

Human papillomavirus v urologii

MUDr. Ivan Kolombo, FEBU¹, MUDr. Jaroslav Porš², MUDr. Martina Poršová³, MUDr. Richard Pabišta³, MUDr. Přemysl Grubský³, MUDr. Jiří Poněšický¹, MUDr. Slavomír Blažej¹, MUDr. Jan Tobiaš¹, MUDr. Josef Kašík¹, MUDr. Robert Šverma³, MUDr. Eva Jůzová³, MUDr. Jan Hain², MUDr. Leoš Gronka², MUDr. Milan Bartůněk¹

¹Centrum robotické chirurgie a urologie Nemocnice Na Homolce, Praha

²Urologická poradna, Nemocnice Turnov

³Urologické oddělení, Nemocnice Mladá Boleslav

Infekce lidským papilomavirem (human papillomavirus – HPV) patří mezi nejčastější sexuálně přenosné infekce (STD). HPV je zodpovědný za vznik řady epitelálních lézí, především v anogenitální oblasti, nejznámější jsou condylomata accuminata. Některé typy HPV mohou způsobit vznik dysplastických slizničních změn a následných malignit urogenitálního traktu (karcinom děložního čípku, anální karcinom, karcinom penisu a vulvy). Diagnostika viditelných lézí je snadná již podle vzhledu, subklinické léze si můžeme ozřejmit pomocí testu s kyselinou octovou. Nejspolehlivější diagnostickou metodou je metoda PCR. U pacientů léčíme pouze viditelné léze, subklinické stavy neléčíme a ani se nesnažíme o eradikaci virů ze tkání. Na makroskopické léze můžeme aplikovat léky s cytotoxickým nebo antivirovým účinkem, nebo je lze odstranit pomocí laseru, kryoterapie a/nebo chirurgicky excidovat či snést ostrou lžičkou. Prevencí proti infekci HPV je očkování.

Klíčová slova: lidský papilomavirus, HPV, condylomata accuminata, karcinom penisu, karcinom děložního čípku, PCR, podofylin, kyselina trichloroctová, 5-fluorouracil, Aldara, interferony, kryoterapie, laserová terapie, chirurgická excize, circumcize, očkování, Cervarix, Silgard.

Human papillomavirus in urology

Human papillomavirus (HPV) is one of the most common cause of sexually transmitted diseases (STD). Genital warts (condylomata accuminata, venereal warts) are the most easily recognized sign of genital HPV infection. Many people, however, have a genital HPV infection without genital warts. Infection with certain types of HPV can cause the development of dysplastic epithelial lesions and urogenital malignities (cervical cancer, vulvar cancer, penile cancer, anal cancer). It is possible to diagnose genital warts just by seeing them. Subclinical lesions (invisible warts) can be identified by applying vinegar (acetic acid). The best diagnostic method is a PCR method. We only treat macroscopical lesions. There is no point treating subclinical lesions or trying to eradicate infection from the body. Depending on such factors as the size and location of the genital warts, we can offer one of several ways to treat them (local application of pharms with cytotoxic or antiviral activity) or we can remove genital warts by cryosurgery (freezing), laser treatment or surgical excision or ablation. Prevention against HPV infection is vaccination.

Key words: human papillomavirus, HPV, condylomata accuminata, cervical cancer, penile cancer, PCR, podophyllin, trichloroacetic acid, 5-fluorouracil cream, Aldara, interferons, cryotherapy, laser treatment, surgical excision, vaccination, Cervarix, Silgard.

Urolog. pro Praxi, 2009; 10(6): 320–327

Úvod

HPV řadíme mezi pohlavně přenosné infekce (sexually transmitted diseases – STD), což je skupina nemocí, které se buď přenášejí výhradně pohlavním stykem nebo je pohlavní styk či jiné sexuální praktiky jednou z možných cest jejich přenosu. HPV infekce patří dle současných údajů a trendů (graf 1) mezi nejrozšířenější pohlavně přenosné choroby (28). Prevalence výskytu HPV u mladých mužů byla zjištěna až ve 48 % (48). Některé studie odhadují, že většina sexuálně aktivní dospělé populace (odhaduje se dokonce, že se jedná až o 75–80 %) (10) je v průběhu života vystavena jednomu nebo více typům HPV virů (avšak infekce může proběhnout subklinicky). Mezi další časté STD řadíme chlamydiové a mykoplazmatické infekce, kapavku, syfilis, ulcus

molle, granuloma inguinale, infekce způsobené viry (herpes simplex virus (33), molluscum contagiosum, hepatitidy), infekce způsobené prvoky a členovci (trichomoniasis, gardnerella vaginalis, scabies, pediculosis pubis) a AIDS (25, 26, 45).

Lidský papilomavirus (obrázek 1) patří mezi **DNA viry** (3). Jedná se o běžný virus, který postihuje muže i ženy. Existuje více než 100 typů HPV, které mohou působit na různé oblasti těla. Asi 30 typů HPV postihuje oblast genitálií a jsou známé jako **lidské genitální papilomaviry**. Orientačně je dělíme na neonkogenní (LR – low risk) a onkogenní (HR – high risk) typy. Podle odhadů WHO bylo v roce 2001 celosvětově infikováno genitálními typy HPV přibližně 630 milionů lidí (9–13 %) a v roce 2005 se již jednalo o 660 milionů lidí (57).

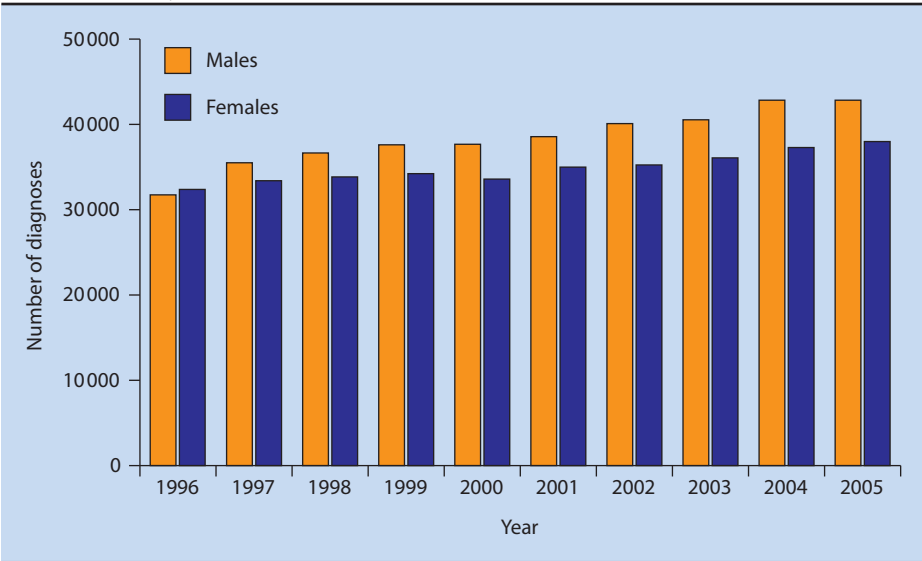
Infekce HPV

a její onkogenní potenciál

Souvislosti mezi infekcí a rozvojem maligních nádorových onemocnění je věnována velká pozornost a v posledních letech přibývá poznatků z jejich patofyziologie. Nové poznatky v tomto směru se týkají také nejčastějšího maligního urologického nádoru – karcinomu prostaty (54), jak ukazuje obrázek 2. Chronicky probíhající infekcí a zánětům je proto vhodné věnovat zvýšenou pozornost a nemocné sledovat (29, 45).

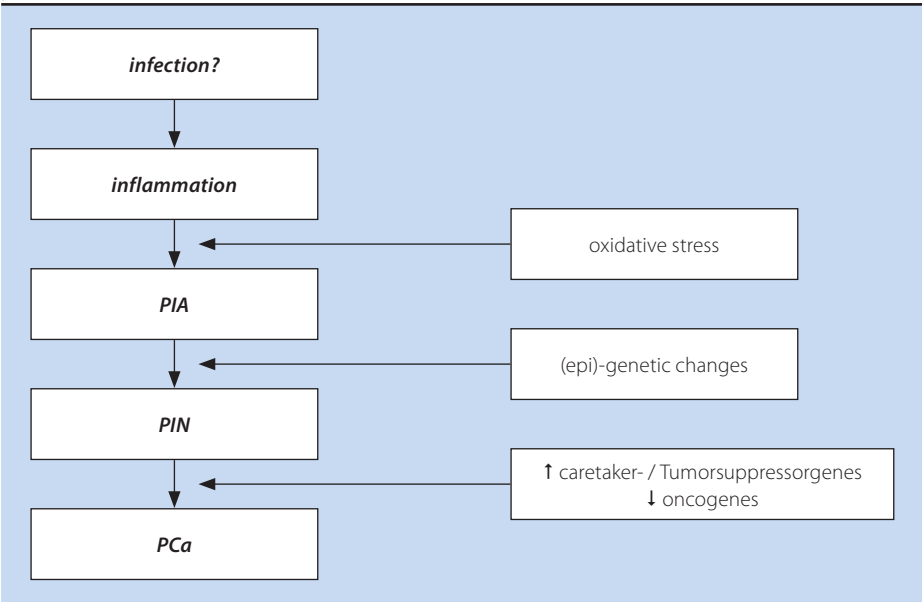
Papilomaviry dělíme na **onkogenní a neonkogenní**. Neonkogenní (LR) typy 6 a 11 způsobují nejčastěji condylomata accuminata – špičaté kondylomy. Typy 16, 18, 31, 33 a 35 mají silný vztah k **cervikální dysplazii a rakovině děložního čípku** (9, 38, 50), k análnímu

Graf 1. Znázorňuje trvalý nárůst výskytu HPV afekcí (condylomata accuminata) u obou pohlaví ve Velké Británii v průběhu 10letého sledování mezi r. 1996–2005



HPV 6, 11	způsobují condylomata accuminata
HPV 16, 18, 31, 33, 35	mají vztah k cervikální dysplazii a rakovině děložního čípku, k análnímu karcinomu a také ke karcinomu penisu a vulvy

Obrázek 2. Přibývá poznatků o dalším možném vlivu chronického zánětu prostaty a následně pak zvyšujícímu se riziku oxidativního stresu – proliferative inflammatory athrophy (PIA) – prostatická intraepiteliální neoplazie (PIN) a následně vyššímu riziku vzniku karcinomu prostaty – upraveno podle (54)



karcinomu a také ke karcinomu penisu a vulvy (tabulka 1).

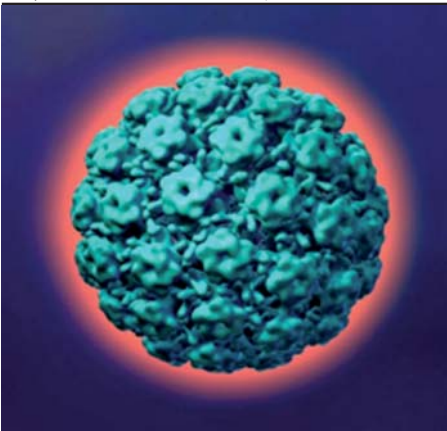
Dělení na onkogenní a neonkogenní typy není zcela jednoznačné – k malignitám urogenitálního a respiračního traktu mohou mít někdy vztah i typy HPV 6 a 11.

HPV-16 byl prokázán v 60–80 % případů Bowenovy dermatózy genitálu (23). Je prokázán vztah určitých typů HPV k dlaždicobuněčnému karcinomu penisu a uretry, ke karcinomu vulvy, orofaryngu či anu. Infekce některými typy HPV (neonkogenní typy, LR) může vést ke vzniku epi-

teliálních změn v anogenitální oblasti. Ty se nazývají **condylomata accuminata (špičaté kondylomy – genitální bradavice)**. Kondylomata popsal poprvé na začátku prvního století lékař Celsus (3), na to, že je vyvolává lidský papilomavirus, se však přišlo až v roce 1949.

Jiné typy HPV (onkogenní typy HR – HPV) vyvolávají **abnormální změny buněk sliznice děložního hrdla**, které mohou spontánně zmizet, když se organizmus viru zbaví. Zjistíme je cytologickým vyšetřením odebraného stěru. Pokud u některých žen infekce HPV přetrvává, mohou

Obrázek 1. Lidský papillomavirus (HPV) zachycený v elektronové mikroskopii



změny v buňkách děložního čípku časem vést ke vzniku karcinomu děložního čípku, nejsou-li při screeningovém vyšetření včas odhaleny a odstraněny. Karcinom děložního čípku je v celosvětovém měřítku druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění u žen. Současné vakcíny proti HPV, které mají dobrý bezpečnostní profil, slouží k prevenci tohoto onemocnění (37).

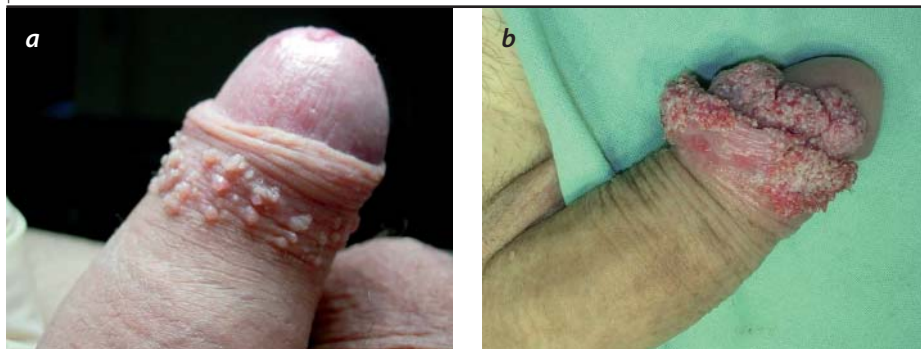
Jako jsou onkogenní typy HR – HPV u žen sdruženy s karcinomem děložního čípku, je obdobná situace u řady dalších malignit (graf 2). Asociace s onkogenními typy HR – HPV byla zjištěna například u karcinomu penisu (17, 31) a karcinomů oblasti vulvovaginální (18), oblasti análního kanálu (14) a oblasti orofaryngeální (15). Karcinom penisu patří v některých rozvojových zemích Asie a Jižní Ameriky k nejčastějším maligním onemocněním u mužů (11) s incidencí až 19 na 100 000 mužů. V Evropě je incidence tohoto onemocnění 0,1–0,9 na 100 000 mužů. Recentně byla hlášena vyšší roční incidence karcinomu penisu ze Švédska (2,2 na 100 000 mužů) (42). V 95 % případů se jedná o spinocelulární karcinom (SCC). Melanomy, bazaliomy, sarkomy a sekundární tumory jsou vzácné. Výskyt spinocelulárního karcinomu penisu má souvislost s fimózou (obřízka v raném věku představuje spolehlivější ochranu než její provedení v pozdějším věku) a HPV infekcí (v 50 % případů serotypy 16 a 18). V civilizovaných zemích Evropy panuje představa, že karcinom penisu postihuje pouze muže v pokročilém věku, což nemusí zcela odpovídat skutečnosti. V některých centrech byla čtvrtina pacientů mladší 50 let, což narušuje zažitou představu, že jde o onemocnění starší populace (19). Ze současných údajů o mortalitě na karcinom penisu je zřejmé, že bez léčby nemocný na toto onemocnění zemře obvykle do 2 let po stanovení diagnózy v důsledku progredujícího lokoregionálního onemocnění či při rozvoji vzdálených metastáz (40). U nemocných s negativními uzlinami se 5leté přežití (CSS – cancer-specific

survival) udává u tohoto onemocnění mezi 75–93 %. Při pozitivních uzlinách, pokud je provedena radikální lymfadenektomie, je 5leté CCS 50 % a pokud byla použita radioterapie je pak 25 % (22). HPV infekce představuje významný rizikový faktor tohoto onemocnění (17, 31). Asi 30 % karcinomů penisu je spojeno s výskytem onkogenního HPV, jehož DNA je identifikována přímo v tumoru. V nedávné době započatý program HPV vakcinace jako prevence karcinomu čípku může mít v budoucnosti podstatný dopad na incidenci karcinomu penisu (30). Obráceně je spatřován význam vakcinace ve snížení rizika přenosu HPV z mužů na ženy a tím snížení rizika karcinomu děložního čípku (7, 8).

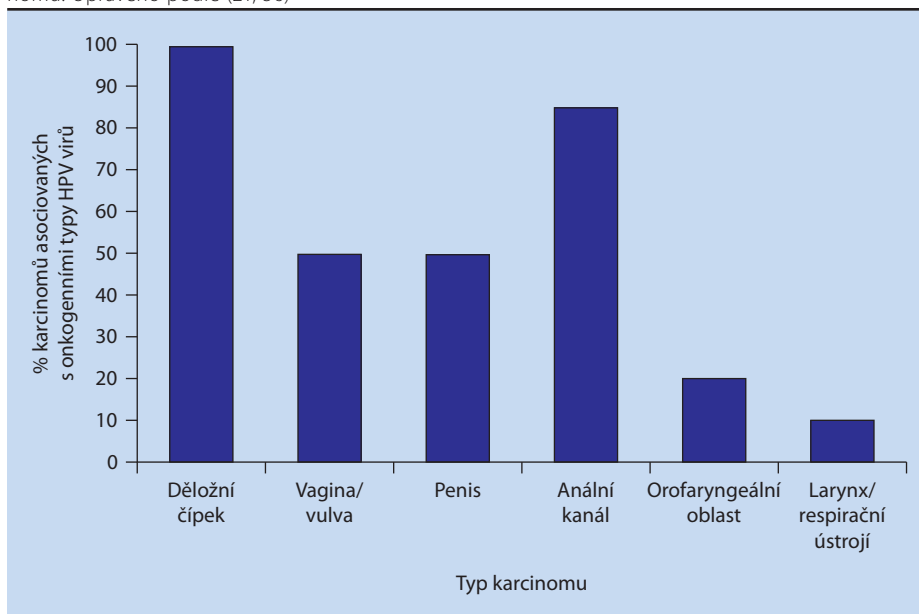
K přenosu HPV infekce dochází **pohlavním stykem** (vaginální, orální, anální styk) nebo při těsném kontaktu („skin-to-skin“) s infikovaným partnerem. Přenos viru pohlavním stykem byl popsán až v roce 1954 Berrettem a jeho spolupracovníky (4). Infekce lidským papillomavirem začíná drobným traumatem sliznice, které dovoluje virové částici proniknout do hloubky epitelu a infikovat bazální buňky. Přenos bez pohlavního styku je sice také možný, ale velmi vzácný. HPV je vysoce nakažlivý, stačí se tedy setkat s tímto virem jen jednou. Většina lidí se infikuje brzy po zahájení sexuálního života. Dvě třetiny lidí, kteří mají pohlavní styk s infikovaným partnerem, se podle údajů WHO nakazí HPV během tří měsíců.

Naštěstí většina případů infekce HPV probíhá **asymptomaticky** a organismus se do 24 měsíců pomocí své přirozené obranyschopnosti viru zbaví.

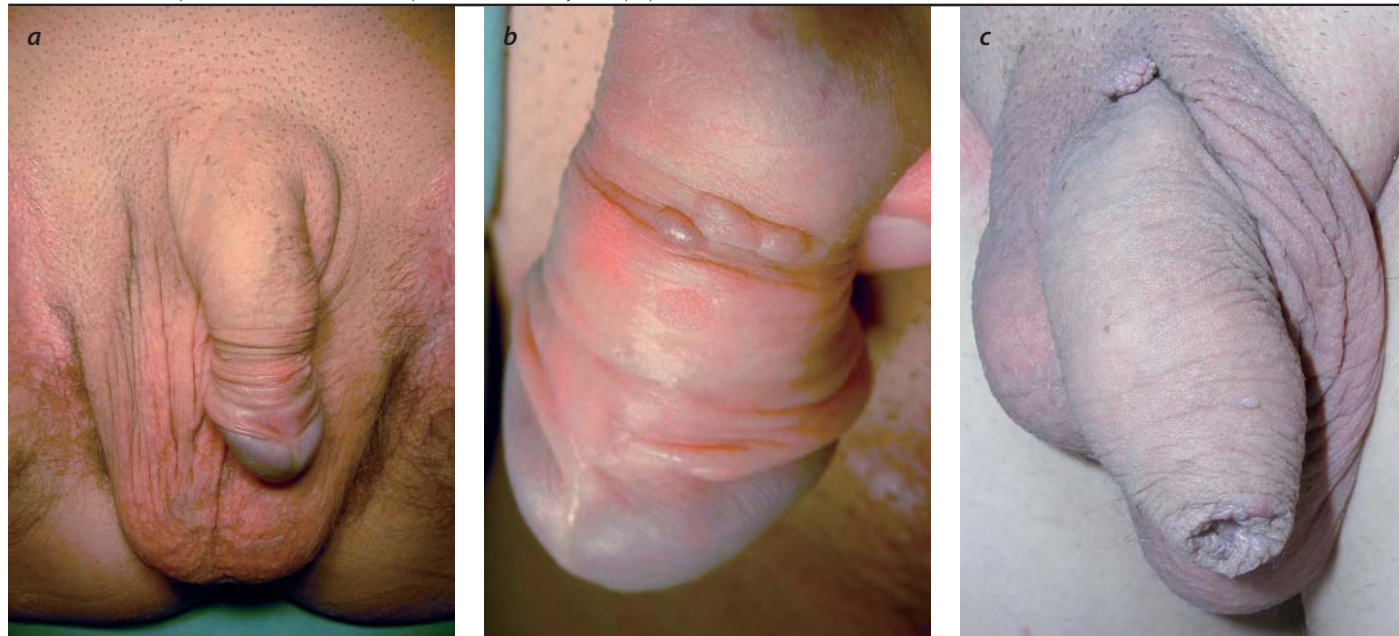
Obrázek 3a, b. Makroskopický vzhled špičatých kondylomů – exofytické léze na kůži preputia a glandu. Při jejich výskytu bychom neměli zapomínat na možnost, současné infekce bakteriálními původci STD



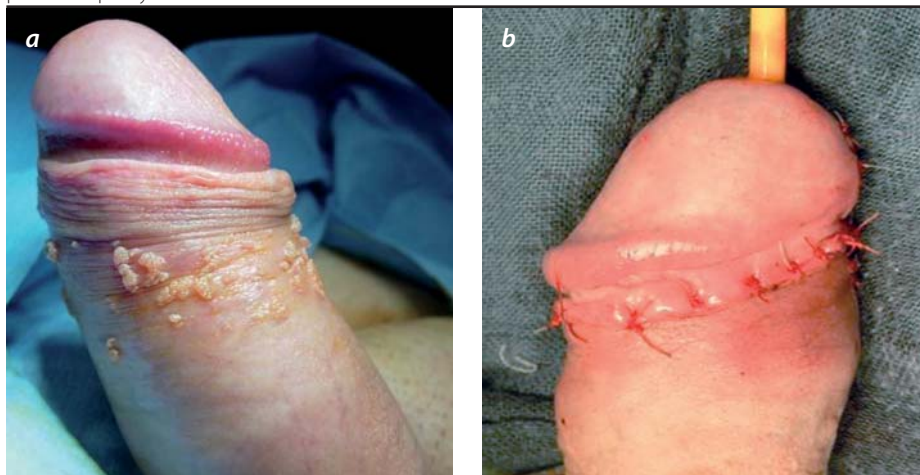
Graf 2. Onkogenní potenciál high-risk HPV a % asociace HPV infekce u jednotlivých typů karcinomů. Upraveno podle (21, 56)



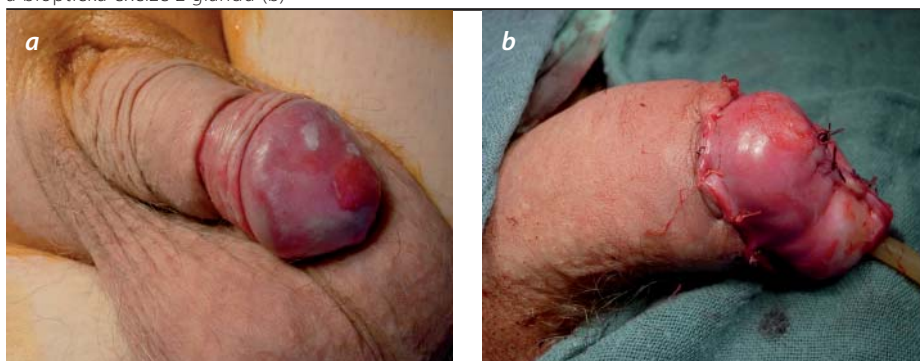
Obrázek 4a, b, c. Nález zcela drobných HPV afekcí v oblasti penisu, který může být přehlédnut při zběžném pohledu (a). Vlastní afekce (b) u stejného nemocného při detailním pohledu jsou již zřetelně patrné. Obdobně by mohly být přehlédnuty drobné HPV afekce v oblasti předkožky, pokud by se lékař soustředil pouze na nález u kořene penisu u následujícího případu (c)



Obrázek 5a, b. K chirurgickým alternativám léčby kondylomaty postiženého praepucia patří circumcize a v případě, že je nutné ošetření kondylomat také v oblasti zevního ústí uretry bývá někdy potřebné po výkonu také zavedení katétru



Obrázek 6a, b. Terén chronické balanopostitidy (a) s drobnými HPV afekcemi v oblasti praepucia a suspektní tumorózní lézí v oblasti glans penis. V rámci primárního ošetření provedena circumcize a biopstická excize z glandu (b)



Může dojít i k **infikování novorozence** při jeho průchodu porodním kanálem. Ačkoliv je to málo častá situace, mohou se u dítěte vytvořit kondylomata v hrdle (tzv. respirační papillomatóza). Jedná se o život ohrožující situaci, která vyžaduje časté laserové odstraňování lézí, aby se zabránilo obstrukci dýchacích cest. Vzácně mohou kondylomata u ženy v průběhu gravidity zbytnět a podle lokalizace mohou buď zne-

snadňovat močení nebo i představovat porodní překážku, jestliže postihují stěnu pochvy.

Inkubační doba pro vznik kondylomat je od 3 týdnů do 8 měsíců (32).

Diagnostika

Condylomata accuminata nejčastěji postihují kůži či sliznici zevního genitálu, perinea a anogenitální oblasti. U žen se mohou vyskytovat

v oblasti vulvy a cervixu, uvnitř pochvy a v jejím okolí. U mužů postihují kondylomata penis a skrotum. U obou pohlaví je pak najdeme také v okolí konečníku. Diagnózu kondylomat stanovíme obvykle snadno (obrázky 3a, b), a to již na základě makroskopického vzhledu a lokalizace ložisek. V místech se zvýšenou vlhkostí, jako je uretra či kůže prepucia se nejčastěji vyskytují **exofytické léze**, v místech sušších, jako je kůže penisu, najdeme častěji **plošné papulární léze** (35), které při pouze zběžné prohlídce mohou být snadno přehlédnuty (obrázky 4a, b, c).

V močové trubici se kondylomata vyskytují vzácněji, obvykle je najdeme v prvních 3 cm od zevního ústí uretry. Mohou způsobit změny proudu moči, dysurie nebo krvácení z uretry. Pokud najdeme kondylomata při zavádění cystoskopu, měli bychom od výkonu ustoupit, neboť hrozí iatrogenní zanesení HPV infekce do močového měchýře (35).

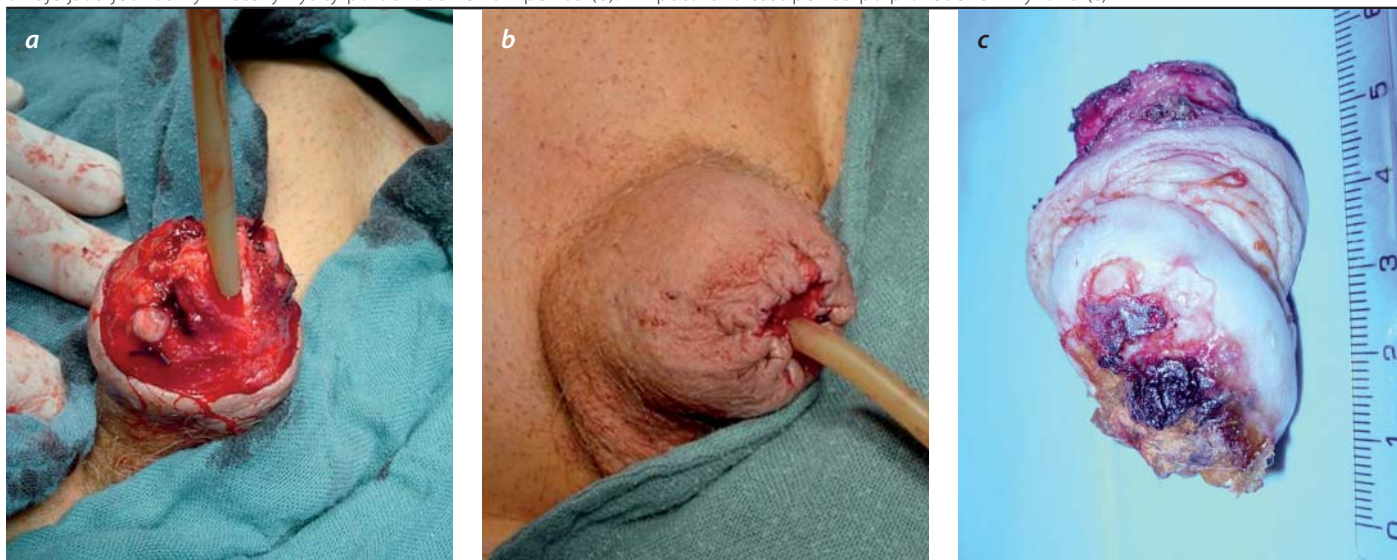
Subklinické slizniční léze nelze pozorovat pouhým okem a k jejich diagnostice je třeba použít speciální diagnostické testy, jako je např. **test s 3–5% kyselinou octovou**. Kyselinu aplikujeme na 10–15 minut na oblast genitálu, postižené oblasti se zvýrazní jako bělavé okrsky. Tento test je však nespecifický a výsledky mohou být často jak falešně negativní, tak i falešně pozitivní. Vlastním potvrzením diagnózy je průkaz **typických histologických a cytologických změn** při vyšetření vzorku tkáně získané při biopsii ze suspektního ložiska (35). Nejspolehlivějším způsobem, jak detekovat HPV infekci ve tkáni, jsou **molekulárně-biologické metody**, především metoda PCR (35).

Ženy s kondylomaty by měly být vyšetřeny gynekologem, aby byla vyloučena HPV infekce cervixu. Provádí se cytologické vyšetření (Pap-test), při kterém se odebírá sěr z děložní-

Obrázek 7a, b, c. Parciální amputace penisu pro infiltruující karcinom stadia T₄. První fáze výkonu probíhá zcela bezkrevně při naloženém turniketu



Obrázek 8a, b, c. Po dokončení sutury kavernózních těles (a) je uvolněn turniket a kontrolována hemostáza. Výkon pokračuje plastikou uretry, jejíž okraje jsou jednotlivými stehy vyšity po obvodu ke kůži penisu (b). Amputovaná část penisu po provedeném výkonu (c)



ho čípku, buňky se nanesou na sklíčko a obarví se barvením dle Papanicolaou a následně se mikroskopicky hledají abnormální buňky (cervikální dysplazie). U těchto buněk by časem mohlo dojít k nádorovému zvrhnutí. Onkologická cytologie slouží jako základní nástroj k diagnostice prekancerózních změn děložního hrdla i vlastního karcinomu. Určitá očekávání v upřesnění povahy a progresivního potenciálu léze přináší možnost testování na přítomnost rizikových typů lidských papilomavirů. Složitost využití HPV testu dokládá vysoká prevalence této infekce u mladých, sexuálně aktivních žen (až 40 % ve 20–25 letech), která klesá po 35 letech věku na pouhých 3–5 %, což poukazuje na možnost, že se organizmus často zbaví infekce pomocí své přirozené obranyschopnosti. V 55 letech pak lze zaznamenat druhý vzestup jejich prevalence. HPV testace se pod 25 let věku tedy nedoporučuje provádět. V současnosti pokračuje výzkum hodnotící také serologické parametry imunitní odpovědi na aplikaci vakcín proti HPV (47), což by mohlo přispět k posouzení její efektivity.

Velmi aktivní přístup se týká především nemocných, u kterých jsou již patrné suspekt-ní tumorózní afekce (obrázky 6–11). Součástí základního diagnosticko – terapeutického postupu je také biopsie a v závislosti na charakteru nálezu je indikován odpovídající rozsah, radikalita a agresivita léčby, která je stanovena na základě řady faktorů, které vypovídají o prognóze onemocnění (velikost primárního nádoru, jeho histologická diferenciacie, postižení uzlin či případná diseminace). Léčba je volena a stanovena také na základě případné předchozí léčby, věku nemocného či případné polymorbiditě a také na základě preferencí nemocného. Dle charakteru primární léze se jedná o následující situace a postupy:

- intraepiteliální neoplazie – doporučují se postupy zachovávající penis: laser, kryoterapie, fotodynamická terapie, 5% imiquimod, lokální excize, Mohsova operace či brachyterapie (technikou muláže)
- T_1G_{1-2} : rovněž se doporučují konzervativní postupy – laser, lokální excize a rekonstrukce, glansektomie, radioterapie či brachyterapie.

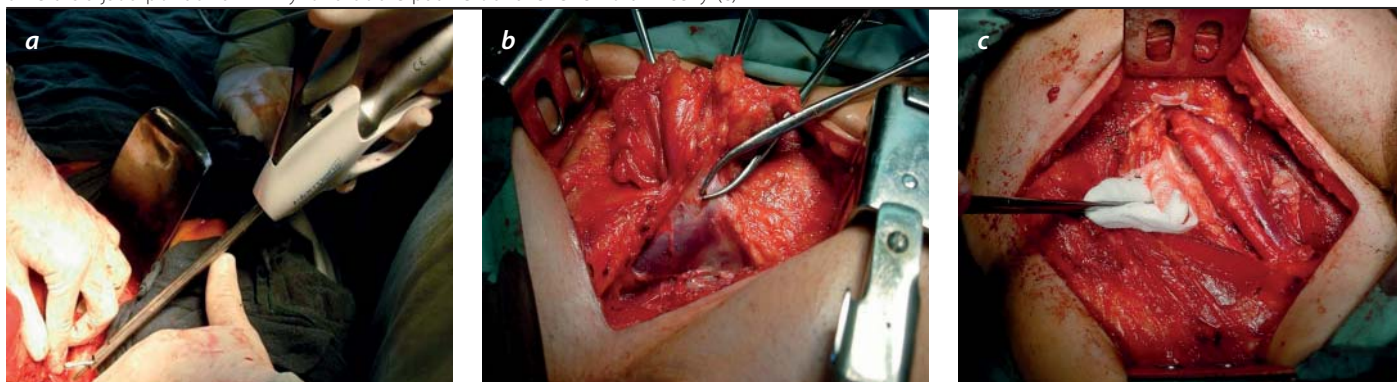
Intersticiální brachyterapie zajišťuje až 85% lokální vyléčení u tumorů do průměru 4 cm bez postižení kavernózních těles. Lokální recidiva (v 15–25 %), nemusí mít negativní vliv na přežití. U pacientů, které není možno pečlivě sledovat, je vhodnější parciální amputace, což se týká také nemocných s rizikovými nálezy $T_1G_3T_2$ částečná nebo úplná amputace penisu. Dříve se udávala nutnost 2 cm chirurgického okraje. Dnes se považuje za bezpečnou vzdálenost pro dobře diferencované tumory 1 cm, u stadia G_3 pak 1,5 cm.

Terapie

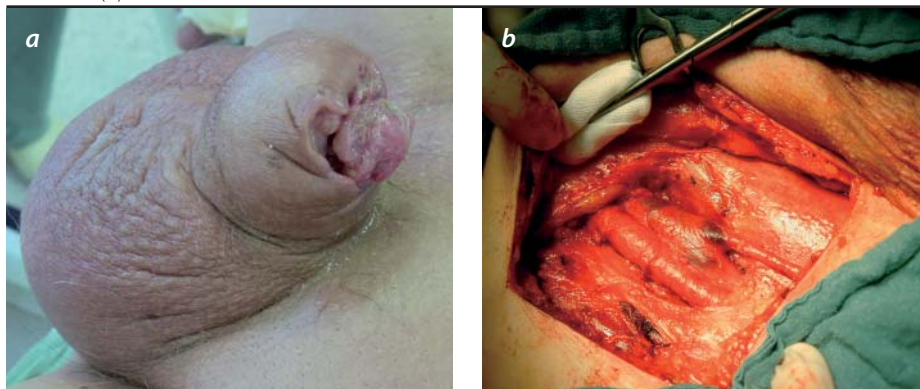
V současné době je problematika pohlavně přenosných infekcí stále aktuálnější. Zvýšený výskyt souvisí se zvýšenou sexuální aktivitou adolescentů, velké promiskuitě, rizikovým a komerčně prováděným sexem a je samozřejmě spojen i s hrozbou infekce HIV. Časná a správná diagnostika a léčba umožní minimalizovat možné komplikace zdravotní, sociální či epidemiologické (58). Léčebných metod existuje

Obrázek 9a, b, c. Peroperační obrázek z průběhu radikální inguinální lymfadenektomie, kdy je možné s výhodou použít harmonický skalpel (a).

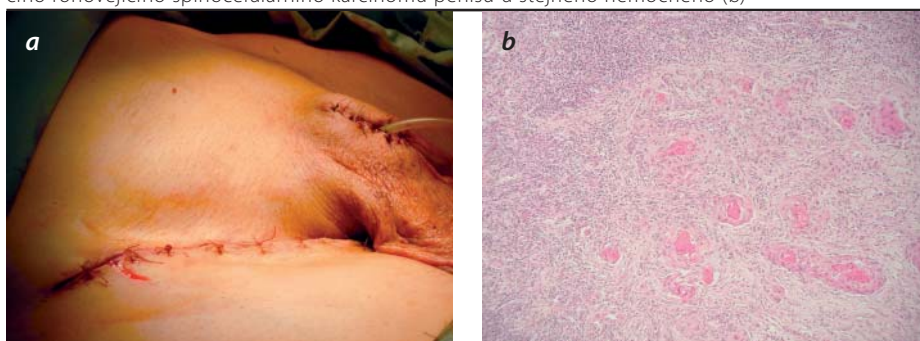
V odstraňovaném balení uzlin je zavazat kmen velké safény a tato je při vstupu do femorální žíly ligována a resekována (b). Dokončení výkonu – ve spodině třísla jsou po radikálním výkonu dobře patrné obnažené femorální cévy (c)



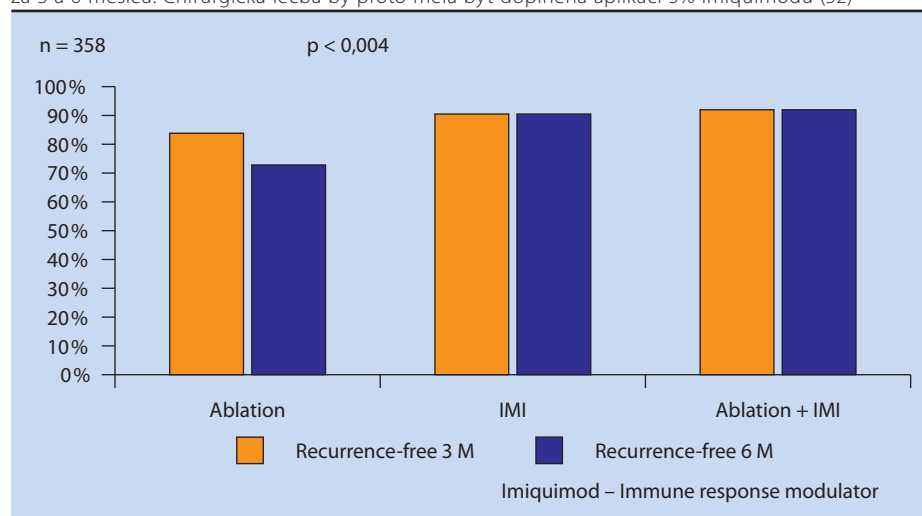
Obrázek 10a, b. Infiltrující místy nekrotický karcinom penisu (a) s pozitivními inguinálními uzlinami. Peroperační nále z průběhu operační léčby, kdy je dokončována spádová inguinální lymfadenektomie (b)



Obrázek 11a, b. Dokončený výkon – oboustranná inguinální lymfadenektomie a amputace penisu (a). Mikroobrázek z histopatologického vyšetření – lymfatická uzlina s metastázou infiltrujícího rohovějšího spinocelulárního karcinomu penisu u stejného nemocného (b)



Graf 3. Aplikace krému Aldara® po chirurgické ablaci vede ke snížení rizika recidiv při hodnocení za 3 a 6 měsíců. Chirurgická léčba by proto měla být doplněna aplikací 5% imiquimodu (52)



celá řada. Léčba HPV je zaměřena na odstranění makroskopicky patrných lézí. **Nemá smysl léčit subklinické slizniční léze nebo se pokoušet eradikovat HPV infekci ze tkáně** (6).

V řadě studií bylo prokázáno, že ve 20–30 % kondylomata spontánně ustupují. Nelze však předem určit, které léze porostou a které zaniknou. V terapeutické oblasti se otevírá široké pole možností imunomodulační léčby – kromě již uplatňujícího se imiquimodu je to dále užítí nových virostatik, interferonů, cytokinů (IL-12), retinoidů a stimulatorů celulární (NK) imunity. Bude

snaha využít i možností genetického ovlivnění imunitní odpovědi, rozdílné u jednotlivých HLA haplotypů.

Vlastní léčbu můžeme rozdělit na léčbu lokálně aplikovanou samotným pacientem a na způsoby léčby, které provádí lékař. Nejčastěji bývala k lokální medikamentózní terapii používána tzv. **chemická léčba** – 10–25% roztok podophyllinu – tento koncentrovaný cytotoxický preparát se používá pouze za dohledu zdravotnického personálu a opakovanými cílenými aplikacemi s dodržáním přesného postupu ošetřování. V po-

slední době byl také velmi oblíbený méně toxický přípravek – Wartec® krém – neboli 0,15% podophyllotoxin, který je určený k domácímu ošetřování. Mezi nové možnosti medikamentózní lokální ambulantní terapie patří **imunomodulační léčba** – Aldara® krém – neboli 5% imiquimod, který stimuluje buněčnou imunitu, zvyšuje tvorbu interleukinů, řady cytokinů a makrofágů. Tím omezuje další množení virů a umožňuje likvidaci již napadených buněk. Efekt byl potvrzen také v léčbě herpetických afekcí v oblasti zevního genitálu (49). Ani u dětských pacientů, při použití tohoto preparátu v lokální léčbě pro mollusca contagiosa, nedochází k výraznému vzestupu jeho sérových koncentrací po jednorázovém i opakovaném použití (39). Dle provedené metaanalýzy se jako optimální a neefektivnější aplikační režim jeví použití 3x týdně (16). Obvykle se doporučuje nanesení krému na čistou a osušenou kůži postiženého zevního genitálu či perianálně před spaním. Ruce se před a po nanesení krému umyjí a krém se ponechá nanesený přes noc po dobu 6–10 hodin. Ošetřené místo je možné krýt pouze vzdušným oděvem případně volným obvazem. Ráno se krém opláche vodou, případně se šetrně použije mýdlo. Aplikace opakujeme do úplného vymizení všech afekcí, celková délka léčby by však neměla přesáhnout období 16 týdnů. Podle nedávné studie, hodnotící přínos aplikace 5% imiquimodu po chirurgické ablaci došlo ke snížení rizika recidiv při hodnocení za 3 a 6 měsíců (graf 3). Chirurgická léčba by proto měla být doplněna aplikací tohoto krému (52). Přehled o možnostech a způsobech lokální medikamentózní (tabulka 2) a intervenční léčby je uveden v tabulce 3.

Pokud se při gynekologickém vyšetření prokáže nález **cervikální dysplazie**, je možné lézi odstranit kryoterapií, excizí skalpelem nebo elektrokoagulací.

Dispenzarizace a recidiva HPV infekce

Po léčbě zveme pacienta na pravidelné kontroly **po 4–6 měsících až do doby, kdy je alespoň rok bez klinických známek onemocnění**. Při sexuálních aktivitách doporučujeme užívat prezervativ. Recidivy kondylomat jsou velmi časté, až v 25 % do 3 měsíců od léčby. Většina recidiv je způsobena reaktivací subklinické HPV infekce, ne reinfekcí od partnera. Léčbou sice odstraníme makroskopické léze, ale virus v těle dále přetrvává.

Prevence

Papillomavirová infekce se přenáší pohlavním stykem. Nejspolehlivější prevencí je **vyhnout se přímému kontaktu s virem**. Částečnou ochra-

Tabulka 2. Přehled lokálních způsobů medikamentózní léčby HPV. Lokální aplikace léků s cytotoxickým a antivirovým účinkem

Lék	Dávka a způsob aplikace	Délka terapie	Komplikace, omezení
Podofylin (účinná látka podophyllotoxin (51))	koncentrovaný 10–25% alkoholový roztok aplikujeme na postižené oblasti bez potřísnění okolní zdravé tkáně, po několika hodinách působení z povrchu smyjeme	aplikujeme 1x týdně po dobu šesti týdnů	teratogenní látka, kontraindikován v graviditě (46)
	0,15% podophyllotoxin Wartec® krém	Krém si natírá pacient 2x denně po 3 dny, pak následují 4 dny pauza. Lze opakovat 4x.	léčba by neměla trvat déle než 4–6 týdnů
Imiquimod (ALDARA®)	5% krém k místnímu použití	Aplikuje se 3x týdně před spaním Průměrná doba léčení do vymizení je u žen 8 týdnů a u mužů 12 týdnů.	léčba by neměla trvat déle než 16 týdnů
Alkoholový roztok trichloroctové kyseliny	50% alkoholový roztok, méně často 80–90% roztok (46)	3x týdně po dobu 4 týdnů	léčba by neměla trvat déle než 4–6 týdnů
Cytostatický krém 5-fluorouracilu (5-FU) Efudix®	- krém aplikujeme na postižené oblasti bez potřísnění okolní zdravé kůže, po třech hodinách působení je nutné krém smýt (35) - intrauretrální aplikace pomocí speciálního aplikátoru	1x denně tři dny v týdnu po dobu tří týdnů - po každé mikci po dobu 3–8 dnů	- při potřísnění zdravé kůže vznik exfoliativní dermatitidy - těžké dysurie, ulcerace uretry, striktura zevního meatu - kontraindikován v graviditě
Interferony	INF-α 2a a α 2b se aplikují přímo do ložisek	v dávce 200 000–1 milionu IU 2–3x týdně s celkovou délkou léčby od 3–8 týdnů (35)	- vysoká cena léčby - nežádoucí celkové účinky - nesnižuje riziko recidivy

Tabulka 3. Možnosti intervenčního odstranění kondylomat – postupy prováděné lékařem

Název metody	Způsob provedení	Poznámky
Laserová terapie	- CO₂-laser při méně rozsáhlém postižení - Nd-YAG laser při rozsáhlejší nález	omezená hloubka působení a z toho vyplývající malé riziko poranění hlubších struktur
	na plochy ošetřené laserem doporučujeme po výkonu aplikovat antibiotickou mast	hlubší působení a z toho vyplývající větší opatrnost, aby nedošlo k poranění hlouběji uložených struktur, může se využít i při cystoskopické léčbě uretrálních konylomat
Kryoterapie	- kryoterapie s tekutým dusíkem - aplikujeme dle rozsahu postižení ambulantně nebo v celkové anestezii (35)	během vlastního výkonu nebo i po něm mohou pacienti pociťovat lehkou bolestivost, může dojít k mírnému otoku měkkých tkání
Chirurgické odstranění Odstranění pomocí elektrokauteru	- excize kondylomat nebo jejich snesení ostrou lžičkou (často intrauretrální kondylomata) - při rozsáhlejší postižení provádíme v celkové anestezii	snadná dostupnost, často využívané metody v našich podmínkách

Chirurgická léčba by pro nižší riziko recidiv kondylomat měla být doplněna aplikací 5% imiquimod krému (52).

Tabulka 4. Dostupné očkovací látky

	Silgard (Gardasil®)	Cervarix™
Cílové onemocnění	- prekancerózní změny hrdla a zevního genitálu - karcinom děložního hrdla kondylomata	- prekancerózní změny hrdla a zevního genitálu - karcinom děložního hrdla
Intervaly očkování	0–2–6 měsíců – intramuskulární injekce (do ramene)	0–1–6 měsíců – intramuskulární injekce (do ramene)
Cílové HPV typy	HPV-6, 11, 16, 18	HPV-16, 18
Tvorba protilátek	100%	100%
Cílová věková skupina	9–26 let	10–25 let

Obě vakcíny se orientačně, díky rozdílným cenám lékáren pohybují v cenové relaci okolo 3 400 Kč. Celková cena 3 dávek tedy činí asi 10 200 Kč. Například vakcína CERVARIX INJ SUS 1 x 0.5 ML + J je dostupná v distribuci a v lékárnách (v lékárně za maximální cenu 3 503,05 Kč vč. DPH).

nu představuje **používání kondomu**. Protože však kondomy nezakrývají celou genitální oblast, nemohou infekci zcela zabránit.

Nejspolehlivější metodou ochrany proti HPV infekci je **očkování**. Vakcíny obsahují pouze obaly virů, neobsahují virovou genetickou informaci, nezbytnou pro rozvoj infekce a nemohou tedy vyvolat vlastní onemocnění. Aktuálně používané vakcíny působí na hlavní rakovinotvorné typy HPV-16 a HPV-18, které jsou příčinou asi 70% rakoviny

děložního hrdla. Každá očkováná žena má výrazně nižší riziko vzniku karcinomu děložního hrdla, což je povzbuzující, protože ani v Evropských zemích se zavedeným screeningem není mortalita na toto onemocnění zanedbatelná (1). Vakcinace proti HPV je slibným prostředkem ke zlepšení této situace, přesto se u očkovaných žen může toto onemocnění objevit, protože používané vakcíny nechrání proti všem typům HPV. Z tohoto důvodu by ženy i po očkování měly docházet na pravidelné gyne-

kologické kontroly. Používané vakcíny jsou velmi bezpečné a rizika jejich podání jsou minimální. Očkování má jen velmi málo nežádoucích účinků (zarudnutí a bolestivost místa vpichu, horečka) a jde obvykle o projevy žádoucí reakce imunitního systému na podanou látku. Nejlepších výsledků je dosaženo u dívek, které se dosud s HPV infekcí nesetkaly (tzn. před zahájením pohlavního života) a na tuto věkovou skupinu je zaměřena pozornost odborníků a pediatriů (36). Na základě v součas-

nosti dostupných dat se jeví, že dlouhodobý efekt imunizace, navozené moderními vakcínami proti HPV, se bude týkat až 98–99% očkovanych dívek (2, 53). Z vakcíny (tabulka 4) však mohou profitovat i starší ženy. I ve vyšším věku se žena nemusela stále ještě setkat s těmi nejrizikovějšími typy a navíc se u ní může infekce opakovat. Očkovací látka **Silgard**, je první vakcínou, kterou v roce 2006 v USA schválil FDA (Food and Drug Administration) pro prevenci rakoviny děložního čípku. Obsahuje čtyři HPV typy a chrání nejen proti karcinomu děložního čípku a vzniku prekancerózních změn, ale i proti **tvorbě kondylomat** (20).

Očkovat je možné nejen ženy, ale i chlapce a muže. Protože je však infekce lidským papilomavirem dávána do souvislosti se závažnými onemocněními (jako je karcinom děložního čípku) právě u žen, je hlavní důkaz kladen na očkování žen, kde se jedná o efektivní metodu prevence proti infekci HPV a vývoji prekancerózních změn v oblasti děložního čípku (34). Důležitou prevencí pro ženu je **absolvování pravidelných gynekologických prohlídek** s možností včasného zjištění přednádorových změn na děložním čípku (kolposkopie, cytologie).

Literatura

- Anttila A, Ronco G, Clifford G, et al. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer*. 2004; 91: 935–941.
- Ault KA. Long-term efficacy of human papillomavirus vaccination. *Gynecol Oncol* 2007; 107(2 Suppl): S27–30.
- Bačverstedt B. Condylomata acuminata-past and present. *Acta Derm Venereol* 1967; 47: 376–381.
- Barrett TJ, Silbar JD, McGinley JP. Genital warts-a venereal disease. *JAMA* 1954; 154: 333–334.
- Bauer HM, Ting Y, Greer CE, et al. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. *JAMA* 1991; 265: 472.
- Berger RE, Lee JC. Sexually transmitted diseases: the classic diseases. In: Campbell's Urology CD-Rom, Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Volume 1, Section 4, Chapter 17, Copyright 2003, Elsevier Science (USA).
- Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. The male role in cervical cancer. *Salud Publica Mex*. 2003; 45(suppl 3): S345–S353.
- Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1105–1112.
- Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003; 89: 101–105.
- Centers for Disease Control and Prevention. Genital HPV Infection Fact Sheet. Rockville, Md: CDC National Prevention Information Network; 2004.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 2.0. IARC CancerBase No. 5. Lyon, France: IARC Press; 2004.
- Freitag P. Papilomaviróvé infekce v gynekologii. Praha, Triton, 1998; 84.
- Freitag P. Low-grade léze děložního hrdla. *Praktická gynekologie*, 2001; 2: 13–15.
- Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJC, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med*. 1997; 337: 1350–1358.
- Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92: 709–720.
- Gotovtseva EP, Kapadia AS, Smolensky MH, Lairson DR. Optimal Frequency of Imiquimod (Aldara) 5% Cream for the Treatment of External Genital Warts in Immunocompetent Adults: A Meta-Analysis. *Sex Transm Dis* 2008; 35(4): 346–351.
- Gross G, Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. 2004; 193: 35–44.
- Hampel M, Sarajuuri H, Wentzensen N, Bender HG, Kuipers V. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol*. 2006; 108: 1361–1368.
- Hegarty P, Kayes O, Freeman A, Christopher N, Ralph D, Minahs S. A prospective study of 100 cases of penile cancer managed according to European Association of Urology guidelines. *BJU International* 2006; 98(3): 526–531.
- Herbert J, Coffin J. Reducing patient risk for human papillomavirus infection and cervical cancer. *J Am Osteopath Assoc* 2008; 108(2): 65–70.
- Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al. Human papillomavirus and oral cancer: The International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95: 1772–1783.
- Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 2: the role and technique of lymph node dissection. *BJU Int* 2001; 88(5): 473–483.
- Ikenberg H, Gissman L, Gross G, et al. Human papillomavirus type-16-related DNA in genital Bowen's disease and Bowenoid papulosis. *Int J Cancer* 1983; 32: 563–569.
- Kolombo I. Infekce močových cest. www.euni.cz. [online 2008]. <http://www.euni.cz/>.
- Kolombo I, Berndt D, Pabišta R, Smetana L, Porš J, a kol. Problémy současných STD v naší urologické praxi. *Urolog pro Praxi* 2004; 5: 29–30.
- Kolombo I, Hanuš T, Porš J, Poršová M, Pabišta R, et al. Infekce močových cest pro praktické lékaře a specialisty. Praha: Galén, 2007: 1–281 s.
- Kolombo I, Hanuš T, Toběrný M, Beňo P, Valášek P, Rezutka R, Ňaňka O, et al. Prostata v éře robotické technologie. Praha: Pears Health Cyber, s.r.o., 2008: 1–256 s.
- Kolombo I, Porš J, Poršová M, Poněšický J, a kol. Infekce lidským papilomavirem (human papillomavirus – HPV). *New EU Magazine of Medicine* 2008; 2: 51–59.
- Kolombo I, Ptáková M, Hanuš T. Chronické infekce močových cest. *Lékařské listy Zdravotnických novin* 2005; 26: 10–13.
- Leijte JAP, Horenblas S. Inguinal metastasis in penile cancer: diagnosis and management. *EAU-EBE Update Series* 5 (2007): 145–152.
- Lillo FB. Human papillomavirus infection and its role in the genesis of dysplastic and neoplastic lesions of the squamous epithelia. *New Microbiol*. 2005; 28: 111–118.
- Malek RS, Goellner JR, Smith TF, et al. Human papillomavirus infection and intraepithelial, in situ, and invasive carcinoma of penis. *Urol* 1993; 42: 159–170.
- Matoušková M, Hanuš M. Herpetické infekce zevního genitálu. *Urolog pro Praxi* 2009; 10(1): 25–28.
- McIntosh J, Sturpe DA, Khanna N. Human papillomavirus vaccine and cervical cancer prevention: practice and policy implications for pharmacists. *J Am Pharm Assoc* 2008; 48(1): 1–13.
- Mellinger BC. Human papillomavirus in the male: An overview. *AUA Update Series* 1994; Lesson 13, Volume XIII.
- Middleman AB. New adolescent vaccination recommendations and how to make them „stick“. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19(4): 411–416.
- Monie A, Hung CF, Wu TC. Preventive and therapeutic HPV vaccines. *Curr Opin Investig Drugs* 2007; 8(12): 1038–1050.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348: 518–527.
- Myhre PE, Levy ML, Eichenfield LF, Kolb VB, Fielder SL, Meng TC. Pharmacokinetics and safety of imiquimod 5% cream in the treatment of molluscum contagiosum in children. *Pediatr Dermatol* 2008; 25(1): 88–95.
- Novara G, Galfano A, De Marco V, Artibani W, Ficarra V. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4(3): 140–146.
- Oriel JD, Almeida JD. Demonstration of virus particles in human genital warts. *Br J Vener Dis* 1970; 37: 37.
- Persson B, Sjödin JG, Holmberg L, Windahl T, Steering Committee of the National Penile Cancer Register in Sweden. The National Penile Cancer Register in Sweden 2000–2003. *Scand J Urol Nephrol* 2007; 41(4): 278–282.
- Poněšický J, Kolombo I, Porš J, Poršová M, a kol. Karcinom penisu. Standardní postup diagnostiky a léčby. *Nové Směry. Urolog pro Praxi* 2009; 10(1): 29–33.
- Poršová M, Porš J, Kolombo I, Pabišta R. Lidský papilomavirus a jeho klinické projevy. *Urolog pro Praxi* 2006; 6: 267–269.
- Poršová M, Porš J, Kolombo I, Pabišta R. Prostatický syndrom. *Urolog pro Praxi* 2006; 1: 24–27.
- Siegel JF, Mellinger BC. Human papillomavirus in the male patient. *Urol Clin N Amer* 1992; 19: 83–91.
- Smith JF, Kowalski R, Esser MT, Brown MJ, Bryan JT. Evolution of Type-Specific Immunoassays to Evaluate the Functional Immune Response to GARDASIL®, a Vaccine for Human Papillomavirus Types 16, 18, 6, and 11. *Hum Vaccin* 2007; 4: 2–4.
- Svare EI, Kjaer SK, Worm AM, Østerlind A, Meijer CJ, van den Brule AC. Risk factors for genital HPV DNA in men resemble those found in women: A study of male attendees at a Danish STD clinic. *Sex Transm Infect*. 2002; 78: 215–218.
- Syed TA, Ahmadpour OA, Ahmad SA, Shamsi S. Treatment of genital herpes in males with imiquimod 1% cream: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig* 1998; 16(3): 187–191.
- Syrjänen KJ, Heinonen UM, Kauraniemi T. Cytologic evidence of the association of condylomatous lesions with dysplastic and neoplastic changes in the uterine cervix. *Acta Cytol* 1981; 25: 17.
- Štáva Z. Kožní choroby vyvolané viry. In: Záruba F, et al. *Dermatovenerologie Praha: Karolinum* 1992: 226–238.
- Van Opphofen A, Schöfer H, Henke U, Lenz T, Eul A. Randomisierte Vergleichsstudie zur anhaltenden Wirksamkeit von Imiquimod 5% Creme versus konventionelle ablativ Methoden bei anogenitalen Condylomata acuminata. In: 59. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie; 2007; Abstrakt V. 20.1. Berlin; 2007.
- Villa L, Costa R, Petta R, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow up. *Br J Cancer*. 2006; 95: 1459–1466.
- Wagenlehner F. Latest development in infections in urology. *Eur Urol Today* 2008; 1: 11.
- Weiner JS, Edison TL, Walther PJ. Oncogenic human papillomavirus type 16 is associated with squamous cell cancer of the male urethra. *Cancer Research* 1992; 52: 5018–5023.
- World Health Organization. The current status of development of prophylactic vaccines against human papillomavirus infection. Report of a technical meeting, 16–18 February 1999. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999: 1–22.
- World Health Organization. Report of the Consultation on Human Papillomavirus Vaccines 2005. Geneva, Switzerland: World Health Organization Report; 2005: 1–38.
- Workowski KA. The 1998 CDC sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Curr Infect Dis Rep* 2000; 2: 44.

MUDr. Ivan Kolombo, FEBU
Centrum robotické chirurgie a urologie
Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
kolombo@seznam.cz

