



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav pro péči o matku a dítě v Praze Podolí

Šárka Diblíková

MALIGNÍ ONEMOCNĚNÍ ŽENSKÝCH
RODIDEL
vyhledávání a prevence
ZAMĚŘENO NA HPV INFEKCI

*Gynaecological malignancy
Screening and prevention
Focused on HPV infection*

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Praha, prosinec 2007

Autor práce: **Šárka Diblíková**

Studijní program : **Všeobecné lékařství**

Vedoucí práce : **MUDr. Radovan Turyna**

Pracoviště vedoucího práce : **Ústav pro péči o matku a dítě
v Praze Podolí**

Datum a rok obhajoby : **15.12. 2007**

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 15.12. 2007

Šárka Diblíková

Obsah

úvod

nádorová onemocnění- obecně	5
-----------------------------	---

kapitola 1.

1.1. úloha virů v maligní transformaci buňky	9
1.2. odpověď buněk na infekci virem	10
1.3. nepříznivé důsledky protivirové obrany	12

kapitola 2.

2.1. HPV virus	13
2.2. karcinom děložního hrdla a infekce papillomaviry	17
2.3. příznaky rakoviny děložního čípku	20
2.4. klinický obraz invazivního karcinomu cervicis uteri	21

kapitola 3.

3.1. diagnostika	23
3.1.1. kolposkopie	23
3.1.2. cytologie	23
3.1.3. histologie	26
3.1.4. serologie	26
3.1.5. imunohistochemie	26
3.1.6. hybridizační techniky	26
3.1.7. elektronová mikroskopie	27
3.2. screeningová kritéria	28

kapitola 4.

4.1. HPV a těhotenství	30
------------------------	----

kapitola 5.	
5.1. rizikové skupiny, záchyt a prevence	33
5.2. dotazníková studie	35
5.3. dědičnost a rakovina děložního čípku	35
5.4. chlamydiová infekce	36
kapitola 6.	
6.1. terapie	37
6.1.1. přípravky na lékařský předpis	37
6.1.2. přípravky určené pro samoléčbu	37
6.1.3. chirurgická terapie	39
kapitola 7.	
7.1. HPV vakcína	41
7.2. vývoj vakcíny	42
závěr	44
souhrn	45
summary	46
použitá literatuta	47

úvod

Nádorová onemocnění obecně

Nádorová onemocnění jsou v současné době velkým problémem moderní medicíny. Kromě dědičných faktorů se uplatňuje i spousta vlivů z vnějšího a vnitřního prostředí jedince. Zásadní úlohu mohou hrát ve vzniku nádorových onemocnění i viry v podobě nitrobuněčných parazitů, které jsou zcela vázány na buňku a jsou schopny interagovat přímo s genomem buňky nebo s jejími regulačními proteiny.

Maligní transformace buňky je mnohastupňový proces, na jehož vzniku se podílí řada faktorů, které označujeme jako kancerogeny. Ty pak můžeme dělit na biologické, fyzikální a chemické. Významná vlastnost maligně transformované buňky je schopnost neomezeného dělení, které je nezávislé na působení růstových a inhibičních faktorů. Nádorová buňka se tak stává prakticky nesmrtelnou. Kromě nekontrolovatelného množení a růstu dochází i ke změnám ve funkci buňky. Dalším problémem je invazivní růst do okolních tkání, což může být v určitých oblastech velmi vážnou komplikací například u mozku. Na povrchu nádorových buněk jsou exprimovány určité pro nádory specifické antigeny (TSA) nebo antigeny s nádory asociovanými (TAA). V karyotypu těchto buněk nacházíme často chromozomové aberace a dochází u nich k chromozomální nestabilitě.

V šedesátých letech minulého století vznikla onkogení hypotéza, která předpokládala existenci specifických genů odpovědných za vznik nádorů. Tato hypotéza se opírala o poznatky o OnkoRNA virech, které při infekci u zvířat a některých lidí, předurčovaly vznik určitých typů nádorů. Takto specifickým genům odpovědným za vznik nádorů odpovídají genové struktury OnkoRNA i jiných virů, které jsou nazývané v-onkogeny. Jím odpovídající obdobné struktury v lidském genomu se nazývají proto-onkogeny a jejich nádorově aktivní formy c-onkogeny. Proto-onkogen se od v-okogenu liší jednak obsahem intronů a pak také rozdílem v aktivitě. V-onkogeny jsou aktivní hned po vstupu do eukaryotní buňky, na rozdíl od proto-onkogenů, které jsou normální součástí

lidského genomu a normálně aktivovány v růstovém období tkáně, či při reparaci tkáně podléhají plně zpětně vazebné kontrole a jejich aktivace je časově omezená.

Význam v-onkogenů spočívá v kódování molekul růstových faktorů, receptorů a regulačních bílkovin, které řídí buněčnou proliferaci a diferenciaci. Jako onkogeny označujeme geny s již zřetelným transformačním účinkem. Jedná se o proto-onkogeny již nějakým způsobem změněné. K maligní transformaci buňky dochází jednak aktivací proto-onkogenů s následnou kvantitativní či kvalitativní odchylkou v produkci proteinů kodovaných těmito geny, nebo deaktivací anti-onkogenů. K aktivaci proto-onkogenů dochází různými mechanismy, např. chromozomální aberací, bodovou mutací, která ovlivňuje buněčný protein p53 („Strážce genomu“), který buď inaktivuje nebo zajistí jeho zvýšenou degradaci. Dále aktivuje telomerázu, inaktivuje inhibitor CDK p16 a integruje i s dalšími buněčnými proteiny. Např. virový protein E7 interaguje s buněčným p105 - Rb proteinem a narušuje jeho vazbu na E2F transkripční faktor, čímž odblokovává buněčný cyklus. Dále inaktivuje buněčný protein p21 a negativně tak ovlivňuje transkripční aktivitu buněčného TP53 genu, jehož produkt je p53 protein.

Tab. 1 Přehled složek invazivity a metastazování u zhoubných nádorů

<u>Invazivita</u>	<u>Metastazování</u>	
Složka :	složka :	fáze :
Uvolnění buněk ze vzájemného svazku	Uvolnění ze svazku buněk primárního nádoru a prostup tkání	1. uvolnění
Zvýšení adhezivity buněk ke tkáňovému substrátu	Vstup invazivních buněk do cév (dutin) Interakce s lymfocyty a Ig Tvorba nádorového embolu	2. transportu
Narušení bazální membrány	Adheze ke stěně cévy	
Migrace buněk bazální membránou a tkáněmi	Prostup stěnou a vstup do tkáně Angiogeneze Růst sekundárního nádoru	3. nidace

Buněčný cyklus se u různých buněk organismu liší délkou svého trvání, přitom některé plně diferencované buňky se již dále nedělí. U všech buněk je však buněčný cyklus přísně regulován. Základními regulačními molekulami buněčného cyklu jsou cykliny a cyklin dependentní proteinkinázy. Kromě nich se pak na regulaci podílí i spousta dalších růstových faktorů, jako např. (PDGF, FGF,...)atd, dále membránové receptory, G-proteiny, transkripční faktory...

Protitransformačním účinkem působí apoptóza, neboli programovaná buněčná smrt. Zejména při neopravitelném poškození jaderné DNA je včasné spuštění apoptózy důležité pro eliminaci rizika maligní transformace buňky.

Tab. 2 Časové rozdělení změn během apoptózy :

změny	časné	střednědobé	pozdní
Morfologické	Kondenzace chromatinu	Svraštění buněk	Vznik apoetických tělísek
Fyziologických funkcí	Zvýšení hladiny Ca	Pokles pH	Ztráta normální funkce membrán
DNA	Fragmentace DNA na úseky o 50kb a větší	Fragmentace DNA na úseky o 180 – 200 párech bází	Fragmentace na solubilní oligo- a mononukleotidy

1.1. úloha virů v maligní transformaci buňky

Určité druhy virů můžeme nazvat biologickými kancerogeny. Jsou to nitrobuněční parazité zcela vázání na hostitelskou buňku využívající vnitřního prostředí a organel buňky k replikaci sebe sama. Během virové infekce dochází k proniknutí virové částice do buňky, obnažení virové dědičné informace a zahájení exprese této informace. Různé viry mají různé replikační potřeby a mechanismy replikace se u různých virů (RNA, DNA viry) liší.

V každém případě však virová dědičná informace a virové proteiny představují cizorodé molekuly, které mohou reagovat s buněčnými proteiny i buněčným genomem. Tato interakce může mít různé následky, jako je např. maligní transformace buňky. V buněčném genomu existují homologii úseky k určitým virovým genům. Tak byly objeveny buněčné proto-onkogeny. Můžeme pak mluvit o buněčném proto-onkogenu jako o c-onc a o jeho virové formě jako v-onc.

Buněčné proto-onkogeny jsou standardní součástí buněčného genomu a mají introny, na rozdíl od virových onkogenů, které je nemají. Virový onkogen interagovaný do buněčného genomu představuje nadbytečnou sekvenci buněčného (proto)onkogenu. Další ovlivnění buněčného genomu je např. interakce produktů virových genů s buněčnými tumor-supresorovými geny, které jsou touto interakcí inaktivovány (inaktivace p53, p105-Rb proteinu u infekcí některými variantami lidského papillomaviru), čímž se otevírá cesta k transformačnímu procesu. Virové proteiny mohou dále interagovat se základními regulačními proteiny buněčného cyklu (cykliny, CD-kinázy), případně mohou přímo ovlivňovat transkripci a tím i expresi určitých buněčných genů. Kromě zvýšené buněčné proliferace se setkáváme i s antiapoptickým účinkem.

Dalším mechanismem, kterým některé viry napomáhají transformačnímu procesu, je zvýšení telomerázové aktivity v buňce. Telomery jsou nukleoproteinové terminální části eukaryotních chromozomů, které hrají

důležitou roli ve stabilitě příslušných chromozomů, a to především během buněčného cyklu. V průběhu každého dělení se telomery zkracují (existuje vztah mezi délkou telomer a stářím buňky). Enzym telomeráza umožňuje telomery prodlužovat a tím prodlužovat i další schopnost buňky dělit se. Telomerázová aktivita je fyziologicky v buňkách přítomna během prenatálního vývoje a v ojedinělých skupinách buněk (hemopoetické řady) i během celého života jedince. V normálních somatických buňkách je telomerázová aktivita téměř nedetekovatelná. V posledních letech byl objeven vztah mezi zvýšenou aktivitou telomerázy a infekcí lidským papillomavirem (HPV-16), herpesvirem (HHV-8) nebo EB virem.

1.2. odpověď buněk na infekci viry

Reakce buněk na infekci viry jsou složité, ale dají se stručně shrnout do následujících bodů. Adsorpce viru na buněčný povrch může ovlivnit vlastnost membrány (konzistence, permeabilita, regulační funkce). Mění se vnitřní prostředí až do té míry, že jsou ovlivňovány vazebné vlastnosti ribozomů ve prospěch virových RNA. Přítomnost virových geonomů nebo produktů časné translace DNA virů v jádře má vliv na syntézu buněčné DNA a na intenzitu buněčného dělení. Dochází ke změnám v antigením složení povrchů hostitelských buněk v důsledku začleňování virových glykoproteidů do buněčných cytoplazmatických membrán, což způsobí rozpoznávání těchto buněk jako tělu cizích.

Další reakcí je produkce interferonu (IFN). Jsou to glykoproteiny plnící funkci časné nespecifické obrany proti infekci na buněčné úrovni. Jedná se o dva typy interferonů.

IFN-I je produkován somatickými buňkami a viry jsou z nejúčinnějších induktorů jejich produkce. Tato produkce je časově omezená, nastupuje 1-3 hodiny po infekci a ustává po 6-8 hodinách. IFN je secernován do okolí infikované buňky, kde navozuje dočasnou aktivaci enzymů, které blokují proteosyntézu a replikaci virů.

IFN-II jsou molekuly zásadně se od IFN-I lišící nejen fyzikálními a chemickými vlastnostmi, ale také biologickými účinky a původem. Je produkován stimulovanými T-lymfocyty a má výrazný imunomodulační a protinádorový efekt. Morfologické změny při replikaci viru v buňce jsou označovány jako cytopatický účinek způsobený infekcí virem. Dojde-li k inhibici buněčného metabolismu, vede tento stav ke smrti a lýze buňky. Jsou-li životní funkce zachovány, může se infekce projevit zpomaleným dělením nebo buněčnou hyperplazií a v některých případech maligní transformací buňky.

Protivirovou obranu dělíme na specifickou a nespecifickou. Součástí nespecifických mechanismů jsou nespecifické inhibitory - glykoproteiny v sekretech a krvi, které se váží na povrch virových částic a neutralizují je. Dále je to komplementový systém, který je v případě virů aktivován cestou začínající vazbou C1 na komplex Ag-Ig (antigen-protilátka). Mezi další mechanismy patří zánět, NK-buňky, fagocytoza a interferony, o kterých jsem se již výše zmínila.

Makrofáry fagocytující virové částice zaujímají klíčovou úlohu v protivirové obraně. Pohlcují je, degradují a předkládají je jako antigeny imunokompetentním buňkám. Dále produkují interleukiny, z nichž nejvýznamnější IL-1 indukuje imunitní odpověď T-lymfocytů. Makrofágy jsou pro mnoho virů primárně permissivní (dochází v nich k pomnožení viru), ale změny metabolismu navodí stav, kdy permissivita ustane a viry se přestanou pomnožovat.

Mezi specifickou protivirovou obranu patří specifické protilátky produkované plazmatickými buňkami. Nejvíce se uplatňují IgM, IgG, a IgA. IgM je produkováno v časných stádiích infekce a jeho přítomnost séru je dočasná. IgG a IgA jsou produkovány klonem těchto buněk vzniklých ve stádiích pozdějších.

Mechanismy uplatňující se v protivirové obraně jsou tyto: neutralizace viru Ig proti povrchovým antigenům viru, vznik imunokomplexů usnadňuje mechanické odstranění fagocytozou shluků, opsonizace účinkem protilátek a komplementu aktivovaným vazbou C1 na IgM nebo IgG v imunokomplexech. K dalším obraným mechanismům patří capping- shlukování virových antigenů v membráně napadené buňky a jejich následné odvržení a modulace exprese virových antigenů navozená vazbou protilátek na povrchové antigeny. To vede k znemožnění replikace virů. Význam T-lymfocytů spočívá v odstraňování infikovaných infiltrovaných buněk, odkrývání virových antigenů pro další buňky. Produkují interleukiny, jimiž významně modulují průběh imunitní reakce.

1.3. nepříznivé důsledky protivirové obrany

Dochází k destrukci lymfocytů jak cytopatickými účinky virů, tak aktivitou Tc-buněk, což v konečném důsledku vede k vymizení reakce pozdní přecitlivělosti na různé antigeny. Důsledky tvorby imunokomplexů: Někdy množství IK přesáhne možnosti fagocytů a IK ucpávají kapiláry, usazují se ve stěnách cév, bazální membráně glomerulů, synovii kloubů, choroidálním plexu a vyvolávají lokální zánět.

2.1. HPV virus

Jedná se o DNA virus, čeleď Papoviridae, rod Papillomavirus. vyskytující se v mnoha různých subtypech (identifikováno více než 100 subtypů). Má neobalenou ikosahedrální kapsidu o průměru 52 – 55 nm, která je tvořena 72 pentamerickými kapsomerami v ikosahedrálním uspořádání. Každá kapsomera je tvořena dvěma apsidovými proteiny, majoritním L1 a minoritním L2. Genom papillomavirů tvoří cirkulární dvouřetězcová DNA o velikosti přibližně 8000 párů bází, která s buněčnými proteinovými vytváří tzv. nukleozomy, strukturně blízké jadernému chromatinu. U všech papillomavirů má genom v zásadě podobnou stavbu. Obsahuje otevřené čtecí rámce (ORF) pro tzv.časné geny (E), kódující regulační proteiny, které se uplatňují v časných fázích infekce při transkripci a translaci virového genomu (např. E1, E2) a onkogení transformaci buňky a pro pozdní geny (L – late), které kódují majoritní a minoritní apsidový protein (L1, L2). Kromě toho obsahuje genom nekódující oblast, ve které se nacházejí regulační sekvence.

Protein E1 se uplatňuje na počátku replikace, kdy se váže v LCR (long control region) oblasti na ORI lokus (počátek replikace virového genomu). Interaguje také s proteinem p 180, který je katalytickou podjednotkou DNA-polymerázy.

DNA-vazebný protein E2 se uplatňuje významným způsobem při regulaci virové replikace a transkripce. Jeho struktura obsahuje dvě konzervativní regulační domény. E2 aktivuje transkripci virového genomu vazbou svého dimeru na specifickou sekvenci v LCR oblasti.

Gen E4 je v podstatě pozdní protein, protože k jeho expresi dochází až ve zralých korneocytech. Uplatňuje se při narušení mikrofilamentární struktury a napomáhá uvolnění infekčních virionů z buňky.

Funkce E5 proteinu lokalizovaného na buněčné membráně není dosud úplně objasněná. Jeho funkce je dobře prostudovaná u hovězího papillomaviru

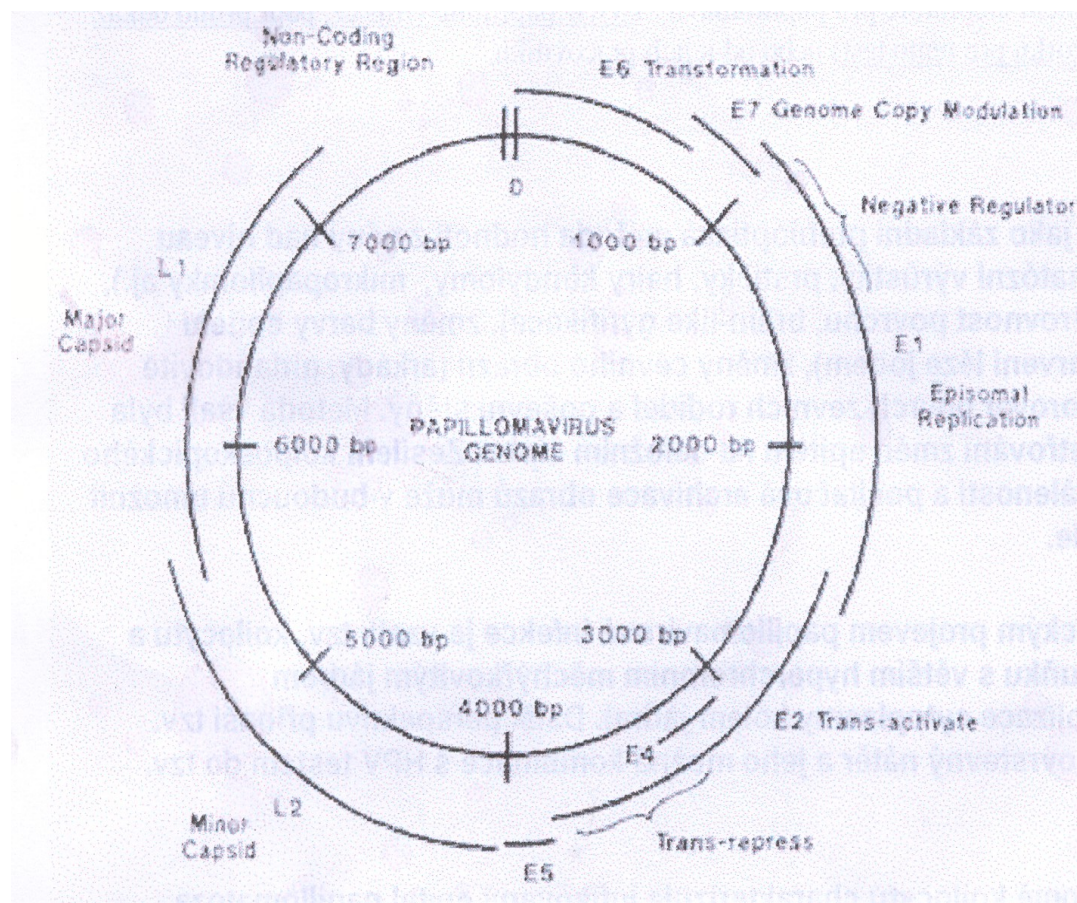
(BPV), kde je na rozdíl od lidských papillomavirů majoritním onkoproteinem. Předpokládá se, že jeho role spočívá v narušení struktury konexinu a tedy normální mezibuněčné komunikace.

Gen E6 kóduje jeden ze dvou hlavních onkoproteinů lidských papillomavirů, vykazuje relativně značnou sekvenční variabilitu. Jeho onkogení účinek spočívá v E6-AP zprostředkované vazbě na protein p53, nádorový supresor, který reguluje buněčný cyklus v kontrolních bodech fází G1 a G2 a kontroluje přechod buňky do apoptózy.

Gen E7 kóduje druhý důležitý onkoprotein, jeho sekvence obsahuje také repetitivní strukturní motiv, který naznačuje konzervativní terciární strukturu. Protein E7 interaguje s dalším důležitým regulátorem buněčné proliferace, defosforylovanou formou proteinu retinoblastoma (pRb) a příbuzných proteinů p107, p130.

Pozdní geny L1 a L2 jsou součástí genomu všech papillomavirů, kódují dva kapsidové proteiny. Gen L1 je zodpovědný za vazbu na buňku a tvorbu struktury virionu, jeho C-koncová doména má funkci interpermanentního punkeru, zatímco L2 protein je zodpovědný za vazbu virové DNA při syntéze virionu.

Obr. HPV 16

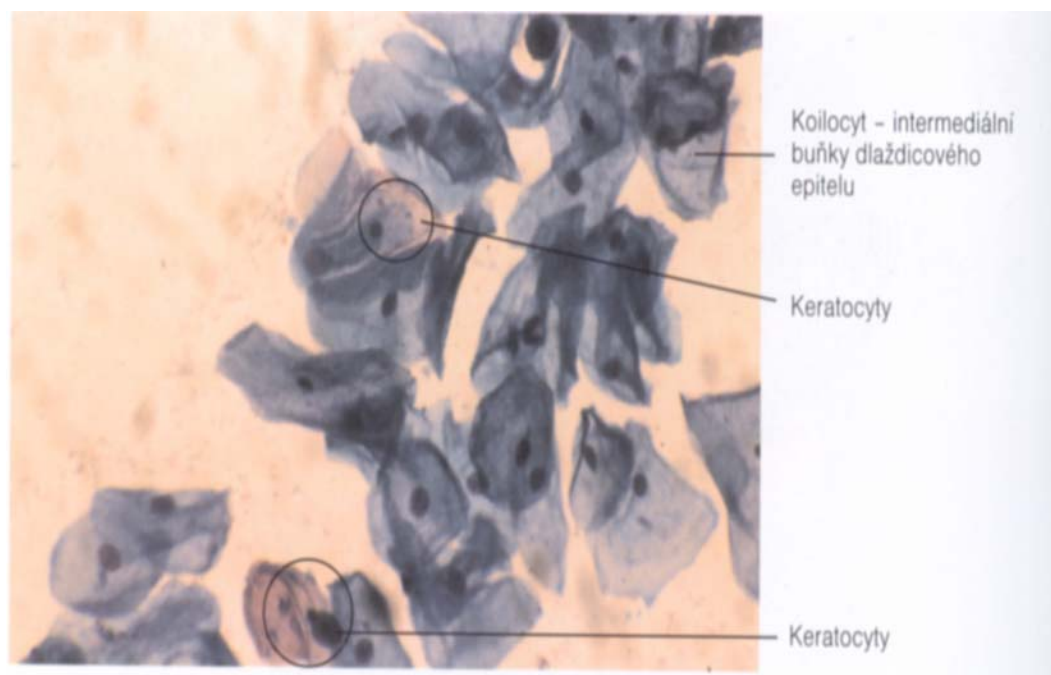


Tento virus má vysokou afinitu k epitelím kůže a sliznic keratinocytů a řadí se mezi nejčastější sexuálně přenosná onemocnění. Zmínky o genitálních kondylomatech lze najít již ve spiscích starořeckých lékařů. Sexuální přenos infekce byl potvrzen v roce 1954 ve studii vojáků z kondylomat na penisu, kteří se vrátili z korejské války. U jejich žen se vyvinula genitální kondylomata v inkubační době 4-6 týdnů po styku. V roce 1970 byly v genitálních kondylomatech prokázány virové partikule a v letech 1982 byla prokázána DNA HPV v buňkách karcinomu děložního hrdla. Kromě toho, že způsobuje bradavice, je papillomavirus spojován s řadou benigních hyperplazií a některými vysoce maligními tumory, jako je karcinom děložního čípku, (dle nejnovějších studií je zde souvislost i s některými ca prostaty, laryngu, plic,...). Přenáší se tělesným kontaktem nakažených částí těla, nejčastěji při sexuálním styku, přičemž narušení integrity povrchu kůže může přenos značně usnadnit.

Transformační aktivita jednotlivých subtypů se liší. S mírnou dysplazií jsou většinou asociovány subtypy 6 a 11 (jsou identifikovány až v 90 % případů genitálních bradavic), s těžšími maligními neoplazii jsou spojeny subtypy 16, 18, 31, 33 a 51 (některý z těchto subtypů nacházíme až u 85 % případů karcinomu děložního čípku).

Transformační aktivita je pravděpodobně spojena s integrací virového genomu do genomu buňky. Zatímco v benigních hyperplaziích nacházíme virovou genetickou informaci v epizomech mimo buněčný genom, v případě karcinomů je virový genom integrován přímo do buněčného genomu. Tato integrace je náhodná, avšak v případě mnohobuněčného karcinomu nacházíme virus integrován ve všech buňkách na stejném místě, z čehož lze usuzovat, že tato integrace předcházela klonální expanzi původní infikované a následně transformované buňky. Vlastní transformační účinek pravděpodobně obstarají produkty virových genů. Interakce virové genetické informace do buněčného genomu otevře čtecí rámec virového genu E2 a způsobí jeho transkripci. To následně způsobí zvýšenou expresi virového E6 a E7 genu. Virový protein E6 ovlivňuje buněčný protein p53, který inaktivuje nebo způsobí jeho zvýšenou degradaci. Dále aktivuje telomerázu, inaktivuje inhibitor CDK p16 a interaguje s dalšími buněčnými proteiny. Virový E7 interaguje s buněčným proteinem p105-Rb a narušuje jeho vazbu na E2F transkripční faktor, čímž odblokovává buněčný cyklus. Celkově tak dochází k zvýšení proliferační aktivity buňky, zablokování apoptózy, získání nesmrtelnosti buňky, změny morfologické a zvýšení genetické nestability. Mezi další souběžné faktory podílející se na maligním procesu jsou např. kouření, současně probíhající bakteriální infekce, špatná výživa nebo hormonální změny, UV záření,...

Obr. HPV infekce, barvení polychrom 65



2.2. karcinom děložního hrdla a infekce papillomaviry

Epidemiologické studie souvislostí prokázaných protilátek nebo virových antigenů, či virionů HPV u nemocných s různými klinickými projevy neoplazií, až po invazivní karcinom děložního hrdla, svědčí o patogenetické úloze HPV nejméně u 17 nosologických jednotek. Karcinom děložního čípku je nyní celosvětově druhou nejčastější (po rakovině prsu) příčinou úmrtí žen na nádorové onemocnění.

Z patogeneze papillomavirových nákaz je dnes známo, že k primární infekci dochází ve stratum basale, infekce prostupuje buněčnými vrstvami a k uzrání a uvolňování nové generace virů dochází až ve stratum corneum. Nákaza s onkogeními důsledky neprojde všemi buněčnými vrstvami a nevyústí do novotvorby viru. Klinické projevy lze pak rozdělit dle místa infekce na kožní a slizniční a pak dále na benigní a maligní. Ke kožním benigním lézím patří verruca, k jejíž různým formám a lokalizacím jsou známy vyvolávající sérotypy HPV.

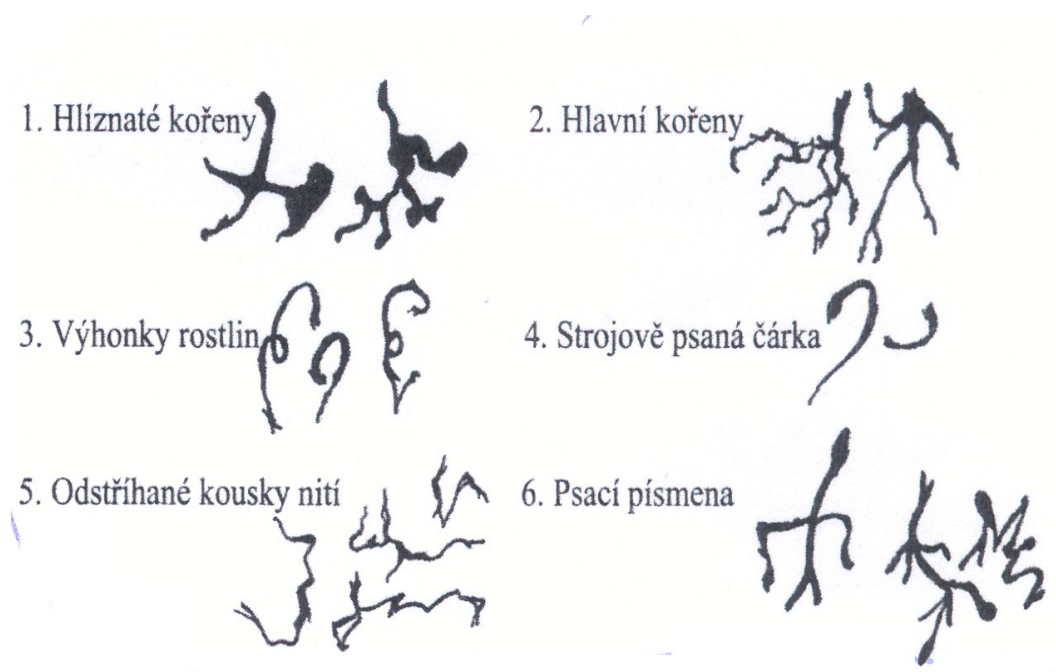
Jako příklad kožní malignity slouží vzácná epidermodysplazia verruciformis, z níž se vyvíjí asi u třetiny nemocných karcinom. Zde ovšem současně kromě viru působí i vliv ultrafialového světla. Benigni slizniční tumory jsou známé jako papilomy pojmenované podle různých lokalizací: orální, nasální, laryngeální, ... nebo condyloma accuminata. Jak již bylo uvedeno, jako vysoce rizikové sérotypy HPV pro karcinom děložního hrdla jsou známy především HPV 16, 18, 31; s nízkým rizikem typy 6 a 11. Vztah infekce HPV k precancerózám a k maligním nádorům v anogenitální oblasti je klasifikován jako: low grade-léze, tj. samostatné projevy infekce HPV a lehká cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN I). High grade-léze zahrnují střední těžké CIN II, CIN III a karcinom in situ. Ke všem je vztah HPV infekce považován za jednoznačně přesvědčivý, podobně jako k intraepiteliální vaginální neoplazii a u mužů k senilní intraepiteliální neoplazii. U karcinomu vulvy je pozitivita na HPV jen asi ve třetině případů.

Nejčastějším a nejvýznamnějším nádorem v oblasti cervixu je dlaždicobuněčný karcinom. Jeho histologická stavba je v 75% velkobuněčná a může být buď keratinizující nebo nekeratinizující, malobuněčný karcinom bývá málo diferencovaný, a proto nebezpečnější.

Méně často, asi ve 20 %, se vyskytuje adenokarcinom ze žláзовého a cylindrického epitelu. Poměr incidence adenokarcinomu a spinocelulárního karcinomu je tedy přibližně 1 : 5, poměr precanceróz je však jen asi 1 : 80. Nález adenoléze je obvykle náhodný v preparátech získaných po ošetření dlaždicové precancerózy. Suspekci na adenoprecancerózu přináší výsledek cytologického stěru nebo charakteristický kolposkopický nález. pro definitivní diagnózu je třeba cílené biopsie. Reprezentativní odběr biopsie při podezření na adenoprecancerózu vyžaduje cylindrickou disekci. Co se týká etiologie vzniku žláзовých intraepiteliálních změn děložního hrdla, i zde se uplatňují lidské papillomaviry, zejména pak subtyp 18, který vykazuje zvýšenou afinitu ke žláзовému epitelu.

V průběhu života ženy epitel děložního hrdla prodělává řadu změn, které jsou provázeny metaplazií. Tento nezralý metaplastický epitel je nejnáději napadnutelný onkogeními typy HPV, které mají schopnost zabudovat se do genomu buněk děložního hrdla. Samotná přítomnost viru však k rozvoji prekanceróz a následně karcinomu nestačí. Organismus ženy od úrovně infikované buňky až po celý imunitní systém má řadu obraných mechanismů, které byly již uvedeny.

Obr. 1. Cévní vzory u invazivních adenocarcinomů



V roce 1995 byla Česká republika zemí s jednou s největších incidencí rakoviny děložního čípku ze zemí EU. Průměr incidence v zemích EU byl 10,2 a v České republice více než dvojnásobná tj. 21,6. Tato skutečnost byla dána neexistencí organizovaného screeningového programu, nízké kvality cytologických laboratoří, nejednotné koncepce v problematice diagnostických metod. Velkou roli hrála, a to i v současnosti hraje, malá ochota nejrizikovější věkové skupiny pro invazivní karcinomy (35-55 let) chodit na pravidelné gynekologické prohlídky.

Incidence a mortalita ve vybraných zemích EU

země	incidence	mortalita
Izrael	5,5	2,4
Finsko	6,7	1,4
Nizozemí	9,0	2,4
Francie	9,9	2,1
Švédsko	10,5	2,5
Velká Británie	13,0	4,2
Belgie	14,5	2,6
Rakousko	15,0	4,0
Norsko	16,2	4,2
Dánsko	17,6	5,9
Polsko	19,9	10,2
Maďarsko	21,1	8,5
Česká republika	21,6	7,2

2.3. příznaky rakoviny děložního čípku

- abnormální vaginální krvácení
- zvýšený vaginální výtok
- bolesti v pánvi
- bolest během pohlavního styku
- zcela symptomatický průběh

2.4. klinický obraz invazivního karcinomu cervicis uteri

Prostoupí-li nádorová buňka bazální membránou dlaždicového epitelu (invaze), vzniká invazivní karcinom cervixu. Podle rozsahu (stage) se rozlišují čtyři stupně pokročilosti invazivního zhoubného bujení cervixu:

- 1. stupeň** – nádor je omezen jen na hrdlo
 - 1.a – minimální invaze do hloubky 0,5 cm, do šířky 1 cm (mikroinvazivní karcinom);
 - 1.b – nádor postihuje celý cervix.

- 2. stupeň** – nádor prorůstá na poševní klenbu a do pánevního vaziva v nejbližším okolí hrdla a do uzlin, nedosahuje pánevních kostí

- 3. stupeň** – nádor prorůstá až k pánevním kostem nebo do dolní třetiny pochvy, může vzniknout hydronefróza

- 4. stupeň** – nádor prorůstá do okolních orgánů (močový měchýř, rektum) a vytváří vzdálené metastázy

Tab. 3 Morfologické rozdělení nádorů dle biologické povahy

znak	Nádory benigní	Nádory semimaligní *	Nádory potenciálně maligní *	Nádory maligní
diferenciace	diferencované	různá ztráta diferenciace	diferencované	různá ztráta diferenciace
mitozy	ojedinělé, typické	většinou četnější, atypické	ojedinělé, typické	četnější, atypické
atypie	bez tkáňové, buněčné atypie	tkáňové i buněčné atypie	bez tkáňové a buněčné atypie	tkáňové i buněčné atypie
šíření	ohraničené, opouzdřené, expanzivní	invazivní, špatně ohraničené, někdy expanzivní	expanzivní, ohraničené, opouzdřené	invazivní, špatně ohraničené, někdy částečně expanzivní
metastázy	nejsou	nejsou	někdy	u pokročilých tumorů jsou vždy

* *nádory semimaligní – nádory rostoucí destruktivně vůči okolí, ale nikdy nemetastazují*

* *nádory potenciálně maligní – není u nich vyjádřena invazivita a nelze tedy diagnostickými metodami zpočátku rozlišit benignitu a malignitu*

3.1. diagnostika

Projevy infekce často nebývají žádné, i přesto si mohou muži nechat udělat test na přítomnost HPV virů. Ženy mají tuto možnost pouze za velmi specifických okolností (tj. věk nad 30 let, závažné přednádorové změny na čípku).

HPV test pro muže si lze nechat udělat u svého kožního lékaře či urologa. Je plně hrazen zdravotní pojišťovnou. Test se provádí stěrem z penisu speciálním kartáčkem, který si lékař vyžádá spolu se zkumavkami s transportním médiem od příslušné laboratoře. Jako výsledek se obdrží informace, zda-li máte HPV viry s nízkým rizikem (zodpovědné za tvorbu kondylomů), či s vysokým rizikem (zodpovědné za rakovinu děložního čípku).

diagnostika u žen :

Metody lze rozdělit na přímé a nepřímé. Do nepřímých metod řadíme - kolposkopii, imunohistochemii, serologii, cytologii, histologii. Do přímých metod patří – elektronová mikroskopie, hybridizační techniky, (PCR)

3.1.1. kolposkopie – Metoda byla vyvinuta především pro vyšetřování změn epitelu na děložním čípku. Kolposkopem lze pozorovat povrch zevních rodidel a poševní stěny. Jako základní prebioptická metoda hodnotí změny nad niveau sliznice (prominující papilomatózní výrůstky, kondylomy, mikropapillomy), změny plošné (členitost a nerovnost povrchu, gyrifikace), změny barvy epitelu (aplikace kyseliny octové, barvení lézí jódem), změny cévního obrazu (arkády, girlandovité cévy). Zesílení kolposkopického obrazu, měření různých vzdáleností a počítačová archivace obrazů může v budoucnu umožnit tzv. digital image kolposkopie.

3.1.2. cytologie – Typickým projevem papillomavirové infekce je vznik tzv. koilocytu a dyskeratocyty. Jedná se o buňku s větším hyperchromním

měchýřkovitým jádrem s perinukleárním haló (vakuolizace cytoplazmy kolem jádra). Další perspektivu přináší tzv. monolayer cytologie, tj. jednovrstevný nátěr a jeho možná kombinace s HPV testem do tzv. double testu. Stěry se u zdravých žen provádí preventivně jednou ročně, při přednádorových změnách dle závažnosti častěji (tj. jedenkrát za 4-6 měsíců).

Výsledky stěru z čípku bývají popisovány pomocí některé následujících klasifikací :

Tab. 4

třída	CIN	Popisný systém	Bethesda 2001	Procento HPV pozitivních žen	Procento žen s tímto výsledkem stěru
I.	normální	Bez abnormálních buněk	V mezích normy	2,5 %	90-95 %
II.	normální	Atypické skvamózní buňky (neznámého původu nebo typické pro HPV infekci)	ASCUS, ASCH	40-50 % (platí pro ASCUS)	3-5,5 %
III.	CIN 1	Lehká dysplazie	LGSIL	75-93 %	1-3 %
III.	CIN 2	Středně těžká dysplazie	HGSIL	nad 90 %	0,3-0,8 %
III.	CIN 3	Těžká dysplazie	HGSIL	nad 90 %	0,3-0,8 %
IV.	CIN 3	Karcinom in situ	HGSIL	nad 90 %	0,3-0,8 %
V.	karcinom	Pozitivní na nádorové buňky	Karcinom	99,7 %	0,02 %

Srovnání PAP klasifikace s CIN klasifikací dle webových stránek www.krebsgesellschaft.de

Tab. 5

PAP klasifikace	CIN klasifikace	Popisný systém
PAP I		Bez abnormálních buněk
PAP II		Zánětlivé, regenerativní, metaplastické, degenerativní změny
PAP III		Těžké zánětlivé nebo degenerativní změny, u kterých je těžké posoudit závažnost
PAP III D	CIN 1, CIN 2	Lehká dysplazie, středně těžká dysplazie
PAP IV A	CIN 3	Těžká dysplazie, karcinom in situ
PAP IV B	CIN 3	Těžká dysplazie, karcinom in situ-nemůže být vyloučena přítomnost buněk unvazivního karcinomu
PAP V		Invazivní karcinom

Obdobně jako na děložním čípku se popisují i změny na zevních rodidlech. Ty se popisují pomocí VIN klasifikace (Vulvární Intraepiteliální Neoplazie). VIN 1 odpovídá nejméně závažným změnám a VIN 3 těm nejzávažnějším. Existují 2 typy přednádorových změn na zevních rodidlech. První je klasický typ, u 90 % případů je způsobený vysoce rizikovým typem HPV 16, postihuje nejčastěji ženy ve věku 30-40 let. Více jsou ohroženy kuřačky a ženy trpící na herpes genitális. Druhý typ je tzv. symplexní, u kterého se nachází přítomnost HPV v malém množství a případů. Léčí se chirurgicky.

3.1.3. histologie – kromě koilocytů charakterizuje infikovaný epitel papillomatóza, akantóza, hyperkeratóza a parakeratóza. Papilomy nabývají histologických forem kondylomatózních, plochých a invertovaných lézí.

3.1.4. serologie – malá antigenicita HPV infekce a pouze částečná typová specificita limituje validitu sérologických metod. Negativní titry protilátek infekci nevylučují. Převratem by se mohla stát syntéza virus-like partikulí (VLP) a jejich využití jako antigenů pro sérologickou diagnostiku. Imunoglobuliny proti E6 a E7 proteinům HPV 16 by mohly být nadějnými markery cervikálního karcinomu jako je dnes např. squamous-cell-carcinoma nádorový marker (SCC). Pro běžnou klinickou praxi se však průkaz HPV protilátek nepoužívá.

3.1.5. imunohistochemie – Patří mezi nepřímé metody např. v případě, že prokážeme změněnou expresi některého z buněčných regulačních proteinů (např. p53, p63, p21, p16) za předpokladu, že nastala jako důsledek přítomnosti HPV v buňce nebo již přímo maligní transformace buňky papillomavirovými onkogeny. V současné době se zkoumá diagnostická predikční hodnota proteinu p16, inhibitoru cyklin-dependentních kináz, který je v buňkách infikovaných HPV exprimován ve zvýšeném množství a je uvažován jako diagnostický marker maligního zvratu infikované buňky.

3.1.6. metody přímé detekce – hybridizační techniky – Předpokladem těchto metod je vysoká senzitivita a specificita. PCR (polymerase chain reaction) je in vitro technika k amplifikaci DNA vzorku. Používá mimo jiné typově specifické primery např. proti E6 a E7 genům, DNA polymerasu a deoxynukleosid trifosfáty (dNTP). Určitý úsek je cyklicky geometrickou řadou amplifikován, následně detekován a vizualizován. Technika je založena na hybridizaci specifických RNA sond s DNA vyšetřovaného vzorku a zkušební reakci výsledného RNA-DNA hybridu s anti-DNA protilátkou. Po přidání chemoluminiscenčního substrátu dochází k emisi světla, jehož množství je přímo úměrné obsahu stanovené specifické DNA ve vyšetřovaném vzorku. Tato technika však nedosahuje vysoké senzitivity a neumožňuje přímou

typovou diagnostiku jednotlivých papillomavirů. Druhá metoda je pro snadnou reprodukovatelnost, jednoduchost a vysokou citlivost dnes jednoznačně preferována pro rutinní testování vzorků. Test je opět založen na hybridizaci s amplifikací, ale je oproti první metodě prováděn na mikrotitračních destičkách. Používá se opět chemoluminiscenční vyhodnocení.

3.1.7. elektronová mikroskopie – Použitelnost této metody je omezená díky náročnosti jejího provedení. Maturované papillomavirové partikule lze nalézt pouze v keratinizujících buňkách povrchových vrstev epitelu benigních lézí (např. kožních, pohlavních bradavic). Obvykle jsou nalézány v charakteristickém uspořádání v buněčném jádře, dále u odlučujících se keratinocytů s narušenou strukturou buňky a porušenou jadernou membránou, ale i v cytoplazmě.

Při podezření na rakovinu děložního čípku se provádí ještě biopsie – tj. odběr tkáně o velikosti 2 - 4 mm bioptickými klíšťkami při obvyklém vyšetření bez nutnosti použít narkózu. Po odběru tkáně je běžné slabé krvácení a doporučováno 3 dny se nekoupat, pouze se sprchovat a 3 dny nemít pohlavní styk.

Postup při léčbě se stanovuje podle výsledků cytologie, popřípadě kolposkopie či biopsie.

Další postupy dle výsledků cytologie :

Výsledky cytologie (stěrů)	Další postup, popř. léčba
ASCUS (atypické skvamózní buňky neznámého původu)	Opakovat stěry častěji (po 4-6 měsících), dokud nejsou alespoň dva výsledky testů normální nebo kolposkopie nebo HPV test
ASCH (atypické skvamózní buňky charakteristické pro HPV infekci)	Kolposkopie
CIN 1 (LGSIL, lehká dysplazie)	Kolposkopie, popř. biopsie, dle výsledků se pacientka většinou pouze sleduje, někdy se však přikročí k chirurgickému zákroku
CIN 2 (HGSIL, středně těžká dysplazie)	Kolposkopie, biopsie, chirurgický zákrok
CIN 3 (HGSIL, těžká dysplazie)	Kolposkopie, biopsie, chirurgický zákrok

CIN I mizí samo u 65 % žen, přetrvává u 20,8 % žen a dále se zhoršuje u 14,1 % žen. Z těchto důvodů se u diagnózy CIN I pacientka často pouze jen sleduje, kontroly jsou prováděny v intervalu 6 – 9 měsíců. Doporučuje se užívání multivitaminových přípravků, vysadit hormonální antikoncepci a užívat kondom. Pokud CIN I přetrvává 2 roky, nebo se dále zhoršuje na CIN II, přistupuje se k chirurgickému zákroku.

3.2. screeningová kritéria

Následující screeningová koncepce byla navržena před několika málo lety, zatím však ještě nedospěla do úplného praktického využití. Jedním z důvodů jsou i velké finanční náklady, které jsou s HPV testací spojeny.

Oportunní screening- věková kategorie pod 35 let

Základní screeningovou metodou u žen pod 35 let je cytologie. První cytologie má být provedena při první návštěvě gynekologa po koittraché.

Doporučení: další interval 3 roky, je-li cytologie negativní.

HPV testace není v této skupině doporučenou screeningovou metodou.

Organizovaný screening- věková kategorie 35 let a více

Vzhledem k věkové distribuci invazních forem karcinomů je vhodné zahájit organizovaný screening od 35 let. Základem by měla být opět cytologie s doplněním HPV testace. Spojení těchto metod zvýší spolehlivost záchytu patologií. Při negativitě obou metod je další screeningový interval 5 let považován za dostačující.

Současná kritéria a podmínky programu pro screening karcinomu děložního hrdla v ČR

Screeningovým vyšetřením rozumíme cytologické vyšetření, které navazuje na preventivní prohlídku u gynekologa. Toto vyšetření je hrazeno ze zdravotního pojištění jedenkrát ročně. Ženy ve věkové kategorii 25-60 let, které nebyly v rámci pravidelné gynekologické kontroly vyšetřeny v intervalu delším než 2 roky, by měly být svou zdravotní pojišťovnou informovány o možnosti tohoto preventivního vyšetření.

4.1. HPV a těhotenství

HPV infekce neovlivňuje plodnost a riziko přenosu z matky na dítě je velmi nízké. U dítěte se však v některých případech mohou vytvořit bradavice v okolí krku, hrtanu dále v oblasti průdušek, průdušnice a v extrémě vzácných případech i v oblasti očí nebo pohlavních orgánů.

V nejzávažnějších případech se u dítěte vyvine juvenilní laryngální papilomatóza, která je provázena chrapotem a někdy i dušením, tato komplikace je však velice vzácná. Císařský řez je doporučován pouze, když kondylomy blokují porodní cesty.

V těhotenství rostou často špičaté kondylomy rychleji a lze je odstranit laserem, kryoterapií, kyselinou trichloroctovou nebo provést odstranění elektroklíčkou. Léčba dysplazií se však v těhotenství nedoporučuje, čípek by se měl pouze sledovat a k chirurgickému zákroku přistoupit pouze u invazivního karcinomu. Jinak se chirurgický zákrok odkládá až do skončeného šestinedělí. V průvodci pro pacienty vydaný v USA se doporučuje odstranění viditelných kondylomů před porodem, aby se snížilo množství přítomného viru, a tak se i snížilo riziko přenosu z matky na dítě při porodu. U žen po opakovaném odstranění lézí na čípku, kdy byla odstraněna větší část tkáně čípku, je větší riziko předčasného porodu.

V současné době narůstá počet žen, které jsou ve fertilním věku, plánují těhotenství a je u nich diagnostikován invazivní karcinom děložního hrdla. Souvisí to i posouváním těhotenství do vyšších věkových ročníků. V literatuře je popsáno několik konzervativních fertilitu zachovávajících postupů. Každý z těchto postupů vykazuje minimální onkologické riziko a současně musí být dostatečně konzervativní, aby zachovával fertilitu.

V dnešní době standardním postupem je laparoskopická lymfadenektomie a radikální trachelektomie. Trachelektomie spočívá

v kompletním odstranění děložního čípku pochvou. Provádí se u pacientek s počátečním stadiem zhoubného nádoru děložního čípku plánující těhotenství. V České republice byla operace poprvé provedena v Motole v roce 1997 ve spolupráci s prof. Dargentem. U nádorů do 2 cm v největším rozměru je uváděno procento recidiv 4,1 % (mortalita 2.6 %). U nádorů nad 2 cm se procento recidiv blíží téměř 20 %.

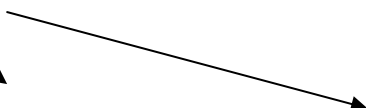
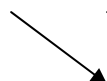
Kritéria pro provádění konzervativních fertilitu zachovávajících operací se v průběhu let měnila. V současné době většina pracovišť souhlasí s operací u nádoru o maximálním rozměru do 20 mm. Hloubka invaze se v jednotlivých centrech liší (10 - 15 mm). Za nejvýznamnější kritérium se považuje, že nádor nesmí infiltrovat více než polovinu stromatu hrdla a nemá v největším rozměru přesáhnout 20 mm. Incize nad nádorem by měla být vedena minimálně 5 mm ve zdravé tkáni a pro úspěšné těhotenství je třeba zachovat minimálně 10 mm funkčního stromatu hrdla. Amputace větší části hrdla výrazně snižuje fertilitu a v případě těhotenství je rizikem pro extrémní prematuritu. Další kritérium je fertilitní věk pacientky, která si přeje těhotenství.

Postup při přítomnosti atypických žlázových buněk u těhotných žen :

vstupní cytologie : endocervikální AGC – NOS, AGC – NEO, AIS



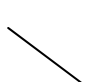
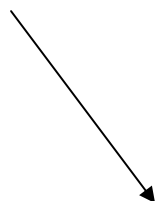
expertní kolposkopie + (expertní UZ)



bez známek invaze

mikroinvaze

invazivní karcinom



cylindrická direkce →

řešení dle stagingu

nesuspektní kolposkopie

prekanceróza

→ dispenzarizace

+ odklad řešení po šestinedělí



kontrolní cytologie + kolposkopie



4 krát benigní nález / 6 měs



návrat k ročním kontrolám

5.1. rizikové skupiny, záchyt a prevence

Do rizikových skupin řadíme ženy a dívky :

- s pozitivní rodinnou anamnézou rakoviny děložního čípku (viz. 3.1.1.);
- s časným začátkem sexuálního života;
- větší počet sexuálních partnerů;
- dlouhodobé užívání hormonální antikoncepce;
- nikotinismus (aktivní i pasivní); *
- oslabený imunitní systém;
- různé bakteriální infekce (viz. 3.1.2.);
- lidé s kolagenózami;
- jedinci postižení HIV;
- nechráněný sex.

** Na studiích provedených v USA a Singapuru bylo prokázáno, že u žen nekuřaček žijících s partnerem kuřákem bylo zvýšené riziko závažných přednádorových změn (těžké dysplazie, rakoviny děložního čípku). Navíc bylo zjištěno, že zvýšení počtu denně vykouřených cigaret o jednu jedinou zvyšuje riziko vzniku těžké dysplazie o 4,6 %.*

Záchyt rakoviny děložního hrdla se zaměřuje především na pravidelné gynekologické prohlídky, u mladých věkových skupin nejlépe jednou ročně, kde je prováděna cytologie.

Vedle této prováděné prevence však postrádám lepší informovanost obyvatelstva, zejména mladých lidí obojího pohlaví. Vzhledem k tomu, že není téměř žádný záchyt u mužské populace, je nutné se zaměřit např. na informovanost o této nákaze prostřednictvím osobního praktického lékaře. Zásadní pozitivní efekt by jistě přinesla rozsáhlá mediální kampaň. Z dotazníkové studie, kterou jsem provedla v průběhu listopadu a prosince 2007 u mužů a žen ve věku 18 až 60 let na souboru 200 mužů a žen (kde dvě třetiny osob měla středoškolské či nižší vzdělání a jedna třetina vysokoškolské) vyplynulo:

Žádné povědomí o existenci HPV infekce jsem zjistila u:

132 mužůtj. 66%;

58 žentj. 29%.

Ze zbylé skupiny osob, která do určité míry informována byla (68 mužů a 142 žen) bylo:

37 mužůtj. 54% informováno prostřednictvím médií;

31 mužůtj. 46% informováno prostřednictvím své partnerky

a

112 žentj. 79% informována prostřednictvím medií;

30 žentj. 21% informována prostřednictvím svého gynekologa.

Bohužel pouze 65% (tj. 131) žen z celkového počtu žen v dotazované skupině chodí na pravidelné gynekologické prohlídky, přičemž 89 žen z této skupiny má nižší věk než 30 let.

Průzkum byl proveden na základě dotazníku dle následujícího vzoru:

<p><i>Věk :</i></p> <p><i>Pohlaví :</i></p> <p><i>Vzdělání :</i></p> <p><i>Stav :</i></p>
<p><i>Slyšel/a jste někdy o HPV nákaze?</i></p> <p><i>Pokud ano, ze kterého zdroje ?</i></p> <p><i>Setkal/a jste se někdy s bradavicemi v oblasti genitálu ?</i></p> <p><i>Pokud ano,řešil/a jste je sám/a nebo odbornou lékařskou péčí?</i></p> <p><i>Víte jak se přenáší HPV infekce ?</i></p> <p><i>Víte, jak se před touto nákazou chránit ?</i></p> <p>_____</p> <p><i>Ženy :</i></p> <p><i>Chodíte na pravidelné gynekologické prohlídky ?</i></p> <p><i>Slyšela jste od svého gynekologa informace o možnosti této nákazy?</i></p>

Z dotazníkové studie vyplynula poměrně velká neinformovanost české populace o této infekci a především u mužské populace je povědomí velmi malé. Je to vysvětlitelné i tím, že muži nechodí na pravidelné prohlídky, tak jako ženy ke gynekologům, tudíž i informace hůře získávají. Mnohdy také u nich probíhá infekce zcela asymptomaticky, což je možné i u žen. Apelovala bych proto především na zlepšení informovanosti prostřednictvím praktických lékařů a osobních gynekologů, kteří se s převážnou částí populace setkají mnohokrát za život jedince.

Dle mého názoru se na rozšíření této infekce podílí i antikoncepce, kterou v dnešní době většina dívek již od mladého věku užívá. Tím sice odpadla starost s neplánovaným početím, ovšem mladí lidé tak ve většině případů přestali používat kondomy a proto se může kterákoli genitální infekce velmi rychle šířit.

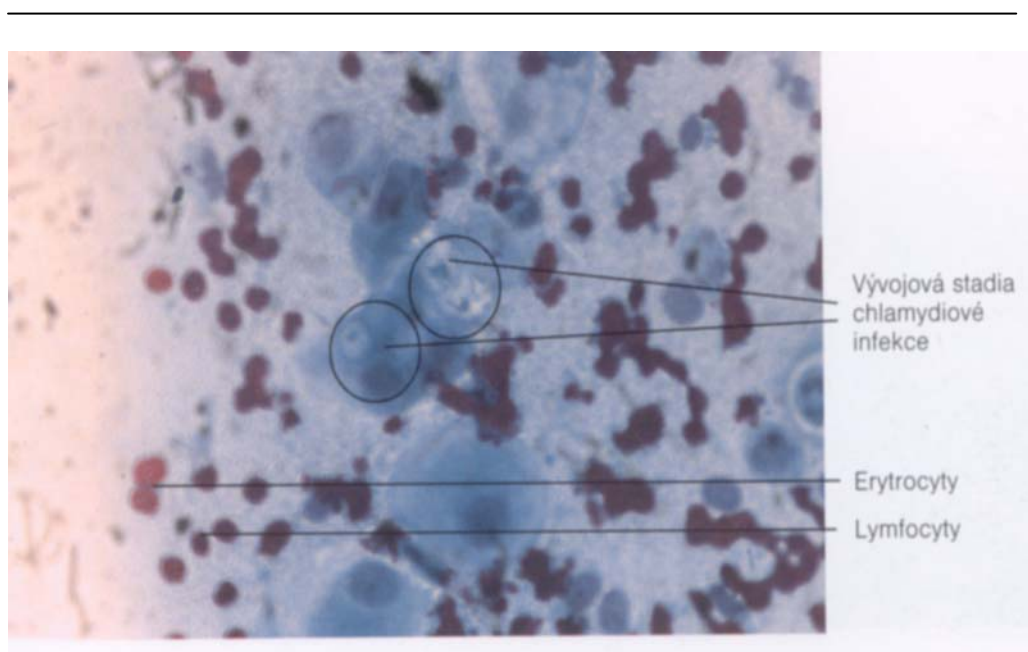
5.2. dědičnost a rakovina děložního čípku

U žen jejichž matka či sestra měly rakovinu děložního čípku bylo prokázáno dvakrát větší pravděpodobnost, že budou mít rakovinu děložního čípku, než u ostatních žen. Ženy, které mají v rodině rakovinu prsu, vaječníků, endometria, nejsou více ohroženy rakovinou děložního čípku než ostatní ženy.

5.3. chlamydiová infekce

Je prokázáno, že ženy s přetrvávající HPV infekcí daleko častěji trpí i různými bakteriálními infekcemi, zejména chlamydiovými. Chlamydiová infekce tak může být také rizikovým faktorem pro rozvoj rakoviny děložního čípku. Chlamydiová infekce je v mnohých případech často bezpříznaková nebo se projevuje výtokem, bolestmi v podbříšku. Tato infekce může postihnout i močovou trubici, hrdlo děložní, endometrium. Může vyústit až v pánevní zánětlivou nemoc. Dále je u žen s chlamydiovou infekcí častější mimoděložní těhotenství.

Obr. Chlamydiová infekce (stěr z endocervixu)



6.1. terapie

6.1.1. přípravky na lékařský předpis – Špičaté kondylomy • **imiquimod**, lék (mast), registrovaná v České republice od roku 1999, je dostupná pouze na lékařský předpis. Ošetření si provádí pacient sám. Léčbu lze provádět nanejvýš 16 týdnů. Průměrná doba léčby do vymizení lézí je u žen 8 týdnů, u mužů 12 týdnů. Krém se nanáší 3 x týdně na postižená místa.

- krém obsahující **podofylotoxin** jako účinnou látku. Ošetření si provádí pacient opět sám. Předepsat tento lék může kterýkoliv lékař (gynekolog, kožní lékař, urolog). Krém se natírá dvakrát denně (ráno, večer) po 3 dny, poté by měla následovat 4 dny pauza. Celý cyklus lze zopakovat čtyřikrát. Pokud nedorazí k vyléčení, je třeba aplikovat jinou léčebnou metodu.

- **20-25 % roztok podofylinu** – ošetření provádí lékař jedenou až dvakrát týdně. Roztok podofylinu je méně účinný než krém obsahující podofylotoxin - účinnou látku podofylinu. Navíc podofylin obsahuje kromě účinné látky podofylotoxinu také mutagenní sloučeniny.

- **5-fluorouracil** – ošetření provádí lékař

- **kyselina trichloroctová** – ošetření provádí lékař

6.1.2. přípravky určené pro samoléčbu – Samoléčení při prvních příznacích tvorby špičatých kondylomů a přírodní medicína použitelná při problémech s HPV infekcí. Tyto přípravky jsou vedeny jako potravinové doplňky, tudíž nejsou k dispozici studie o účinnosti přípravků. Mohou se zkusit při prvních příznacích svědčících o tvorbě špičatých kondylomů, svědění, olupování kůže, pálení a počínající tvorbě bradaviček) .Návštěva lékaře je však vždy nutná!

- **indonal** – potravinový doplněk, který se může zkusit při změnách na děložním čípku, popř. kondylomatech nebo laryngální papillomatóze.

- **propolisová tinktura** – lze jí potírat špičaté kondylomy, není vhodná pro jedince, kteří jsou alergičtí na včelí produkty.

- **tea tree oil** – lze jím potírat špičaté kondylomy, existuje také vaginální gel s olejem z čajovníku australského.

- **slabý roztok hypermanganu** – na omývání či výplachy při kondylomech (lékař by měl doporučit, jak koncentrovaný by měl roztok být).

- **aloe vera** – je vhodná při zevních špičatých kondylomech. Většinou je třeba si pořídit rostlinu. Dále se vždy odřízne kus listu, který se rozřízne, abychom se dostali k dužině, kterou aplikujeme na postižená místa, úspěšnost této léčby je velice individuální.

- **bylinná koupel z řebříčku**

- **isoprinosine** – tablety s imunomodulačním a antivirovým účinkem vhodné při kondylomatech i při nálezu na čípku. Tablety se používají v kombinaci s místní léčbou, např. s podofylinem, chirurgickou léčbou. Tablety napomáhají předcházet recidivám. Tablety může předepsat pouze imunolog.

- **homeopatie** – u homeopatických přípravků není dokazována účinnost, je nutná konzultace s lékařem – homeopatem. Doporučené homeopatické přípravky jsou:

- * Nitricum acidum 9 CH

- * Cinnabaris 9 CH

- * Causticum 9 CH

- * Sabina 9 CH

- * Staphysagria 9 CH

Každé homeopatikum je vhodné na určitý typ kondylomů. Dávkování je u všech převážně 1 -2 x denně 5 granulí. Granule se nepolykají, nechají se rozpustit v ústech čtvrt hodiny před jídlem. Léčba je zdlouhavá a výsledky nejsou vždy úspěšné.

- **epigen intimo** – sprej obsahující 0,1 % kyselinu glyeyrrhizionovou, která je získávána z kořene lékořice. Je určen pouze pro zevní aplikaci. Není důkaz účinnosti. Aplikuje se 2 – 3 krát denně po dobu 5 dnů.

6.1.3. chirurgická terapie – Pro chirurgické odstranění tkáně s přednádorovými změnami se volí obvykle jedna z následujících metod:

LEEP (loop electrosurgical procedure, tzv. radiofrekvenční klička), používá se k léčbě ve stadiu CIN 3, ale i méně závažných lézí, které zasahují až do cervikálního kanálu. Tato metoda je vhodná pro ženy, které plánují těhotenství. Jedná se o ambulantní zákrok, a tak pacientka může jít za několik hodin po zákroku domů, pokud proběhl zákrok bez komplikací. Pracovní neschopnost bývá přibližně 14 dnů. Vyříznutá tkáň je odeslána na histologický rozbor, jednak pro potvrzení diagnózy a pak také pro ujištění, že byla odebrána veškerá postižená tkáň.

Laserová konizace - byla upřednostňována před zavedením LEEP, pro pacientku je nepříjemná.

Konizace nožem – používá se pouze v případě, že léze zasahují vysoko do endocervikálního kanálu. Je to nevýhodná metoda, pokud pacientka plánuje ještě následné těhotenství. Vyříznutá tkáň se opět posílá na histologický rozbor, jednak pro potvrzení diagnózy, a pak i pro ujištění, že byla odebrána veškerá postižená tkáň. Druhý den po zákroku může jít pacientka

domů, ale ve většině případů zůstává žena ještě několik dní hospitalizována.

Kryoterapie - užívá se pro léčbu ve stadiu CIN 1, CIN 2. Hojení je poměrně zdlouhavé.

Po chirurgické léčbě některým z výše uvedených způsobů je doporučováno po dobu několika týdnů nemít pohlavní styk, nekoupat se, pouze se sprchovat a nepoužívat tampóny.

Kontrolní cytologický stěr má následovat nejdříve za 4 – 6 měsíců po zákroku, protože by mohl být výsledek stěru falešně pozitivní, kdyby byl proveden dříve. Některé studie doporučují kromě kontrolního cytologického stěru dělat i HPV test, aby se zjistily pacientky, u kterých je riziko, že se nemoc vrátí a dál rozvine.

Méně často se stává, že je nutné konizaci opakovat. V literatuře se udává, že více než 95 % žen je zdravých po dobu 12 – 24 měsíců po konizaci (laserem, kryoterapií), ale zároveň se zdůrazňuje, že odstranění dysplazie ještě v žádném případě neznamená vymizení HPV viru. Větší riziko opětovného vzniku dysplázie je u žen, které jsou HPV pozitivní po konizaci.

7.1. HPV vakcína

HPV vakcína je určena pro prevenci onemocnění vyvolaných HPV viry. Byly vyvíjeny dvě vakcíny, první nese obchodní název Gardasil (je od firmy Merk) a je účinná jak proti dvěma typům HPV virů způsobujících rakovinu děložního čípku (typy 16 a 18), tak proti dvěma typům HPV virů (typy 6 a 11), které jsou zodpovědné za tvorbu špičatých kondylomů.

Vakcína Gardasil, prodávající se pod názvem Silgard, byla schválena dne 8.6. 2006 pro použití v USA a dne 20.9. 2006 pro použití v zemích Evropské unie včetně České republiky u žen ve věku 9 – 26 let.

Celé očkování zahrnuje 3 dávky a cena se pohybuje kolem 10 000 Kč. Tato vakcína je doporučována 11 – 12 letým dívkám, ale mohou být očkované již devítileté dívky. Vakcína je také určena pro ženy ve věku 13 – 26 let, které ještě nebyly očkované. V ideálním případě by mělo být provedeno očkování ještě před započítím pohlavního života, avšak očkování je plně prospěšné i pro sexuálně aktivní ženy, které ještě nebyly nakaženy žádným z typů HPV virů obsažených ve vakcíně. Částečný prospěch z očkování mohou mít i ženy, které již byly nakaženy některým z typů HPV virů obsažených ve vakcíně. Tyto ženy pak získají imunitu proti zbylým typům HPV virů.

Bohužel zatím neexistuje žádný v klinické praxi použitelný test, který by odhalil, zda žena byla nakažena pouze jedním, nebo všemi čtyřmi typy HPV virů, které jsou obsaženy ve vakcíně.

Druhá vakcína nese obchodní název Cervarix (je vyvíjena společností GlaxoSmithKline) a je účinná pouze proti typům HPV virů 16 a 18, které jsou zodpovědné za rakovinu děložního hrdla.

7.2. vývoj vakcíny

Poslední klinická hodnocení vakcín proti HPV nákazám přinesly velmi příznačné hodnocení a výsledky a tak se na trhu již objevily komerční vakcíny.

Vývoj: účinnost monovalentní vakcíny HPV 16 byla ověřována na souboru 1 533 žen z původního počtu 2 392 zařazených žen, ve věku 16 až 23 let, které nebyly těhotné a v minulosti byly bez manifestace papillomavirové nákazy. Studie trvala 4 roky. Zařazené ženy měly v minulosti maximálně 5 sexuálních partnerů a užívaly antikoncepci. Byly rozděleny do dvou skupin. Vakcína se 40 μ g účinné látky a adjuvans byla podávána 768 ženám, zatímco placebo dostávalo 765 žen. Vakcína byla podávána intramuskulárně v 0., 2. a 6. měsíci. Primární cíl studie bylo stanovení možného rizika přenosu perzistentní HPV 16 infekce vedoucí k nádorovému onemocnění. Vakcína byla ve studii snášena dobře a pokud jde o perzistentní HPV nákazu, tak ta byla prokázána ve 41 případech v placebové skupině a žádná ve skupině očkovaných touto vakcínou. Pokud jde o cervikální intraepiteliální neoplazie, bylo zjištěno 9 případů v placebové skupině a žádný případ ve skupině očkovaných žen. Celkem bylo zjištěno u 111 žen v placebové skupině perzistentní nákazy, zatímco u očkovaných jen v 7 případech.

Druhý typ studie byl proveden s bivalentní vakcínou proti HPV 16 a 18. Do této studie bylo zařazeno 1 113 žen ve věku 15 - 25 let. Vstupní podmínkou bylo více než 6 sexuálních parterů v minulosti bez historie předchozí papillomavirové nákazy, bez léčby vnějšího kondylomu. Pacientky byly opět rozděleny do dvou skupin. Očkované skupině byla podávána vakcína s 20 μ g každého typu 18 a 16 HPV v 0., 1. a 6. měsíci. Hlavním cílem bylo zhodnotit účinnost vakcíny při prevenci perzistentní nákazy obou typů 18 i 16. Jako sekundární cíl, bylo zhodnocení snášenlivosti očkování touto vakcínou. Výsledky studie ukázaly výbornou účinnost této vakcíny při prevenci HPV nákaz. Vakcína byla účinná ve 100 % případů při prevenci perzistentní nákazy a v 91,6 % při prevenci přechodných nákaz. Nebyl pozorován žádný nežádoucí účinek.

Dalším typem vakcíny byla čtyřvalentní vakcína a lemm studie byla imunogenita a tolerabilita vakcíny. Kromě apsidových proteinů typu 18 a 16, byly zahrnuty ještě typy 6 a 11, které odpovídají za většinu vnějších genitálních bradavic. Kromě uvedeného záměru bylo dalším cílem stanovení velikosti dávky vakcíny. Byly vytvořeny 3 skupiny. Skupina A - typ 6 - 11 - 16 - 18 s dávkami 80 - 80 - 40 - 80 μ g, skupina B - typ 6 - 11 - 16 - 18 s dávkami 40 - 40 - 40 - 40 μ g a skupina C – typ 11 - 16 - 18 s dávkami 20 - 40 - 40 - 20 μ g. Do této studie byly zařazeny ženy ve věku 16 – 23 let, nebyly těhotné, v minulosti měly maximálně 4 sexuální partnery, a byly bez předchozí papillomavirové manifestace. Celkem bylo do studie zařazeno 1 158 žen rozdělených do 4 skupin. Prvním třem skupinám byly podávány různé velikosti dávek čtyřvalentní vakcíny, poslední skupina obdržela placebo. Do skupiny C při dávce 20 - 40 - 40 - 20 μ g/dávka bylo zařazeno celkem 277 žen a do placebové skupiny 275 žen. Oběma skupinám byl přípravek podáván v 0., 1. a 6. měsíci. Ve studii byly ženy sledovány minimálně 30 měsíců po posledním podání přípravku. Na konci studie byl proveden HPV test, fyzikální a gynekologické vyšetření.

Výsledky studie prokázaly, že i nižší velikost účinné dávky vakcíny poskytují stejnou imunogenitu jako vyšší dávky. Tato vakcína dosáhla 88 % účinnosti v prevenci perzistentní HPV infekci. Dále bylo zjištěno, že kompletně chrání před klinickou manifestací HPV infekce a kompletně eliminuje cervikální intraepiteliální neoplazii.

Závěr :

Rakovina děložního čípku má oproti jiným nádorovým onemocněním výhodu v tom, že známe částečně jejího vyvolavatele tj. HPV neboli lidské papillomaviry, které jsou přenášeny především při sexuálním styku. Díky tomuto zjištění se podařilo částečně informovat obyvatelstvo o možnosti nákazy. Vedle toho byla objevena očkovací látka proti tomuto vyvolavateli.

V minulých letech se prevence zakládala pouze na snaze odhalit co nejčasnější stadia tohoto již vzniklého onemocnění. V dnešní době předcházíme tomuto zločinnému onemocnění nově vyvinutou vakcínou proti typům HPV 6, 11, 16, 18. I přestože je vakcína proti těmto typům vysoce účinná, nemůžeme o ní tvrdit, že před rakovinou ochrání organismus vždy. Existuje řada dalších typů HPV a ostatních činitelů, kteří se na vzniku mohou podílet. Dalším problémem je, že vakcína má největší efekt pouze u mladých dívek, které se s nákazou pokud možno ještě nesečkaly. Navíc toto očkování nehradí zdravotní pojišťovna a finanční náklady, které jsou s ním spojeny, jsou pro mnoho obyvatel odrazujícím faktorem.

Plošné očkování zatím není plánováno. U těch žen, které se již s HPV infekcí setkaly, vakcína nepomůže vyléčit probíhající infekci ani zastavit již probíhající buněčné dělení v oblasti děložního čípku. V takovýchto případech je nejdůležitější prevence, sledování při pravidelných prohlídkách a případný chirurgický zákrok.

Z dotazníkové studie vyplynula poměrně malá informovanost o možnosti této nákazy u obyvatelstva. Proto bych prevenci kromě výše uvedených způsobů zaměřila také na lepší informovanost, jak ze strany osobních gynekologů, tak ze strany praktických lékařů.

Souhrn :

Práce pojednává obecně o vlastnostech HPV infekce, možnostech nákazy, rizikových faktorech a prevenci onemocnění. V souvislosti s touto nákazou jsou zde uvedeny klinické příznaky a diagnostika karcinomu děložního hrdla a jeho genetické predispozici. HPV infekce může být diagnostikována i v těhotenství, což nese pro pacientku i plod výše uváděné komplikace.

V kapitole o terapii jsou uvedeny typy invazivních operačních výkonů a jejich indikační kritéria. Dále jsou zde uvedeny léky na lékařský předpis a podpůrné medikamenty pro samoléčbu. V dotazníkové studii uvádím výsledky ve věci informovanosti české populace o předmětné problematice. Uvádím zde i návrhy na zlepšení informovanosti.

V závěrečné kapitole je pojednáno o vývoji vakcíny, která je dnes aplikována mladým ženám a dívkám.

Summary:

My work generally dissertates about the characters of the HPV infection, possibilities of the infection, risk factors and the disease prevention. In the coherence of such this infection they are here introduced clinical symptoms and the diagnostics of the uterus cervix carcinoma and its genetic predisposition. HPV infection can be diagnosed even in the pregnancy, which brings undermentioned complications for the patient and the foetus.

There are introduced the types of incursion operations and their designating criteria in the section about therapy. Further they are here mentioned pharmaceuticals on a prescription, so for self-treatment. We can find the results, which concern the foreknowledge of the Czech population about this issue in the questionnaire study and I also mention the suggestions for its improvement. In the last chapter you can read about the vaccine development, which is applied to girls and young women nowadays.

literatura :

1. Rejtar Aleš, Vojtěšek Bořivoj, Obecná patologie nádorového růstu, Praha: Grada publishing, spol. s.r.o. 2002, 1493 publikace, p. 26 -30, 38 – 40, 130 – 135
2. Sklar, J : Polymerace Chin reaction, The molecular microscope of residual disease. J. Clin. Oncol., 9 , 1991, p. 1521 – 1530
2. Bednář B., Základy klasifikace nádorů a jejich léčení , Praha, 1. vyd., Avicentrum N. P., 1987, p. 737
3. Kolář Z., Úvod do molekulární patologie a onkologie, 1. vyd. , Olomouc : Univerzita Palackého, Olomouc, 1997, p. 19 – 51
4. Vorlíček J., aj., Klinická onkologie I. a II. díl, 1.vyd. Brno: Masarykova univerzita, Brno, 1995, p. 455
5. Vogelstein, B. , Kinzler, KW., The genetic basic of human cancer, 1. ed. USA : McGraw-Hill Companies, inc. 1998, p. 700 – 730
6. Mašata Jaromír, Jedličková Anna, a kol., Infekce v gynekologii a porodnictví, Praha : Maxdorf 2004, p. 15 – 18, 75 – 115, 127, 214
7. Kobilková Jitka et al., Základy gynekologie a porodnictví, Praha , Galén, 1.vyd. , 2005, p. 114 – 120
8. Mašata J. , Jedličková A., Kolečka T., Infekce v gynekologii, Forum medicinae, 2001, 2 , p. 23 – 35

9. Motlík K., Živný S., Patologie v ženském lékařství, Praha, Grada Publishing 2001
10. Sláma J. et al., Adenoprekancerózy děložního hrdla, Čes. Gynekologie 71, 2006, č. 6, p.446-450
11. Rob, L., Robová, H., Kačirek, J., Pluta, M., Prekanceróza děložního hrdla- Management abnormálních nálezů na děložním hrdle. Modern. Gyn., 2003, 12,4, p. 665-675
12. Drozenová J., Drážková M., Povýšil C., Dušková J., Prekurzorové léze děložního čípku: korelace cytologických a histologických nálezů s výsledkem HPV testu, Česko-Slovenská patologie a soudní lékařství 42/51, 2006, p. 20-23