce 2008 Nobelovou cenou za medicínu, zcela změnil pohled na kancerogenezi cervikálního karcinomu a umožnil postupné zavedení účinného screeningu a vývoj nových preventivních vakcín proti HPV infekcím (5).

Charakteristika lidských papilomavirů

HPV řadíme do čeledi Papillomaviridae (3). Z hlediska potenciačního rozvoje maligního onemocnění rozdělujeme HPV genotypy do dvou skupin. Genotypy nízké rizikové (low risk, LR) zahrnují HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81 a jsou původci low grade lézí genitálního traktu (LGL) a kondylomatózního postižení kůže a sliznic (1). Druhou skupinou jsou genotypy vysoce rizikové pro vznik onkologického onemocnění. K nim patří například HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 (6). Při infekci může jedna hostitelská buňka obsahovat i více HPV genotypů (7).

Papilomavirové infekce

Mechanismy přenosu HPV infekce

Nejvýznamnějším způsobem přenosu infekce HPV je pohlavní styk (8). Potřebný je přímý kontakt s infikovaným epitelem penisu, anu, vulvy, vaginy nebo cervixu. Další možné způsoby přenosu, například kontaminovanými předměty, či dokonce běžným kontaktem, jsou často diskutovaným tématem (7). Casalegno při HPV PCR testaci stěrů z vaginálních ultrazvukových sond prokázal 28% kontaminaci HPV DNA a 3% persistenci po použití desinfekce s kvarterními amoniiovými solemi, přičemž ve dvou případech se jednalo o vysoce rizikové HPV 16 a 31 (9). Garolla porovnával účinnost promytí spermatu přímou swim-up metodou a modifikovanou metodou s použitím Heparinázy III. Standardní metoda pouze snížila virovou nálož na 24 % původních hodnot, swim-up s použitím Heparinázy III HPV DNA kompletně eliminovala (10). Riziko vertikálního přenosu z matky na dítě je cca 2,8 %. HPV DNA může být diagnostikována v plodové vodě již před odtokem plodové vody. Transplacentární přenos se děje přes placentární mikrotraumata a HPV 16 DNA byla prokázána v pupečnickové krvi. Novorozenec se může nakazit při prostupu infikovanými porodními cestami (11). Aktivní infekce začíná průnikem viru přes vrstvy hostitelského epitelu a invazí do jádra cílové bazální buňky (3,12). K epitelálnímu průniku jsou nezbytné epitelální mikrotraumata (12).

Genetika HPV infekce

HPV virus má ikosahedrální kapsidu obsahující 72 kapsomer s celkovým rozměrem 50–55 nm (13). Jeho genom

je tvořený dvouvláknovou cirkulární DNA, která je rozdělená do tří regionů: „long control region“ (LCR), „early region“ zahrnující geny E1, E2, E4, E5, E6 a E7 a „late region“, který se skládá z genů L1 a L2. Produkty L1 a L2 genů jsou součástí virové kapsidy. Pomocí L1 proteinu je virus schopen se vázat na membránu bazálního keratocytu (7). Inkubační doba trvá 3-12 měsíců. Proteiny kódované na early region a LCR jsou zodpovědné za virovou replikaci a jeho onkogenní potenciál. E6 protein se váže na p53 tumor supresorový gen, E7 na Rb gen hostitelské buňky s následnou inaktivací genů (14,15). Dochází k porušení mnohých regulačních mechanismů buněčného cyklu a interakci cest regulujících stabilitu genomu, apoptózu a proliferaci buňky (14). E6 je schopný onkogenní aktivity nezávislé na genu p53. Vyšší onkogenní potenciál high-risk HPV se vysvětluje vyšší afinitou jejich proteinů E7 k Rb genu a také neschopností E6 vazby k p53 u low-risk genotypů (15). Dopad působení E6 a E7 zmírňuje gen E2, který reguluje jejich transkripci (16).

HPV DNA je nejdříve lokalizována episomálně, extrachromozomálně. V této pozici ji nacházíme u benigních a premaligních HPV lézí (16). Pro karcinogenezi je důležitá persistence HPV infekce. Při persistenci dochází v důsledku působení genových produktů E6 a E7 ke ztrátě kontroly buněčného cyklu (14,16). Rozhodující je inkorporace virového genomu do hostitelské DNA. Tato integrace vede k narušení virového E1 a E2 regionu a následuje nekontrolovaná a zvýšená exprese onkogenních proteinů E6 a E7 (16). V důsledku inaktivace Rb genu virovým onkoproteinem E7 dochází mechanismem zpětné vazby ke zvýšené expresi tumor supresorového proteinu p16^{INK4A} (p16) (17). Tento protein je zodpovědný za regulaci přechodu z G1 fáze do S fáze buněčného cyklu a kvantita jeho exprese pozitivně koreluje se stupněm závažnosti dysplazie. Proto je imunohistochemické stanovení exprese p16 využíváno ke spolehlivější identifikaci premaligních a maligních HPV lézí. Integrace HPV DNA do hostitelského genomu je spojena s progresí prekancerózy z LGL do high grade léze (HGL) a změnou z polyklonální na monoklonální charakter buněk (16).

Pravidlem je postižení bazální buňky více genotypy HPV současně. Do hostitelské DNA se však zpravidla integruje pouze jeden genotyp HPV DNA a ostatní genotypy se nacházejí episomálně. Intenzita replikace v bazálních buňkách je nízká, ale zvyšuje se s postupem hostitelské buňky k apikálním vrstvám epitelu. Tento fenomén slouží k zachování dostatečné syntézy virové DNA, jelikož keratinocyt v průběhu své diferenciaci postupně ztrácí schopnost replikace (7). Kompletní viriony se formují až ve zcela diferencovaných keratinocytech, které jsou lokalizovány apikálně (4). Na konci procesu maturace keratinocytu vzniká v každé hostitelské buňce přibližně tisíc kopií virové DNA, která se po odloučení keratinocytu dostává do zevního prostředí (7).

Epidemiologie HPV infekcí

Do 50. roku věku se s HPV virovou infekcí setká přibližně 80 % sexuálně aktivních žen. Nejvyšší prevalence je u mladé populace mezi 15. a 24. rokem života (3). Tato informace není překvapivá. Virus napadá zejména metaplastický cervikální epitel, který je u adolescentní populace dobře přístupný a tím více vulnerabilní (2). Mladé ženy také častěji užívají hormonální antikoncepci,

nepoužívají bariérové metody antikoncepce a nemají stálého sexuálního partnera. Většina infekcí je pouze přechodných, časem spontánně a bez následků odezní. Nejvyšší pravděpodobnost spontánní clearance je právě u mladé populace do 30 let (70 % do jednoho roku a 90 % do dvou let) (3). U ostatní dospělé populace dochází ke spontánní clearanci viru v 35-50 % případů (3,18). Výskyt HPV virové infekce úzce souvisí se začátkem sexuálního života a vrchol incidence HPV infekce je u 21letých žen (23 %) (3). V některých zemích se objevuje druhý vrchol kolem 45. roku života a souvisí s možnou změnou sexuálního partnera (1,2).

Persistence infekce je nejdůležitějším faktorem pro manifestaci benigních lézí a postupně progresi do prekancerózy až k invazivnímu karcinomu. Průměrný čas, potřebný ke vzniku karcinomu, je cca 13 let (3). Mezi rizikové faktory pro vznik a persistenci HPV infekce patří rizikové sexuální chování, počet sexuálních partnerů, časné koitarche před 17. rokem života, rizikové sexuální chování partnera, kouření, multiparita, současná jiná sexuálně přenosná infekce (chlamydie, HSV, HIV), hormonální antikoncepce, imunodeficiencie, nízký socioekonomický statut, nedostatečná nutriční, deficit vitamínu C a beta-karotenu (13). Ženy, které měly více než 5 sexuálních partnerů v průběhu 5 let, mají 12x vyšší riziko vzniku rekurentní condylomata acuminata než ženy s jedním partnerem (12). Pokud infikovaná žena kouří 20 cigaret denně po dobu více než 6 let, má dvojnásobné riziko vzniku cervikálního karcinomu (19). Riziko persistentní HPV infekce se zvyšuje s počtem vykouřených cigaret. Pacientky, které po léčbě těžké vulvární dysplasie nepřestanou kouřit, mají 30x vyšší riziko persistence léze (20). Infekce chlamydií trachomatis, speciálně G sérotyp, a herpes simplex virus jsou považovány za kofaktory karcinogeneze. Chlamydie je schopna inhibovat apoptózu v HPV infikovaných buňkách (16). Při současné HIV pozitivitě je až 40x vyšší riziko vzniku dysplastických změn v porovnání s HIV negativními ženami (7). K persistenci HPV infekce přispívá HIV indukovaná imunosuprese u HIV pozitivních žen (19).

Onemocnění asociovaná s lidskými papilomaviry

Manifestace HPV infekce a klinické projevy se u jednotlivých infikovaných žen liší. Klinický obraz závisí na mnohých faktorech zahrnujících vnímavost jedince k infekci, jeho imunologický status, současná přítomnost kofaktorů (kouření, STD) i rizikovost genotypu HPV DNA (21). Infekce může být zcela asymptomatická, latentní nebo subklinická s nenápadným postižením (20). Klinickým korelátem HPV infekce je výsev condylomata acuminata na cílových oblastech kůže a sliznic genitálu, výskyt LGL a HGL v místě transformační zóny cervixu děložního, na sliznici pochvy a kůži zevního genitálu.

Benigní HPV léze

Condylomata acuminata (genitální bradavice, fičky) jsou exofyticky rostoucí kožní nebo slizniční výrůstky vyskytující se predominantně na neochlupené kůži zevního genitálu, hráze, perianálně a na vaginální a cervikální sliznici (12). Nejčastější lokalizací je oblast zadní komisury a malých labií (12,13). Condylomata mohou způsobovat intenzivní dyskomfort spojený s pruritem, někdy s krvácením a sekundární infekcí erozí po škrábání (12). Původcem onemocnění jsou převážně low risk HPV,

hlavně genotypy 6 a 11, které se nacházejí v 60–80 % condylomat (6). V současnosti se onemocnění projevuje přibližně u 1 % populace žen mezi 15.–45. rokem života a představuje jednu z nejčastějších sexuálně přenosných nemocí genitálního traktu (12). Odhadované celoživotní riziko výsevu je 10 % (11).

Výskyt condylomat u dětské populace je vzácnější a při diagnóze musíme vždy vzít do úvahy riziko sexuálního zneužívání. V důsledku sexuálního zneužití se condylomata objevují u 37 % dětských obětí ve věku od 2 do 12 let, u dětí starších 8 let až v 70 %. Ve většině případů výsevu u dětí však nejsou známky zneužití. Tyto případy lze vysvětlit vertikálním přenosem z matky na dítě v průběhu gravidity a intrapartálně. Latentní infekce může perzistovat po dobu až 5 let a manifestovat se při oslabení imunitního systému. Uvažuje se i o autoinokulaci či heteroinokulaci genotypy 2, 27 a 57, které způsobují léze verruca vulgaris. Tyto DNA genotypy se nacházejí asi v 30 % condylomat dětí (11).

Inkubační doba se pohybuje mezi 3 týdny a 8 měsíci, průměrně 3 měsíce od primární nákazy. Podle vzhledu dělíme condylomata na špičatá, papilární, papulózní, obří a plošná. Na zevním genitálu obecně utvářejí verukózní nebo papilózní výběžky, které se barvou neliší od zdravého epitelu. Na sliznicích vytvářejí papilarity, někdy hyperkeratotické vyvýšeniny. V kolposkopickém obraze dochází k sněhobílému zblednutí lézí po aplikaci 3–5% kyseliny octové, které rychle odeznívá. V centru condylomu je patrná jedna cévní klička. Pokud je diagnóza nejistá, je na místě provedení biotického vyšetření. V histologickém obraze se často objevuje akantóza, parakeratóza, hyperkeratóza a papilomatóza epitelu. V proximální části epitelu se nacházejí velké vakuolizované buňky s perinukleárním haló, takzvané koilocyty (8).

Více než 30 % condylomat spontánně vymizí v průběhu 4 měsíců (20). Současné léčebné metody dokáží condylomata účinně eradikovat, ale s výjimkou imiquimodu mají jen omezenou roli v prevenci rekurence onemocnění (21). Konzervativní terapie spočívá v topické aplikaci chemických látek. Podofylin v 0,15–0,5% roztoku se aplikuje na léze jednou týdně. Eroze, které mohou persistovat po vymizení bradavic, se vyhojí v průběhu 3–4 týdnů. Úspěšnost léčby je přibližně 80–93 %. Riziko rekurence condylomat je udáváno od 23 % do 65 %. Nevýhodou podofylinu je značný dyskomfort pocívaný při aplikaci a nemožnost jeho podání v graviditě. Stejně dávkovací schéma jako podofylin má 90–95% kyselina trichloroctová aplikovaná na léze štětičkou. Účinná je zejména na menší condylomata. Vedlejším účinkem je lokální pálení, které do několika minut vymizí. Dobrý léčebný efekt vykazuje lokální 5% 5-fluorouracil v gelové formě nebo v krému. Chemoterapeutikum se nechá působit 3–10 hodin a poté se důkladně smyje vodou. Léčba trvá 5–7 dní. Riziko recidivy condylomat se udává do 50 % (8). Zlatým standardem v léčbě condylomata acuminata se v posledních letech stává imunomodulátor imiquimod, který byl uveden do klinického použití v roce 1997. Imiquimod aktivuje T buněčnou imunitu a stimulací makrofágů indukuje sekreci TNF- α , INF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 a další působky humorální imunity. Krém s imiquimodem se aplikuje 3x týdně lokálně na léze na 8–10 hodin s následným důkladným omytím vodou. Kompletní remise onemocnění je přibližně 50 % v průběhu 16 týdnů. V graviditě je kontrain-

dikovaný. U části pacientek dochází po aplikaci k lokálnímu zarudnutí, které je dobře tolerováno (8,21). Novinkou na českém trhu je čistěný extrakt ze zeleného čaje obsahující sinekatechiny. Tyto látky mají imunomodulační, protizánětlivé, antiproliferační a antioxidační účinky (22). Desetiprocentní mast se aplikuje 3x denně. Mast se sinekatechiny je určena pouze na kožní léze a nelze ji aplikovat na sliznice, ani na poškozenou nebo podrážděnou kůži. Účinnost léčby se pohybuje kolem 54 % s udávaným 6 % rizikem recurence (22). Léčbu lze kombinovat s chirurgickými a ablačními metodami. V těhotenství se použití masti se sinekatechiny nedoporučuje.

V případě selhání konzervativní léčby, nebo přítomnosti rozsáhlých medikamentózně neřešitelných lézí, se využívají chirurgické a ablační techniky s použitím klasické chirurgické excize, exkochleační lžičky, kryodestrukční techniky nebo laserová vaporizace. Tyto techniky vykazují vyšší riziko recidiv hlavně v periférii excize. Úspěšnost chirurgické léčby může být vylepšena následným použitím topických medikamentů (8).

Genitální bradavice nejsou pouze kosmetický problém, ale mohou být spojené s dyskomfortem a určitým emočním stresem. Psychologický aspekt onemocnění má mnohdy závažnější důsledky než onemocnění samotné. Postižené ženy mají často pocity studu, u některých se vyvine kancerofobie a onemocnění může interferovat s jejich sexuálním životem s emočním dopadem na jejich partnerský vztah. Podle mezinárodního průzkumu má 95 % žen výskyt genitálních bradavic spojený se zvýšeným rizikem cervikálního nebo jiného karcinomu. Až 40 % žen uvedlo, že po infekci HPV a výsevu kondylomat změnily svůj styl života a sexuální chování, při pohlavním styku více používají kondom, nebo nemají pohlavní styk vůbec, omezily počet sexuálních partnerů a jsou pozornější při výběru nového sexuálního partnera (12). Genitální bradavice jsou většinou benigní léze bez onkogenního potenciálu (13). Infekce low grade HPV je však často provázena koinfekcí high risk HPV a výskyt kondylomat tak tyto ženy předurčuje k dalšímu pečlivému sledování a onkologickému screeningu (12).

Prekancerózy a maligní onemocnění asociované s HPV infekcí

Premaligní a maligní onemocnění vulvy

Role HPV infekce v onkogenezi spinocelulárního karcinomu vulvy není tak jednoznačná jako u cervikálního karcinomu (17). Přibližně 75–90 % zhoubných nádorů zevního genitálu je tvořeno dlaždicobuněčným karcinomem (7). Incidence se pohybuje kolem 4 na 100 000 žen a představuje asi 5 % nádorů ženského genitálu (4). Přítomnost HPV DNA může být prokázána u 35–63 % žen se spinocelulárním karcinomem vulvy, nejčastěji HPV 16, 18 a 33 (4,17).

Spinocelulární karcinom vulvy vzniká na podkladě vulvární intraepiteliální neoplazie (VIN) (4). V zásadě existují dvě odlišné cesty vzniku karcinomu vulvy. Častěji se vyskytuje u starších žen s lichen sclerosus a dalšími degenerativními změnami kůže genitálu. Na podkladě těchto změn vzniká diferencovaná vulvární intraepiteliální neoplazie (dVIN) (17). Progreduje do diferencovaného, většinou rohovějšího dlaždicobuněčného karcinomu (7). Tento typ onkogeneze nesouvisí s HPV infekcí. Deset procent karcinomů sice vykazuje PCR HPV DNA pozitivitu, ale nikdy

nebyla zachycena integrace virové DNA do genomu hostitelské buňky. Druhý typ se vyskytuje u mladších žen od 35 do 65 let, často kuřaček. Je spojený s bazaloidní nebo verukózní (warty) intraepiteliální neoplazií, označovanou jako běžná (usual) vulvární intraepiteliální neoplazie (uVIN). Tento typ prekancerózy se vyskytuje u 19 % žen postižených většinou nerohovějším spinocelulárním karcinomem vulvy (7,17). Z HPV genotypů můžeme v 72–90 % prokázat genotyp 16, následovaný HPV 33 (6 %) a HPV 18 (4 %) (7,23).

Prekanceróza uVIN je neřídka asymptomatická, nebo jsou její projevy nespecifické a splývají s příznaky jiných onemocnění vulvy. Pacientky mohou pociťovat svědění nebo pálení, stěžují si na dyspareunii nebo bolesti. Při dráždění či škrábání můžou vzniknout exkoriace s následnou sekundární infekcí ran (24). Při zevním vyšetření jsou patrná lehce vyvýšená, často multifokální zarudlá ložiska predominantně v neochlupené části genitálu, zejména na malých stydkých pyscích (4,24). Ke zpřesnění diagnostiky vulvárních prekanceróz se používá nativní a rozšířená vulvoskopie. Po aplikaci 5% kyseliny octové je patrné zblednutí léze, cévní atypie, někdy překryté parakeratózou nebo hyperkeratózou, eventuálně erytroplakie nebo melanoplakie (24). Síla intenzity a délka trvání zblednutí epitelu odliší low grade VIN od high grade VIN. Vulvoskopické vyšetření má dobrou výpovědní hodnotu, ale v porovnání s kolposkopií je vizualizace horší. Cytologické vyšetření se nedoporučuje pro malou výtěžnost (4). Pro potvrzení diagnózy je neřídka potřebné provedení cíleného biotického vyšetření. U menších lézí se obvykle provádí excize celé léze se zdravým lemem tkáně šíře 1 cm a 1–3 mm do hloubky. U plošnějších lézí je indikován cílený odběr z míst předpokládané nejtěžší dysplasie. Konzervativní terapie spočívá v topické aplikaci 5% imiquimodu nebo interferonu alfa. Operační řešení představují různé exstirpační techniky, například prostá excize, hemivulvektomie nebo simplexní vulvektomie. U plošných lézí lze použít po ověření diagnózy laserovou skinning vulvektomii (4,24).

Léčba spinocelulárního karcinomu vulvy se provádí dle klinického stádia. Stádium Ia se léčí excizí s 1cm lemlem zdravé tkáně. Od stádia Ib je nutné kromě excize nebo hemivulvektomie provést ipsilaterální nebo bilaterální inguinální lymfadenektomii, kterou lze nahradit biopsií sentinelové uzliny. Od stádia II je indikována radikální vulvektomie s bilaterální inguinální lymfadenektomií. V adjuvantní terapii se využívá radioterapie, eventuálně radiochemoterapie. U pokročilých stádií a při morbiditě pacientky lze využít paliativní radioterapii (4). Onkogenní potenciál VIN není zcela jasný a udává se 6–10 % progresu do spinocelulárního karcinomu vulvy (24). Karcinomy vzniklé na podkladě uVIN mají obecně lepší prognózu. Zajímavostí je horší prognóza a zkrácené přežívání HPV pozitivních pacientek s karcinomem vulvy vzniklým na podkladě dVIN. Příčina tohoto jevu nebyla dosud objasněna (17). Pětileté přežití se u všech typů spinocelulárního karcinomu vulvy udává 77 %, od 86 % v I. stádiu do 21 % ve IV. stádiu (4). Dlaždicobuněčný karcinom vzniklý na podkladě uVIN má 100% pětileté přežití a prognóza nezáleží na přítomnosti HG HPV DNA v tumorózních buňkách (17). Pokud jsou uVIN léze bez suspektní invaze, je možná pečlivá dispenzarizace pacientky každých 3–6 měsíců (24).

Premaligní a maligní onemocnění pochvy

Karcinom pochvy je velmi vzácné onemocnění reprezentující asi 1 % nádorů ženského genitálu. Nejčastějším histologickým podtypem je spinocelulární karcinom (85 %). Jeho prekancerózou je vaginální intraepiteliální neoplazie (VaIN), která však malignizuje jen v cca 5 % (4). Přítomnost HPV DNA lze prokázat v 60–80 % případů vaginálních dysplastických lézí a spinocelulárních karcinomů, nejčastěji opět HPV 16, a to v 50 %. VaIN se dělí na low grade (VaIN 1) a high grade (VaIN 2, VaIN 3 a CIS pochvy). Kromě jiných rizikových faktorů je vznik VaIN spojen s chronickým drážděním vaginální sliznice, například pearsarem, nebo iradiací pánve. Klinický obraz je podobný prekancerózám hrdla děložního. Ložiska VaIN jsou obvykle asymptomatická (24). Projevují se jako kondylomatózní bělavá nebo zarudlá ložiska s cévními atypiami, nebo bez nich. Nacházejí se predominantně v proximální třetině pochvy na zadní stěně poševní. Při rozšířeném kolposkopickém vyšetření léze zbledají. Ložiska mohou být solitární nebo mnohočetná (4,24). Po hysterektomii jsou často nalezena v recesech poševního pahýlu. Cytologie je vhodnou prebiopickou metodou u VaIN. Preparát je klasifikován podle Bethesda 2001 terminologie. Biopické potvrzení diagnózy se provádí po aplikaci kyseliny octové a ozřejmení léze. Před biopsií je vhodné aplikovat akvadisekci do spodiny léze. HG léze jsou indikovány k chirurgickému řešení. Dle rozsahu postižení je možná excize, parciální vaginální nebo abdominální kolpektomie, výjimečně totální kolpektomie. Po biopickém vyloučení karcinomu lze využít destrukci léze pomocí laserové vaporizace. LG léze je možné dispenzarizovat ve 3–6měsíčních intervalech. Pro lokální léčbu se používá 5% imiquimod aplikovaný 3x týdně na noc s důkladným omytím po 8–10 hodinách. Délka terapie nepřesahuje 16 týdnů (24).

Na malignizaci VaIN by se mělo myslet při výskytu postkoitálního krvácení, zahnědlého zápachajícího výtoku a nálezu exofytického tumoru nebo ulcerace v pochvě (4). Symptomatické onemocnění je negativním prognostickým faktorem (24). V časných stádiích je možná operační léčba parciální nebo totální kolpektomií s následnou adjuvantní radiochemoterapií. V pozdních stádiích dominuje radiační léčba brachyterapií v kombinaci se zevním ozáření pánve. Pětileté přežití se udává 63 % ve stádiu I a pouze 12 % ve stádiu IV (4).

Premaligní a maligní onemocnění děložního hrdla

Největší a nejlépe prozkoumaný je vliv HPV na etiopatogenezi cervikálních prekanceróz a karcinomu děložního hrdla. Prekancerózy děložního hrdla jsou nejčastěji diagnostikovanými dysplastickými změnami v gynekologii (24). Clifford a kol. analyzovali celosvětový soubor 10 058 pacientek s cervikálním karcinomem. Incidence HPV infekce byla prokázána v 83–89 % případů, častěji u dlaždicobuněčného typu karcinomu než u adenokarcinomu (25). Přes 99 % cervikálních prekanceróz je způsobeno infekcí HPV a téměř u všech cervikálních karcinomů lze prokázat přítomnost genů HR HPV DNA (3). Zastoupení jednotlivých HPV genotypů se v různých světových regionech mírně liší, například v Asii je častější výskyt HPV genotypů 52 a 58, v Africe HPV 45 a v centrální a jižní Americe genotypy HPV 39 a 59 (13,25). Celosvětově však v patogenezi spinocelulárního cervikálního karcinomu dominují zejména genotypy 16 (46–63 %), 18 (10–14 %), 31

(2–7 %), 45 (2–8 %) a 33 (3–5 %). Obdobný je nález u adenokarcinomu děložního hrdla. Na rozdíl od spinocelulárního karcinomu je zde prevalence výskytu HPV DNA pouze 76 % a převažuje výskyt HPV 18 (37–41 %), následovaný HPV 16 (26–36 %) a 45 (5–7 %) (24). Místem vzniku dysplastických změn je oblast transformační zóny (2). V důsledku cervikální metaplazie je tento region zvýšeně náchylný k HPV infekci (4). Při persistenci HPV infekce dochází k rozvoji cervikálního karcinomu přibližně u 4 % postižených (21).

Cervikální intraepiteliální neoplazie je prekanceróza dlaždicobuněčné složky. Dle histopatologické klasifikace se dělí na tři stupně – mírná (CIN 1), střední (CIN 2) a těžká cervikální dysplasie (CIN 3 a CIS). Stále častěji je používané rozdělení podobné cytologické klasifikaci na low grade skvamózní intraepiteliální léze (LSIL) zahrnující CIN 1 a high grade skvamózní intraepiteliální léze (HSIL), kam patří i carcinoma in situ. Prekancerózou žlázové složky je cervikální glandulární intraepiteliální neoplazie (CGIN), rozdělená na low grade CGIN a high grade CGIN zahrnující adenokarcinom in situ (AIS) (24). Mladé ženy jsou více náchylné k infekci HPV, ale také jsou častěji schopné virus eradikovat. Uvádí se přes 90 % spontánních remisí LSIL nálezů. Incidence HSIL u adolescentů do 25. roku života je přibližně stejná jako u dospělé populace nad 30 let, 0,8 % vs. 0,7 %. CIN 2 regreduje spontánně u 65 % mladých žen, CIN 3 má spíše tendenci k progresi. Incidence invazivního cervikálního karcinomu v americké adolescentní populaci je zanedbatelná, 0–3 případy na 1 milion (16). Situace se mění u žen, kterým je více než 30 let. Progrese do CIN 3 v průběhu 120 měsíců je zaznamenána u 20 % žen infikovaných HPV 16. Při průkazu genotypu HPV 18 dokonce již může být v 15 % přítomen invazivní karcinom (1). Persistence HPV 18 predikuje rychlejší progresi do invazivního karcinomu, který pak vykazuje agresivnější charakter a má horší prognózu (26). Cervikální dysplasie jsou nejčastěji diagnostikované ve věku 25–34 let, karcinom in situ ve věku 35–44 let a invazivní cervikální karcinom ve věku 45–54 let (24).

Klinický obraz cervikálních dysplázií je nenápadný, často asymptomatický. Invazivní cervikální karcinom se projevuje vodnatým sanguinolentním výtokem a krvácením po koitu. Bolest je pozdním příznakem onemocnění (4).

Suverénními metodami v diagnostice cervikálních prekanceróz jsou onkologická cytologie a kolposkopie. V několika posledních letech se přínosným doplňkem při managementu cervikálních lézí stala také molekulárně biologická metoda HR HPV DNA testace a stanovení proteinu 16 (p16) (21,27). Po zavedení onkologické cytologie jako screeningového vyšetření, se významně snížila incidence invazivních cervikálních karcinomů (27–84 %). Úspěšnost metody je závislá od procenta screenované populace (13). Cytologické nálezy se hodnotí podle Bethesda 2001 klasifikace. V cytologickém obraze jsou dysplasie charakterizovány nukleárními atypiami (anizokaryoza, hyperchromazie, jaderná polyploidie, aneuploidie), vyšším počtem mitóz, které mohou být u HG lézí atypické, ztrátou soudržnosti buněk a tvorbou buněčných shluků. U LG lézí nalézáme přítomnost koilocytů ve vyšších epitelálních vrstvách (4,24). Při přechodu do malignity se abnormality a atypie zvyrazňují, přistupuje nádorová diatéza, nekrózy a tvorba obrovských shluků buněk. Senzitivita onkologické cytologie je udávána v rozmezí 30–87 %, specificita 86–100 %

(27). Kolposkopie umožňuje přesnou diferenciaci závažnosti dysplastické léze, jejího rozsahu a vztahu léze k endocervikálnímu kanálu (4). Řídí se novou klasifikací Rio de Janeiro 2011 (28). Při rozšířené kolposkopii jsou abnormální nálezy charakterizované přítomností bílého až šedavého epitelu s cévními atypie a variabilními cévními vzorci. Při pokročilých nálezech mají léze nepravidelný kontaktně krvácející povrch s ulceracemi. Screening HR HPV DNA PCR a vyšetření proteinu p16 je opodstatněný pouze u žen po 30. roku života (24).

Strategie léčby závisí na histopatologickém nálezu, rozsahu a lokalizaci léze. Obecně je postup konzervativnější u nerodivších žen plánujících graviditu, než u žen se splněným reprodukčním plánem. Lehčí formy dysplázie lze sledovat v 6 měsíčních intervalech. V managementu těžších forem dysplázie jsou zavzaty různé excizní a ablační techniky, nejčastěji elektrochirurgické metody LETZ (large loop excisional transformation zone) a LEEP (loop electrical excisional procedures). Při adenolézii je metodou volby cylindrická disekce cervikálního kanálu. Terapie karcinomu děložního hrdla závisí na klinickém stádiu onemocnění. Rozhodující je výsledek klinického vyšetření, zobrazovacích metod (MRI, UZ) a zájmu pacientky o zachování fertility. Konizace nebo simplexní hysterektomie může být provedena pouze ve velmi časných stádiích (Ia1). Pro další stádia je metodou volby radikální hysterektomie s pánevní lymfadenektomií z abdominálního nebo laparoskopického přístupu. Lymfadenektomii je vhodné doplnit o detekci a biopsii sentinelové uzliny. Radikální trachelektomii jako fertilitu zachovávající výkon lze zvolit u tumorů s průměrem do 2 cm a negativní sentinelovou uzlinou. U pacientek s pokročilejším nálezem lze zvolit neoadjuvatní chemoterapii k redukci velikosti tumoru a následně provést fertilitu zachovávající výkon. Od stádia IIb je volena primární radioterapie, eventuálně radiochemoterapie s použitím cisplatin. Pětileté přežití se u cervikálního karcinomu pohybuje od 90 % ve stádiu I, do 5–10 % ve stádiu IV (4). Některé genotypy HR HPV jsou spojené s horší prognózou. Přítomnost HPV 18 DNA v tumorózních buňkách se zdá být independentním negativním prognostickým faktorem. Celkové pětileté přežití při detekci genotypu HPV 18 je 48–70 % v porovnání s 80–88 % při detekci HPV 16 (26).

Prevence HPV infekcí

Základní modalita managementu HPV infekcí je prevence. V sekundární prevenci se uplatňuje vyhledávání prekanceróz pomocí screeningu s použitím onkologické cytologie a kolposkopie. Sekundární prevence je určená všem ženám po zahájení sexuálního života do 65 let v ročních intervalech. HPV vakcinace otevřela nové možnosti v primární prevenci benigních, premaligních a maligních onemocnění ženského genitálu (3). Postinfekční imunitu a cirkulující specifické protilátky proti HPV 16 má méně než 60 % vyléčených žen (1). Vakcíny proti HPV využívají rekombinantní protein L1, který vytváří struktury (virus-like particles, VLPs) identické s HPV kapsidami, ale na rozdíl od nich neobsahují virovou DNA (21). V současné době jsou na trhu dva typy vakcín proti HPV. Tetravalentní vakcína obsahuje rekombinantní L1 VLPs pro HPV genotypy 6, 11, 16 a 18 vázané na nosič hydroxid hlinitý. Bivalentní vakcína je tvořena VLPs pro HPV genotypy 16 a 18 s adjuvantním systémem AS04 jako nosičem schopným na-

vodit tvorbu vyšších titrů protilátek v porovnání s vakcínou s klasickým nosičem (29,30). Nejvyšší účinnost bude mít u HPV naivní populace, nelze však opomenout fakt, že každá žena může z vakcinace profitovat vzhledem k nízké postinfekční sérokonverzi. V současnosti jsou v ČR očkovány dívky ve věku 13 let. Sérokonverze proběhne u více než 97,5 % očkovaných žen. U bivalentní vakcíny byla zaznamenána určitá cross protekce proti HPV genotypům 31, 33 a 45 (29).

Vývoj vakcíny je velmi složitý a nákladný proces. Hledají se nové a levnější cesty ve vývoji HPV vakcín, jak v primární prevenci, tak v terciární prevenci k navození imunitní odpovědi proti již vzniklým cervikálním tumorům. Slibné by mohly být vakcíny s obsahem proteinů E6 a E7. Tyto vakcíny by mohly kontrolovat vzniklou HPV infekci a tím zabránit malignizaci buňky. Nové vektory (živé, bakteriální) by mohly přinést geny nebo proteiny E6 a E7 přímo k antigen prezentujícím buňkám a tak zahájit lepší imunitní odpověď (29).

HPV infekce a její následky představují celosvětový problém. Objev etiopatogeneze HPV infekce a onkogenního potenciálu umožnil velký pokrok v primární a sekundární prevenci prekanceróz a maligních onemocnění vulvy, pochvy a děložního čípku. Incidence onemocnění asociovaných s HPV infekcí bude klesat v závislosti na zvyšujícím se počtu očkovaných žen v populaci. Předpokládá se, že snížení incidence karcinomu děložního čípku bude zaznamenáno až po 20 letech plošné vakcinace, vzhledem k vysoké prevalenci HPV infekce v populaci a pomalému procesu karcinogeneze (29).

Literatura

1. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2006;1-5
2. Mosicki A. Conservative management of adolescents with abnormal cytology and histology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008;6:101-106
3. Peltecu G. Human papilloma virus and cervical preinvasive disease. *J Med Life.* 2009;2:373-377
4. Roztočil A. Onkogynekologie. In: *Moderní gynekologie.* Praha: Grada Publishing, a.s.; 2011:330-343
5. Sarid R. Viruses and human cancer: from detection to causality. *Cancer Lett.* 2011;305:218-227
6. Turyna R, Sláma J. Kolposkopie děložního hrdla. Praha: Galén; 2010
7. Laco J. Lidské Papilomaviry a jejich úloha v etiopatogenezi dlaždicobuněčného karcinomu dutiny ústní a orofaryngu. Praha: Galén; 2012
8. Tchernev G. Sexually transmitted papillomavirus infections, epidemiology, pathogenesis, clinic, morphology, important differential diagnostic aspects, current diagnostic and treatment options. *An Bras Dermatol.* 2009;84:377-389
9. Casalegno J. High Risk HPV Contamination of endocervical vaginal ultrasound probes: an underestimated route of nosocomial infection? *PLoS One.* 2012;7:1-4
10. Garolla A. Human papillomavirus sperm infection and assisted reproduction: a dangerous hazard with a possible safe solution. *Hum Reprod.* 2012;27:967-973
11. Jayasinghe Y. Genital warts in children: what do they mean? *Arch Dis Child.* 2006;91:696-700

12. Gall SA. Female genital warts: global trends and treatments. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2001;9:149-154
13. Jastreboff AM. Role of the human papilloma virus in the development of cervical intraepithelial neoplasia and malignancy. *Postgrad Med J.* 2002;78:225-228
14. Yang H. Aberrant DNA methylation in cervical carcinogenesis. *Chin J Cancer.* 2013;32:42-48
15. Yim E. The role of HPV E6 and E7 oncoproteins in HPV-associated cervical carcinogenesis. *Cancer Res Treat.* 2005;37:319-324
16. Motoyama S. The role of human papilloma virus in the molecular biology and cervical carcinogenesis. *Kobe J Med Sci.* 2004;50:9-19
17. van de Nieuwenhof HP. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine tuned. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:2061-2067
18. Myers ER. Mathematic model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol.* 2000;151:1158-1171
19. Paolo M. The environmental cofactors in carcinogenesis in high risk HPV/HIV-positive women. *Braz J Infect Dis.* 2007;1:189-195
20. Juckett G. Human papillomavirus: clinical manifestation and prevention. *Am Fam Physician.* 2010;82:1209-1214
21. Zanotti K. Update on the diagnosis and treatment of human papillomavirus infection. *Cleve Clin J Med.* 2002;69:948-961
22. Tying SK. Sinecatechins: Effects on HPV-Induced Enzymes Involved in Inflammatory Mediator Generation. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2012;5(1):19-26
23. De Sanjosé S. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *European Journal of Cancer.* 2013;49(16):3450-3461
24. Sláma J. Prekancerózy v gynekologii. In: Cibula D, Petruželka L a kol. *Onkogynekologie.* Praha: Grada Publishing, a.s; 2009:311-339
25. Clifford GM. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2003;88:63-73
26. Burger RA. Human papillomavirus Type 18: association with poor prognosis in early stage cervical cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1361-1368
27. Boone JD. New insights into cervical cancer screening. *J Gynecol Oncol.* 2012;23:282-287
28. Bornstein J. 2011 Colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2012;120:166-172
29. Lin K. Perspectives for preventive and therapeutic HPV vaccines. *J Formos Med Assoc.* 2010;109:4-24
30. Lin K. Therapeutic HPV vaccines. *Immunologic Research.* 2010;47:86-112