

Lidský papillomavirus z pohledu onkologie

Lucie Mouková, Richard Feranec

Oddělní gynekologické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Lidské papillomaviry (HPV = Human Papillomavirus) jsou tkáňově specifické DNA viry. Dle dostupné literatury byly v současné době prokázány onkogenní vlivy HPV v oblastech genitálního, respiračního a gastrointestinálního traktu. Různé typy HPV vyvolávají bradavičnaté výrůstky (condylomata accuminata) ve všech výše popsaných oblastech. V oblasti dýchacího traktu vedou ke vzniku rekurentní respiratorní papillomatózy. HPV způsobují dysplazie děložního hrdla, vulvární a vaginální dysplazie, dysplazie penisu a anu. Vysoce onkogenní HPV typy se podílí cca v 99–100 % na vzniku karcinomu děložního hrdla, v 85–90 % na karcinomu anu, v 60 % na karcinomech pochvy, v 50 % na karcinomech vulvy a penisu, ve 20 % na karcinomech orofaryngu a cca ve 2 % na karcinomech dutiny ústní.

Klíčová slova: lidský papillomavirus, karcinom, dysplazie.

Human Papillomavirus from the View of Oncology

Human Papillomaviruses (HPV) are tissue specific DNA viruses. The oncogenic HPV influence has been approved in genital and respiratory regions and gastrointestinal tract in recent literature. Different types of HPV cause warts (condyloma acuminata) in the areas mentioned above. They give rise to the recurrent respiratory papillomatosis in the respiratory tract. HPV induce precanceroses of the uterine cervix, vulvar and vaginal precanceroses, penile and anal precanceroses. High risk oncogenic types of HPV share of genesis in about 99–100 % of carcinoma of the uterine cervix, in 85–90 % of anal carcinoma, in 60 % of vaginal carcinoma, in 50 % of vulvar and penile carcinoma, in 20 % of oropharyngeal carcinoma and in 2 % of oral carcinoma.

Key words: Human Papillomavirus, carcinoma, precancerosis.

Onkologie 2010; 4(4): 243–246

Úvod

Lidské papillomaviry patří do čeledi Papillomaviridae, jsou druhově i tkáňově specifické. Bylo popsáno cca 120 typů HPV, z nichž se 40 vyskytuje v genitoanální oblasti (1). Dle onkogenního potenciálu se dělí na high risk HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) a low risk HPV (6, 11, 34, 40, 42, 43, 44, 54, 70, 72, 74, 81) (1, 2). Přenos HPV se uskutečňuje zejména pohlavním stykem a HPV je v literatuře často nazýván „sexvirem“. Dále byl popsán přenos na pohlavní orgány z rukou a z úst, za porodu i z matky na dítě (3, 4). Úspěšnost přenosu závisí na citlivosti hostitele, délce kontaktu a dávce HPV. Zvláště citliví jsou imunosuprimovaní lidé. HPV se dostává do organismu v místě drobných mikroskopických poranění či přímým kontaktem v oblasti transformační zóny. HPV virus primárně napadá bazální vrstvy epitelu (5). V keratinocytech vytváří nové virové partikule, což můžeme v cytologickém obraze pozorovat jako koilocyty. Ve sliznici se HPV přímo integruje do DNA genomu hostitele. Důležitou roli v patogenezi hraje časný HPV gen E6, který je zodpovědný za vazbu na protein p53 hostitelské buňky a jeho blokáci způsobí ztrátu kontroly proliferace a destabilizuje genom. HPV gen E7 obdobně váže transkripční buněčný faktor E2F s následnou ztrátou kontroly proliferace buňky (9). Infekce probíhají latentně, subklinicky či klinicky dle imunitního

stavu organismu. Ve většině případů dojde ke spontánní regresi nálezu.

Condylomata accuminata

Incidence benigních kondylomat se pohybuje u mužů i žen mezi 200–400/100 000, které jsou způsobeny ve více než 90 % low risk HPV typy 6 a 11. Postihují genitoanální oblast, ústa, nos, laryng, dokonce i spojivky. Bradavice se vyskytují od jednotlivých drobných bradavičnatých výrůstků pro výrazně rozsáhlé bolestivé a svědivé trsy bradavic. Bradavice velmi často recidivují, většinou postihují oba sexuální partnery. Jejich léčba je velmi zdoluhavá a pro pacienty nepříjemná. U dětí může být výskyt bradavic v genitoanální oblasti první známkou sexuálního obtěžování. Na trhu je v současnosti dostupný účinný preparát Imiquimod (Aldara ung.). Lokálně možno aplikovat podofylotoxin (např. Wartec crm.), 20–25% roztok podofylinu, 5-fluorouracil s kys. salicylovou. V léčbě je možno užít i interferony nebo ultrafiltrát humánních leukocytů, jejichž preskripcí je výrazně omezena. Z operačních metod je možné odstranění bradavic elektrickou kličkou, skalpelem, laserovou vaporizací či ablací a kryoterapií. Je možno užít i některá homeopatika (např. Nitricum acidum 9CH) (4, 5). Operační léčba kondylomat může vést k mutilaci zevního genitálu a celková léčba bývá frustrující pro oba sexuální partnery. Vakcinace quadrivalentní vakcínou proti HPV

může eliminovat tyto léze či snížit počet recidiv bradavic (3, 6, 7, 8).

Karcinom děložního hrdla

V České republice je incidence 19/100 000 žen, mortalita 7/100 000 žen dle ÚZIS ČR 2007 (18), jenž se řadí ve světovém měřítku k hodnotám rozvoje zemí. Jedná se o druhý nejčastější zhoubný nádor gynekologického původu u žen. Podíl HPV infekce je udáván v 99–100 % (9). V 70 % jsou tyto nádory vyvolané high risk HPV typy 16 a 18. Mezi hlavní rizikové faktory patří časná zahájení sexuálního života, pohlavní promiskuita, imunosuprese (kortikoterapie, vrozené či získané imunodeficitní stavy), kouření cigaret, podíl hormonální antikoncepce, porodní poranění děložního hrdla či koincidence jiných sexuálně přenosných chorob. Na druhou stranu mohou žít sexuální partneři v monogamii, ale HPV virus si mohou přinést z předchozích vztahů. Histopatologicky se jedná zejména až v 80 % o spinocelulární karcinomy. V menšině jsou zastoupeny adenokarcinomy, sarkomy, karcinosarkomy, maligní melanomy atd. Klinicky se v časných stádiích karcinomy děložního hrdla projevují intermitentním krvácením mimo menstruační cyklus či po pohlavním styku, bolestivostí při pohlavním styku, zápachajícím výtokem. V pozdních stádiích bývají výrazné pelvalgie a dorzalgie způsobené tumorózní infiltrací pánve, často doprovázené útlakem ureterů se vznikem hydronefrózy. Časté jsou patologické

komunikace mezi pochvou a střevním či močovým traktem, může dojít i k tumorózní obliteraci distálního úseku střeva s rozvojem ileózního stavu. Terapie časných stadií (Ia1–IIa) představuje širokou škálu chirurgické léčby od fertilitu zachovávajících výkonů u milimetrových lézí až po rozsáhlé radikální hysterektomie s lymfadenektomií. U pacientek s kontraindikací operačního výkonu je volbou primární radioterapie. U pozdních stadií (IIb–IIIb) je indikována kombinovaná radioterapie dle možnosti s konkomitantní chemoterapií. Ve stadiu IV bývá postup individuální dle stavu pacientky – paliativní radioterapie či chemoterapie. Prognóza 5letého přežití je u časných stadií velmi příznivá. Ve stadiu I s omezením lokalizace nádoru pouze na děložní hrdlo je prognóza 5letého přežití 100–80 %, u stadia II kolem 50–70 %, stadia III 30–40 %, stadia IV 5–10 %. Je nutno zdůraznit pravidelnost gynekologických kontrol a nepodceňování abnormálních gynekologických obtíží, neboť většina pacientek přichází k lékaři velmi pozdě. Zavedení organizovaného cervikálního screeningu se zpřesněním cytodiagnostiky by mohlo vést k výraznému posunu pacientek do časných stadií záchytů onemocnění. Taktéž zavedení celoplošné vakcinace proti HPV by mohlo výrazně zredukovat počty onkogynekologických pacientek (2, 7, 10, 11).

Obrázek 1. Preparát dělohy s karcinomem děložního hrdla po radikální operaci



Karcinom vulvy

V České republice je incidence 3,6/100 000 žen, mortalita 1,9/100 000 žen (12) s postižením žen hlavně nad 65 let. HPV infekce se podílí na vzniku karcinomu v 50 % u premenopauzálních žen. U postmenopauzálních žen vznikají karcinomy na podkladě spontánních mutací v dystrofickém terénu. Rizikovým faktorem jsou zejména opakované iritace zevního genitálu (3). Histopatologicky převažují spinocelulární karcinomy, v malé míře maligní melanomy a adenokarcinomy. Klinicky se karcinomy vulvy projevují svěděním v oblasti zevního genitálu, ulceracemi se zápachajícím výtokem a bolestivostí. V pozdních stadiích bývají pelvalgie s tumorózním roz-

padem třísel a event. klinickými projevy vzdálených metastáz. Pacientky se většinou za malé nálezy v oblasti genitálu stydí či je podceňují a přicházejí až v pozdních stadiích. Časná stadia se řeší primárně chirurgicky od širokých excizí po radikální vulvektomie s inguinofemorální lymfadenektomií. U inoperabilních stavů je volbou primární radioterapie. Prognóza 5letého přežití je v časných stadiích cca 77–90 %, u pozdních stadií kolem 18 %. Prognosticky nepříznivý faktor je postižení lymfatických uzlin (9, 10, 13).

Obrázek 2. Pokročilý karcinom vulvy s metastatickým postižením kůže a ulcerózní tumorózní rozpadem třísel



Karcinom pochvy

V České republice je poměrně nízká incidence 1/100 000 žen a mortalita 0,4/100 000 žen (12). HPV infekce se podílí cca v 60 % na vzniku těchto malignit. Z dalších rizikových faktorů jsou udávány chronická iritace pochvy, poradiační terén, cervikální prekancerózy. Nejčastěji bývá postižena horní 1/3 pochvy. Z histopatologického hlediska dominují spinocelulární karcinomy, méně často nalézáme adenokarcinomy, adenosarkomy, maligní smíšené mülleríánské nádory (9). Klinicky se zhoubné nádory pochvy projevují zejména intermitentním krvácením či špiněním, od bolestivosti při pohlavní styku až po silné pánevní bolesti. Při progresi do okolních orgánů vznikají urologické obtíže s hematurieci či obtíže při defekaci způsobené infiltrací rekta. Častá je hydronefróza. V terapii časných stadií je volbou chirurgická léčba v rozsahu od širokých excizí až po radikální kolpektomie nebo primární radioterapie. Inoperabilní nádory se řeší radioterapií. 5leté přežití se v časných stadiích pohybuje kolem 43–53 %, v pozdních stadiích stadiích mezi 13–28 % (9, 10, 13).

Karcinom penisu

V České republice je incidence 2/100 000 mužů, mortalita 0,6/100 000 mužů (12). Karcinomy penisu jsou zejména v 95 % spinocelulární karcinomy, vzácně sarkomy. Vyskytující se ve věku

50–70 let. V etiopatogenezi je HPV infekce vyvolávajícím činitelem cca u 50 % karcinomů (13). Z dalších infekcí podílejících se na vzniku nádoru jsou herpetické infekce, Mycobacterium smegmatis v retinovaném smegmatu. Záněty vedou k chronickému dráždění penisu s následným vznikem prekanceróz. Mezi další rizikové nálezy patří např. Queyratova erytroplazie. Prokázána byla i zvýšená exprese azbestu. V klinice můžeme pozorovat drobné uzlovité rezistence, či ulcerující léze se zápachajícím sekrecí až po kompletně se rozpadající celý mužský genitál s infiltrací třísel. V pozdních stadiích se příznaky odvíjí od postižených orgánů či vzdálených metastáz. V terapii se uplatňuje zejména chirurgická léčba, jejíž radikalita se řídí stadiem postižení. Rozsah se pohybuje od drobných excizí nádoru, přes parciální či radikální amputace penisu, emaskulizace s inguinální lymfadenektomií. Systémová chemoterapie je volbou u přítomnosti vzdálených metastáz.

Pět let přežití se udává cca u 50 % pacientů, při tumorózním postižení lymfatických uzlin je 5leté přežití poloviční (9, 14).

Karcinom orofaryngu

V České republice je incidence karcinomů orofaryngu kolem 0,5/100 000 obyvatel, mortalita 0,3/100 000 obyvatel. Incidence karcinomů orální dutiny je 4,4/100 000 obyvatel, mortalita 2,2/100 000 obyvatel (12). Více jsou postiženi muži než ženy. HPV infekce se podílí na karcinomech orofaryngu ve 20 %, na karcinomech orální dutiny ve 2 %. Z ostatních etiologických faktorů se uplatňuje nikotinismus s alkoholem, kouření marihuany a žvýkání tabáku, z dalších virových infekcí jde o virus herpes simplex a EB virus. Spinocelulární karcinomy tvoří 90 % všech těchto malignit, dále se vyskytují adenokarcinomy, sarkomy, lymfomy, melanomy, mukoepidermoidní karcinomy atd. Klinicky se nádory projevují od mírné bolestivosti krku, zápachu z dutiny ústní, krvácení, až po zduření krku s polykacími obtížemi. V terapii je hlavní chirurgická léčba či radioterapie. V pozdních stadiích pak chemoterapie (15). Prognóza 5letého přežití je v I. stadiu 75–90 %, ve II. stadiu 40–70 %, ve III. stadiu 20–50 %, ve IV. stadiu 10–30 % (3, 9, 16).

Karcinom anu

V České republice je incidence u žen 1,5/100 000, u mužů 0,8/100 000, mortalita u žen 0,6/100 000 a u mužů 0,5/100 000. Zajímavé je, že incidence žen je cca o polovinu vyšší (12). Histopatologicky se jedná zejména o spinoce-

lulární karcinomy, méně často pak o adenokarcinomy, kolagenní tumory, velmi vzácně sarkomy či melanomy atd. (17). HPV infekce se podílí v 85–90 % na etiopatogenezi těchto nádorů (9). Za spolupůsobící faktory vzniku karcinomu je považována chronická iritace anu se vznikem drobných trhlinek a imunosupresivní stavy. Klinicky se karcinomy projevují v první řadě krvácením z anu, zejména při toaletě, bolestivostí při defekaci či sklonem k zácpě. Často jsou tyto příznaky pacienty podceňovány za užívání laxativ a přikládání obtíží vzniku hemoroidů. V pozdních stádiích se karcinomy šíří do pánve, kdy dochází buď k inkontinenci stolice, či naopak k obstrukci střeva s následnou nutností založení stomie. Další symptomatologie pozdních stadií souvisí s postižením orgánů pánve či vzdálených metastáz. V terapeutickém algoritmu je v popředí chirurgická léčba různé radikality dle stadia postižení, s event. adjuvantní chemoradioterapií. Samostatná primární radioterapie dostahuje 5leté přežití u 50–90 % pacientů. Samotná chemoterapie dosahuje cca kolem 50 % léčebných odpovědí. U inoperabilních nádorů se dává přednost kombinované chemoradioterapii. Prognóza 5letého přežití ve stadiu I a II se pohybuje kolem 80 %, u stadia III a IV pod 50 % (3, 9, 17).

Diskuze

V současné době jsou na mezinárodním trhu k dispozici dvě profylaktické vakcíny, které chrání proti high risk HPV typům 16 a 18 s prokázanou účinností v prevenci proti prekancerózám a karcinomu děložního hrdla, u quadrivalentní vakcíny pak ještě v prevenci před prekancerózami vulvy a vaginy a prevenci sexuálně přenosných genitálních bradavic. U obou vakcín je prokázána i zkřížená protekce proti některým dalším onkogenním HPV typům ze skupiny high risk (3). Diskutabilní zůstává, zda jsou aplikované vakcíny

účinné v ochraně proti HPV v jiných lokalizacích, než v genitální oblasti. Zatím nejsou k dispozici kompletní data účinnosti vakcín z mezinárodně probíhajících studií. Otázkou je, zda by v případě uspokojivých výsledků nebylo na zvážení přeočkování celé populace, bereme-li v potaz výše uvedená procenta podílu HPV na jednotlivých karcinomech. Nepublikovaná data prezentovaná na EUROGIN 2010 naznačují, že očkování mladých mužů může vést ke snižování výskytu análních karcinomů.

Závěr

Prokázání souvislosti lidského papillomaviru s prekancerózami a karcinomy děložního hrdla přineslo velký posun v diagnostice a náhledu na problematiku „HPV karcinomů“. Nesmírný dík patří německému vědci – panu prof. Dr. Harald zu Hausenovi, jemuž za tento objev byla udělena v roce 2008 Nobelova cena za medicínu. Nicméně, i když máme možnost vakcinace proti HPV i v České republice, v popředí stále stojí nepodceňování všech primárních klinických symptomů a včasné návštěvy u lékaře. U rizikových pacientů je důležité absolvování pravidelných dostupných screeningových vyšetření. Záchyt onkologických malignit v časných stádiích výrazně ovlivní nejen léčbu, průběh, ale i prognózu pacientů.

Literatura

1. Tachezy R. Epidemiologie genitální papillomavirové infekce ve světě a ČR, Moderní gynekologie a porodnictví: HPV a karcinom děložního čípku, 15/2006; 4(suppl.): 589–594.
2. Sláma J. Prekancerózy v gynekologii, Moderní gynekologie a porodnictví: Onkologie, 16/2007; 3: 462–487.
3. Barr E, Sings HL. Prophylactic HPV vaccines: New interventions for cancer control, Vaccine, 2008; 26: 1–14.
4. Hercogová J. Dermatologický pohled na infekce HPV (condylomata accuminata), Farmakoterapie review: HPV infekce, její zdravotní důsledky, prevence, Farmakon Press 2007: 15–18.
5. Kolombo I, Pors J, Porsova M, a kol. Infekce lidským papillomavirem (human papillomavirus – HPV), New EU Magazine of Medicine 2/2008: 51–59.

6. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, et al. External genital Warts: diagnosis, treatment and prevention, Clin. infect. Dis. 2002; 35(Suppl. 2): 210–224.
7. Jansen KU, Shaw AR. Human papillomavirus vaccines and prevention of cervical cancer, Annu. rev. Med. 2004; 55: 319–331.
8. Fait T, a kol. Očkování proti lidským papilomavirům, Maxisdorf 2008.
9. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, et al. Epidemiology of Human papillomavirus Infection in Men, cancers other than Cervical and Benign Conditions, Vaccine, 26(Suppl. 10): K17–K28.
10. Cibula D, Petruželka L, a kol. Onkogynekologie, 1. vyd. Praha, Grada Publishing 2009: 343–451.
11. Stern PL, Kitchener HR. Vaccines for the Prevention of cervical Cancer, Oxford Oncology Library, Oxford University Press, 2008.
12. ÚZIS ČR, SVOD analýza, www.svod.cz, verze 7.0 [2007], ISSN 1802–8861.
13. Parkin DM, Bray F, Chapter 2: the burden of HPV related cancers, Vaccine 2006(Suppl. 3): 11–25.
14. Pacík D, Čermák A. Maligní nádory penisu, v: Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J, a kol. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob, 2. vyd. Praha, Grada Publishing 2004: 209–211.
15. Lefebvre JL. HPV and head and neck diseases, Central Europ. Journal of Public Health, 2008; 16(Suppl.): S14–S15.
16. Smilek P, Kostřica R, Mechl Z, Spurný V. Maligní nádory hlavy a krku, v: Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J, a kol. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob, 2. vyd. Praha, Grada Publishing 2004: 27–39.
17. Šlampa P, Tomášek J, Korbička J, Šeneklová Z. Karcinom análního kanálu, v: Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J, a kol. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob, 2. vyd. Praha, Grada Publishing 2004: 137–141.
18. Rotmensch J, Yamada SD. Neoplasms of the Vulva and Vagina. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast JrR, Gansler TSHJFea, edit. Holland-Frei Cancer Medicine, 6th edit. Hamilton, Ontario: B. C. Decker, Inc 2003.
19. Zacharisen MC, Conley SF. Recurrent respiratory papillomatosis in children: Masquerader of common respiratory disease, Pediatrics 2006; 118(5): 1925–1931.

MUDr. Lucie Mouková
Oddělení gynekologické onkologie,
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
moukova@mou.cz

