

Lidský papillomavirus

Human papillomavirus (HPV) – DNA virus, čeleď *Papillomaviridae* – je dnes považován za hlavní příčinu rakoviny děložního čípku (některými autory za jedinou příčinu). Statisticky však můžeme říci, že rakovina děložního čípku je vzácná komplikace běžné infekce. Je k dispozici očkování – v ČR Cervarix (pro typ 16 a 18), Silgard (typ 6, 11, 16, 18) a Gardasil9 (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)

Biologie a genetika

Virus **napadá kmenové buňky epidermis** a s jejich diferenciací prochází vlastním cyklem a replikací. Různé typy HPV infikují kůži nebo sliznice. HPV viry rozdělujeme do dvou hlavních tříd podle kliniky na **HPV-HR** (high risk), které potencují maligní zvrát buněk (např. HPV 16 a 18) a **HPV-LR** (low risk), které způsobují benigní léze (např. HPV 6 a 11).

Pouze DNA virů HPV-HR může být začleněna do DNA kmenových buněk a indukovat maligní transformaci. Podle cyklu viru exprimuje buňka různé onkoproteiny. Nejznámější jsou **E6 a E7** (které jsou exprimovány na úrovni kmenových buněk a jsou způsobeny HPV-HR) a **L1 a L2**, které jsou exprimovány na úrovni povrchových buněk epidermis a nalézáme je v rámci infekce HPV-HR i HPV-LR.

HPV-LR (např. 6 a 11)

- Vede k lézi condylomata acuminata u 50 % infikovaných žen v horizontu 2–8 měsíců po nakažení;
- multifokální léze na čípku, hrázi, kolem anu, vulvě (resp. penisu);
- neokogenní;
- přenos sexuálním kontaktem nebo kontaktem s potřísněným prádlem (spermatem, vaginálním sekretem);
- věk výskytu kolem 25 let;
- vysoká nakažlivost.

HPV-HR (např. 16 a 18)

- Nejčastější příčina rakoviny děložního čípku;
- unifokální léze (CIN 1–3 a invazivní karcinom);
- přenos sexuálním kontaktem, s nízkou nakažlivostí;
- specifická imunita má vysokou protektivitu;
- věk výskytu: 35 let (CIN 3) a 45 let (karcinom);
- po nakažení se CIN 3 objevuje s osmnáctiměsíčním až pětiletým zpožděním / karcinom po 15–20 letech;
- 80–90 % žen vyeliminuje virus spontánně (díky imunitě) během 8–16 měsíců;
- z 10–20 %, které virus nevyeliminují: 20 % vyvine CIN 3 během 5 let, 5 % vyvine karcinom do 15–20 let (u žen s pravidelným screeningem jenom 1 % dojde do stadia rakoviny).

Epidemiologie

HPV je přenášen sexuálním kontaktem (kondom neochrání vždy před nakažením). Během života se **70–80 % žen nakazí**.

Infekce je **nejčastější u mladých** žen před 30 lety a pak znovu narůstá incidence po 55 letech. Ve skupině do 30 let najdeme 30 % HPV pozitivních, zatímco nad 30 let je to jenom 10 %.

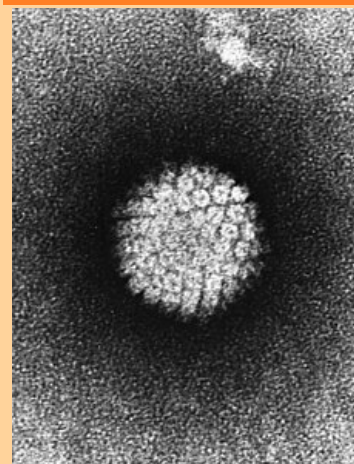
To se vysvětluje:

- *u mladých* – větším množstvím sexuálních partnerů a počátkem pohlavního života v nižším věku (nezralost epidermis čípku a tudíž vyšší zranitelnost virem). Při jednom partnerovi se nakazí asi 28 % žen a při deseti sexuálních partnerech se nakazí 68 % žen;
- *u starších 55 let* – poklesem imunity a hormonálními změnami (které mění vlastnosti tkání čípku).

Rizikovým faktorem je kromě brzkého začátku sexuálního života, počtu partnerů i nepřímou dlouhodobé užívání hormonální antikoncepce, nutriční stav, imunitní stav, kouření, genitální infekce a nosičství mutace BRCA 1 a BRCA 2.

Human papilloma virus

Papillomaviridae



HPV – elektronová mikroskopie

| | |
|--------------------|--|
| Typ NK | DNA |
| Zdroj | člověk |
| Přenos | přímý kontakt, kontaminované předměty, autoinokulace, sexuální styk |
| Onemocnění | verruca vulgaris, verruca plana, verruca plantaris, condyloma acuminatum, adenokarcinom děložního čípku, papilomy, hyperplazie epitelu a sliznic |
| Diagnostika | PCR |
| Očkování | Silgard (HPV 6, 11, 16, 18), Cervarix (HPV 16, 18) a Gardasil9 (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) |

V české populaci je incidence malignit čípku 20 případů na 100 000 žen ročně a mortalita je 7 na 100 000. Pouze necelých 50 % žen přichází k lékaři s karcinomem v operabilním stadiu (většina žen s karcinomem čípku nechodí na pravidelné prohlídky).

HPV 16 a 18 jsou frekventovanější a více perzistují než ostatní typy. Perzistence viru předchází mikro- a makroskopické léze na čípku (což v praxi znamená, že HPV test je citlivější na určení přítomných patologií než stěr z děložního čípku). Bylo provedeno více studií ukazujících většinové zastoupení HPV-HR viru u pacientek s prekancerózou nebo karcinomem čípku (HPV test negativní vylučuje na 99 % prekancerózní a high-grade lézi).

Tab.1: Nálezy u jednotlivých kmenů viru.

| | Condylomata accuminata | CIN 2-3 | Invazivní karcinom |
|--------------------------------|---|---|--|
| Typ HPV | 6, 11 | převážně 16 a 18 | převážně 16 a 18 |
| Histologický nález | koilocytosis, papillomatosa parakeratosis, absence atypických mitóz | povrchová koilocytosis, intraepitelialní hyperplázie, atypické mitózy | stromální infiltrace neoplastickou masou |
| Kolposkopický nález | žádné nekrózy nebo nepravidelné proliferace | anomálie v transformační zóně | atypické cévy, ulcerace |
| Vztah k onkosupresorovým genům | žádný | vzácně | konstantně – hlavně p53 a pRb |

Cytologické nálezy a biopsie

Dnes je základní screeningový stěr děložního čípku. V ČR je hrazen jednou ročně v rámci prevence (frekvence stěrů v Evropě se liší – např. ve Finsku je jednou za 5 let se zapojením přes 90 % žen, takže jejich incidence karcinomu je nejnižší v Evropě). Cílovým místem stěru je junkční zóna epitelu hrdla a čípku.

Stěr buněk z povrchu čípku a hrdla děložního můžeme poslat do laboratoře na podložním sklíčku (tzv. konvenční stěr) nebo jako liquid-based cell cytology (stěr se z kartáčku přenese do lahvičky s roztokem, před prohlédnutím buněk se odstraní v mediu hlen, leukocyty). V ČR se užívá spíše konvenční stěr, ve vodním mediu se používá ve Francii, Belgii a Švýcarsku. Výsledek stěru přibližně odpovídá realitě. U konvenčního stěru je senzibilita kolem 70 % (U LBC je to 88 %), obecná specifita stěrů je 96 %. Falešně pozitivní výsledky vychází v 2–8 %, falešně negativní cca v 5–10 %. V případě nálezu ASCUS a horších (nebo v případě nejasností), provádíme biopsii čípku (histologii), respektive ve Francii a Belgii se ještě kontroluje HPV test (je-li negativní, pacientka je pouze sledována).

Tab.2: Vztah cytologických a histologických nálezů:

| Cytologické výsledky | Definice | Poznámky | Histologické výsledky |
|----------------------|--|--|---|
| Normální | | HPV test při normální kolposkopii a stěru nemá smysl. | Možná falešná negativita stěru. |
| ASCUS | Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance | 30 % je HPV-HR pozitivní | 10–20 % (Joseph Monsonovo uvádí ve své knize až 55 %) CIN 1 5–12 % CIN 3 (carcinoma in situ až invazivní karcinom) |
| LSIL | Low grade squamous intraepithelial lesions | Nejvyšší incidence 25–32 let, celková incidence v populaci 2,8 % (Brusel 2008) | 10 % normální (pouze dystrofie) 70 % CIN 1 20 % CIN 3 a horší |
| ASCH | Atypical squamous cells | | 30 % dystrofie 30 % CIN1 40 % CIN 2 a 3 |
| HSIL | High grade squamous intraepithelial lesions | | 4 % dystrofie 4 % CIN 1 92 % CIN 2 a 3 (z toho 1 % už invazivní nebo mikroinvazivní karcinom) |

Histologie (dělení podle Richarta): CIN 1 (lehké dysplázie) / CIN 2 (střední) / CIN 3 (carcinomu in situ) / invazivní karcinom

Úskalí klasického screeningu: Stěr odhalí 90 % lézí vysokého stupně a 95 % invazivních karcinomů. Proto je vhodně doplněn při diagnostických pochybách kolposkopií (kolposkopie není screeningová metoda). Úskalí biopsie spočívá v možnosti neodhalení hlavní patologie (může být locus CIN 1 a vedle CIN 2 a odebereme pouze CIN 1). Tyto nedostatky však nejsou velké a v praxi tyto metody stačí.

Klinické projevy

Pacientky nemusí mít žádné problémy. Subjektivní obtíže pacientky většinou korelují s tíží nálezu.

- **Bolest** (při nebo po pohlavním styku, bez této závislosti);
- chronický **výtok** (může být mnoho dalších etiologií nebo superinfekce bakteriální, kandidozní), spíše bílé barvy
- **krvácení** mimo menstruační cyklus;
- obtíže při močení (pozor na mnoho dalších etiologií);
- v pokročilých případech obecné známky maligního procesu – kachexie, únava atd.

Terapie pacientek s nálezem LSIL, ASCH a HSIL

Pacientky posíláme na biopsii pod kolposkopickou kontrolou (drobné vyštípnutí tkáně čípku v dostatečné hloubce, prováděné ambulantně, de facto bezbolestně, lze v rámci běžného vyšetření v nemocnici).

Podle výsledků histologie:

- **CIN 1** – sledování s půlročním opakováním stěrů a biopsie, většina regreduje;
- **CIN 2** – je brána jako high risk léze a je léčena excizí ložiska (byly zkoušeny lokální virostatika, což mělo léčebný efekt, ale vedle excize nedostatečný), případně můžeme provést HPV test a při negativitě pouze sledovat;
- **CIN 3** – excize ložiska (ve specifických případech extrafasciální hysterektomie), regrese je cca v 30 % případů, ostatní perzistují nebo progredují;
- **Invazivní karcinom** – chirurgická léčba u časných stádií, pokročilejší – konkomitantní chemoradioterapie.

Imunologie a očkování

CD4+ a CD8+ T-lymfocyty jsou zodpovědné za spontánní regresi lézí HPV. Imunita proti HPV-HR a HPV-LR má stejnou úroveň účinnosti. Můžeme detekovat CD4+ T-lymfocyty až do stádia agresivních lézí. Ale obecně je těžké sledovat imunitní odpověď.

Bylo zatím nalezeno 14 onkogenních typů HPV. **Typ 16** je nejvíce onkogenní, dále se jedná o typ 18, 33 a 45. Podle francouzského výzkumu typ 16 nalezneme v 35,7 % CIN 3 a typ 18 nalezneme u 1,8 % CIN 3 (což implikuje, že prevence očkováním u těchto pacientek by pomohla cca 40 % z nich). Zastoupení typů 6 a 11 v prekancerózních

lézí je de facto nulové. V 1,8 % CIN 3 byl test HPV negativní. Jsou k dispozici vakcíny proti typu 16 a 18 (Cervarix) nebo 6, 11, 16 a 18 (Silgard).

Očkuje se třemi dávkami rekombinantní absorbované vakcíny: s rozsahem 1 měsíce a 6 měsíců pro 3. dávku (podle země – v Kanadě první cca v 10 letech, druhá po 6 měsících a třetí po 5 letech). Ve většině zemí Evropy bráno jako obecná prevence a je hrazeno (aspoň do určitého věku) státem. V ČR je ještě koncem roku 2009 hrazená pacientem (pacientkou).

Obecné doporučení je očkovat dívky před počátkem pohlavního života (vhodná doba je kolem 9–10 let). Očkování po začátku pohlavního života je také možné. Pokud má žena perzistující infekci, vakcína nebude účinná.

Pokud je **žena HPV negativní** (ještě se nenakazila nebo infekci eliminovala), pak má stejný „statut“ jako dívka, která se sexuálním životem ještě nezačala. Pokud je žena ve fázi eliminace (je infikovaná, ale její imunitní zvládá virus odstranit), očkování bude účinné v prevenci do budoucna a může napomoci i eliminaci dosavadní infekce.

(pozn.: poslední věta vychází z konzultace s odborníkem na HPV prof. Philippem Simonem z Hopital Erasme Brusel, tento přístup je sice podle učebnice vágní, neboť perzistující infekce předchází léze, takže kolposkopické vyšetření a cytologie v pořádku bez provedení HPV testu neurčí, zda je žena HPV negativní nebo pozitivní a zda jde o eliminující se virus nebo perzistující virus zatím bez lézí, přesto se v praxi může osvědčit)

Takovéto rozdělení pacientek můžeme udělat jednoduchým dělením – pacientky s kolposkopicky negativním nálezem a negativní cytologií dáme do skupiny „nenakažené nebo úspěšně eliminující“ a můžeme je očkovat (toto je praxe z Bruselu, přesnější by ale bylo udělat ještě HPV test a očkovat jen HPV negativní, viz poznámka výše).

Pacientky s jakýmkoli nálezem neočkujeme (i když v Severní Americe očkují v rámci léčby také). Zaléčíme léze a teprve při normalizaci nálezu očkujeme.

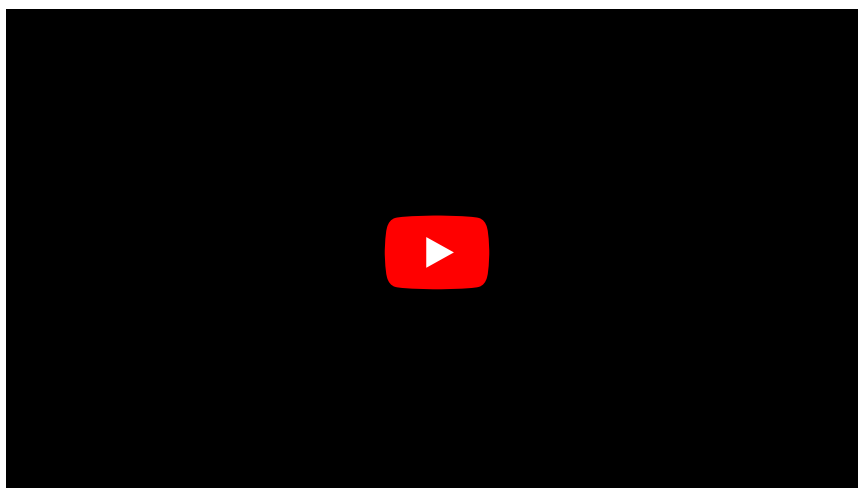
Indikace (přesněji okolnosti při vakcinaci) se velice liší podle země. V ČR tím, že je hrazena pacientkou, tím, že mnoho lékařů v první linii nemá aktualizované informace a chybí centralizované očkování (říkající kdy kdo se bude očkovat), je obecná informovanost trochu chaotická a je možné se nechat očkovat téměř kdykoli (záleží, zda lékař uznává americké výzkumy nebo se drží evropských nebo má osobní vztah k farmaceutické firmě).

Otázka očkování chlapců: HPV se podílí i na dalších patologiích – např. papilomatóze hlasivek a karcinomatózní degeneraci laryngu (velice vzácné), z urologie ohrožují chlapce kondylomata. Pro očkování chlapců (s výjimkou kondylomat) není mnoho racionálních důvodů (ochrana partnerky, resp. partnera – anální HPV). Poslední americké ekonomické propočty ukázaly, že plošné očkování chlapců (na rozdíl od dívek) je neekonomické.

Co sdělit pacientce

Virus HPV způsobuje rakovinu – to vědí všechny pacientky. Nedělají už však většinou rozdíl v typech lézí, HPV-HR nebo HPV-LR a jakákoli léze na čípku může děsit. Pacientce vše vysvětlíme laickými slovy („LSIL – to je celkem dobré“ nestačí) a ujistíme ji, že **rakovina je vzácnou komplikací této infekce** a vytváří se roky (až desetiletí). Můžeme doporučit obecné rady pro zvýšení imunity (psychologicky může pomoci – pacientka něco dělá pro sebe a aktivně se zapojuje). A připravíme se na otázky očkování (naše i světová literatura, metaanalytické studie aj.).

Souhrnné video



Odkazy

Externí odkazy

-  Lidský papillomavirus (<http://mefanet.lfp.cuni.cz/clanky.php?aid=186>)

Reference

- MONSONEGO, Joseph, et al. *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus*. 1. vydání. Paris : Springer, 2007. ISBN 978-2-287-72064-2.
- KOLAŘÍK, Dušan, Michael HALAŠKA a Jaroslav FEYEREISL. *Repetitorium gynekologie*. 1. vydání. Praha : Maxdorf, 2008. ISBN 978-80-7345-138-7.

Pozn.: Článek konzultován v Belgii v nemocnici Erasme Brusel s profesorem Philippem Simonem, hlavní informace z francouzské literatury