Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Přírodovědecká fakulta

Úloha papilomavirů v etiologii nádorů ano-genitální oblasti u mužů

Bakalářská práce

Martina Papajová

Školitel: Doc. RNDr. Daniel Růžek, Ph.D

České Budějovice 2016

Papajová, M., 2016: Úloha papilomavirů v etiologii nádorů ano-genitální oblasti u mužů. [The role of papillomaviruses in ethiology carcinomas of ano-genital areas in men. Bc. Thesis. In Czech]. – 27p., Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic.

Annotation: Human papillomaviruses (HPV) is one of the most common sexually transmitted diseases. HPV are a group of divergent DNA viruses. We know over 150 HPV types. Genital warts are a common manifestation of male and female infection with HPV. It is associated with significant morbidity. HPV infection can also develop into invasive penile carcinoma. It's associated with morbidity and mortality. The quadrivalent vaccine is the first vaccine which is approved for use in adolescent and young women. Anogenital malignancies are carcinoma of the vulva, carcinoma of the penis, carcinoma of skrotum, carcinoma of the anus etc. Anogenital premalignancies are intraepithelial neoplasia, Bowen's disease, Bowenoid papulosis, Erythroplasia of Queyrat, Lichen sclerosus etc.

Prohlašuji, že jsem práci vypracovala samostatně pouze s použitím literatury uvedené v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne

Martina Papajová

Obsah

1 Úvod 6
1.1 Úvod do problematiky 6
1.2 Cíl práce 7
2 Lidské papilomaviry 7
2.1 Historie 7
2.2 Struktura papilomavirů 10
2.3 Klasifikace HPV 13
2.4 Přenos HPV 14
2.5 Anogenitální malignity 15
2.5.1 Anogenitální oblast 15
2.5.2 Genitální bradavice (kondylomata) 15
2.5.3 Rekurentní respiratorní papilomatóza 16
2.5.4 Karcinom penisu 17
2.5.5 Karcinom konečníku 18
2.5.6 Karcinom šourku (skrotum) 18
2.5.7 Rizikové faktory 19
2.6 Anogenitální premalignity 20
2.6.1 Intraepiteliální neoplasie 20
2.6.2 Bowenova choroba (Bowen's disease) 21
2.6.3 Bowenoidní papulosis 22
2.6.4 Erythroplasie Queyrat 23
2.6.5 Lichen sclerosus 24
2.7 Mechanismus interakce HIV – HPV 25
3 Vakcinace 25

3.1 Vakcinace 25
3.2 Důsledky vakcinace 26
4 Výsledky dotazníku 27
4.1 Cíl dotazníkového šetření 27
4.2 Cílová skupina 27
4.3 Charakteristika respondentů 27
4.4 Vyhodnocení 29
4.4.1 Názor respondentů na prevenci 29
4.4.2 Informovanost mužů o lidských papilomavirech 31
4.4.3 Znalosti dotazovaných o dalších pohlavních chorobách a jejich prevenci 32
5 Závěr 32
Použitá literatura
Seznam tabulek, obrázků a grafů
Použité zkratky

1 Úvod

1.1 Úvod do problematiky

Papilomaviry jsou DNA viry. Tvořeny z dvoušroubovice o délce 8 tisíc párů bází. Tyto báze kódují časné a pozdní strukturální geny. Význam u člověka má přibližně 40 typů infikující epitel sliznic a kůže. HPV můžeme rozdělit na onkogenní a neonkogenní. Podle onkogenního významu je můžeme rozdělit na vysoce rizikové a nízce rizikové. HPV jsou nejčastěji sexuálně přenosné viry s rizikem onemocnění na celý život. U 80 % pacientů toto onemocnění zcela vymizí.

Projevy HPV jsou různé u vysoce rizikových a nízce rizikových. Nízce rizikové papilomaviry mohou způsobovat kondylomata (genitální bradavice) a rekurentní respirační papilomatózu (laryngeální papilomy). Nejčastěji tato onemocnění jsou spojována s typy 6 a 11.

Vysoce rizikové papilomaviry za současného působení dalších rizikových faktorů (např. kouření, promiskuita, jiné sexuálně přenosné choroby) mohou prostoupit v karcinom děložního hrdla (typy 16 a 18), a dalších genitálních karcinomů a také karcinomů análu. Nejmenší zastoupení v procentech mají karcinomy hlavy a krku (oropharynx, hrtan a dýchací cesty).

Od roku 2006, kdy na trh byla uvedena vakcína Gardasil/Silgard, mohou ženy být očkovány proti HPV typům 6, 11, 16 a 18. Je to kvadrivalentní vakcína, která chrání proti karcinomu cervixu, vulvy atd. Toto očkování pomáhá v 90 % případů proti genitálním bradavicím a přednádorovým lézím. Očkovat se nemusí jen ženy, mohou i muži. A další prevence je použití kondomů, a nestřídat partnery.

V roce 2009 byla na trh uvedena kvadrivalentní vakcína pro muže. Této vakcíně předcházelo úspěšné testování bivalentní vakcínou na chlapcích od 10 do 18 let. Očkováním mužů by se mohlo předcházet onemocnění žen, které jsou náchylnější na onemocnění HPV infekcí.

1.2 Cíl práce

Úloha papilomavirů v etiologii nádorů děložního čípku je v současné době již obecně akceptována. Otázkou však stále zůstává, jakou roli hrají papilomaviry při vzniku nádorů ano-genitální oblasti u mužů. S tím souvisí i diskuse, zda má smysl provádět ochranná očkování proti papilomavirům i u dospívajících chlapců. V literatuře lze na toto téma nalézt řadu rozporuplných názorů. Cílem předkládané rešeršní práce je provést detailní analýzu literárních dat věnujících se této problematice. Zvláštní zřetel bude kladen na molekulárně epidemiologické údaje. Nebude opomenuta ani problematika nádorových oblastí ano-genitální oblasti mužů v závislosti na způsobu jejich pohlavního života a nákaze virem HIV. V závěru práce bude provedeno kritické zhodnocení pozitiv a negativ zavedení očkování proti papilomavirům.

2 Lidské papilomaviry

2.1 Historie

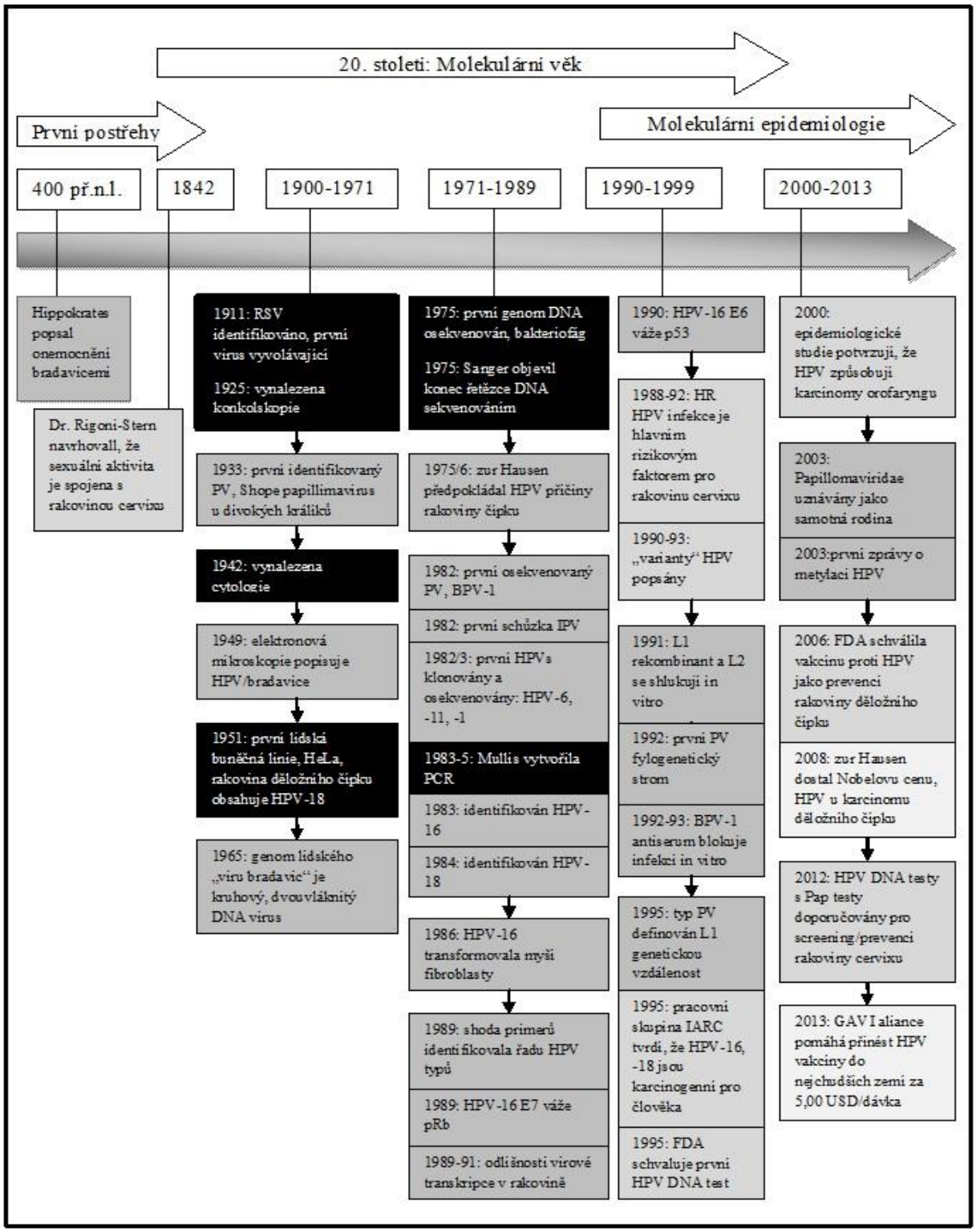
Papilomaviry jsou všudypřítomné, mají značně heterogenní DNA. Byly izolovány ze všech čtyř tříd *Tetrapod*, včetně většiny savců. Jejich původ předchází existenci moderního člověka (Harari, Chen et Burk, 2014).

Z pozorování bradavic v antickém Řecku a Římě byly popsány léze na kůži a genitáliích. Z tohoto pozorování byly genitální bradavice spojovány s promiskuitním životem. Obecně se předpokládalo, že bradavice jsou přenosné. Projevy zvířecích Papilomavirů byly historicky zdokumentovány v mýtech a obrazech, které poskytovaly důkazy pro starověké papilomavirové infekce a nemoci, které způsobují (Harari, Chen et Burk, 2014).

V roce 1842, italský lékař Rigoni-Stern analyzoval úmrtní zprávy žen ve Veroně v období 1760 – 1839 a zaznamenal vysoké frekvence rakoviny děložního čípku vdaných žen, vdov a prostitutek, ale vzácný výskyt u panen nebo jeptišek.

Dospěl k závěru, že rozvoj tohoto typu rakoviny je v souvislosti se sexuálním kontaktem. Rychlý rozvoj bakteriologie ve druhé polovině 19. století, vedl v prvních pokusech k souvislostem mezi rakovinou děložního hrdla a sexuálně přenosnou infekcí, bez potvrzených dat až do konce roku 1960. V této době se objevily první zprávy usvědčující virové infekce, *Herpes simplex* typu 2, jako kandidáta na etiologii rakoviny děložního čípku. Ačkoli zpočátku byly publikovány počty potvrzujících dat, rozsáhlá prospektivní studie provedená v bývalém Československu tyto výsledky nepotvrdila. V roce 1970, byla zahájena studie o možné roli lidských papilomavirů u karcinomů (Zur Hausen, 2009).

V roce 1911, Francis Peyton Rous vytvořil filtrát buněk z nádorové tkáně kuřete, který po přenosu na další jedince podporoval růst sarkomu. Na základě tohoto experimentu byl objeven první onkogenní virus, tj. virus Rousova sarkomu. Po 25 letech, Dr. Rous a Dr. Richard Shope identifikovali první papilomavirus, zvaný Shope PV nebo také papilomavirus divokého králíka, který izolovali z bradavic rostoucích na králíkovi divokém (Harari, Chen et Burk, 2014).



Obrázek 1: Časová přímka papilomavirů (Harari, Chen et Burk, 2014).

2.2 Struktura papilomavirů

Papilomaviry jsou skupina malých neobalených nádorových virů, o velikosti virionu přibližně 55 nm v průměru. Tato skupina virů infikuje různá zvířata, od ptáků až po savce, včetně lidí. Papilomaviry obvykle způsobují benigní nádory, ale někdy také mohou způsobit maligní nádory (Zheng et Baker, 2006). HPV mají cirkulární genom, jsou neobalené, s dvouvláknovou DNA o velikosti přibližně 8 kb, která infikuje bazální keratinocyty. Navzdory jejich malé velikosti jsou velmi složité. Po infekci virus existuje jako autonomní epizom v hostitelském buněčném jádře. Životní cyklus viru je zprostředkován řadou interakcí virus – hostitel, které řídí transkripci a virovou produkci virionu (Harari, Chen et Burk, 2014, de Villiers et al, 2004).

Mezinárodní výbor na taxonomii virů (*The International Committee on the Taxonomy of Viruses*, ICTV) přijal, že papilomaviry jsou odlišná taxonomická rodina, *Papillomaviridae* a nevztahuje se k *Polyomavirům* a SV40. Taxonomické zařazení typů papilomavirů, subtypů a varianty jsou založeny na sekvenci svých L1 genů, které se od sebe liší, alespoň o 10 %, 2 - 10 %, a maximálně 2 %, resp. genomy bovinního papilomaviru typu 1 (BPV-1) a typu lidského papilomaviru 1a (HPV-1a) byly první genomy papilomavirů, které mají být kompletně sekvenovány. V posledních dvou desetiletích BPV-1 sloužil jako prototyp pro studium molekulární biologie papilomavirů (Zheng et Baker, 2006).

Typy papilomavirů nalezené u lidí jsou rozděleny do pěti rodin na základě analýzy sekvence DNA s různými druhy, které mají odlišné vlastnosti ve spojení životního cyklu a choroby (Doorbar J, Quint W, 2012).

V jádře se papilomaviry replikují a shromažďují. Virus infikuje keratinocyty v bazálních vrstvách rozvrstveného dlaždicového epitelu. Nicméně, exprese virového genomu a replikace postupuje pevně řízeným způsobem a upravuje diferenciaci keratinocytů. I když mechanismus, jak keratinocyty regulují genovou expresi HPV, není zcela známý, je zde všeobecná shoda, že virová genová exprese vede k expresi 6 nestrukturních virových regulačních proteinů (E1, E2, E4, E5, E6 a E7), zpočátku oblasti virového genomu v nediferencovaných nebo středně diferencovaných

keratinocytů a dva strukturní virové kapsidové proteiny (L1 a L2), z konce oblasti genomu v keratinocytech podstupujících konečnou diferenciaci (Zheng et Baker, 2006).

Struktura a funkce HPV genomu jsou zachovány a jsou obecně rozděleny do tří konkrétních složek:

1. Časný gen (*early gene*), označen „E“. Skládá se z 6 otevřených čtecích rámců (ORFs): E6, E7, E1, E2, E4 a E5. Časné geny E1, E2, E6 a E7 jsou generovány jako polycistronický transkript. Několik dalších časných otevřených čtecích rámců E3, E5 a E8 také byly identifikovány, ale jejich exprese není rovnoměrně pozorována v celé čeledi *Papillomaviridae*. Geny E5, E6 a E7 řídí proces transformace. E1 a E2 modulují transkripci a replikaci. Časné geny kódované pro nestrukturní proteiny fungují ve virové replikaci, adaptaci buněčného prostředí pro virovou aktivitu, trans-aktivace virové transkripce a buněčné transformace a proliferace (Harari, Chen et Burk, 2014, de Villiers et al, 2004).
2. Pozdní geny (*late gene*), označeny „L“. Skládají se z L2 a L1 otevřených čtecích rámců (ORFs, *open reading frames*). L1 a L2 kódují strukturální proteiny, tj. virovou kapsidu, hlavní a vedlejší kapsidové proteiny. L2 ORF kóduje skupinově specifické epitopy tam, kde L1 ORF obsahuje typově specifické proteinové domény (Harari, Chen et Burk, 2014, de Villiers et al, 2004).
3. Regulační oblast upstream (URR, *upstream regulatory region*) je nekódující oblast mezi koncem L1 ORF (otevřených čtecích rámců) a start kodonu E6, který obsahuje přibližně 10 % genomu. URR obsahuje DNA rozpoznávající místa pro oba virové a hostitelské transkripční faktory a reguluje časnou genovou transkripci, virovou amplifikaci a buněčný tropismus. URR obsahuje keratinocyty specifický zesilovač oblasti blíže k časnému promotor genu (p97), který zdůrazňuje význam tropismu hostitelské buňky k virové genové expresi a životnímu cyklu.

Menší nekódující oblast nacházející se mezi stop kodonem E5 a start kodonem L2, skrývá vysoce konzervativní časný polyadenylační signál, potřebný pro genovou expresi z časného promotoru, včetně alternativně sestřižených časných transkriptů

a jejich genových produktů. Oba geny, časný a URR vykazují variabilitu, což je užitečné při posuzování genetické heterogenity.

Funkce virové replikace genomu virových proteinů E1 a E2 jsou závislé na hostitelské DNA polymeráze a replikačních aparátech. Protein E1 funguje jako ATP-dependentní helikáza schopna rozdělit dvouvláknovou DNA pro separaci řetězce, před DNA polymerací. E2 ORF kóduje vazbu virus – DNA transkripčním faktorem. E1 a E2 proteiny tvoří heterodimery na virovém počátku replikace k zahájení obousměrné syntézy genomu.

Heterogenita HPV genomu byla patrná během prvních studií zkoumajících virové izoláty získané z dysplastických lézí (kožních nebo genitálních). Pokusy identifikovat virové agens z lézí narazily na skutečnost, že sondy DNA často neměly křížové reakce s extrakty DNA získanými z různých typů bradavic. Kromě toho, první pokusy ke studiu infekční povahy viru získaného z bradavic byl omezen specificitou hostitelských epiteliálních buněk vyžadované pro produktivní životní cyklus HPV. Pochopení křehké rovnováhy interakce mezi HPV a hostitelem ukázala zásadní řešení klinického významu spojené s HPV onemocněním.

HPV jsou velmi starobylé viry. Související PV byly identifikovány u většiny primátů, včetně posledních společných předků člověka. Sekvence a fylogenetická analýza nehumánních primátů na PV, izolovaných z cervikovaginální oblasti odhalila podobnost genomu s α-HPV. Diverzifikace HPV nastaly před zrodem *Homo sapiens* přibližně před 200 000 – 150 000 lety.

Charakteristika HPV v populačních studiích poskytuje jedinečnou příležitost studovat evoluci hominidů skrze virový objektiv k lepšímu pochopení interakce virus - hostitel, jak se dotýkají imunitního systému a progresi rakoviny.

Historicky byl HPV identifikován pomocí biopsií z bradavic a lézí a řazen dle známých typů (např. podle vzorů štěpení restrikční endonukleázou nebo podle hybridizace DNA – DNA nebo DNA – RNA). Takové metody měly vrozené chyby pro charakteristiku papilomavirů, přesněji řečeno, zde nebyly žádné kvantifikovatelné prostředky k porovnávání mezi typy HPV z různých lézí. Titr viru v lézích nebyl

k dispozici a křížovou hybridizaci bylo obtížné vysvětlit, kromě spojení v anatomické lokalizaci (Harari, Chen et Burk, 2014).

Následkem papilomavirových infekcí jsou benigní léze, ale někdy se vyvíjejí až v maligní léze. Určité typy HPV (např.: HPV-16, HPV-18 a HPV-31) jsou označeny jako „vysoce rizikové“ nebo „onkogenní“ a byly uznány jako původci rakoviny děložního čípku a konečníku. Tyto sexuálně přenosné viry jsou spojeny s více než 95 % rakoviny děložního čípku. Mezi těmito vysoce rizikovými viry samotný HPV-16 je zodpovědný za vývoj 58,9 % rakoviny děložního čípku. Tyto výsledky vedly nejen k vývoji HPV vakcín, ale i ke screeningu rakoviny děložního hrdla, který zahrnuje i testování na HPV (Zheng et Baker, 2006).

Charakteristickým důsledkem rakoviny spojené s přetrvávající infekcí těmito vysoce rizikovými HPV je to, že virové genomy se běžně vyskytují integrovány v genomu buňky rakoviny takovým způsobem, aby se nebránilo virovému E2 genu. Jiné typy HPV označovaných jako „nízce rizikové“ nebo „neonkogenní“ HPV-6 a HPV-11 vyvolávají benigní kondylomata. Velmi zřídka jsou tyto viry nalezeny v pohlavních malignitách. Geny E6 a E7 z nízkorizikových HPV deaktivují méně účinně buněčné supresorové proteiny p53 a pRb tumor, než E6 a E7 z vysoce rizikových HPV (Zheng et Baker, 2006).

Tabulka 1: Onkogenní potenciál HPV (Muňoz, Bosch, 2003).

Nízce rizikové (LR – low risk)	6, 11, 34, 40, 42, 43, 44, 54, 74
Vysoce rizikové (HR – high risk)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58

2.3 Klasifikace HPV

Metody k pěstování HPV *in vitro* nebo výroba infekčního viru prostřednictvím xenotropních modelů nejsou efektivní a neposkytují silnou metodu pro identifikaci a charakterizaci HPV typů. Nedostatek silné, konzistentní protilátkové odpovědi u infikovaných jedinců omezuje použití titru protilátek a sérologii pro taxonomii HPV.

V současné době je běžná amplifikace DNA z klinických vzorků na bázi PCR. Představa, že pouze jeden typ HPV je spojen s rakovinou. Vyvolala potřebu pro vytvoření vysoce specifických testů, které by mohly rozdělit HPV typy. PV patří do čeledi *Papillomaviridae*. Tento statut byl založen na základě genomu. Sekvenování DNA poskytuje měřitelné prostředky k přehledu nukleotidové heterogenity. Poskytuje klasifikaci a taxonomii HPV na rody, druhy, typy a různé varianty (Harari, Chen et Burk, 2014).

2.4 Přenos HPV

Přenos papilomavirů byl donedávna z velké části neprobádaný jev. HPV mohou být přenášeny mnoha způsoby, ale obvykle používané přístupy zahrnují s největší pravděpodobností partnerství (tj. pravděpodobnost, že partner infikovaný HPV přenáší infekci na náchylnějšího partnera bez ohledu na délku vztahu) (Moscicki et al, 2012).

Genitální HPV infekce je přenášena především sexuálním přenosem. Bezpohlavní přenos nelze zcela vyloučit, protože studie uvádějí prenatální přenos, z matky na plod. Infekce pochvy je běžná, jako cervikální infekce, ale zřídka způsobí rakovinu. Anální styk může vést k anální HPV infekci a k análním neoplastickým lézím u mužů a žen (Kjaer SK, et al, 2001, Schiffman et Castle, 2003).

Anogenitální HPV jsou nejčastěji přenosné sexuálním stykem. Infekce HPV se snadno přenáší, pravděpodobně přes mikroskopické trhlinky na povrchu epitelu, které se běžně vyskytují při pohlavním styku. Každý typ HPV je oddělený genetický druh, ale všechny onkogenní typy jsou přenášeny stejnou cestou, a to sexuální (Schiffman et Castle, 2003).

2.5 Anogenitální malignity

2.5.1 Anogenitální oblast

Anogenitální malignity a premalignity se často vyskytují v běžné dermatologické praxi a ovlivňují nejen fyzické pohodlí člověka, ale také psychické zdraví a kvalitu života. V populaci byl zaznamenán v posledním století zvýšený výskyt vulvární intraepiteliální neoplasie (VIN) související s invazivní rakovinou vulvy a análního spinocelulárního karcinomu (SCC, *squamous cell carcinoma*) (Kutlubay et al., 2013).

Většina současných znalostí o epidemiologii HPV a anogenitální neoplasie byly odvozeny od *human immunodeficiency virus* (HIV) – negativní populační studie. Ukázalo se, že prevalence anogenitální HPV infekce a potencionálních lézí anogenitální oblasti je vyšší u HIV pozitivních osob, než u HIV negativních (Palefsky JM, 1998).

2.5.2 Genitální bradavice (kondylomata)

Většina HPV infekcí je bez příznaků s odhadem odstranění infekce u 70 % nemocných za rok. Jestli infekce nezmizí, může postoupit v chorobu. Nejběžnějším klinickým projevem HPV infekce jsou anogenitální bradavice. Jsou sice neškodné a nejsou spojeny s úmrtností, ale jsou zdrojem psychosociálních problémů a způsobují fyzické nepohodlí spojené s bolestí, krvácením a svěděním. Genitální bradavice jsou vysoce infekční a 65 % lidí onemocní, jestliže jejich sexuální partner má bradavice (Anic et Giuliano, 2011).

Rozšíření kondylomat je vysoké mezi mladými muži (25 - 29 let), a snižuje se s věkem. Neonkogenní typy HPV 6 a 11 způsobují více než 90 % genitálních bradavic. Přibližně jedna třetina genitálních bradavic má více typů HPV, včetně onkogenních typů (Giuliano, Anic et Nyitray, 2010).

Dostupné údaje dokazují, že genitální bradavice způsobené infekcí HPV jsou u mužů ojedinělé. Mezi kondylomaty testovanými na pozitivitu HPV mělo neonkogenní typ 75,4 %, onkogenní typ mělo 3,8 % a oba dva typy mělo 20,8 % (Giuliano, Anic

et Nyitray, 2010). Odhadovaná inkubační doba genitálních bradavic je 2 týdny až 8 měsíců. Přibližně 20 - 30 % genitálních bradavic spontánně odpadá, avšak recidiva bradavic je běžná.

2.5.3 Rekurentní respiratorní papilomatóza

Rekurentní respiratorní papilomatóza (RRP) je relativně vzácné onemocnění. Příčinou tohoto onemocnění je HPV (typ 6 a 11). RRP je celosvětově rozšířené onemocnění, ale v některých zemích je prevalence vyšší než v ostatních. Jedná se o chorobu dětí i dospělých. Vykazuje bimodální věkové rozložení. Nejvíce RRP je rozšířené mezi dětmi ve věku nižší než 5 let. Přibližně 25 % těchto dětí je v kojeneckém věku. Druhá vlna nemocných je ve věku 20 až 30 let. Téměř 75 % postižených dětí touto chorobou jsou prvorozený. Přibližně 50 % matek postižených dětí prodělalo v minulosti HPV infekci. Odhaduje se, že 10 % až 25 % žen v těhotenství byly nakaženy latentním nebo aktivním HPV. Prokázalo se to cervikálními stěry. HPV DNA byla nalezena ve stěru z jedné třetiny v dýchacím a zažívacím traktu dětí narozených postiženým matkám (Shykhon et al., 2002).

RRP se projevuje jako bradavičnaté léze v dýchacím ústrojí, nejčastěji v hrtanu. Tato choroba je agresivnější u dětí s vysokou mírou opakování onemocnění. Často se vyžaduje operace pro odstranění lézí, aby děti mohly bez problémů dýchat (Giuliano et al. 2010).

2.5.4 Karcinom penisu

Invazivní rakovina penisu je vzácná a tvoří méně než 0,5 % všech případů rakoviny u mužů po celém světě. Onemocnění nejčastěji postihuje muže v rozmezí 50 až 70 let (Anic et Giuliano, 2011). Specifická etiologie a patogeneze spinocelulárního karcinomu penisu není jasná. Mezi rizikové faktory patří špatná hygiena, když muž nemá obřízku, chronické zánětlivé stavy, a velké množství sexuálních partnerů, HPV infekce a kouření. Obřízka předchází mnoha těmto patologickým stavům. Nejdůležitějším faktorem není jen předkožka sama, ale udržování hygieny mezi předkožkou a šourkem (Kutlubay et al., 2013).

Obrázek 2: Rakovina penisu (Anic et Giuliano, 2011).

2.5.5 Karcinom konečníku

Rakovina konečníku je neobvyklý zhoubný nádor s odhadovaným výskytem v populaci mezi 0,8 až 1,4 případů na 100 000 lidí. Přibližně 85 % případů rakoviny konečníku po celém světě způsobují HPV infekce. Nejčastější typ nádoru análního kanálu a perianální kůže je spinocelulární karcinom (SCC, *squamous cell carcinoma*). Výskyt tohoto karcinomu se v posledním desetiletí značně zvýšil, a to především k rostoucímu počtu případů vysoce rizikových skupin. Do této rizikové skupiny patří homosexuální muži, jedinci se sníženou imunitou a ženy, které prodělaly cervikální dysplazii (Kutlubay et al, 2013; Giuliano et al, 2010). Studie ukázaly, že nejvíce nemocných s anální infekcí HPV jsou především homosexuální muži infikováni HIV. Dále je toto onemocnění spojováno s velkým množstvím sexuálních partnerů (Moscicki et al, 2012).

2.5.6 Karcinom šourku (skrotum)

V roce 1775 popsal Pott vztah mezi vystavováním se sazím a vysokým výskytem rakoviny šourku mezi kominíky. Rakovina skrota byla také spojována s vystavováním se dehtu, různým typům mazacích a řezných olejů a výrobou plynu. Díky znalostem o rizikových faktorech z povolání se zlepšily pracovní podmínky a rakovina šourku byla v té době vzácná. Od roku 1980 se začal opět zvyšovat výskyt této rakoviny. Rakovina šourku je relativně vzácné onemocnění s celkovým výskytem kolem 1,5 / 1 milion lidí za rok v Západních zemích (Verhoeven, Louwman, et al., 2010).

Rakovina skrota se může objevit také díky nespecifickým faktorům jako je špatná hygiena a chronická podráždění. Spinocelulární karcinom skrota (SCC, *squamous cell carcinoma of scrotum*) může vzniknout z prodělané Fournierovi gangrény a z neškodné jizvy z procedury neplodnosti. Příznaky karcinomu skrota představuje svědění, podráždění, bolest, krvácení, výtok, ulcerace nebo objevení bulky a nepravidelné zduření uzlin a ulcerózní příznaky. K diagnóze karcinomu skrota je zapotřebí biopsie. Magnetická rezonance se používá ke zjištění, v jaké fázi se nachází karcinom dlaždicových buněk skrota.

Systém pro určení stádia rakoviny šourku je následující:

- stupeň A1 – léze jsou lokalizovány ve stěně šourku;
- stupeň A2 – léze jsou lokálně rozsáhlé, nádory napadají přilehlé struktury, jako jsou varlata, chámovod, penis, stydká kost a perineum;
- stupeň B – léze metastazují a dostávají se jen do mízních uzlin;
- stupeň C – léze metastazují a dostávají se do pánevních lymfatických uzlin;
- stupeň D – léze metastazují mimo pánevní lymfatické uzliny a dostávají se do vzdálených orgánů (Kutlubay et al, 2013).

2.5.7 Rizikové faktory

Mezi rizikové faktory spojené s karcinomem penisu patří fimóza (předkožka nejde přetáhnout přes penis). Mezi další rizikové faktory můžeme zařadit muže, kteří nepodstoupili obřízku v novorozeneckém období, anogenitální bradavice a HPV infekce (Giuliano et al, 2010).

Dále to může být kouření, sex ve velmi nízkém věku, vysoký počet sexuálních partnerů, nepoužívání kondomu, chronické zánětlivé stavy a léčba ultrafialovou fotochemoterapií psoriázy. U židovského obyvatelstva byl pozorován nízký výskyt rakoviny penisu, protože běžně provádí neonatální obřízku. Obřízka pravděpodobně snižuje riziko získání HPV infekce, ale načasování obřízky může velmi ovlivnit její účinek. Když jsou muži obřezání po neonatálním období, tak se zvyšuje riziko onemocnění rakoviny penisu, než u mužů obřezaných v novorozeneckém věku (Anic et Giuliano, 2011).

Podle kvantitativního hodnocení byla převládající HPV DNA ve 46,9 % z karcinomu penisu, s HPV-16 v 60,23 %, HPV-18 v 13,35 % a HPV-6/11 v 8,13 %, jsou to nejběžněji se vyskytující typy. Prevalence HPV DNA v nádorech penisu je závislá na histologickém podtypu. HPV DNA je obsažena v 80 % až 100 % v bazaloidních a bradavčitých typech, přibližně v 1/3 verukózních a keratinizovaných typech (Giuliano et al, 2010).

Vývoj rakoviny konečníku zahrnují tyto rizikové faktory: HPV infekce, imunosuprese, předchozí anální styk, předcházející rakovina děložního čípku, vulvy nebo vaginální karcinom; infekce HIV i kouření cigaret. Anální karcinom se vyvíjí v 28 % od anální intraepiteliální neoplasie (AIN) nebo chronických (peri)análních kondylomat (Kutlubay et al, 2013).

2.6 Anogenitální premalignity

2.6.1 Intraepiteliální neoplasie

Intraepiteliální neoplasie je intraepidermální dysplastická změna nebo spinocelulární karcinom *in situ* omezený na epidermis. IN rozdělujeme podle místa, kde se nachází (vulva, penis, anální intraepiteliální neoplazie). Intraepiteliální neoplazii rozdělujeme histopatologicky na dlaždicovou a nedlaždicovou IN. Důležitou roli mají v 90 % z dlaždicové IN onkogenní HPV typy (tj. 16, 18, 31, 33). Formy dlaždicové intraepiteliální neoplasie jsou:

- Bowenova choroba (BD)
- Bowenoidní papulosis (BP)
- Erythroplasie Queyrat (EQ)

Jejich podmínky jsou histopatologicky stejné v tom, že sdílí stejné znaky spinocelulárního karcinomu (SCC), ale liší se v jejich klinických příznacích. Penilní intraepiteliální neoplazie (PIN) je termín, který zahrnuje tři klinické premalignity BD, BP a EQ (Kutlubay et al, 2013).

2.6.2 Bowenova choroba (Bowen's disease)

Bowenova choroba a spinocelulární karcinom *in situ* (SCCis – *squamous cell carcinoma in situ*) jsou synonyma pro lokalizované neoplastické degenerace omezené na epidermis s potenciálem pro význam postranního šíření. Od roku 1912, kdy poprvé popsal Bowen dva případy prekancerózních kožních chorob se naše znalosti o SCCis a o počtu etiologických faktorů v těchto procesech rozšířily (Arlette et al, 2003; Kutlubay et al, 2013).

Bowenova choroba je perzistentní a progresivní, postupně se rozšiřuje. Vzhledem je dobře ohraničená. Má ostře ohraničený erytromatózní plak, který může být plochý, papilózní, nodulární nebo verukózní, a tvoří krusty. Léze mají tendenci být samostatně, ale u 10 - 20 % pacientů mohou být ve shlucích. Různé faktory ovlivňují způsob léčby, jako je velikost léze, místo, kde se nachází, stupeň funkčního poškození, dostupnosti modality a náklady. Další vyšetření v 6 až 12 měsíci se doporučuje pro odhad recidivy. Možnosti léčby jsou např. lokální excize, mikroskopická chirurgie, kryoterapie, kyretáž pomocí kauterizace / elektrokauterizace, 5-fluorouracil, vyříznutí, laserová terapie s oxidem uhličitým a fotodynamická terapie. Většina lézí je asymptomatická, ale některá jsou větší a mohou svědět (Danielsen et al, 2003; Arlette et al, 2003; Kutlubay et al, 2013).

Maligní potenciál Bowenovi choroby se zvyšuje, pokud pacient trpí současně HPV infekcí, či *lichen sclerosus* (LS) nebo *lichen planus* (LP), nebo také pacienti se špatnou hygienou, a kuřáci. Rozvoj pro invazivní SCC z Bowenovi choroby je přibližně pro kožní léze 3 - 5 % a 10 % pro genitální léze (Kutlubay et al, 2013).

2.6.3 Bowenoidní papulosis

Bowenoidní papulosis (BP) představují multifokální intraepiteliální neoplazie nacházející se primárně v anogenitální oblasti. I když průběh onemocnění BP se zdá být klinicky benigní, histopatologické nálezy odhalují rysy SCC *in situ*. Onemocnění je silně spojováno s HPV-16, ale i jiné typy HPV mohou být součástí (18 nebo 31). Tato choroba se vyskytuje hlavně u mladých sexuálně aktivních osob. BP je obvykle benigní s tendencí ke spontánní regresi na rozdíl od Bowenovy choroby (BD), která se vyvíjí po určité době na SCC. Maligní transformace byly doposud jen sporadicky hlášeny u BP. Imunosuprese vyvolaná zejména virem lidské imunitní nedostatečností (HIV) výrazně zvyšuje riziko premaligních a invazivních podmínek souvisejících s HPV (Kreuter et al, 2007; Kutlubay et al, 2013; Buechner, 2002).

Bowenoidní papulosis by měly být rozlišitelné od plochých kondylomat, *lichen planus* a lupénky. BP představuje vysoké riziko pro neoplazii. Nejúčinnější léčba je vyříznutí pupínku nebo nejčastěji používaná metoda kryochirurgie s kapalným dusíkem či CO_2 laser. Frekvence opakování po ošetření laserem je 0 % až 33 % (Buechner, 2002).

BP můžeme poznat podle rozšíření trnového výběžku epidermální vrstvy s proliferací atypických bazálních buněk, koilocytózy, zvětšených polymorfních a hyperchromatických jader, stejně jako abnormální mitóza a hyper nebo paraketózy s nahromaděným melaninem. Etiologickou roli u BP hrají převážně HPV typy 16, 18, 31 a 39. Za onkogenní jsou považovány HPV typy 16, 18, 31 a 33. HPV-16 se nachází nejčastěji v sérotypu. Typizace HPV může být užitečná k identifikaci pacientů s vysokým rizikem nákazy. BP se může vzácně vyvinout v pravou Bowenovu chorobu nebo SCC (Kutlubay et al, 2013).

Obrázek 3: Malé, dobře ohraničené, šedohnědé, až červené zabarvení kůže, Bowenoidní papulosis (Kutlubay et al, 2013).

2.6.4 Erythroplasie Queyrat

Erythroplasie Queyrat je neobvyklý karcinom *in situ*, který zpravidla vzniká na sliznici žaludu nebo u neobřezaných jedinců. I když přesná role nepřítomnosti obřízky v patogenezi EQ nebyla objasněna. Léze se vyskytují buď samostatně, nebo hromadně. Léze mohou být široké 10 - 15 mm v průměru. Jsou obvykle jasně červené, lesklé a nejsou citlivá, jejich povrch může být hladký či lehce šupinatý. Příčina EQ je neznámá, ale mezi rizikové faktory pro rozvoj tohoto onemocnění patří chronické podráždění, smegma, špatná hygiena, genitální *herpes simplex,* lidský papilomavirus (HPV), teplo, tření, trauma, macerace, zánět, *phimosis*, kouření (dehtové metabolity

v moči) a specifické dermatózy předkožky, jako je *lichen sclerosus* nebo *lichen planus* (Del Losada et al, 2005; Buechner 2002; Kutlubay et al, 2013).

Pacienti si často stěžují na svědění, bolest, krvácení a obtíže při stahování předkožky. Časem se objevují klinické ulcerace a EQ má tendenci korelovat s histologicky invazivní SCC. Bylo prokázáno, že EQ je spojena s konfekcí se vzácnou epidermodysplasií verruciformis spojenou s HPV-8 a vysoce rizikovým genitálním HPV-16 (Buechner, 2002; Kutlubay et al, 2013).

2.6.5 Lichen sclerosus

Chronické zánětlivé kožní onemocnění je charakterizováno atrofickými bílými papuly nebo plaky na kůži nebo sliznici. Nejčastěji se vyskytuje u dospělých žen, ale objevilo se i u mužů a dětí. Poměr žen/mužů infikovanými tímto onemocněním se pohybuje mezi 6:1 a 10:1 (Kutlubay et al, 2013).

Pacienti mohou trpět dysurií, dyspareunií nebo bolestí na defekaci. Příznaky mohou být bolestivé trhliny a mohou se vyskytnout při pohlavním styku. Někteří pacienti mohou být bez příznaků, ale známky onemocnění se mohou vyskytnout při rutinním vyšetření. Pozorujeme kožní změny zahrnující bledost, která může být malou polygonální skvrnou nebo velkým plakem. Dále ztenčená, atrofická, vrásčitá a křehká kůže s možnou telangiektazií, léze, citlivé praskliny v perianální oblasti a vzácně se mohou vyskytovat hemoragické puchýře (Powell et Wojnarowska, 1999).

Lichen sclerosus (LS) je spojován se SCC (*squamous cell carcinoma*) vyskytující se u 3 % až 7 % pacientů s LS vulvy a ve 2 % u mužů s LS penisu. Léčba tohoto onemocnění závisí na kontrole choroby před komplikacemi a včasné diagnóze malignity (Kutlubay et al).

Rozšíření HPV infekce je u pacientů s *lichen sclerosus* od 1 % do 21 %. Studium 46 mužů s *lichen sclerosus* byla porovnána s kontrolní skupinou. HPV infekci identifikovali pomocí polymerní řetězové reakce (PCR). U 17,4 % pacientů s LS byla

zjištěna HPV infekce. Až 75 % těchto pacientů bylo infikováno HPV typem 16. V další studii, kde se účastnilo 86 pacientů s LS a penilní SCC bylo zjištěno, že 8 (9,3 %) z 86 pacientů bylo HPV-16 pozitivní a doba latence mezi LS a propuknutí SCC byla menší (cca 15 let), než u pacientů negativních na HPV (cca 23 let). Z toho vyplývá, že by infekce HPV mohla urychlovat zhoubný proces (Gutiérrez-Pascual et al, 2011).

2.7 Mechanismus interakce HIV – HPV

Pravděpodobně několik interakcí mezi HIV a HPV hraje velkou roli ve výskytu anogenitálních spinocelulárních intraepiteliálních lézí u HIV-pozitivních žen a mužů. Jedna tato interakce je systémová imunitní odpověď na HPV. Ženy, které mají iatrogenní sekundární imunosupresi po transplantaci orgánu, jsou vystaveny vyššímu riziku rozvoje rakoviny cervixu a vulvy, než ženy s normální imunitou ve stejném věku (Palefsky, 1998).

3 Vakcinace

3.1 Vakcinace

Data ukazují, že muži infikováni HPV infekcí významně přispívají k infekci a cervikálnímu onemocnění žen. Tato zjištění vedou k otázce, zda by také měli obdržet profylaktické očkování proti HPV infekci. Očkováním mužů proti HPV infekci se očekává podstatné snížení onemocnění u žen. Studie u 270 mladých mužů (ve věku 10 - 18 let) využila bivalentní vakcínu, která obsahuje částice podobné virům HPV 16 a 18 a prokázala, že u všech příjemců byla dobře snášena (Garland, 2010).

Mnoho diskusí ohledně mužského očkování se vztahuje k bezprostředním účinkům, kterými mohou muži trpět z vakcíny, tak jako vedlejší účinky, které mohou ženy utrpět z mužské vakcíny. V roce 2007 byla kvadrivalentní vakcína podána dívkám ve věku 12 až 26 let s pokrytím mezi 65 - 75 %.

V roce 2008 několik výsledků mezi heterosexuálními muži a ženami mladší než 28 let prokázaly významný pokles výskytu genitálních bradavic, oproti předchozím rokům (2004 - 2007). Pokles incidence genitálních bradavic nebyl pozorován u homosexuálních mužů a žen starších než 28 let (Giuliano et al., 2010).

Některé studie prokázaly účinnost kvadrivalentní vakcíny HPV (HPV4) v prevenci pohlavních onemocnění způsobené HPV typy 6/11/16/18 u žen, včetně prekancerózní léze CIN 2 a 3. Očkování mužů kvadrivalentní vakcínou HPV také prokázalo, že výrazně snižuje anogenitální infekce spojené s HPV. Profylaktické podání vakcíny HPV4 bylo účinné v prevenci HPV typů 6/11/16/18 – související s lézemi zevních pohlavních orgánů (EGL) u mužů ve věku 16 - 26 let. Účinnost vakcíny proti HPV typům 6/11/16/18 související s EGL zaměřený na léčbu v populaci byla vysoká bez ohledu na typ HPV. Podle protokolů účinnosti snížila vakcína HPV4 výskyt HPV 6/11/16/18 – související s EGLs až o 90,4 % a účinnost proti genitálním bradavicím v populaci bylo o 89,4 %. V listopadu 2009 byla na základě těchto výsledků schválena vakcína US FDA Gardasil pro prevenci genitálních bradavic u mužů ve věku 9 až 26 let. Také vakcína HPV4 byla nedávno schválena pro použití v prevenci rakoviny konečníku u mužů a žen a účinnost vakcíny proti orofaryngeální rakovině se vyhodnocuje (Anic et Giuliano, 2011).

3.2 Důsledky vakcinace

Genitální bradavice jsou spojovány s podstatnými zdravotními problémy. Tyto problémy mohou být výrazně sníženy zavedením účinných vakcín proti HPV. Genitální bradavice jsou nejčastější nemocí jak u mužů, tak u žen s HPV infekcí. Aby bylo očkování účinné, musí být dosaženo a udržováno vysoké pokrytí vakcinace po celou dobu očkování. Důkazy z očkovacích programů zaměřených zejména jen na ženy naznačuje, že nedostatečné pokrytí vakcíny může skutečně vést ke zvýšení přenosu onemocnění a tím ke snížení účinnosti (Giuliano, 2007).

4 Výsledky dotazníku

4.1 Cíl dotazníkového šetření

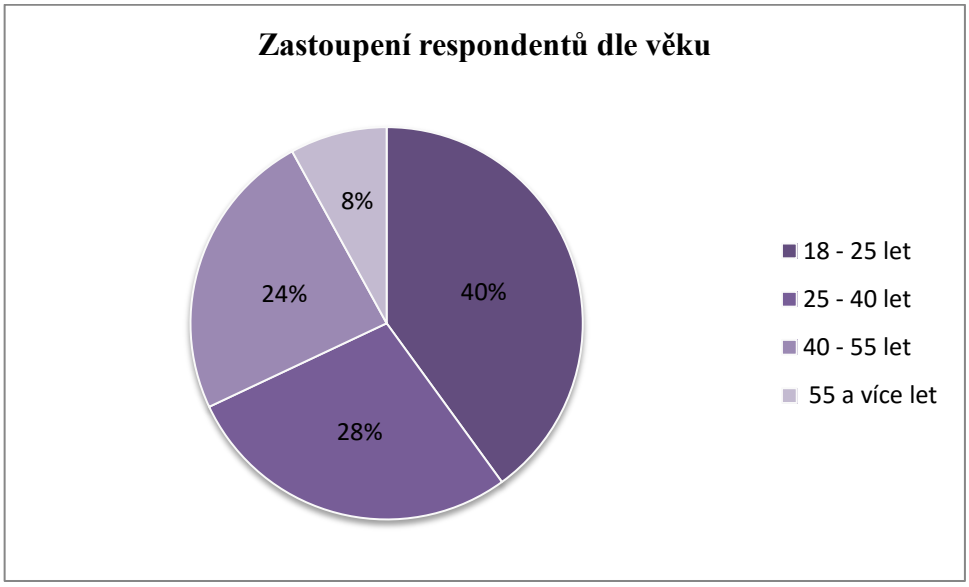
V mé bakalářské práci jsem pro svůj výzkum zvolila metodu dotazníkového šetření. Tato metoda je vhodná pro výzkumy, pro které je třeba sesbírat většího množství dat a tím podpořit samotnou relevantnost, která je nezbytným prvkem. Dotazník se skládal ze 14 uzavřených otázek, které se týkaly prevence a znalostí genitálních onemocnění. Dotazník byl vytvořen k ověření informovanosti mužů o přenosných chorobách a prevenci. Zda jsou muži obeznámeni s tím, jaké druhy sexuálně přenosných chorob existují a zda rovněž ví, jak se před nimi chránit. Jestli si myslí, zda-li je prevence důležitá a v jakém věku by měli začít s prevencí.

4.2 Cílová skupina

Dotazníkové šetření bylo zaměřeno na muže ve věkovém rozmezí 18 a výš bez ohledu na vzdělání. Názory mužů byly získány pomocí strukturovaných dotazníků, které byly rozmístěny v období říjen 2015 - únor 2016. Toto dotazníkové šetření se zaměřovalo na informovanost mužů o prevenci a o znalostech sexuálně přenosných chorob. Dohromady bylo získáno 50 vyplněných anketních lístků, které byly analyzovány. Všichni respondenti odpověděli na uzavřené otázky, kde byly buď dvě, nebo čtyři odpovědi typu a, b, c, d. Odpovědi dotazovaných na předem stanovené otázky se lišily.

4.3 Charakteristika respondentů

Dotazníkového šetření se zúčastnilo 50 mužů věkového rozmezí 18 a výš (viz graf č. 1). Jednalo se o muže rozdílného vzdělání.



Graf č. 1: Procentuální zastoupení respondentů podle věku.

Rozložení dotazovaných podle věku je uvedeno v tabulce č. 2. Téměř polovina dotazovaných byla ve věku od 18 do 25 let. A hned za nimi následovali muži ve věku 25 až 40 a po nich ve věku 40 - 55 let. A nejméně zúčastěných bylo ve věku 55 a výš. Toto dotazníkové šetření mělo zachytit všechny věkové kategorie, což se podařilo. Pouze u věkové kategorie 55 a výš je zastoupení nízké.

Tabulka 2: Věkové rozložení dotazovaných.

Věk	Celkem	Procenta
18-25	20	40 %
25-40	14	28 %
40-55	12	24 %
55 a výš	4	8 %

Struktura ohledně vzdělanosti respondentů se liší. Nikdo z dotázaných neměl jen základní vzdělání. Více jak polovina respondentů měla střední odborné vzdělání. Více jak třetina měla úplné střední a jen 12 % vyšší odborné či vysokou školou.

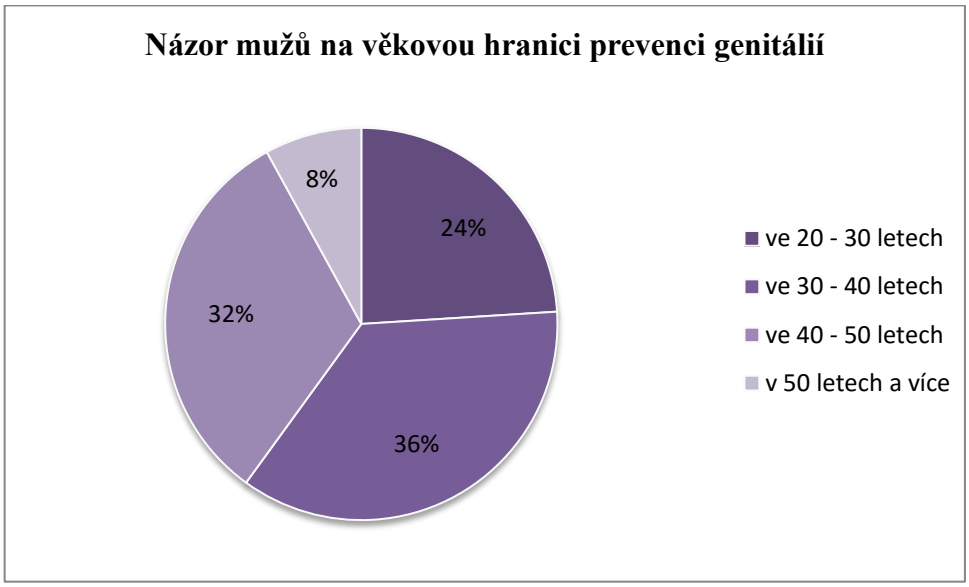
Tabulka 3: Vzdělání respondentů.

Vzdělání	Celkem	Procenta
Základní	0	0 %
Střední odborné	26	52 %
Úplné střední	18	36 %
Vyšší odborné či vysoká škola	6	12 %

4.4 Vyhodnocení

4.4.1 Názor respondentů na prevenci

Téměř všichni muži na otázku, zda je prevence genitálií důležitá, odpověděli *„Ano“*. Ale našli se i jedinci, kteří si myslí, že prevence genitálií není důležitá, ale i přesto odpověděli na otázku, *v jakém věku by se měli provádět pravidelné kontroly*. Procentuální zastoupení věkové hranice, kdy by se měly konat pravidelné kontroly, znázorňuje graf č. 2 a tabulka č. 4.



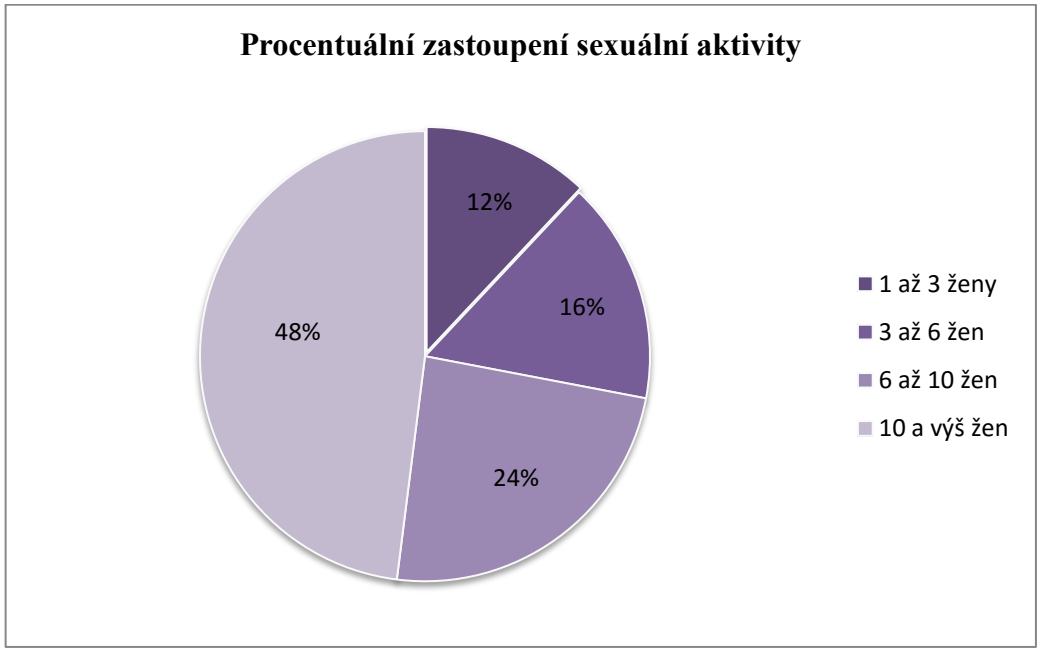
Graf č. 2: Názory mužů na provádění pravidelných kontrol genitálií.

Tabulka 4: Věková hranice pro prevenci genitálií.

Věk	Celkem	Procenta
20 - 30	12	24 %
30 - 40	18	36 %
40 - 50	16	32 %
50 a výš	4	8 %

Dále na otázku, jestli byli někdy na prevenci s genitáliemi, odpovědělo 20 % dotazovaných *„Ano“*, a 80 % mužů nikdy na kontrole nebylo. S touto otázkou souvisí další, *jak často navštěvují lékaře* a 84 % respondentů nenavštěvuje lékaře vůbec.

Dle anketního šetření jsme mohli odvodit, že někteří muži neberou vážně prevenci genitálií, což by mohlo v pozdějším věku způsobit zdravotní komplikace. Přesto, že si většina dotázaných mužů myslí, že je prevence důležitá, tak zde existují i tací, kteří tvrdí, že nikoli. Konkrétně tedy z dotazníkového šetření vyplynulo, že důležitost prevence je podstatná pro 84 % dotázaných, oproti tomu zbývajících 16 % je proti. Po podrobnějším šetření jsem zjistila, že tito respondenti v otázce, *s kolika ženami měli pohlavní styk*, odpověděli 10 a výš. Přesnější výsledky nám znázorňuje graf č. 3.



Graf č. 3: Procentuální zastoupení sexuální aktivity.

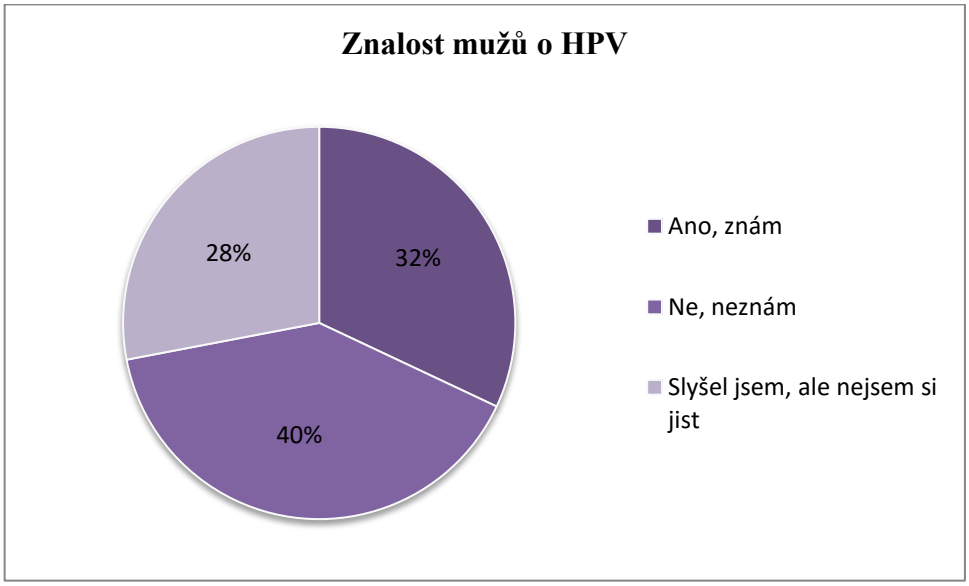
V tabulce č. 5 můžeme vidět procentuální a početné zastoupení sexuální aktivity mužů. Po podrobnějším šetření jsme zjistili, že převážně muži od 18 let do 40 let měli pohlavní styk s více jak 10 ženami.

Tabulka 5: Počet sexuálních partnerek.

Počet	Celkem	Procenta
1 až 3 ženy	6	12 %
3 až 6 žen	8	16 %
6 až 10 žen	12	24 %
10 a výš žen	24	48 %

4.4.2 Informovanost mužů o lidských papilomavirech

Na otázku v dotazníku „*Víte, co jsou lidské papilomaviry (HPV, Human papillomavirus)?“* odpověděla téměř třetina mužů, že ví, a další třetina slyšela, ale nejsou si jisti. Zbytek dotazovaných nezná lidské papilomaviry.



Graf č. 4: Procentuální zastoupení znalostí mužů o HPV.

Na tuto otázku navazují další otázky, zda dotazovaní ví, že se lidské papilomaviry projevují nejen u žen, ale i u mužů. A dále jestli si byli vědomi, že jsou i původci rakoviny. Více jak polovina nevěděla, že se projevují u mužů a ani nevěděli, že jsou původci rakoviny.

Tabulka 6: Znalosti dotazovaných o HPV jako původci rakoviny.

Znalosti	Celkem	Procenta
Ano	22	44 %
Ne	28	56 %

4.4.3 Znalosti dotazovaných o dalších pohlavních chorobách a jejich prevenci

V předchozích otázkách jsme se dozvěděli, jak jsou na tom muži se znalostmi o HPV. Zjistili jsme, že o HPV neví téměř více, jak polovina dotazovaných. V anketním šetření jsem zahrnula i otázky na jiné sexuálně přenosné choroby, a zda muži o nich ví. Do dotazů jsem zahrnula např. *kapavku*, *syfilis* nebo *chlamydie*. HIV (*human immunodeficiency virus*) jsem do otázek nezahrnula, protože tohle onemocnění je již všeobecně známé. Ohledně prevence před pohlavně přenosnými chorobami věděli všichni, jak se chránit.

Na otázku *„Co je syfilis (lat. Syphilis, lues), a že se přenáší pohlavní, tak i orální cestou?“* odpovědělo 84 % dotazovaných *„Ano“*. Kapavku a její příznaky zná 92 % dotazovaných. A jestli dotazovaní vědí, „*co jsou chlamydie (lat. Chlamydiae), a co způsobují“* odpověděla téměř třetina *„Ne“*.

5 Závěr

Papilomaviry jsou všeobecně známé v etiologii nádorů děložního čípku. V této práci jsem se zaměřila na papilomaviry u mužů, co způsobují, a jestli je potřeba očkování i u nich. HPV způsobují nejen rakovinu cervixu, vulvy atd., ale také jsou spojeny s karcinomem řiti či penisu, a spoustou dalších onemocnění (genitální bradavice, BP,

BD, EQ, atd.). HPV mohou způsobovat i rakovinu hlavy a krku (ústní dutina, *oropharynx, hypopharynx a larynx*). Jsou to nejčastěji sexuálně přenosné viry, ale mohou být přenášeny i orální cestou, a málokdy z matky na plod. Prevence může být za použití kondomů, abstinence nebo očkování.

Výsledkem mého dotazníkového šetření je, že spousta mužů není obeznámena s tímto onemocněním. Na dotazník odpovídali muži ve věkovém rozmezí 18 a výš, tj, sexuálně aktivní. Do dotazníku jsem zahrnula i vzdělání, ale to nemá vliv na informovanost mužů. Muži by se měli více zajímat o prevenci genitálií, a to nejen z důvodu papilomavirů, ale i jiných onemocnění. Muži znají, jak se chránit, ale ne vždy použití kondomu zamezí přenosu. Z těchto výsledků mohu soudit, že nevědí ani o možnosti očkování proti HPV. Odpovědi u dalších sexuálně přenosných chorob byly podobné, ale nejznámější nemocí je *kapavka*. *Kapavku* zná téměř 92 % dotazovaných, oproti *syfilisu* nebo *chlamydiím*.

Největší zastoupení odpovědí v otázce ohledně prevence, a kdy by muži měli začít chodit k doktorovi pravidelně na prohlídky, bylo ve věku 30 let až 40 let. Druhou nejčastější odpovědí bylo mezi 40. až 50. rokem. Pravidelné kontroly by měly být od 40 let, ale pokud by muž měl zdravotní problémy ještě před 40. rokem, měl by lékaře navštívit, jakmile se objeví nějaké příznaky.

Očkovat by se měli muži nehledě na věk, i když byli testovaní pouze chlapci ve věku 10 - 18 let. Mohou tím zamezit šíření papilomavirů, a tím ochránit nejen sebe, ale i ženy, které jsou na onemocnění papilomaviry náchylnější. Některé vakcíny (kvadrivalentní, bivalentní) už jsou dostupné na trhu, a muži se mohou jít aktivně očkovat, stejně jako dívky/ženy. Tyto vakcíny zamezí z 90 % vývoji genitálních bradavic, a dalších lehčích onemocnění. Záměrem očkování je zabránění i vývoji rakoviny.

Zdravotní pojišťovny by určitě měly více propagovat vakcinaci mužů proti lidským papilomavirům, tak jak to propagují pro dívky/ženy. Toto očkování by mělo být k dispozici u dětského lékaře pro chlapce do 18 let, ale i u obvodního lékaře pro dospělé.

Použitá literatura

Anic G. M., Giuliano A. R. Genital HPV infection and related lesions in men. *PubMed*. [online]. 11. 11. 2011. [cit. 5. 5. 2015].
Dostupné z http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3495069/.

Arlette JP. Treatment of Bowen's disease and erythroplasia of Queyrat. *Wiley Online Library*. [online]. 14. 11. 2003 [cit. 20. 8. 2015].
Dostupné z http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.0366-077X.2003.05635.x/pdf.

Buechner S. A. Common skin disorders of the penis. *Wiley Online Library.* [online]. 14. 8. 2002. [cit. 20. 8. 2015].
Dostupné z http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1464-410X.2002.02962.x/epdf.

Danielsen A. G., Sand C., Weismann K. Treatment of Bowen's disease of the penis with imiquimod 5% cream.
Wiley Online Library. [online] 17. 10. 2003. [cit. 8. 9. 2015].
Dostupné z http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2230.28.s1.3.x/epdf.

De Villiers E. M., Fauquet C., Broker T. R., Bernard H. U., zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *PubMed*. [online]. 20. 1. 2004. [cit. 10. 7. 2015].
Dostupné z http://ac.els-cdn.com/S004268220400220X/1-s2.0-S004268220400220X-main.pdf?_tid=66de03e0-fcfc-11e5-a1dd-00000aacb360&acdnat=1460059849_aa9722c664eef9cc818c6b7e907745d0.

Del Losada J. P., Ferre A., San Roman B., Vieira V., Fonseca E. Erythroplasia of Queyrat with urethral involvement: treatment with carbon dioxide laser vaporization. *Wiley Online Library.* [online]. 31. 11. 2005. [cit. 8. 9. 2015].
Dostupné z http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2310/6350.2005.31217/epdf.

Doorbar J., Quint W., Banks L., et al. The biology and Life-cycle of Human Papillomaviruses. *Science Direct.* [online]. 20. 11. 2012. [cit. 10 . 7. 2015].
Dostupné z http://ac.els-cdn.com/S0264410X12009735/1-s2.0-S0264410X12009735-main.pdf?_tid=4b4f2572-fcfd-11e5-a82a-00000aab0f27&acdnat=1460060232_c0cb3b4edf2e721226ad3fba499fe6b4.

Garland S. M. Prevention strategies against human papillomavirus in males. *Science Direct.* [online]. 16. 2. 2010. [cit. 5. 5. 2015].
Dostupné z http://ac.els-cdn.com/S0090825810000909/1-s2.0-S0090825810000909-main.pdf?_tid=c47f6146-fcfd-11e5-8bed-00000aab0f6c&acdnat=1460060435_ace8d81184c43e56eaf941ed4890f660.

Giuliano A. R. Human papillomavirus vaccination in males. *Science Direct.* [online]. 24. 7. 2007. [cit. 10. 5. 2015].
Dostupné z http://ac.els-cdn.com/S0090825807005707/1-s2.0-S0090825807005707-main.pdf?_tid=095e9c1e-fcfe-11e5-bba5-00000aacb362&acdnat=1460060551_d44169beb875b138ad1132c06ae50fa0.

Giuliano A. R., Anic G., Nyitray A. G. Epidemiology and pathology of HPV disease in males. *PubMed.* [online]. 6. 2. 2010. [cit. 10. 5. 2015].
Dostupné z http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4254924/pdf/nihms645179.pdf.

Gutiérrez-Pascual M., Vicente-Martín FJ., López-Estebaranz JL. Lichen sclerosus and squamous cell carcinoma. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. [online]. 26. 5. 2011. [cit. 12. 10. 2015].
Dostupné z http://www.actasdermo.org/index.php?p=watermark&idApp=UINPBA000044&piiItem=S1578219012000479&origen=actasdermo&web=actasdermo&urlApp=http://www.actasdermo.org&estadoItem=S300&idiomaItem=en

Harari A., Chen Z., Burk R. D. Human Papillomavirus Genomics: Past, Present and Future. *PubMed.* [online]. 14. 5. 2014. [cit. 2. 3. 2015].
Dostupné z http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4430864/pdf/nihms-687636.pdf.

Kjaer S. K., Chackerian B., et al. High-Risk Human Papillomavirus is sexually transmitted: Evidence from a Follow-up study of virgins starting sexual activity (Intercourse). *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. [online]. 10. 2. 2001. [cit. 10. 10. 2015].
Dostupné z http://cebp.aacrjournals.org/content/10/2/101.full.pdf+html.

Kreuter A., Brockmeyer N. H., Pfister H., Altemeyer P., Wieland U. Increased human papillomavirus type 31 DNA load in a verrucous high-grade intraepithelial neoplasia of a human immunodeficiency virus-infected patient with extensit Bowenoid papulosis. *Wiley Online Library*. [online]. 9. 1. 2007. [cit. 10. 10. 2015].
Dostupné z http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2007.07690.x/epdf.

Kutlubay Z., Engin B., Zara T., Tüzün Y. Anogenital malignancies and premalignancies: Facts and controversies. *Science Direct.* [online]. July - August 2013. [cit. 25. 9. 2015].
Dostupné z http://ac.els-cdn.com/S0738081X13000047/1-s2.0-S0738081X13000047-main.pdf?_tid=df413be6-fd00-11e5-8823-00000aacb361&acdnat=1460061769_a35f3fca5ea37ae289522b0b449b14e7.

Moscicki Anna-Barbara, Schiffman M., Burchell A., Albero G., et al. Updating the Natural History of Human Papillomavirus and Anogenital Cancers. *PubMed.* [online]. 20. 11. 2013. [cit. 6. 6. 2015].
Dostupné z http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3700362/pdf/nihms478396.pdf.

Muňoz N., Bosch X., de Sanjosé S., et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *The New England Journal of Medicine*. [online]. 6. 2. 2003. [cit. 5. 3. 2015].
Dostupné z http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa021641.

Palefsky M. Human Papillomavirus infection and anogenital neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men and women. *PubMed.* [online]. 1998. [cit. 8. 7. 2015].
Dostupné z http://jncimono.oxfordjournals.org/content/1998/23/15.full.pdf+html.

Powell J. J., Wojnarowska F. Lichen Sclerosus. *Science Direct.* [online]. 22. 5. 1999. [cit. 11. 9. 2015].
Dostupné z http://ac.els-cdn.com/S0140673698082282/1-s2.0-S0140673698082282-main.pdf?_tid=9b76b8a8-fd02-11e5-a426-00000aab0f27&acdnat=1460062514_0b5f6edb7c478af5ab614488a9938342.

Shykhon M., Kuo M., Pearman K. Recurrent respiratory papillomatosis. *Wiley Online Library*. [online]. 11. 2. 2002. [cit. 20. 3. 2016].
Dostupné z http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2273.2002.00555.x/pdf.

Schiffman M., Castle P. E. Human Papillomavirus: Epidemiology and Public health. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* [online]. August 2003. [cit. 29. 7. 2015]. Dostupné z http://www.archivesofpathology.org/doi/pdf/10.1043/1543-2165%282003%29127%3C930%3AHPEAPH%3E2.0.CO%3B2.

Verhoeven R. H. A., Louwman W. J., Koldewijin E. L., et al. Scrotal cancer: incidence, survival and second primary tumours in the Netherlands since 1989. *PubMed*. [online]. 26. 10. 2010. [cit. 20. 10. 2015].
Dostupné z http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2990603/pdf/6605914a.pdf.

Zheng Zhi-Ming, Baker C. C. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *PubMed*. [online]. 1. 8. 2006. [cit. 10. 5. 2015]. Dostupné z http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1472295/pdf/nihms-8367.pdf.

Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. *Science Direct.* [online]. 20. 2. 2009. [cit. 20. 5. 2015]. Dostupné z http://ac.els-cdn.com/S0042682208007721/1-s2.0-S0042682208007721-main.pdf?_tid=d3698ffa-fd03-11e5-bcd4-00000aab0f02&acdnat=1460063037_75ee1406cf9469c4f3050d59d2429384.

Seznam tabulek

Tabulka 1: Onkogenní potenciál HPV. 13
Tabulka 2: Věkové rozložení dotazovaných. 28
Tabulka 3: Vzdělání respondentů. 29
Tabulka 4: Věková hranice pro prevenci genitálií. 30
Tabulka 5: Počet sexuálních partnerek. 31
Tabulka 6: Znalosti dotazovaných o HPV jako původci rakoviny. 32

Seznam obrázků

Obrázek 1: Časová přímka papilomavirů. 9
Obrázek 2: Rakovina penisu. 17
Obrázek 3: Malé, dobře ohraničené, šedohnědé, až červené zabarvení kůže, Bowenoidní papulosis. 23

Seznam grafů

Graf č. 1: Procentuální zastoupení respondentů podle věku. 28
Graf č. 2: Názory mužů na provádění pravidelných kontrol genitálií. 29
Graf č. 3: Procentuální zastoupení sexuální aktivity. 30
Graf č. 4: Procentuální zastoupení znalostí mužů o HPV 31

Použité zkratky

AIN – anal intraepithelial neoplasia

ATP – adenosine triphosphate

BD – Bowen's disease

BP – Bowen's papulosis

BPV – bovine papillomavirus

DNA – deoxyribonucleic acid

E – early gene – časný gen

EGL – external genital lesions

EQ – Erythroplasia of Queyrat

HIV – human immunodeficiency virus

HPV – human papillomavirus

ICTV – The International Committee on the Taxonomy of Viruses

IN – intraepithelial neoplasia

L – late gene – pozdní gen

LP – lichen planus

LS – lichen sclerosus

ORF – Open Reading Frames

p53 – tumor protein

PCR – polymerase chain reaction

PIN – penile intraepithelial neoplasia

pRb – retinoblastoma protein

PV – papillomavirus

RNA – ribonucleic acid

RRP – recurrent respiratory papillomatosis

SCC – squamous cell carcinoma

SCCis – squamous cell carcinoma in situ

SV40 – Simian vacuolating virus 40/Simian virus 40

URR – upstream regulatory region

US FDA – The Food and Drug Administration

VIN – vulvar intraepithelial neoplasia