

Ľudský papilomavírus – súčasný stav poznania prevalencie v populácii (prehľadový článok)

Pavol Janega

Ľudské papilomavírusy (HPV) patriace do skupiny DNA vírusov zahŕňajú bohatú rodinu vírusov s rôznym chorobným potenciálom. Dnes do tejto skupiny zaradujeme viac ako 200 rôznych typov vírusov, z ktorých časť sa podieľa na vzniku infekcie slizníc, vrátane genitálneho systému a má onkogénny potenciál. Svetová zdravotnícka organizácia zaraduje 12 HPV vírusov do skupiny 1 karcinogénov, s dokázaným potenciálom nádorovej transformácie u človeka. HPV je rozhodujúci etiologický faktor vzniku karcinómu krčka maternice. Prevalencia vírusov v populácii je vysoká. V Európe sa odhaduje medzi 8,1–14,2 % žien bez predchádzajúceho abnormálneho cytologického nálezu, s vyšším výskytom v krajinách strednej a východnej Európy. Presné hodnoty v Slovenskej republike chýbajú, predbežné výsledky realizovanej štúdie HPV Screen však poukazujú na prevalenciu 18 %. Poznanie distribúcie konkrétnych typov HPV v populácii je dôležitým ukazovateľom, nevyhnutým pre efektívne sledovanie šírenia vírusu a zmien vyvolaných vakcináciou.

Kľúčové slová: Ľudský papilomavírus, patogenéza, prevalencia, karcinóm krčka maternice, prevencia

Human papillomavirus – present knowledge of its prevalence in the population (overview paper)

Human papillomaviruses (HPVs), belonging to the family of DNA viruses, include a family of viruses with various disease potential. At present, we include more than 200 different types of viruses into this group, part of which is involved in the development of mucosal infection, including the genitourinary system, and has oncogenic potential. The World Health Organization includes 12 HPV viruses in Group 1 of carcinogens, with proven human neoplastic transformation potential. HPV is a critical etiological factor in the development of cervical carcinoma. The prevalence of viruses in the population is high. In Europe, the prevalence is estimated between 8.1-14.2% of women without a previous abnormal cytological screening, with a higher incidence in Central and Eastern European countries. Precise results in the Slovak Republic are missing, but the preliminary results of the HPV Screen study show a prevalence ca. 18%. Knowing the distribution of particular types of HPV in the population is an important indicator necessary for effective monitoring of the virus spread and the changes induced by vaccination.

Keywords: Human papilloma virus, pathogenesis, prevalence, cervical cancer, prevention

Gynekol. prax 2018; 16 (1): 49-52

Úvod

Ľudský papilomavírus (HPV) sa dostal do centra pozornosti v 70. – 80. rokoch minulého storočia, keď Harald zur Hausen opísal súvislosť medzi infekciou HPV a nádorovou transformáciou sliznice krčka maternice so vznikom karcinómu krčka. Za tento objav mu bola v roku 2008 udelená Nobelova cena. História infekčného pôvodu karcinómu krčka maternice však siaha oveľa viac do minulosti. Kožné a genitálne bradavice a ich pravdepodobne infekčný pôvod poznali už starovekí Gréci. Už v čase Hippokrata sa považovali za následok promiskuity. Cielene na to poukázal až taliansky lekár Rigoni-Stern, ktorý v 19. storočí opísal častejší výskyt cervikálneho karcinómu u prostitútok a vdov v porovnaní so zriedkavým výskytom u mníšok. Z toho usúdil, že choroba má vzťah k priamemu sexuálnemu kontaktu. Rakovina krčka maternice sa začala považovať za sexuálne prenosnú chorobou. Dlhodobo bol ako hlavný kandidát študovaný vírus *Herpes simplex* typ 2. Ľudský papilomavírus začína byť sledovaný až neskôr, v súvislosti so zlepšením technických možností vedeckého bádania⁽¹⁾.

Klasifikácia ľudských papilomavírusov

Pod HPV patrí široká skupina dvojvláknových DNA vírusov, patriacich do rodiny *Papillomaviridae*. Do súčasnej doby je opísaných viac ako 200 rôznych typov HPV, z ktorých sa iba časť podieľa na vzniku infekcie slizníc, vrátane genitálneho systému a viedie k riziku následnej nádorovej transformácie. Ľudské papilomavírusy sa v súlade s klasifikáciou International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) zatriedujú do 5 rodov: α-papilomavírusy, β-papilomavírusy, γ-papilomavírusy, μ-papilomavírusy a ν-papilomavírusy. Táto klasifikácia je založená na sekvenácii ORF kódujúceho kapsidový proteín L1⁽²⁾. Každý nový vírus, ktorý je v súčasnosti izolovaný, musí byť klonovaný a potvrdený medzinárodným referenčným centrom pre HPV na Karolinska Institutet v Štokholme a následne je pridaný do referenčného zoznamu vedeného touto inštitúciou (www.nordicsehealth.se/hpvcenter). Posledný typ HPV 225 bol pridaný v októbri 2017 Sankhadeepom Duttom z Medzinárodnej agentúry pre výskum nádorov, v Lyone vo Francúzsku.

Vo všeobecnosti sú α -papilomavírusy asociované so vznikom slizničných tumorov; β - a γ -papilomavírusy majú vzťah najmä ku kožným nádorom. Na základe onkogénneho potenciálu sa HPV ďalej klasifikujú do vysoko rizikových, ktoré sú štatisticky častejšie pozorované u pacientok s HSIL zmenami a so vznikom karcinómu krčka maternice a nízko rizikových typov (tabuľka 1)⁽³⁾. V prípade 12 HPV vírusov (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 a 59) bol jednoznačne preukázaný karcinogénny potenciál a podľa WHO sa klasifikujú do skupiny 1 karcinogénov pre ľudí⁽⁴⁾.

Cesta infekcie a patogenéza choroby

Vírus sa prenáša priamym kontaktom, vrátane sexuálneho styku. Má schopnosť inkorporovať svoju genetickú informáciu do jadrovej DNA hostiteľskej bunky. Už v skorom štádiu infekcie možno pozorovať prepis dvoch kľúčových génov kódujúcich proteíny E6 a E7. Sú dôležité pre následnú nádorovú transformáciu, viažu sa na tumor supresorové proteíny p53, resp. Rb. Vďaka tejto väzbe dochádza k ich rýchlejšej inaktivácii a degradácii. Tieto zmeny vedú k narušeniu bunkového cyklu, bunky sa začínajú nekontrolované množiť, zvyšuje sa ich proliferácia, postupne strácajú regulačné mechanizmy a získajú schopnosť invázie do okolitého tkaniva.

HPV možno bežne detegovať v anogenitálnej oblasti mužov a žien. Je preukázané, že infekcia má priamu súvislosť so vznikom karcinómu krčka maternice. Súčasné poznatky však poukazujú aj na podiel pri vzniku ďalších nádorov vrátane nádorov kože, hlavy a krku. S HPV infekciou súvisí vznik kožných bradavíc, kondylómov⁽⁵⁾, niektorých prípadoch dlaždicovobunkového karcinómu kože⁽⁶⁾, iných nemelanómových nádorov kože vrátane keratoakantómov⁽⁷⁾. Dobre opísaná je súvislosť s dlaždicovobunkovými nádormi ústnej dutiny⁽⁸⁾ a EBV negatívnym nazofaryngeálnym karcinómom s horšou klinickou prognózou⁽⁹⁾. Kožná infekcia HPV sa však môže vyskytovať aj asymptomaticky a nemusí nevyhnutne viest' ku vzniku nádorovej choroby⁽¹⁰⁾.

Úloha infekcie HPV je v týchto nádoroch pravdepodobne oveľa významnejšia, ako sa v súčasnosti predpokladá. Poukazuje na to aj súvislosť s vyšším výskytom týchto nádorov u imunokompromitovaných pacientov, napríklad po transplantáciach. So zmenou detekčných metód stúpa aj záchytnosť vírusu. Ukažuje sa, že vírus možno dokázať aj v takých léziách, ktoré boli v minulosti považované za HPV negatívne. Podrobne sekvenovanie dokáže preukázať HPV vírus napr. prakticky vo všetkých kondylómoch. Existencia HPV negatívnych kondylómov môže byť preto skôr vysvetlená chybou histopatologickou diagnózou, prítomnosťou HPV variantu, ktorý je odlišný oproti detegovaným typom, prípadne prítomnosťou malého množstva víruso-

vých častíc, ktoré nedosahujú detekčný limit použitej laboratórnej metodiky⁽¹¹⁾.

Súvislosť medzi infekciou HPV a vznikom karcinómu krčka maternice je natol'ko silná, že v niektorých európskych krajinách sa postupne prechádza k vyšetreniu a dôkazu infekcie HPV ako skríningovej metódy pre identifikáciu žien s rizikom vzniku nádoru krčka maternice⁽¹²⁾. Napriek tomu, však nie u všetkých žien infikovaných HPV, vrátane infekcie vysokorizikovými typmi, dochádza k nádorovej premene. HPV infekcia aktivuje imunitný systém hostiteľky a infekcia vo väčšine prípadov spontánne vymizne.

Infekcia HPV vedie ku vzniku dysplastickej zmien krčka maternice a následnej nádorovej transformácie v tkanive. Výskyt HPV stúpa so závažnosťou nálezu. Vírus možno dokázať v 41-67 % high grade lézii (H-SIL) a 16 – 32 % low grade lézii (L-SIL)⁽¹³⁾. Predpokladá sa však, že HPV je príčinou vzniku prakticky všetkých prípadov cervikálnych nádorov. Neúspešnosť dôkazu vírusu u konkrétnego pacienta tak súvisí skôr s detekčnými limitmi použitej metódy ako so samotnou prítomnosťou vírusu v tkanive⁽¹⁴⁾.

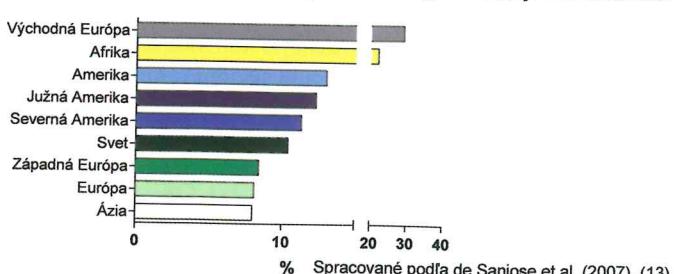
Prevalencia HPV

Najčastejšie sa vyskytujúce typy HPV 16 a 18 sa podielajú na vzniku viac ako 70 % všetkých prípadov cervikálneho karcinómu; ďalších 6 najčastejších HPV typov 31, 33, 35, 45, 52 a 58 sa podielia na vzniku asi 20 % cervikálnych karcinómov^(14,15). Prblémom súčasnej laboratórnej diagnostiky môže byť to, že aj keď ostatné HPV typy nie sú časté v hľadisku výskytu v léziách, v populácii sa bežne vyskytujú aj keď menšou mierou, podielajú sa na vzniku mnohých chorobných stavov.

Poznanie prevalenia a distribúcie konkrétnych typov HPV v populácii je dôležitým ukazovateľom, nevyhnutým pre efektívne sledovanie zmien vyvolaných vakcináciou proti HPV. Présné štatistiky v Slovenskej republike zatiaľ chýbajú. V súčasnosti prebieha štúdia HPV Screen, ktorá má za cieľ získať základné informácie o infikovanosti žien vysokorizikovými subtypmi HPV v bežnej populácii. Zaradené sú ženy bez predchádzajúcej anamnézy abnormálnych cytologických alebo biopatických zmien krčka maternice, v rámci bežných preventívnych prehliadiok.

Predbežné výsledky štúdie HPV Screen ukazujú, že prevalencia HPV v slovenskej populácii je približne 18 %⁽¹⁶⁾. Ide o vyšší výskyt v porovnaní s európskou populáciou, ale porovnatelný s ostatnými krajinami strednej a východnej Európy. V minulosti boli realizované dve veľké metaanalýzy štúdií hodnotiace celosvetovo takmer 160 000, resp. viac ako milión žien s normálnym cytologickým náležom. Tie ukázali prevalenciu HPV v celosvetovej populácii na úrovni 10,4 %⁽¹⁷⁾ resp. 11,7 %⁽¹⁸⁾,

Obrázok 1. Prevalencia HPV v rôznych krajinách. Celková prevalencia infekcie HPV v populácii sa odlišuje v konkrétnych krajinách. Prevalencia je najvyššia v krajinách Afriky, severnej Ázie a Ruska.



Tabuľka 1. Rozdelenie HPV na základe onkogénneho potenciálu. Na základe onkogénneho potenciálu sa HPV rozdeľujú na vysoko rizikové a nízko rizikové typy. 12 typov HPV považuje WHO za jednoznačne preukázané karcinogény pre človeka^(3,4).

Vysoko rizikové (high-risk) HPV	HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82
Skupina 1: Karcinogénne vírusy pre ľudí	HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 a 59
Skupina 2 A a 2 B: Pravdepodobne karcinogénne vírusy pre ľudí	HPV 68
Nízko rizikové (low-risk) HPV	HPV 11, 32, 40, 42, 44, 54, 55, 61, 62, 64, 71, 72, 81, 83, 84, 87, 89, 91

s najčastejším výskytom typov HPV 16 (u 23 % infikovaných), HPV 18 (u 8,5 % infikovaných), nasledované HPV 52, 31 a 58. Prevalencia HPV v Európe bola nižšia, celkovo 8,1 %⁽¹⁷⁾ resp. 14,2 %⁽¹⁸⁾ s vyšším výskytom v krajinách strednej a východnej Európy, celkovo 21,4 %⁽¹⁸⁾.

Podobne vysoký výskyt, ako je pozorovaný v štúdiu HPV Screen, opísali aj Tachezy et al.⁽¹⁹⁾ v Českej republike. Vyšetrenie preukázalo prítomnosť HPV bez ohľadu na typ u celkovo 28,3 % žien. Prevalencia infekcie u žien s atypickým cytologickým náležom bola signifikantne vyššia v porovnaní so ženami s normálnym náležom. Celkovo bolo detegovaných 36 rôznych HPV typov. V Českej republike bol najčastejšie dokázaný HPV 16, s prevalenciou 4,8 % v populácii. Druhý najčastejší z vysoko rizikových HPV bol HPV 56 s prevalenciou 2,4 % v populácii. Ukazuje sa, že práve prevalencia ostatných typov HPV sa v jednotlivých krajinách odlišuje. Tento fakt poukazuje na nutnosť bližšej analýzy prevalencie jednotlivých typov vírusov v konkrétnych krajinách, aj z hľadiska potreby posudzovania vplyvu vakcinácie v budúcnosti.

Infekcia HPV klesá s vekom žien, najvyššia je vo vekovej skupine 21–25 rokov⁽¹⁹⁾. Prevalencia následne zasa stúpa u žien starších 45 rokov⁽¹⁷⁾. Ako jedna z príčin takto vysokého výskytu sa uvažuje podiel nekoordinovaného monitoringu pacientok, ktorý vedie k nadmernému opakovanému vyšetrovaniu minoritej skupiny žien, kým zvyšok cielovej populácie sa vyšetruje nedostatočne, alebo vôbec.

Na Slovensku v súčasnosti v súlade so zákonom 577/2004 o rozsahu zdravotnej starostlivosti uhrádzanej na základe verejného zdravotného poistenia je skríning karcinómu krčka maternice zameraný na ženy vo veku 23 – 64 rokov a realizovaný na základe cytologického vyšetrenia steru krčka maternice. V súlade s touto normou sú prvé dva odbery cytológie realizované v ročnom intervale a následne v prípade negativity sa pokračuje v 3-ročnom intervale do veku 64 rokov. Niektoré poistovne uhrádzajú vyšetrenie už od 18. roku života, resp. od prvého tehotenstva a vo vyššej frekvencii (raz za rok). Aj keď hodnotenie infekcie HPV nie je štandardnou súčasťou preventívneho vyšetrenia, je ho možné v prípade potreby doplniť cieleným odberom na genetickú analýzu, prípadne z LBC vyšetrenia.

Hodnotenie prítomnosti infekcie HPV, vrátane vírusovej typizácie, môže byť veľmi dôležitým pomocným ukazovateľom závažnosti cervikálnej lézie a môže pomôcť pri rozhodovaní sa o následnom manažmente pacientky.

Chorobné zmeny krčka maternice

Miestom primárnej infekcie je najčastejšie oblasť transformačnej zóny cervikálneho epitelu. Práve bunky skvamokolumnárnej junkcie sú najcitlivejšie na vírusovú infekciu. Replikácia vírusov je skrytá. Nevedie k lýze bunky, nevzniká ani systémová virémia. Inkorporácia vírusu do DNA hostiteľskej bunky môže viesť k zmenám proliferácie a vzniku dysplastických zmien – skvamóznej intraepitelovej lézie (SIL) s rôznym stupňom závažnosti postihnutia. Dysplastické zmeny môžu časom vymiznúť, a to spontánne alebo v súvislosti s použitou liečbou. Ak nevymiznú, ich postupnou progresiou vzniká *carcinoma in situ*, resp. dlaždicovobunkový invazívny karcinóm. Sú opísané aj prípady adenokarcinómov cervixu asociovaných s HPV infekciou. Táto korelácia je však menej významná⁽²⁰⁾.

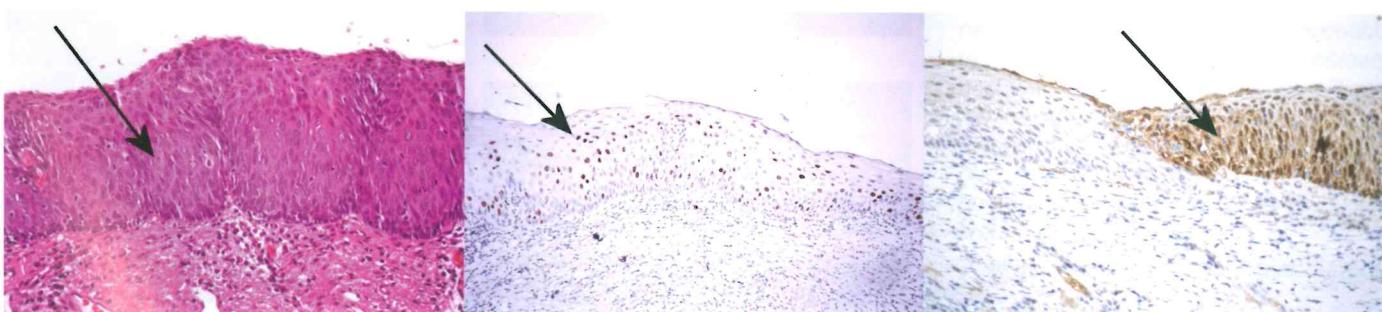
Dnes je čoraz aktuálnejšia analýza tzv. epigenetických zmien DNA vyvolaná infekciou HPV. Ide o zmeny, ktoré môžu d'álšim spôsobom ovplyvniť expresiu klúčových génov v postihnutých bunkách. Boli publikované mnohé štúdie, ktoré poukazujú na pozitívnu asociáciu medzi metyláciou určitých oblastí v genomickej DNA infikovanej bunky a jej nádorovou transformáciou. Práve hodnotenie epigenetických zmien v súvislosti s HPV infekciou sa ukazuje byť dôležitým a možno v budúcnosti klúčovým vyšetrením s perspektívou využitia v praxi ako prediktívneho biomarkera rizika nádorovej transformácie u HPV pozitívnych pacientok^(21,22).

Práve hodnotenie metylácie vybraných úsekov DNA môže napomôcť včasnej identifikácii pacientok, u ktorých je reálne riziko progresie choroby so vznikom t'ažších dysplázií a nádorových zmien, a u ktorých by bolo preto vhodné uvažovať nad invazívnejšimi diagnostickými a terapeutickými metódami.

Záver

Ludské papilomavírusy tvoria významný etiologický faktor vzniku mnohých nádorových chorôb u človeka. Prevencia týchto infekcií, včasné a cielená diagnostika sú klúčovým faktorom úspešnej liečby postihnutých pacientov. Poznanie patogenézy vírusovej transformácie umožňuje spresniť diagnostické postupy, vrátane efektívneho celoplošného skríningu. Práve edukácia pacientov a lepšie uplatňovanie skríningových postupov sa zdá byť dobrou cestou na zníženie incidencie a mortality na choroby asociované s HPV vírusom. Veľký význam má primárna prevencia. Viaceré štúdie ukázali, že očkovanie má protektívny význam. Zavádzanie vakcinácie však naráža na niektoré

Obrázok 2. HPV infekcia v sliznici krčka maternice. Vírus HPV najčastejšie primárne infikuje bunky dlaždicového epitelu v oblasti skvamokolumnárnej junkcie transformačnej zóny. Inkorporácia vírusu do DNA hostiteľskej bunky môže viesť k zmenám proliferácie a vzniku skvamóznej intraepitelovej lézie (A, šípka). Zmeny sú sprevádzané vzostupom proliferácie aktivity buniek, charakteristické expresiou markera Ki67 v celej hrúbke epitelu (B) a akumuláciou markera p16 v postihnutých bunkách (C).



medicínske bariéry a ekonomické problémy. Ich objektivizácia bude musieť byť ešte v budúcnosti predmetom intenzívneho výskumu. Aby sme mohli tento realizovať, treba dobre poznáť súčasnú premorenosť populácie vírusom, vrátane podchytania konkrétnych typov šíriacich sa v populácii.

Tento článok vznikol vďaka podpore v rámci OP Výskum a vývoj pre projekt: Dobudovanie multidisciplinárneho centra pre biomedicínsky výskum – BIOMEDIRES, ITMS 26210120041, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Pavol Janega, PhD.
Medirex Group Academy, n. o.
Jána Bottu 2, 917 01 Trnava

Ústav patologickej anatómie, Lekárska fakulta UK
Špitálska 24, 813 72 Bratislava
e-mail: pavol.janega@medirexgroupacademy.sk

Literatúra

1. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology* 2009; 384(2): 260-265.
2. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324(1): 17-27.
3. Zhang G, Brusic V, Riemer A, et al. Human Papillomavirus T cell Antigen Database. 2018; <http://projects.met-hilab.org/hpv/index.php>.
4. IARC. A Review of Human Carcinogens. B. Biological Agents. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 100 (B). 2012: WHO Press: 485.
5. Johansson H, Bzhalava D, Ekstrom J, et al. Metagenomic sequencing of „HPV-negative“ condylomas detects novel putative HPV types. *Virology* 2013; 440(1): 1-7.
6. Bzhalava D, Guan P, Franceschi S, et al. A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. *Virology* 2013; 445(1-2): 224-231.
7. Curado MP, Edwards B, Shin HR. Cancer Incidence in Five Continents. IARC Sci Publ 2008; 9: 831-837.
8. Hubbers CU, Akgul B. HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence* 2015; 6(3): 244-248.
9. Stenmark MH, McHugh JB, Schipper M, et al. Nonendemic HPV-positive nasopharyngeal carcinoma: association with poor prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88(3): 580-588.
10. Lee B, Lee SW, Kim DI, et al. HPV prevalence in the foreskins of asymptomatic healthy infants and children: Systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7(1): 7050.
11. Arroyo Muhr LS, Bzhalava D, Lagheden C, et al. Does human papillomavirus-negative condylomata exist? *Virology* 2015; 485: 283-288.
12. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189(1): 12-19.
13. de Sanjose S, Wheeler CM, Quint WG, et al. Age-specific occurrence of HPV16- and HPV18-related cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(7): 1313-1318.
14. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World*. 2017: 325.
15. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, et al. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 3): S3/26-34.
16. Janega P. Prevalence of human papilloma virus in Slovak population. HPVScreen study. (unpublished data). 2018.
17. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(7): 453-459.
18. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010; 202(12): 1789-1799.
19. Tachezy R, Smahelova J, Kaspirkova J, et al. Human papillomavirus type-specific prevalence in the cervical cancer screening population of Czech women. *PLoS One* 2013; 8(11): e79156.
20. Andersson S, Rylander E, Larsson B, et al. The role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis. *Eur J Cancer* 2001; 37(2): 246-250.
21. Hansel A, Steinbach D, Greinke C, et al. A promising DNA methylation signature for the triage of high-risk human papillomavirus DNA-positive women. *PLoS One* 2014; 9(3): e91905.
22. Hesselink AT, Heideman DA, Steenbergen RD, et al. Combined promoter methylation analysis of CADM1 and MAL: an objective triage tool for high-risk human papillomavirus DNA-positive women. *Clin Cancer Res* 2011; 17(8): 2459-2465.