



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Klinika gynekologie a porodnictví fakultní nemocnice
Královské Vinohrady

Martina Mojhová

Human papilomavirus a vakcinace
Human papilomavirus and vaccination

Diplomová práce

Praha, leden 2008

Autor práce: Martina Mojhová

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Magisterský studijní obor: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **MUDr. Anna Havránková**

Pracoviště vedoucího práce: **Gynekologicko – porodnická klinika
fakultní nemocnice Královské Vinohrady**

Datum a rok obhajoby: leden 2008

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 20.prosince 2007

Martina Mojhová

Obsah

Úvod		6
1.	kapitola	HPV virus 7
1.1.		Zařazení do skupiny virů – papilomaviry..... 7
1.1.1.		Kódující oblasti čtecích rámců viru..... 8
1.1.2.		Lokalizace viru a replikace..... 12
1.1.3.		Tkáňová specifika papilomavirů..... 12
1.1.4.		Onkogenní potenciál viru..... 13
1.2.		Epidemiologie výskytu, rizikové skupiny.....
		faktory zvyšující riziko vzniku onemocnění..... 13
1.2.1.		Epidemiologická evidence pro průkaznost viru.... 13
1.2.2.		Faktory zvyšující riziko onemocnění..... 19
1.2.2.1.		Význam kofaktorů v etiologii karcinomu čípku..... 19
1.2.2.2.		Rizika u multipar..... 19
1.2.2.3		Nikotinismus..... 20
1.2.2.4.		Hormonální antikoncepce..... 20
1.2.2.5.		Evidence významu dalších sexuálně přenesených kofaktorů v kancerogenitě čípku..... 21
1.2.2.6.		Nutritivní faktory 21
2.	kapitola	Klinické projevy nákazy virem 23
2.1.		Vznik infekce HPV a její další vývoj 23
		Invaze HPV do hostitelské buňky a rozvoj infekce..... 23
2.1.1.		infekce..... 23
2.2.		Patologické nálezy a projevy v souvislosti s infekcí HPV..... 24
2.2.1.		Vulvární léze související s HPV infekcí..... 24
2.2.1.1		Klasický (bowenoidní) typ VIN..... 24
2.2.1.2.		Simplexní (diferencovaný) typ..... 25
2.2.1.3.		Vaginální léze související s HPV infekcí..... 25
2.2.1.4.		Cervikální léze související s HPV infekcí..... 26
2.2.2.		Incidence nádorových onemocnění v souvislosti s infekcí HPV..... 26
2.2.2.1		Karcinom děložního čípku..... 26
2.2.2.2.		Karcinom penisu..... 27

2.2.2.3.		Karcinom vulvy.....	27
2.2.2.4.		Karcinom vagíny.....	27
2.2.2.5.		Karcinom anu.....	28
2.2.2.6.		Karcinom dutiny ústní a oro-pharynxu.....	28
3.	kapitola	Diagnostické metody detekce HPV viru.....	29
3.1.		Morfologické metody.....	29
3.2.		Elektronově - mikroskopické metody.....	29
3.3.		Imunochemické metody.....	29
3.4.		Detekce HPV – DNA.....	29
3.5.		Serologické metody.....	30
4.	kapitola	Léčba.....	31
4.1.		Chirurgické metody.....	31
4.2.		Chemické látky.....	31
4.3.		Imunomodulační preparáty a antivirové preparáty.....	31
5.	kapitola	Prevence HPV infekce.....	33
5.1.		Význam screeningu.....	33
5.2.		Vakcinace.....	35
5.2.1.		Prevence primární.....	35
5.2.2.		Efektivita vakcín.....	35
5.2.3.		Farmakologické vlastnosti vakcín.....	36
5.2.4.		Klinické studie významu vakcinace.....	37
5.2.4.1.		Kvadrivalentní vakcína.....	37
5.2.4.2.		Bivalentní vakcína.....	38
5.2.5.		Doporučení očkování.....	40
5.2.6.		Doporučení věkových kategorií.....	40
5.2.7.		Očkování v graviditě.....	41
5.2.8.		Sekundární prevence.....	42
5.2.9.		Kontraindikace očkování.....	43
5.2.10.		Význam vakcinace.....	44
5.2.10.1.		Význam vakcinace u mužů.....	44
Závěr		46
Souhrn		48
Summary		49
Seznam použité literatury		50
Seznam obrázků tabulek		52

Úvod

Téma své diplomové práce Human papilomavirus (HPV) a vakcinace jsem si vybrala na základě svého zájmu o tuto problematiku. Vzhledem ke každoročnímu nárůstu žen, u kterých se rakovina děložního čípku objeví a počtu žen, které na tuto nemoc zemřou, je důležité prezentovat význam HPV vakcinace, jako významnou prevenci rakoviny děložního čípku.

1. Kapitola HPV VIRUS

Charakteristika viru:

1.1. Zařazení do skupiny virů - Papilomaviry

HPV virus patří mezi malé DNA viry s neobalenou ikosahedrální kapsidou o průměru 52 - 55 nm. Kapsida je tvořena 72 pentamerickými, penta-nebo hexavalentními kapsomerami v ikosahedrálním uspořádání, každá kapsomera je tvořena dvěma kapsidovými proteiny – majoritním L1 o velikosti 55kDa a minoritním L2 o velikosti 70kDa.

Genom papillomavirů tvoří cirkulární dvouřetězcová DNA o velikosti přibližně 8000 párů bazí, která s buněčnými histonovými proteiny vytváří tzv. nukleozomy, strukturně blízké jadernému chromatinu

U všech papillomavirů má genom téměř shodnou stavbu. Obsahuje otevřené čtecí rámce (ORF) pro tzv. časné geny (early, E), kódující regulační proteiny. Ty se uplatňují v časných fázích infekce při transkripci a translaci virového genomu (např. E1, E2) a onkogenní transformaci buňky (např. E6, E7). Čtecí rámec pro pozdní (late, L) geny kódují majoritní a minoritní kapsidový protein (L1, L2). Rámec také obsahuje nekódující oblast (synonymně upstream regulatory region – URR, long control region – LCR), ve kterém se nacházejí regulační sekvence.

1.1.1 kódující oblasti čtecích rámců viru

Časná oblast zahrnuje osm otevřených čtecích rámců pro geny E1 –E8, geny E1, E2, E4, E6 a E7 jsou obsaženy u všech známých typů PV, geny E3, E5 a E8 pouze u některých.

Protein **E1** se uplatňuje na počátku replikace, kdy se váže v LCR oblasti na ori lokus (origin, počátek replikace virového genomu). Interaguje také s proteinem p180, který je katalytickou podjednotkou DNA-polymerázy α . Relativně slabou vazbu E1 proteinu na ori zesiluje interakce s dalším časným proteinem E2.

DNA - vazebný fosfoprotein **E2** se uplatňuje významným způsobem při regulaci virové replikace a transkripce. Jeho struktura obsahuje dvě intertypově konzervativní regulační domény, DNA vazebnou C-koncovou a N-koncovou transaktivační.

E2 aktivuje transkripci virového genomu vazbou svého dimeru na specifickou sekvenci v LCR oblasti, může díky kompetici s TATA vazebným proteinem ale fungovat i jako represor transkripce genů E6/E7, také v závislosti na umístění E2 vazebného místa na responzibilním promotoru.

Gen **E4** je v podstatě pozdní protein, protože k jeho expresi dochází až ve zralých korneocytech jeho sekvence je maximálně divergentní napříč spektrem typů, pro terciální strukturu je charakteristická tvorba vysokomolekulárních struktur zpevněných disulfidickými můstky. Bicistronní transkript E1^{E4} se uplatňuje při narušení mikrofilamentární struktury a napomáhá uvolnění infekčních virionů z buňky.

Funkce HPV **E5** proteinu lokalizovaného na buněčné membráně není dosud úplně objasněná, jeho funkce je velmi dobře prostudovaná u BPV (hovězího papillomaviru), kde je – na rozdíl od lidských papillomavirů - majoritním onkoproteinem. Předpokládá se, že jeho role spočívá v narušení struktury konexinu a tedy normální mezibuněčné komunikace.

Gen **E6** kóduje jeden ze dvou hlavních onkoproteinů lidských papillomavirů, vykazuje relativně značnou sekvenční variabilitu, ale díky pravidelně se

opakujícím strukturním motivům konzervativní terciální strukturu. Jeho onkogenní účinek spočívá v E6-AP zprostředkované vazbě na protein p53, nádorový supresor, který reguluje buněčný cyklus v kontrolních bodech fází G1 a G2 a kontroluje přechod buňky do apoptózy jako reakci na signály abnormální proliferace a na signály genotoxických a cytotoxických stresů, včetně poškození DNA. Vazba proteinu E6 na p53 označí p53 pro degradaci via ubiquitin a tím způsobí ztrátu kontroly buněčné proliferace a destabilizaci genomu. V poslední době bylo zjištěno, že ještě podstatnější je jeho úloha při aktivaci telomeráz a tedy imortalizaci buňky.

Gen E7 kóduje druhý důležitý onkoprotein, jeho sekvence obsahuje také repetitivní strukturní motiv, který naznačuje konzervativní terciální strukturu. Protein E7 interaguje s dalším důležitým regulátorem buněčné proliferace, defosforylovanou formou proteinu retinoblastoma (pRb) a příbuzných proteinů p107, p130. Jeho regulační působení v buňce spočívá v tom, že v defosforylovaném stavu váže buněčný transkripční faktor E2F, který je nezbytný pro přechod buňky do S fáze. Pokud je pRb inhibován vazbou s E7 papillomavirovým proteinem, buňka překročí tzv. restrikční bod na hranici S fáze a ztrácí schopnost kontroly proliferace.

Byla zjištěna také schopnost vazby komplexu E2F/cyklin A, ovšem pouze u proteinu E7 HR HPV typů. Zde je zřejmá korelace s transformačním potenciálem viru.

Kromě toho se předpokládá, že se pE7 podílí na indukci DNA syntézy, transaktivaci některých buněčných i virových promotorů, je schopen represí c-myc promotoru zrušit stop buněčného cyklu v G1 fázi, pro maligní transformaci buňky může být také důležitá jeho schopnost interagovat s jun-proteiny (jun-C, jun-B). Na rozdíl od E6 neovlivňuje imortalizaci buňky.

Pozdní geny L1 a L2 jsou součástí genomu všech papillomavirů, kódují dva kapsidové proteiny - majoritní L1 o velikosti 55kDa a minoritní L2 o velikosti 70kDa. Gen L1 je zodpovědný za vazbu na buňku a tvorbu struktury virionu, jeho

C-koncová doména má funkci interpentamerního linkeru, zatímco L2 protein je zodpovědný za vazbu virové DNA při syntéze virionu.

L1 protein je vysoce sekvenčně konzervativní, proto se používá (případně ještě např. s genem E6, E7 popř. E2) pro porovnání jednotlivých typů a variant papillomavirů. Má dispozici vytvářet pseudopartikule, to znamená prázdné partikule strukturně podobné partikulím složeným z obou kapsidových proteinů.

Mezi pozdní a časnou oblastí genomu papillomavirů se nachází nekódující oblast obsahující důležité regulační sekvence, tzv. LCR – long control region (nebo také URR – upstream regulatory region), variabilní svou délkou a v jednotlivých úsecích i sekvenčně.

1.1.2 Lokalizace viru a replikace

Typickým způsobem translokace virionu do buňky je penetrace buněčnou membránou.

Některé práce ukazují, že papillomavirový genom se integruje do různých lokusů na různých chromozómech v místech, která obsahují vysoce transkribované geny. Možným vysvětlením je dekondezace těchto oblastí, která umožňuje snazší integraci papillomavirové DNA.

Více je v tomto případě známo o buněčných receptorech. Původní teorie vycházela ze zjištění, že na povrchu buněk dochází k interakci virové partikule s heparinem, ovšem tato reakce je nespecifická. Novější práce ukázaly, že interakce viru a hostitelské buňky se uskutečňuje prostřednictvím integrinů a vazba s heparinem má zřejmě pomocný charakter. Integriny jsou heterodimerní glykoproteiny exprimované v různé kombinaci subjednotek α a β na povrchu různých buněk s odlišnou intenzitou v různých stádiích normálního vývoje a v různých fázích maligního růstu. Na povrchu buněk bazální vrstvy vícevrstevnatého dlaždicového epitelu se exprimuje komplex $\alpha 6\beta 4$, na podjednotku $\alpha 6$ se in vitro váže protein L1, $\beta 4$ podjednotka je charakteristická cytoplazmatickou doménou dlouhou přibližně 1000 aminokyselin, která po vazbě

komplementární molekuly na extracelulární část receptoru spouští regulační kaskády uvnitř buňky, které vedou k buněčné proliferaci. Stejně tak je ale známo, že některé typy papillomavirů infikují buňky, které tento integrinový komplex na svém povrchu neexprimují.

V obou případech dochází k primární infekci bazální vrstvy epitelu a proniknutí virionu do buňky, mechanismus vazebné interakce virus - buňka a průniku buněčnou stěnou byl v posledních letech intenzivně studován in vitro. O vazbě virového "attachment-proteinu" na buněčný receptor není dosud mnoho informací, jedná se patrně o polymorfní domény, jejichž vazba na buňku vyžaduje přítomnost disociovaných iontů v okolním prostředí k redukci rozdílné elektrostatické repulze obou vazebných míst. Předpokládá se, že v důsledku vazby na buňku dojde ve struktuře virionu k ireverzibilním změnám.

V bazální části epitelu a ve stratum spinosum se z virového genomu exprimují časné geny (E6 a E7), podporující růstovou aktivitu buněk, které dále diferencují. Rychlost replikace je závislá na dispozici infikované buňky, virový genom existuje obvykle v buňce ve stabilním počtu kopií. Diferenciace buněk posílí expresi transkripčních faktorů a následně virového proteinu E1 a E2. K transkripci virového genomu dochází až ve stratum granulosum a to již obvykle na úkor hostitelské buňky. Exprimují se proteiny pozdní fáze L1 a L2, na jejich přenosu jadernou membránou se podílí heterodimerní proteiny rodiny Kap importinů. V buňkách, které přecházejí do stadia terminální diferenciace se vytvářejí maturované virové partikule, které jsou schopné se po destrukci jádra z odumřelých keratinocytů uvolnit a infikovat další buňky. Recentní práce uvádějí, že při uvolňování viru z maturovaných keratinocytů hraje důležitou roli několik faktorů – produkty časných genů E2 nebo E7 mohou negativně regulovat transkripci locicrinu, majoritního proteinu keratinizované buněčné stěny, komplex proteinů E1 a E4 nahrazuje proteiny SPRs rodiny (small proline rich proteins), na rozdíl od nich nemá sterické předpoklady k tvorbě mnohovazebných zasítených struktur cytoskeletu, přítomnost HPV v diferencující se buňce zřejmě negativně ovlivňuje aktivitu transglutamináz (TGáz), které katalyzují vytváření izopeptidických vazeb v těchto strukturách. Výsledkem jsou anomálie ve struktuře

keratinocytů – tenčí a křehčí keratinizovaná vrstva, která umožňuje snadné uvolnění infekčních partikulí z buňky.

Ve slizničním epitelu se po infekci bazální vrstvy buněk exprimují proteiny časně fáze, které vedou k proliferaci epitelálních buněk a v případě infekce HR typy papilomavirů také k onkogenní transformaci buňky a malignímu zvratu léze.

V tomto případě se nevytváří zralé infekční partikule a nebyl také dosud plně objasněn mechanismus infekce přenosem ze slizniční léze.

1.1.3 Tkáňová specifika papilomavirů

Obecně je pro papilomavirus druhová a tkáňová specifika charakteristická. Zvířecí papilomaviry byly zjištěny u mnoha vyšších obratlovců, ale nikdy nebyl prokázán mezidruhový přenos. Tkáňová specifika papilomavirů spočívá ve schopnosti infikovat pouze mitoticky aktivní bazální epitelální buňky. Toto zřejmě souvisí se schopností vázat se na heterodimerní glykoproteinový receptor 64-integrin. Tento receptor se nalézá pouze na povrchu bazálních epitelálních buněk. Stejně tak je známo, že některé druhy papilomavirů infikují buňky, které tento integrinový receptor na svůj povrch neexprimují.

1.1.4 Onkogenní potenciál HPV viru

Podle typu infikovaného epitelu lze rozlišovat typy kožní, slizniční a dále některé typy nacházené, jak v lézích kožních, tak i slizničních. Podle svého onkogenního potenciálu se papilomaviry dělí na vysoce rizikové typy - High risk – HR a typy nízké rizikové Low risk – LR.

HR – HPV, které infikují slizniční epitel anogenitálního traktu mají schopnost navodit onkogenní transformaci buňky pomocí svých onkogenních proteinů společně s regulačními proteiny hostitelské buňky. Výsledkem dalších regulačních procesů v buňce dochází následně ke ztrátě kontroly buněčné proliferace. V infikovaném epitelu dochází ke konečné diferenciaci. Do stadia

keratinocytů zůstává virový genom v epizomální formě a postupně dochází k přepisu všech časných i pozdních genů, k tvorbě a maturaci virových partikulí. V diferencovaných keratinocytech dochází ve slizničním epitelu během vývoje léze v pokročilém stadiu onemocnění k integraci papilomavirové DNA do buněčného genomu.

1.2. Epidemiologie výskytu, rizikové skupiny, faktory zvyšující riziko vzniku onemocnění

1.2.1 Epidemiologická evidence pro průkaznost HPV viru v karcinomu děložního čípku

„case study“ (studie případů)

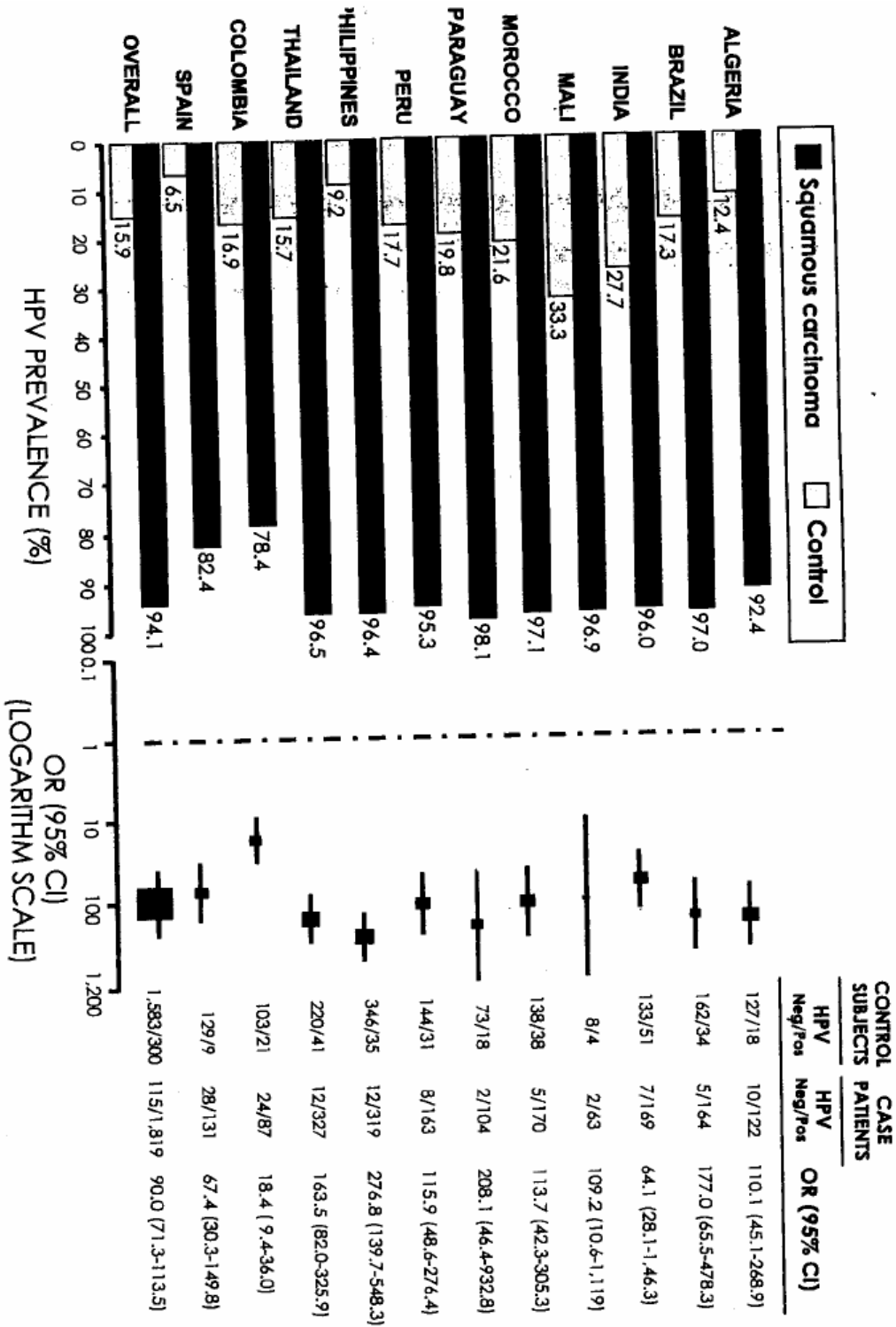
Nejrozsáhlejší studie případů invazivního karcinomu děložního čípku vyšetřovaných standardním protokolem byla komplexně vyhodnocena Mezinárodní agenturou pro vyhledávání rakoviny (IARC). Bylo přijato okolo 1000 žen s histologicky potvrzeným karcinomem děložního čípku z 22 států celého světa. Zmrazené biopsie tumorů byly analyzovány v centrální laboratoři na detekci HPV- DNA za použití přísných kontrol pro průkaz maligních buněk v sekci přilehlé k sekci užívání pro PCR. Po reanalýze původně HPV-negativních případů, byla HPV-DNA zjištěna u 99,7% tumorů. Tato fakta vedla k závěru, že HPV je nutný pro vznik karcinomu děložního čípku. Distribuce HPV typů v rozvoji karcinomu děložního čípku byla vydaná jako hromadná analýza 3.000 případů z IARC studie a v meta-analýze 10.000 případů. Vlastní nejběžnější HPV typy detekované v obou seriích, v klesajícím pořadí frekvence, byly HPV-16, -18, -45, -31, -33, -52, -58, a -35 a tyto jsou zodpovědny za 90% nádorů děložního čípku celosvětově.

„case – control study“ (studie případ – kontrola)

V roce 1995 učinila IARC skupina závěr, že byl získán dostatek důkazů kancerogenity HPV-16, -18, a limitovaný počet důkazů kancerogenity HPV-31, a

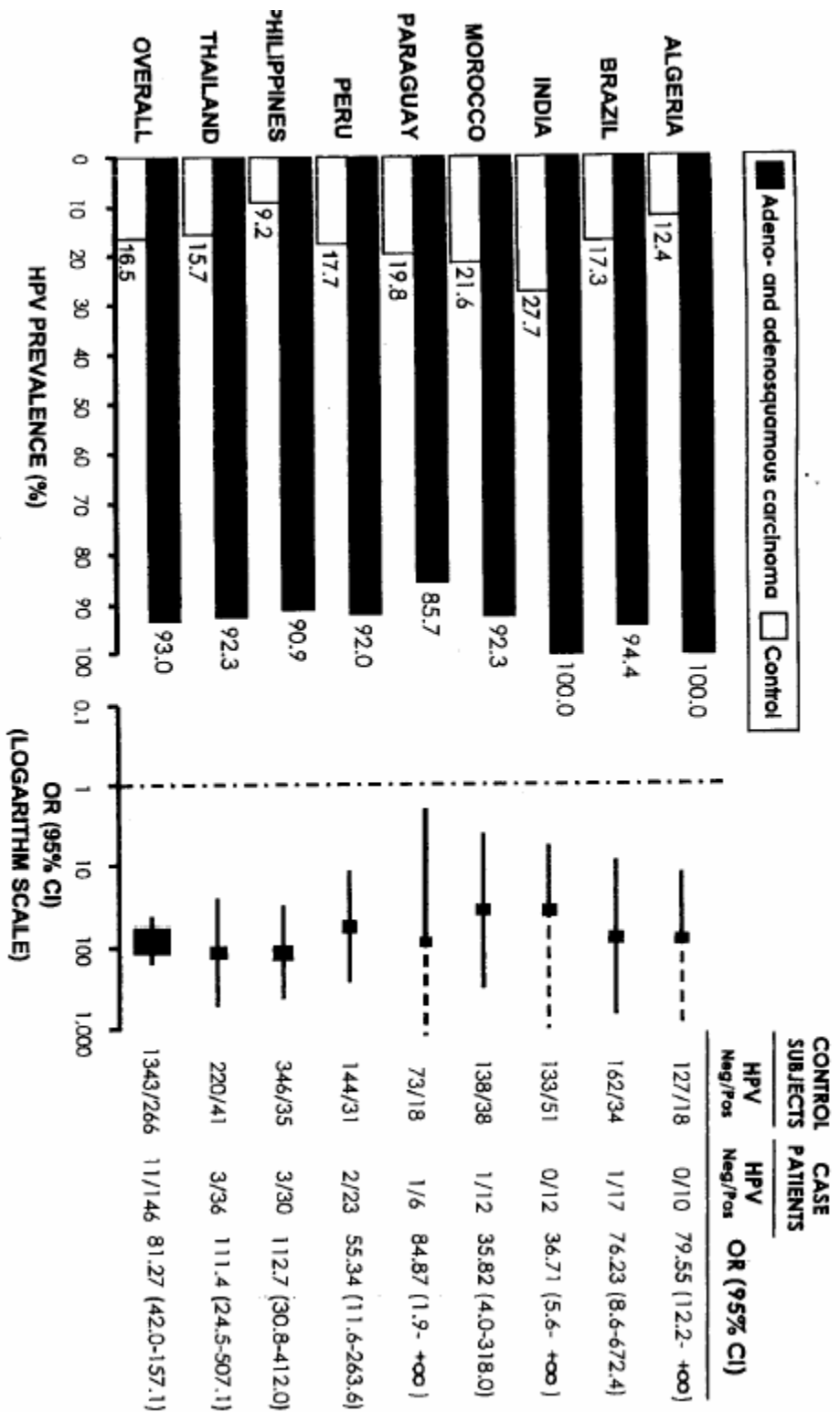
-33. Od té doby byla v alespoň 10- „case – control study“ histologicky zjištěna diagnosa rakoviny a HPV DNA, detekovaná pomocí PCR. Nejobsažnější studie o hromadné analýze z 11 „case – kontrol study“ invazivního karcinomu děložního čípku byla uskutečněna IARC v 11 státech. V této studii byly nově připojeny dvě studie z Alžíru a Indie. Shromážděná data zahrnovala okolo 2.500 žen s karcinomem děložního čípku a okolo 2.500 kontrol.

Obrázek 1 a 2 shrnují prevalenci HPV- DNA společně s případy a kontrolami, odpovídající pravděpodobným procentům skvamozního karcinomu buněk (SCC) adenokarcinomu (ADC), adenoskvamozního karcinomu (ADSC) děložního čípku.



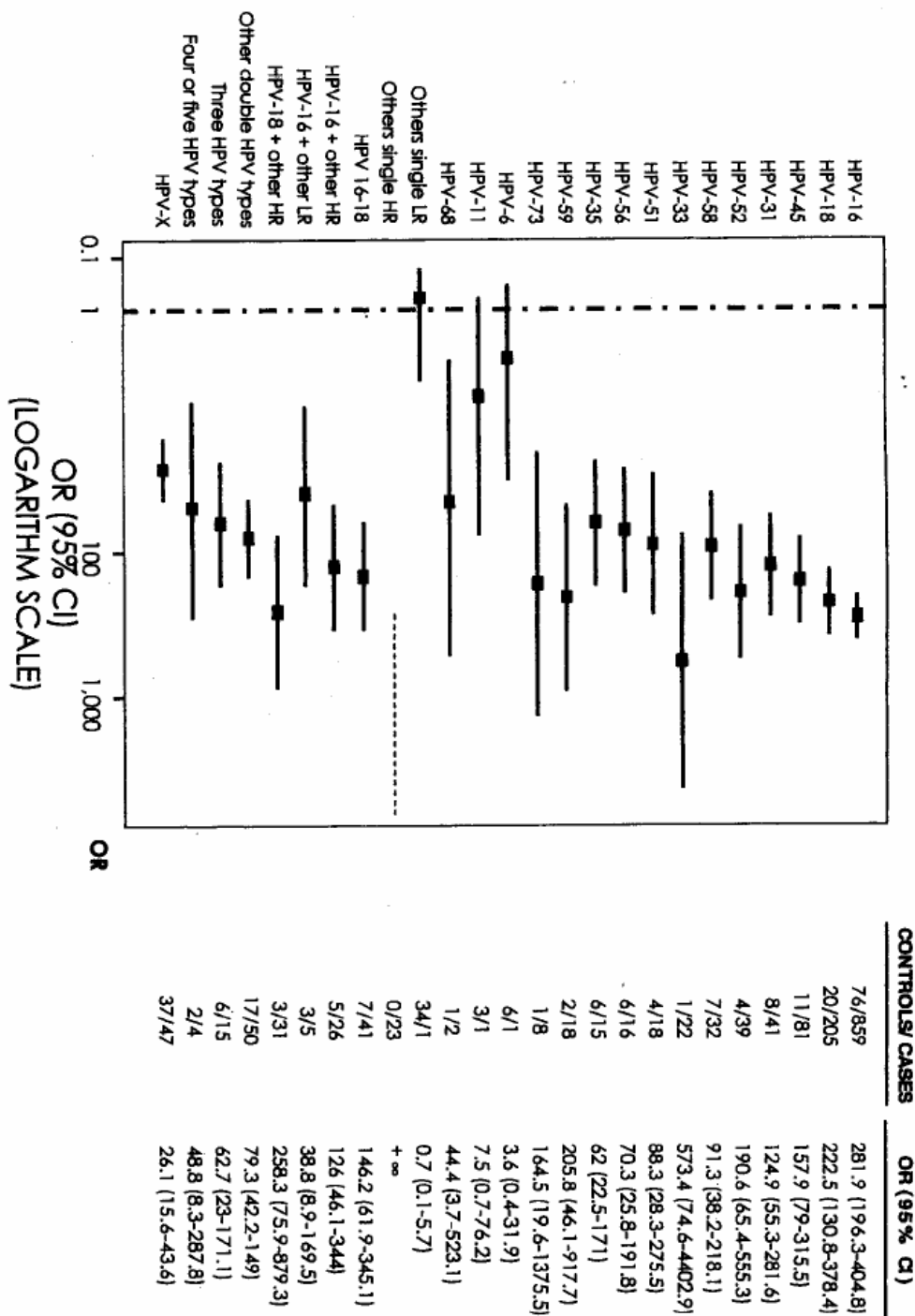
Obrázek 1

Obrázek 2



Tabulka 1 shrnuje pravděpodobné procento invazivního karcinomu děložního čípku, pro SCC a ADC, spojený s nejčastějšími HPV typy.

Tabulka 1



Kohortová studie

Ve studii byly použity případy hodnotící CIN 2, CIN 3, (cervikální intraepiteliální neoplazie) nebo invazivní karcinom děložního čípku pro detekci HPV-DNA metodou PCR

Jednotlivé prospektivní studie ukázaly během sledování, že ženy, které jsou HPV- DNA pozitivní, mají větší pravděpodobnost, že se u nich objeví CIN-3 nebo invazivní karcinom než u žen HPV- DNA negativních. Výsledky této studie jsou někdy obtížně interpretovatelné a porovnatelné, protože HPV-typy detekované v cervikálním stěru nemusí být stejné, jako HPV detekované v subsegmentu CIN2/3 léze nebo karcinomu děložního čípku.

Několik studií hodnotilo HPV rizika při vzniku CIN2/3 a shodně hovořily pro zahrnutí rizika pro CIN2/3 vedoucí k základní detekci HPV-16. Několik z nich zahrnuje i riziko spojené s fylogenetickým výskytem HPV-16 a HPV-18. V některých z těchto studií CIN2/3 byla detekována během 2 let HPV-DNA , což podporuje skutečnosti teorie, že prodlužovaná infekce HPV je nutná pro progresi CIN 2. Tyto prekancerózní léze mohou být manifestací perzistentní infekce v riziku vzniku CIN 2 a CIN 3 u detekované HPV -16 perzistentní infekce, alespoň u mladých žen.

Několik shrnutí „case control study“ testovalo dříve odebrané stěry invazivního karcinomu děložního čípku a též kontroly žen. Ve všech z nich byla zjištěna zvýšená prevalence HPV-16 DNA ve stěrech diagnostických biopsií u žen, u kterých se rozvinul invazivní karcinom, nežli u žen bez karcinomu. Riziko dalších jiných typů kromě HPV-16 bylo těžké stanovit.

Závěry monografie IARC ukazují, že je jasná kancerogenita lidského papilomaviru -16, -18 u nádorů děložního čípku. U HPV typů -26, -68, -73 a -82 není jisté spojení s karcinomem děložního čípku. Byly prokázány u několika případů, ale neexistuje prospektivní studie, která by potvrdila velikost jejich účinku u karcinomu děložního čípku.

1.2.2 Faktory zvyšující riziko onemocnění

1.2.2.1. Význam kofaktorů v etiologii karcinomu čípku

I když se ženy nakazí HPV infekcí, vyvine se karcinom čípku jen u některých žen. Velkou roli při vzniku karcinomu čípku hrají kofaktory. Nebylo zjištěno, že by se na vzniku onemocnění podílel pouze jeden faktor. Více pravděpodobným se zdá účinek skupin faktorů.

Tři skupiny potencionálních faktorů jsou:

1. zevní faktory, zahrnující hormonální kontraceptiva, nikotinismus, mnohonásobné těhotenství a současná infekce dalšími přenosnými sexuálními agens.

2. virové faktory, infekce specifickými typy, současná infekce s dalšími HPV typy, HPV varianty, virové zatížení a virová integrace.

3. kofaktory zahrnující endogenní hormony, genetické faktory a další faktory související s imunitní odpovědí.

Význam orální antikoncepce, těhotenství a nikotinismus jako kofaktorů vzniku karcinomu děložního čípku byl nedávno hodnocen analýzou epidemiologických studií. Mezinárodní epidemiologická asociace studií děložního čípku (ICESCC) provedla studii efektu hormonálních kontraceptiv a dalších exogenních faktorů rizika vzniku karcinomu čípku. Individuální rozbor dat z 24 epidemiologických studií byla porovnáván a kombinován a bylo zde zjištěno okolo 85% žen s karcinomem čípku.

1.2.2.2 Rizika u multipar

Výsledek z ICESCC dávají v souvislost počet donošených těhotenství spojených se zvýšeným rizikem invazivního karcinomu i díky možnému vyššímu počtu sexuálních partnerů. Relativní riziko pro invazivní karcinom se zvyšuje s počtem plně donošených těhotenství. Objevy byly shodné v analýze omezené na ženy, které byly pozitivně testovány na HPV-DNA. Příčina, proč se zvyšuje

výskyt rizika karcinomu děložního čípku u těhotných, je způsobena změnami transformační zóny na exocervixu. Tyto změny jsou podporovány opakovanými expozicemi HPV.

1.2.2.3 Nikotinismus

Nikotinismus byl klasifikován jako další možná příčina karcinomu čípku. U nynějších kuřáků bylo nalezeno signifikantní zvýšení rizika skvamozního karcinomu čípku oproti nekuřákům. Riziko bylo nižší pro občasné kuřáky, ale zde nebylo zahrnuto riziko v době abstinence. U současných kuřáků se zvyšuje riziko s počtem cigaret vykouřených za den. Riziko bylo obdobné u žen HPV-DNA pozitivní. Nebylo nalezeno spojení mezi kouřícími, u kterých se objevil adenokarcinom čípku, pro současné a občasné kouřící. Možný mechanismus efektu kouření zahrnuje redukci imunokompetence děložního čípku, efekt související s metabolismem ženských hormonů a přímý genetický defekt způsobený nikotinem jako souvisejícím kancerogenem

1.2.2.4 Hormonální antikoncepce

Při meta analýze karcinomu děložního čípku bylo zjištěno, že se riziko invazivního karcinomu děložního čípku zvyšuje s rostoucí délkou užívání kontraceptiv. Desetileté užívání je spojeno s přibližným dvojnásobkem rizika než u žen, neužívajících kontraceptiva. Omezená dostupná data ukazují, že se po vysazení užívání kontraceptiv snižuje riziko, ale je stále signifikantně zvýšené pro dobu 8 let od ukončení užívání. Obdobný model rizika byl viděn u žen, které byly testovány pozitivně na HPV-DNA a u CIN/3 karcinom in situ. Omezená dostupná data u injekčně podávaných progesteronových kontraceptiv ukazují, že jejich užívání je pravděpodobně spojené s malým zvyšováním rizika karcinomu děložního čípku.

1.2.2.5 Evidence významu dalších sexuálně přenesených kofaktorů v kancerogenitě čípku.

Specifický význam dalších infekčních agens v patogenezi karcinomu čípku byl studován v mnoha epidemiologických studiích. Nejvíce sledovaná infekční agens mající vliv na děložní čípek a vznik karcinomu čípku, jsou HSV-2, CT, a HIV.

V široké IARC spojené „case – conrol study“ bylo spojeno zvýšené riziko u HSV-2, HPV a CT (cytomegalovirus) seropozitivních žen. CT byl také spojen s dvojnásobným zvýšením rizika karcinomu čípku. Výsledek zánětlivé odpovědi byl spojen s tvorbou volných radikálů a vznikem genetické nestability.

Jednotlivci s imunosupresí způsobenou HIV infekcí nebo u transplantovaných orgánů mají zvýšené riziko vzniku HPV-spojených anogenitálních karcinomů, srovnatelné s věkově odpovídajícím zdravým jedincem. HIV pozitivní ženy jednotně ukazují, že jsou ve zvýšeném riziku cervikálního karcinomu. Tato souvislost se jeví jako silnější u žen s nízkým počtem CD4 lymfocytů. Ženy infikované, jak HIV tak HPV, mají daleko vyšší riziko pro vznik karcinomu děložního čípku, než ženy infikované jen jedním z možných virů. HIV infikovaní muži a ženy ukazují vzrůstající incidenci anální HPV infekce a anální rakoviny.

1.2.2.6 Nutritivní faktory

Současné trendy poukazují na potenciální význam diety a nutrice ve významu vzniku rizika HPV cervikální neoplazie. Hodnocení můžeme rozdělit do 4 skupin:

1. přesvědčivá
2. pravděpodobná
3. možná
4. nedostatečná

Žádný z dietních a nutričních faktorů nebyl klasifikován jako přesvědčivý faktor kancerogenity děložního čípku. Několik studií poukazuje na význam diety u HPV perzistence. Ukazuje se, že by bylo možné považovat jako protektivní efekt stravu bohatou na ovoce, zeleninu, vitamin C, E, beta a alfa karoten, lykopen, lutein/zeaxantin a cryptoxantin. Zvýšené riziko cervikální neoplazie bylo vysledováno u stravy spojené s vysokým podílem krevního homocysteinu . Současná dostupné závěry pro spojení mezi výživou, nutričním stavem a cervikální HPV kancerogenitou nejsou dosud jasné, ačkoli se zde objevuje podpora hypotézy, že antioxidanty mohou hrát protektivní význam v cervikální neoplazii.

2. Kapitola: KLINICKÉ PROJEVY NÁKAZY VIREM HPV

2.1. Vznik infekce HPV virem a její další vývoj

2.1.1 Invaze HPV do hostitelské buňky a rozvoj infekce

Infekční virové partikule infikují prostřednictvím mikroinvazí mitoticky aktivní buňky bazální vrstvu epitelu. V případě infekce anogenitálního traktu se předpokládá přenos přímým kontaktem při sexuálním styku, nebo při přenosu z matky na dítě během porodu. V případě kožní infekce k přenosu dochází buďto přímo osobním kontaktem, autoinokulací nebo zprostředkovaně přenosem infikovaných povrchů. HPV-DNA pozitivita byla detekována ve stěrech z povrchových ploch např. plaveckých bazénů nebo posiloven, v těchto případech je ovšem třeba vzít v úvahu, že pozitivní detekce HPV-DNA neznamena nutně přítomnost nativních infekčních partikulí.

Infekce se dále vyvíjí různě, jak v případě infekce povrchového epitelu vytvářejícího zralé keratinocyty, tak v případě epitelu slizničního, kde ke keratinizaci buněk nedochází. Zatímco v infikovaném epitelu, ve kterém dochází ke konečné diferenciaci buněk do stádia keratinocytů, zůstává virový genom v epizomální formě a postupně dochází k transkripci všech časných i pozdních genů a tvorbě a maturaci nových infekčních virových partikulí v diferencovaných keratinocytech, v epitelu slizničním nedochází k expresi L1 a L2 proteinu a tedy tvorbě virových partikulí, během vývoje léze dochází ovšem v pokročilém stádiu onemocnění k integraci papillomavirové DNA do buněčného genomu. K linearizaci dochází v oblasti genu E2, který kóduje virový transkripční faktor, ale zároveň může fungovat jako represor transkripce virových onkogenů E6, E7. Jeho inaktivace tedy může vést také k nekontrolované proliferaci buňky. Některé práce ukazují, že se papillomavirový genom integruje do různých lokusů

na různých chromozomech v místech, která obsahují vysoce transkribované geny. Možným vysvětlením je dekonduzace těchto oblastí, která umožňuje snazší integraci papilomavirové DNA.

2.2 Patologické nálezy a projevy v souvislosti infekce HPV

2.2.1 Vulvární léze související s HPV infekcí

Benigním projevem vulvární HPV infekce jsou především špičaté kondylomy (*condylomata acuminata*). Jedná se o morfoloicky různorodé pohlavní bradavice, které jsou diagnostikovány u pacientek mladšího dospělého věku. Mezi nejčastější detekované typy patří HPV -6 a -11.

Charakteristická je progresse kondylomat v období gravidity a spontánní regrese v období puerperia. Přestože „low risk“ HPV -6 a -11 detekované u 95% těchto diagnóz nepatří k typům přednostně nacházených u cervikálních lézí. U žen, kterým byly diagnostikovány genitální bradavice, hrozí vyšší pravděpodobnost vzniku cervikální léze. To je pravděpodobně následek specifického oslabení imunitního systému a tedy zvýšené vnímavosti vůči HPV infekci. K vulvárním lézím s maligním potenciálem patří vulvární intraepiteliální neoplazie (VIN), stejně jako v čípku (CIN klasifikace). U těchto lézí se určuje stádium léze histologicky, VIN I - III v závislosti na pokročilosti léze. Poměrně málo známým faktem je to, že VIN má dvě základní formy, které se makroskopicky a histologicky liší a chovají se zcela odlišně. Jedná se o klasický (bowenoidní) typ VIN na jedné straně a simplexní (diferencovaný) typ na straně druhé.

2.2.1.1 Klasický (bowenoidní) typ VIN

Jednou z forem VIN je klasický bowenoidní typ, který je také nejčastějším typem dysplazie na vulvě. Tento klasický typ se nachází nejčastěji u mladších žen (30-40 let). Bylo zjištěno, že 60 – 80 % pacientek s touto lézí jsou kuřačky. V anamnéze se objevují kondylomata a herpes genitalis v předchorobí těchto mladých pacientek. Makroskopicky se prezentuje jako nápadně bělavé až erytematozní plaky, často s pigmentovanými ložisky. Klasický bowenoidní typ

VIN může mít však i tvar verukozní, polyploidní nebo papilární. Ve 40% tvoří tento typ multifokální ložiska, přibližně jen u 1/3 pacientek přechází do invazivního dlaždicového karcinomu. Důležitý je zde výskyt HPV-DNA až u 90% případů. Stejně jako v lézích čípku je i zde nejčastěji zjištěn vysoce rizikový typ HPV 16.

2.2.1.2 Simplexní(diferencovaný) typ VIN

Je druhým nejčastějším VIN (2 – 10 %). Simplexní typ VIN se patogenezi v mnoha ohledech zásadně liší od klasické. Přítomnost HPV se nachází pouze v malém procentu případů. Simplexní VIN postihuje především starší ženy. Na rozdíl od typu klasického vzniká simplexní VIN někdy na pozadí lichen sclerosus a atroficus. Jen cca 25 % jsou kuřačky. Nejdůležitější je však skutečnost, že tento typ VIN přechází do invazivního dlaždicovitého karcinomu v daleko větším procentu případů. U neléčených žen by většina simplexní VIN přešla do invazivního dlaždicovitého karcinomu. Makroskopicky tvoří simplexní VIN mnohem méně nápadnou lézi než klasický bowenoidní typ. Většinou vypadá jako diskrétní 0,5-3,5 cm velká bělošedá ložiska na vulvě. Někdy mohou tato ložiska imitovat vitiligo. Slovo „simplexní“, které je v názvu vyjadřuje vysokou histologickou diferencovanost epitelu. Toto je častým problémem při kolposkopickém hodnocení možné nádorové povahy. Může se proto stát, že bývá podhodnocen.

2.2.1.3 Vaginální léze související s HPV infekcí

Vaginální intraepiteliální neoplazie (VAIN) jsou detekovány vzácně, obvykle v horní třetině vagíny. Často bývají asociovány s intraepiteliální a dlaždicovou metaplazií děložního čípku a vulvy. Progrese VAIN do stadia invazivního karcinomu je relativně vzácná s incidencí přibližně 0,001 %.

2.2.1.4 Cervikální léze související s HPV infekcí

Nejzávažnějším klinickým důsledkem HPV infekce je vznik cervikálních dysplazií (CIN I –III) a invazivního karcinomu děložního čípku. Z dalších rizikových faktorů se obvykle uvádí věk v době prvního pohlavního styku, sexuální promiskuita, hormonální kontraceptiva, kouření a ostatní drogy, životní styl a stresová zátěž. HPV se uplatňují při vzniku téměř všech dlaždicových karcinomů děložního čípku. Bez přítomnosti HPV je vznik karcinomu děložního čípku sice možný, ale je velice vzácný. HPV jsou také prokazovány ve tkáních většiny adenokarcinomů čípku.

2.2.2 Incidence nádorových onemocnění v souvislosti s infekcí HPV

2.2.2.1

Karcinom děložního čípku je celosvětově druhým nejčastějším nádorem vyskytujícím se u žen, s 493.000 nově zjištěnými případy a 274.000 úmrtími za rok 2002. Nejvyšší incidence rakoviny byla zjištěna v Subsaharské Africe, Melanesii, Latinské Americe, Karibiku, jižní Centrální Asii a jiho-východní Asii. Největší podíl tvoří skvamozní karcinom. Adenokarcinom se vyskytuje řidčeji. Mortalita je podstatně nižší než incidence výskytu nádorů. Celosvětově je podíl incidence a mortality 55%. Procento přežití se obměňuje mezi oblastmi s docela dobrou prognózou v „low risk“ oblastech (73 % v 5 státech US a 63 % v Evropě). V rozvojových zemích, kde je mnoho případů prezentováno jako relativně pokročilá stadia, je přežití slušné, okolo 30,5 % populace.

HPV virus se podílí i na vzniku dalších nádorových onemocnění. Patří sem karcinom penisu, karcinom vulvy, karcinom vagíny, karcinom anu, karcinom ústní dutiny a karcinom oro-pharynxu.

2.2.2.2 Karcinom penisu

Globálně je výskyt tohoto karcinomu spíše ojedinělý, objevuje se v 0,5 % případů u mužů v západních zemích. V zemích zahrnujících Indii, Jižní Asii, Latinskou Ameriku a východní s jižní Afrikou incidence stoupá. Incidence u židovské populace je obzvláště nízká (0,04 případů na 100.000 obyvatel)

Důležitou roli ve výskytu karcinomu penisu hraje obřízka. Význam obřízky jako protektivního faktoru ve výskytu karcinomu penisu byl sledován studií „case – control“.

Obřízka chrání před sexuálně přenosnými infekcemi jako HPV či HIV tak, že zabraňuje hromadění a stagnování vaginálního sekretu a také snižuje povrch plochy nekeratinizovaného epitelu.

2.2.2.3 Karcinom vulvy

Incidence karcinomu vulvy se pohybuje celosvětově okolo 0,5 - 1,5 případů na 100.000 obyvatel. Výskyt není shodný s incidencí karcinomu čípku. Vyšší incidenci můžeme sledovat v evropských státech (Skotsko, Dánsko, Španělsko, Itálie) a nižší výskyt v oblastech sub-Saharské Afriky, Jižní Asie, Latinské Ameriky. Bylo zjištěno, že korelace mezi karcinomem vulvy a penisu je velmi úzká.

Nejčastěji vyskytujícím se karcinomem je skvamozní karcinom, následován bazalioidními typy, které jsou spojeny s infekcí HPV a taktéž s prekurzory intraepiteliálních neoplazií (VIN) a typy verukozními.

2.2.2.4 Karcinom vagíny

Výskyt karcinomu vagíny je ještě nižší než karcinomu vulvy. Incidence se pohybuje mezi 0,3 - 0,7 případů na 100.000 obyvatel. Není zde jasná asociace s karcinomem čípku nebo vulvy. Mnoho skvamozních karcinomů se objeví po předchozí vaginální intraepiteliální neoplazii (VAIN). Světlobuněčný karcinom

vaginy je dobře známá komplikace po expozici diethylstilboestrol v intrauteriním období.

2.2.2.5 Karcinom anu

Karcinom anu je hodnocen společně ve skupině kožních nádorů. Nejčastěji se vykytuje skvamozní karcinom, adenokarcinom, basaloidní nebo kloakální karcinom. V populaci se skvamozní karcinom vyskytuje dvakrát častěji u žen. Incidence je částečně vyšší u homosexuálních mužů a také bývá spojena s infekcí HIV. Dalším rizikovým faktorem je nikotinismus, anální styk, a počet životních sexuálních partnerů.

2.2.2.6 Karcinom dutiny ústní a oro-pharynxu

Tento druh rakoviny se častěji vyskytuje v oblastech, kde je v populaci oblíben alkohol a kouření tabáku. Vysoká incidence byla sledována v oblastech Oceánie, Austrálie, Papui - Nová Guinei, apod. Nejvyšší incidence u mužů byla v severní a jižní Francii, u žen v oblasti Indie a Pákistánu. Karcinom dutiny ústní a jazyka jasně dominuje v rozvojových zemích, zatímco pharyngeální karcinom se často vyskytuje ve střední a východní Evropě

Ačkoli je HPV považován za etiologický faktor orálních a faryngálních nádorů, hlavními rizikovými faktory vzniku karcinomu dutiny ústní a oropharynxu jsou alkohol a nikotinismus. Tyto faktory významně zvyšují riziko vzniku nádoru pokud jsou užívány současně.

3. Kapitola: Diagnostické metody detekce HPV viru

HPV infekci je možné detekovat několika způsoby:

- morfologické metody (cytologie, histologie)
- elektronově – mikroskopické metody
- imunochemické metody
- detekce HPV- DNA pomocí PCR, FISH apod.
- serologické metody

3.1

Morfologické metody (cytologie, histologie) umožňují určit subklinickou formu infekce. Nejrozšířenější je screeningová metoda - cytologické vyšetření stěrů z exo a endo cervixu, barvených dle Papanicolauea. Toto vyšetření má řadu omezení (citlivost, specifita). Další možností detekce je nově zaváděná tzv. Liquid-based cytologie. Tato metoda dosahuje lepších výsledků než běžná buněčná cytologie. Histologie klasifikuje změny v bioptickém materiálu a je definitivním potvrzením diagnosy.

3.2

Elektronově – mikroskopické metody detekují přímo virové partikule, ale jejich provádění je příliš náročné pro rutinní praxi.

3.3

Imunochemické metody, které pomocí specifických protilátek detekují přítomnost virově – specifických proteinů, jsou málo citlivé a také jejich specifita je relativně nízká.

3.4

Nejvíce používané jsou **metody detekce HPV – DNA**, které umožňují zjistit i latentní infekci. Tyto metody můžeme rozdělit na techniky hybridizační (komerčně dostupný test firmy DIGENE, založený na přímé hybridizaci [Hybrid Capture [HC], Southern blot [SB], dot blot [DB], in situ hybridizace na filtru [FISH], in situ hybridizace na sklíčkách [ISH] a dále na techniky amplifikační. V následném kroku je ke zvýšení specifity a senzitivity, eventuelně k určení typu HPV, je využíváno opět hybridizace a sekvence produktů PCR. Pro účely epidemiologických studií se detekce HPV provádí pomocí PCR. Primery nejčastěji používané pro detekci genitálních HPV jsou cíleny do oblasti vysoce konzervovaného genu L1.

Tabulka 2 ukazuje na doporučení NCI -ASCCP pro opakování HPV testu

Tabulka 2

Tab. NCI-ASCCP guidelines pro HPV-test jako doplněk cytologie [15].			
HPV(-) PAP(-)	HPV(+) PAP(-)	HPV(-) ASCUS	HPV(+) ASCUS
opakovat HPV a PAP za 3 roky	opakovat HPV a PAP za 6- 12 měsíců	opakovat HPV a PAP za 12 měsíců	kolposkopie

3.5

Serologické metody nám umožňují zjistit, jestli se organismus s HPV infekcí již setkal. Protilátky proti virově specifickým proteinům jsou detekovány nejčastěji enzymoimunoanalýzou (ELISA), v daleko menší míře pomocí Western-blot analýzy nebo radioimunoprecipitací. Nejčastěji se jako antigeny používají tzv. pseudoviry (virus – like particles – VLP) Detekovatelné hladiny protilátek se v periferní krvi objevují 1- 12 měsíců po infekci, jejichž množství záleží i na

dalších faktorech, kupříkladu intenzita a délka infekce, i když některé osoby detekovatelné množství protilátek nevytvoří nikdy.

Nejvíce používanou metodou detekce HPV infekce v rutinním provozu je v současné době metoda přímé hybridizace

4. Kapitola: Léčba

Metody používané pro léčbu lézí vyvolaných HPV v genitálním traktu lze rozdělit na tři skupiny:

4.1 chirurgické metody,

4.2 chemické látky

4.3 imunomodulační preparáty a antivirové preparáty.

4.1

Většina lézí vyvolaných HPV se odstraňuje chirurgicky. Mezi nejčastěji používané techniky patří excizní techniky (excize kličkou (LEEP = loop electrosurgical excision procedure; LLETZ = large loop excision of transformation zone), konizace laserem a skalpelem). Méně často se v některých případech používají destrukční techniky (kryoterapie, CO₂ laser).

4.2

Při léčbě klinicky patrných lbenigních kondylomatózních exofytických lézí se mohou použít metody využívající chemické látky jako podofylin (etanolový extrakt z rostliny Podophyllum peltatum, v současné době se jeho aplikace nedoporučuje, neboť některé terapeuticky inaktivní isoméry vykazují mutagenní účinky), podofylotoxin (biologicky aktivní složka podofylinu) a kyselina trichlóroctová.

4.3

Z imunomodulačních látek a antivirových preparátů lze zmínit interferony (používané obvykle po chirurgickém odstranění léze) a 5-fluorouracil (používaný u případů diseminované kondylomatosy uretry a vaginy a anální oblasti,

nedoporučuje se pro léčbu lézí na externích genitáliích). Dá se však říci, že tyto látky nenašly širší použití, neboť nikdy neobhájily jednoznačně své přednosti. Nověji je používán imiquimod (imunomodulátor, který indukuje produkci interferonu alfa a dalších cytokinů a tím stimuluje buněčnou složku imunitní odpovědi) ukázal velmi dobrý efekt v klinických zkouškách u pacientů s genitálními bradavicemi (odhojení až v 70 % případů s minimálními vedlejšími účinky). Dalším slibným preparátem se zdá být cidofír (HPMPC = acyclic nukleoside phosphonate), jehož mechanismus účinku je založený na inhibici replikace viru. Tato látka byla úspěšně vyzkoušena u HIV infikovaných pacientů s HPV 16 pozitivními kondylomaty a u pacientů s CIN III lézemi .

Příslibem do budoucnosti je i intenzivní výzkum zaměřený na vývoj preventivní i terapeutické HPV vakcíny.

5. Kapitola: Prevence HPV infekce

5.1 Význam screeningu

Screening rakoviny děložního čípku je jednou z nejstarších a nejefektivnějších metod prevence onkologických onemocnění. K dosažení vysoké efektivity tohoto screeningu je zapotřebí splnění několika podmínek. Vysoká účast ženské populace (70 -80 %), prohlídky v pravidelných intervalech, vysoce kvalifikovaný klinický a laboratorní personál, efektivní systém follow - up a léčby. Nejčastějším důvodem selhání screeningu je pacientka, která se na prohlídku nedostavuje. (K selhání screeningu mohou vést popřípadě i špatná technika odběru cytologie, špatná interpretace nálezu ze strany cytologické laboratoře, špatné zhodnocení kolposkopického nálezu a neadekvátní sledování a léčba pacientky.)

Je zřejmé, že podíl vysoko rizikových HPV-infekcí zahrnujících HPV 16 a HPV -18 se v regionech liší. Nejvyšší je v Evropě a v Severní Americe, zatímco nejnižší je v sub-saharské Africe. Regionální heterogenita ovšem ustupuje do pozadí se stupňující se závažností lézí, přitom se HPV -16 stává jasně dominantním typem.

Z přehledu geografických variací prevalence HPV-infekce je možné konstatovat, že v současné době pro screening cervikálních lézí užívaný „HPV-koktejl“ Hybrid Capture II (HC2) systém obsahující 13 HPVantigenních typů (-16, -18, -45, -31, -52,- 33, -58, -35, -59, -51, -56, -39 a -68). Takto upravená metoda by měla detekovat 91,6 % všech HPV-pozitivních karcinomů. Ze statistických analýz vyplývá, že přidání HPV -73 a -82, klasifikovaných jako vysoko rizikové typy by vedlo ke zvýšení senzitivity o 0,6 % . Přidání dalších 3 HPV-typů klasifikovaných

jako pravděpodobně vysoko rizikové (HPV -26, -53 a -66) by vedlo ke zvýšení senzitivity současného testu HC2 o 1,2 %. Naopak redukce screeningového koktejlu na 7 nejčastějších HPV-typů by vedla ke snížení senzitivity o 5,5 %.

V České Republice je oportunní screening založený na cytologickém a kolposkopickém vyšetření jednou ročně po zahájení sexuálního života. Podstatné je, že dobře organizovaný screeningový program může redukovat výskyt invazivního karcinomu děložního čípku až o 70 %. Výhodou při použití screeningu karcinomu děložního čípku je dlouhá latence od preinvazivního stadia do vzniku karcinomu. Přesnost diagnózy cervikálního karcinomu s cervikálních intraepiteliálních lézí se zvyšuje užitím vyššího počtu diagnostických metod. Výsledky léčby a přežití pacientek s cervikálním karcinomem jsou významně závislé na stadiu onemocnění. Věkový interval pro provádění screeningu není v evropských zemích jednotný. Většinové doporučení je začínat se screeningem rakoviny čípku ne dříve než ve dvaceti a ne déle než ve třiceti letech. Karcinom děložního hrdla se nevyskytuje pod devatenáct let věku, ve skupině dvacet až dvacet čtyři let je incidence 2 : 100.000 žen. Nutná expozice je pět až osm let. Dále je důležitý interval mezi první a druhou kontrolou, aby se vyloučila možnost chybování postupným prodlužováním screeningových intervalů. Interval mezi první a druhou kontrolou by se měl pohybovat v rozmezí jednoho roku. Senzitivita cytologie pro HR léze a karcinom je samostatně udávána různě v různých zemích, od nejhoršího: Německo – 51,6 %, až po Velkou Británii - 90,2 %. Každoroční kontrola slouží nejen ke screeningu onemocnění děložního čípku, ale i k prevenci a odhalení dalších gynekologických onemocnění.

Tabulka 3 ukazuje na vývoj incidence a mortalitu v populaci českých žen v období v letech 1975 – 2000

Tabulka 3

Tab. . ICC - vývoj incidence a mortality/100000 obyvatel v populaci českých žen v letech 1975-2000.																		
rok	1975	1980	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
incidence/ 100000 oby.	24,1	20,3	21,7	22,7	22,2	21,6	20,7	20,7	21,1	23,2	23	23,1	21,6	21,3	19,9	20,5	21,4	19,8
mortalita/ 100000 oby.	8,5	8,1	9,9	9,6	9,7	9,9	9,5	7,8	9	8,6	9	8,1	8,4	7,8	7,8	7,7	7,4	6,9

5.2 Vakcinace

5.2.1 Prevence primární – profylaktická vakcinace proti hlavním rizikovým typům lidských papilomavirů

Primární profylaktická vakcinace je určena k prevenci vysokého stupně cervikální dysplazie, cervikálního karcinomu, vysokého stupně vulvárních dysplazií a bradavic zevního genitálu.

Proto, aby mohla být vyvinuta profylaktická vakcína, bylo nutné získat dostatek znalostí o průběhu HPV infekce a také o imunitní odpovědi organismu na tuto infekci. Přenos HPV infekce probíhá především pohlavním stykem. Od zahájení pohlavního života stoupá procento infikovaných a prevalence dosahuje maximálních hodnot – až 40 % okolo 30 let věku. Věkové rozmezí se pohybuje v intervalu 20 – 25 let věku. Na imunitní odpověď infekcí HPV virem se podílí humorální i buněčná složka. Humorální odpověď představuje produkci neutralizačních IgG a sekrečních IgA protilátek. Celulární imunitu představují T. Lymfocyty CD4(+) a CD8(+). Právě celulární imunita je schopna infekci eradikovat ve vysokém procentu a to v čase pohybujícím se mezi 8 – 12 měsíci. Proto je až 70 % těchto infekcí tranzitorní povahy. Prevalence klesá ve věku 35 let jen na 5 %. A právě tato perzistující infekce je vysoce rizikovým faktorem ve vzniku karcinomu děložního čípku.

5.2.2 Efektivita vakcín

Pro hodnocení efektivity vakcín se užívá především imunologických a klinických parametrů.

V imunologických parametrech hodnocení je nejpodstatnější výsledek získaný ze studií navození titerů protilátek, které převažovaly titry protilátek přirozených. Tyto titry dosahovaly maxima v 7. měsíci po aplikaci a po mírném

poklesu přetrvávaly v organismu ve vysokých hodnotách. Imunogenicitu vakcín byla téměř 100 %. Nejvyšší hladiny byly dosaženy v preadolescentním věku (9 - 13) let. Zabraňují jak nové infekci, tak i perzistentní infekci vakcinovanými typy.

Klinickým parametrem byl jako hlavní cílový bod výskyt high – grade lézí, tj. CIN2 a 3, respektive adenokarcinom in situ děložního hrdla a obdobné high – grade léze vulvy (vulvární intraepiteliální neoplazie VIN 2/3) a vagíny (vaginální intraepiteliální neoplazie VAIN 2/3). Z etických a časových důvodů nemohl a nebyl použit výskyt karcinomu děložního čípku. Protekce proti lézím asociovanými a vakcinačními typy byla i zde dosažena prakticky 100 %. Byla prokázána i zkřížená ochrana proti typům -31 a -45, která tak rozšiřuje spektrum rizikových typů na pokrytí 82 % karcinomů děložního hrdla.

5.2.3 Farmakologické vlastnosti vakcín:

V současnosti jsou na trhu vakcíny na bázi kapsidového proteinu L1, které indukují tvorbu vysokých titrů protilátek. Vakcíny jsou aktivní především proti typům HPV -16 a -18, které mohou za 70 % případů karcinomu děložního čípku. Kvadrivalentní vakcína dále také působí proti HPV typům -6 a -11, které jsou příčinou až 90 % genitálních bradavic.

Vakcína, která posléze chrání před infekcí HPV typy 16, 18, 6, a 11 je připravována rekombinantní technikou pomocí kvasinky *Saccharomyces cerevisiae* a využívá aluminiové adjuvans.

Druhá vakcína je bivalentní, očkuje proti typům HPV -16 a -18. K rekombinantní přípravě se používá baculoviru a efekt potencuje vlastním adjuvans.

Obě vakcíny jsou podávány ve třech intramuskulárních dávkách a to v rozmezí 0., 1.(2.), a 6. měsíce a jejich tolerance byla velmi dobrá.

5.2.4 Klinické studie významu vakcinace

5.2.4.1 Kvadrivalentní očkovací vakcína

Kvadrivalentní očkovací vakcína, která očkuje proti HPV typům -16, -18, -6, a -11 byla použita u více než 20.000 žen ve věku 16 – 26 let, dále u dívek a žen v intervalu 9 – 45 let a u mužů. Hodnocení proběhlo v několika klinických studiích. 73 % žen bylo PCR negativních a seronegativních na 4 vakcinační typy. Ve vakcinované skupině nebyl zjištěn žádný případ karcinomu děložního čípku a ani výskyt CIN 3: Zaznamenan byl pouze jeden případ výskytu CIN2 a to ve studii FUTURE I a II. Ve studii FUTURE I bylo chráněno i proti genitálním kožním a slizničním lézím vyvolaných infekcí HPV virem. V placebové skupině bylo postiženo 59 žen.

Účinnost této vakcíny byla testována ve studii organizované firmou Merk & Co. Podmínky pro účast v této studii byly stanoveny takto: Věkový interval dívek a žen se pohyboval v rozmezí 16 – 23 let; tyto dívky a ženy neměly v historii gynekologicky potvrzeny abnormality v cytologii, maximální počet sexuálních partnerů byl 4, nebyly gravidní a užívaly antikoncepci po celou dobu sledování. Celkově se této studii zúčastnilo 1.158 dívek a žen ze států Brazílie, USA a Evropy, kterým byla aplikována vakcína obsahující tři směsi s různým množstvím jednotlivých pseudovirionů. Skupiny po 277 ženách byly imunizovány každá jednou směsí (vysoká/střední/nízká dávka imunogenu), a čtvrté skupině 275 žen bylo aplikováno placebo. Následná detekce specifických protilátek ukázala, že je serologická odpověď srovnatelná při aplikaci všech tří kombinací vakcíny. Sedm měsíců po první dávce byly všechny vakcinované ženy séropozitivní a titry specifických protilátek dosahovaly maxima. Účinnost vakcíny u žen, které byly seronegativní na daný typ HPV při vstupu do studie a zároveň negativní na genitální nález HPV – DNA stejného typu v den 1 a v průběhu vakcinace byly imunizovány podle protokolu (3dávky vakcíny) je znázorněna v tabulce 3. Po třiceti měsících sledování byl projektivní účinek vakcíny na vznik prekancerózních lézí 100 %, účinnost vakcíny byla 86 – 100 % podle typu HPV obsaženého ve vakcíně.

Tabulka 4 : Účinnost vakcíny Silgard/Gardasil – perzistentní infekce, klinické nálezy 36 měsíců po první dávce

	Vakcína		Placebo		Účinnost (%)
	No	pozitivních	No	pozitivních	
perzistentní infekce HPV6 /11/16/18	235	4	233	35	89
HPV6	214	0	209	13	100
HPV11	214	0	209	3	
HPV16	199	3	198	21	86
HPV18	224	1	224	9	89
léze asociované s HPV6/ 11/16/18	235	0	233	6	100
externí genitální léze	235	0	233	3	
CIN	235	0	233	3	

5.2.4.2 Bivalentní očkovací vakcína

Klinické studie organizované firmou Merck & Co. se zúčastnilo celkem 1.113 dívek a žen z Brazílie, Kanady a USA. Věkový interval dívek a žen se pohyboval mezi 15 – 25 lety. Podmínkou účasti byla cytologie bez abnormalit nebo benigní histologické vyšetření z excise cervixu; maximální počet 5 sexuálních partnerů, bez léčby externích kondylomat, HPV -16, -18 seronegativní, HPV – DNA negativní (90 dní před aplikací dávky). Studie byla provedená jako dvojitě slepá, s cílem sledovat imunogenicitu, snášenlivost, bezpečnost a účinnost vakcíny vzhledem k incidentní a perzistentní infekci typu HPV ve vakcíně k prevenci abnormálních cervikálních lézí. Protilátková imunita byla testována za 7 a 18 měsíců po první imunizační dávce. V sedmém měsíci vytvořily všechny sledované ženy protilátky proti typu -16 a 99,7% žen proti typu -18. Účinnost vakcíny 27 měsíců od zahájení vakcinace proti typům -16 a -18 je uvedena

v tabulce níže. Z výsledků vyplývá, že je vakcína schopna lépe zabránit infekci ve skupině žen, které byly vakcinovány 3 dávkami, než u žen vakcinovaných pouze jednou dávkou.

Tabulka 5: Účinnost vakcíny CERVARIX – incidentní a perzistentní infekce, abnormální cytologické nálezy 27 měsíců po první dávce

kohorta		typ HPV	vakcína (No=366)	placebo (No=355)	účinnost (%)
PP ¹	incidentní infekce	16	6	29	81,2
		18	6	16	65,1
		16/18	12	41	73,6
	perzistentní infekce	16	0	13	100
		18	0	4	100
		16/18	0	16	100
abnormální cytologické nálezy		1	15	93,5	
			(No=560)	(No=553)	
ITT ²	incidentní infekce	16	14	53	75,2
		18	13	31	59,5
		16/18	25	72	67,6
	perzistentní infekce	16	4	25	84,5
		18	1	11	91,1
		16/18	4	31	87,5
abnormální cytologické nálezy		2	27	92,9	

¹ PP (per protocol) HPV negativní ženy, 3 dávky vakcíny

² ITT (intention-to-treat) HPV negativní ženy, alespoň 1 dávka vakcíny

5.2.5 Doporučení očkování

Poslední výsledky klinických zkoušek ukazují, že vakcína má 100 % účinek proti vakcinálním kmenům HPV před infekcí. Vzhledem k tomu, že se během 2 let po zahájení pohlavního života nakazí 60 % dívek, tento 100 % účinek lze očekávat u těch, které ještě pohlavní styk neměly. Klinické studie ukázaly, že u žen, které se s infekcí setkaly, ale v současnosti infikované nejsou (HPV DNA negativní, pozitivní na protilátky), je účinnost vakcíny pro závažné léze na hrdle děložním, spojené s vakcinálními typy 100 %. U žen, které, které jsou dlouhodobě infikované (aktivní perzistentní infekce) (pozitivní na protilátky, které se tvoří 9 – 12 měsíců po infekci, HPV DNA pozitivní) je účinnost vakcíny téměř nulová a u těch, které jsou nově infikované (negativní na protilátky, ale HPV DNA pozitivní), je účinnost vakcíny 28 %. Případná vakcinace těchto žen mohla mít jistý efekt, ale až po odléčení aktivní infekce.

5.2.6 Doporučení věkových kategorií pro očkování:

- 1) Vakcinace lze doporučit především dívkám ale před zahájením pohlavního života, s poučením o nutnosti preventivních gynekologických prohlídek u gynekologa po zahájení sexuálního života. Údaj o očkování by měl být také zapsán do očkovacího průkazu.
- 2) U mladých žen do 26 let věku je možné očkovat vakcínou po gynekologické prohlídce a ověření normálního cytologického nálezu. Tato prohlídka a cytologické vyšetření by mělo být provedeno nejdéle rok před vakcinací.
- 3) Pro ženy nad 26 let nemá tato vakcína registraci a rozhodnutí o vakcinaci mimo věkovou kategorii 9 – 26 let je na uvážení a

zodpovědnosti ošetřujícího lékaře. U HR HPV DNA pozitivních žen nemá vakcinace význam ve smyslu prevence cervikálních lézí.

5.2.7 Očkování v graviditě

Zvláštní studie s vakcínou u těhotných žen nebyly prováděny. Během klinického hodnocení uvedlo 2.266 žen (vakcína = 1.115 oproti placebo = 1.151) alespoň jedno těhotenství. Nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v četnosti výskytu a intenzitě nežádoucích účinků mezi oběma skupinami (imunizovaná vs. placebová).

U těhotenství s odhadovaným počátkem do 30 dnů od vakcinace bylo ve skupině, která dostávala HPV kvadrivalentní vakcínu zjištěno 5 případů vrozených anomálií ve srovnání s žádným případem vrozené anomálie v placebové skupině. Naopak u žen očkových po více než 30 dnech od předpokládaného počátku těhotenství bylo pozorováno 10 případů vrozených anomálií, zatímco za stejných podmínek u žen v placebové skupině to bylo 16 případů vrozených anomálií. Druhy pozorovaných anomálií se shodovaly s druhy anomálií obecně pozorovanými u těhotenství žen ve věku 16 až 26 let. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. I když zatím není jednoznačný důvod pro odložení očkování během těhotenství, není dosud dostatek klinických údajů pro to, aby očkování proti HPV mohlo být během těhotenství doporučováno. Výrobce z těchto důvodů nedoporučují očkovat v době těhotenství.

Během kojení byla ve studiích celkem 995 ženám podávána vakcína nebo placebo. Podíl výskytu nežádoucích reakcí u matek a kojených dětí byl u imunizované i placebové skupiny srovnatelný. Navíc byla dosažená imunogenita u kojících matek srovnatelná s imunogenitou u žen, které v době imunizace nekojily.

5.2.8 Sekundární prevence: - Terapeutické očkování vakcínami

V tuto chvíli není globálně registrovaná a účinná terapeutická vakcína eliminující existující infekci HPV viru v organismu. Většina právě probíhajících studií se zabývá zamezením exprese proteinu E7, které jsou zodpovědné za indukci a další rozvoj maligního fenotypu. Výzkumem a následně studii byl prokázán význam L1 proteinu v profylaxi vakcinací proti HPV, ale nebyl dokázán jeho terapeutický efekt při eliminaci už existující infekce HPV virem. Preklinické studie na myších ukázaly, že VLP (virus like partikule) exprimují brzy virové proteiny jako indukci neutralizačních protilátek. Mimo to samostatná parenterální nebo slizniční aplikace chimérického E7 - VLPs ochránila myši před vznikem nádoru a inhibovala rozrůstání existujícího nádoru. Tento VLP indukoval primární odpověď lidských T-lymfocytů in vitro. VLP papilomaviru byl tedy prokázán jako potencionálně indukující buněčnou imunitu v části dendritických buněk a indukci tvorby buněčných cytokinů. L1 kapsomery byly potvrzeny jako reagující s L1 tvořenými specifickými protilátkami, následnou intranasální aplikací. Chimerické kapsomery formované fúzi proteinů složených z L1 a E7 byly testovány v preklinických studiích u myší. Tyto kapsomery byly schopny indukovat neutralizační protilátky, imunitní odpovědi zprostředkovanou T - lymfocyty. Tyto chimerické kapsomery se jeví vhodné k využití jako kombinovaná vakcína, ukazující na profylaktické a terapeutické vlastnosti. Dále se zdá zřejmé, že by mohly mít odpovídající antigenní profil a indukci aktivace B a T lymfocytů in vitro. V dodatku, chimerické kapsomery složené z L1-L2-E7 také indukují tvorbu specifických protilátek. Ve vývoji a preklinických fázích studií je i vakcína založená na aerosolu působícím imunitní odpověď na slizničních buňkách, dále vakcína na bázi specifických proteinů. Dále je zde i snaha o deregulaci exprese cyklické inhibiční kinasu P16INK4.

5.2.9 Kontraindikace očkování

Hypersenzitivita na účinnou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. V případě, že se u očkovanice objeví příznaky hypersenzitivity po podání vakcinační dávky, další dávka se nedoporučuje.

Dočasnou kontraindikací je podobně jako u ostatních očkování závažné akutní horečnaté onemocnění. Mírné lehké infekce (jako např. lehká infekce horních cest dýchacích, nebo horečka nízkého stupně) nejsou podle výrobce považovány za kontraindikaci.

Tabulka 6 prezentuje nejčastější nežádoucí účinky po HPV vakcinaci

typ reakce/systém	četnost	popis
lokální reakce	Velmi časté: ≥ 10%	erytém, bolest, otok v místě vpichu
	Časté: ≥ 1% a < 10%	krvácení, pruritus v místě vpichu
celkové reakce	Velmi časté: ≥ 10%	pyrexie (teploty, horečky)
	Časté: ≥ 1% a < 10%	nausea
	Neobvyklé (Méně časté): ≥ 0,1% a < 1%	Respirační, hrudní a mediastinální poruchy byly hodnoceny zkoušejícími ve studii jako související s imunizací.
	Velmi vzácné: < 0,01%	bronchospasmus
	Vzácné: ≥ 0,01% a < 0,1%	artritida, bolest hlavy, gastroenteritida, apendicitida, zánětlivé onemocnění dutiny pánevní
neurologické reakce	Neobvyklé (Méně časté): ≥ 0,1% a < 1%	x
	Velmi vzácné:	x

	< 0,01%	
alergické reakce	Neobvyklé (Méně časté): ≥ 0,1% a < 1%	x
	Velmi vzácné: < 0,01%	x
	Vzácné: ≥ 0,01% a < 0,1%	kopřivka
imunitní systém	Neobvyklé (Méně časté): ≥ 0,1% a < 1%	x
krevní a oběhový systém	Velmi vzácné: < 0,01%	x

5.2.10 Význam vakcinace

Karcinom děložního čípku je odhadem příčinou 91% HPV- způsobených rakovinných úmrtí. Kontrola vzniku této rakoviny je globální prioritou. Časový interval od vakcinace k prevenci genitálních lézí mnohem kratší, než časový interval vzniku nádoru.

V zemích s omezeným nebo žádným screeningem a malou dostupností léčby je hlavním předpověditelným benefitem HPV vakcinace potencionální redukce v počtu úmrtí na rakovinu děložního čípku. Předběžné výsledky efektivity nákladů v modelech nízko a středně – příjmových zemích naznačují, že kombinace HPV vakcinace a screeningu 1 - 3 x za život může být efektivním nákladem v prevenci karcinomu čípku.

5.2.10.1 Význam vakcinace u mužů

Potencionální benefit u očkování mužů by mohl zahrnovat přímou ochranu před HPV-typy zodpovědnými za onemocnění a nepřímou ochranu žen v

znemožnění přenosu HPV a rozvinutí infekce u nich. Výsledky dynamického simulačního modelu HPV přenosu naznačují, že když bude dosaženo dostatečného pokrytí vakcínací u žen, dojde ke zmenšení výskytu karcinomu děložního čípku přenosem infekce muži. U nízkého pokrytí, by mohla vakcinace chlapců přispět ke kontrole infekce, ale protože vakcinace ochraňuje především ženy před vznikem karcinomu děložního čípku, větší zisk může být odvozen od přídatné vakcinace dívek než vakcinace chlapců. Potvrzení předpovědi založené na těchto komplexních modelech je podmíněno dlouhodobou implementací studie.

Závěr:

Nejzávažnější důsledek HPV-infekce, invazivní karcinom cervixu, je společně s karcinomem prsu, těla děložního a tlustého střeva nejrozšířenějším maligním onemocněním ženské populace. Celosvětově se uvádí ročně přibližně 400.000 nově zjištěných případů karcinomu cervixu, ale také přibližně 200.000 případů úmrtí v této souvislosti. Rozložení případů se významně liší celosvětově v průmyslově a ekonomicky vyspělých zemích a zemích rozvojových, ale také v jednotlivých evropských zemích. Protože je však invazivní karcinom děložního čípku dobře preventabilní, pokud je včas diagnostikován a залечен, je jisté, že údaje o incidenci a mortalitě odpovídají kvalitě úrovně preventivní péče.

Očkování profylaktickými vakcínami proti HPV by mělo zabránit navození perzistentní infekce a s ní souvisejícího vzniku lézí včetně genitálních bradavic a prekancerózních změn na děložním čípku. Očekává se, že v téže době dojde k redukci výskytu malignit, které jsou s HPV infekcí asociovány. Inkubační doba mezi infekcí a vznikem nádorů je, stejně jako u jiných nádorových virů, dlouhá a může trvat i několik desítek let. Testy účinnosti vakcín budou tedy vyžadovat dlouhodobé studie. Protože více než 50 % případů karcinomu děložního čípku je spojeno s HPV16 a dalších téměř 20 % s HPV -18, aplikace HPV vakcíny měla zabránit vzniku a. 70 % těchto nádorů. Podobnou situaci můžeme očekávat i u ostatních nádorových onemocnění, v případě nádorů hlavy a krku, které jsou vyvolány HPV, by redukce měla být vyšší, neboť v těchto nádorech nacházíme téměř výlučně typ -16. V kratším časovém horizontu by se mělo projevit snížení výskytu těžkých anogenitálních lézí.

Limitujícím faktorem pro plošné očkování bude celková cena očkování. Ta se pohybuje okolo 10.500,- Kč za tři dávky. Nejvíce se celková cena projeví v rozvojových zemích, které se velkou měrou na vysoké incidenci karcinomu děložního čípku podílejí. Individuální očkovací program má nepochybně také význam v prevenci karcinomu děložního čípku. Z hlediska populačního efektu má význam především vakcinace celoplošná, která povede k poklesu incidence karcinomu děložního čípku. Plošná vakcinace znamená zařazení očkování do

celostátních vakcinačních programů cílových skupin (dívky i chlapci před zahájením pohlavního života).

Nicméně je v dnešní době v České republice hlavním předmětem snížení incidence karcinomu děložního čípku zavedení organizovaného screeningu karcinomu děložního čípku. Zavedení organizovaného screeningu je prioritou proto, že Česká republika patří mezi evropské země s nejvyšším výskytem karcinomu děložního čípku. Incidence se dlouhodobě pohybuje okolo 20 nových případů na 100.000 žen/rok. To ve výsledku znamená 450 žen, které této nemoci podlehnou.

Souhrn:

HPV infekce je považována za nejrozšířenější pohlavně přenosnou chorobu v rozvinutých a rozvojových zemích, způsobenou „high risk“ genotypy lidských papilomavirů. Některé studie odhadují, že většina sexuálně aktivní dospělé populace (75-80 %) je v průběhu života vystavena jednomu nebo více typům HPV virů, avšak infekce často proběhne bezpříznakově. Tyto viry jsou zodpovědné za tvorbu genitálních bradavic (špičatých kondylomů) u mužů i žen a za přednádorové změny na dolním genitálním traktu (DGT) i za vznik rakoviny děložního čípku. Nejčastějšími onkogenními HPV typy jsou genotypy -16 a -18, které způsobují na 70 % nádorů dolního genitálního traktu, tedy i nejčastější nádor dolního genitálního traktu, karcinom děložního čípku.

Kvadrivalentní vakcína (typy -6, -11, -16 a -18) působí jako 100 % prevence prekancerózních změn na zevním genitálu (kondylomat DGT), způsobených genotypy -6 a -11 a v 70% je prevencí karcinomu DGT, způsobeným genotypy -16 a -18. Bivalentní vakcína (typy -16 a -18) působí též v prevenci prekanceróz a karcinomu DGT, způsobeným HPV (typy -16 a -18). Obě vakcíny jsou připravovány z neinfekčních DNA partikulí rekombinantní technologií a jsou vázány na adjuvans. Cílovou skupinou pro vakcinaci jsou dívky a ženy ve věku 9 – 26, s preferencí věkového intervalu 9-14 let (dívky před začátkem pohlavního života). Současné trendy potvrzují význam vakcinace u stejné věkové skupiny chlapců, kteří jsou hlavními přenašeči HPV- infekce. Obě vakcíny ochrání před vznikem rakoviny děložního čípku (nejčastěji rakovinou děložního čípku pouze ze 70%). Proto je důležitý organizovaný screening karcinomu děložního čípku nebo i vakcinace žen.

Summary:

HPV infection is the most common sexual transmitted affection in developed and also developing countries, caused by infection with high – risk genotypes of human papillomaviruses. Some studies estimate, that the majority of human sexual active population (75 -80%) is meeting with one or more of HPV types, although run the meet infection over any symptoms. This virus is responsible for the rise of the genital warts(condyloma accuminata) in men and women and also in precancerous of cervix and in the cervical cancer. The most common oncogenic HPV genotypes are 16 and 18, causing approximately 70% of all lower genital tract cancers. A quadrivalent vaccine (types -6, -11, -16 and -18) prevents 100% of precancerous cervical lesion and condylomatas caused by genotypes -6 and -11 and 70% of cervical cancer. A bivalent vaccine prevents of precancerous lesion, and cervical cancer, caused by HPV -16 and -18. Both vaccines are prepared from non- infectious DNA- virus like particles produced by recombinant technology and combined with adjuvant. A target group of effective vaccination are girls in age 9- 26, preferred group 9- 14 (girls ahead of the sexual life). Time trends significate the importance of vaccination of young boys in the same age group. Because these non-vaccinate boys are later transducers perzistent infection. Both vaccines are the prevention of cervical cancer (the commonest – cervical cancer in 70%). Organized screening and vaccination minimaze the risk of the development cervical cancer.

Seznam použité literatury

1. Tachezy, R.: Molekulární diagnostika a molekulární epidemiologie papillomavirů. *Remedia-Klin. Mikrobiol.* 1: 219, 1997.
2. Hamšíková, E., et al.: Prevalence of antibodies to human papillomaviruses in the general population of the Czech Republic. *Int J Cancer* 77: 689, 1998.
3. Tachezy, R., et al.: Human papillomavirus genotype spectrum in Czech women: correlation of HPV DNA presence with antibodies against HPV-16, 18, and 33 virus-like particles. *J. Med. Virol.* 58: 378, 1999.
4. Zhoubné nádory rodidel, *Moderní gynekologie a porodnictví*, 9,4, 2000, 640-660
5. Tachezy R, Hamsikova E, Hajek T et al. Human papillomavirus genotype spectrum in Czech women: correlation of HPV DNA presence with antibodies against HPV-16, 18, and 33 virus-like particles. *J Med Virol* 1999; 58: 378–386.

7. Sláma J. Kondylomata accuminata ženského genitálu.
Mod Gynek Porod 2005; 14: 231–237.
8. Freitag P. Papillomavirové infekce v gynekologii.
Praha: Triton 1998.
9. Mao C, Koutsky LA, Ault KA et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial.
Obstet Gynecol 2006; 107, 18–27.
10. Nubia Munoz, Xaver Castellsague, Amy Berrington de Gonzales, Lutz Giesman et al HPV in etiology of human cancer, Vaccine 2006; S3/1 – S3/10
11. Geipert N. , Vaccinating men for HPV: new strategy for preventing cervical cancer in women; J Natl Cancer Inst. 2005 May 4;97(9):630-1

Internetové zdroje :

Program pro screening děložního hrdla NHS (NHS Cervical Screening Programme)

www.cancerscreening.nhs.uk

Světová zdravotnická organizace (World Health Organisation)

www.who.int

Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (International Agency for Research on Cancer)

www.iarc.fr

Americká škola porodníků a gynekologů (The American College of Obstetricians and Gynecologists)

www.acog.org

Podpora osvěty a informace o gynekologické rakovině (Support and Information for Gynecologic Cancer)

eyesonthepize.org

Seznam obrázků, tabulek a grafů

Tab. č. 1	Pravděpodobné procento invazivního karcinomu děložního čípku pro SCC a ADC	17
Tab č. 2	Doporučení NCI -ASCCP pro opakování HPV testu	30
Tab č.3	vývoj incidence a mortalitu v populaci českých žen v období v letech 1975 – 2000	34
Tab č. 4	Účinnost vakcíny Silgard/ Gardasil 36 měsíců po první dávce	38
Tab č. 5	Účinnost vakcíny CERVARIX – klinické nálezy incidentní a perzistentní infekce po 27 měsících	39
Tab č. 6	nejčastější nežádoucí účinky po HPV vakcinaci	43