



Kategorizace HPV genotypů dle závažnosti

Vysoce rizikové (onkogenní) genotypy lidských papilomavirů (HPV)

Do této kategorie se řadí následující genotypy HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 a 82.

Genotypy 16 a 18 jsou nejdůležitější vysoce rizikové typy, které způsobují většinu karcinomů děložního čípku a významnou část karcinomů anu a orofaryngu (Munoz et al., 2003; de Sanjosé et al., 2010; Plummer et al., 2016; de Martel et al., 2017). HPV16 je zvláště silně spojen s invazivními nádory cervixu, anální oblasti a hlavy a krku, včetně karcinomu orofaryngu a hrtanu (Gillison et al., 2015; de Martel et al., 2017; Ndiaye et al., 2014). HPV18 je častý v adenokarcinomech cervixu a podílí se na vzniku dalších anogenitálních karcinomů (Tornesello et al., 2011; de Sanjosé et al., 2010; de Martel et al., 2017). Genotypy 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 a 59 jsou prokazatelně onkogenní, nacházejí se v prekancerózách vysokého stupně (CIN2/3, HSIL) a v invazivních karcinomech cervixu (Munoz et al., 2003; Clifford et al., 2003; Schiffman et al., 2009; IARC, 2009). Genotypy 52, 53 a 58 jsou v některých populacích výrazně asociovány se zvýšeným rizikem CIN2+ (Clifford et al., 2003; Li et al., 2011; Guan et al., 2012). Dále pak genotypy 66, 68, 73 a 82 jsou řazeny mezi vysoce rizikové nebo pravděpodobně vysoce rizikové typy s prokázanou přítomností v high-grade lézích a části karcinomů (Schiffman et al., 2009; Clifford et al., 2017; Halec et al., 2013; Halec et al., 2014).

V diagnostice onkogenních HPV se používá kombinace DNA genotypizace a cytologie, případně reflexní testování na p16/Ki-67 a kolposkopie při nálezů vysoce rizikových typů (Petry et al., 2011; Ikenberg et al., 2013). U žen s průkazem persistentní infekce vysoce rizikových HPV, zejména genotypů 16 a 18, se volí zkrácené intervaly kontrol, cílená kolposkopie a odběr biopsií z podezřelých oblastí (Hebner et al., 2006; Arbyn et al., 2020; Kitchener et al., 2013). U mužů jsou tyto genotypy spojeny s karcinomy penisu, řitního otvoru a orofaryngu, genotyp 16 je hlavním typem v análním a orofaryngeálním karcinomu (de Martel et al., 2017; Alemany et al., 2016). Vysokorizikové genotypy jsou detekovány ve většině prekanceróz cervixu a prakticky ve všech karcinomech cervixu, proto je jejich průkaz klíčový pro stratifikaci rizika a volbu dalšího sledování (Muñoz et al., 2003; de Sanjosé et al., 2010; Schiffman et al., 2011; de Martel et al., 2017).

Nízkorizikové (neonkogenní) genotypy HPV

Mezi nízkorizikové genotypy HPV jsou řazeny typy 6, 11, 40, 42, 43, 44/55, 54, 61, 62, 67, 69, 70, 71, 72, 81, 83, 84, 85, 89, 90, 91 a 97, které jsou typicky spojeny s benigními lézemi (Muñoz et al., 2003; Castle et al., 2009; de Villiers et al., 2004). Genotypy 6 a 11 způsobují většinu anogenitálních bradavic a také recidivující respirační papilomatózu s postižením hrtanu (Omland et al., 2014). Další nízkorizikové typy se podílejí na vzniku nízkostupňových intraepiteliálních lézí a kožních bradavic v anogenitální oblasti a na sliznicích (Muñoz et al., 2003; Castle et al., 2008). Tyto infekce jen vzácně progredují do high-grade lézí a nejsou považovány za hlavní příčinu karcinomu děložního čípku (Muñoz et al., 2003; Schiffman et al., 2011).

Diagnosticky je detekce nízkorizikových typů významná zejména při diferenciální diagnostice opakujících se bradavic, benigních polypů a nejasných či recidivujících slizničních lézí (Workowski et al., 2021). Výsledek pomáhá vyloučit přítomnost vysoce rizikových genotypů a zaměřit se na lokální terapii, sledování a případné řešení imunitního stavu pacienta (Workowski et al., 2021; Garland et al., 2009; Dunne et al., 2013). U nálezů spojených s nízkorizikovými typy se běžně neprovádí rozšířený onkologický staging, ale při atypickém či invazivně působícím ložisku je nutná histologická verifikace k vyloučení karcinomu (Workowski et al., 2021). Nízkorizikové typy se v karcinomech cervixu vyskytují jen ojediněle a obvykle jako koinfekce s vysoce rizikovými HPV (Muñoz et al., 2003; Schiffman et al., 2011). U respiračních



papilomů způsobených genotypy 6/11 je důležité dlouhodobé sledování, protože i když je maligní transformace vzácná, byla popsána zejména u pacientů s dalšími rizikovými faktory (Donne et al., 2010; Karatayli-Ozgunsoy et al., 2016).

Další potenciálně významné genotypy HPV

Genotypy 26, 30, 34 a vybrané varianty 82 jsou řazeny mezi pravděpodobně nebo možná vysoce rizikové genotypy (Muñoz et al., 2003; Halec et al., 2013; Halec et al., 2014; de Villiers et al., 2004). Byly opakovaně prokázány v části intraepiteliálních lézí vysokého stupně a karcinomů cervixu, často jako méně časté, ale epidemiologicky významné typy (Halec et al., 2014; Clifford et al., 2003; Arbyn et al., 2014). U genotypů 26, 70, 82 a některých dalších typů byla v nádorové tkáni prokázána transkripce E6/E7 a současná exprese p16 s potlačením pRb, což podporuje jejich onkogenní potenciál (Halec et al., 2013; Halec et al., 2014; Sano et al., 1998; Moody et al., 2010). Genotyp 82 je v některých klasifikacích uváděn jako pravděpodobně vysoce rizikový typ a jeho specifické varianty mohou být spojeny s vyšším rizikem (Muñoz et al., 2003; Halec et al., 2014; Clifford et al., 2003).

Průkaz těchto genotypů je užitečný u pacientek a pacientů s atypickými, dlouhodobě perzistujícími nebo recidivujícími nálezy, u nichž běžné testy neodhalí jasnou přítomnost vysoce nebo níže rizikových HPV typů (Halec et al., 2014; Wentzensen et al., 2016; Schiffman et al., 2011). U takových případů je vhodné rozšířené genotypizační vyšetření, doplnění cytologie, kolposkopie, histologie a případně imunohistochemické vyšetření p16 kvůli potvrzení transformační infekce (Sano et al., 1998; von Knebel Doeberitz et al., 2012; Ikenberg et al., 2013). Zařazení těchto typů do diagnostického panelu pomáhá přesněji odhadnout riziko progresu a lépe se rozhodnout mezi intenzivním sledováním a časnější intervencí (Halec et al., 2014; Wentzensen et al., 2016; Arbyn et al., 2014). U mužů mohou tyto typy výjimečně přispět ke vzniku análních nebo jiných anogenitálních a orofaryngeálních nádorů, jejich význam je však menší než u hlavních vysoce rizikových HPV typů (de Martel et al., 2017; Alemany et al., 2016; Gillison et al., 2015).

Seznam literatury

1. Alemany L, Cubilla A, Halec G, Kasamatsu E, Quirós B, Masferrer E, et al. Role of human papillomavirus in penile carcinomas worldwide. *Eur Urol*. 2016;69(5):953–961. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26199201/>
2. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ*. 2018;363:k4823. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30518635/>
3. Arbyn M, Tommasino M, Depuydt C, Dillner J. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? *J Pathol*. 2014;234(4):431–435. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24424790/>
4. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia–grade 2. *Obstet Gynecol*. 2009;113(1):18–25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19104355/>
5. Clifford GM, Tully S, Franceschi S. Carcinogenicity of Human Papillomavirus (HPV) Types in HIV-Positive Women: A Meta-Analysis From HPV Infection to Cervical Cancer. *Clin Infect Dis*. 2017;64(9):1228–1235. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12556961/>
6. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003;88(1):63–73. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12556961/>
7. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017;141(4):664–670. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28369882/>
8. de Sanjosé S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1048–1056. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20952254/>
9. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324(1):17–27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15183049/>
10. Donne AJ, Hampson L, Homer JJ, Hampson IN. The role of HPV type in recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(1):7–14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19800138/>
11. Dunne EF, Park IU. HPV and HPV-associated diseases. *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27(4):765–778. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24275269/>
12. Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, Lu S, Railkar R, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) vaccine. *J Infect Dis*. 2009;199(6):805–814. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19199546/>
13. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of HPV-positive head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(29):3235–3242. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26351338/>



14. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjosé S, Franceschi S, Clifford GM. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer*. 2012;131(10):2349–2359. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22323075/>
15. Halec G, Schmitt M, Dondog B, Sharkhuu E, Wentzensen N, Gheit T, Tommasino M, Kommoss F, Bosch FX, Franceschi S, Clifford G, Gissmann L, Pawlita M. Biological activity of probable/possible high-risk human papillomavirus types in cervical cancer. *Int J Cancer*. 2013 Jan 1;132(1):63–71. doi: 10.1002/ijc.27605. Epub 2012 Jul 9. PMID: 22514107. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22514107/>
16. Halec G, Alemany L, Lloveras B, Schmitt M, Alejo M, Bosch FX, et al. Pathogenic role of the eight probably/possibly carcinogenic HPV types 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 and 82 in cervical cancer. *J Pathol*. 2014;234(4):441–451. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25043390/>
17. Hebner CM, Laimins LA. Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. *Rev Med Virol*. 2006;16(2):83–97. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16287204/>
18. Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H, Alameda F, Angeloni C, et al. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(20):1550–1557. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24096620/>
19. Karatayli-Ozgursoy S, Bishop JA, Hillel AT, Akst LM, Best SR. Risk factors for dysplasia in recurrent respiratory papillomatosis in an adult and pediatric population. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2016;125(3):235–241. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26453486/>
20. Kitchener HC, Denton K, Soldan K, Crosbie EJ. Developing role of HPV in cervical cancer prevention. *BMJ*. 2013 Aug 7;347:f4781. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23926316/>
21. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011;128(4):927–935. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20473886/>
22. Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(8):550–560. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20592731/>
23. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518–527. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12571259/>
24. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, Arbyn M, Castellsagué X, Laporte L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1319–1331. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439690/>
25. Omland T, Akre H, Lie KA, Jepsen P, Sandvik L, et al. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis: comparison between aggressiveness of human papillomavirus-6 and human papillomavirus-11. *Head Neck*. 2014;36(10):1425–1432. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0113584>
26. Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, Luyten A, Reinecke-Lüthge A, Bergeron C, et al. Triaging Pap cytology negative, HPV-positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 dual-stained cytology. *Gynecol Oncol*. 2011;121(3):505–509. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21420158/>
27. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4(9):e609–e616. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27470177/>
28. Sano T, Oyama T, Kashiwabara K, Fukuda T, Nakajima T. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. *Am J Pathol*. 1998;153(6):1741–1748. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9846965/>
29. Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer*. 2009 Jun 1;4:8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19486508/>
30. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(5):368–383. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21282563/>
31. Tornesello ML, Losito S, Benincasa G, Fulciniti F, Botti G, Greggi S, Buonaguro L, Buonaguro FM. Human papillomavirus (HPV) genotypes and HPV16 variants and risk of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*. 2011 Apr;121(1):32–42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21211829/>
32. Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, Arbyn M. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening. *J Clin Virol*. 2016;76(Suppl 1):S49–S55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26643050/>
33. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1–187. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34292926/>

Autor: **doc. Mgr. Petr Králík, Ph.D.**

Datum: 3. 3. 2026