



UNIVERZITA KARLOVA
V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav pro péči o matku a dítě

Lenka Kylarová

**Využití kolposkopie v diagnostice
cervikálních lézí**

*Usage of colposcopy in diagnostics of cervical
lesions*

Diplomová práce

Praha, srpen 2007

Autor práce: Lenka Kylarová

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: MUDr. Radovan Turyna

Pracoviště vedoucího práce: Ústav pro péči o matku a dítě

Datum a rok obhajoby: 4. 9. 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. 8. 2007

Lenka Kylarová

Poděkování

Děkuji MUDr. Radovanu Turynovi za podporu při tvorbě diplomové práce a ochotné poskytnutí materiálů.

Obsah

OBSAH	5
ÚVOD	6
1. SOUHRN SOUČASNÝCH POZNATKŮ O NÁDORECH DĚLOŽNÍHO ČÍPKU	7
1.1 Definice.....	7
1.2 Epidemiologie.....	7
1.3 Etiologie	8
1.4 Klasifikace	11
1.4.1 Prekancerózy	11
1.4.2 Karcinom cervixu	12
1.5 Diagnostika.....	13
1.5.1 Cytologie.....	13
1.5.2 Kolposkopie	16
1.5.3 HPV diagnostika.....	20
1.6 Terapie.....	22
1.7 Vakcinace	23
2. KAPITOLA	25
2.1 METODIKA PRÁCE.....	25
2.2 KAZUISTIKY	25
Kazuistika č. 1.....	25
Kazuistika č. 2.....	28
Kazuistika č. 3.....	29
Kazuistika č. 4.....	31
Kazuistika č. 5.....	35
Kazuistika č. 6.....	37
ZÁVĚR	40
SOUHRN	42
SUMMARY	42
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	44
SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK A GRAFŮ	46
SEZNAM PŘÍLOH	47
PŘÍLOHY	48

Úvod

Téma diplomové práce jsem si vybrala na základě mého zájmu o tuto problematiku. Cílem této práce je posoudit roli kolposkopie v diagnostice prekancerózních změn cervixu. Zároveň bych chtěla poukázat na užitečnost použití moderních metod digitalizace obrazu, jak pro vzdělávání a diagnostiku, tak pro možnost konzultací a porovnávání zkušeností.

Zhoubné nádory děložního čípku patří k častým onemocněním genitálního traktu. Ačkoli existují screeningové metody, stále je incidence a mortalita těchto onemocnění v porovnání s ostatními státy EU vysoká. Podle záznamů ÚZIS v posledních třiceti letech mírně klesá absolutní počet případů.

V roce 1970 byla incidence karcinomu děložního hrdla 23,3/100.000 obyvatel a v roce 2002 poklesla na 20,7. [2]

Úmrtnost je téměř dvakrát vyšší v porovnání se světem. V ČR je letalita 7,6 na 100.000 obyvatel, ročně tedy u nás umře přibližně 400 žen. [2]

V říjnu 2006 byla v ČR registrována rekombinantní vakcína Silgard proti HPV virům typu 6,11,16 a 18 způsobující karcinom cervixu, a tak je naděje, že v příštích desetiletích se podaří výskyt choroby, zejména u mladších pacientek, výrazně snížit. [13]

1. Souhrn současných poznatků o nádorech děložního čípku

1.1 Definice

Karcinom cervixu je nádorový proces vycházející z oblasti povrchového epitelu čípku – exocervixu nebo cylindrického epitelu děložního kanálu – endocervixu. Vzniku onemocnění předchází období vývoje prekancerózních změn CIN 1–3. Tyto dysplastické změny je možné zachytit screeningovými metodami, tedy cytologií a kolposkopií.

1.2 Epidemiologie

Karcinom hrdla děložního patří k častým onemocněním. V posledních třiceti letech mírně klesla jeho incidence. V roce 1977 byla 20,75 na 100 000 osob, v roce 2003 poklesla na 19,23. [2]

V porovnání s evropskými státy je výskyt těchto nádorů vysoký. Česká republika se umístila na 10. místě ve výskytu zhoubných nádorů cervixu. Oproti Finsku, kde byl před 25 lety zaveden celoplošný cytologický screening, převyšuje výskyt těchto nádorů v ČR téměř čtyřikrát. [3]

Průměrný věk prvního stanovení diagnózy je 52 let. Nejvyšší počet nových případů je ve věkové kategorii 40 až 44 let. [1] Úmrtnost je stále vysoká. V posledním desetiletí mírně klesla z 9,26 na 8,38 na 100 000 osob. V porovnání s 38 evropskými státy je ČR na 15. místě. [2]

1.3 Etiologie

Za jednoznačné etiologické agens jsou považovány HPV viry. Metodami molekulární biologie bylo detekováno asi 100 genotypů, u 40 byl prokázán patogenní efekt v anogenitální oblasti.

Vznik prekanceróz a nádorů děložního čípku ovlivňují rizikové faktory, mezi které řadíme:

- časný počátek sexuálního života
- vysoký počet porodů a potratů v anamnéze
- opakované lacerace čípku děložního při instrumentálních zákrocích
- sexuální promiskuita
- STD infekce
- kouření
- socioekonomické podmínky
- genetická predispozice-adenokarcinom bývá součástí dědičných syndromů
- imunosuprese [5]

Lidské papillomaviry jsou neobalené dsDNA viry, které se replikují v jádře hostitelské buňky. 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 nízké rizikové (low risk, LR). K HR 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, 70, 74. Některé typy jsou z hlediska jejich onkogenního potenciálu na základě výsledků epidemiologických studií diskutovány, např. typ 53, který dokonce klasifikují rozdílně i dva komerčně dostupné sety pro HPV detekci.

U všech papillomavirů má genom v zásadě podobnou stavbu. Obsahuje otevřené čtecí rámce (ORF) pro tzv. časně geny (early, E), kódující regulační proteiny, které se uplatňují v časných fázích infekce při

transkripci, translaci virového genomu a onkogenní transformaci buňky 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 kterém se nacházejí regulační sekvence.

Mechanismus infekce:

Virové partikule infikují mitoticky aktivní buňky bazální vrstvy epitelu. V případě infekce anogenitálního traktu se předpokládá přenos přímým kontaktem při sexuálním styku, nebo při přenosu z matky na dítě během porodu. V případě kožní infekce k přenosu dochází buďto přímo osobním kontaktem, autoinokulací nebo zprostředkovaně přenosem přes infikované povrchy, HPV DNA pozitivita byla detekována ve stěrech z povrchových ploch např. plaveckých bazénů nebo posiloven, v těchto případech je ovšem třeba vzít v úvahu, že pozitivní detekce HPV DNA neznámá nutně přítomnost nativních infekčních partikulí.

Kožní infekce:

Papillomavirový genom se integruje do různých lokusů, které obsahují vysoce transkribované geny. Více je známo o buněčných receptorech. Původní teorie vycházela ze zjištění, že na povrchu buněk dochází k interakci virové partikule s heparinem, ovšem tato reakce je nespecifická.

Novější práce ukázaly, že interakce viru a hostitelské buňky se uskutečňuje prostřednictvím integrinů a vazba s heparinem má zřejmě pomocný charakter. Integriny jsou heterodimerní glykoproteiny exprimované v různé kombinaci subjednotek α a β na povrchu buněk v odlišné intenzitě v různých stádiích normálního vývoje a v různých fázích maligního růstu. Na povrchu buněk bazální vrstvy vícevrstevnatého dlaždicového epitelu se exprimuje komplex $\alpha 6\beta 4$, na podjednotku $\alpha 6$ se in vitro váže protein L1, $\beta 4$ podjednotka je charakteristická cytoplazmatickou doménou dlouhou přibližně 1000 aminokyselin, která po vazbě

komplementární molekuly na extracelulární část receptoru spouští regulační kaskády uvnitř buňky vedoucí k buněčné proliferaci. Stejně tak je ale známo, že některé typy papillomavirů infikují buňky, které tento integrinový komplex na svém povrchu neexprimují.

Typickým způsobem translokace virionu do buňky je penetrace buněčnou membránou. V bazální části epitelu a ve stratum spinosum se z virového genomu exprimují časné geny (E6 a E7), které podporují růstovou aktivitu buněk. Rychlost replikace je závislá na dispozici infikované buňky, virový genom existuje obvykle v buňce ve stabilním počtu kopií. Diferenciace buněk posílí expresi transkripčních faktorů a následně virového proteinu E1 a E2. K transkripci virového genomu dochází až ve stratum granulosum a to již obvykle na úkor hostitelské buňky. Exprimují se proteiny pozdní fáze L1 a L2, na jejich přenosu jadernou membránou se podílí heterodimerní proteiny rodiny Kap importinů.

V buňkách, které přecházejí do stadia terminální diferenciace, se vytvářejí maturované virové partikule, které jsou schopné se po destrukci jádra z odumřelých keratinocytů uvolnit a infikovat další buňky. Recentní práce uvádějí, že při uvolňování viru z maturovaných keratinocytů hraje důležitou roli několik faktorů. Produkty časných genů E2 nebo E7 mohou negativně regulovat transkripci locicrinu, majoritního proteinu keratinizované buněčné stěny.

Přítomnost HPV v diferencující se buňce zřejmě negativně ovlivňuje aktivitu transglutamináz, které katalyzují vytváření izopeptidických vazeb v strukturách cytoskeletu. Výsledkem jsou anomálie ve struktuře korneocytů – tenčí a křehčí keratinizovaná vrstva, která umožňuje snadné uvolnění infekčních partikul z buňky.

Ve **slizničním epitelu** se po infekci bazální vrstvy buněk exprimují proteiny časné fáze, které vedou k proliferaci epitelálních buněk a v případě infekce HR typy papillomavirů také k onkogenní transformaci buňky a malignímu zvratu léze.

V tomto případě se nevytváří zralé infekční partikule a nebyl také dosud plně objasněn mechanismus infekce přenosem ze slizniční léze. [4]

1.4 Klasifikace

1.4.1 Prekancerózy

Prekancerózy čípku jsou způsobeny papilomavirovou infekcí bazálních buněk, k nimž se virus dostává buď cestou drobného traumatu nebo oblastí squamokolumnární junkce transformační zóny. High risk HPV DNA integrace do bazálních buněk dlaždicového epitelu cervixu s největší pravděpodobností předchází transformaci low grade lézí v high grade léze CIN-cervikální intraepiteliální neoplazie [4]

CIN jsou definovány jako alterace dlaždicového epitelu, charakterizované abnormální buněčnou proliferací, vyzráváním a cytologickými atypii, které jsou v různé míře přítomny ve všech vrstvách epitelu.

Jejich grading (CIN 1, 2 a 3) je pak založen na hodnocení části epitelu vykazující známky vyzrávání. Osud CIN může být v zásadě trojí- regrese, perzistence nebo progresse.

CIN 1

Cytoplazmatické vyzrávání je přítomno v horních 2/3 epitelu, lehké jaderné abnormality se nacházejí v jeho celé tloušťce. Součástí mírných atypii povrchové vrstvy epitelu může být HPV cytopatický efekt – koilocytóza, dyskeratóza a vícejadernost. Koilocytóza je charakterizována karyomegalií, zvětšením jader s dvojjaderností, nepravidelnostmi jaderné membrány a hyperchromázií. Nečetné mitózy nacházíme v bazální třetině epitelu, abnormální formy jsou velmi řídké. Pravidelná stratifikace epitelu a buněčná polarita jsou zachovány.

CIN 2

Jaderné abnormality jsou výraznější než v případě CIN 1, vyzrávání je přítomno v horní 1 epitelu. Mitotická aktivita je omezena na dolní 2/3 epitelu, včetně abnormálních forem. Normální stratifikace je porušena.

CIN 3

Vyzrávání (včetně povrchové keratinizace) je přítomno v horní třetině epitelu, častěji však zcela chybí. V celé tloušťce epitelu nacházíme výrazné jaderné abnormality a vysoký počet mitóz s častými atypickými formami. CIN 1 se řadí mezi low grade léze, CIN 2 a 3 patří k high grade stadiím. K lézím nízkého stupně náleží také kondylomy. [4]

1.4.2 Karcinom cervixu

Histologické rozdělení

Až 90% cervikálních nádorů tvoří dlaždicobuněčný karcinom. Adenokarcinom je zastoupen zhruba z 10%. Ostatní nádory se vyskytují vzácně.

Karcinom rostoucí na povrchu čípku děložního (**exocervikální forma**) vytváří objemné květákovité křehké nádorové masy, kontaktně silně krvácející. Nádorový proces postihující kanál čípku děložního (**endocervikální forma**) roste často dlouhou dobu zcela bez příznaků, má invazivní charakter růstu směrem do parametrií a rychle se šíří do lymfatické spádové oblasti.

Prekancerózy i časná stadia karcinomů jsou asymptomatická. K příznakům pokročilých karcinomů se řadí vodnatý výtok, krvácení, nepravidelnost menstruačního cyklu, bolest, hematurie a jiné urologické obtíže. [5]

Tab. 1 Histopatologická klasifikace zhoubných nádorů cervixu

1) spinocelulární karcinom	a) rohovějící b) nerohovějící – velkobuněčný – malobuněčný
2) adenocelulární	mucinózní endometrioidní clear cell serozní
3) ostatní epitelové nádory	adenoskvamosní mesonefrický adenokarcinom karcinoid
4) mesenchymové a smíšené nádory	leiomyosarkom embryonální rabdomyosarkom smíšený mesenchymální tumor
5) maligní melanom	

zdroj: <http://www.uoc.muni.cz/vyuka-onkologie/> [5]

1.5 Diagnostika

1.5.1 Cytologie

Cytologie je nejrozšířenější screeningovou metodou v diagnostice prekanceróz děložního čípku. Základem je popis maligních změn v buňkách získaných stěrem z exo-a endocervixu.

Nález je hodnocen dle systému Bethesda. Tato nomenklatura byla přijata v roce 1988 v USA a několikrát upravena. Dnes je platná klasifikace z roku 2001 (Bethesda II). [7]

Vzorek je v laboratoři hodnocen podle pevně daných pravidel, čímž je zajištěna lepší reprodukovatelnost a zmenšeno množství chyb při popisování změn epitelu.

Při cytologickém vyšetření se sledují známky maligního procesu, jako změny buněčného jádra, cytoplazmy a rozměrů buňky. Pro nádorový proces jsou typické změny vzhledu buněčného jádra: zvětšení,

anizonukleóza, hyperchromazie, abnormita vzhledu. Buňky jsou mitoticky aktivní.

Pro **spinocelulární karcinom** svědčí tento nález: jádro většinou přesahuje 2/3 rozměru buňky, někdy v nich můžeme objevit jadérka. Těžce dysplasticky změněné buňky jsou malé, jednotlivé nebo v syncytiálních seskupeních. Cytoplazma bývá řídká, jemná a může být odloučena z buňky. Cytoplazmatické okraje mohou nabývat trnitého nebo vláknitého vzhledu, případně nalezneme známky keratinizace. Nález samotných jader vypovídá o mikroinvazi.

Často bývá přítomen nález nádorového rozpadu, kdy vidíme shluk skládající se z bílkovinného materiálu, erytrocytů, neutrofilů a zdegenerovaných nádorových buněk.

Pro **adenokarcinom** je typický vzhled endocervikálních buněk v shlucích, s vakuolizovanou cytoplazmou, jejíž jádra jsou zatlačena na okraj. Buňky bývají ve tvaru rozet. [6]

Tab. 2 Bethesda systém

1. kvalita nátěru	Optimální Suboptimální Nehodnotitelný
2. popis infekce	
3. buněčné změny dlaždicového epitelu	normální nález ASCUS (atypical squamous cell of undetermined significance) LGSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) HGSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) karcinom
4. buněčné změny žlázkového epitelu	normální nález endocervikálních buněk normální nález endometriálních buněk AGUS (atypical squamous cells of undetermined significance) adenokarcinom endocervikální adenokarcinom endometriální
5. doporučení	

Zdroj: Gynekologická cytodiagnostika, J. Kobilková [7]

Gynekologická cytologie používá také **histochemických metod**, které využívají stanovení množství určitých látek obsažených v buňce po obarvení fluorescenční látkou. Tyto metody mají jistě budoucnost, ovšem zatím se v rutinní praxi tolik nevyužívají, protože kladou velké nároky na čas a zkušenosti vyšetřujícího.

U dysplazií a neoplazií je typická zvýšená aktivita naftylamidázy. V místě invaze nádoru jsou zvýšeny i jiné enzymy pericelulární proteolýzy: katepsin, urokináza a plazmin. Tyto enzymy bývají zvýšené i v séru nemocných. Pro odlišení spinocelulárního karcinomu od adenokarcinomu lze použít stanovení aktivita beta-galaktosidázy, která je u dlaždicobuněčného karcinomu negativní. V cytologii bylo také použito denzitometrické stanovení DNA, která je u dysplazií zvýšená. [7]

1.5.2 Kolposkopie

Kolposkopie jakožto základní prebioptická metoda, slouží k preventivnímu vyšetření děložního čípku a k zachytu prekanceróz i nádorových změn.

Umožňuje rychlou diagnostiku, přesné určení závažnosti léze, rozsahu a vztahu k endocervikálnímu kanálu. Je předstupněm k správnému provedení biopsie. [3]

Každý gynekolog může provést během vyšetření základní kolposkopii, na kterou při suspektním nálezu navazuje kolposkopie expertní. Tento systém umožňuje zachyt prekanceróz, pokud žena chodí pravidelně na preventivní prohlídky.

Kolposkop je binokulární optický systém, který umožňuje třírozměrný pohled na děložní hrdlo. Obsahuje zdroj silného světla, většinou halogenového nebo xenonového. Přístroj umožňuje zvětšení obrazu 8–40x.

Moderní přístroje jsou vybaveny fotoaparátem nebo kamerou pro pořízení dokumentace, eventuelně dalším portem, ve kterém se dělí optický svazek, čímž je umožněno prohlížení čípku druhou osobou. [8]

V poslední době dochází k rozvoji digitální techniky v této oblasti. Byl vyvinut systém Cytotel, který umožňuje nejen zobrazení nálezu na monitoru počítače, ale hlavně snadné získávání a úpravy snímků a jejich uložení ve sdílené centrální databázi s možností připojení komentářů, popisků a případně i dotazů. To přináší hned několik výhod. Vyšetřující lékař může svůj nález snadno porovnat s jinými, které už třeba mají přesnou diagnózu a jeho případně ne úplně jednoznačný nález mohou posoudit další lékaři třeba z jiné země, a přispět tak k minimalizaci nesprávné diagnózy. [14]

Provedení:

Pro vyšetření používáme Cuscovo zrcadlo, které je možno fixovat pomocí aretačního šroubu. Po upevnění zrcadla a setření cervikálního hleny prohlédneme povrch čípku (**tzv. nativní kolposkopie**). [3]

Na nepostiženém čípku můžeme pozorovat oblast vícevrstevného dlaždicového epitelu (**O-origin**), který je hladký, lesklý a růžový. Na exocervixu může být přítomen cylindrický epitel, který pozorujeme jako vyvýšenou červenou oblast s hrozníčky tzv. ektopium, neboli ektopie u nullipar. Zóna přechodu mezi jednotlivými epitelů je transformační zóna (**TZ**), v níž lze rozeznat různé stupně vyžívání. Součástí normální transformační zóny mohou být ostrůvky cylindrického epitelu, obklopené metaplastickým dlaždicovým epitelem – ústí žlázových krypt a ovula Nabothi. [9].

Transformační zóna může být zcela viditelná na ektocervixu (**typ 1**), nebo se nalézat uvnitř endocervixu, stále je však viditelná pro kolposkopujícího (**typ 2**), případně může přesahovat, či být celá v endocervikálním kanálu a při kolposkopii není možné její vrchol vizualizovat (**typ 3**). U 4 % žen může transformační zóna přesahovat kaudálně na horní část vagíny. Kongenitální transformační zóna je patrná jako matně šedá oblast v horní části vagíny, obvykle v podobě trojúhelníčku, či jazyčku, vybíhajícího vpředu nebo vzadu. Je na ní vzorec jemné pravidelné mozaiky a barví se zčásti, či úplně negativně po aplikaci Lugolova roztoku. [9]

Poté následuje druhá fáze, ve které aplikujeme 3% **kyselinu octovou**. Ta rozpustí hlen a zvýrazní patologické změny. [3] Zběhlají okrsky, ve kterých jsou buňky s vyšší hustotou jader. Tento jev nastává v případě nezralé dlaždicobuněčné metaplazie, ale i cervikální intraepiteliální neoplazie a platí, že čím výraznější je zběhání, čím rychleji je změna patrná a čím déle přetrvává, tím je úměrně i závažnější. [9] Tyto okrsky nazýváme **acetopozitivní**. Bílá barva je dána odrazem světla od povrchové vrstvy epitelu, která se po aplikaci kyseliny stane neprůhlednou. [8]

Dalším krokem je **Schillerova zkouška**. Při ní aplikujeme Lugolův roztok, který obarví vyzrálé buňky obsahující glykogen. Pokud buňky glykogen neobsahují, neobarví se, jsou tedy **jod-negativní**. [3]

Jódnegativní okrsky mohou znamenat nezralou metaplazii, CIN nebo atrofii. [9]

Cervix je bohatě cévně zásoben. **Cévní vzorec** závisí na tloušťce epitelu a proliferaci cév. U normální cévní architektiky nachází nejčastěji tyto dva vzory: síťovitý (network) nebo větvičkovitý (branching), který často překrývá Nabothskou cystu.

Puntíčkování patří k patologickým nálezům. Vzniká z horní vrstvy cév, které jsou stlačeny proliferujícím epitelem. Jak neoplastické změny pokračují, zvyšuje se interkapilární vzdálenost nad 100 µm. Pro dysplazii je typická vzdálenost nad 250 µm a pro neoplazii nad 350 µm. Proto je hrubé puntíčkování typické pro HG léze.

U dysplastického epitelu nalézáme atypické cévní vzorce. Cévy bývají krátké, bez pravidelného větvení s ostrým nebo kulovitým zakončením. Mají širší průměr a distendovaný povrch. Tvar připomínající mozkové závitě (cerebral pattern) naznačuje probíhající malignitu. [8]

V různých stádiích vyžívání se metaplastický epitel transformační zóny může barvit lehce do běla po aplikaci kyseliny octové a zčásti dohněda po aplikaci Lugolova roztoku.

Kropenatý vzhled v oblasti s mírnou acetopozitivitou může znamenat nezralou metaplazii nebo LG (low grade) CIN. Úplná jódnegativita, žluté zbarvení v okrsku, který jeví silnou oacetopozitivitu, naznačuje HG CIN. [9]

Při **low grade** lézi se na cervixu nachází jemná mozaika nebo jemné puntíčkování, které vyplývají z abnormální proliferace epitelu. Dalším typickým nálezem je jemná leukoplakie, kdy vrchní vrstvy dlaždicového epitelu postrádají glykogen a mají známky hyper-nebo parakeratózy. U **HG léze** nalézáme hrubou mozaiku a puntíčkování, hrubou leukoplakii i atypické cévy. [3]

K popisu a hodnocení nálezů je používána speciální nomenklatura. V Československu byla od 70. let používána nomenklatura Kaňkova. V roce 1990 byla přijata na kongresu IFCP v Římě, tzv. Římská nomenklatura. U nás se začala používat po roce 1995. Aktuálně je používána terminologie, která byla přijata v červnu 2002 v Barceloně. [9]

Tab. 3 ITC-International Terminology of Colposcopy

Kolposkopická klasifikace

1. Normální kolposkopické nálezy

- originální dlaždicový epitel
- cylindrický epitel
- transformační zóna

2. Abnormální kolposkopické nálezy

low grade léze

- plochý, sněhově bílý acetopozitivní epitel
- jemné puntíčkování
- jemná mozaika
- částečně jódpozitivní zóna-světle žlutá

high grade léze

- hrubá mozaika
- sytý, ústřicově bílý acetopozitivní epitel, eventuálně nerovného povrchu
- hrubé puntíčkování
- jódnegativní zóna – sytě žlutá
- atypické cévy

3. Kolposkopické nálezy svědčící pro invazivní karcinom

- nepravidelný povrch
- eroze nebo ulcerace
- výrazné zblednutí po octové kyselině
- značně nepravidelné puntíčkování a mozaika
- atypické cévy.

4. Nevyhovující kolposkopie

- čípek není viditelný
- není viditelná skvamokolumnární junkce
- těžký zánět, atrofie, poranění

5. Různé změny

- kondylomata
- keratóza
- eroze
- zánět
- atrofie
- deciduální změny
- polypy

zdroj: Havránková J., Ondruš J., Kolposkopická nomenklatura [9]

1.5.3 HPV diagnostika

Metody stanovení HPV infekce dělíme na přímé a nepřímé. K nepřímým patří zmiňovaná kolposkopie, cytologie a histologické vyšetření. K přímým metodám patří elektronová mikroskopie, imunohistochemie a molekulárně biologické metody.

I. Elektronová mikroskopie

Použitelnost této metody je omezená nejenom díky náročnosti jejího provedení. Maturované papillomavírové partikule lze nalézt pouze v keratinizujících buňkách povrchových vrstev epitelu benigních lézí (například kožních a pohlavních bradavic), obvykle jsou nalézány v charakteristickém uspořádání v jádře, u odlučujících se keratinocytů s narušenou strukturou buňky a porušenou jadernou membránou i v cytoplazmě.

II. Imunohistochemie

Přímé imunohistochemické metody průkazu HPV využívají reakci polyklonálních nebo monoklonálních protilátek s časnými nebo pozdními papillomavírovými proteiny.

III. Molekulárně biologické metody

Pro účely klinické diagnostiky se tímto pojmem rozumí především metody detekce **HPV DNA**. Zatím spíše pro výzkumné účely se používají metody detekce mRNA a metody průkazu virových a buněčných proteinů. Pro rutinní preventivní a diagnostický screening cervikálních lézí obvykle plně postačuje určení HPV negativity nebo HPV positivity, v případě positivity určení přítomnosti některého typu ze skupiny HR HPV, případně podle charakteru léze i LR HPV.

Nejpoužívanější metodou je Hybrid Capture II systém (Digene), který používá pro hybridizaci RNA sondy jak pro skupinu HR HPV typů (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68), tak pro skupinu LR HPV typů (6, 11, 42, 43 a 44).

Jeho podstatou je metoda založená na přímé hybridizaci HPV DNA. Buňky cervikálního stěru se převedou do formy buněčné suspenze, narušením buněčných stěn se zpřístupní přítomná DNA pro navázání (hybridizaci) specifické skupiny sond a vzniklé hybridy se detekují pomocí specifických protilátek konjugovaných s příslušným detekčním enzymem, v tomto případě nejčastěji za použití chemiluminiscenčního substrátu. Pro zvýšení citlivosti detekce se využívá metoda amplifikace signálu, tím se tato metoda stává srovnatelně citlivou s detekcí na bázi PCR. Touto metodou lze podle některých publikací detekovat přítomnost papillomavirů s citlivostí již od 1pg HPV DNA/ml.

Dalším možným způsobem v případech, kdy je požadováno přesné určení typu je metodika na bázi PCR, která je v současnosti poměrně používaná a dále v několika verzích komerčně dostupná metoda reverzní hybridizace na tzv. stripech. Stripy jsou proužky membrány, na kterých jsou fixované sondy pro jednotlivé typy HPV, které následně hybridizují s produkty PCR a jsou vizualizovány kolorimetrickou detekcí, např. InnoLIPA belgické firmy Innogenetics.

Jinou hybridizační metodou, která není použitelná pro screening, ale používá se v případech, kdy je třeba přesně lokalizovat virovou DNA v buňce je *In situ* hybridizace, tedy hybridizace přímo v buňkách fixovaného tkáňového řezu na podložním skle.

V případech atypických klinických nálezů cervikálních i ostatních, kde lze uvažovat o etiologické souvislosti s HPV a rutinní metodika není vhodná, se pro jejich detekci používají metody speciální, v naprosté většině případů amplifikační na základě použití polymerázové řetězové reakce (PCR).

V případě pozitivního výsledku obvykle následuje některá z metod určení HPV typu. Použít lze například PCR s typově specifickými primery, metodu RFLP (Restriction fragment length polymorphism) založenou na rozlišení specifické délky restričních fragmentů, metodu hybridizace dot-blotu s typově specifickými oligopróbami, v současnosti více využívanou metodu reverzní hybridizace. Z dalších možností je možné uvést kapilární

sekvenaci nebo metodu SSCP (Single strand conformation polymorphism).

Každá z metod má své výhody a svá rizika z hlediska citlivosti, specifity, rozlišení multiplicitní infekce, rizika kontaminace, falešně pozitivních nebo negativních výsledků apod., konečný výběr závisí vždy na účelu stanovení, přístrojových a prostorových možnostech laboratoře a zvážení výhod a nevýhod každé metody. [4]

1.6 Terapie

Terapie se řídí tíží léze a výsledky kolposkopie. Zásadou je odstranit celou patologickou tkáň a přitom co nejméně poškodit čípek, hlavně u žen plánujících další těhotenství. Metody léčby dělím na destrukční a ablační.

Destrukční metody:

- kryoterapie-využívá působení tekutého dusíku. Výhodou je možnost ambulantního zákroku. Hlavním negativem je nemožnost stanovení hloubky destrukce a zdlouhavé hojení.
- laserová vaporizace-při ní je tkáň odpařena pomocí laseru, hojení je rychlejší

Nevýhodou destrukčních metod je nemožnost následně histologicky vyšetřit celou postiženou tkáň.

Ablační metody:

- klasická „studená“ konizace (skalpelem ev. nůžkami) – CKC (cold knife conization)
- excize vysokofrekvenční kličkou – LLETZ (large loop excision of transformation zone), LEEP (loop electro excision procedure)
- laserová konizace
- jehlová konizace – NETZ (needle excision on the transformation zone) [3].

1.7 Vakcinace

Karcinom čípku je jedním z mála typů nádorů, u kterých existuje možnost primární prevence. V říjnu 2006 byla v ČR registrována vakcína Silgard. Silgard obsahuje čištěné kapsidové L1 proteiny ze 4 typů lidských papillomavirů, tj. typů 6, 11, 16 a 18 vyráběné metodou rekombinantní DNA technologie. [13]

Poslední výsledky klinických zkoušek této vakcíny ukazují, že vakcína má 100% účinek v ochraně před infekcí způsobenou vakcinálními kmeny. Dále klinické studie ukázaly, že u žen, které se s infekcí setkaly, ale v současnosti infikované nejsou (HPV DNA negativní, pozitivní protilátky), je účinnost vakcíny pro závažné léze na hrdle děložním, spojené s vakcinálními typy 100%.

U žen, které jsou dlouhodobě infikované (aktivní persistentní infekce), je účinnost vakcíny prakticky nulová. Pro tuto formu infekce je typická přítomnost protilátek, které se tvoří 9–12 měsíců po infekci, a HPV DNA pozitivita.

U nově infikovaných žen (negativita protilátek, ale HPV DNA pozitivita), je účinnost vakcíny 28%. Případná vakcinace těchto pacientek mohla mít jistý efekt, ale až po vyčištění aktivní infekce, tzn. po průkazu HPV DNA negativity). Vyčištění infekce není nereálné, neboť u 80% mladších žen je HPV infekce přechodná. [10]

Doporučení NRL pro papillomaviry pro použití vakcíny SILGARD firmy MSD:

- a) Dívky před zahájením pohlavního života je vhodné vakcinovat u pediatra bez omezení, pouze se správným poučením o nutnosti preventivních prohlídek u gynekologa po zahájení sexuálního života. Údaj o vakcinaci by měl být zapsán do očkovacího průkazu.

- b) Mladé ženy do 26 let věku, pokud již zahájily pohlavní život, by měly v posledním roce před vakcinací absolvovat preventivní prohlídku u gynekologa. Pokud předloží potvrzení o preventivní prohlídce a normálním cytologickém nálezu, je možné provést tuto vakcinaci i na jiném, než gynekologickém pracovišti. Těm, které na prohlídce nebyly, by vakcína neměla být aplikovaná a mělo jim být doporučeno tuto preventivní prohlídku před vakcinací absolvovat.
- c) Pro ženy nad 26 let věku nemá tato vakcína registraci a rozhodnutí o vakcinaci mimo věkovou kategorii 9–26 let je plně na uvážení a zodpovědnosti daného lékaře (poznámka: nad 30 let věku roste pravděpodobnost perzistentní infekce HPV, která je nezbytnou podmínkou pro vznik cervikálních neoplázií. Proto by možná limitace cytologie – daná omezenou citlivostí testu – mohla být kompenzována provedením testu na přítomnost HR HPV. Vyčištění infekce je možné, ale pravděpodobnost s věkem klesá. Test na přítomnost HR HPV by neměl být opakován dříve než za 6 měsíců. U HR HPV DNA pozitivních žen nemá vakcinace význam ve smyslu prevence cervikálních lézí). [10].

Ve vývoji jsou i jiné typy vakcín. Byla ukončena druhá fáze klinických zkoušek vakcíny od firmy Transgene pro léčbu středně těžké a těžké dysplasie (CIN 2/3) vyvolané HPV typem 16. U 50% žen došlo k vyléčení CIN2/3, přičemž bez jakéhokoliv zásahu by se vyléčilo pouze 20% žen s touto diagnózou. Samozřejmě bude trvat ještě mnoho let, než bude dostupná. Látka je složena z MVA viru nesoucího E7 a E6 geny pro časné proteiny viru HPV 16. MVA vektor je atenuovaný kmen viru vakcinie, který je bezpečný a má schopnost stimulovat imunitní odpověď. [11].

Další terapeutická vakcína je vyvíjena společností Nventa Biopharmaceuticals Corporation pod názvem HspE7. Má sloužit k léčbě

rekurentní respirační papilomatozy, špičatých kondylomů a změn na děložním čípku. [12].

2. Kapitola

2.1 Metodika práce

Pro zpracování kazuistik jsem vybírala pacientky z operační knihy malých výkonů v ÚPMD z roku 2005/2006 podle nálezu na čípku. Do výběru byly zařazeny ženy, u kterých byl kolposkopický nález hodnocen jako HGL nebo cytologické vyšetření prokázalo HSIL. Přiložila jsem obrazovou dokumentaci.

Poté jsem podle rodného čísla vyhledala anamnestická data o pacientkách. Mojí snahou bylo zdokumentovat výskyt rizikových faktorů o těchto pacientek. Zároveň jsem chtěla poukázat na důležitost kolposkopického vyšetření, které spolu s cytologií je hlavní screeningovou metodou. Cytologický nález se však ne vždy shoduje s nálezem kolposkopickým, v určitých případech je cytologie falešně negativní.

Ke kazuistikám jsem přiložila fotografie z kolposkopického vyšetření s popisem nálezu.

2.2 Kazuistiky

Kazuistika č. 1

30 letá žena, primigravida, primipara, povoláním barmanka, odeslána obvodním gynekologem pro nález HSIL cytologie.

Kolposkopické vyšetření prokázalo nález atypické transformační zóny, denzního bílého epitelu a otevřené ústí žlaz. Nález odpovídal HG lézi. Pro HSIL cytologii a kolposkopický nález byla provedena jehlová konizace (NETZ).

V histologické vyšetření konizátu zjištěno: transformační zóna s nezralým metaplastickým epitelem, ve 2 blocích přecházející plošně ve CIN 2–3.

Patologický epitel nedosahoval okraje konusu.

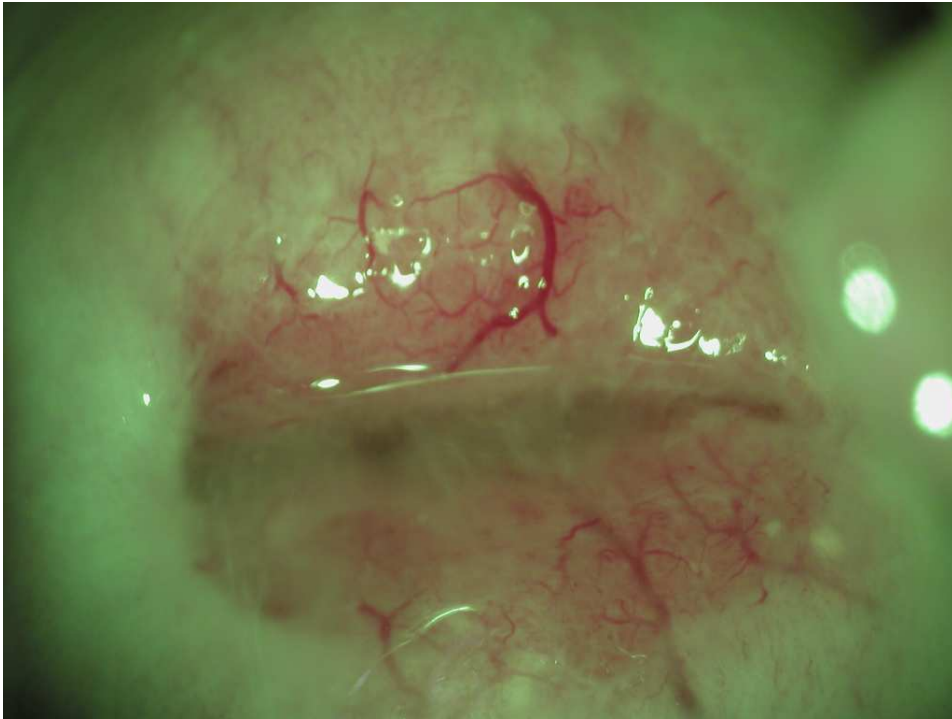
Závěr: HGL, těžká cervikální dysplazie.

Při kontrole za půl roku od operace prokázala cytologie LSIL lézi.



Obr. č. 1

Nativní kolposkopie po aplikaci fyziologického roztoku (saline colposcopy),
Nález: štěrbinovitá zevní branka, a dobře patrná architektura cév
v metaplazii.



Obr. č. 2

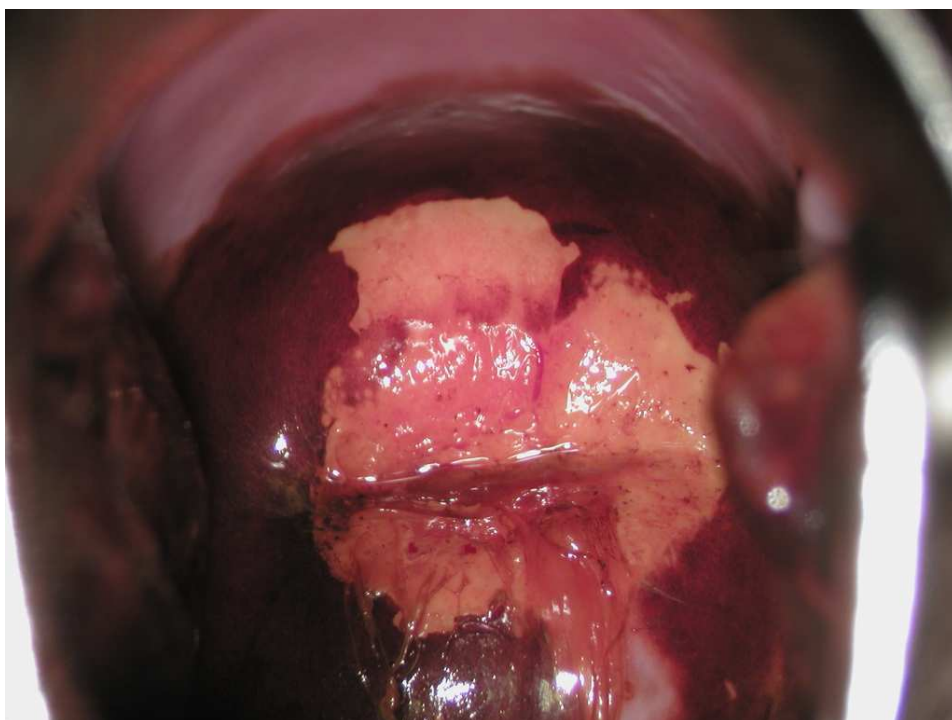
Nativní kolposkopie v zeleném filtru po aplikaci fyziologického roztoku
tentýž nález jako obr. č. 1



Obr. č. 3

Rozšířená kolposkopie po aplikaci 3% kyseliny octové

Nález: široká atypická transformační zóna se sytým tónem a denzním bílým epitelem (dense acetowhite epithelium), lemovaná otevřená ústí žlaz
nález hodnocen HGL, koreluje s HSIL cytologií



Obr. č. 4

Po aplikaci Lugolova roztoku

Nález: viditelná jod negativní oblast, která odpovídá ATZ po aplikaci kyseliny octové, dysplastický epitel se nebarví (zkouška je Lugol-negativní neboli Schiler-pozitivní)

Kazuistika č. 2

26 letá pacientka, nekuřačka, nullipara, nulligravida byla odeslána od obvodního gynekologa pro nález CIN 3 z punchbiopsie. Užívá kombinovanou hormonální kontracepci.

Při kolposkopickém vyšetření byl shledán nález atypické transformační zóny, typu 2, mozaiky a puntíčkování. Byla provedena operace (LLETZ a kyretáž hrdla). Histologické vyšetření konizátu prokázalo HG lézi CIN 2/3. Při cytologickém vyšetření 5 měsíců po operaci byla nalezena HSIL léze. Následující kolposkopické vyšetření prokázalo úzkou transformační zónu, typ3, bílý epitel a otevřené ústí žlaz. Proto byla pacientka znovu operována. Byla provedena konizace kličkou a probatorní kyretáž hrdla. Histologické vyšetření konizátu prokázalo CIN 1/2 lézi, papilomatózu a akantózu.

Kazuistika č. 3

20 letá pacientka přišla kvůli opakovaným nálezům LSIL v cytologii.

Nulligravida, nullipara, kuřačka, užívá hormonální antikoncepci.

V cytologickém nálezů byl prokázán ASCUS, HPV typizace byla pozitivní.

V kolposkopie cervixu popsána LG léze: atypická transformační zóna (široká, typ 1), jemná mozaika a bílý epitel, mezi čísly 11–2, kolem č. 3 počínající hrubší mozaika

Ihned byla provedena punchbiopsie na č. 12. Histologický nález prokázal transformační zónu s povrchovou i intraglandulární nezralou dlaždicobuněčnou metaplazií, ve které byla dysplazie středního až těžkého stupně-tedy HG léze-CIN 2/3.

Pacientka podstoupila operaci-LLETZ a kyretáž hrdla. Histologické vyšetření potvrdilo CIN 3.

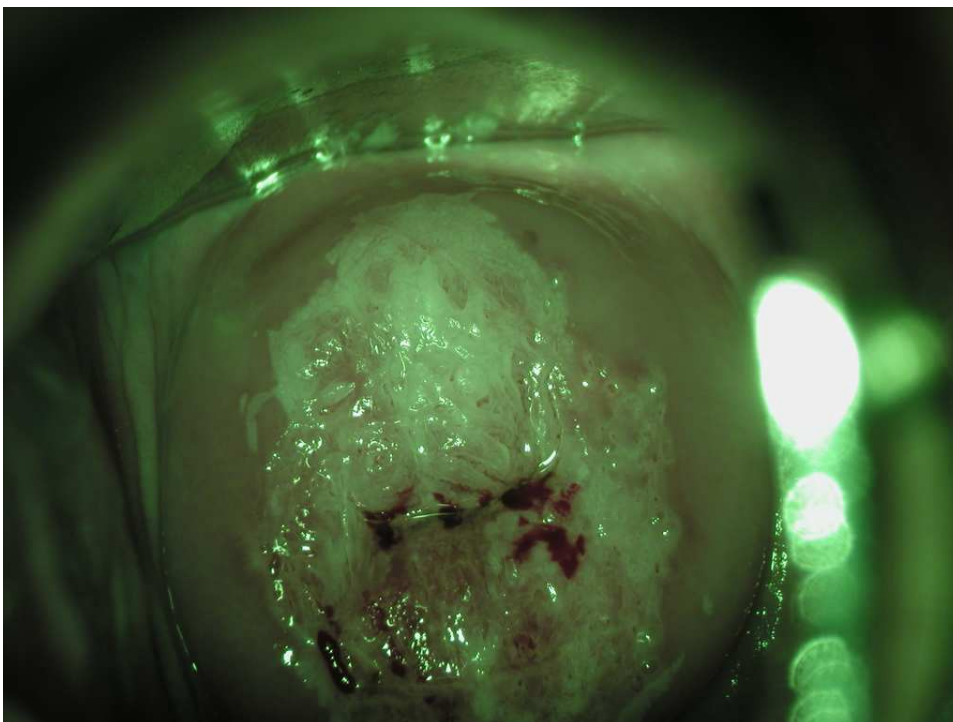
Při kontrolní prohlídce zhruba za rok byl stav čípku bez atypií.



Obr. č. 5

Nativní kolposkopie v zeleném filtru.

Nález: atypická transformační zóna, jemná mozaika, na č. 3 počínající hrubá mozaika



Obr. č. 6

Po aplikaci kyseliny octové, v zeleném filtru

Nález: atypická transformační zóna, denzní bílý epitel



Obr. č. 7

Černobílé zobrazení.

Detail: hrubá mozaika

Kazuistika č. 4

24 letá žena, zdravotní sestra, přišla k vyšetření pro cytologický nález ASC-US.

GA: nullipara, užívá kombinovanou HAC.

Během kolposkopického vyšetření byla zjištěna široká atypická transformační zóna, typ 1, jemná mozaika a puntíčkování, bílý epitel. Jednalo se tedy o HG lézi.

Zároveň byla odebrána punchbiopsie, která prokázala HG lézi (CIN 3).

Proto pacientka podstoupila operaci: LLETZ a kyretáž hrdla.

Histologický rozbor konizátu: CIN 3 s pozitivními endocervikálními okraji.

Při kontrolní prohlídce po operaci byla kolposkopie: TZ, otevřená ústí žlaz, typ 1.

Za 6 měsíců byl defekt po operaci zhojený. Kolposkopické vyšetření prokázalo bílý epitel jod pozitivní mezi č. 9–3 proužek, směrem k zevní brance opět zralý metaplastický epitel jod pozitivní, v hrdle cylindrický epitel a v malém okrsku zmnoženou cévní kresbu u č 2.

Pacientce byla odebrána cytologie, která prokázala HSIL lézi. Proto byla vyšetřena znovu kolposkopicky a nález zněl: jemné hrubé puntíčkování na exocervixu, typ 3.

Pacientka podstoupila rekonizaci nožem.

Konizát byl vyšetřen histologem s výsledkem: ve většině bloků mírně akanthotický dlaždicový epitel s lehkou papilomatózou a ve spodině s výraznou zánětlivou celulizací. Pouze v bloku 5 přítomno na povrchu ložisko CIN 3 (2mm), které nikde nedosahuje okraje konusu.

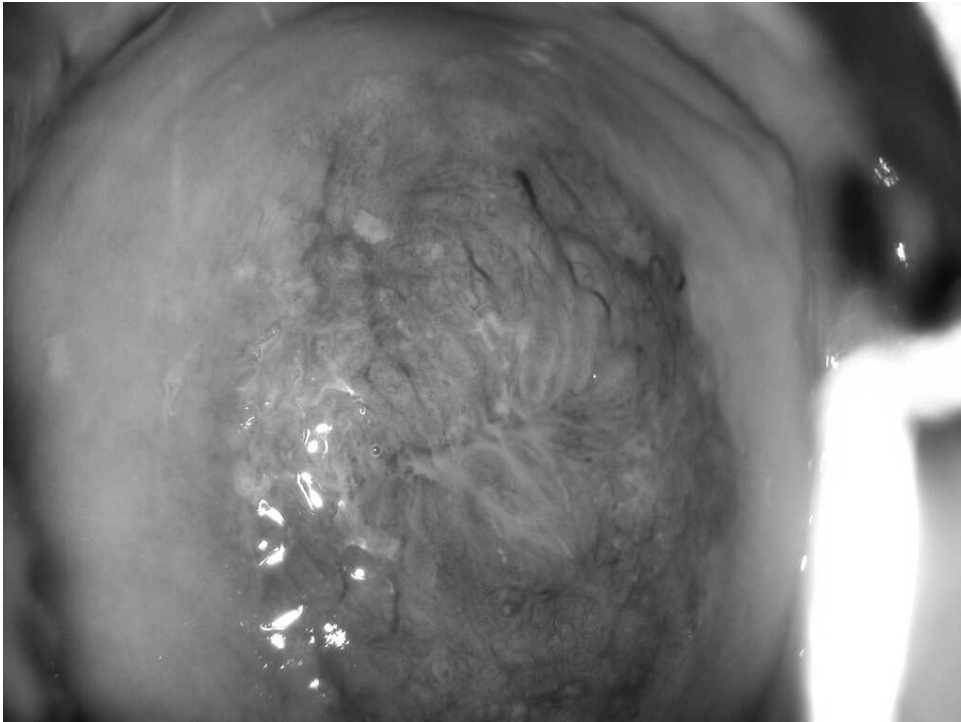
Za 4 měsíce po rekonizaci byl nález zhojeného cervixu a kolposkopie prokázala TZ typ 1.



Obr. č. 8

Po aplikaci 3% kyseliny octové.

Nález: denzní bílý epitel



Obr. č. 9

Nativní kolposkopie, černobílé zobrazení.

Nález: široká atypická transformační zóna, jemná mozaika a puntíčkování



Obr. č. 10

Detail: hrubá mozaika

Kazuistika č. 5

Pacientka 29 letá, výzkumná pracovnice, primipara, primigravida, užívající kombinovanou hormonální kontracepci, přišla do ordinace kvůli HSIL cytologii a nálezů z punchbiopsie na exocervixu: nerohovějící dlaždicobuněčný karcinom s invazí, která nelze v hloubce posoudit. Z materiálu získaným punchbiopsií od obvodního gynekologa nebylo možné vyloučit již počínající invazi do stromatu, proto odeslána k expertní kolposkopii.

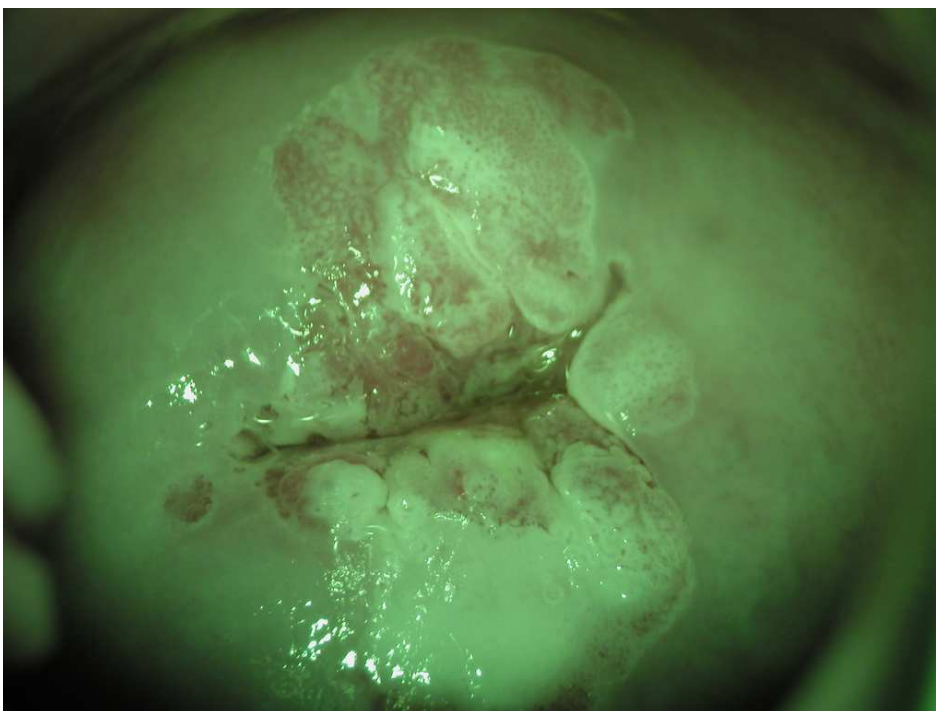
Při kolposkopii popsána: atypická transformační zóna, typ 1–2, bílý epitel – denzní, stav po punchbiopsii, otevřená ústí žláz, hrubé puntíčkování a mozaika, kolposkopicky nebyly prokázány znaky svědčící pro invazivní karcinom. Nález odpovídal HG lézi.



Obr. č. 11

Nativní zobrazení.

Nález: bílý epitel vyvýšený, sytý, na č. 12 a 6 a na periferii ložisko jemně se barvícího bílého epitelu (tzv. léze v lézi neboli internal margins).



Obr. č. 12

Zobrazení v zeleném filtru.

Nález: sytý, bílý epitel, puntíčkování a mozaika.

Kazuistika č. 6

27 letá žena, povoláním zdravotní sestra, nekuřačka, primipara přišla k vyšetření kvůli podezření na HSIL lézi z cytologického vyšetření.

GA: užívá kombinovanou hormonální kontracepci.

Kolposkopické vyšetření: atypická transformační zóna-široká na exocervixu, hrubé puntíčkování a hrubá mozaika, denzní bílý epitel. Nález odpovídal HG lézi.

Provedena operace: LLETZ a kyretáž hrdla děložního.

Histologické vyšetření popsalo: na ektocervixu v celém rozsahu nezralý metaplastický dlaždicový epitel. V tomto epitelu v bloku č. 10 dysplazie mírného stupně (CIN 1) v blocích č. 1–3, 6 a 8 papilomatóza s dysplazií středního stupně (CIN 2), v blocích č. 4–5 středního až těžkého stupně (CIN 2/3) basaloidního typu. Chorobný epitel v blocích č. 1–5 dosahující k perifernímu ektocervikálnímu okraji konizátu. V endocervixu lymfoplazmocytární zánětlivá infiltrace středního stupně.

Závěr: jednalo se o těžkou cervikální dysplazii-HG lézi.

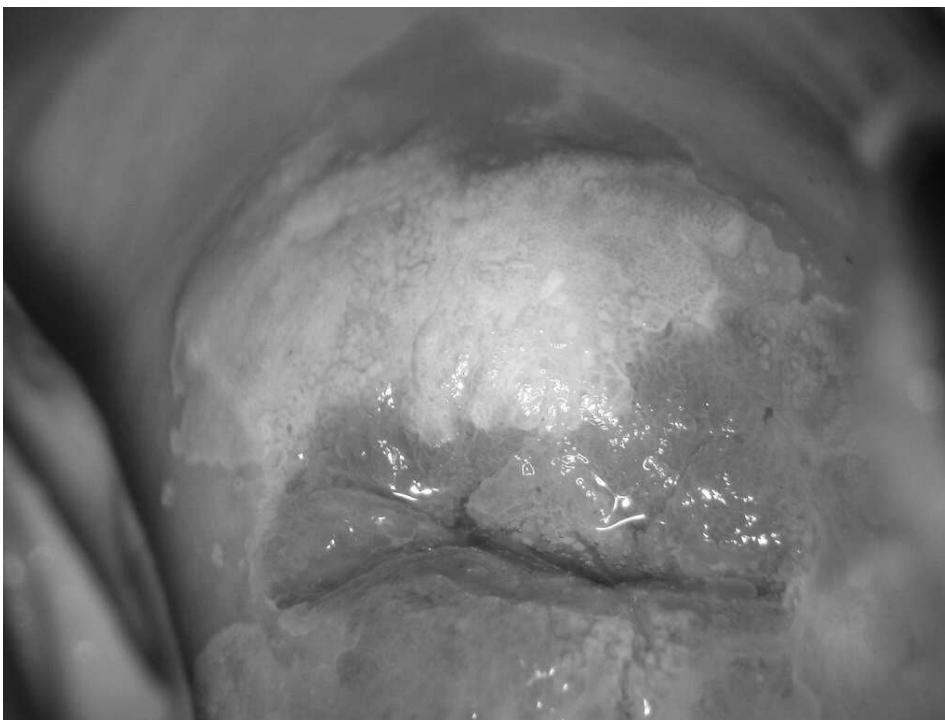


Obr. č. 13

Po aplikaci kyseliny octové.

Nález: široká atypická transformační zóna, denzní bílý epitel (dense acetowhite epithelium)

hrubé puntíčkování a hrubá mozaika.



Obr. č. 14

Po aplikaci kyseliny octové, černobílé zobrazení.

Detail: denzní bílý epitel, hrubé puntíčkování a mozaika.



Obr. č. 15

Po aplikaci Lugolova roztoku.

Nález: jod negativní oblast odpovídající atypické transformační zóně.

Dysplastický epitel se nebarví.

Zkouška je Lugol-negativní, neboli Schiller-pozitivní.

Závěr

Onemocnění děložního čípku je v naprosté většině případů dobře diagnostikovatelné v časném a tedy dobře léčitelném stupni vývoje, kdy se ještě nejedná o zhoubné nádorové onemocnění.

Screening pro prevenci karcinomu děložního čípku má objevit časná stádia změněných buněk, které lze jednoduše odstranit a zabránit tak vzniku karcinomu. V současnosti je screening založen na vyšetření cytologického stěru z děložního čípku. Řada prací však poukazuje na některé nedostatky cytologie. Především je to nízká reprodukovatelnost, falešná negativita (15 – 50 %) a falešná pozitivita (10 %). [15]

Kolposkopie má v diagnostice cervikálních prekanceróz nezastupitelnou roli. Je to metoda rychlá a přesná. Výhodou je možnost odebrání bioptického vzorku. Ve spojení s metodami digitální technologie má budoucnost. Pro stanovení diagnózy je důležitá cytologicko-histologická korelace.

Využití detekce HR HPV v gynekologii je v současnosti velmi diskutovaným problémem nejen u nás, ale na celém světě. Proti sobě stojí zájem pacientky a ekonomické zájmy. Současné poznatky ukazují, že zavedení detekce HR HPV jako sekundárního diagnostického testu u žen s cytologickým nálezem ASCUS/AGUS a u žen mladších 35 let též s nálezem LSIL by umožnilo až 100% záchyt žen s HSIL lézemi. Zavedení testace na HR HPV, společně s cytologií, se též zvažuje pro primární screening žen starších 35 let.

Průkaz nepřítomnosti HR HPV by v takovémto případě umožnil prodloužit intervaly sledování pacientek na 5–8 let bez zvýšení rizika úniku žen s nálezem HSIL. V dlouhodobém výhledu by takto koncipovaný screeningový program měl přinést především snížení incidence a mortality a zároveň by měl být tento program ekonomicky návratný. [15]

Cytologie, kolposkopie a HPV detekce patří mezi formy sekundární prevence. U nádorů děložního čípku existuje i forma primární, a to očkování. Vakcína Silgard byla v ČR registrována v roce 2006 a slouží především k očkování mladých dívek. V budoucích letech tedy zřejmě dojde ke snížení incidence těchto nádorů.

Jelikož k rozvoji prekancerózních změn i nádorů dochází ve středním věku, existuje nadále skupina žen, pro kterou jsou metody sekundární prevence velmi důležité.

Souhrn

Cíl studie: Popis a zhodnocení významu kolposkopie v prevenci vzniku karcinomu děložního čípku

Typ studie: Kazuistiky

Soubor a metodika: Pro zpracování kazuistik byly vybrány pacientky, které roce 2005–2006 v ÚPMD podstoupily tzv. malý výkon (konizace, LLETZ, NETZ apod.) a v kolposkopickém nálezu byla popsána HG léze. Ve studii byla zhodnocena anamnéza, rizikové faktory, typ operačního výkonu, histopatologický rozbor biopsie a cytologické nálezy. Ke kazuistikám byla přiložena obrazová dokumentace.

Výsledky: Kritéria zařazení do práce splnilo 6 žen. Průměrný věk souboru byl 26 let. Tři z nich nikdy nerodily a 3 byly primipary. V jednom případě byla při operaci použita jehlová konizace, ve zbytku případů excize kličkou. Histologický nálezn po operaci byl CIN 2/3, kromě jednoho případu kdy byl popsán CIN 3.

Závěr: Kolposkopie je důležitou vyšetřovací metodou v prevenci rozvoje nádorů čípku děložního. Má menší procento falešné negativity než cytologie. Je to moderní a perspektivní metoda

Summary

Objective: Description and evaluation of colposcopy in the prevention of cervical tumours

Design: Case studies

Patients and methods: For processing case studies were chosen patients that underwent surgery (conisation, LLETZ, NETZ) in 2005–2006 in ÚPMD and in their colposcopy finding was described HG lesion. In the study were evaluated case-history, risk factors, type of surgery, histopathological analysis of biopsy and cytological findings. Photodocumentation is attached.

Results: Six patients fitted into the criteria. Average age of the group was 26 years. Three of them have never been pregnant, three of them was after one childbirth. In one case there was used needle conisation in the rest loop excision. Histological finding after the surgery was CIN 2/3 except one case where was diagnosed CIN 3.

Conclusion: The colposcopy is a significant examination procedure in the prevention of a cervical cancer. It has lesser percent of false negativity than a cytology. It is a modern and advanced method.

Seznam použité literatury

1. Novotvary 2002 ČR, Praha: ÚZIS , 2005. 245 s. 80–7280-421–9
2. DUŠEK, Ladislav, MUŽÍK, Jan, KUBÁSEK, Miroslav, KOPTÍKOVÁ, Jana, ŽALOUDÍK, Jan, VYZULA, Rostislav. Český národní webový portál epidemiologie nádorů [online]. Masarykova univerzita, [2005] , 15. 8. 2007 [cit. 2007-8-15]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>.
3. CITTERBART, Karel et. al. Gynekologie, Praha: Galén, 2001. 277 s. ISBN 80-7262-094-0.
4. HPV asociovaní cervikální léze [online]. 28. 2. 2006. [cit. 4. 11. 2006]. Dostupné z: <http://www.hpv.cervix.cz>.
5. ADAM, Z. et. al. Klinická onkologie – výukové texty [online]. 21. 1. 2001. [cit. 19. 12. 2006] Dostupné z: <http://www.uoc.muni.cz/vyuka-onkologie>.
6. MCKEE, Grace T. Atlas of gynecologic cytology, London: Taylor & Francis, 2004. 123 s. ISBN 1–84184-411.
7. KOBILKOVÁ, J. Gynekologická cytodiagnostika. Praha: Galén, c2006. 119 s. ISBN 80–7262-313–3.
8. BAGGISH, Michael S., CHOVAN, Joe. Colposcopy of the cervix, vagina and vulva: a comprehensive textbook. St. Louis: Mosby, 2003. 365 s. ISBN 0–323-01859–9.
9. HAVRÁNKOVÁ, J., ONDRUŠ. J. Kolposkopická nomenklatura. Praktická gynekologie, 2004, ročník 2004, číslo 4, s. 29–30.
10. Národní referenční laboratoř pro papillomaviry [online]. 19. 12. 2006. [cit. 23. 1. 2007] Dostupné z: http://www.papillomavirus.cz/odborna/doporuceni_vakcina_SILGARD.pdf.
11. Bionity.com. [online]. 26. 4. 2006. [cit. 4. 5. 2007] Dostupné z: <http://www.bionity.com/news/e/54272/?pw=a&defop=and&wild=yes&sdate=01/01/1995&edate=05/01/2006>.
12. Nventa Biopharmaceuticals Corporation. [online]. 26. 6. 2007. [cit. 11. 8. 2007] Dostupné z: <http://www.nventacorp.com/info/index.htm>.
13. The European Medicines Agency [online]. 4.10 2006. [cit. 10. 5. 2007] Dostupné z:

www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/silgard/073206cs1.pdf

14. JAHODA, M. Využití moderní digitální techniky v lékařství. Živě.cz [online]. <http://www.zive.cz/default.aspx?article=126767>. 24. 9. 2005. [14. 8. 2007]. ISSN 1214–1887

15. Národní referenční laboratoř pro papillomaviry [online]. 19. 12. 2006. [cit. 23. 1. 2007] Dostupné z:

<http://www.papillomavirus.cz/odborna/anogenitalni.pdf>

Seznam obrázků, tabulek a grafů

- Obr. č. 1** Nativní kolposkopie
- Obr. č. 2** Nativní kolposkopie v zeleném filtru
- Obr. č. 3** Rozšířená kolposkopie po aplikaci 3% kyseliny octové
- Obr. č. 4** Po aplikaci Lugolova roztoku
- Obr. č. 5** Nativní kolposkopie v zeleném filtru.
- Obr. č. 6** Po aplikaci kyseliny octové, v zeleném filtru
- Obr. č. 7** Černobílé zobrazení
- Obr. č. 8** Po aplikaci 3% kyseliny octové.
- Obr. č. 9** Nativní kolposkopie, černobílé zobrazení.
- Obr. č. 10** Detail: hrubá mozaika
- Obr. č. 11** Nativní zobrazení.
- Obr. č. 12** Zobrazení v zeleném filtru.
- Obr. č. 13** Po aplikaci kyseliny octové.
- Obr. č. 14** Po aplikaci kyseliny octové, černobílé zobrazení.
- Obr. č. 15** Po aplikaci Lugolova roztoku.
-
- Tab. 1** Histopatologická klasifikace zhoubných nádorů cervixu
- Tab. 2** Bethesda systém
- Tab. 3** ITC-International Terminology of Colposcopy

Seznam příloh

Příloha č. 1: Tab. ZN hrdla děložního. Časový vývoj incidence a mortality

Příloha č. 2: Tab. ZN hrdla děložního. Vývoj v čase.

Příloha č. 3: Tab. Věková struktura pacientů

Příloha č. 4: Tab. Časový vývoj hrubé mortality

Příloha č. 5: Tab. Incidence V krajích ČR

Příloha č. 6 Tab. Nádory hrdla děložního. Srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi Evropy, přepočet na 100 000 osob

Příloha č. 7: Tab. Srovnání cytologických nálezů u LSIL a HSIL

Příloha č. 8: Tab. Porovnání nomenklatur

Příloha č. 9: Obr. LLETZ

Příloha č. 10: Obr. NETZ

Příloha č. 11: Obr. Punchbiopsie

Přílohy

Příloha č. 1

ZN hrdla děložního, ženy. Časový vývoj, Počet případů/ 100 000 osob

Rok	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985
Incidence	20,75	19,4	20	20,77	20,22	20,97	21,23	21,37	21,2
Mortalita	2,34	4,5	6,44	7,95	7,29	8,39	9,23	9,1	9,77

Rok	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994
Incidence	22,19	21,77	21,23	20,41	20,12	20,71	22,78	22,82	22,76
Mortalita	9,36	9,15	9,56	9,59	8,33	9,12	9,37	8,71	9,26

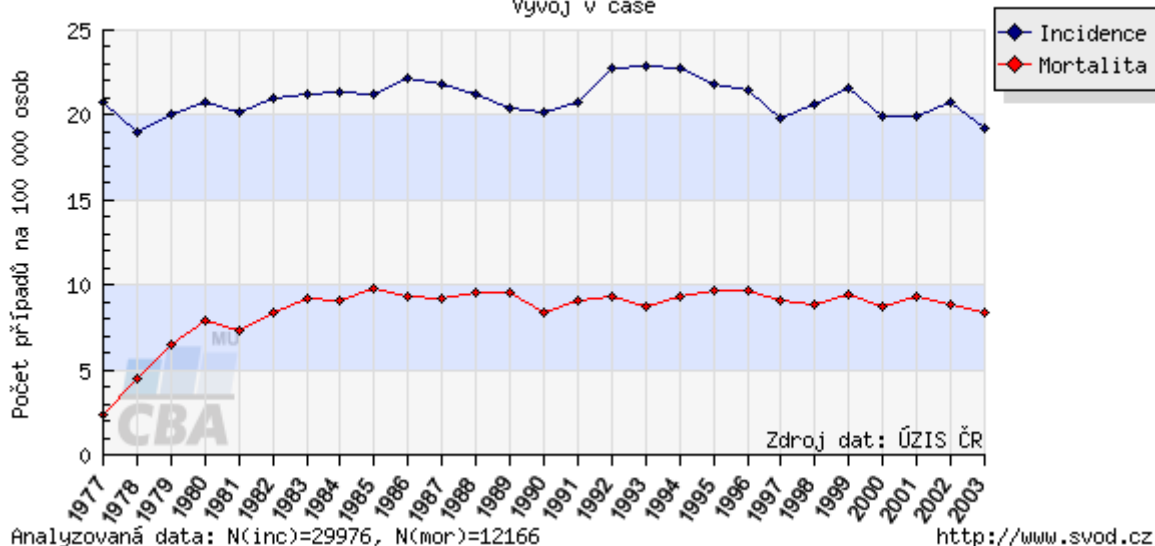
Rok	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Incidence	21,87	21,41	19,87	20,65	21,55	19,95	19,97	20,78	19,23
Mortalita	9,67	9,65	9,13	8,88	9,42	8,76	9,33	8,84	8,38

zdroj: <http://www.svod.cz>

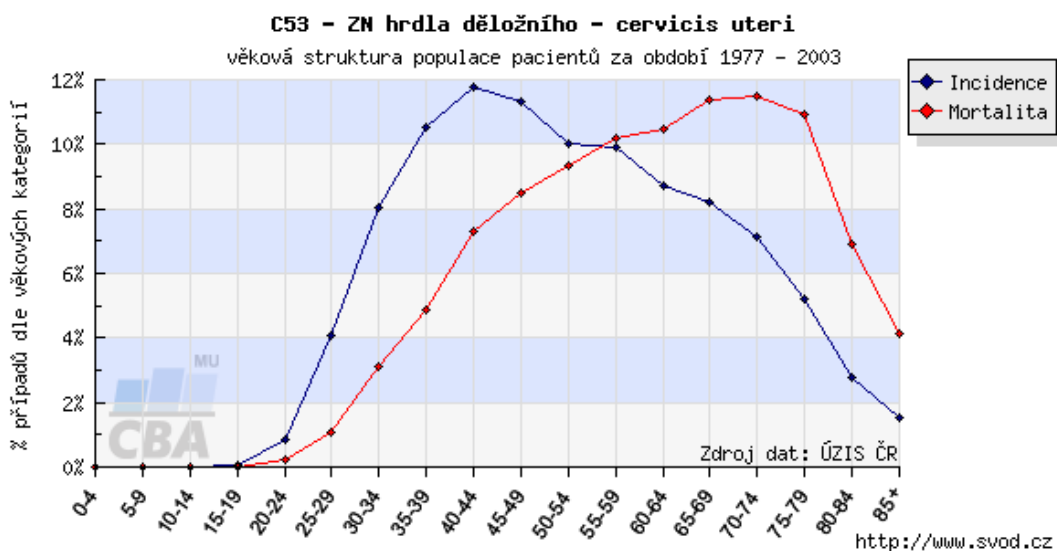
Příloha č. 2

C53 - ZN hrdla děložního - cervicis uteri, ženy

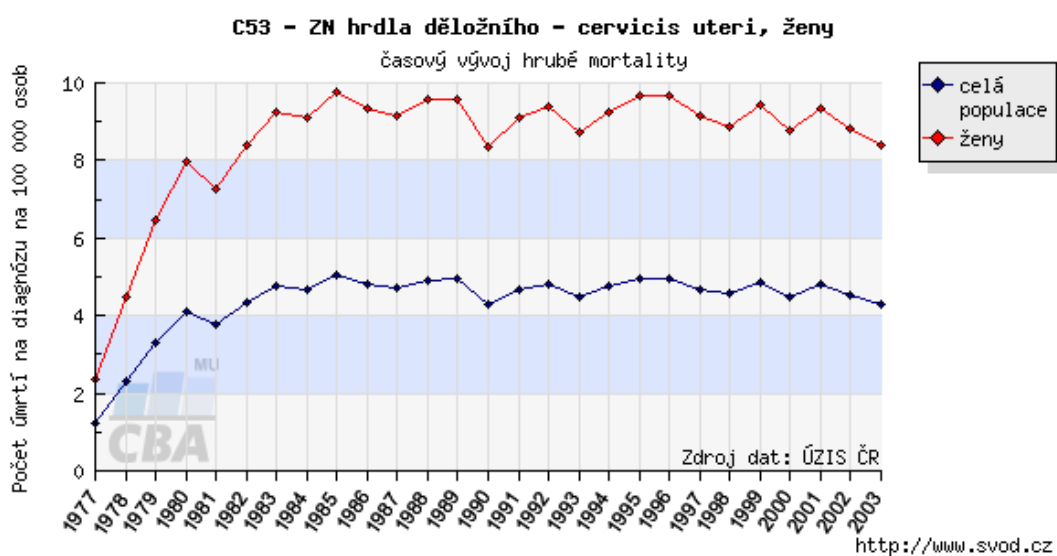
Vývoj v čase



Příloha č. 3



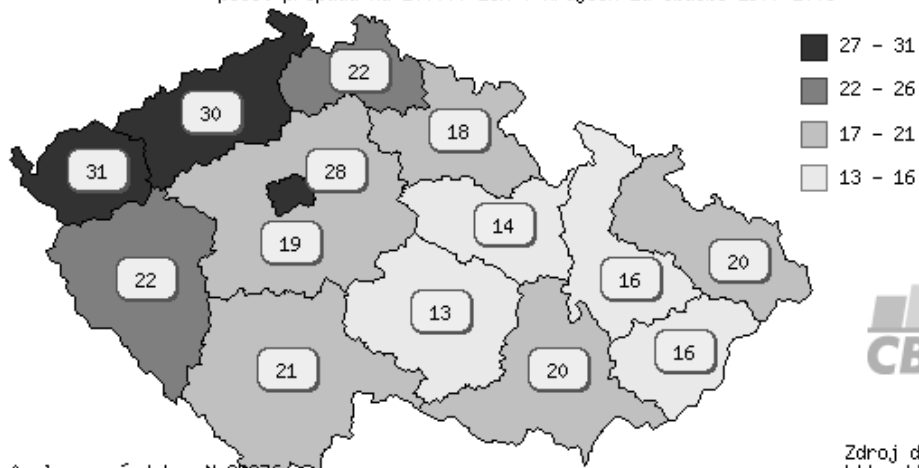
Příloha č. 4



Příloha č. 5

C53 - ZN hrdla děložního - cervicis uteri - Incidence, ženy

počet případů na 100000 žen v krajích za období 1977-2003



Analyzovaná data: N=29976

Zdroj dat: ÚZIS ČR
http://www.svod.cz

Příloha č. 6

Nádory hrdla děložního. Srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi Evropy, přepočteno na 100 000 osob

1	Srbsko a Černá Hora	34,4	20	Dánsko	16,3
2	Rumunsko	30,3	21	Ruská federace	16,1
3	Bosna a Hercegovina	26,6	22	Rakousko	14,8
4	Albánie	25,1	23	Německo	14,7
5	Polsko	24,8	24	Francie	13,6
6	Bulharsko	24,4	25	Norsko	12,9
7	Slovensko	23,6	26	Belgie	12,8
8	Litva	23	27	Itálie	11,6
9	Lotyšsko	22,6	28	Švýcarsko	10,9
10	Česká republika	22,1	29	Lucembursko	10,7
11	Moldavsko	21,4	30	Švédsko	10,7
12	Estonsko	21,4	31	Řecko	10,7
13	Slovinsko	20,3	32	Velká Británie	10,5
14	Bělorusko	20,2	33	Španělsko	10,3
15	Maďarsko	20,2	34	Nizozemsko	9,4
16	Ukrajina	18,8	35	Island	9,4
17	Portugalsko	18,4	36	Irsko	8,4
18	Chorvatsko	18	37	Malta	6,6
19	Makedonie	16,4	38	Finsko	6,2

zdroj: <http://www.svod.cz>

Příloha č. 7

Cytologická abnormalita	LGSIL	HGSIL
Jádro	Zvětšené	výrazně zvětšené
Jaderný chromatin	granulární nebo opakní (koilocyty)	hrubě granulární
Jaderná membrána	může být nepravidelná	ztluštělá a obvykle nepravidelná
Mitózy	Řídké	dosti časté
N/C poměr	středně zvětšený	výrazně zvětšený
Cytoplazma	dyskaryotické buňky, perinukleární halo (koilocyty)	Výrazně abnormální, zvláště tvarovaná a keratinizovaná
Koilocyty	Často	Mohou být přítomny u keratinizujících lézí
<p>Koilocyty – jsou zvláštní formou dyskaryotických buněk, jde o superficiální nebo intermediální dlaždicové buňky s jedním nebo více hyperchromními, zvětšenými, homogenními jádry bez jadérek, která jsou obklopena cytoplazmatickým projasněním (halo) různé velikosti, na periferii zpravidla dobře ohraničeným. Periferní cytoplazma je denzní, obvykle cyanofilní nebo eosinofilní.</p>		

zdroj: <http://www.hpv.cervix.cz/cervikalni-patologie.html>

Příloha č. 8

Srovnávací tabulka nomenklatur			
PAP	WHO	CIN	BETHESDA
III	Efekt HPV		LGSIL
III	Lehká dysplázie	CIN I	LGSIL
III	Středně těžká dysplázie	CIN II	HGSIL
IV	Těžká dysplázie	CIN III	HGSIL
IV	Carcinoma in situ	CIN III	HGSIL
IV	Mikroinvazivní karcinom		Karcinom
V	Invazivní karcinom		Karcinom

Zdroj: <http://www.hpv.cervix.cz/cervikalni-patologie.html>

Příloha č. 9



Obr. LLETZ

Zdroj: MUDr. Radovan Turyna, ÚPMD

Příloha č. 10



Obr. NETZ

Zdroj: MUDr. Radovan Turyna, ÚPMD

Příloha č. 11



Obr. Punchbiopsie

Zdroj: MUDr. Radovan Turyna, ÚPMD