

# KARCINÓM KRČKA MATERNICE A HPV INFEKCIA

Martin Redecha<sup>1</sup>, Miroslav Korbel<sup>1</sup>, Mikuláš Redecha<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I. gynekologicko-pôrodná klinika LF UK v Bratislave

<sup>2</sup> II. gynekologicko-pôrodná klinika LF UK v Bratislave

Základným etiologickým faktorom karcinómu maternicového krčka je sexuálne prenosná infekcia HPV. Aj pri existencii účinných skríninových metód na včasnú diagnostiku ochorenia je jeho incidencia stále vysoká. V súčasnosti sa možnosti prevencie rakoviny maternicového krčka rozširujú o účinnú vakcináciu proti HPV. V neďalekej budúcnosti tak bude možné podstatne znížiť výskyt tohto ochorenia. Svoje miesto v prevencii však stále budú mať aj klasické prebiopické diagnostické metódy.

**Kľúčové slová:** karcinóm maternicového krčka, HPV, vakcinácia, skrínin.

## CERVICAL CARCINOMA AND HPV INFECTION

The sexually transmitted HPV infection is the fundamental etiological factor of cervical carcinoma. Its incidence is still high despite of all the effective screening methods meant for its early diagnostics. Today the possibilities of uterine cervix carcinoma prevention are enhanced by effective vaccination against HPV. Thus, in the near future, we will be able to reduce the incidence of this disease. However, the classical prebiopical diagnostic methods will still have their place in the prevention of the disease.

**Key words:** cervical carcinoma, HPV, vaccination, screening.

Ambulantná terapia, 2007, roč. 5 (3–4): 176–180

Rakovina maternicového krčka je malignita, ktorá je v učebniciach uvádzaná ako ochorenie, ktoré by malo byť skôr raritou ako každodennou súčasťou onkogynekologickej praxe. Maternicový krček je anatomická štruktúra dobre dostupná bežným vyšetreniam. Ochorenie sa vyvíja dlhú dobu cez ľahko liečiteľné prekancerózy a existujú vhodné prebiopické metódy využiteľné v jeho skríningu.

V súčasnosti už poznáme aj priameho vyvolávateľa karcinómu maternicového krčka. Ide o sexuálne prenosnú infekciu ľudským papilomavírusom (HPV). HPV infekciu však zisťujeme u žien vo veku medzi 25 – 35 rokmi vo viac ako 30 %. Nie všetky tieto ženy však ochorejú na rakovinu krčka. S pribúdajúcim vekom incidencia infekcie postupne klesá. U päťdesiatročných žien sa jej výskyt udáva 3 – 5 % (1). HPV sám teda nedokáže vyvolať ochorenie, nevyhnutný je účinok aj ďalších kooperujúcich faktorov, ktoré umožnia vírusu uplatniť sa v napadnutej bunke. Ide predovšetkým o procesy súvisiace so supresiou celkovej alebo lokálnej imunity. Mnohonásobne častejšie sú karcinómom krčka postihnuté ženy s AIDS alebo po dlhodobej imunosupresívnej liečbe. Častejšie sa v praxi stretávame s ovplyvnením lokálnej imunity pri neustále sa opakujúcich alebo chronických vaginálnych infekciách vírusového či bakteriálneho pôvodu (2). HPV infekciou častejšie trpia ženy užívajúce hormonálnu antikoncepciu a tiež fajčiarky. Ide o infekciu sexuálne prenosnú, vyšší je jej výskyt u žien s rizikovým sexuálnym správaním alebo u žien takýchto partnerov.

## Výskyt karcinómu krčka maternice

Z celosvetového hľadiska je rakovina maternicového krčka ešte stále druhé najčastejšie onkologické ochorenie postihujúce ženskú populáciu. Predstavuje približne 10 % všetkých nádorových ochorení u žien. Podľa kvalifikovaných odhadov bolo roku 2002 diagnostikovaných vo svete približne 493 000 nových prípadov invazívnej formy tohto ochorenia (3). Je pravda, že z nich temer 83 % pripadá na rozvojové krajiny V civilizovanom svete je už v súčasnosti výskyt nižší, nie však zanedbateľný. Medzi oblasti s najvyššou incidenciou patria najmä južná a východná Ázia, Melanézia, Karibská oblasť a stredná Amerika. Predpokladaná incidencia v niektorých rizikových oblastiach je viac ako 40 prípadov na 100 000 žien (3). V civilizovaných krajinách sa podarilo v posledných 30 rokoch znížiť výskyt ochorenia o viac ako polovicu. Je to dôsledok praktického uplatnenia skríninových programov a včasného zachytávania a liečby prekanceróz. K pozitívnym faktorom, ktoré mohli tiež zohrať rolu v znížení incidence, patrí pokles pôrodnosti, zlepšenie stravovania (konzumácia čerstvej zeleniny a ovocia ako zdroja vitamínov a betakaroténu), ale i väčšia opatrnosť v sexuálnych vzťahoch, obmedzenie fajčenia a iné (4).

Ochorenie sa najčastejšie objavuje v neskorom fertillnom veku, prípadne v období perimenopauzy. Maximum výskytu je medzi 45 – 55 rokmi. Ide teda o ženy, ktoré majú významné a nezastupiteľné postavenie v rodine a spoločnosti.

Ročne zomiera vo svete na toto ochorenie asi 275 000 žien. Pravda, ide o veľmi skreslené údaje, pretože väčšina prípadov sa vyskytuje

v civilizačne menej rozvinutých oblastiach, kde sa aj uvádzané štatistické ukazovatele podrobujú závažnej kritike.

V rozvojových krajinách existuje určitá priama súvislosť medzi incidenciou a mortalitou na toto ochorenie. Len menej ako 50 % žien s rakovinou maternicového krčka tu prežijú 5 rokov (1). V rozvinutých krajinách je mortalita nižšia. Treba to pripísať najmä kvalite zdravotnej starostlivosti. Ochorenie sa diagnostikuje skôr, v nižších štádiách a terapeutické možnosti sú tiež neporovnateľné.

V podmienkach Slovenska bola incidencia rakoviny maternicového krčka v posledných desiatich rokoch 20. storočia stabilizovaná (medzi 17,8 v r. 2000 a 22,3 v r. 1993), s veľmi pozvoľna klesajúcim trendom v druhej polovici sledovaného obdobia. V absolútnych číslach to predstavuje 494 až 609 novozistených prípadov ochorenia ročne (5). Podobný vývoj ako incidencia má u nás aj vývoj mortality. Za uvedené obdobie rokov 1990 – 2000 zomrelo na Slovensku na toto ochorenie spolu 2 161 žien. V súčasnosti zomiera každý rok na maligne ochorenie maternicového krčka približne 200 žien. Viac ako 45 % ochorení u nás diagnostikujeme ešte v začiatkovom štádiu. Zarážajúci však zostáva výskyt 20 – 29 % ochorení v II. štádiu, 17 – 21 % v III. štádiu a vyše 5 % výskytu v IV. štádiu. Z uvedených štatistík vyplýva, že Slovensko nepatrí ku krajinám s najlepším skríninom a obzvlášť dobrým včasným zachytením tohto ochorenia (5).

## HPV ako základný etiologický faktor

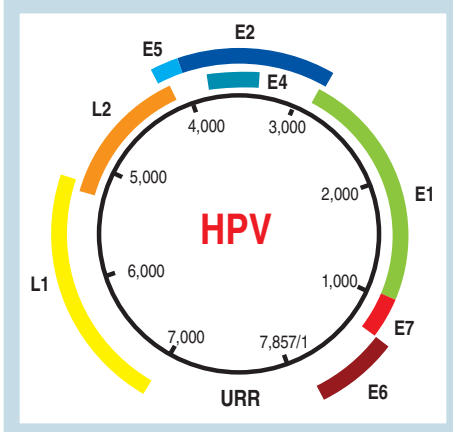
Epidemiologické štúdie zo 60. až 70. rokov postupne odhalili určité kauzálne súvislosti medzi rako-

vinou maternicového krčka a sexuálnym správaním. Tieto dôkazy inšpirovali výskumné tímy na hľadanie etiologického faktora v oblasti mikrobiológie. Podľa vtedajších poznatkov sa ako najpravdepodobnejšie agens ukazoval vírus Herpes simplex (HSV). Aj keď existovali určité in vitro získané dôkazy o možnom kancerogénnom pôsobení HSV, ukázalo sa, že v procese vzniku rakoviny maternicového krčka zohráva len druhotnú úlohu. Až v 80. rokoch sa pozornosť upriamila na HPV.

V súčasnosti už vieme, že HPV je základným etiologickým faktorom rakoviny krčka matrice. Na vznik ochorenia je nevyhnutná prítomnosť tohto vírusu. Bez HPV sa síce môžu v sliznici maternicového krčka vyvíjať, obyčajne na podklade iných infekčných procesov, štrukturálne zmeny epitelu v zmysle ľahkých dysplastických zmien, nevznikne však epidermoidný karcinóm (4, 6). Žiadne iné onkologické ochorenie v humánnej medicíne nemá zatiaľ tak presne definovaný etiologický faktor. Ide o významný poznatok, ktorý umožňuje nové prístupy k prevencii a v neďalekej budúcnosti asi aj k liečbe rakoviny maternicového krčka. Jedným z nových preventívnych postupov je diagnostika HPV infekcie ako základného etiologického faktora. Včasným rozpoznaním infekcie by sa mohli odhaliť ohrození jedinci, prípadne odhaliť ešte asymptomatické formy cervikálnych lézií. Prirodzene, vzhľadom na zamorenosť populácie v období fertillného veku táto možnosť naráža na mnohé, hoci nie neprekonateľné problémy. Skrining prekanceróz a včasných štádií karcinómu formou diagnostiky HPV sa zatiaľ ukazuje ako vhodný pre menej vyspelé geografické oblasti sveta, kde dostupnosť lekára a pravidelné podrobovanie sa žien klasickému cytologickému skriningu nie sú štandardné (1, 7). O možnostiach a význame zavedenia HPV do základnej diagnostiky aj v regiónoch s dobre fungujúcim cytologickým skriningom sa v súčasnosti intenzívne diskutuje. Inou možnosťou prevencie, na ktorej sa začalo mimoriadne intenzívne pracovať po spoznaní súvislostí HPV infekcie s karcinómom krčka, je prevencia vzniku ochorenia vakcináciou proti HPV. Je prirodzené, že vakcinácia má podstatne väčšiu účinnosť, a tým aj väčší medicínsky význam ako všetky ostatné opatrenia zamerané na zabránenie prenosu vírusu alebo včasnú diagnostiku už vzniknutých prekancerózných zmien (8).

Infekcia HPV je chronický proces. Nie každá spôsobí svojej nositeľke rakovinu. Samotná infekcia je základnou, nie však dostačujúcou podmienkou vzniku karcinómu. Papilomavírus sám toto ochorenie nedokáže vyvolať, nevyhnutné sú kofaktory, ktoré umožnia DNA vírusu uplatniť sa v hostiteľskej bunke (9). Dodnes už bolo odhalených viac ako 100 genotypov HPV. Z tohto spektra genotypov sú mnohé viazané na určité anatomické lokality kryté

Obrázok 1. Schéma genómu HPV. Upravené podľa (20).



viacvrstvovým dlaždicovým epitelom, väčšinou na kožu, na dýchacie cesty, epitel pohlavných orgánov a podobne. Niektoré nachádzame aj vo viacerých lokalitách. Ide o epitelotrofné vírusy napádajúce bunky viacvrstvého dlaždicového epitelu. Za genotypy s vysokým karcinogénnym rizikom sa v súčasnosti považujú genotypy 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 a 68. Viac ako 60 % karcinómov krčka spôsobuje typ 16, v 15 – 20 % sa dokáže prítomnosť genotypu 18. Len zvýšené percento karcinómov spôsobujú zostávajúce vysokorizikové typy (1). Ostatné genitálne typy (najčastejšie typy 6, 11, 42 – 44 a niektoré ďalšie, menej časté) sa považujú z onkogénneho hľadiska za tzv. nízkorizikové, označované tiež ako nekancerogénne. Vo väčšine spôsobujú len subklinické zmeny, prípadne benígne bradavicovité výrastky na vonkajších rodidlách, vulve, sliznici pošvy a krčka, označované ako kondylómy.

HPV sú malé DNA vírusy. Skladajú sa z bielkovinového obalu – kapsidy a z centrálne uloženého genómu nukleovej kyseliny. Tento tvorí len 10 – 15 % hmotnosti celého vírusu a je nositeľom genetickej informácie. Obsahuje molekulu DNA, tvorenú 7 900 až 8 000 párami báz. Konce reťazca nukleovej kyseliny sú vzájomne spojené kovalentnou väzbou, čím molekula získava prstencovitý tvar. Väčšinu genómu tvoria časti označované ako *open reading frames* (ORFs). Patria k nim úseky označované ako *early transcription regions* 1 – 8 (E1 – 8) a úseky *late transcription regions* 1 a 2. V late transcription regions častiach sú kódované bielkoviny vírusovej kapsidy (obrázok 1). Pre malígnu degeneráciu napadnutej bunky sa zdajú najdôležitejšie časti E6 a E7 (9). V E6 časti je kódovaná bielkovina podieľajúca sa na degradácii prirodzeného proteínu p53 hostiteľskej bunky. P53 je fosfoproteín, ktorý v primeraných množstvách nachádzame vo všetkých normálnych, zdravých bunkách. Proteín p53 v normálnom stave pôsobí ako tzv. negatívny regulátor rastu. Jeho úlohou je tlmenie celulárnej proliferácie. Predpokladá sa tiež, že môže blokovat ďalší rozvoj malígnych

Obrázok 2. Model kapsidy HPV. Upravené podľa (20).



klonov buniek brzdením ich ďalšej replikácie a riadenou apoptózou. Degradáciu prirodzeného p53 proteínu dochádza k neregulovanej diferenciacii a k nekontrolovanému rastu bunky. Proteín, ktorého štruktúra je zakódovaná v časti E7 genómu HPV, zasahuje do regulačných procesov infikovanej bunky tým, že sa viaže na niektoré jej prirodzené bielkoviny označované ako p105Rb, p107 a ďalšie. Tieto za fyziologických podmienok regulujú prechod bunky z fázy G-1 bunkového cyklu do fázy S. Podieľajú sa na regulácii bunkového delenia. Po ich degradácii dochádza k nekontrolovanému rozmnožovaniu bunky. Pri oboch týchto účinkoch ide o univerzálny fenomén sprevádzajúci patogenézu väčšiny ľudských nádorov (1, 9, 10).

Kapsida vírusu má bielkovinovú štruktúru a tvorí ju 72 bielkovinových kapsomér vytvárajúcich pravidelný dvadsaťsten s priemerom 55 nm (obrázok 2). Proteíny kapsidy predstavujú 85 – 90 % hmotnosti celého vírusu a sú v jednotlivých genotypoch HPV podobné. Ide o 2 typy proteínov, L1 a L2. Proteín L1 je nepomerne väčší ako bielkovina L2 a má vo väčšine genotypov HPV veľmi podobnú štruktúru. Proteín L2 je už variabilnejší (11). Bielkoviny kapsidy sú pre hostiteľský makroorganizmus cudzorodými látkami, a preto majú antigénny charakter. Za normálnych imunitných podmienok organizmus reaguje na ich prítomnosť tvorbou protilátok, ktorých účelom je eliminácia cudzorodej bielkoviny, a tým aj obrana makroorganizmu proti vírusu (12).

### Vakcinácia proti HPV

Poznanie antigénnych účinkov bielkovinových štruktúr HPV viedlo k myšlienke o vytvorení očkovacej látky a o možnosti vakcinácii proti tomuto vírusu. Vývoj očkovacích látok sa ešte aj v súčasnosti vyvíja dvoma smermi. Na jednej strane sa pracuje na vývoji tzv. *terapeutických vakcín*. Ich podstatou je vpravenie hotovej protilátky do organizmu, ktorá by bola schopná eliminovať prítomné vírusy, a tým zastaviť ďalšiu progresiu už existujúceho nádoro-

vého ochorenia (13). Druhým smerom vývoja, ktorý v súčasnosti už dosahuje cieľ, sú tzv. **profylaktické vakcíny**. Ich účinok je založený na tvorbe protilátok samotným makroorganizmom na základe podania vírusu podobným časticiam – *virus like particles* (VLP), ktoré majú rovnaký antigénny charakter ako samotné bielkoviny vírusu. Po podaní VLP do organizmu tento produkuje protilátky, ktoré sú potom účinné aj proti skutočným vírusom. Aj vývoj týchto vakcín sa vyvíjal viacerými cestami. Ako najschodnejšie sa ukazuje použitie vakcín s obsahom VLP, ktoré sú odvodené z hlavného kapsidového proteínu L1. Pracuje sa však aj na tvorbe vakcín založených na tvorbe protilátok proti L2 proteínu a tiež na kombinovaných vakcínach proti L1 aj L2 proteínu vírusovej kapsidy (14, 15). Výskum vakcín proti L1 proteínu je v súčasnosti už v štádiu ukončenia klinických pokusov a preparáty farmaceutických firiem *GlaxoSmithKline* a *Merck*, ktoré sú priekopníkmi vo vývoji očkovacích látok proti HPV, sú v súčasnosti, aj u nás, už v štádiu registrácie. Ide o vakcíny využívajúce ako VLP morfológicky a antigénne temer identický proteín s L1 HPV. Za vznik imunity po očkovaní týmito látkami sú pravdepodobne zodpovedné IgG. Nepriamym dôkazom takéhoto tvrdenia je, že po pasívnom prenose týchto imunoglobulínov na neimunizovaných jedincov vzniká dočasná imunita aj u nich. Asi u 50 % jedincov očkovaných vakcínou proti HPV sa zisťuje aj zvýšenie hladín IgA. Imunita proti HPV však vzniká aj pri normálnych hladinách IgA (16).

Po zaočkovaní sa v sére zisťuje 10-násobne vyššia hladina protilátok proti HPV ako po prekoneaní natívnej infekcie. Vyššie hladiny protilátok sú tiež v cervikálnom hlíene, čo spôsobuje elimináciu vírusu už na povrchu epitelu. Protilátky v sére zabezpečia ochranu proti vírusom, ktoré preniknú neporušené do hlbších vrstiev sliznice počas pohlavného styku cez jej drobné ragády vzniknuté pri frikčných pohyboch (17, 18).

L1 proteínové vakcíny, ktoré sa momentálne dostávajú aj na náš trh, sú bi- alebo tetravalentné. Bivalentné vakcíny sú určené na vakcináciu proti najčastejším onkogénnym typom 16 a 18. Tetravalentné vakcíny imunizujú navyše aj proti nízkorizikovým genotypom 6 a 11, ktoré síce nespôsobujú karcinóm, ale sú etiologickým agensom bradavicových výrastkov v anogenitálnej oblasti (*condylomata accuminata*). Pri klinických skúškach sa ukázalo, že bivalentná vakcína nechráni len proti genotypom 16 a 18, ale vzhľadom na veľmi podobnú štruktúru L1 proteínov jednotlivých genotypov HPV, má ochranný účinok proti približne 71 % doposiaľ známych genotypov HPV. Tetravalentná vakcína chráni proti 87 % genotypov (6, 8, 18). Z tohto hľadiska by malo byť výhodnejšie použitie tetravalentnej vakcíny. Náklady na jej výrobu sú však vyššie. Viac ako 65 % všetkých karci-

nómov krčka maternice pritom spôsobuje genotyp 16, ďalších 15 – 20 % genotyp 18. Len zvyšných približne 15 % prípadov karcinómov je spôsobených ostatnými karcinogénnymi genotypmi. Z ekonomického hľadiska tak vzniká otázka efektivity tetravalentnej vakcíny pri len malom rozšírení spektra účinku (19). Vo väčšej miere však chráni proti nekancerogénnym zmenám (*condylomata accuminata*).

Z hľadiska účinnosti vakcinácie ide o podobnú situáciu ako pri očkovaní proti hepatitíde B, kde sa tiež využívajú purifikované VLP. Na vznik účinnej hladiny protilátok v sére však treba opakované podanie vakcíny. Odporúča sa 3-dávková aplikácia. Po základnej vakcinačnej dávke sa tvorba protilátok zosilňuje ešte dvoma „booster“ dávkami. Podľa klinických skúšok, ktoré boli doteraz vykonané, sa po takejto aplikácii udržiava dostatočná hladina protilátok v krvi najmenej 48 mesiacov (17). Sledovanie ďalšieho vývoja hladín protilátok v sére a úroveň ochrany organizmu proti HPV infekcii si vyžaduje dlhšie pokračovanie klinických štúdií.

### Ochrana proti karcinómu krčka

Ochrana proti vzniku krčkového karcinómu možno rozdeliť na dva základné postupy. Základným opatrením, vo väčšine vyspelých štátov v posledných rokoch stále dôslednejšie uplatňovaným, je **včasná diagnostika prekanceróz formou celoplošného skríningu**. Spočíva vo využití, na tento účel veľmi vhodnej diagnostickej metódy, onkologickej cytológie. Táto prebiopická metóda dobre spĺňa kritériá pre skrínung. V krajinách, kde sa podarilo vytvoriť podmienky na kvalitný skrínung prekanceróz maternicového krčka sa v priebehu krátkeho času podarilo znížiť výskyt karcinómu o viac ako 50 %. Ďalším skvalitňovaním skrínungových programov, najmä ich rozširovaním na čo možno najširšie skupiny obyvateľstva, sa aj naďalej dosahuje postupný pokles výskytu tohto ochorenia. Nevýhodou onkologickej cytológie je významný vplyv subjektívnych faktorov na jej senzitivitu a špecificitu. V niektorých krajinách západnej a strednej Európy, vrátane Slovenska, by sa mal vykonávať kombinovaný skrínung. Onkologická cytológia sa pri preventívnych prehliadkach kombinuje s ďalšou diagnostickou metódou – kolposkopiou. Ako však ukazujú doterajšie analýzy výsledkov, kolposkopia v základnom skrínungu sa len v minimálnej miere podieľa na jeho skvalitnení (9). Vo všeobecnosti je zaradovaná skôr ku špecializovaným diagnostickým metódam. Mnohí autori predpokladajú, že jej zaradenie do skrínungu podstatne zvyšuje jeho ekonomickú náročnosť pri minimálnom zvýšení výťažnosti. Senzitivita a špecificita kolposkopického vyšetrenia je závislá najmä od špecializácie vyšetrujúceho lekára. Vo väčšine sa preto odporúča jej využitie skôr ako špecializovanej, nadstavbovej metódy, pri podrobnejšej diagnostike

krčkových lézií zachytených v skrínungu onkologickou cytológiou.

V posledných rokoch, po spoznaní úlohy HPV v etiológii karcinómu krčka, vznikli viaceré návrhy skrínungových programov založených na diagnostike tohto vírusu. Zatiaľ sú tieto programy, z organizačného a tiež ekonomického hľadiska, aplikovateľné skôr v rozvojových krajinách s neúmerne vysokým výskytom karcinómu krčka a s nemožnosťou realizovať dosiaľ bežne zaužívané skrínungové programy. V civilizovaných oblastiach sveta, kde je aplikovateľný cytologický, prípadne aj kolposkopický skrínung, je zatiaľ diagnostika a typizácia HPV skôr len doplnkovou, špecializovanou, nadstavbovou metódou pri diagnostike prekanceróz (4, 20). Neďaleká budúcnosť však ukáže, či nové skrínungové návrhy založené na priamej diagnostike HPV nenahradia dosiaľ realizované programy.

Druhou možnosťou prevencie karcinómu krčka je **ochrana proti infekcii HPV**. Keďže ide o sexuálne prenosnú infekciu, základom ochrany je vyhýbanie sa promiskuitnému spôsobu života a prísne monogamné partnerské vzťahy. Použitie prezervatívu ako bariérovej antikoncepcie, ktorá dostatočne účinne chráni pred prenosom niektorých iných sexuálne prenosných infekcií, je pri HPV otázne. Dosiaľ nebolo presne dokázané, či je prezervatív dostatočnou ochranou proti prenosu HPV. V literatúre existujú na túto otázku protichodné názory (3, 13).

Najúčinnejšou ochranou proti rakovine maternicového krčka bude v blízkej budúcnosti asi vakcinácia proti HPV. I tu však narážame na niektoré medicínske a najmä ekonomické problémy. Vakcinácia by sa mala vykonať u ešte neinfikovaných jedincov. Musela by sa vykonávať u zatiaľ sexuálne inaktívnych dievčat, ktoré ešte nie sú infikované HPV, teda v predpubertálnom období, alebo u sexuálne aktívnych žien po predošlom negatívnom vyšetrení na HPV. Z epidemiologického hľadiska by bola najúčinnejšia, ak by sa vykonávala celoplošne, čo by si vyžadovalo nemalé finančné náklady. Selektívna vakcinácia na žiadost pacientky (a na jej vlastné náklady) by v budúcnosti mohla ovplyvniť výskyt karcinómu maternicového krčka v ekonomicky vyspelých krajinách (19). Najvyššia incidencia ochorenia je však v ekonomicky zaostalejších oblastiach. Aj celoplošná vakcinácia totiž prináša so sebou viaceré otázky. Je vhodné zaočkovať len ženskú časť populácie? Muži sú síce považovaní za prenášačov infekcie, ale HPV je u nich etiologickým faktorom karcinómu penisu. Jeho výskyt je síce podstatne zriedkavejší ako karcinómu krčka, nie je však raritný. Ani celoplošná vakcinácia ženskej populácie proti HPV by však v najbližších desaťročiach neznamenala úplné upustenie od skrínungových programov. Ten by sa aj naďalej musel vykonávať u žien, u ktorých už vakcinácia nemá význam. Doposiaľ vyrobené vak-

cíny chránia proti infekcii temer 80 % onkogénnych genotypov HPV. Ani zaočkované ženy teda nie sú úplne chránené proti tomuto ochoreniu. Zanedbanie prevencie u týchto skupín by mohlo mať závažné dôsledky.

Otázky pomeru nákladov a úžitku v tejto problematike sú v súčasnosti obsahom viacerých analýz a odborných štúdií. Navrhované sú rozličné modifikácie rôznych skriningových programov a schém, ktoré zohľadňujú aj možnosti vakcinácie a rozličné skriningové postupy s ohľadom na geografické odlišnosti jednotlivých krajín a ich ekonomické možnosti (3, 19). Pozitívom však je, že karcinóm maternicového krčka je v súčasnosti jediné onkologické ochorenie, pri ktorom poznáme jeho etiológiu a ktorému dokážeme účinne predchádzať vakcináciou.

Článok bol uverejnený v časopise *Onkológia*.

**doc. MUDr. Martin Redecha, PhD.**

I. gynekologicko-pôrodnická klinika LF UK  
Antolská 11, 851 07 Bratislava  
e-mail: mredecham@zmail.sk

## Literatúra

1. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*, 2005, 32 (Suppl 1), 16–24.
2. Stern PL. Immune control of human papillomavirus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccination. *J Clin Virol*, 2005, 32 (Suppl. 1), 72–81.
3. Yang BH, Bray FI, Parkin DM. Cervical cancer as a priority for prevention in different world regions: An evaluation using years of life lost. *Int J Cancer*, 2004, 109, 418–24.
4. Denny L, Kuhn L, De Souza M, Pollack AE, Dupree W, Wright Jr TC. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005, 6, 271–278.
5. Redecha M, Korbel M, Nižňanská Z. Výskyt karcinómu maternicového krčka na Slovensku v rokoch 1990 – 2000. *Gynekol Prax*, 2004, 2, 118–124.
6. Villa LL, Costa RL, Petta CA. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005, 6, 271–278.
7. Franceschi S. The IARC commitment to cancer prevention: the example of papillomavirus and cervical cancer. *Recent Results Cancer Res*, 2005, 166, 277–297.
8. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002, 347, 1645–1651.
9. Berg M, Difatta J, Hoiczky E, Schlegel R, Ketner G. Viable adenovirus vaccine prototypes: high-level production of a papillomavirus capsid antigen from the major late transcriptional unit. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102, 4590–4595.
10. Donnelly JJ, Wahren B, Liu MA. DANN vaccines: progress and challenges. *J Immunol*, 2005, 175, 633–639.
11. Perez-Martinez G. Production of human papillomavirus type 16 L1 virus-like particles by recombinant *Lactobacillus casei* cells. *Appl Environ Microbiol*, 2006, 72, 745–752.
12. Schreckenberger C, Kaufmann AM. Vaccination strategies for the treatment and prevention of cervical cancer. *Curr Opin Oncol*, 2004, 16, 485–491.
13. Mandic A and Vujkov T. Human papillomavirus vaccine as a new way of preventing cervical cancer: a dream or the future? *Annals of Oncology*, 2004, 15, 197–200.
14. Schiller J, Davies P. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. *Nat Rev Microbiol*, 2004, 2, 343–347.
15. Nardelli-Haeffliger D, Lurati F, Wirthner D, Spertini F, Schiller JT, Lowy DR. Immune responses induced by lower airway mucosal immunisation with a human papillomavirus type 16 virus-like particle vaccine. *Vaccine*, 2005, 23, 3634–3641.
16. Liu DW, Chang JL, Tsao YP, Huang CW, Kuo SW, Chen SL. Co-vaccination with adeno-associated virus vectors encoding human papillomavirus 16 L1 proteins and adenovirus encoding murine GM-CSF can elicit strong and prolonged neutralizing antibody. *Int J Cancer*, 2005, 113, 93–100.
17. Harper. Sustained efficacy up to 4-5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*, 2006, 367, 1247–1255.
18. Harper DM, Franco EL, Wheeler C. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, 364, 1757–1765.
19. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, Franco E. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96, 604–615.
20. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJLM. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer*, 2004, 111, 278–285.

Tomáš Zima

## LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA

Po úspešném prvém vydání monografie *Laboratorní diagnostika* připravil autorský kolektiv pod vedením profesora Tomáše Zimy vydání druhé, aktualizované a doplněné o nové kapitoly.

Kniha je určena nejen pregraduálním a postgraduálním studentům, ale všem lékařům, kteří provádějí laboratorní vyšetření. Obsahuje kromě známých, řadu desítek let používaných testů a analytů také moderní postupy včetně molekulárně biologických. Uvádí racionální přístupy k diagnostice řady onemocnění s přihlédnutím k často zmiňované medicíně založené na důkazech a možnostem použití metod u nás.

Monografie zahrnuje ve 41 kapitolách laboratorní diagnostické metody používané ve většině lékařských oborů s rozdělením na obecné popisy jednotlivých analytů, ale také na popis vyšetřovaných postupů u jednotlivých nemocí a syndromů. Za cenu je možno považovat vazbu laboratorních vyšetření k podstatě metabolických pochodů za fyziologických i patologických podmínek, při akutních, subakutních a chronických stavech. Rovněž jsou zde stručně zmíněny obecné podmínky odběru biologického materiálu, změny laboratorních parametrů v pediatrii a geriatrii a dále principy laboratorních metod. Pro praxi jsou užitečné také referenční hodnoty laboratorních vyšetření.

Praha: Galén – Karolinum, 2007, 2. doplněné a přepracované vydání, 906 s.,  
ISBN 978-80-7262-372-3 (Galén) a ISBN 978-80-246-1423-6 (Karolinum)

**Distribúcia v SR:** KD Hanzlúvka, LF UPJŠ, Tr. SNP 1, 040 66 Košice,  
tel.: 0905 526 809, hanzlúvka@dodo.sk; Osveta, Jilemnického 57, 036 01 Martin,  
tel.: 043/421 0970, redakcia@vydosveta.sk, internetovy predaj: www.littera.sk  
**Galén v ČR:** e-mail: objednavky@galen.cz, www.galen.cz

