

# Lidské papilomaviry jako příčina vzniku gynekologických onemocnění

I. Mikyšková, V. Dvořák, M. Michal

## Úvod

Vznik přibližně 15 % všech karcinomů je spojován s virovými infekcemi. Infekce ženského genitálního traktu lidskými papilomaviry (*human papillomaviruses* – HPV), patří k nejrozšířenějším sexuálně přenosným onemocněním, a to včetně nejzávažnějšího klinického projevu infekce, karcinomu děložního čípku a lézí jemu předcházejících.

## HPV – lidské papilomaviry

HPV, dříve patřící společně s polyomaviry do čeledi *Papovaviridae*, byly v současné době na základě zásadní odlišnosti genomů obou rodů přeřazeny do samostatné čeledi *Papillomaviridae* [1].

Jsou to relativně malé viry s neobalenou ikosaedrální kapsidou o průměru 52–55 nm, která je tvořena 72 pentamerickými kapsomerami.

Genom je tvořen jednou molekulou dvouvláknové cirkulární DNA o velikosti přibližně 8 000 párů bází. Obsahuje otevřeně čtecí rámce (ORF) pro tzv. časné geny (*early* – E), kódující regulační proteiny, které se uplatňují v časných fázích infekce při transkripci a translaci virového genomu (např. E1, E2) a onkogenní transformaci buňky (např. E6, E7), a pro pozdní (*late* – L) geny, které kódují majoritní a minoritní kapsidový protein (L1, L2). Kromě toho obsahuje nekódující oblast (synonymně *upstream regulatory region* – URR, *long control region* – LCR), ve které se nacházejí regulační sekvence.

Obecně je pro papilomaviry charakteristická druhová i tkáňová specifita, zvířecí papilomaviry byly nalezeny u mnoha vyšších obratlovců, ale nebyl nikdy popsán případ mezidruhového přenosu.

Jejich tkáňová specifita spočívá ve schopnosti infikovat výhradně mitoticky aktivní bazální epiteliální buňky, což zřejmě souvisí s jejich schopností vázat se na heterodimerní glykoproteinový receptor 64–integrin, který se nalézá pouze na povrchu těchto buněk. *In vitro* byla v důsledku této interakce pozorována zvýšená buněčná proliferace stimulovaná intracelulární doménou 4–podjednotky [2]. Stejně tak je ale známo, že některé typy papilomavirů infikují buňky, kte-

ré tento integrinový komplex na svůj povrch neexprimují [1].

Podle typu infikovaného epitelu lze rozlišovat typy kožní, slizniční a dále některé typy nacházené současně jak v lézích kůže, tak i sliznic.

Podle svého onkogenního potenciálu se HPV dělí na vysoce rizikové typy (*high risk* – HR) a typy níže rizikové (*low risk* – LR). K HR typům patří např. typ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, mezi LR typy řadíme např. typ 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44, 54, 74. O některých typech se diskutuje z hlediska jejich onkogenního potenciálu na základě výsledků epidemiologických studií, např. typ 53 [3,4].

HR HPV typy, které infikují slizniční epitel anogenitálního traktu, mají schopnost navodit onkogenní transformaci buňky prostřednictvím interakce svých onkogenních proteinů E6 a E7 s regulačními proteiny buňky. Protein E6 interaguje s tumorsupresorovým proteinem p53, který reguluje buněčný cyklus v kontrolních bodech fází G1 a G2 a kontroluje přechod buňky do apoptózy jako reakci na signály genotoxických a cytotoxických stresů. Vazba proteinu E6 na p53 označí p53 pro degradaci ubikvitin–dependentní proteolýzou [1], a tím způsobí ztrátu kontroly buněčné proliferace a destabilizaci genomu.

Gen E7 kóduje druhý onkoprotein, který je schopen se vázat na další důležitý regulátor buněčné proliferace, na protein retinoblastoma (pRb). Pokud je pRb inhibován vazbou s E7 papilomavirovým proteinem, není schopen v defosforylovaném stavu vázat, a tím inaktivovat buněčný transkripční faktor E2F, což má za následek opět ztrátu kontroly buněčné proliferace.

Zatímco v infikovaném epitelu, ve kterém dochází ke konečné diferenciaci buněk do stadia keratinocytů, zůstává virový genom v epizomální formě a postupně dochází k transkripci všech časných i pozdních genů a tvorbě a maturaci nových infekčních virových partikulí v diferencovaných keratinocytech, ve slizničním epitelu dochází během vývoje léze v pokročilém stadiu onemocnění k integraci papilomavirové DNA do buněčného genomu.

K linearizaci dochází v genu E2, který kóduje virový transkripční faktor, ale zároveň může fungovat jako represor transkripce virových onkogenů E6, E7. Jeho inaktivace tedy může také vést k nekontrolované proliferaci buňky.

Některé práce ukazují, že papilomavirový genom se integruje do různých lokusů na různých chromozomech v místech, která obsahují vysoce transkribované geny. Možným vysvětlením je dekonzece těchto oblastí, která umožňuje snazší integraci papilomavirové DNA [5].

## Vulvární léze související s HPV infekcí

Benigním projevem vulvární HPV–infekce jsou především špičaté kondylomy (*condylomata acuminata*), morfologicky různorodé pohlavní bradavice, které jsou diagnostikovány u pacientek v mladším dospělém věku, nejčastějšími detekovanými typy zde jsou HPV 6 a 11.

Charakteristická je zvýšená progresie kondylomat v období gravidity a spontánní regrese v období puerperia [6].

Přestože LR HPV 6 a 11, detekované u 95 % těchto diagnóz [7], nepatří k typům přednostně nacházeným v cervikálních lézích, bylo zjištěno, že u pacientek, u kterých byla diagnostikována genitální kondylomata, je vyšší pravděpodobnost vzniku cervikální léze, pravděpodobně v souvislosti se specifickým oslabením imunitního systému, a tedy zvýšenou vnímavostí k HPV–infekci.

K vulvárním lézím s maligním potenciálem patří vulvární intraepiteliální neoplazie (VIN). Stejně jako v čípku (CIN–klasifikace) se u těchto lézí určuje histologicky VIN I–III v závislosti na pokročilosti léze. Poměrně málo známým faktem je to, že VIN má 2 základní formy, které se makroskopicky a histologicky liší a chovají se zcela odlišně. Jedná se o klasický (bowenoidní) typ VIN na jedné straně a o simplexní (diferencovaný) typ VIN na druhé straně.

### A. Klasický (bowenoidní) typ VIN

Jednou z forem VIN je klasický bowenoidní typ (nazývaný též v literatuře Bowenova nemoc vulvy), která je též nejčastějším typem dysplazie na vulvě. Tento klasický bowenoidní typ se nejčastěji nachází u mladších

Tab. 1. ICC – vývoj incidence a mortality/100000 obyvatel v populaci českých žen v letech 1975–2000.

rok	1975	1980	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
incidence/ 100000 obyv.	24,1	20,3	21,7	22,7	22,2	21,6	20,7	20,7	21,1	23,2	23	23,1	21,6	21,3	19,9	20,5	21,4	19,8
mortalita/ 100000 obyv.	8,5	8,1	9,9	9,6	9,7	9,9	9,5	7,8	9	8,6	9	8,1	8,4	7,8	7,8	7,7	7,4	6,9

žen (30–40 let). Zajímavé je to, že 60–80 % patientek s touto lézí jsou kuřačky. Při anamnéze se často zjišťuje přítomnost kondylomat a *herpes genitalis* v předchorobí těchto mladých patientek. Makroskopicky se prezentuje jako nápadné bělavé až erytematózní plaky, často s pigmentovanými ložisky. Klasický bowenoidní VIN může však mít i tvar verukózní, polypoidní nebo papulární. Ve 40 % tvoří tento typ multifokální ložiska. Přibližně jen u 1/3 patientek přechází do invazivního dlaždicového karcinomu.

Důležité je to, že až v 90 % případů je u této nemoci nacházena přítomnost HPV–DNA, stejně jako v lézích čípku nejčastěji vysoce rizikový typ HPV 16 [8]. Histologicky je možné pozorovat v klasické VIN–cytopatické změny způsobené papilomaviry (identické jako na čípku), a proto nečiní její mikroskopická diagnostika patologům potíže.

### B. Simplexní (diferencovaný) typ VIN

Je druhým nejčastějším typem VIN (2–10 %). Simplexní VIN se patogenezi v mnoha ohledech zásadně liší od klasické. Přítomnost HPV se nachází pouze v malém procentu případů. Simplexní VIN postihuje především starší ženy. Na rozdíl od typu klasického vzniká simplexní VIN někdy na pozadí *lichen sclerosus et atrophicus (kraurosis vulvae)*. Jen asi 25 % patientek jsou kuřačky. Nejdůležitější je však skutečnost, že tento typ VIN přechází v daleko větším procentu případů do invazivního dlaždicového karcinomu než klasický bowenoidní typ. U neléčených žen by většina simplexní VIN nejspíše přešla do invazivního dlaždicového karcinomu. Makroskopicky simplexní VIN tvoří mnohem méně nápadnou lézi než klasický bowenoidní typ. Většinou vypadá jako diskretní 0,5–3,5 cm velká bělošedá ložiska na vulvě. Typická ostře ohraničená místa diskolorace kůže vulvy mohou někdy vzdáleně napodobovat vitiligo. Kůže vulvy v postižených místech je zhrubělá s mírně hrbolatým povrchem na pohmat. Doporučuje se provádět ze všech míst takto zhrubělé kůže vulvy multifokální biopsie. Histologicky postihuje neoplastický epitel často jen část dlaždicových buněk vulvy. Z tohoto důvodu vykazují povrchové dlaždicové buňky mnohdy jen velmi mírné morfologické změny, které mohou být v cytologickém vyšetření nerozpoznatelné od normálního nenádorového epitelu. Cytologické vyšetření tudíž není vhodnou metodou na detekci této formy VIN. Slovo „sim-

plexní“, které je v názvu, vyjadřuje vysokou histologickou diferencovanost epitelu. Tato vysoká diferencovanost působí patologům často velké problémy v rozpoznání jeho nádorové povahy. To je důvod, proč patologové často chybují a tyto léze nezřídka podhodnocují.

### Vaginální léze související s HPV infekcí

Vaginální intraepiteliální neoplazie (VAIN) jsou detekovány velmi vzácně obvykle v horní třetině vagíny, často asociované s intraepiteliální a dlaždicovou metaplazií cervixu a vulvy. Rizikové faktory pro vznik a progresi VAIN jsou shodné jako v případě cervikálních lézí, včetně souvislosti s HPV–infekcí – opět nejčastěji typu HPV 16 [9]. Někteří autoři uvádějí, že VAIN je poměrně často diagnostikována u patientek, které podstoupily chirurgickou léčbu lézí čípku s historií více než 5 let. Progrese VAIN do stadia invazivního karcinomu je relativně vzácná s incidencí přibližně 0,001 % [10].

### Cervikální léze související s HPV infekcí

Nejzávažnějším klinickým důsledkem HPV–infekce je vznik cervikálních dysplazií (CIN I – III) a invazivního karcinomu cervixu. Z dalších rizikových faktorů se obvykle uvádí věk v době prvního pohlavního styku, míra sexuální promiskuity, hormonální kontraceptiva [11], kouření a ostatní drogy, životní styl a stresová zátěž. HPV se uplatňují při vzniku téměř všech dlaždicových karcinomů cervixu. Vznik dlaždicového karcinomu cervixu bez přítomnosti HPV je sice možný [12], ale je velice vzácný. HPV jsou též prokazovány ve tkáních většiny adenokarcinomů čípku [13]. Na rozdíl od karcinomů čípku, HPV se pravděpodobně neuplatňují při vzniku většiny adenokarcinomů endometria dělohy [14].

Nejcitlivější k HPV–infekci jsou buňky nevyzrálého epitelu bazálních vrstev cervixu. Další vývoj infekce závisí na uvedených rizikových faktorech – hormonální a imunitní dispozici organismu etc.

Klinicky rozpoznatelná je pouze aktivní infekce, při níž virové časné proteiny ovlivní regulační mechanismy buňky za vzniku charakteristických buněčných i jaderných atypií. Detekce latentního preklinického stadia infekce je výhradně záležitostí laboratorní detekce přítomnosti viru, v rutinní diagnostice detekcí přítomnosti HPV DNA.

HPV–prevalence stoupá přímo úměrně se stoupající tíží onemocnění. U patientek s normálním cytologickým nálezem se uvádí HPV–prevalence v širokém rozmezí přibližně 4–45 %, v případě invazivního cervikálního karcinomu se celosvětově uvádí prevalence 99,7 %, z čehož přibližně v 50 % je zastoupen typ HPV 16 [15].

Důležitým údajem pro hodnocení HPV–pozitivity je i věk pacientky – ve věkové skupině přibližně do 30–35 let je HPV–pozitivita velmi vysoká, nejvyšší mezi 18–25 rokem (30 %), ale v tomto věku je i vysoká pravděpodobnost spontánní regrese lézí. U patientek věkové skupiny nad touto hranicí je naopak pozitivita podstatně nižší (4 %), ale perzistující HR HPV–infekce významně zvyšuje riziko vzniku onemocnění [16].

Podle materiálů IARC (*The International Agency of Research on Cancer*) [17] byly typy HPV 16 a HPV 18 určeny jako nejrizikovější s celosvětově nejvyšší prevalencí u karcinomu děložního čípku (primárně typ HPV 16, s výjimkou některých tichomořských oblastí, kde je vyšší prevalence HPV 18 [6] a dále u lézí vulvy a vagíny. K dalším vysoce prevalentním HR typům patří HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, z LR typů jsou uváděny typy HPV 6, 11, 42, 43, 44.

Podle studie dokončené v ČR v roce 1999 byla zjištěna pozitivita 23,0 % u patientek s normálním cytologickým nálezem, 52,9 % u patientek s LGL, 58,0 % u patientek s HGL a 73,5 % u patientek s diagnózou INCA. Se stoupající závažností onemocnění bylo také zjištěno zužující se spektrum detekovaných typů – HPV 16, 31, 6/11, 54, 18, 33, 39, 53, 58, 73, 35, 51, 52, 56, 66 u patientek s normálním cytologickým nálezem, u patientek s diagnózou INCA HPV 16 (69 %), HPV 18 (11,9 %) a dále HPV 31, 39, 45, 58, 73 a 6/11 v ostatních případech nebo jako multiplicitní infekce [18].

### Testování přítomnosti HPV DNA jako součást cytologického screeningu karcinomu čípku

Testování přítomnosti HPV DNA v buňkách cervikálního stěru jako metoda primárního screeningu cervikálního karcinomu nebylo úřadem FDA v USA doporučeno [19], prioritou zůstává vyšetření cytologické. Nicméně je průkazné a všeobecně uznávané, že HPV DNA–testování má ve vybraných případech

nezastupitelné místo jako doplněk k cytologickému vyšetření. Citlivost HPV DNA testu pro detekci CIN 2 a 3 (potvrzené bioticky) je 0,83 až 1,0 a je vyšší než citlivost daná pouhým opakováním cytologického vyšetření [20]. Logickým trendem v mnoha zemích je spojení cytologické laboratoře a laboratoře HPV–detekce jak z hlediska komplexnosti výsledku, tak z hlediska vyšší úrovně služeb pro lékaře, který obě vyšetření požaduje.

U nás se počítá v blízké budoucnosti s tím, že velké cytologické laboratoře, provádějící více než 50 000 cervikovaginálních cytologických vyšetření ročně, budou moci provádět testování vysoce rizikových HPV–typů 4 % žen. Testování HPV bude indikovat gynekolog, a to u pacientek s nálezem atypických skvamózních buněk (ASC–US) [21]. ASC–US nálezy s pozitivním výsledkem HR HPV by mohly poté být přehodnoceny na L–SIL a případy ASC–US s negativním výsledkem HR DNA následně přesunuty do skupiny „negativní pro intraepiteliální lézi nebo malignitu“.

Podstatnou informací v tomto případě je výsledek testu pro HR HPV. Testování přítomnosti LR HPV je bezvýznamné a finančně zatěžující.

Testování přítomnosti HPV také nemá význam provádět u diagnóz LSIL a HSIL, které jsou ve většině případů pozitivní na HR HPV, jak vyplynulo z dlouholetých studií [22]. Testování přítomnosti HPV též nemá význam u nejmladších věkových skupin žen, protože u nich se jedná o akutní infekce. Většina těchto akutních infekcí odezní bez následků.

## Závěr

Nejzávažnější důsledek HPV–infekce, invazivní karcinom cervixu (ICC), je společně s karcinomem prsu, těla děložního a tlustého střeva nejrozšířenějším maligním onemocněním ženské populace. Celosvětově se uvádí ročně přibližně 400 000 nových případů karcinomu cervixu, ale také přibližně 200 000 případů úmrtí v důsledku této diagnózy. Rozložení počtu případů se významně liší nejen celosvětově v průmyslově a ekonomicky vyspělých zemích a zemích rozvojových, ale také v jednotlivých evropských zemích.

Protože však je ICC paradoxně onemocnění velmi dobře preventabilní, pokud je včas a správně diagnostikováno a залéčeno, je zřejmé, že údaje o incidenci a mortalitě vypovídají také o úrovni preventivní péče.

Často uváděným příkladem je Finsko, kde díky rozvinutému programu prevence byla již v roce 1995 incidence 6,7 nových případů/100 000 žen, mortalita 1,4/100 000 žen. Pro srovnání například v Rakousku to ve stejném roce bylo 15,0 nových případů

a 4,0 úmrtí s touto diagnózou/100 000 žen, v České republice hodnota incidence ve stejném roce dosáhla 21,6 a mortalita 8,4 případů /100 000 žen [16,23].

Vývoj incidence ICC a mortality v důsledku tohoto onemocnění je zachycen v tabulce (tab) zpracované podle posledních statistických údajů zveřejněných ÚZIS [23,24].

Uvedené hodnoty nelze brát jako zcela absolutní, protože z nich není patrné, kolik z těchto kauz a úmrtí souvisí s dalším onemocněním, například AIDS nebo hepatitidou B.

Strategie vyšetřování a preventivní péče je rozdílná v jednotlivých zemích v závislosti na stupni ekonomického rozvoje a zdravotním stavu populace.

V České republice byl směr dalšího vývoje před několika lety naznačen projektem *screeningového programu cervikálních prekanceróz a karcinomů* [16], tento byl letos označen výborem Sekce pro cervikální patologii a kolposkopii ČGPS ČSL JEP za nepřijatelný. V současné době v souladu s koncepcí EU pracuje při MZ skupina odborníků na zpracování aktuálního programu prevence karcinomu děložního čípku.

Protože byly epidemiologické studie, národní i multicentrické, již zpracovány na mnoha místech světa, vývoj výzkumu naznačuje několik logicky následných směrů.

Jedním z nich je např. výzkum v oblasti HPV–vakcín a strategie vakcinace a v této souvislosti také studie zaměřené na vztah HPV a mužského urogenitálního traktu jako potenciálního rezervoáru infekce.

Další směr naznačuje výzkum zaměřený na jiné možnosti včasné diagnostiky, prevence a léčby, směřující k podrobnějšímu poznání molekulární patologie cervikálních lézí, případných hereditárních faktorů a možných predikčních markerů onkogenní transformace infikované buňky, které by se uplatnily zejména v managementu pacientek s hraniční nebo nejednoznačnou diagnózou.

Byly již publikovány práce zabývající se v této souvislosti např. mutací v genu pro protein p53, telomerázovou aktivitou, změnami exprese proteinu p16<sup>INK4a</sup>, p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, p27<sup>KIP1</sup>, TNF–α,β, PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*), Skp2 (*S–phase kinase associated protein 2*), markery angiogeneze, HLA–polymorfismem, mutacemi v HMMARA lokusu X–chromozomu, inaktivací tumor–supresorového genu RASSF1A etc [25–28].

## Literatura

- Fields. Virology. 4. vyd. Lippincot, Williams & Wilkins 2001.
- Sashiyama H, Shino Y, Sakao S, Shimada H, Kobayashi S, Ochiai T, Shirasawa H. Alteration of inte-

grin expression relates to malignant progression of human papillomavirus–immortalized esophageal keratinocytes. *Cancer letters* 2002; 177: 21–28.

3. Munoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518–27.

4. Mayer T, Stockfleth E. Classification of human papillomaviruses, correspondence. *N Engl J Med* 2003; 348: 20.

5. Klimov E, Vinokourova S, Mojsjak E, Rakhmanaliev E, Kobseva V, Laimonis L, Kissel'ov F, Sulimova G. Human papilloma viruses and cervical tumours: mapping of integration sites and analysis of adjacent cellular sequences. *BMC Cancer* 2002; 2: 24.

6. Gross GE, Barraso R (eds.). Human papilloma virus infection: a clinical atlas. Ullstein Mosby, 1997.

7. Sterling JC, Tying SK. Human papillomaviruses – clinical and scientific advances. Arnold 2001.

8. Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gyn Pathol* 2001; 20: 16–30.

9. Sternberg SS. Diagnostic surgical pathology. 3. vyd. (CD–ROM). Lippincot, Williams & Wilkins 1999.

10. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, Shera KA, Carter JJ, McKnight B, Porter PL, Galloway DA, McDougall, Tamimi H. A population based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gyn Oncol* 2002; 84: 263–267.

11. Green J, Berrington de Gonzales A, Smith JS, Franceschi S, Appleby P, Plummer M, Beral V. Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives. *Br J Cancer* 2003; 88: 1713–1720.

12. Morrison C, Catania F, Wakely P jr, Nuovo GJ. Highly differentiated keratinizing squamous cell cancer of the cervix: a rare, locally aggressive tumor not associated with human papillomavirus or squamous intraepithelial lesions. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1305–1311.

13. Pirog EC, Kleter B, Ol'gac S, Bobkiewicz P, Lindeman J, Quint WGV, Richart RM, Isacson C. Prevalence of human papillomavirus DNA in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma. *Am J Pathol* 2000; 157: 1055–1062.

14. Staebler A, Sherman ME, Zaino RJ, Ronnet BM. Hormone receptor immunohistochemistry and human papillomavirus in situ hybridization are useful for distinguishing endocervical and endometrial adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 998–1006.

15. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189 (1):12–19.

16. Rob L, Rokyta Z. Screeningový program – cervikální prekancerózy a karcinomy. ČGPS 1999.

17. International Agency of Research on Cancer (IARC), Working group, IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk. Human papillomavirus. IARC Sci Publ, Lyon 1995: 64.

18. Tachezy R, Hamšíková E, Hájek T, Mikýšková I, Šmahel M, Van Rans M, Kaňka J, Havránková A, Rob L, Guttner V, Slavík V, Anton M, Kratochvíl B, Kotřová L, Vonka V. Human papillomavirus genotype spectrum in czech women: Correlation of HPV DNA presence with antibodies against HPV–16,18 and 33 virus–like particles. *J med Virol* 1999; 58: 378–386.

19. Saslow D, Runowitz CD, Salomon D, Moscicki A–B, Smith RA, Eyre HR, Cohen C. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *J Lower Gen Tract Dis* 2003; 7: 67–86.

20. Wright TC, Lorincz A, Ferrit DG, Richard RM, Ferenczy A, Mielzynska I, Borgatta L. Reflex human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in women with abnormal Papanicolaou smears. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 962–966.

21. Salomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Herman M, Wilbur D, Wright T, Zouny N. The Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology JAMA 2002; 287: 2114–2119.
22. Wright TC, Cox T, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA 2002; 287: 2120–2129.
23. Novotvary 1998 ČR, ÚZIS ČR 2001.
24. Novotvary 2000 ČR, ÚZIS ČR, připravovaná publikace.
25. Tommasino M, Accardi R, Caldeira S, Dong W, Malanchi I, Smet A, Zehbe I. The role of TP53 in cervi-

cal carcinogenesis. Human mutation 2003; 21: 307–312.

26. Kuzmin I, Liu L, Dammann R, Geil L, Stanbridge EJ, Wilczynski SP. Inactivation of RAS Association Domain Family 1A Gene in Cervical Carcinomas and the role of Human papillomavirus infection. Cancer research 2003; 63: 1888–1893.

27. Van de Putte G, Holm R, Lie AK, Tropé CG, Kristensen GB. Expression of p27, p21 and p16 protein in early squamous cervical cancer and its relation to prognosis. Gynecologic Oncology 2003; 89: 140–147.

28. Ngan HYS, Cheung ANY, Liu SS, Liu KL, Tsao SW. Telomerase assay and HPV 16/18 Typing as

adjunct to conventional cytological cervical cancer screening. Tumor biology 2002; 23: 87–92.

**ing. Iva Mikyšková<sup>1</sup>**  
**prof. MUDr. Michal Michal, CSc.<sup>2</sup>**  
**MUDr. Vladimír Dvořák<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Biopstická laboratoř s. r. o., Plzeň  
<sup>2</sup>Šiklův patologicko-anatomický ústav, Plzeň  
<sup>3</sup>Gynekologická ambulance, Brno

## The XIII European Meeting and Exchange Programme of Trainees in Obstetrics and Gynaecology

24 – 29 November 2003  
Amsterdam

### Postgraduate training in Obstetrics and Gynaecology across the borders

Dear Colleagues,

We invite you to the 13th meeting of European trainees in Obstetrics and Gynaecology. This year we will convene in the beautiful city of Amsterdam. The meeting and exchange programme is organised by the Dutch committee of trainees in OB/GYN, VAGO, in collaboration with EBCOG and ENTOG.

The meetings and exchange programmes, arranged regularly since 1992, allow us to experience different methods of training and practices of obstetrics and gynaecology. The European Network of Trainees in Obstetrics and Gynaecology – ENTOG – was established at the Barcelona meeting in 1996 to provide closer relationship and cooperation between the trainees in Europe.

As is the tradition, we invite two trainees from each country to participate in a **one-week exchange programme prior to the meeting**. During the four day exchange the trainees will visit training departments in obstetrics/gynaecology around the Netherlands in order to sense the atmosphere of Dutch OB/GYN practice. If locally feasible, they will be invited to spend some time at a midwife's practice and experience typically Dutch home-antenatal care and home-deliveries.

At the end of the week, exchange participants and other interested trainees and gynaecologists will convene at the "Vrije Universiteit Medical Centre" (VUMC) in Amsterdam for the joint ENTOG and EBCOG meeting on 28–29 November.

**More details** of deadlines, registration and the exchange programme can be found at [www.entog.cz](http://www.entog.cz).

On behalf of ENTOG Czech Republic national committee,

Kamil Svabik – *prezident ENTOG CZ*  
Martin Huser – *executive member ENTOG CZ, executive member ENTOG Europe*