



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav epidemiologie 3. LF UK

Dana Okparaigwe

**Epidemiologie výskytu HPV a možnosti primární
prevence v této oblasti**
*Epidemiology of HPV occurrence and possibilities of
primary prevention in this field*

Diplomová práce

Praha, listopad 2009

Autor práce: Dana Okparaigwe

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce:

MUDr. Jana Dáňová, Ph.D.

Pracoviště vedoucího práce:

Ústav epidemiologie 3. LF UK

Datum a rok obhajoby:

Prohlášení

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

V Praze dne 6. ledna 2010

Dana Okparaigwe

Obsah

ÚVOD	5
1. Epidemiologie výskytu HPV	6
1.1 Lidský papillomavirus 1.1.....	6
1.1.1 Molekulárně biologická podstata infekce HPV.....	7
1.1.2 Gynekologická onemocnění jako následek HPV infekce.....	8
1.1.3 Typy HPV a přidružená onemocnění.....	9
1.2 Karcinom děložního hrdla 1.2.....	12
1.2.1 Cesta k objasnění vyvolavatele karcinomu děložního hrdla.....	12
1.2.2 Epidemiologie karcinomu děložního hrdla.....	18
1.2.3 Anamnéza a fyzikální nález u karcinomu děložního hrdla.....	18
1.2.4 HPV ve vztahu ke karcinomu děložního hrdla.....	19
1.2.5 HIV ve vztahu ke karcinomu děložního hrdla.....	20
2. Primární prevence výskytu HPV infekce	21
2.1 Vakcíny proti HPV infekci 2.1.....	21
2.1.1 Účinnost vakcín.....	22
2.1.2 Nežádoucí účinky vakcín.....	22
2.1.3 Dávkování a podávání.....	22
2.1.4 Cena.....	23
2.1.5 Věk vakcinace.....	23
2.1.6 Vakcinace mužů proti HPV.....	23
2.1.7 Vakcinace žen starších 26 let.....	24
2.1.8 Dlouhodobá účinnost a bezpečnost.....	24
2.2 Tetravalentní vakcína 2.2.....	25
2.3 Bivalentní vakcína 2.3.....	26
VÝSLEDKY	30
DISKUZE	37
ZÁVĚR	38
SOUHRN	39
SUMMARY	40
Seznam použité literatury.....	41

Úvod

Problematika výskytu HPV (human papillomavirus - lidský papillomavirus), jeho epidemiologie a možnosti primární infekce je velmi aktuálním a to zejména proto, že pomocí očkování proti HPV lze v podstatě předcházet vzniku rakovinotvorného bujení.

Karcinom děložního hrdla je dlouhodobým a celosvětovým problémem a prvotní bylo najít původce tohoto onemocnění, na které ročně umírají statisíce žen. Po dlouholetých klinických studiích, které probíhaly od osmdesátých let, se podařilo najít původce karcinomu děložního hrdla.

Teprve po objasnění etiologického agens karcinomu děložního hrdla, mohla být vyvinuta snaha o získání očkovací látky. Do vývoje těchto vakcín investovaly nemalé prostředky dvě farmaceutické firmy GlaxoSmithKline Biologicals s.a. (GSK) a Merck Sharp & Dohme Corp. (MSD).. Výsledkem jsou dvě vakcíny proti infekci HPV – Cervarix (GSK) a Silgard (MSD).

Tato práce se zabývá problematikou HPV, shrnuje znalosti z oblasti epidemiologie výskytu HPV a primární prevence výskytu tohoto onemocnění.

1. Epidemiologie výskytu HPV (human papillomavirus – lidský papillomavirus)

1.1 Lidský papillomavirus 1.1

Viry papilomatózních lézí se vyskytují u všech obratlovců, každý je však druhově specifický. Virus HPV patrně provází člověka po miliony let vývoje lidského druhu.

HPV, dříve patřící společně s polyomaviry do čeledi Papovaviridae, byly v současné době na základě zásadní odlišnosti genomů obou rodů přeřazeny do samostatné čeledi Papillomaviridae.

HPV infikuje zejména kůži a sliznice. Nejčastější onemocnění, která způsobuje je karcinom děložního hrdla, vulvy, vagíny a konečníku u žen a u mužů může vést ke vzniku rakoviny konečníku a penisu.

Bylo identifikováno přibližně 130 HPV typů. Některé typy způsobují vznik bradavic, ale nezpůsobují rakovinu. Jiné typy jsou zodpovědné za vznik rakovinného bujení, ale ne za vznik bradavic. Ostatní typy HPV nemají žádné symptomatické projevy a jsou tedy neškodné. Většina lidí, kteří jsou HPV infikováni, neví, že infekci měli nebo mají.

Přibližně 30-40 typů HPV se typicky přenáší pohlavním stykem a infikují anogenitální oblast. Některé z těchto typů způsobují vznik genitálních bradavic. Další dávají vzniknout perzistentní infekci, jsou to vysoce rizikové typy HPV, a mohou progredovat do prekancerózních lézí a invazivního karcinomu. Infekce HPV je zodpovědná téměř za všechny případy karcinomu děložního hrdla.

1.1.1 Molekulárně biologická podstata infekce HPV

HPV jsou relativně malé viry s neobalenou ikosahedrální kapsidou o průměru 52-55 nm, jejichž povrch má tvar symetrického dvacetistěnu ze 72 pětiúhelníkových plošek (kapsomer). Strukturální jednotkou je nukleokapsida, která obsahuje genom tvořený jednou molekulou dvouvláknové cirkulární DNA o velikosti přibližně 8000 párů bází. Obsahuje otevřené čtecí rámce (ORF) pro tzv. časné geny, kódující regulační proteiny, které se uplatňují v časných fázích infekce při transkripci a translaci virového genomu (např. E1, E2) a onkogenní transformaci buňky (např. E6, E7), a pro pozdní geny, které kódují majoritní a minoritní kapsidový protein (L1, L2). Kromě toho obsahuje nekódující oblast, ve které se nacházejí regulační sekvence.

Obecně je pro papillomaviry charakteristická druhová i tkáňová specifita, zvířecí papillomaviry byly nalezeny u mnoha vyšších obratlovců, ale nebyl nikdy popsán případ mezidruhového přenosu.

Tkáňová specifita papillomavirů spočívá ve schopnosti infikovat výhradně mitoticky aktivní bazální epitelální buňky, což zřejmě souvisí s jejich schopností vázat se na heterodimerní glykoproteinový receptor 64-integrin, který se nalézá pouze na povrchu těchto buněk. In vitro byla v důsledku této interakce pozorována zvýšená buněčná proliferace stimulovaná intracelulární doménou 4-podjednotky. Stejně tak je ale známo, že některé typy papillomaviry infikují buňky, které tento integrinový komplex na svém povrchu neexprimují.

Podle typu infikovaného typu epitelu lze rozlišovat typy kožních a slizničních papillomavirů. Vedle toho se některé typy nachází současně jak v lézích kůže, tak i sliznic.

Podle svého onkogenního potenciálu se HPV dělí na vysoce rizikové a nízké rizikové typy. K vysoce rizikovým typům patří např. HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 a mezi nízké rizikové se řadí např. HPV 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44, 54, 74. O některých typech se diskutuje z hlediska jejich onkogenního potenciálu na základě výsledků epidemiologických studií, např. u typu HPV 53.

Vysoce rizikové typy HPV, které infikují slizniční epitel anogenitálního traktu, mají schopnost navodit onkogenní transformaci buňky prostřednictvím interakce svých onkogenních proteinů E6 a E7 s regulačními proteiny buňky.

Protein E6 integruje s tumorsupresorovým proteinem p53, který reguluje buněčný cyklus ve fázích G1 a G2 a kontroluje přechod buňky do apoptózy jako reakci na signály genotoxických a cytotoxických stresů. Vazba proteinu E6 na p53 označí p53 pro degradaci ubikvitin-dependentní proteolýzou a tím způsobí ztrátu kontroly buněčné proliferace a destabilizaci genomu.

Gen E7 kóduje druhý onkoprotein, který je schopen se vázat na další důležitý regulátor buněčné proliferace, na protein retinoblastoma (pRb). Pokud je pRb inhibován s vazbou E7 papillomavirovým proteinem, není schopen v defosforylovaném stavu vázat, a tím inaktivovat buněčný transkripční faktor E2F, což má za následek opět ztrátu kontroly buněčné proliferace.

Zatímco v infikovaném epitelu, ve kterém dochází ke konečné diferenciaci buněk do stadia 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, ve slizničním epitelu dochází během vývoje léze v pokročilém stadiu onemocnění k integraci papillomové DNA do buněčného genomu.

K linearizaci dochází v genu E2, který kóduje virový transkripční faktor, ale zároveň může fungovat jako represor transkripce virových onkogenů E6 a E7. Jeho inaktivace tedy může vést k nekontrolované proliferaci buňky.

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

1.1.2 Gynekologická onemocnění jako následek HPV infekce

Vulvární léze související s HPV infekcí

Benigním projevem vulvární HPV infekce jsou především špičaté kondylomy (condylomata acuminata). Jsou to morfologicky různorodé pohlavní bradavice, které jsou diagnostikovány u pacientek v mladším dospělém věku, nejčastějšími detekovanými typy zde jsou HPV 6 a 11.

K vulvárním lézím s maligním potenciálem patří vulvární intraepiteliální neoplazie (VIN). VIN má dvě formy, které se makroskopicky a histologicky liší a

chovají se zcela odlišně. Jedná se o klasický (bowenoidní) typ VIN (mladší pacientky 30-40 let, kuřačky, v anamnéze kondylomata a herpes genitalis, v 90% nacházíme HPV-DNA a zejména vysoce rizikový typ 16, jedna třetina případů přechází do invazivního karcinomu) a o simplexní (diferencovaný) typ VIN (starší pacientky, pouze 25% kuřaček, neléčený simplexní typ VIN by ve většině případů přešel do invazivního karcinomu).

Vaginální léze související s HPV infekcí

Vaginální intraepiteliální neoplazie (VAIN) jsou detekovány velmi vzácně obvykle v horní třetině vagíny. Mezi rizikové faktory pro vznik neoplastických změn opět patří souvislost s HPV infekcí a zejména s HPV typem 16.

Cervikální léze související s HPV infekcí

Cervikální dysplazie a karcinom děložního hrdla patří mezi nejzávažnější klinické důsledky HPV infekce. HPV ovšem není jediným rizikovým faktorem, mezi další rizikové faktory patří nízký věk v době prvního pohlavního styku, míra sexuální promiskuity, hormonální kontraceptiva, kouření a ostatní drogy, životní styl a stresová zátěž.

HPV prevalence se přímo úměrně zvyšuje se závažností onemocnění. U pacientek s normálním cytologickým nálezem se HPV prevalence uvádí v širokém rozmezí přibližně 4-45%. V případě invazivního karcinomu děložního hrdla se celosvětově uvádí prevalence 99,7%, z čehož přibližně v 50% je zastoupen HPV typ 16.

Podle materiálů IARC (The International Agency of Research on Cancer) byly typy HPV 16 a HPV 18 určeny jako nejrizikovější s celosvětově nejvyšší prevalencí u karcinomu děložního hrdla.

1.1.3 Typy HPV a přidružená onemocnění

Současné typologické třídění typů HPV je založeno na podobnostech v genomových sekvencích, což vlastně koreluje se třemi kategoriemi, které se používají ke klinickému zařazení HPV: (1) anogenitální, (2) slizniční, (3) kožní negenitální.

Slizniční infekce HPV jsou dále klasifikovány jako latentní (asymptomatické), subklinické nebo klinické. Klinické léze jsou makroskopicky viditelné, naproti tomu latentní infekce jsou detekovatelné pouze pomocí testů na virovou DNA. Subklinické léze jsou rozpoznány pomocí aplikace 3-5% octové kyseliny na oblast děložního hrdla při kolposkopickém vyšetření. Většina HPV infekcí je latentních, klinicky významné léze většinou nacházíme spíše v podobě bradavičnatých postižení než jako malignity.

HPV typy 6 a 11 jsou typicky označovány jako nízcí rizikové typy a obvykle způsobují vznik kondylomat a low-grade prekancerózních lézí. HPV typy 16 a 18 jsou považovány za vysoce rizikové a jsou zodpovědné za většinu high-grade intraepiteliálních lézí s možnou progresí k rakovině a to zejména v anogenitální oblasti.

HPV infekce jako taková nezpůsobuje maligní transformaci infikované tkáně. Kofaktory, zejména kouření, UV záření, těhotenství, deficit kyseliny listové a imunosuprese mohou také zasahovat do tohoto procesu. Tzn., že infekce HPV společně s dalšími rizikovými faktory stojí za vznikem maligního růstu.

Následující tabulka shrnuje škálu onemocnění vyvolaná různými typy HPV.

Tab. 1 Onemocnění a související typy HPV

Kožní onemocnění (negenitální)	Typ HPV
Běžné bradavice (verrucae vulgaris)	1, 2, 4, 26, 27, 29, 41, 57, 65
Plantární bradavice (myrmecias)	1, 2, 4, 63
Ploché bradavice (verrucae plana)	3, 10, 27, 28, 38, 41, 49
Bradavice u lidí, kteří pracují s masem, drůbeží a rybami	1, 2, 3, 4, 7, 10, 28
Mozaikové bradavice	2, 27, 57
Spinocelulární karcinom nehtu	16
Epidermodysplazie verruciformní (benigní)	2, 3, 10, 12, 15, 19, 36, 46, 47, 50
Epidermodysplazie verruciformní (maligní nebo benigní)	5, 8, 9, 10, 14, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 37, 38
Nebradavičnaté léze kůže	37, 38
Slizniční onemocnění (negenitální)	Typ HPV
Papillomatóza dýchacího traktu	6, 11
Spinocelulární karcinom plic	6, 11, 16, 18
Laryngeální papillom	6, 11, 30
Laryngeální karcinom	16, 18
Papillom maxilárního sinu	57
Spinocelulární karcinom vedlejších nosních dutin	16, 18
Papillom spojivky	6, 11
Karcinom spojivky	16
Fokální epitelální hyperplazie dutiny ústní (Heckova nemoc)	13, 32
Karcinom dutiny ústní	16, 18
Leukoplakie v dutině ústní	16, 18
Spinocelulární karcinom jícnu	16, 18
Anogenitální onemocnění	Typ HPV
Kondylomata acuminata	6, 11, 30, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 54
Bowenoidní papulóza	16, 18, 34, 39, 42, 45
Bowenova nemoc	16, 18, 31, 34
Obří kondylomata (Buschke-Löwensteinovy tumory)	6, 11
Nespecifikovaná intraepiteliální neoplazie	30, 34, 39, 40, 53, 57, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69
Low-grade intraepiteliální neoplazie	6, 11, 43
Intermediate intraepiteliální neoplazie	31, 33, 35, 42, 44, 45, 51, 52
High-grade intraepiteliální neoplazie	16, 18, 56, 58
Karcinom vulvy	6, 11, 16, 18
Karcinom vagíny	16
Karcinom děložního hrdla	16, 18, 31
Karcinom konečníku	16, 31, 32, 33
Karcinom in situ penisu (Queyratova erytroplazie)	16
Karcinom penisu	16, 18

1.2 Karcinom děložního hrdla

1.2.1 Cesta k objasnění vyvolavatele karcinomu děložního hrdla

Již v 19. století se uvažovalo o etiologii karcinomu děložního hrdla (KDH) jako o infekci. Italský lékař Rigoni-Stern si všiml, že KDH je častý u prostitutek, ale nevyskytuje se u jeptišek. Jeho pozorování bylo prvním náznakem souvislosti mezi nemocí a stylem sexuálního života. Této práci však nebyla věnována přílišná pozornost až do 50. a 60. let devatenáctého století, kdy opět vzrostl zájem o KDH. Do té doby byli gynekologové přesvědčeni, že po zavedení cytologické diagnostiky neoplastických změn bude možné KDH eliminovat. V průběhu dvou desítek let byla při zkoumání souborů nemocných žen v různých zemích světa postupně objevena řada faktorů, které zvyšují riziko vzniku onemocnění. Jednalo se zejména o korelaci mezi výskytem nemoci a atributy sexuálního života. Mezi rizikovými faktory se nejčastěji objevily časný věk při prvním pohlavním styku, prvním manželství a prvním a více porodů, vysoký počet sexuálních partnerů, rozvodovost a prodělání různých pohlavně přenosných nemocí. Na druhé straně ve společnostech vyznačujících se stabilními monogamními vztahy a jen ojedinělými kontakty s příslušníky jiných komunit byl výskyt nemoci nízký. Zřejmý byl i vliv mužů na vznik onemocnění. V souvislosti s tím se začalo hovořit o tzv. mužském faktoru patogeneze KDH (druhé manželky těch, jejichž první životní partnerky onemocněly KDH, měly oproti jiným ženám několikanásobně vyšší riziko, že se nemoc objeví též u nich; také byla prokázána závislost mezi promiskuitou mužů a výskytem nemoci u jejich partnerek). Všechna tato zjištění vedla k závěru, že KDH je onemocnění infekčního původu a příslušné infekční agens se přenáší pohlavním stykem, a dále, že k jeho onkogennímu účinku je nejvíce vnímavý epitel dospívajících dívek. Pokračující výzkum odhalil další rizikové faktory, zejména kouření cigaret a perorální antikoncepce. Soudilo se, že jde o jevy, které souvisí se sexuálním chováním, anebo že jsou zdrojem kokarcinogenů či promotorů, které přispívají rozvoji nádorového procesu spuštěného infekčním agens. Již tehdy platil názor, že na vzniku zhoubného bujení se uplatňuje více příčinných faktorů.

Herpes genitalis zvažovaný jako možný patogen v etiologii KDH

Sexuálně přenosných infekcí je mnoho a prověřovány byly postupně téměř všechny z nich. V šedesátých letech dvě skupiny v USA přišly téměř současně s překvapujícím pozorováním: ženy s KDH mají daleko častěji protilátky proti viru herpes simplex typu 2 (HSV-2) než ženy kontrolní. Toto zjištění udělalo z HSV-2 kandidáta na původce nemoci. V této době došlo také k rozdělení herpes simplex viru na dva typy. Typ 1, vyvolávající převážně léze na rtech a v jejich okolí, označovaný jako orální, a typ 2, vyvolávající léze v oblasti genitálií a přenášený především pohlavním stykem, označovaný jako genitální. Viry HSV-1 a HSV-2 se liší řadou biologických vlastností a do jisté míry také svou antigenní strukturou. Ačkoli jsou viry známy jako původci některých nádorů zvířat od začátku minulého století, rozvoj moderní nádorové virologie nastal teprve v 60. letech. S využitím zvířecích nádorových virů jako modelu se postupně podařilo objasnit základní rysy interakce mezi nádorovými viry a buňkou, která vede k dosažení jejich onkogenních schopností. Nejdůležitější bylo, že buňky transformované viry si kontinuálně ponechávají ve své genetické výbavě virový genetický materiál. Trvale se v buňkách tvoří některé virové produkty. Tyto produkty nejspíše udržují fenotyp nádorové buňky a vyvolávají vznik protilátek. Transformované buňky zpravidla netvoří infekční virus. Na základě genetických studií byla koncem 60. let formulována teorie, podle které všechny nebo téměř všechny nádory mají co činit s viry.

Uvedená zjištění by ovšem nestačila k tomu, aby HSV-2 mohl být považován za původce KDH. Na výzkum viru a jeho vztahu k nemoci byly uvolněny velké finanční prostředky a problémem se začal zabývat vzrůstající počet výzkumných pracovišť. Poznatky, které svědčily pro etiologický vztah, se rychle hromadily. Nejvíce důkazů poskytovaly další séroepidemiologické studie. Tyto studie vesměs ukazovaly, že pacientky s KDH mají protilátky k HSV-2 významně častěji než ženy zdravé. Kromě toho epidemiologické charakteristiky nemoci a šíření viru byly podobné a několik malých studií naznačovalo, že infekce předchází nemoci. Spojení mezi virem a nemocí bylo též biologicky koherentní. Existence latentní infekce s občasnými exacerbacemi prokazovala, že virus přetrvává v buňkách v neinfekční formě a že sliznice cervixu může být k

němu opakovaně či dokonce trvale exponována. Také bylo zjištěno, že infekce postihuje skvamokolumnární spojení, což je část cervixu, ve které obvykle začíná neoplastický proces. Průlomový význam měly výsledky získané v laboratoři E. Rappa na Pennsylvánské státní universitě v Hershey. On a jeho spolupracovníci vystavili kultury z buněk syrských křečků působení viru HSV-2, který byl před tím inaktivován UV světlem. Získali linie transformovaných buněk, které po subkutánním podání křečkům vyvolaly zhoubné nádory. Transformované buňky obsahovaly virové antigeny a zvířata s nádory tvořila protilátky, které s nimi reagovaly. Jiným výzkumným skupinám se později podařilo inaktivovaným virem transformovat krysy a myší buňky. V dalších pokusech se dostavil stejný efekt po transfekci buněk pomocí DNA viru HSV-2. Tyto poznatky jednoznačně demonstrovaly onkogenní potenciál viru HSV-2. Silně připomínaly nálezy získané v předchozím období s dobře probádanými zvířecími nádorovými viry.

Méně jasné byly výsledky imunologického a molekulárně biologického zkoumání lidských nádorů. Provádělo se s velkou intenzitou v mnoha laboratořích. Snahou bylo nalézt obdobu situace známé ze zvířecích modelů, že totiž buňky KDH obsahují virovou DNA a virové proteiny, a že se v sérech nemocných najdou protilátky k virově specifickým nádorovým antigenům. Nálezy nebyly jednoznačné. V řadě laboratoří se podařilo prokázat v lidských nádorech virovou DNA, v jiných však byly výsledky negativní. Nejspíše proto, že k navození transformace a jejímu udržení stačí pouze malý fragment virové DNA, nezjistitelný tehdy dostupnými metodami. Potíž byla i s virovými antigeny v nádorových buňkách. Protein, který by připomínal nádorové antigeny buněk transformovaných polyomaviry či adenoviry, které se označují jako antigeny T (tumour) a jsou nestrukturálními virovými proteiny, nebyl v buňkách KDH bezpečně detekován, a nálezy protilátek v sérech pacientek proti různým proteinům HSV-2, které připadly v úvahu jako obdoba zmíněných antigenů T, se nedařilo reprodukovat v jiných laboratořích. Také bylo zajímavé, že některé z linií, které byly získány transformací hlodavčích buněk virem HSV-2, ztrácejí v průběhu pasáží *in vitro* virovou genetickou informaci, aniž by pozbyly svůj onkogenní potenciál. Blo zřejmé, že mechanismy transformace buněk virem HSV-2 jsou odlišné od těch, které se uplatňují u zvířecích nádorových virů. Téměř

současně a nezávisle na sobě D. Gallowayová s J. McDougalem a H. zur Hausen analyzovali dostupná data a shodně došli k závěru, že virus HSV-2 je zřejmě potřebný pro transformaci buňky ale nikoli pro udržení stavu transformace. Tedy nikoli „hit-and-stay“ typické pro nádorové viry, ale „hit-and-run“ charakterizující působení chemických a fyzikálních karcinogenů. A zur Hausen a jeho spolupracovníci brzy poskytli pro tuto hypotézu podstatný důkaz. Prokázali mutagenní aktivitu produktu jednoho genu HSV, čímž racionálně vysvětlili výše zmíněné nedostatky.

Analýza poznatků týkajících se vztahu HSV-2 a KDH, z nichž nejdůležitější vedle experimentálního průkazu onkogenního potenciálu viru byly nálezy séroepidemiologické, připouštěla nejméně tři výklady: a) HSV-2 je tím dlouho hledaným původcem KDH; b) KDH či prekancerózní změny zvyšují vnímavost k infekci (což by znamenalo, že nemoc předchází infekci virem HSV2- a infekce tedy nemůže být její příčinou); c) infekce virem HSV-2 a KDH jsou dva na sobě nezávislé důsledky sexuální promiskuity. Na to byla provedena prospektivní studie, v jejímž průběhu byly sledovány velké skupiny zdravých žen bez protilátek a s protilátkami k HSV-2.

Lidské papillomaviry jako vyvolavatelé KDH

H. zur Hausen a jeho spolupracovníci v Heidelbergu zjistili v biopsiích z KDH přítomnost DNA dvou nových typů HPV, které označili jako typy 16 a 18. Zur Hausen podezíral HPV z účasti při vzniku nemoci nejméně deset let. Ve svých dávných pozorováních uváděl, že v oblastech Afriky, ve kterých je vysoký výskyt genitálních bradavic, je i vysoký výskyt KDH. Práce při prověřování této hypotézy byla o to těžší, že HPV (na rozdíl od HSV a mnoha jiných virů) nerostou na běžných typech tkáňových kultur ani na kuřecích embryích. Jedinou metodologií vhodnou pro jejich studium poskytovala molekulární biologie. Výsledky, které získali, byly rychle potvrzovány v dalších laboratořích. Postupně se ukázalo, že typy 16 a 18 nebyly jedinými HPV nacházenými v KDH. V dalších vyšetřených nádorech byly nalezeny i jiné typy. Nicméně viry typů 16 a 18 jsou nejčastější a jedne nebo druhý typ HPV je přítomen v 70% všech KDH. Podle současných zkušeností s vyšetřením tisíců nádorů v různých zemích světa všechny nebo téměř všechny KDH obsahují DNA některého z typů HPV. Molekulárně-

biologické nálezy svědčily pro roli HPV v patogenezi KDH, ale nemohly sloužit jako konečný důkaz. Bylo potřeba provést imunologické a epidemiologické výzkumy, které by dovolily jednoznačně určit roli HPV. Na těchto výzkumech se zúčastnily desítky laboratoří po celém světě. Vzhledem k tomu, že HPV nelze kultivovat in vitro, byla taková výzkumná práce spojena se značnými potížemi. Výsledky byly vesměs kompatibilní s etiologickou hypotézou. Protilátky k antigenům HPV se vyskytují podstatně častěji u pacientek než u zdravých kontrol, jejich hladiny klesají při úspěšné léčbě a naopak stoupají při progresi choroby. To je přesně to, co by mělo nastat při etiologickém spojení mezi daným virem a nádorem. Zdravé ženy infikované HPV mají významně vyšší riziko, že onemocní cervikální neoplázií, než ženy bez protilátek. Další poznatky nepřímě svědčící pro úlohu HPV při vzniku zhoubných nádorů vzešly z experimentálních studií. Pomocí HPV byly transformovány in vitro buňky různých hlodavců a též buňky lidské. Transformované buňky byly imortalizované, to znamená, že, na rozdíl od normálních buněk je bylo možné pasážovat in vitro do nekonečna, ale pokud byly zkoušeny na syngenních zvířatech, neměly onkogenní potenciál. Získaly jej až díky dalším genetickým změnám, například po aktivaci onkogenu ras. Podobně jako tomu bylo v minulosti u polyomavirů a adenovirů, i v případě HPV se podařilo identifikovat geny, které zodpovídají za transformaci buňky a za udržení stavu transformace. Kódují pro virové nestrukturální proteiny a jsou trvale exprimovány jak v experimentálních zvířecích, tak i v lidských nádorech a v buněčných liniích, které od nich byly odvozeny. Jejich inaktivace ústí ve ztrátu onkogenního potenciálu buněk. Poznatky získané z molekulárně biologických, epidemiologických, imunologických a experimentálních studií jsou plně kompatibilní s etiologickou hypotézou.

Tab. 2 obsahuje souhrn výsledků potvrzujících kauzální spojení mezi HPV a KDH. Její uspořádání respektuje sled událostí, které nás k takovému závěru dovedly.

Tab. 2 **Přímé a nepřímé důkazy kauzálního spojení mezi lidskými papillomaviry (HPV) a karcinomem děložního hrdla (KDH)**

PŘÍMÉ DŮKAZY		
Molekulárně biologické	Imunologické	Epidemiologické
Nádorové buňky obsahují virově specifické makromolekuly.	Pacientky s KDH mají daleko častěji protilátky proti virovým onkoproteinům než zdravé, infikované ženy.	S KDH jsou infikovány vysoko rizikovými HPV daleko častěji než zdravé ženy.
	Hladiny protilátek k virovým onkoproteinům kolísají v závislosti na průběhu nemoci.	Distribuce HPV a výskyt KDH mají stejné epidemiologické charakteristiky.
		Infekce HPV předchází vzniku nemoci.
		Preventivní vakcinace zabraňuje vzniku prekanceróz vyvolaných HPV.
NEPŘÍMÉ DŮKAZY		
Geny pro nestrukturální virové proteiny E6 a E7 HPV jsou schopny imortalizovat buňky kultivované in vitro.		
Virové proteiny E6 a E7 mají vlastnosti, které vysvětlují jejich schopnost imortalizovat buňky.		
Inaktivace genů E6 a E7 v nádorových buňkách způsobuje ztrátu maligního fenotypu.		
Zvířecí papillomaviry vyvolávají nádory u zvířat.		

1.2.2 Epidemiologie karcinomu děložního hrdla

Karcinom děložního hrdla je celosvětově druhou nejčastější malignitou vyskytující se u žen a zůstává hlavní příčinou úmrtí spojeným s výskytem rakoviny u žen v rozvojových zemích. Celosvětově za poslední desetiletí dochází ke snížení incidence tohoto invazivního onemocnění. Výjimkou jsou rozvojové země, kde má počet nově postižených pacientek rostoucí charakter. Hlavní příčinou změny v incidenci je zavedení masivního screeningu pomocí Papanicolaouova testu.

V České republice je ročně diagnostikováno 1100 až 1200 nových onemocnění. V mezinárodním měřítku je incidence onemocnění přibližně 490 tisíc nově diagnostikovaných případů za rok.

V souvislosti s karcinomem děložního hrdla umírá v České republice přibližně 450 až 480 žen ročně. V mezinárodním měřítku je celkový počet úmrtí na karcinom děložního hrdla 270 000.

Ve vyspělých zemích s dobře organizovaným screeninem a diagnostikou je incidence pod 10/100 000.

Karcinom děložního hrdla nejčastěji postihuje ženy středního věku nebo starší, ale může být diagnostikován i u žen v reprodukčním věku. V České republice je průměrný věk při stanovení diagnózy 52 let.

1.2.3 Anamnéza a fyzikální nález u karcinomu děložního hrdla

Vzhledem k rutinnímu screeningu je nejčastěji prvotní diagnóza stanovena pomocí Papanicolaouova testu. Prvním klinickým symptomem bývá abnormální, obvykle postkoitální, vaginální krvácení. Vzácnými symptomy nejsou vaginální diskomfort, zapáchající výtok a ani dysurie.

Tumor nejčastěji prorůstá vzhůru do endometriální dutiny, dolů do vagíny a laterálně do pánevní stěny. Přímo může prorůstat do močového měchýře a konečníku. Vzhledem k výše zmíněnému šíření se můžeme setkat s následujícími symptomy – zácpa, hematurie, píštěl, uretrální obstrukce s hydroureterem nebo

s hydronefrózou a odráží místní orgánové postižení. Triáda zahrnující otok nohou, bolesti a hydronefrózu předpokládá prorůstání tumoru do pánevní stěny.

Vzdálené metastázy se nejčastěji nachází v mimopánevních lymfatických uzlinách, játrech, plicích a kostech.

U pacientek s časným stádiem karcinomu děložního hrdla může být nález relativně normální. Pokud onemocnění progreduje, cervix má abnormální vzhled, s velkými erozemi, ulceracemi nebo s nádorovou hmotou a tyto abnormality se mohou rozšiřovat do vagíny. Vyšetření konečníku může odhalit externě rostoucí tumor nebo velké množství krve z nádorových erozí cév. Bimanuálním vyšetřením můžeme zjistit metastázy v oblasti pánve. Pokud je u pacientky zjištěn edém dolních končetin, je zřejmé, že došlo k lymfatické nebo vaskulární obstrukci tumorem. Pokud se nemoc rozšíří do jater, může se rozvinout hepatomegalie. Jednou z komplikací onemocnění jsou plicní metastázy, které je velmi těžké rozpoznat fyzikálním vyšetřením, pokud nezpůsobí bronchiální obstrukci nebo pleurální výpotek.

1.2.4 HPV ve vztahu ke karcinomu děložního hrdla

HPV patří mezi heterogenní skupinu virů, které obsahují uzavřenou cirkulární dvouřetězcovou DNA. Virový genom kóduje šest časných proteinů otevřených čtecích rámců (OFR) (ie, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7), jejichž funkce je regulační a dva pozdní proteiny OFR (ie, L1, L2), které vytvářejí virovou kapsidu.

Dodnes bylo identifikováno a klonováno 77 různých genotypů HPV. Mezi ně patří typy 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 66 a 68, které mají tendenci k infikování anogenitálních tkání.

HPV schopné infikovat lidský cervix spadají do dvou kategorií. Do první kategorie patří typy HPV s nízkým rizikem, zejména typ HPV 6 a 11, které jsou asociovány s low-grade SILs, ale nikdy se nenachází u invazivního karcinomu. A druhá kategorie, kam zařazujeme zejména HPV typy 16 a 18, které nacházíme u 50-80% SILs a u téměř 90% invazivních karcinomů. Také méně běžné typy HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 a 82 jsou považovány za potenciálně kancerogenní. Hlavním rozdílem mezi těmito dvěma kategoriemi je, že nížce

rizikové HPV typy jsou uchovávány jako extrachromozomální DNA v epizómech, na rozdíl od vysoce rizikových HPV typů, u kterých je genom integrován do DNA hostitelské buňky. Při rekombinaci často zůstává protein E6 a E7 přímo spojen s virovým promotorem a sekvencemi zesilovače transkripce, což umožňuje kontinuální expresi virového genomu po jeho integraci. Protein E7 váže a inaktivuje Rb protein a protein E6 váže p53 a řídí degradaci. Funkční ztráta genů TP53 a RB vede k rezistenci indukce apoptózy a dochází k nekontrolovanému buněčnému růstu po poškození DNA. Tyto faktory nakonec mají za následek progresi do malignity.

1.2.5 HIV ve vztahu ke karcinomu děložního hrdla

Role infekce viru lidského imunodeficitu (HIV) není v patogenezi cervikálního karcinomu úplně jasná. Studie prokázaly vyšší prevalenci HPV u HIV-seropozitivních žen v porovnání se séronegativními ženami a HPV prevalence přímo odpovídala závažnosti imunosuprese měřené pomocí počtu CD4 lymfocytů.

U poškozených lymfocytů se předpokládá zvýšení latentní nebo subklinické HPV aktivity, což vede k vyššímu počtu přetrvávajících infekcí.

Přestože HIV má synergický efekt na HPV infekci, zůstává nejasné, jestli jde o přímou molekulární interakci nebo se jedná o nepřímý imunologický efekt.

2. Primární prevence výskytu HPV infekce

2.1 Vakcíny proti HPV infekci 2.1

Vakcíny proti HPV od dvou světových výrobců se objevily v klinickém hodnocení v posledních několika letech i v České republice. V souvislosti s jejich centralizovanou registrací u Evropské lékové agentury se lékaři stále více zajímají o tuto skupinu vakcín. Je to poprvé v historii imunizace, kdy jsou vytvořeny vakcíny k prevenci vysokého stupně cervikální dysplázie, cervikálního karcinomu, vysokého stupně vulvárních dysplastických lézí a bradavic zevního genitálu (*condylomata accuminata*) v příčinné souvislosti s lidským papillomavirem typů 6, 11, 16 a 18. Je známo, že typy HPV 16 a 18 jsou zodpovědné za více než 70% všech diagnostikovaných patologií. Jak již bylo zmíněno, vakcíny byly připraveny dvěma výrobci a to od GlaxoSmithKline Biologicals s. a. (GSK) a Silgard od Merck Sharp & Dohme Corp. (MSD). První výrobce připravil bivalentní HPV 16/18 vakcínu s účinkem proti HPV 16 a 18, ale za použití nového adjuvantního prostředku AS04, což je kombinace aluminiového nosiče a tzv. MPL (Monofosforyl lipid A). Lipid A byl objeven v gramnegativní *Salmonella minnesota* jako součást lipopolysacharidu, ve sledováních na zvířecím modelu měl vysoce adjuvantní, ale i toxický efekt. Provedená monofosforylace lipidu A zachovávala adjuvantní funkce a minimalizovala toxicitu. Adjuvantní účinek MPL má depotní charakter, zvyšuje interakci mezi imunogenem a antigen prezentující buňkou (APC) a zlepšuje prezentaci antigenu APC T-lymfocytům; je tedy navozena podstatně cílenější imunitní odpověď.

Nový adjuvantní systém navozuje rychlejší, silnější a delší odpověď, lepší prezentace antigenu a u 100% očkovaných navozuje tvorbu protilátek. Bivalentní HPV 16/18 vakcína navozuje zkříženou ochranu proti subtypům HPV 45, 31, 52. Vakcína je 100% účinná v prevenci perzistentní infekce způsobené HPV typy 16 a 18 a 75 % účinná v prevenci perzistentní infekce HPV typy 31, 45, 52.

Tetravalentní vakcína firmy MSD kromě hlavních typů HPV 16 a 18 obsahuje typy 6 a 11, které zabraňují vzniku kondylomat.

Tab. 3 Základní charakteristiky dvou vakcín proti HPV

Bivalentní	Tetravalentní
16+18 (vysoké riziko karcinomu)	16+18 (vysoké riziko karcinomu) 6+11 (nízké riziko)
Vakcína proti karcinomu	Vakcína proti karcinomu a kondylomatům
Ženy 10-55 let	Dívky a ženy 9-26 let
ASO4 = Aluminiový nosič + MPL	Aluminiový nosič
Zkřížená ochrana až 82 % sérotypů (16,18+31,45,52)	Nejsou data o zkřížené ochraně

Profylaktické podávání tetravalentní vakcíny má 96% účinnost v prevenci perzistující infekce asociované s HPV typy 6, 11, 16 a 18. Stejně jako tetravalentní vakcína je bivalentní vakcína také vysoce účinná (96%) v prevenci perzistující infekce HPV typů 16 a 18 u žen, které byly v době vakcinace HPV séronegativní. Přestože existuje velké množství kontroverzních a nedořešených témat, jsou vakcíny používány a veřejností všeobecně přijímány.

2.1.1 Účinnost vakcín

Bivalentní vakcína je vysoce účinná (96%) v prevenci perzistující infekce u žen, které byly séronegativní v době aplikace vakcíny a méně účinná u žen, které byly séropozitivní (80,4%). Bivalentní vakcína ovšem nenabízí prevenci před typy HPV, které jsou asociovány s genitálními bradavicemi.

2.1.2 Nežádoucí účinky vakcín

Obě vakcíny jsou dobře snášeny. Nežádoucí účinky, které se objevují, jsou nejčastěji lokální a to zejména zarudnutí, bolest a otok.

Mezi nejčastější systémové nežádoucí účinky patří bolest hlavy, teplota a nauzea.

2.1.3 Dávkování a podávání

Tetravalentní vakcína je označována jako prevence KDH, vulvárních a vaginálních prekanceróz, kondylomatům a low-grade cervikálním lézím

způsobeným HPV typy 6, 11, 16 a 18 u dívek a žen ve věku 9-26 let. Očkování je doporučené aplikovat dívkám ve věku 11-12 let, které dostanou tři dávky tetravalentní vakcíny. Podává se intramuskulárně 0,5ml, s tím že druhá dávka se očkuje dva a třetí dávka šest měsíců po první dávce vakcíny. Vakcína též může být podávána dívkám mladším 9 let pod dohledem zkušeného lékaře.

Stejně jako tetravalentní vakcína je bivalentní vakcína podávána intramuskulárně. Jsou podávány tři dávky. Druhá dávka se aplikuje jeden měsíc a třetí dávka šest měsíců po první dávce. Podávání druhé dávky má flexibilní schéma podávání pokud je to nutné a může se aplikovat jeden až dva a půl měsíce po první dávce.

2.1.4 Cena

Cena jedné dávky u obou vakcín se pohybuje okolo 3 500 Kč. Cena pro schéma se třemi aplikacemi je cca 10 500 Kč.

2.1.5 Věk vakcinace

Očkování se u obou očkovacích látek doporučuje aplikovat u dívek ve věku 11 nebo 12 let. Tento doporučovaný věk je založen na datech z epidemiologických studií a klinických pokusů.

Vzhledem k tomu, že by měla být vakcína aplikována HPV negativní ženě, je důležité očkovat pacientky před potenciální expozicí HPV. Epidemiologické studie potvrdily, že mnoho žen je infikováno HPV velmi brzy po zahájení pohlavního života.

Prospektivní studie, která byla publikována v roce 2003, odhadovala vznik HPV infekce u skupiny 603 univerzitních studentek. Výsledky studie poukázaly na to, že u studentek, které začaly s pohlavním životem až během studia, bylo 38,9% studentek HPV pozitivních. I přesto je třeba si uvědomit, že epidemiologické studie mohou podceňovat skutečnou expozici HPV infekci v populaci.

2.1.6 Vakcinace mužů proti HPV

V současnosti není schválená indikace pro očkování mužů. Jediná data, která zohledňovala účinnost HPV vakcíny u mužů, byla data sbíraná při testech

tetravalentní vakcíny, kam byli zařazeni chlapci ve věku 9-15 let, aby bylo možné hodnotit imunogenicitu a bezpečnost vakcíny. Vzhledem k tomu, že HPV je pohlavně přenosná choroba, imunizace mužů je rozumným krokem, protože by se zabránilo šíření viru u ženských i mužských sexuálních partnerů. Klinické testy zaměřené na účinnost vakcíny u mužů pokračují. Při testování účinnosti vakcíny u mužů existují určité limity a to zejména při odběru buněk potřebných k detekci HPV DNA a diskomfort u pacientů, kterým je prováděna uretroskopie s biopsií.

2.1.7 Vakcinace žen starších 26 let

Bivalentní vakcína je schválená pro vakcinaci žen ve věku 10 až 55 let a je tak jedinou vakcínou proti KDH vhodnou pro podávání ženám starším 26 let.

Tetravalentní vakcína toto schválení nemá a proto není v této indikaci podávána. Může být ovšem podávána ženám, které ještě nebyly infikovány typy HPV, proti kterým má vakcína působit.

2.1.8 Dlouhodobá účinnost a bezpečnost

Bude profylaktické podávání vakcíny účinné před rozvinutím KDH, které trvá několik desítek let? Bude zapotřebí podávat booster dávku, aby se udržela účinnost vakcíny? Všechny tyto otázky vyžadují dlouhodobé sledování u velkého počtu naočkovaných žen, aby bylo možné adekvátně posoudit trvání účinnosti vakcíny.

Bezpečnost vakcíny je diskutovanou věcí po sběru postmarketingových dat. Přibližně 95% nežádoucích účinků bylo klasifikováno jako nezávažných a 5% jako závažných. Mezi závažné reakce patří synkopy a záchvaty; artralgie, bolesti kloubů a teplota; a 13 nepotvrzených případů Guillain-Barré syndromu. Dále byly oznámeny čtyři úmrtí u žen, které byly naočkovány vakcínou proti HPV, nicméně vyšetřováním se zjistilo, že úmrtí nesouvisela s podáním očkovací látky.

2.2 *Tetravalentní vakcína (Silgard) 2.2*

Silgard, přípravek také známý jako Gardasil nebo Gardasil, je očkovací látka podávaná k prevenci před určitými typy HPV, specificky proti HPV typům 16, 18, 6 a 11. HPV typy 16 a 18 v současnosti způsobují přibližně 70% nádorů děložního hrdla, 26% nádorů hlavy a krku a mnoho vulvárních, vaginálních, penilních a análních případů rakoviny. HPV typy 6 a 11 způsobují přibližně 90% genitálních bradavic – kondylomat.

Silgard může být podáván pouze preventivně, ne pro léčbu HPV infekcí. Aby byl efektivní, je nutné jeho podání před výskytem HPV infekce. Proto je očkování doporučeno aplikovat ještě před začátkem pohlavního života ženy.

Hlavní kapsidový HPV protein, L1, se může spontánně změnit na virus-podobnou částici, která je podobná autentickému HPV virionu. Silgard tyto VLPs obsahuje a to z HPV typů 6, 11, 16 a 18. Vzhledem k tomu, že VLPs postrádají virovou DNA, nemohou zapříčinit vznik rakoviny. Pomohou odstartovat protilátkovou odpověď, která pacientce naočkované Silgardem poskytne ochranu před typy HPV obsažené ve vakcíně.

2.3 Bivalentní vakcína (Cervarix) 2.3

Cervarix byl navržen k prevenci infekce proti typům HPV 16 a 18, které v současné době způsobují 70% případů karcinomu děložního hrdla. Typ HPV 16 je také spojován s orofaryngeálním dlaždicobuněčným karcinomem. Očkovací látka také nabízí zkříženou ochranu proti HPV typům 31, 45 a 51. Cervarix má adjuvans AS04, který je velmi účinný a stimuluje dlouhodobější odpověď imunitního systému.

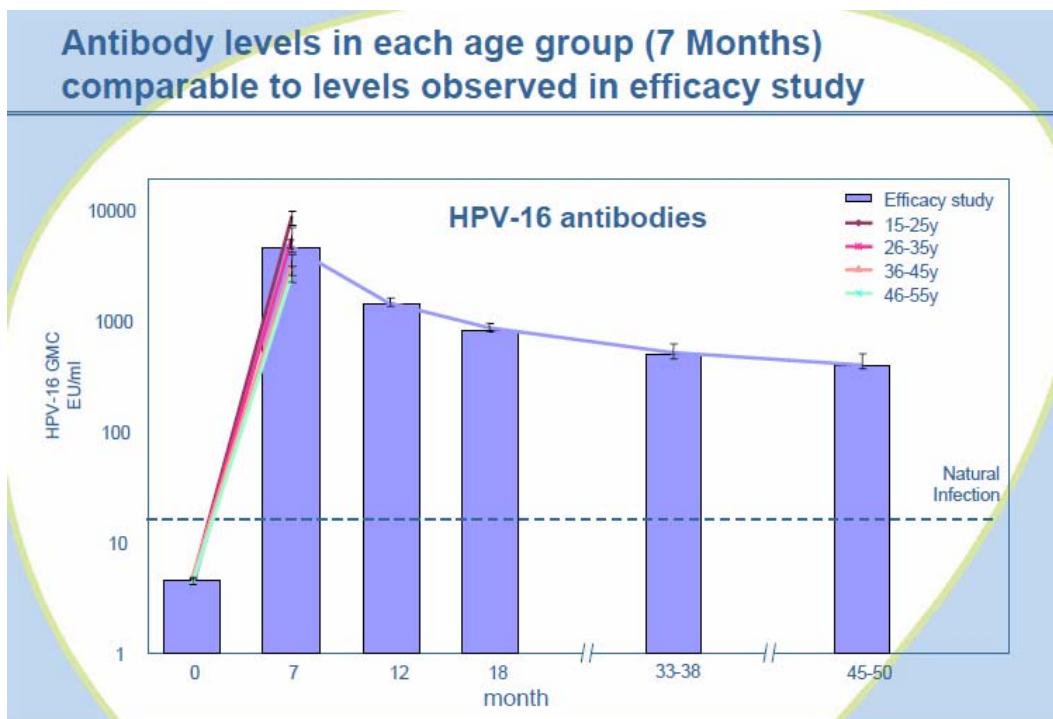
Cervarix je preventivní vakcína, ne kurativní. Vyvolaná HPV imunita je typově specifická, což znamená, že i po úspěšném očkování nebude vakcína chránit před infekcí jiným typem HPV než je typ 16 a 18.

Cervarix se vyrábí za použití L1 proteinu virové kapsidy. Rekombinantní aktivita bakulovirového vektoru produkuje koule proteinu L1, které jsou vysoce imunogenní. Virové proteiny indukují vytváření neutralizačních protilátek. Vakcína neobsahuje živý virus ani virovou DNA a nemůže pacientku infikovat. Očkování nabízí ochranu nejméně na 6,4 let.

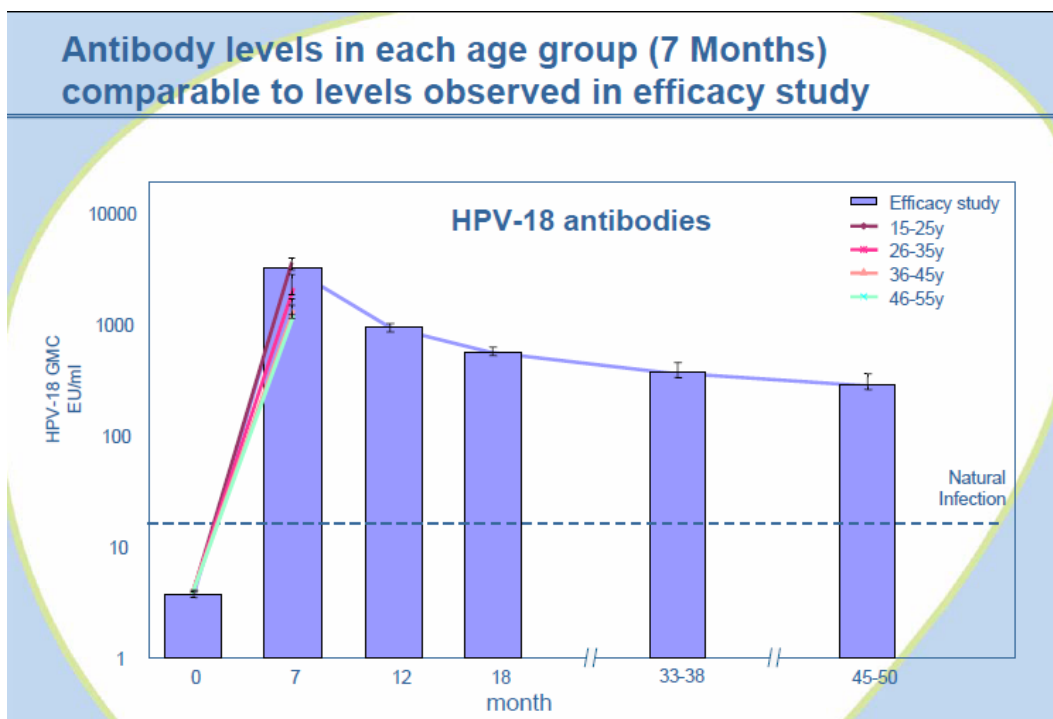
V Austrálii je Cervarix schválený od května 2007 pro ženy ve věku 10 – 55. Na Filipínách se preparát začal zavádět v srpnu 2007 po schválení místním úřadem. Evropská unie schválila podávání Cervarixu v září 2007. Ve Spojených státech amerických byl Cervarix schválen až v říjnu 2009.

Studie prokázaly, že Cervarix zapříčiní vznik až dvojnásobného počtu protilátek v porovnání s tetravalentní Silgardem pro typ HPV 16 a více než šestinásobného počtu protilátek pro HPV typ 18 v průběhu sedmi měsíců u všech žen ve věku 18 až 45 let. Po sedmi měsících byl u Cervarixu zjištěn 2,7krát vyšší počet B-buněk než u Silgardu pro oba typy HPV 16 a 18 u žen, u kterých nebyla detekovatelná B-buněková odpověď před očkováním.

Obr. 1 Hladiny protilátek proti HPV typu 16



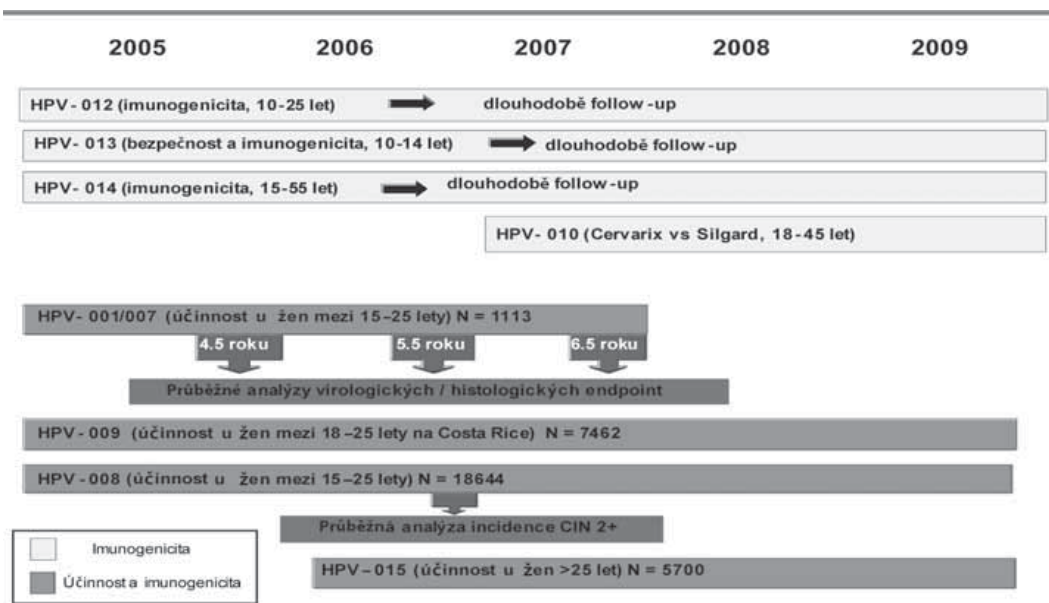
Obr. 2 Hladiny protilátek proti HPV typu 18



Pro bivalentní vakcínu Cervarix je ideálním okamžikem k očkování období ještě před zahájením pohlavního.

Cervarix byl a nadále je hodnocen klinickými studii prováděnými ve 22 zemích světa. Sledovány jsou parametry účinnosti, bezpečnosti a imunogenicity. Publikovaná data z klinických studií zahrnují informace získané od téměř 30 000 očkovaných žen.

Obr. 3 Přehled protokolů klinických studií s bivalentní vakcínou Cervarix



Souhrnný závěr výsledků ze všech protokolů klinických studií s bivalentní vakcínou Cervarix

Účinnost

U plně očkovaných žen poskytuje Cervarix 100% ochranu proti jakékoliv cervikální intraepiteliální neoplázii asociovaného s HPV 16 a/nebo 18, 100% ochranu proti rozvoji cytologických abnormit spojených s HPV a/nebo 18 a 100% ochranu proti šesti a dvanáctiměsíční perzistentní infekci HPV 16 a/nebo 18.

Studie přinesly evidenci o přítomnosti (zkřížené) ochrany proti minimálně 3 non-vakcinačním high-risk typům HPV – 31, 45 a 52.

Kumulativní protekce proti jakémukoliv histotypu karcinomu hrdla děložního přesahuje 80% a specifická protekce cervikálního adenokarcinomu je 92,4%.

Imunogenicita

U všech žen bylo bez ohledu na iniciační sérologický stav dosaženo po dokončení očkovacího schématu sérokonverze.

Titry specifických neutralizačních protilátek přetrvávají u všech očkovaných žen ve stabilních a minimálně 11x vyšších hladinách než po přirozeně proběhlé infekci při nejmenším po dobu 5,5 let. Potřeba podání booster dávky nebyla dosud stanovena, lze však očekávat, že vysoké titry protilátek předjímají přítomnost dlouhodobé ochrany již při primovakcinaci.

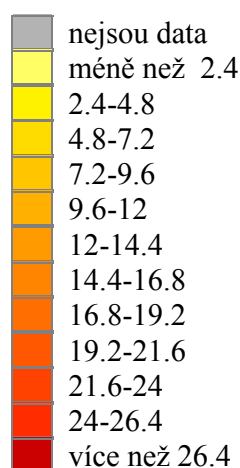
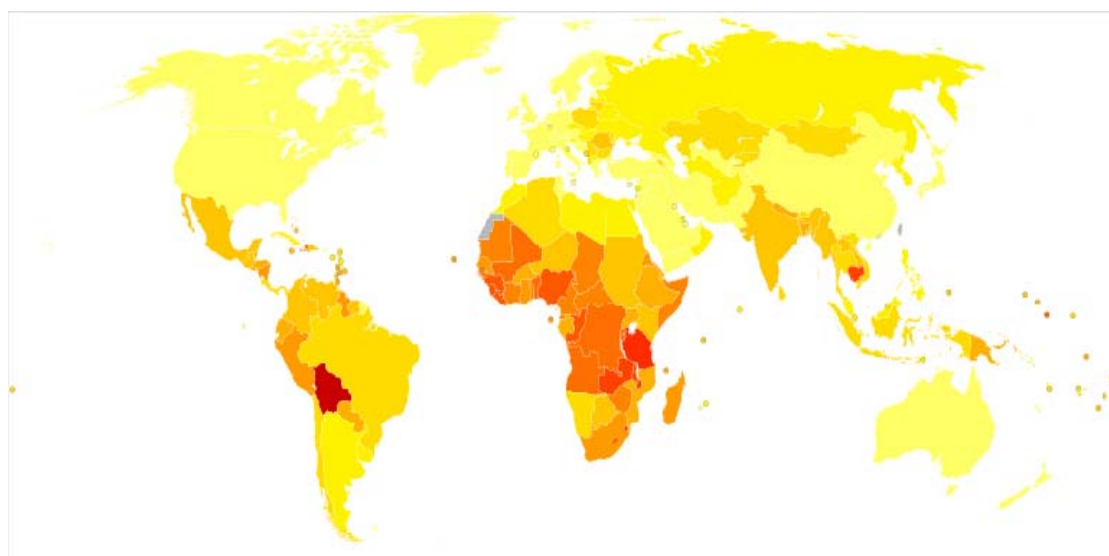
Bezpečnost

Podání Cervarixu je vysoce bezpečné, výborně tolerované a spektrum i tíže nežádoucích účinků je srovnatelná s podáním placeba.

Výsledky

Karcinom děložního hrdla je onemocnění, u kterého se dobrým preventivním screeningem dá předcházet vzniku tohoto onemocnění anebo zabránit přechodu prekancerózních změn do maligních tumorů. Preventivní screening ve vyspělých zemích snížil incidenci onemocnění. V současné době zaváděná vakcinace se bude podílet na snížení incidence onemocnění také, ale tento trend bude možné pozorovat až v průběhu několika dalších let.

Obr. 4 Mortalita u karcinomu děložního hrdla celosvětově

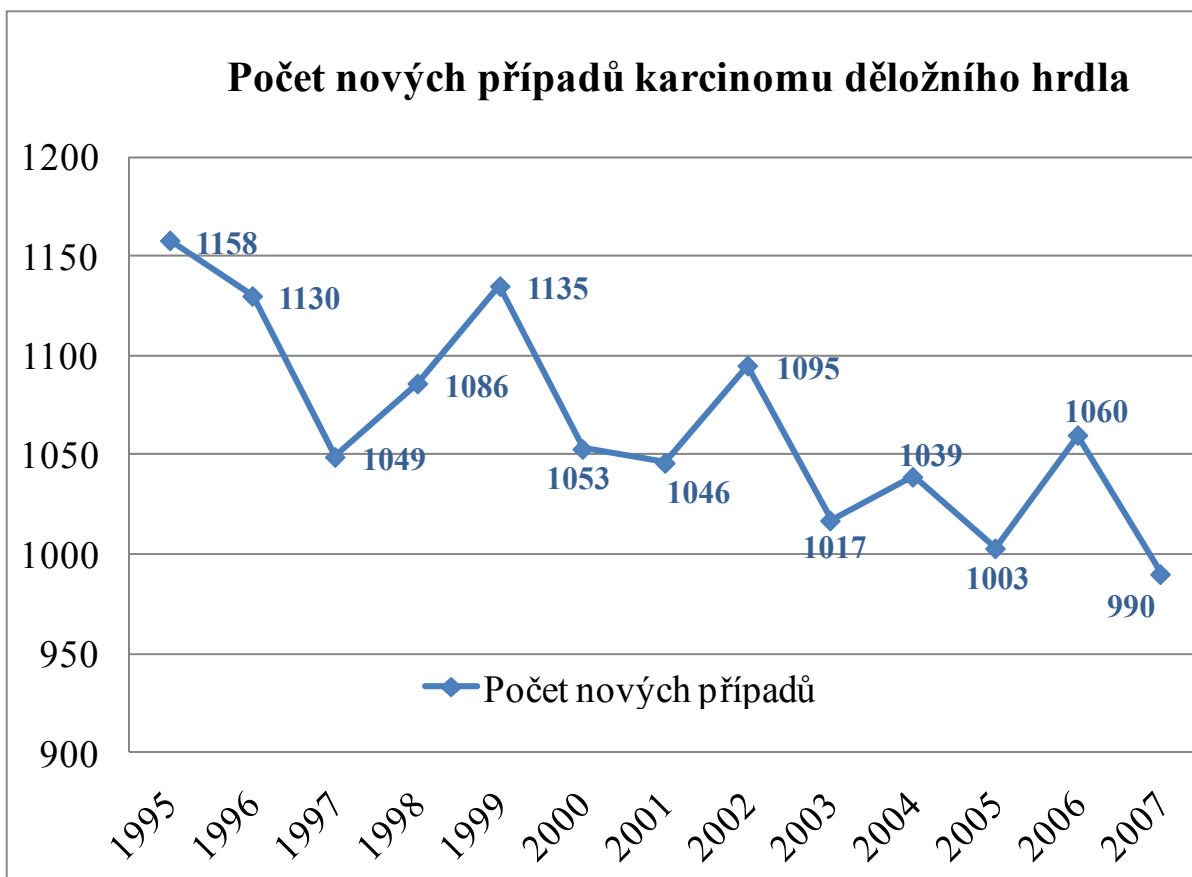


Cervical Cancer. [on-line]. Dostupnost

z [www:<http>//en.wikipedia.org/wiki/Cervical_cancer](http://en.wikipedia.org/wiki/Cervical_cancer)

V České Republice má incidence onemocnění pozvolna klesající trend, ale oproti Evropskému nebo celosvětovému standardu, má incidence karcinomu děložního hrdla stále vysoké hodnoty. Stejný, tedy klesající, trend je možné pozorovat také u mortality karcinomu děložního hrdla.

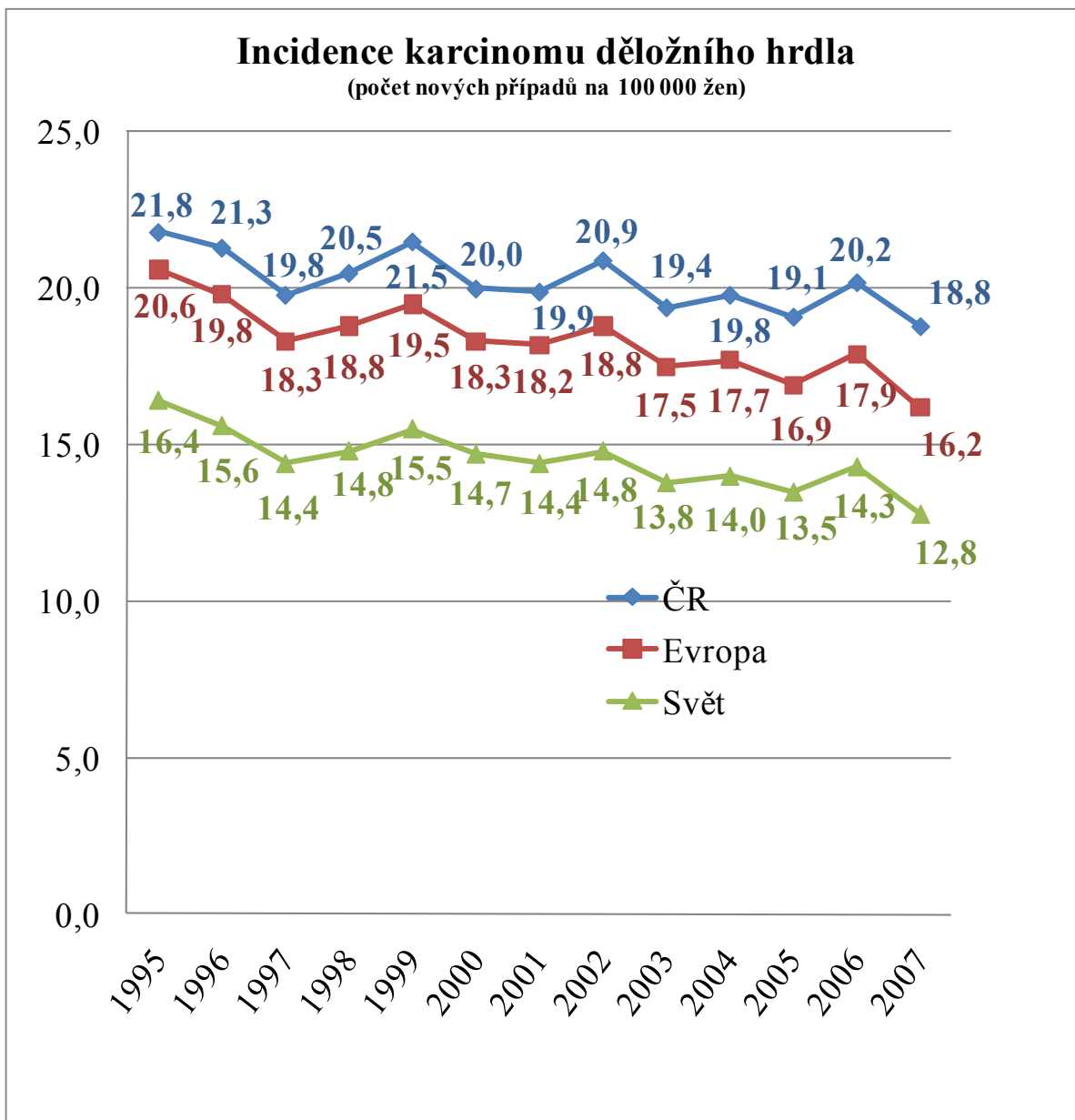
Obr. 5 Počet nově hlášených onemocnění karcinomu děložního hrdla v ČR



[on-line]. Dostupnost z [www:<http>//www.uzis.cz/cz/dps/index.html](http://www.uzis.cz/cz/dps/index.html)

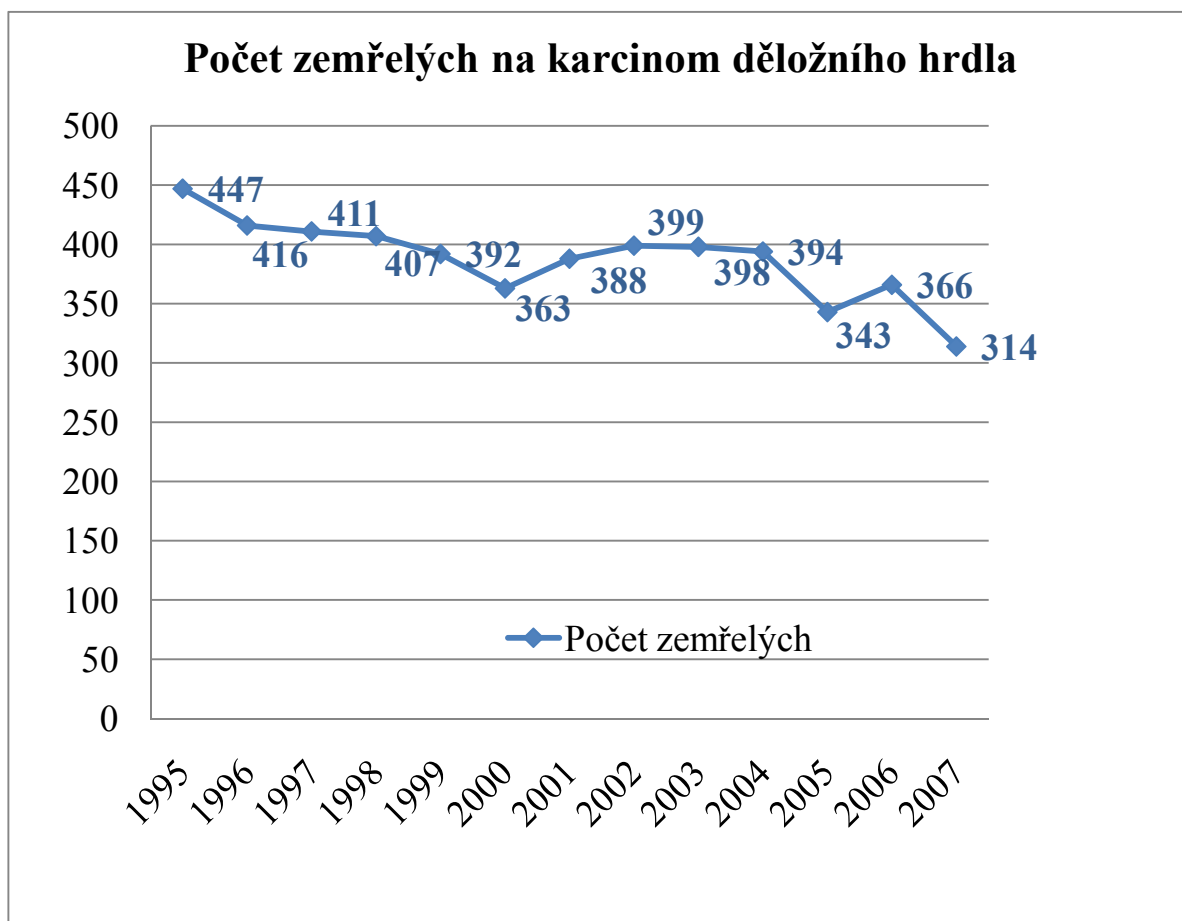
Obr. 6

Incidence karcinomu děložního hrdla v ČR, v Evropě a ve světě

[on-line]. Dostupnost z [www:<http>//www.uzis.cz/cz/dps/index.html](http://www.uzis.cz/cz/dps/index.html)

Obr. 7

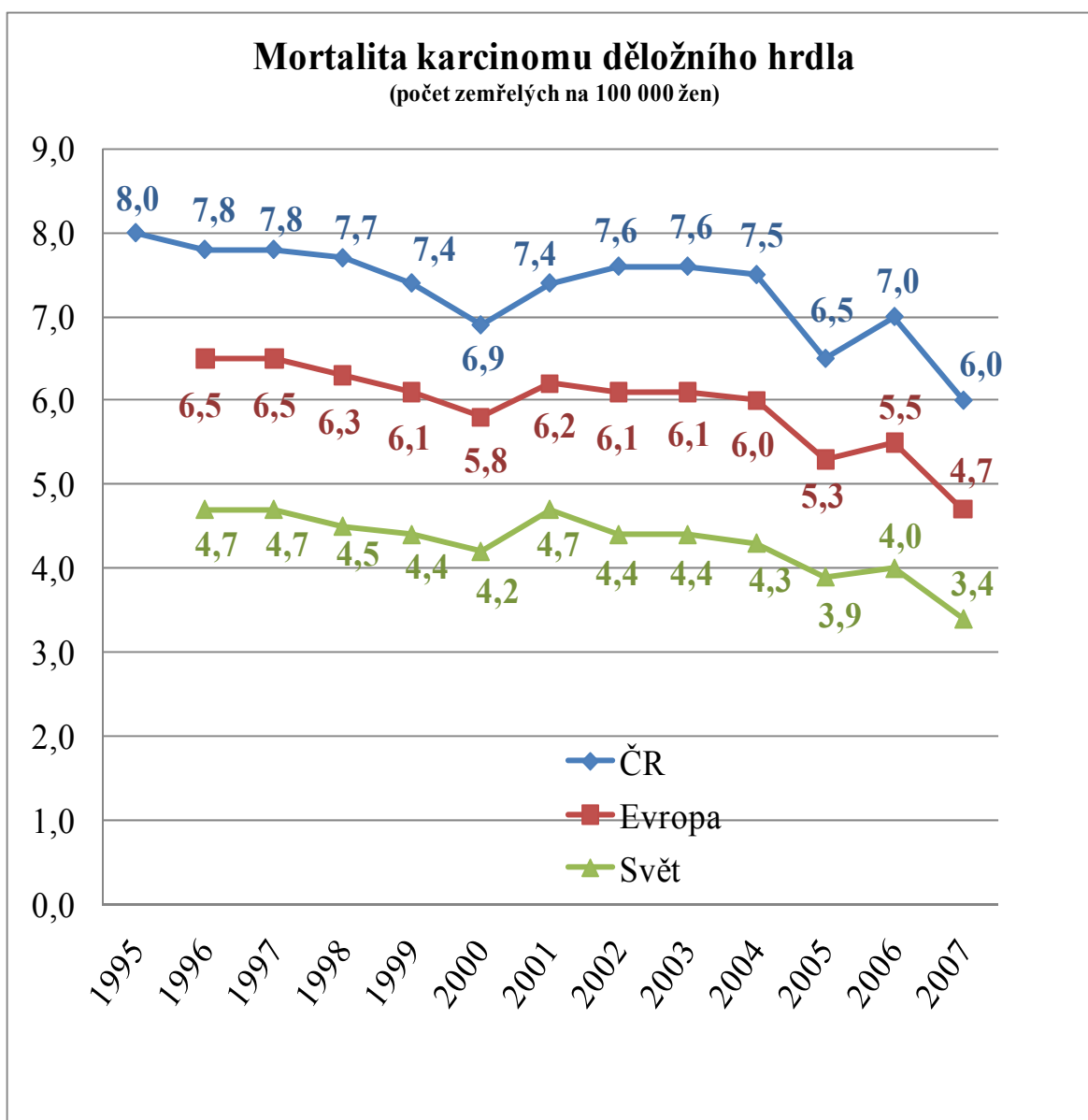
Počet hlášených zemřelých na karcinom děložního hrdla v ČR



[on-line]. Dostupnost z [www:<http>//www.uzis.cz/cz/dps/index.html](http://www.uzis.cz/cz/dps/index.html)

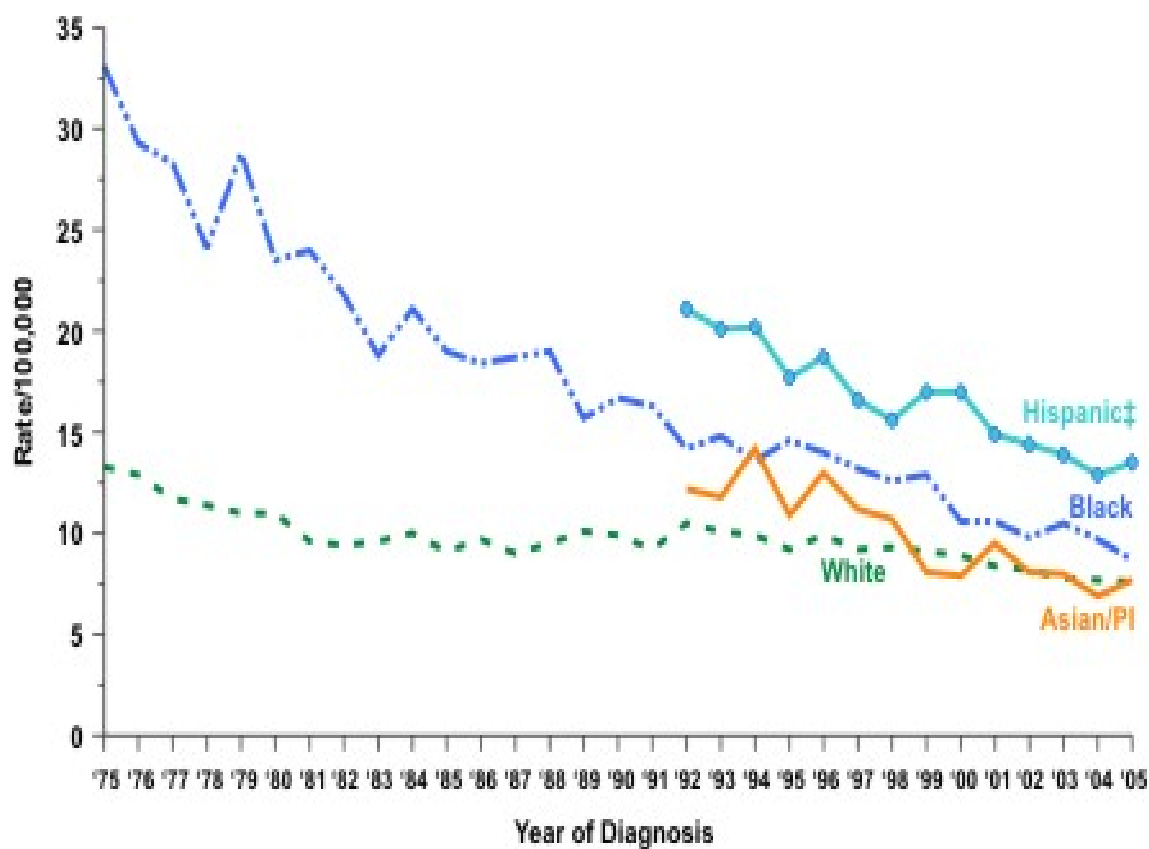
Obr. 8

Mortalita karcinomu děložního hrdla v ČR, v Evropě a ve světě

[on-line]. Dostupnost z [www:<http>//www.uzis.cz/cz/dps/index.html](http://www.uzis.cz/cz/dps/index.html)

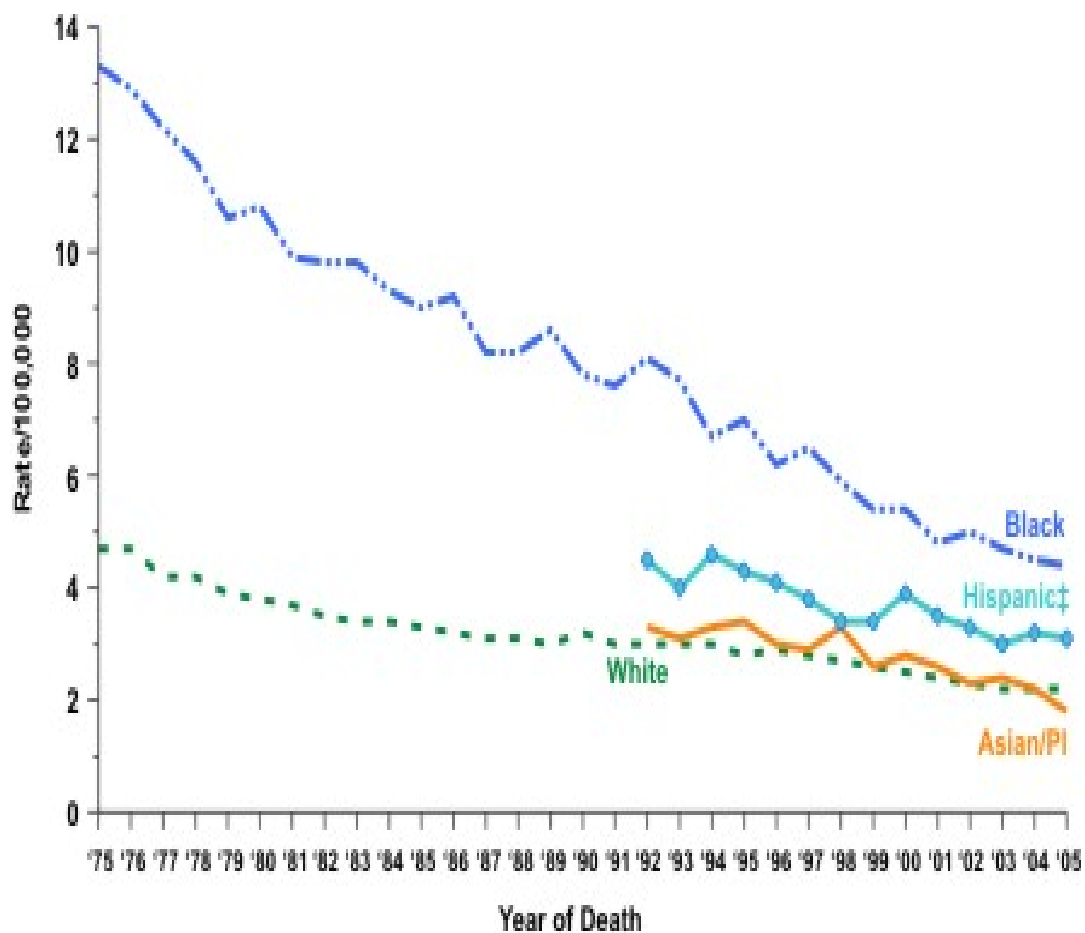
V USA se podařilo incidenci karcinomu děložního hrdla snížit na hodnoty pod 10/100 000 a mortalita se pohybuje v hodnotách pod 5/100 000 obyvatel.

Obr. 9 Incidence karcinomu děložního hrdla v USA podle rasy a etnicity v letech 1975 – 2005



Cervical Cancer Rates by Race and Ethnicity. [on-line]. Dostupnost z [www:<http>//www.cdc.gov/cancer/cervical/statistics/race.htm](http://www.cdc.gov/cancer/cervical/statistics/race.htm)

Obr. 10 Mortalita karcinomu děložního hrdla v USA podle rasy a etnicity v letech 1975 - 2005



Cervical Cancer Rates by Race and Ethnicity. [on-line]. Dostupnost z [www:<http>//www.cdc.gov/cancer/cervical/statistics/race.htm](http://www.cdc.gov/cancer/cervical/statistics/race.htm)

Diskuze

Lidské papillomaviry způsobují velké množství onemocnění. Mezi nejčastější onemocnění vyvolaná lidským papillomavirem patří karcinom děložního hrdla, karcinom anu, karcinom vulvy/vagíny, karcinom penisu, karcinomy dutiny ústní. Karcinom děložního hrdla je celosvětově nejzávažnější klinickou jednotkou vyvolanou infekcí HPV. Mortalita a incidence onemocnění se liší podle toho, zda se jedná o země rozvojové nebo průmyslově a ekonomicky vyspělé. KDH je onemocnění, které je dobře preventabilní, pokud je včas diagnostikováno a léčeno. V tomto směru je důležité mít systémově fungující screening, který by umožnil včasnou diagnostiku. KDH je jednou z mála onkologických diagnóz s prokázaným etiologickým agens. Je způsobena perzistentní infekcí vysoce rizikovými typy HPV. Infekce HPV je jednou z nejčastějších pohlavně přenosných nemocí. K nákaze dochází nejčastěji ihned po zahájení pohlavního života, jelikož prevalence v populaci je vysoká. K infekci v pozdějším věku dochází pouze vzácně. Rozvoj invazivního onemocnění zpravidla vyžaduje několik let nebo i desítek let a proto je prevence v této oblasti na prvním místě. Mezi kokarcinogeny, které se mimo HPV podílejí na perzistenci infekce, patří zejména kouření, UV záření, těhotenství, deficit kyseliny listové a imunosuprese, promiskuita, infekce dalšími pohlavně přenosnými chorobami. Základním preventivním opatřením jsou pravidelné gynekologické prohlídky, aby mohla být zahájena včasná terapie ať už invazivního nebo neinvazivního postižení. Další vhodnou preventivní metodou je bariérová ochrana, tzn. používání kondomu. V současné době je ovšem k dispozici nová a zcela spolehlivá metoda primární prevence – očkování. K dispozici jsou dvě očkovací látky. Bivalentní vakcína proti HPV typům 16 a 18, která nabízí zkříženou ochranu proti HPV typům 31, 45 a 51. Bivalentní vakcína má navíc adjuvans nové generace, které vyvolá silnější protilátkovou odpověď. Tetravalentní vakcína nabízí navíc ochranu proti HPV typům 6 a 11, mimo zmíněné HPV typy 16 a 18. Vývoj vakcín proti HPV je velkým posunem v medicíně a během let se předpokládá významné snížení incidence karcinomu děložního hrdla.

Závěr

Lidské papillomaviry jsou původci mnoha onemocnění a mohou způsobovat jak onemocnění nezávažná, tak i onemocnění život ohrožující.

Určité typy HPV jsou vyvolavatelem karcinomu děložního hrdla. Karcinom děložního hrdla je závažným onemocněním, kterým ve světě onemocní 490 000 žen a 270 000 nemocných na tuto diagnózu umírá. Zejména v rozvojových zemích bez zavedeného screeningu je karcinom děložního hrdla závažným zdravotnickým problémem.

Vzhledem k tomu, že je HPV (human papillomavirus – lidský papillomavirus) infekčním onemocněním, které způsobuje mezi jinými karcinom děložního hrdla, byla snaha vyvinout vakcínu, která by pomohla v prevenci přenosu a vzniku tohoto onemocnění. V průběhu několika posledních let byly vyvinuty vakcíny od dvou různých farmaceutických společností, Cervarix od GlaxoSmithKline Biologicals s. a. (GSK) a Silgard od Merck Sharp & Dohme Corp. (MSD).

Cervarix je bivalentní vakcína s velmi účinným adjuvans druhé generace, které vyvolává vyšší odpověď imunitního systému. Působí proti typům HPV 16 a 18, které jsou hlavními typy způsobující vznik karcinomu děložního hrdla.

Silgard je tetravalentní vakcína, která pomáhá chránit proti čtyřem typům HPV a to 6, 11, 16 a 18. Typy HPV 6 a 11 jsou zodpovědné za vznik genitálních bradavic a typy HPV 16 a 18 za vznik karcinomu děložního hrdla.

Vývoj vakcín proti HPV je velkým posunem v medicíně a během let se předpokládá významné snížení incidence karcinomu děložního hrdla. Otevřenou otázkou zůstává, která vakcína má pro pacientku větší profit, a která z vakcín navodí takovou protilátkovou odpověď, aby byla ochrana dostatečná a permanentní.

Souhrn

Lidské papillomaviry jsou původci mnoha onemocnění. Do této doby bylo zjištěno více než 100 typů HPV, které se dělí na vysoce rizikové a níže rizikové. Nejzávažnějším onemocněním, které lidské papillomaviry způsobují, je karcinom děložního hrdla. K prevenci vzniku tohoto onemocnění byly vyvinuty dvě odlišné vakcíny Cervarix a Silgard. Bivalentní vakcína Cervarix působí proti HPV typům 16 a 18. Tyto typy HPV jsou v 70% vyvolavatelé karcinomu děložního hrdla. Tetravalentní vakcína Silgard působí kromě HPV typů 16 a 18 také proti typům 6 a 11 způsobujícím genitální bradavice.

Summary

Human papillomaviruses are etiological agent of large variety of diseases. More than 100 HPV types were found and HPV types can be divided into high risk group a low risk group of HPV. The most serious disease that HPV are responsible for is cervical cancer. Two different vaccines were developed to prevent cervical cancer. Bivalent vaccine Cervarix that is designed to prevent from HPV types 16 and 18, which cause about 70% of cervical cancer cases. Quadrivalent vaccine Silgard that prevents infection, besides HPV type 16 and 18, from HPV types 6 and 11 – types causing genital warts.

Seznam použité literatury

ROB, L. Nádory děložního hrdla. In CITTERBART, K. et al. *Gynekologie*. Praha : Galén a Univerzita Karlova v Praze, 2001, s. 155-165.

SLÁMA, J. Cervarix – klinický přehled. *Moderní gynekologie a porodnictví*, prosinec 2007, vol. 16, č. 4, supplementum, s. 795-804

VONKA, V. Etiologie karcinomu děložního hrdla – cesta k jejímu objasnění. *Moderní gynekologie a porodnictví*, 2006, vol. 15, č. 4, supplementum A

MIKYŠKOVÁ, I. et al. Lidské papillomaviry jako příčina vzniku gynekologických onemocnění. [on-line]. *Praktická gynekologie*, 2003, č. 4, s. 33-36. Dostupnost z [www:<http>//www.hpv.cervix.cz/doc/lidske-papillomaviry.pdf](http://www.hpv.cervix.cz/doc/lidske-papillomaviry.pdf)

VONKA, V. Etiologie karcinomu děložního hrdla – cesta k jejímu objasnění. [on-line]. *Moderní gynekologie a porodnictví*, 2006, vol. 15, č. 4, supplementum A. Dostupnost z [www:<http>//www.levret.cz](http://www.levret.cz)

HUTCHINSON, D. J. and KLEIN, K. C. Human papillomavirus disease and vaccines. [on-line]. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2009. Dostupnost z [www:<http>//www.medscape.com/wiewarticle/584524](http://www.medscape.com/wiewarticle/584524)

HARPER et al. Antibody levels in each age group (7 months) comparable to levels observed in efficacy study. [on-line]. Dostupnost z [www:<http>//www.gsk.com/investors/presentations/2006/vaccines_06042006.pdf](http://www.gsk.com/investors/presentations/2006/vaccines_06042006.pdf)

Cervarix. [on-line]. Dostupnost z [www:<http>//en.wikipedia.org/wiki/Cervarix](http://en.wikipedia.org/wiki/Cervarix)

Gardasil. [on-line]. Dostupnost z [www:<http>//en.wikipedia.org/wiki/Gardasil](http://en.wikipedia.org/wiki/Gardasil)