

Infekce HPV a její projevy u mužů

Úvod

Lidské papilomaviry (HPV) jsou malé neobalené viry s dvouřetězcovou DNA, které jsou schopny infikovat bazální epiteliální buňky kůže a sliznic. Do současné doby bylo identifikováno více než 400 typů HPV, z nichž průměrně 200 bylo plně klasifikováno. HPV patří mezi nejčastější patogeny postihující člověka, přičemž genitální infekce HPV je považována za nejčastější sexuálně přenosné onemocnění¹ – průměrná celoživotní pravděpodobnost výskytu infekce HPV (u osob s alespoň jedním sexuálním partnerem opačného pohlaví) dosahuje 85 % u žen a 91 % u mužů, přičemž do věku 45 let se s virem HPV setká více než 80 % žen i mužů.² K přenosu HPV dochází primárně kontaktem kůže s kůží nebo kůže se sliznicí, přičemž hlavním způsobem transmise HPV je sexuální styk (možný je rovněž nepohlavní, vertikální přenos, tedy z matky, resp. rodičů, na dítě).³ Mezi faktory zvyšující riziko infekce HPV proto patří především sexuální aktivita (vyšší počet sexuálních partnerů, mladší věk při zahájení sexuálního života, praktikování análního či orálního sexu), přítomnost či anamnéza jiné pohlavně přenosné infekce, HIV pozitivita či kouření.⁴

Většina infikovaných osob zůstává asymptomatická a infekci HPV eliminuje (udává se, že zhruba u 70 % osob infekce HPV vymizí do 1 roku a u 90 % osob do 2 let).⁵ U některých osob však může infekce perzistovat, a v závislosti na typu přítomného HPV se u nich mohou rozvinout benigní léze, přednádorové léze či malignity.¹ K eliminaci HPV je nezbytná účinná buněčná imunitní odpověď,⁵ riziko perzistence a progresu proto mají osoby s oslabenou imunitou,⁶ rizikovými faktory perzistence infekce HPV jsou rovněž konzumace alkoholu, kouření, vyšší počet sexuálních partnerů či koinfekce pohlavně přenosnými chorobami.⁷

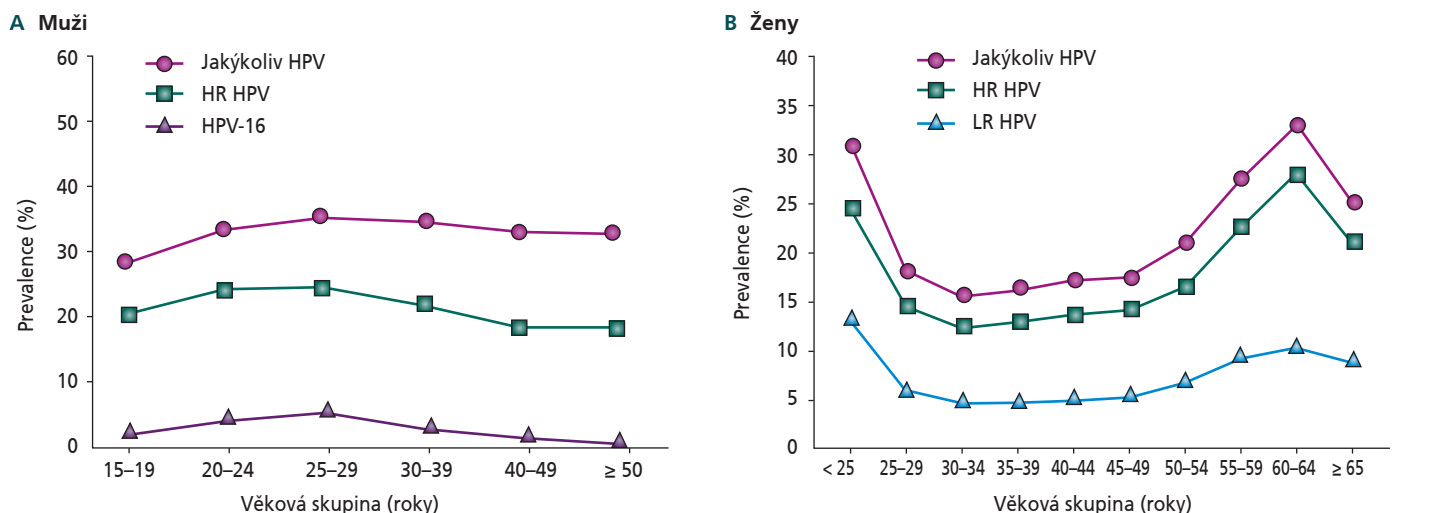
HPV se z hlediska jejich onkogenního potenciálu dělí na nízké rizikové (LR) kožní (HPV-1, -2, -3, -7, -10, -27, -57, -73), nízké rizikové slizniční HPV-6, -11, -40, -42, -44, -54, -55, -61, -62, -71 či -74) a vysoce rizikové (HR),¹ které se nově dále dělí na velmi rizikové (HPV-16, -18, -45), středně rizikové (HPV-31, -33, -52, -58) a méně rizikové (HPV-35, -39, -51, -56, -59, -66, -68).⁸ Hlavním rozdílem mezi LR a HR typy HPV je to, že u LR virů zůstává virová DNA mimo buněčnou DNA (epizomální forma), zatímco v případě HR virů se virová

DNA začleňuje do DNA hostitelské buňky (integrovaná forma). V důsledku integrace virové DNA do DNA hostitelské buňky dochází ke změnám ve virové DNA, které mají za následek deregulaci buněčného cyklu, inhibici apoptózy, vznik dalších mutací a nádorovou transformaci hostitelských buněk.⁹ Nejvýznamnějšími typy LR HPV jsou HPV-6 a HPV-11, které způsobují anogenitální bradavice (uvedené typy HPV jsou zodpovědné za vznik až 90 % případů anogenitálních bradavic^{10,11}), mohou způsobovat rovněž rekurentní respirační papilomatózu (vzácné onemocnění charakterizované výskytem benigních papilomů v dýchacích cestách, zejména laryngu¹²) a nízké rizikové přednádorové změny, např. cervikální dysplazii nízkého stupně; přítomnost HPV-6 a/nebo HPV-11 byla nicméně detekována také až u 88 % karcinomů laryngu a až u 6 % karcinomů penisu).¹³ Z HR HPV pak jsou nejvýznamnější HPV-16 a HPV-18, které mohou vést ke vzniku přednádorových lézí i maligních nádorů – infekce HPV-16 a HPV-18 je zodpovědná za vznik 73 % případů karcinomu hrdla děložního, 74 % případů karcinomu vulvy, 71 % případů karcinomu vaginy, 87 % (!) případů karcinomu anu¹¹ a 31 % případů karcinomu penisu;¹⁴ typ HPV-16 byl prokázán u 93 % případů (dlaždicobuněčného) orofaryngeálního karcinomu (OPC).¹⁵

Výskyt infekce HPV u mužů

Prevalence infekce HPV celosvětově dosahuje 9–13 %, což odpovídá zhruba 630 milionům infikovaných osob.¹ Jak již bylo uvedeno, výskyt infekce HPV je mírně vyšší u mužů než u žen, homosexuální či bisexuální muži přitom mají vyšší riziko infekce HPV než heterosexuální muži⁴ (nejvyšší prevalence HPV byla pozorována u homosexuálních HIV-pozitivních mužů).¹⁶ V systematickém přehledu 65 studií s téměř 45 000 probandy¹⁷ činila průměrná prevalence infekce HPV (stěry odebírány z genitální a anální oblasti) u mužů 31 % (95% CI: 27–35; rozmezí 1–84 %), přičemž prevalence infekce vysoce rizikovými typy HPV dosahovala 21 % (95% CI: 18–24; rozmezí 1–75). V rámci HR HPV byl nejčastěji prokázán typ HPV-16 s prevalencí 5 % (95% CI: 4–7), následované typy 51 (3 %, 95% CI: 3–4), 52 (3 %, 95% CI: 2–3), 59 (2 %, 95% CI: 2–3) a 18 (2 %, 95% CI: 2–3). Druhým celosvětově nejrozšířenějším typem HPV byl nízké rizikový typ HPV-6 (4 %, 95% CI: 3–5). Věkově specifické křivky prevalence

obrázek 1 Prevalence infekce HPV, HR HPV a HPV-16 u mužů (n = 44 769) a žen (n = 159 049) (Podle 17,18)



ukázaly vysoký výskyt HPV u mladých dospělých mužů, který zůstával vysoký po celou dobu dospělosti (naproti tomu u žen má prevalence infekce HPV bimodální průběh¹⁸) (obrázek 1A a B).^{17,18} Prevalence HPV byla nejvyšší u mužů ve věku 25–29 let (jakýkoliv HPV: 35 %, HR HPV: 24 %, HPV-16: 6 %), a vysoká byla i u chlapců ve věku 15–19 let (jakýkoliv HPV: 28 %, HR HPV: 20 %, HPV-16: 3 %) – analýza tedy ukázala, že každý 3. muž ve věku ≥ 15 let je infikován alespoň jedním typem HPV a každý 5. muž je infikován alespoň jedním vysoce rizikovým (onkogenním) typem HPV. Při hodnocení podle geografického regionu byla nejvyšší prevalence HPV zjištěna v subsaharské Africe (37 %) následované Evropou a Severní Amerikou (36 %), naopak nejnižší prevalence byla dokumentována ve východní a jihovýchodní Asii (15 %).¹⁷

Projevy a dopady infekce HPV u mužů

Dobře známa je souvislost mezi HPV a cervikálním karcinomem, která přitom může vést k mylnému přesvědčení, že HPV se týká pouze žen. Jak však již bylo uvedeno, infekcí HPV mohou být postiženi i muži. Viry HPV u mužů infikují anogenitální trakt a rovněž epitel dutiny ústní, orofaryngu či hrtanu prostřednictvím kožního kontaktu nebo vaginálního, análního či orálního sexu s infikovanou osobou. U mužů bývá imunitní odpověď na infekci HPV slabá (pouze 20–30 %) a non-protektivní, což často vede k recidivující infekci a podporuje transmissi viru. Virus se přitom může přenášet, i když infikovaná osoba nevykazuje žádné příznaky¹⁹ – většina infekcí HPV u mužů je asymptomatická, a vzhledem k tomu, že muži nejsou

stran přítomnosti HPV rutinně vyšetřováni, mohou heterosexuální muži působit jako rezervoár infekce HPV a přenášet (nízce i vysoce rizikové typy) HPV na ženy.²⁰ Kromě toho, i u mužů se mohou vyskytnout různé závažné onemocnění související s HPV, tedy anogenitální bradavice (condylomata acuminata) nebo maligní nádory (karcinom penisu, anální karcinom a karcinom hlavy a krku [HNC]). U mužů navíc nejsou realizovány žádné rutinní screeningové programy na rozdíl od žen (screening cervikálního karcinomu), což vede k oddálení diagnostiky a léčby, a tím i k horší prognóze nádorových onemocnění.¹⁹ Ukazuje se, že kromě karcinomu penisu, análního karcinomu a HNC může infekce HPV sehrávat úlohu rovněž při vzniku karcinomu prostaty nebo močového měchýře. Rovněž se objevují důkazy, že infekce HPV může nepříznivě ovlivňovat kvalitu spermatu a přispívat k neplodnosti (obrázek 2).¹⁶

Anogenitální bradavice

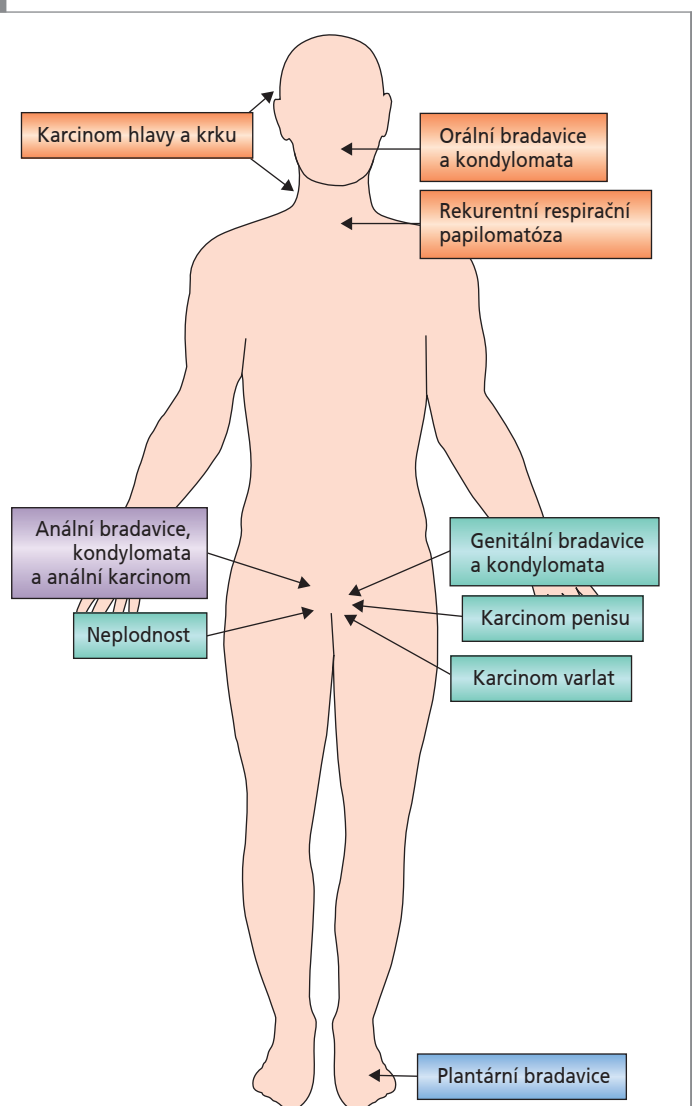
Anogenitální bradavice (AGW) jsou nejčastější klinickou manifestací infekce neonkogenními typy HPV.²¹ Jedná se o vysoce infekční, recidivující, obtěžující a stigmatizující pohlavně přenosné onemocnění, které negativně ovlivňuje kvalitu života pacientů. Celosvětová prevalence AGW je odhadována na 0,13–5,1 % s incidencí u mužů 103–170 případů na 100 000 osoboročků.²² Onemocnění je ve většině případů způsobeno nízce rizikovými typy HPV-6 a 11, méně často i jinými typy (HPV-2, -16, -18, -30–33, -35, -39, -41–45, -51–56 a -59).²³ Ke vzniku projevů obvykle dochází do několika týdnů či měsíců po naze, ve značném počtu případů však může trvat až několik let, než se AGW objeví.²⁴

Jedná se o kožní výrůstky vyskytující se v anogenitální oblasti, které mohou být solitární, o velikosti několika milimetrů, obvykle však bývají vícečetné a mohou se spojovat i do větších ložisek. Nejčastěji se projevují jako vyvýšené, masité papuly barvy kůže, mohou však být i bílé, růžové nebo hnědé. Mohou být filiformní, stopkaté či široké a ploché, případně až květákovité. Rozsáhlé útvary (condylomata acuminata gigantea), které se vzácně vyskytují zejména u imunodeficientních pacientů, se označují jako Buschkeho-Löwensteinův tumor.^{23–25} U mužů se AGW nejčastěji objevují na penisu (glans penis, sulcus coronarius, corpus penis²³), mohou se však vyskytovat i v dalších oblastech těla, které jsou při sexu v těsném kontaktu (třísla, perineum, perianální kůže, ústní dutina).²⁴ Anogenitální bradavice jsou obvykle asymptomatické, nicméně někdy mohou být provázeny krvácením, pruritem či bolestí. Pacientům však způsobují významný psychický a psychosexuální stres.²⁵

Diferenciálně diagnosticky je u pacientů s AGW třeba vyloučit normální odchylky kůže (papillae corae glandis [pearly penile papules] či sebaceózní cysty), jiná infekční či neinfekční onemocnění (condylomata lata, molluscum contagiosum, lichen planus, psoriáza), případně benigní (fibroepiteliální polypy, névy) či maligní nádory. V případě nejasností je možné k průkazu AGW využít polymerázovou řetězovou reakci (PCR).^{24,25}

Anogenitální bradavice mohou časem spontánně vymizet, nicméně většina pacientů si přeje jejich okamžité odstranění. Léčba AGW má být individuální, dle počtu, velikosti, morfologie a lokalizace projevů. V terapii AGW se uplatňují jednak ablativní techniky a jednak lokální terapie. **Ablativní techniky** jsou využívány lékaři k odstranění bradavic v běžné praxi. Většina z nich je však pro pacienty nepříjemná a bolestivá, jsou spojeny s rizikem krvácení, destrukce tkáně, pomalého hojení či jizvení, a rovněž s různě vysokou mírou recidiv. Mezi ablativní techniky patří kryoterapie (zmrazení AGW pomocí tekutého dusíku), laserová léčba (CO₂ a Nd:YAG lasery – odpaření léze pomocí fokusované infračervené světelné energie), elektrokauterizace (destrukce AGW s využitím vysokofrekvenční elektrické energie), chirurgická léčba (vhodná i k odstranění rozsáhlých projevů působících obstrukci), případně aplikace kyseliny

obrázek 2 Projevy infekce HPV u mužů (Podle 16)



trichloroctové v koncentraci 33–50 % (chemické popálení AGW). V rámci **lokální léčby** (kterou si aplikují samotní pacienti) se uplatňuje především imunoterapie imiquimodem (stimulace imunitního systému k odstranění infikovaných lézí) či sinecatechiny (protizánětlivé, antiproliferativní, proapoptotické a antivirové působení) nebo lokální terapie podofylotoxinem (zastavuje dělení infikovaných buněk a způsobuje nekrózu tkáně).²⁴ Pomoci zbavit se AGW mohou také systémově podávaná imunoterapeutika (např. inosin pranobex).²⁶ Bohužel, jak již bylo uvedeno, AGW se často vrací, což je frustrující pro pacienty i lékaře – četnost recidiv je nejvyšší při využití lokální imunoterapie, nejvyšší je naopak u ablativních technik, které řeší pouze viditelné projevy, aniž by ovlivnily vyvolávající příčinu, tedy infekci HPV.²⁴

Maligní nádory související s HPV

Jak již bylo uvedeno, infekce HPV může vést ke vzniku karcinomu penisu, análního karcinomu či HNC, resp. OPC. V retrospektivní populační průřezové studii provedené v USA bylo identifikováno více než 650 000 případů malignit asociovaných s HPV, přičemž 40,2 % případů se vyskytlo u mužů a 59,8 % u žen. Ve více než polovině (52,4 %) případů malignit u žen šlo o cervikální karcinom, zatímco většinu (80,1 %) případů malignit u mužů představovaly orofaryngeální karcinomy. U mužů byl zaznamenán každoroční nárůst výskytu OPC o 2,7 % a análního karcinomu o 1,83 % ($p < 0,001$); u žen zůstával výskyt OPC stabilní, nicméně výskyt análního karcinomu se každoročně zvyšoval o 2,83 % ($p < 0,001$).²⁷

Karcinom penisu

Výskyt karcinomu penisu je zřídka – v roce 2022 bylo celosvětově zaznamenáno téměř 38 000 případů, přičemž karcinom penisu byl 30. nejčastější malignitou (hned po karcinomu vulvy).²⁸ Karcinom penisu je typický pro rozvojové země s nízkou úrovní hygieny a vzdělání a jeho výskyt se v jednotlivých zemích značně liší. Nejvyšší incidence je hlášena v Jižní Americe, Jižní Africe a Indii.²⁹ Celosvětově však výskyt karcinomu penisu narůstá, a to i v České republice (obrázek 3).³⁰ Jeho incidence stoupá s věkem, přičemž nejvyšší je ve věkové skupině > 60 let.²⁹ Zhruba 40 % případů karcinomu penisu vzniká v souvislosti s infekcí HPV,^{16,19} přičemž u invazivního karcinomu je nejčastěji prokazován typ HPV-16 (40–70 %), následovaný HPV-6 (22 %), HPV-52 (15 %) či HPV-11 (4 %).²³ Kromě infekce HPV jsou dalšími rizikovými faktory infekce HIV, chronické zánětlivé stavy (balanopostitida, lichen sclerosus et atrophicus), kouření, fimóza, absence cirkumcize, vyšší počet sexuálních partnerů a nižší socioekonomický status.^{29,31}

Ve většině případů karcinomu penisu se jedná o dlaždicobuněčný karcinom a jeho varianty; některé histologické subtypy mohou být

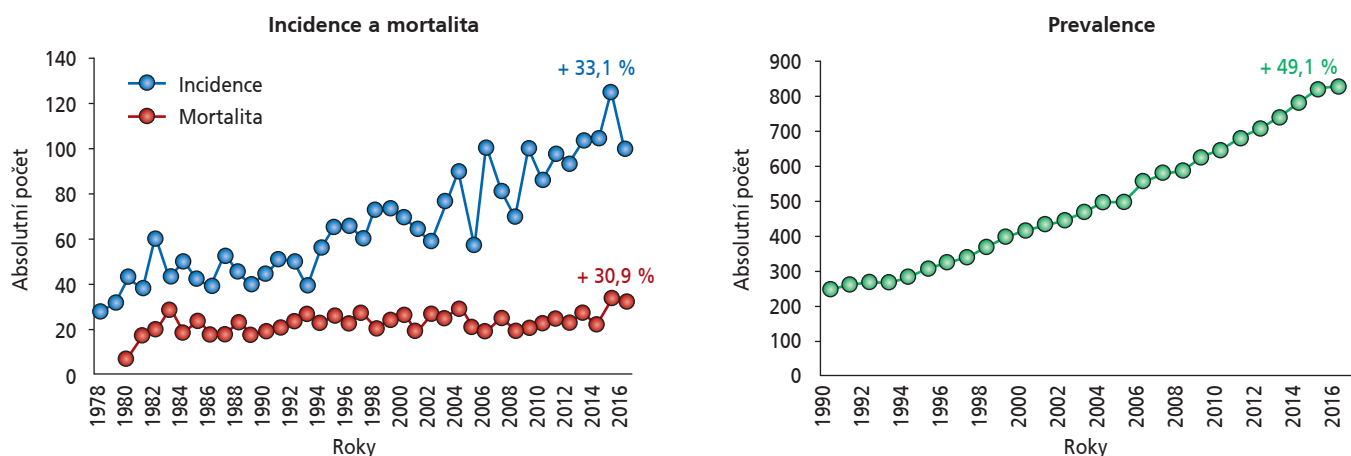
spojeny s vysokým grade a agresivním biologickým chováním. Většina karcinomů vzniká na žaludu, v oblasti sulcus coronarius nebo na předkožce a má podobu nebolestivé bulky či vředu (vzácněji se nádor projevuje erytémem nebo vyrážkou). Přibližně 25 % pacientů má v anamnéze preexistující kožní onemocnění penisu (balanitis xerotica obliterans, chronický zánět, Bowenova choroba, genitální bradavice, Queyratova erytroplazie apod.).³¹ Již v době stanovení diagnózy může být přítomno uzlinové poškození, 47–85 % pacientů má již vstupně metastatické onemocnění. Diagnostika karcinomu penisu je často opožděná, což může souviset s nespecifickými počátečními příznaky onemocnění, souběžnou fimózou maskující lézi či sociální stigmatizací, studem a nedostatečnou informovaností pacientů.³¹

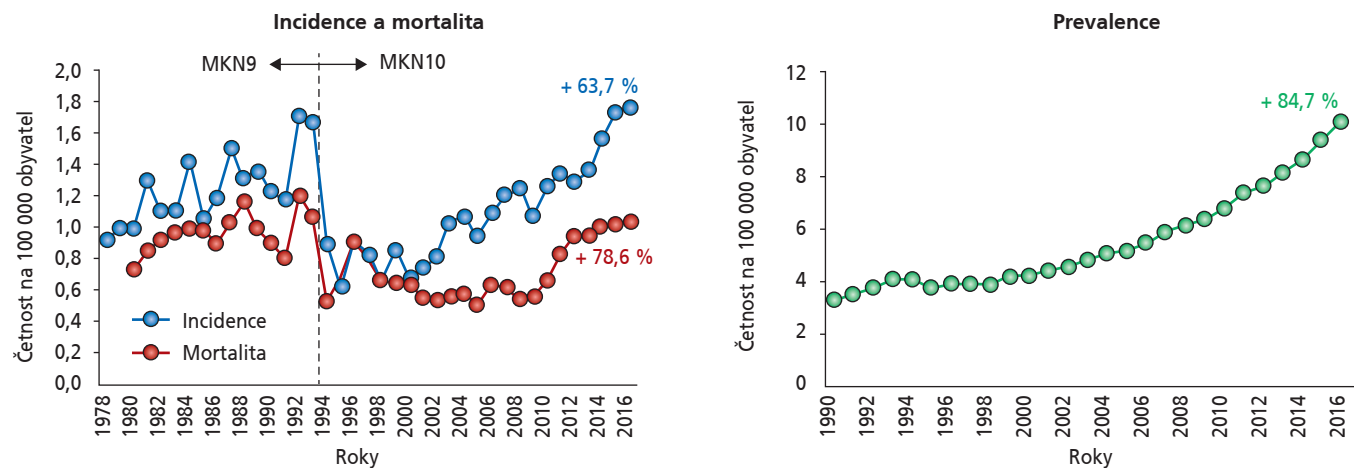
K dosažení optimálních léčebných výsledků u pacientů s karcinomem penisu je nezbytný multidisciplinární a multimodální přístup zahrnující chirurgickou léčbu, radioterapii a chemoterapii, nejlépe ve specializovaných velkoobjemových centrech. Navzdory adekvátní terapii dosahuje 5leté přežití pacientů (bez ohledu na stadium onemocnění) asi 50 %, u pacientů s pozitivními lymfatickými uzlinami pak pouze 27 %. Prognóza pacientů s pokročilým onemocněním tedy zůstává špatná, neboť možnosti systémové léčby jsou stále velmi omezené. To se však s bližší molekulárně genetickou charakterizací těchto nádorů může změnit – bylo zjištěno, že asi 30–50 % karcinomů penisu vykazuje expresi ligandu PD-L1, v terapii karcinomu penisu by se tak mohly uplatnit mj. inhibitory imunitních kontrolních bodů (imunoterapie). To je v současné době zkoumáno v řadě probíhajících klinických studií.³¹

Anální karcinom

Anální karcinom patří rovněž mezi relativně vzácná nádorová onemocnění – odhadovaný výskyt análního karcinomu v roce 2024 byl 10 500 nových případů.³² Jak již ovšem bylo uvedeno, incidence i mortalita v důsledku análního karcinomu stoupá, a to opět i v České republice (obrázek 4).³⁰ V publikovaném přehledu z roku 2023 byla nejvyšší věkově standardizovaná incidence análního karcinomu u mužů (v letech 2008–2012) zjištěna v Německu (1,65/100 000 osoboroků) a nejvyšší věkově standardizovaná mortalita v důsledku análního karcinomu u mužů (v letech 2015–2019) byla dokumentována na Slovensku (0,90/100 000 osoboroků), následovaném Českou republikou (!) (0,61/100 000 osoboroků) a Rumunskem (0,42/100 000 osoboroků).³³ Hlavním rizikovým faktorem vzniku análního karcinomu je infekce HPV (HPV jsou přítomny v 80–96 % případů, přičemž nejčastěji je prokazován typ HPV-16),²³ dalšími rizikovými faktory jsou kouření, sexuální aktivita (vyšší počet sexuálních partnerů, anální sex), přítomnost anogenitálních bradavic či oslabená imunita včetně infekce HIV³⁴ (riziko análního karcinomu je obzvláště vysoké u homosexuálních mužů s HIV¹⁹).

obrázek 3 Epidemiologické trendy u karcinomu penisu (C60) u mužů v České republice (Podle 30)





Ve většině případů análního karcinomu se jedná o dlaždicobuněčný karcinom (90 %), méně často se vyskytují adenokarcinom, neuroendokrinní karcinom, případně melanom.^{35,36} Soudí se, že vznik análního karcinomu přímo souvisí s komplexním zánětlivým procesem v důsledku infekce HPV; jeho rozvoj předznamenává nález anální intraepiteliální neoplazie (AIN) nebo spinocelulárního karcinomu *in situ* (Bowenova choroba). Anální intraepiteliální neoplazie lze (podobně jako například cervikální intraepiteliální neoplazie) klasifikovat do stadií I–III v závislosti na míře abnormalit v diferenciaci a zrání dlaždicových vrstev, mitotické aktivity a změn jaderné membrány. Anální intraepiteliální neoplazie může následně přejít v invazivní spinocelulární karcinom (SCC), k čemuž dochází v 10–11 % případů. Anální karcinom má tendenci k lokálnímu šíření, má však i potenciál metastazovat.³⁵ Onemocnění může být asymptomatické, nebo se může manifestovat krvácením, bolestí, úbytkem hmotnosti, pocitem masy v konečníku, výhřezem tkáně, inkontinencí stolice či obstrukcí. Diagnostika je často opožděná (asi pětina pacientů vyhledá lékaře až za 6 měsíců od nástupu příznaků či později), nezdědka i chybná (onemocnění je mylně považováno nejčastěji za hemoroidy).³⁵

Léčba análního karcinomu závisí na stadiu onemocnění: u nejmenšího pokročilého stadia je možná lokální excize, u pokročilejších stadií se uplatňuje chemoterapie (mitomycin-C či cisplatina v kombinaci s fluorouracilem) a radioterapie, u nemocných s metastatickým onemocněním je využívána chemoterapie (fluorouracil, mitomycin-C, cisplatina, paklitaxel).³⁵ Pětileté přežití pacientů s análním karcinomem se pohybuje okolo 82 % v případě lokalizovaného onemocnění, 66 % v případě lokálně pokročilého onemocnění a 35 % v případě metastatického onemocnění.³⁶ V současné době probíhají

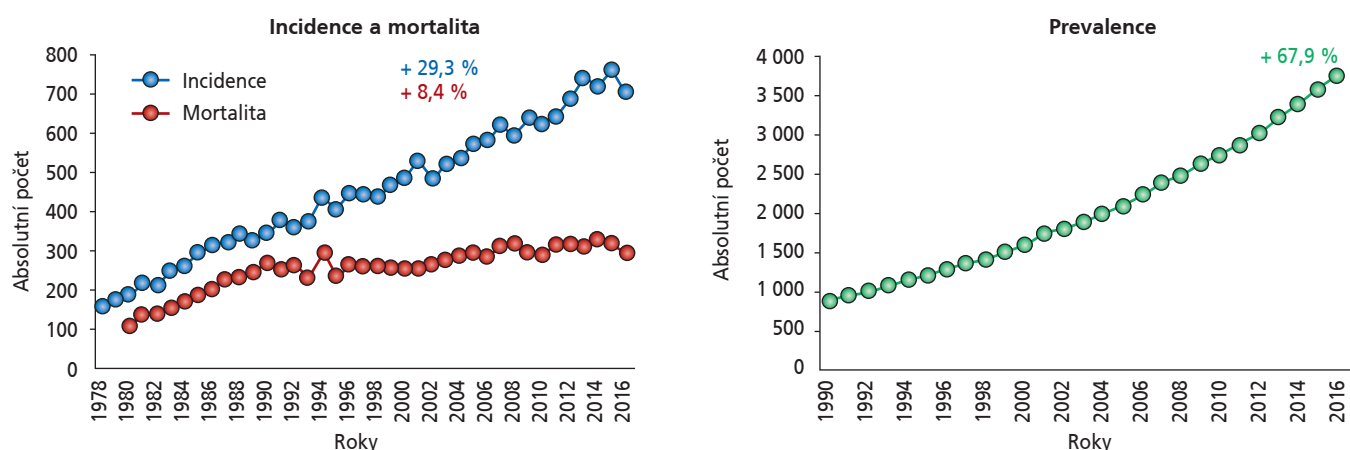
rovněž studie hodnotící úlohu imunoterapie u análního dlaždicobuněčného karcinomu.^{35,36}

Nádory hlavy a krku

Maligní nádory hlavy a krku představují asi 4,8 % všech zhoubných nádorů, 90 % HNC přitom vychází z dlaždicových buněk vystylajících dutinu ústní, farynx, larynx či vzácněji nosní dutinu. Incidence HNC se liší v závislosti na subtypu a geografickém regionu.¹⁶ V roce 2022 bylo celosvětově zaznamenáno 189 000 případů karcinomu laryngu (20. nejčastější malignita), 120 000 případů karcinomu nasofaryngu (23. nejčastější malignita), 106 000 případů karcinomu orofaryngu (24. nejčastější malignita) a 86 000 případů karcinomu hypofaryngu (25. nejčastější malignita).²⁸ Výskyt HNC stoupá, přičemž za poslední dekádu se zvýšil o 36,5 %.¹⁶ Stoupající incidence HNC je popisována i v ČR (obrázek 5);³⁰ v roce 2021 bylo toto onemocnění v ČR 9. nejčastěji diagnostikovaným novotvarem.³⁷ Kromě incidence HNC stoupá také prevalence HPV u dlaždicobuněčných HNC (naproti tomu podíl kouření a konzumace alkoholu, historicky významných rizikových faktorů, na vzniku HNC klesá), a v současné době se předpokládá, že ve Spojených státech stojí infekce HR HPV za polovinou případů dlaždicobuněčných HNC. Na vzniku dlaždicobuněčných HNC souvisejících s HPV se podílí především (v 85 %) typy HPV-16 a HPV-18, ve zbylých 15 % se uplatňují HPV-33, -35, -52, -45, -39 či -58.¹⁶

Nejčastějším subtypem HNC vznikajícím v souvislosti s infekcí HPV je orofaryngeální karcinom (dle dat z USA a UK je HPV způsobeno 71 %, resp. 52 % všech dlaždicobuněčných OPC [OPSCC]³⁸), přičemž převážná většina orálních infekcí HPV je získána sexuální kontaktem. HPV-asociovaný OPSCC bývá lokalizován nejčastěji

obrázek 5 Epidemiologické trendy u karcinomu hlavy a krku (C01, C02, C04 C06, C09) u mužů v České republice (Podle 30)



v oblasti patrové tonzily či báze jazyka – jejich nepravidelný povrch zřejmě vytváří příznivé prostředí pro perzistenci infekce HPV a následný vznik karcinomu).¹⁶ Incidence OPSCC asociovaného s HPV se za poslední dekády dramaticky zvýšila (dle studie z USA až o 225 %³⁹), stoupá přitom zejména v mladších věkových kategoriích (s minimální či žádnou expozicí tabáku), a to především v Severní Americe a severní Evropě. V USA i UK je OPSCC v současnosti nejčastějším nádorovým onemocněním asociovaným s HPV, dokonce častějším než cervikální karcinom (!).^{16,38}

HPV-pozitivní OPSCC se v porovnání s HPV-negativním OPSCC objevuje v mladším věku, je častější u mužů a bělochů, je slaběji asociovan s konzumací alkoholu, a naopak je významně asociovan s sexuálním chováním³⁸ – nejsilnějším a nejkonzistentnějším faktorem asociovaným s HPV-pozitivním OPC je celoživotní počet (orálních) sexuálních partnerů (ten bývá větší právě u mužů); relevantními faktory jsou také věk prvního orálního sexu, intenzita orálního sexu, starší sexuální partner (> 10 let) nebo partner mající mimomanželský sex.⁴⁰ HPV-pozitivní OPSCC se vyznačuje rovněž odlišným klinickým i biologickým chováním (včetně molekulárně genetického profilu či profilu imunitních buněk a nádorového mikroprostředí) a pacienti s HPV-pozitivním OPSCC mají lepší prognózu než nemocní s HPV-negativním OPSCC (to je dáno i tím, že HPV-pozitivní OPSCC mají tendenci zakládat rozsáhlé metastázy v cervikálních lymfatických uzlinách manifestující se otokem krku), což umožňuje časnější stanovení diagnózy). Riziko úmrtí je u pacientů s HPV-pozitivním OPSCC o 50 % nižší než u nemocných s HPV-negativním OPSCC.¹⁶

OPSCC se nejčastěji projevuje jako útvar na krku, bolestí v krku, dysfagií, pocitem „knedlíku v krku“, odynofagií či otalgii, klinický obraz OPSCC tak lze snadno zaměnit s jinými běžnými benigními stavy. Většina pacientů má malý primární nádor (T1 nebo T2) a uzlinové metastázy, u části pacientů s HNC se může vyskytovat pouze krční lymfadenopatie. V rámci diagnostiky je velmi důležité stanovení stavu HPV, neboť v případě HPV positivity je možná deeskalace léčby³⁸ (markerem infekce HPV v postižených tkáních je overexprese proteinu p16^{INK4a}).¹⁶ Kromě stavu HPV má na prognózu pacientů (a výběr terapie) vliv také histologický subtyp OPSCC, velikost nádoru, postižení lymfatických uzlin či kuřáctví.^{38,41}

Při výběru terapie je kromě charakteristik onemocnění nutné zohlednit také celkový zdravotní stav a preference pacienta, možné nežádoucí účinky a funkční a kosmetické výsledky, nezbytný je opět individualizovaný a multidisciplinární přístup.⁴¹ V léčbě pacientů s OPSCC se uplatňuje chirurgie (je-li to možné, jsou preferovány méně invazivní techniky, jako je transorální laserová mikrochirurgie či transorální robotická chirurgie), radioterapie a chemoterapie (cisplatin, docetaxel, fluorouracil, paklitaxel), cílená léčba (anti-EGFR monoklonální protilátka cetuximab) a imunoterapie (pembrolizumab, nivolumab).^{38,41} Navzdory příznivé prognóze HPV-pozitivních OPSCC dochází u 10–25 % pacientů k recidivě onemocnění (obvykle do 2–5 let od stanovení diagnózy), proto je nutné pravidelné sledová-

ní.³⁸ Po terapii OPC mnohdy zůstávají pacientům následky v podobě narušených žvýkacích, polykacích a artikulačních funkcí a také estetické problémy. To výrazně ovlivňuje jejich každodenní život a nevyhnutelně snižuje jeho kvalitu, pacienti se potýkají s úzkostmi či depresemi.⁴² U pacientů s HNC bylo dokumentováno téměř dvojnásobně vyšší riziko sebevražd v porovnání s pacienty s jinými malignitami, což svědčí o výrazném psychosociálním dopadu tohoto onemocnění.⁴³

Přenos infekce HPV na ženy

Přibývá důkazů o tom, že muži sehrávají důležitou úlohu při přenosu infekce HPV na ženy (jak již bylo uvedeno, infekci HPV mohou přenášet i bezpříznakoví muži). Nejzávažnějším a nejvýznamnějším nepříznivým zdravotním následkem infekce HPV u žen je cervikální karcinom, který je v současnosti čtvrtou nejčastější malignitou u žen.⁴⁴ Cervikální karcinom vzniká na podkladě perzistentní infekce vysoce rizikovými, onkogenními typy HPV, přičemž sexuální chování mužů je zásadním faktorem ovlivňujícím vznik onemocnění děložního čípku u žen – zkřížená infekce mezi partnery často vede k perzistentní infekci HPV, která zvyšuje pravděpodobnost vzniku high-grade lézí děložního hrdla, jež nakonec mohou vyústit v cervikální karcinom.¹⁹ Světová zdravotnická organizace (WHO) vytvořila globální strategii za účelem dosažení eliminace cervikálního karcinomu do roku 2030.⁴⁵ Pokud přitom usilujeme o dosažení tohoto cíle, je nezbytné do prevence zapojit i muže – přístup zaměřený pouze na ženy zcela opomíjí skutečnost, že HPV se primárně přenáší z muže na ženu (případně z muže na muže) prostřednictvím sexuálního styku.¹⁹

Závěr

Infekce HPV je jednou z nejčastějších pohlavně přenosných infekcí, a to nejen u žen, ale i u mužů – během svého života se s HPV setká 9 z 10 mužů. Bylo zjištěno, že každý 3. muž ve věku ≥ 15 let je infikován alespoň jedním typem HPV a každý 5. muž je infikován alespoň jedním vysoce rizikovým typem HPV. U mužů probíhá většina infekcí HPV asymptomaticky, sexuálně aktivní muži proto mohou působit jako rezervoár infekce HPV a přenášet (nízce i vysoce rizikové typy) HPV na své partnerky a partnery. U mužů může vést infekce HPV k výskytu anogenitálních bradavic či zhoubných nádorů, z nichž nejvýznamnějším je karcinom hlavy a krku, resp. orofaryngeální karcinom. Incidence OPC souvisejícího s HPV za poslední dekády dramaticky vzrostla, jedná se přitom o závažné, potenciálně fatální onemocnění s častými nepříznivými následky. Tyto skutečnosti zdůrazňují důležitost začlenění mužů do komplexních strategií prevence HPV s cílem snížit morbiditu a mortalitu související s HPV u mužů a v konečném důsledku i u žen.

■ Zpracovala MUDr. Jana Fabiánová

- 1 Mlynarczyk-Bonikowska B, Rudnicka L. HPV infections-classification, pathogenesis, and potential new therapies. *Int J Mol Sci* 2024;25:7616.
- 2 Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, et al. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis* 2014;41:660–4.
- 3 Sabeena S, Bhat P, Kamath V, et al. Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43:429–35.
- 4 Del Pino M, Vorsters A, Joura EA, et al. Risk factors for human papillomavirus infection and disease: A targeted literature summary. *J Med Virol* 2024;96:e29420.
- 5 Abate A, Munshea A, Nibret E, et al. Persistence and clearance rates of human papillomaviruses in a cohort of women treated or not treated for cervical dysplasia in northwest Ethiopia. *Sci Rep* 2025;15:8218.
- 6 National Cancer Institute. Cervical cancer causes, risk factors, and prevention. Dostupné z: <https://www.cancer.gov/types/cervical/causes-risk-prevention>.
- 7 Yo EC, Nurynto KH. Molecular and host lifestyle factors associated with persistent human papillomavirus infection and progression into cervical cancer: a literature review. *Ind J Cancer* 2002;18:226–32.
- 8 Iacobone A, Matozzo C, Radice D, et al. Risk stratification of HPV-positive women using extended HPV genotyping and cervical histology correlation. 2025 EUROGIN International Multidisciplinary HPV Congres, abstract 9503.
- 9 Bhat D. The 'why and how' of cervical cancers and genital HPV infection. *Cytojournal* 2022;19:22.
- 10 Rideg O, Oszter A, Makk E, et al. Wide spectrum analysis of human papillomavirus genotypes in external anogenital warts. *Vaccines (Basel)* 2021;9:604.
- 11 Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, et al. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agent Cancer* 2017;12:19.
- 12 Welschmeyer A, Berke GS. An updated review of the epidemiological factors associated with recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2021;6:226–33.
- 13 da Silva LL, Teles AM, Santos JMO, et al. Malignancy associated with low-risk HPV6 and HPV11: a systematic review and implications for cancer prevention. *Cancers (Basel)* 2023;15:4068.
- 14 Iorga L, Dragos Marcu R, Cristina Diaconu C, et al. Penile carcinoma and HPV infection (Review). *Exp Ther Med* 2020;20:91–6.
- 15 Stein AP, Saha S, Kraninger JL, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer: a systematic review. *Cancer J* 2015;21:138–46.
- 16 Garolla A, Graziani A, Grande G, et al. HPV-related diseases in male patients: an underestimated conundrum. *J Endocrinol Invest* 2023;47:261–74.
- 17 Bruni L, Albero G, Rowley J, et al. Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence among men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2023;11:e1345–e1362.
- 18 Yao X, Li Q, Chen Y, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in women from Xiamen, China, 2013 to 2023. *Front Public Health* 2024;12:1332696.
- 19 Naidoo D, Govender K, Mantell JE. Breaking barriers: why including boys and men is key to HPV prevention. *BMC Med* 2024;22:525.
- 20 Vardas E, Giuliano AR, Goldstone S, et al. External genital human papillomavirus prevalence and associated factors among heterosexual men on 5 continents. *J Infect Dis* 2011;203:58–65.
- 21 Bhatia N, Lynde C, Vender R, et al. Understanding genital warts: epidemiology, pathogenesis, and burden of disease of human papillomavirus. *J Cutan Med Surg* 2013;17(Suppl 2):S47–S54.
- 22 Adebajo SB, Nowak RG, Adebiji R, et al; TRUST/RV368 Study Group. Prevalence and factors associated with anogenital warts among sexual and gender minorities attending a trusted community health center in Lagos, Nigeria. *PLOS Glob Public Health* 2022;2:e0001215.
- 23 Doorbar J, Egawa N, Griffin H, et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol* 2015;25(Suppl 1):2–23.
- 24 O'Mahony C, Gomborg M, Skerlev M, et al. Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33:1006–19.
- 25 Pennycook KB, McCready TA. Condyloma acuminata. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547667>.
- 26 Nelson B, Sastrini I, Anissa L, et al. Efficacy of inosine pranobex as an adjuvant oral therapy in anogenital warts. *J Gen Proced Dermatol Venereol Indones* 2019;3:24–9.
- 27 Liao CI, Francoeur AA, Kapp DS, et al. Trends in human papillomavirus-associated cancers, demographic characteristics, and vaccinations in the US, 2001–2017. *JAMA Netw Open* 2022;5:e222530.
- 28 Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74:229–63.
- 29 Giona S, Barber N, Ali A, et al. The epidemiology of penile cancer. In: Urologic cancers [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications, 2022.
- 30 HPV vaccination in the Czech Republic Annex No. 3: Epidemiology of HPV-related cancers in the Czech population. Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic (IHIS). Dostupné z: <https://www.cervix.cz/res/file/news/annex3-epidemiology-hpv-positive-cancers.pdf>.
- 31 Stecca CE, Alt M, Jiang DM, et al. Recent advances in the management of penile cancer: a contemporary review of the literature. *Oncol Ther* 2021;9:21–39.
- 32 American Cancer Society. Key statistics for anal cancer. Dostupné z: <https://www.cancer.org/cancer/types/anal-cancer/about/what-is-key-statistics.html>.
- 33 Mignozzi S, Santucci C, Malvezzi M, et al. Global trends in anal cancer incidence and mortality. *Eur J Cancer Prev* 2024;33:77–86.
- 34 American Cancer Society. Risk factors for anal cancer. Dostupné z: <https://www.cancer.org/cancer/types/anal-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>.
- 35 Babiker HB, Kashyap S, Mehta SR, et al. Anal cancer. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441891>.
- 36 Dhawan N, Afzal MZ, Amin M. Immunotherapy in anal cancer. *Curr Oncol* 2023;30:4538–550.
- 37 Krejčí D, Mužik J, Dušek L. Novotvary 2019–2021 ČR. Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice. Ústav zdravotnických informací a statistiky. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008447/novotvary2019-2021.pdf>.
- 38 Lechner M, Liu J, Masterson L, et al. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19:306–27.
- 39 Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2023;41:3081–8.
- 40 Drake VE, Fakhry C, Windon MJ, et al. Timing, number, and type of sexual partners associated with risk of oropharyngeal cancer. *Cancer* 2021;127:1029–38.
- 41 National Cancer Institute. Oropharyngeal Cancer Treatment PDQ® – Health Professional Version. Dostupné z: <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/adult/oropharyngeal-treatment-pdq>.
- 42 Yamaguchi S, Kaminogo K, Tokura T, et al. Psychological impact on patients with oral cancer before undergoing resection and free flap reconstruction surgery. *Oral Oncol Rep* 2022;3–4:100004.
- 43 Osazuwa-Peters N, Simpson MC, Zhao L, et al. Suicide risk among cancer survivors: Head and neck versus other cancers. *Cancer* 2018;124:4072–9.
- 44 Pimple S, Mishra G. Cancer cervix: Epidemiology and disease burden. *Cytojournal* 2022;19:21.
- 45 World Health Organisation. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Dostupné z: <https://www.who.int/publications/item/9789240014107>.