



**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**



Ústav pro péči o matku a dítě

**Filip Halada**

**Prevence karcinomu děložního  
hrdla**

*Prevention of Cervical Cancer*

*Diplomová práce*

Praha, srpen 2009

Autor práce: Filip Halada

Studijní obor: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **MUDr. Petr Šafář, CSc.**

Pracoviště vedoucího práce: Ústav pro péči o matku a dítě

Datum obhajoby:

## **Prohlášení**

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

V Praze dne 13. srpna 2009

Filip Halada

Děkuji MUDr. Petru Šafářovi, CSc. za odborné vedení diplomové práce a za cenné rady při jejím zpracování. Mé poděkování patří i pacientkám gynekologické ambulance v Klatovech.

## OBSAH

ÚVOD	7
1 Karcinom děložního hrdla	9
1.1 Anatomie děložního hrdla	9
1.2 Prekancerózy	9
1.3 Zhoubné nádory děložního hrdla	11
1.4 Patogeneza karcinomu děložního hrdla	12
1.5 Human Papilloma virus	14
1.6 Symptomatologie	19
1.7 Diagnostika	20
1.8 Klasifikace	21
1.9 Terapie	21
1.9.1 Terapie prekanceróz	21
1.9.2 Terapie zhoubných nádorů	23
2 Prevence	24
2.1 Primární, sekundární, terciární a kvartérní prevence	24
2.2 Preventivní prohlídky	26
2.2.1 Kolposkopie	27
2.2.2 Onkologická cytologie	28
2.2.3 Biopsie	29
2.2.4 HPV typizace	29
2.3 Cervikální screening	31
2.4 Očkování proti HPV	33
2.4.1 Cervarix	35
2.4.2 Silgard	37
3 Vlastní výzkum	41
3.1 Dotazník	41
3.2 Závěr výzkumu	45
Závěr	47
Souhrn	49

Summary	51
Seznam použité literatury	53
Seznam tabulek	56
Seznam příloh	57
Přílohy	58

## ÚVOD

Každý rok v České republice onemocní nádorovým onemocněním zhruba 50 000 lidí a 29 000 lidí na tato onemocnění zemře. Česká republika je na předních místech ve výskytu řady onkologických onemocnění, průměrně každý třetí občan onemocní nějakou malignitou. I přes větší informovanost díky médiím řada pacientů přichází k lékaři již v pokročilém stádiu onemocnění, čímž se zákonitě snižuje šance na vyléčení.

Incidence zhoubných nádorů děložního hrdla byla v ČR v roce 2006 20,2/100 000 žen, zatímco světový průměr byl 17,9/100 000 žen, evropský průměr dokonce 14,3/100 000 žen. (18)

Postihuje nejčastěji ženy ve 4. a 5. deceniu, často však i ženy starší nebo naopak velmi mladé. Nejčastějším maligním nádorem je karcinom. Jedná se o jeden z mála maligních nádorů, který je možné při dostatečné primární prevenci zachytit v časném stádiu. Podle vyhlášky Ministerstva zdravotnictví by na pravidelné gynekologické prohlídky měla docházet každá žena od 15 let jednou ročně. (10)

Predisponujícími faktory vzniku karcinomu děložního hrdla jsou promiskuita, časně zahájení sexuálního života, multiparita, kouření a imunosuprese. Za nejvýznamnější rizikový faktor je v současné době považována sexuálně přenosná infekce rizikovým typem lidského papilomaviru.

Úspěchem v prevenci tohoto onemocnění bylo vytvoření tzv. dvoustupňového systému prevence. První stupeň spočívá ve vyhledávání prekanceróz a zánětlivých změn na děložním hrdle praktickými gynekology. Druhým stupněm je Centrum onkologické prevence s vysoce erudovanými specialisty, kteří

rozhodují o nutnosti léčby, jejím provedení a následném sledování. (6)

Nejvyšší šance na úspěšnou léčbu jsou v počátečním stadiu choroby, bohužel pouze 36 % žen přichází v tomto iniciálním stádiu, zbývajících 64 % tvoří již pokročilejší nádorové procesy se špatnou prognózou. Pětileté přežití se pohybuje okolo 80 až 90 % u stádia Ib, 50 až 60 % u stádia IIb, 33,7 % u stádia IIIb, 17 % u stádia IVa a pouze 9,4 % u stádia IVb. (8)

O toto téma jsem se začal zajímat v době medializace zavedení vakcinace proti papillomavirům způsobujícím vznik karcinomu děložního hrdla a poté, co se osoba mně blízká nechala touto vakcínou očkovat.

Pro svou diplomovou práci jsem provedl malý průzkum v gynekologické ambulanci v mém rodném městě Klatovech, kde jsem se dotazoval pacientek na znalosti ohledně této problematiky a možnosti prevence.



# **1. KARCINOM DĚLOŽNÍHO HRDLA**

## **1.1 Anatomie děložního hrdla**

Cervix uteri neboli hrdlo děložní (obrázek viz příloha č. 1) je kaudálně užší, válcovitá část, otevřená do pochvy, je spolu s corpus uteri a isthmem uteri částí uteru, což je dutý orgán se silnou vazivovou stěnou v centru pánve, ve kterém probíhá vývoj zárodku až do porodu. Děloha je zavzata do lig. latum uteri, je hruškovitého tvaru se zúžením směrem kaudálně. Je předozadně oploštělá, na horním konci laterálně vytváří rohy děložní. Na cervixu se rozlišuje portio supravaginalis cervicis , což je horní úsek hrdla děložního, nad připojením pochvy k děloze, dále portio vaginalis cervicis (čípek děložní), dolní, konický a zaoblený úsek hrdla pod klenbami poševními, který vyčnívá do dutiny pochvy a nakonec ostium uteri (zevní branka) otvor dělohy do vaginy uprostřed vrcholu čípku, je ohraničeno labiem anterius at posterius. (3)

## **1.2 Prekancerózy**

K prekancerózám děložního hrdla patří dysplazie, nověji zvané cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN) a karcinom in situ (CIS). V děložním hrdle se stýkají dva typy epitelů, dlaždicový a žlázový, proto zde mohou vznikat prekancerózy dlaždicové i žlázové. Místo styku obou epitelů se nazývá locus minoris resistentiae, neboli transformační zóna. Jedná se o oblast, kde neustále dochází k reparačním, regeneračním a metaplastickým procesům, zejména vlivem hormonálních a

zánětlivých změn, mechanického a chemického dráždění. Jde tedy o velmi zranitelné místo s nejčastějším vznikem prekanceróz.

Transformační zóna má v hloubi epitelů vrstvu tzv. rezervních buněk. Jedná se o pluripotentní nezralé kmenové elementy, jež mohou konvertovat v dlaždicové i žlázové epitellie. Jejich atypické zmnožení bývá základem vzniku nejzhoubnějších typů cervikálních karcinomů, malobuněčného a adenoskvamózního karcinomu. Nejrizikovější prekancerózy jsou uloženy endocervikálně. Vznikají zpravidla u starších žen, kde je transformační zóna zanořena do hrdla a není přehledná. Dysplastické změny dlaždicového epitelu tvoří pestré obrazy barevných, cévních a povrchových změn, které se zvýrazní po aplikaci kyseliny octové a Lugolova roztoku. Je možné pozorovat ložiska hyperplastického epitelu vyčnívajícího nad povrch, různě hrubou mozaiku a puntíkování. Definitivní diagnózu pak potvrdí biopsie ze suspektních míst, eventuálně kyretáž hrdla děložního.

Žlázové cervikální prekancerózy jsou obtížně detekovatelné jak kolposkopicky, tak cytologicky a histologicky. Jednotlivé stupně prakticky nelze přesně diferencovat. Cytologicky se můžeme vyjádřit pouze ke zjištěným atypickým rezervním a žlázovým buněk a k jejich uspořádání buď ve smyslu podezření na neoplázii (AGC, AGC-N) nebo na žlázový karcinom (AIS – adenokarcinom in situ, AGC-N). (10)

<b>dysplazie lehká</b>	CIN 1	cytologicky LSIL	s postižením 1/3 epitelu a tendencí k regresi
<b>dysplazie střední</b>	CIN 2	cytologicky HSIL, ASC-H	s postižením 1/2 epitelu a tendencí k progresi
<b>dysplazie těžká</b>	CIN 3	cytologicky HSIL, ASC-H	s postižením 2/3 až celé šíře epitelu a s jednoznačnou tendencí k progresi
<b>karcinom in situ</b>	CIS	cytologicky HSIL, susp. invaze	na rozdíl od invazivního karcinomu nepřesahují bazální membránu a jeho buněčná jádra neobsahují jadérka buněčná

Tab. č. 1 Dlaždicové cervikální intraepiteliální neoplazie

### **1.3 Zhoubné nádory děložního hrdla**

Ročně je v České republice diagnostikováno 1000 až 1050 nových onemocnění a v souvislosti s tímto onemocněním umírá přibližně 370 až 400 žen. Průměrný věk prvního stanovení diagnózy invazivního nádoru je 52 let. (2)

Nejčastějším maligním nádorem je karcinom. Histopatologicky může tento nádor vycházet z epitelu dlaždicového (spinocelulární karcinom) nebo z epitelu žlázového (adenokarcinom). Makroskopicky se může karcinom děložního hrdla jevit jako exofytický („květák“) nebo endofytický (ulcus).

Za nejvýznamnější rizikový faktor je v současné době považována sexuálně přenosná infekce rizikovým typem lidského papilomaviru (HPV typy 16, 18, 31, 33, 35, 51, 52). (10)

<b>Spinocelulární karcinomy</b>	<b>75 %</b>
<b>Adenokarcinomy</b>	<b>25 %</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mucinózní adenokarcinom</li> <li>• endometrioidní adenokarcinom</li> <li>• clear cell adenokarcinom</li> <li>• serózní adenokarcinom</li> </ul>	
<b>Ostatní epitelové nádory raritní</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• adenoskvamózní karcinom</li> <li>• mukoepidermoidní karcinom</li> </ul>	
<b>Mezenchymové a smíšené raritní</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• leiomyosarkom</li> <li>• embryonální rabdomyosarkom</li> </ul>	

*Tab. č. 2 Histopatologická klasifikace zhoubných nádorů děložního hrdla*

### **1.4 Patogeneza karcinomu děložního hrdla**

Za nejvýznamnější rizikové faktory je považována infekce rizikovým typem humánního papillomaviru (HPV), stav imunitního systému a kouření. Hormonální antikoncepce zvyšuje riziko nepřímo, pomáhá perzistenci onkogenních virů. Prekancerózy děložního hrdla vysokého stupně jsou dnes spojovány s infekcí HPV ve více než 98 %. (2) Karcinom děložního hrdla je možné považovat za pohlavně přenosné onemocnění a má i stejné rizikové faktory, promiskuitu a nechráněný pohlavní styk. Do nejvíce rizikové skupiny patří ženy, jejichž pohlavní život začal časně, měly hodně sexuálních partnerů a jsou multipary. (10)

Kouření se podílí nejméně ve 30 % na vzniku všech nádorových onemocnění. Je prokázáno, že dochází ke koncentraci nikotinu v cervikální tkáni a zvýšené proliferaci cervikálních buněk, jež jsou při současně působící infekci HPV zvýšeně vnímavější pro maligní degenerativní změny. (7)

<p><b>1. Sexuální aktivita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• počet sexuálních partnerů</li> <li>• časný začátek sexuálního života</li> <li>• časný věk prvního těhotenství</li> <li>• multiparita</li> <li>• „rizikový partner“</li> </ul>
<p><b>2. Kouření</b></p>
<p><b>3. Imunosuprese</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poruchy buněčné imunity</li> <li>• všeobecně z jakékoli příčiny</li> <li>• HIV infekce</li> </ul>
<p><b>4. Nutriční vlivy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vitaminové deficiency (kyseliny listové, vitaminu A, C)</li> </ul>

*Tab. č.3 Rizikové faktory prekanceróz a karcinomu děložního hrdla*

## **1.5 Human papilloma virus**

Vznik asi 15 % všech karcinomů je spojován s virovými infekcemi. Infekce ženského genitálního traktu lidskými papillomaviry (human papillomaviruses – HPV, obrázek viz příloha č. 2), patří k nejrozšířenějším sexuálně přenosným onemocněním, a to včetně nejzávažnějšího klinického projevu, karcinomu hrdla děložního.

HPV dříve patřili společně s polyomaviry do čeledi Papovaviridae, ale v současné době na základě zásadní odlišnosti genomů obou rodů jsou řazeny do samostatné čeledi Papillomaviridae.

Jsou to relativně malé viry s neobalenou kapsidou o průměru 52 – 55 nm, která je tvořena 72 pentamerickými kapsomerami. Genom je tvořen jednou molekulou dvouvláknové cirkulární DNA o velikosti přibližně 8 000 párů bází. Obsahuje otevřené čtecí rámce pro tzv. časné geny, kódující regulační proteiny, které se uplatňují v časných fázích infekce při transkripci a translaci virového genomu a onkogenní transformaci buňky, a pro pozdní geny, které kódují majoritní a minoritní kapsidový protein. Kromě toho obsahuje nekódující oblast, ve které se nacházejí regulační sekvence.

Pro papillomaviry je charakteristická druhová a tkáňová specifita, zatím nebyl nikdy popsán případ mezidruhového přenosu. Jejich tkáňová specifita spočívá ve schopnosti infikovat výhradně mitoticky aktivní bazální epiteliální buňky, zřejmě díky heterodimernímu glykoproteinovému receptoru 64 – integrinu, který se nalézá pouze na povrchu těchto buněk. Jsou ale i případy, že některé typy papilomavirů infikují i ty buňky, které tento receptor neobsahují.

Podle typu infikovaného epitelu lze rozlišovat typy kožní a slizniční, adále typy, které se vyskytují na obou zmíněných lokalitách.

Díky svému onkogennímu 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, 74. O některých typech a jejich zařazení se stále diskutuje.

HR HPV typy, které infikují slizniční epitel anogenitálního traktu, mají schopnost navodit onkogenní transformaci buňky prostřednictvím interakce svých onkogenních proteinů E6 a E7 s regulačními proteiny buňky. Protein E6 interaguje s tumorsupresorovým proteinem p53, který reguluje buněčný cyklus v kontrolních bodech fází G1 a G2 a kontroluje přechod buňky do apoptózy jako reakci na signály genotoxických a cytotoxických stresů. Vazba proteinu E6 na p53 označí p53 pro degradaci ubikvitin – dependentní proteolýzou, a tím způsobí ztrátu kontroly buněčné proliferace a destabilizace genomu. Gen E7 kóduje druhý onkoprotein, který je schopen se vázat na další důležitý regulátor buněčné proliferace, na protein retinoblastoma (pRb). Pokud je pRb inhibován s vazbou E7 papillomavirovým proteinem, není schopen se v defosforylovaném stavu vázat, a tím inaktivovat buněčný transkripční faktor E2F, což má za následek opět ztrátu kontroly buněčné proliferace.

Zatímco v infikovaném epitelu, ve kterém dochází ke konečné diferenciaci buněk do stádia keratinocytů, zůstává virový genom v epizomální formě a postupně dochází k transkripci všech časných i pozdních genů a tvorbě a maturaci nových infekčních virových partikulí v diferencovaných keratinocytech, v neslizničním epitelu dochází během vývoje léze v pokročilém stádiu onemocnění k integraci papillomavirové DNA

do buněčného genomu. Při inaktivaci genu E2, který kóduje virový transkripční faktor a zároveň může fungovat jako receptor transkripce virových onkogenů E6, E7, může dojít k nekontrolovatelné proliferaci buňky.

Různé zdroje tvrdí, že papillomavirový genom se integruje do různých lokusů na různých chromozomech v místech, která obsahují vysoce transkribované geny.

Benigním projevem HPV infekce na vulvě jsou především špičaté kondylomy (condylomata acuminata), což jsou různorodé bradavice, které jsou diagnostikovány u pacientek v mladším dospělém věku. Nejčastějšími detekovanými typy zde jsou HPV 6, 11. Zajímavá je zvýšená progresa kondylomat v období gravidity a spontánní regrese v období puerperia. Důležité je, že ač se jedná o LR HPV a nepatřící k typům přednostně zjištěných v cervikálních lézích, bylo zjištěno, že u pacientek, u kterých byla genitální kondylomata diagnostikována, je vyšší pravděpodobnost vzniku cervikální léze, pravděpodobně v souvislosti s oslabením imunitního systému, a tedy zvýšenou vnímavostí k HPV – infekci.

K vulvárním lézím s maligním potenciálem patří vulvární intraepiteliální neoplazie (VIN). VIN má dvě základní formy, které se makroskopicky i histologicky liší a chovají se zcela odlišně. Jedná se o klasický (bowenoidní) typ a o simplexní (diferencovaný) typ.

Klasický bowenoidní typ, v literatuře též nazývaný Bowenova nemoc vulvy, je též nejčastějším typem dysplazie na vulvě. Nachází se nejčastěji u kuřáček ve věku 30 – 40 let. Makroskopicky se prezentuje jako nápadně bělavé až erytematózní plaky, často s pigmentovanými ložisky. Může však mít i odlišný tvar. Přibližně jen v 1/3 případů přechází do invazivního dlaždicového karcinomu. Důležité ovšem je, že až



v 90 % případů je u této nemoci nacházena přítomnost HPV – DNA, stejně jako v lézích čípku nejčastěji vysoce rizikový typ HPV 16. Histologicky je možné pozorovat cytopatické změny způsobené papillomaviry, které jsou identické jako na čípku.

Simplexní diferencovaný typ je druhým nejčastějším typem dysplazie na vulvě (2-10%). Patogenezi se zásadně liší od klasického typu. Přítomnost HPV se nachází pouze v malém procentu případů. Postihuje především starší ženy a jen asi 25% žen jsou kuřačky. Nejdůležitější je však skutečnost, že tento typ přechází v daleko větším procentu případů do invazivního dlaždicového karcinomu než klasický typ. Makroskopicky tento typ tvoří mnohem méně nápadnou lézi než klasický bowenoidní typ. Vypadá jako diskrétní 0,5 – 3,5 cm veliká bělošedavá ložiska na vulvě. Ostré ohraničení léze se často zaměňuje s vitiligem. Kůže vulvy je v místech léze často zhrubělá, doporučuje se vždy při takto vypadající lézi udělat multifokální biopsii. Histologicky postihuje neoplastický epitel často jen část dlaždicových buněk vulvy. Z tohoto důvodu vykazují povrchové dlaždicové buňky mnohdy jen velmi mírné morfologické změny, které mohou zůstat dlouho nepoznané. Vysoká diferencovanost působí patologům často problémy v rozpoznání jeho nádorové povahy.

Vaginální intraepiteliální neoplazie jsou detekovány velmi vzácně obvykle v horní třetině vaginy, často asociované s intraepiteliální a dlaždicovou metaplazií cervixu a vulvy. Rizikové faktory jsou shodné jako v případě cervikálních lézí, včetně souvislosti s HPV – infekcí – opět nejčastěji s typem 16. Někteří autoři uvádějí, že vaginální intraepiteliální neoplazie je poměrně často diagnostikována u pacientek, které podstoupily chirurgickou léčbu lézí čípku s historií více než 5 let. Progrese této neoplazie do invazivního karcinomu je vzácná (0,001%).

Ovšem nejzávažnějším klinickým důsledkem HPV – infekce je vznik cervikálních dysplazií (CIN I – III) a invazivního karcinomu cervixu. Z dalších rizikových faktorů lze vyjmenovat věk v době prvního koitu, sexuální promiskuitu, hormonální kontraceptiva, kouření, socio-ekonomické prostředí a stres. HPV se uplatňuje při vzniku téměř vše dlaždicových karcinomů cervixu. Vznik dlaždicového karcinomu cervixu bez přítomnosti HPV je velice vzácný. HPV jsou též prokazovány ve tkáních většiny adenokarcinomů čípku. Na rozdíl od karcinomu čípku se HPV pravděpodobně neuplatňují při vzniku většiny adenokarcinomů dělohy.

Nejvíce citlivé k HPV – infekci jsou buňky nevyzrálého epitelu bazálních vrstev cervixu, další vývoj umocňují již zmíněné rizikové faktory – hormonální, imunitní atd.

Jako klinicky rozpoznatelná je pouze aktivní infekce, při níž virové časné proteiny ovlivní regulační mechanismy buňky za vzniku charakteristických buněčných i jaderných atypií. Detekce latentního preklinického stádia infekce je výhradně záležitostí laboratorní detekce přítomnosti viru, v rutinní diagnostice detekcí přítomnosti HPV DNA. HPV prevalence stoupá přímo úměrně se stoupající tíží onemocnění. U pacientek s normálním cytologickým nálezem se uvádí HPV – prevalence v širokém rozmezí přibližně 4 – 4,5%, v případě invazivního cervikálního karcinomu se celosvětově uvádí prevalence 99,7%, z čehož přibližně v 50% je zastoupen typ HPV 16.

Důležitým údajem pro hodnocení HPV – positivity je i věk pacientky. Ve věkové skupině přibližně do 30 -35 let je HPV – pozitivita velmi vysoká, nejvyšší mezi 18 – 25 rokem (30%), ale v tomto věku je i vysoká pravděpodobnost spontánní regrese lézí. U pacientek nad touto hranicí je naopak pozitivita podstatně

nižší (4%), ale perzistující HR HPV – infekce významně zvyšuje riziko vzniku onemocnění.

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

Jako metoda primárního screeningu cervikálního karcinomu zůstává vyšetření cytologické. Nicméně je průkazné a všeobecně uznávané, že HPV DNA – testování má ve vybraných případech nezastupitelné místo jako doplněk k cytologickému vyšetření. Citlivost HPV DNA testu pro detekci CIN 2 a 3 je 0,83 – 1,0 a je vyšší než citlivost daná pouhým opakováním cytologického vyšetření. Trendem v mnoha zemích je spojení cytologické laboratoře a laboratoře HPV – detekce jak z hlediska komplexnosti výsledku, tak z hlediska vyšší úrovně služeb pro lékaře, který obě vyšetření požaduje. (12)

## ***1.6 Symptomatologie***

Klinický obraz onemocnění závisí především na stadiu choroby. Přednádorová stadia jsou převážně bezpříznaková. Asi polovina žen s invazivním karcinomem je zcela asymptomatická. U některých žen se objevuje výtok nebo krvácení z rodidel, které se může projevit jako velmi silné menstruační krvácení, krvácení mimo cyklus nebo krvácení po pohlavním styku. Pánevní bolest,

časté močení, hematurie, krvácení z konečníku jsou vzácnější příznaky a bývají projevem pokročilého stadia choroby. Velmi vzácně se může pacientka prezentovat symptomy generalizace choroby, jako je uremie, zvětšené nadklíčkové a tříselné uzliny, hepatomegalie, otoky dolních končetin nebo příznaky z přítomnosti vzdálených metastáz. (9)

## **1.7 Diagnostika**

Diagnostika se opírá o prebioptické metody, kolposkopii a cytologii. Pokročilejší stadia nemoci jsou suspektní již makroskopicky, obvykle mají vzhled kontaktně krvácejícího exofytu. Endocervikální karcinomy se projevují soudkovitým rozšířením hrdla a nepravidelným krvácením. Závažnost těchto nálezů definitivně potvrdí bioptické vyšetření s histopatologickým závěrem, získané cílenou excizí nebo konizací. U endocervikálního karcinomu získáváme materiál k vyšetření kyretáží hrdla děložního. Při pozitivním nálezu doplníme vyšetření RTG snímkem plic, cystoskopií a CT vyšetřením malé pánve. Poté je možné stanovit klinický staging (TNM klasifikace, FIGO), dle kterého je indikován další léčebný postup. (10)

## 1.8 Klasifikace

TNM	Děložní hrdlo	FIGO	prognóza – pětileté přežití
Tis	in situ	0	
T1	omezen na dělohu	I	
T1a	diagnostikován pouze mikroskopicky	IA	
T1a1	hloubka < 3 mm, horizontální šíření < 7 mm	IA1	99,5 %
T1a2	hloubka > 3-5 mm, horizontální šíření < 7 mm	IA2	98-99 %
T1b	klinicky viditelná nebo mikroskopická léze větší než T1 a 2	IB	90-95 %
T1b1	rozměr nádoru < 4 cm	IB1	70-80 %
T1b2	rozměr nádoru > 4 cm	IB2	
T2	mimo dělohu, ale ne až k pánevní stěně nebo do dolní třetiny pochvy	II	
T2a	parametrium nepostížené, šíření na pochvu	IIA	50-70 %
T2b	parametrium postížené	IIB	
T3	šíří se do dolní třetiny pochvy a/nebo k pánevní stěně a/nebo hydronefróza	III	30-40 %
T3a	dolní třetina pochvy	IIIA	
T3b	pánevní stěna / hydronefróza	IIIB	
T4	sliznice měchýře / rekta, mimo malou pánev	IVA	5-10 %
M1	vzdálené metastázy	IVB	

Tab. č. 4 Histopatologická terminologie a klasifikace prekanceróz děložního hrdla

## 1.9 Terapie

### 1.9.1 Terapie prekanceróz

Zásadou je odstranit celou lézi, adekvátně hluboko a nemutilujícím způsobem, a to zejména u mladších žen

plánujících těhotenství. Metody léčby lze rozdělit na destrukční a ablační.

K destrukčním metodám patří kryoterapie a laserová vaporizace. Kryoterapie využívá tekutý dusík, po přiložení sondy dochází k nekróze zmrazené tkáně s následným hojením. Hlavní nevýhodou je, že není možné stanovit hloubku destrukce tkáně hrdla. Hojení provází nepříjemný výtok a je poměrně zdlouhavé. Při laserové vaporizaci pomocí CO<sub>2</sub> laserového paprsku se odpaří tkáň do potřebné hloubky. V současné době se indikace zúžily na ošetření lézí přecházejících na klenby poševní a do pochvy v kombinaci s ablačním ošetřením léze hrdla. Hlavní nevýhodou všech destrukčních metod je, že není histopatologicky vyšetřena všechna tkáň. Destrukční metody jsou dnes zcela nahrazovány metodami ablačními.

Mezi ablační metody patří klasická konizace skalpelem nebo nůžkami, elize vysokofrekvenční kličkou a jehlová konizace. Excize vysokofrekvenční kličkou (LEEP) je nejčastěji prováděný výkon u exocervikálně lokalizovaných lézí. Velikost kličky se volí podle rozsahu léze a velikosti hrdla. Pokud léze zasahují hlouběji do kanálu hrdla, lze po první excizi provést druhou excizi menší kličkou. Spodina defektu je po změně režimu přístroje koagulována. Jehlová konizace se provádí s použitím vysokofrekvenční rigidní jehly, stejným režimem jako LEEP techniky. Výhodou je možnost řešit i endocervikálně lokalizované léze cylindrickým vytětím tkáně a individualizovat hloubku excize podle hloubky endocervikálně lokalizované léze s maximálním šetřením stromatu hrdla.

Hysterektomie jako metoda léčby se provádí pouze u sdružených indikací a u recidivujících HG lézí po skončení reprodukčního věku. (2)

### 1.9.2 Terapie zhoubných nádorů

Jako u každého zhoubného nádoru je potřeba zhodnotit předléčebné rizikové faktory vlastního nádoru a rizikové faktory pacientky. U časných stadií je základní metodou léčba chirurgická, šíření nádoru do parametrií indikuje již k aktinoterapii jako základní léčebnou metodu.

Standardním postupem pro léčbu karcinomů děložního hrdla u stádia T-1a1, plánuje-li žena otěhotnění, je konizace hrdla. Pokud již žena otěhotnění neplánuje, je indikována hysterektomie. U stadií T-1a2, 1b1 a 2a zůstává zlatým standardem radikální hysterektomie. Pro řešení prognosticky méně příznivého stadia T-1b2 není v dnešní době konsensus. Klasický postup je radikální hysterektomie, která však vyžaduje u velkého procenta žen adjuvantní radioterapii. Kombinace radikální operace a radioterapie výrazně zvyšuje morbiditu. Alternativou je neoadjuvantní chemoterapie a následně radikální chirurgická léčba nebo konkomitantní chemoterapie. U pozdních stadií T-2b, 3a a 3b se provádí kombinovaná aktinoterapie (brachyterapie a teleterapie) nebo kombinovaná aktinoterapie s konkomitantní chemoterapií. Stadium T-4 se léčí individuálně podle nálezů (aktinoterapie, chemoterapie). U pozdních stadií je základní léčebnou metodou aktinoterapie, která se provádí většinou kombinací brachyterapie a teleterapie. Radioterapeutický plán se individualizuje podle rozsahu onemocnění a stavu pacientky. (2)

## 2. PREVENCE

### **2.1 Primární, sekundární, terciární a kvartérní prevence**

Karcinom děložního hrdla je dobře preventabilní nádor a při kvalitním a efektivním screeningu jej lze zachytit již v přednádorových stadiích. Rozhodující roli v diagnostice má onkologická cytologie, jejíž přesnost zvyšuje HPV testování. V případě abnormálních cytologických nálezů je indikováno expertní kolposkopické vyšetření v Centru onkologické prevence (viz příloha č. 3). Odběr onkologické cytologie provádí lékař z endocervixu a exocervixu kartáčkem a Ayerovou špachtlí, následným nátěrem na sklíčko a pečlivou fixací. K odhalení typu HPV slouží v denní praxi hybridizační testy.

Kolposkopie, cytologie a HPV testace patří mezi neinvazivní metody. Ty dokážou s poměrně vysokou spolehlivostí odhadnout závažnost cervikální léze. Definitivní potvrzení stupně přednádorových změn nebo přítomnosti invazivního karcinomu stanoví histopatologické vyšetření tkáně. K odběru tkáně, tzv. biopsii lze využít různých technik – minibiopsie bioptickými kleštěmi, cílená elize skalpelem, kyretáž ostrou kyretou z endocervikálního kanálu, konizace elektrochirurgickou kličkou tzv. LEEP, skalpelem nebo laserem. (9)

**Primární prevence** je zaměřena na zdravé lidi a jejím cílem je předcházet zdravotním problémům. Zabývá se prevencí vzniku onemocnění a také pozitivním zlepšováním zdravotního stavu. Snahou primární prevence je ovlivnit vnější faktory, které mají prokazatelný přímý vliv na vznik malignit, jako jsou dietní návyky, kouření a požívání alkoholu. (7)



Pro efektivní screening, tedy primární prevenci onemocnění děložního hrdla, je velmi důležité, aby ženy navštěvovaly svého gynekologa pravidelně. V současné době je v České republice pouze dobrovolný screening děložního hrdla. Komplexní gynekologické vyšetření zahrnuje i odběr cytologie a provedení kolposkopie. Navíc může odhalit i jiná gynekologická onemocnění.

K primární prevenci patří také zdravý životní styl, vyvážené složení stravy, chráněný sexuální styk v případě nestálého partnera, chybění abúzu cigaret, osobní odpovědnost každé ženy za své zdraví a profylaktické HPV vakcíny. (9)

Termínem **sekundární onkologická prevence** je míněn záchyt přednádorových změn nebo časných léčitelných stadií onemocnění. Průměrný věk postižených žen s přednádorovými změnami je 34 let, s karcinomem in situ 44 let a se zhoubným invazivním karcinomem 49 let. (7)

Indikátory úrovně sekundární prevence jsou poměr mezi lokalizovanými stádii nádorů a ostatními pokročilejšími stádii a vývoj úmrtnosti na zhoubné nádory. Úsilí o organizovaný časný záchyt nádoru děložního hrdla má zatím četné organizační slabiny. Chybí konsensus o metodice, preventivní vyšetření jsou gynekology prováděna a účtována výrazně častěji, avšak s nižší efektivitou, než je tomu v referenčních zemích, kde incidence a mortalita jsou ve srovnání s ČR podstatně nižší. Vyhláška o preventivních prohlídkách je zastaralá, celým svým pojetím špatná a proto jen málo respektovaná. (19)

**Terciární prevence** je zaměřena na lidi, u kterých již nelze zabránit vzniku onemocnění a nemoc propukla. Je potřeba výchova nemocných a rodinných příslušníků k tomu, jak využít

co nejvíce stávajících možností zdravého žití a jak se vyhnout komplikacím a problémům. (7)

Terciární prevence si klade za cíl zachytit případný návrat nádorového onemocnění po primární léčbě a bezpříznakovém intervalu včas a tedy ve stále ještě léčitelné podobě. V rámci terciární prevence je třeba podporovat povinnost označit zdravotnické zařízení a lékaře odpovědné za dispenzarizaci onkologicky nemocné po primární léčbě, povinnost konzultace každého případu návratu nádorového onemocnění v jednom z 18 garantovaných onkologických center, ať již je očekávaný postup jakýkoli. Dále je potřeba poskytovat onkologicky nemocným dispenzarizovaným s jedním typem nádoru preventivní vyšetření také pro časný záchyt jiných typů nádoru čili sekundární prevenci, a to s vědomím zvýšeného rizika duplicitních nebo i triplicitních nádorových onemocnění u těchto geneticky nebo provedenou léčbou stigmatizovaných jedinců. Indikátorem kvality terciární prevence je především doba celkového přežití nemocných s nádory primárně diagnostikovanými v I.-III. klinickém stadiu. (19)

**Kvartérní prevence** zahrnuje předvídání a předcházení důsledkům nevléčitelného a progredujícího onemocnění, jež mohou zkracovat zbytek života nebo snižovat jeho kvalitu. Patří sem zejména zajištění a trvalá dostupnost analgetické léčby, výživová opatření, psychologická podpora a sociální zázemí. (9)

## **2.2 Preventivní prohlídky**

Ministerstvo zdravotnictví České republiky zveřejnilo 31. října 2007 oznámení o zahájení realizace celorepublikového

preventivního programu pro screening karcinomu děložního hrdla. V souvislosti s tím byly schváleny „Kritéria a podmínky programu pro screening karcinomu děložního hrdla v ČR“.

Obsahem preventivní gynekologické prohlídky podle Vyhlášky Ministerstva zdravotnictví, která se provádí v 15 letech věku a dále jedenkrát ročně je:

- rodinná, osobní a pracovní anamnéza a aktualizace této anamnézy se zřetelem na známé rizikové faktory
- aspexe kůže
- vyšetření prsu – aspexe, palpační a regionální vyšetření mizních uzlin
- vyšetření v zrcadlech, kolposkopické vyšetření – neprovádí se u virgo žen
- odběr materiálu z děložního čípku na cytologické a bakteriologické vyšetření, eventuelně na virologické vyšetření
- palpační bimanuální vyšetření
- vyplnění průvodky k bakteriálnímu, cytologickému a případně virologickému vyšetření
- u dispenzarizovaných žen je preventivní prohlídka v oboru gynekologie a porodnictví součástí dispenzární péče

### **2.2.1 Kolposkopie**

Kolposkopie je jedna ze základních prebiopických metod (obrázek viz příloha č. 4). Její hlavní význam je v diagnostice, v přesném určení závažnosti léze, plošného rozsahu a vztahu léze k endocervikálnímu kanálu. Je vodítkem pro správnou

diagnostickou biopsii. Kolposkop je binokulární optický systém se silným zdrojem světla, který při 8-40násobném zvětšení umožňuje přímé prohlížení děložního hrdla. Nativní kolposkopie se provádí po zastavení hrdla v zrcadlech a odstranění hlenu, zjišťují se základní změny na děložním hrdle, infekce a např. zdroje krvácení. Další fází je rozšířená kolposkopie, provádí se po aplikaci 3% kyseliny octové na děložní hrdlo. Kyselina octová rozpustí hlen a zvýrazní patologické změny epitelu. Dalším krokem rozšířené kolposkopie je aplikace Lugolova roztoku, který pomáhá přesně ohraničit léze a rozlišit epitel obsahující glykogen (jód – pozitivní) od epitelu bez glykogenu (jód – negativní). (2)

### **2.2.2 Onkologická cytologie**

Onkologická cytologie má největší využití v screeningu a v diagnostice cervikálních lézí. Je hlavní screeningovou metodou. Klasická onkologická cytologie má ve screeningu senzitivitu 55 – 90 %. Základem onkologické cytodiagnostiky je popis kritérií malignity v buňce. Jde o morfologická kritéria, která se často musí srovnávat s normálními, nenádorovými buňkami identické tkáně. Odběr buněk z děložního hrdla se provádí z exocervixu různými instrumenty, např. vatovou štětičkou, speciálními nástroji nebo platinovou kličkou, z kanálu děložního hrdla poskytují nejlepší nátěry kartáčky (viz příloha č. 5). Po natření na podložní sklíčko se preparát fixuje, nejlépe 95% alkoholem. Skla se barví standardně podle Papanicolaoua, kde je obsažen hematoxylin jako jaderné barvivo a oranž G jako cytoplazmatické barvivo. Poznatky o patogenezí a snaha o přesnější interpretaci výsledků vedly k přijetí tzv. Bethesda systému, jehož základem je popisná diagnostická terminologie, která kromě buněčných

změn dlaždicového a žláзовého epitelu hodnotí kvalitu nátěru, popisuje infekci a hormonální stav. (2)

### **2.2.3 Biopsie**

Prebioptické metody (kolposkopie a cytologie) dokážou s poměrně vysokou spolehlivostí odhadnout závažnost cervikální léze. Definitivní potvrzení závažnosti prekancerózy nebo invazivního karcinomu stanoví histopatologické vyšetření tkáně. K odběru tkáně je možné použít různých technik, každá má své výhody, ale i limitace. Minibiopsie se provádí speciálními kleštěmi pod kolposkopickou kontrolou z exocervixu, rozsah tkáně získané odběrem je dán velikostí bioptických kleští. Cílená excizeskalpelem je vytětí suspektní tkáně pod kolposkopickou kontrolou, velikost elize určuje operatér podle rozsahu nejzávažnější léze. Kyretáž se provádí ostrou kyretou z endocervikálního kanálu. Konizace radiofrekvenční kličkou a konizace radiofrekvenční jehlou v dnešní době nahradily dříve prováděné konizace skalpelem, nůžkami nebo laserem. Konizace umožňuje nejreprezentativnější vyšetření léze, nemůže však nahrazovat prebioptické metody ve screeningu a není vhodná u prebiopticky jasných invazivních karcinomů. (2)

### **2.2.4 HPV typizace**

HPV typizace rizikových skupin virů (HR-HPV testace) je dnes možné provést rutinně, význam pro klinickou praxi je v současné době široce diskutován. Využití typizace rizikových HPV pro screening jako doplněk cytologie je perspektivní a výrazně zvyšuje senzitivitu screeningových vyšetření. Odběr provádíme jako stěr na cytologii. Typizace nemohou nahradit

v diagnostice standardní prebioptické metody, mohou však být ve vhodných indikacích jejich doplňkem. (2)“

<b>Kvalita nátěru:</b> optimální, suboptimální, nehodnotitelný
<b>Popis infekce:</b> identifikovatelné znaky
<b>Hormonální stav:</b> odpovídá nebo neodpovídá věku a menstruačnímu cyklu
<p><b>Buněčné změny dlaždicového epitelu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• normální nález</li> <li>• ASC-US (neurčité epitelové změny vyžadující kontroly)</li> <li>• ASC-H (neurčité epitelové atypie, podezřelé závažnější změny)</li> <li>• low grade SIL (nízký stupeň dlaždicové intraepitelové léze – odpovídá HPV infekci a lehké dysplazii / CIN I)</li> <li>• high grade SIL (vysoký stupeň dlaždicové intraepitelové léze – odpovídá dysplazii střední, těžké a CIS / CIN II, III)</li> <li>• karcinom</li> </ul>
<p><b>Buněčné změny žláзовého epitelu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• normální nález endocervikálních buněk</li> <li>• normální nález endometriálních buněk</li> <li>• AGC-NOS (neurčité epitelové změny vyžadující kontroly)</li> <li>• AGC-NEO (neurčité epitelové atypie, podezřelé z neoplazie)</li> <li>• AIS (adenokarcinom in situ)</li> <li>• adenokarcinom endocervikální</li> <li>• adenokarcinom endometriální</li> </ul>

<b>Doporučení:</b> např. kontrola, přeléčit zánět
---

*Tab. č. 5 Bethesda systém 2001 - cytodiagnostika*

## **2.3 Cervikální screening**

Screening znamená plošné vyšetřování populace za účelem detekce léčitelného nádorového onemocnění v jeho časných stádiích, kdy pacienti ještě nemají potíže a příznaky. Cílem screeningu je snížit morbiditu i mortalitu na sledované onemocnění. Ke screeningovým programům jsou vhodné zejména nádory, které mají relativně vysokou morbiditu, existuje účinná léčba v časných stádiích a pro detekci je k dispozici dostupný a laciný test. Hlavním přínosem screeningových testů je zlepšení prognózy onemocnění, možnost méně radikální a přitom účinnější léčby. V současné době existují rozsáhlé vědecké důkazy pro účinnost screeningových programů rakoviny děložního čípku, rakoviny prsu a rakoviny tlustého střeva a konečníku.

Cervikální screening spočívá v pravidelných gynekologických kontrolách, jejichž cílem je odhalit přednádorové změny nebo časná stadia zhoubného nádoru děložního čípku. Při výskytu abnormálních změn na děložním hrdle většinou nedochází k výrazným zdravotním změnám nebo obtížím, proto hrozí riziko, že tyto změny nebudou včas zachyceny.

Na začátku roku 2008 zahájilo Ministerstvo zdravotnictví ČR celorepublikový screeningový program zaměřený na včasný záchyt karcinomu děložního hrdla. Pravidelné preventivní

prohlídky jsou pro ženy nejdostupnější ochranou před onemocněním zhoubnými nádory. Hlavním záměrem ministerstva je nabídnout ženám kvalifikovaná preventivní vyšetření děložního čípku v akreditovaných laboratořích splňujících kritéria moderní diagnostiky.

Česká republika tak pokračuje v naplňování svého závazku vůči ženám ve smyslu doporučení Rady Evropské unie z 2. 11. 2003, podle kterého mají členské státy unie implementovat populační programy prevence zhoubných nádorů prsu, děložního hrdla, tlustého střeva a konečníku. Rada doporučuje sběr dat o preventivních vyšetřeních, následujících diagnostických procedurách a konečných diagnózách. Na základě těchto dat má být monitorován screeningový proces a zjištěné výsledky mají být zpřístupněny odborné i široké veřejnosti.

Legislativní rámec projektu v České republice je dán vyhláškou Ministerstva zdravotnictví ČR č. 56/1997 Sb., kterou stanoví obsah a časové rozmezí preventivních prohlídek. Kritéria a podmínky programu pro screening karcinomu děložního hrdla v ČR pak stanoví Věstník MZ ČR, částka 07/2007.

V současnosti je program provozován na několika desítkách akreditovaných pracovišť, jejichž činnost je průběžně monitorována a kontrolována podle transparentních pravidel. Průběh programu, dodržování stanovených pravidel a vědecký rozvoj projektu je v České republice garantován Komisí MZ ČR pro screening karcinomu děložního hrdla.

Akreditované cytologické laboratoře jsou rozmístěny po celém území ČR. Tyto laboratoře vyhodnocují vzorky tkáně, které gynekologové odebírají pacientkám při preventivních gynekologických prohlídkách. Ženy, které se účastní cervikálního screeningu, se tedy objednávají přímo ke svému ošetřujícímu gynekologovi.



Gynekologické vyšetření v rámci prevence je hrazené z veřejného zdravotního pojištění jedenkrát ročně. Prohlídka zahrnuje vyšetření zevních rodidel, vyšetření v gynekologických zrcadlech, kdy se nejprve provádí kolposkopické vyšetření děložního čípku a následně odběr cytologie. Jedná se o základní vyšetření v rámci prevence vzniku rakoviny děložního čípku. Dále pak následuje palpační vyšetření dělohy a vaječníků. V potřebných případech se doplňuje ještě vyšetření přes konečník. Volitelnou možností lékaře je pak ještě vaginální ultrazvukové vyšetření. (19)

## **2.4 Očkování proti HPV**

Nejnovější a nejspolehlivější metodou ochrany proti HPV infekci je očkování, po kterém dojde k rozvoji typově specifické humorální imunity zaměřené proti genotypům viru obsaženým ve vakcíně. Aktuálně používané vakcíny obsahují viru podobné částice (VLP), což jsou prázdné obaly virů, tvořené hlavním kapsidovým proteinem L1, který je nositelem všech důležitých imunitních epitopů. Vakcíny neobsahují virovou DNA, která je nutná pro rozvoj infekce, jsou neinfekční a nemohou způsobit onemocnění. Vakcíny působí na hlavní onkogenní genotypy HPV (HPV 16 a HPV 18), které jsou příčinou asi 70 % případů karcinomu děložního hrdla. Po intramuskulárním podání vakcín dojde po dokončení očkovacího schématu ve 100 % k sérokonverzi. Protekce u plně očkované pacientky je tedy proti obsaženým genotypům HPV absolutní. Ve studiích byla navíc zjištěna i tzv. cross protekce, což je zkřížená ochrana proti dalším fylogeneticky příbuzným high risk genotypům HPV.

Statisticky a klinicky významná je u bivalentní vakcíny (Cervarix) proti HPV 31 a HPV 45. Cross protekce sice není absolutní (v 6,4 letém follow-up dosahuje asi 80 % pro HPV 45 a asi 52 % pro HPV 31) zvyšuje však protektivní účinek vakcíny až o 10 – 13 %. V souhrnu tedy může být vakcinace prevencí asi 80 – 83 % případů karcinomů děložního hrdla. Zásadního významu nabývá cross protekce v prevenci obtížně diagnostikovatelných adenokarcinomů děložního hrdla, jejichž rozvoj je asi v 92 % spojen s infekcí genotypy HPV 16, HPV 18 a HPV 45. Očkování snižuje i riziko dalších onemocnění vyvolaných high risk HPV infekcí, některých případů karcinomu vaginy, vulvy, anu, faryngu a riziko rozvoje všech stupňů dysplastických změn dolního genitálního traktu. Vakcíny jsou velmi bezpečné a rizika jejich podání jsou minimální.

V České republice jsou dostupné dvě očkovací látky s názvem Silgard a Cervarix.

Přípravek	<b>Silgard</b>	<b>Cervarix</b>
Výrobce	MSD/Merck	GSK
Cílové onemocnění	Prekancerózy děložního hrdla, vaginy a zevního genitálu Karcinom děložního hrdla Kondylomata accuminata	Prekancerózy děložního hrdla Karcinom děložního hrdla
Intervaly očkování	0 – 2 – 6 měsíců	0 – 1 – 6 měsíců
Cílové HPV typy	6 / 11 / 16 / 18	16 / 18
Tvorba protilátek	100 %	100 %
Cílová věková	9 – 26 let	10-25 let

skupina		
Adjuvans	Al(OH)3	AS04

*Tab. č. 6 Dostupné očkovací látky proti HPV*

### **2.4.1 CERVARIX**

24. září 2007 proběhla registrace vakcíny Cervarix™ pro použití v České republice. Vakcína je určena pro prevenci rakoviny děložního čípku a přednádorových lézí vyvolaných nejvíce onkogenními typy původce nemoci, neboli HPV viry. Vakcína Cervarix byla vyvinuta, aby zabránila infekci a lézím způsobeným dvěma nejčastějšími typy HPV viru, které mohou vyvolat rakovinu děložního čípku. Jedná se konkrétně o HPV typy 16 a 18. Vakcína obsahuje vlastní, patentovaný adjuvantní systém AS04, vyvinutý s cílem navození silnější a delší imunitní odpovědi. Toto použití je založeno na prokázané účinnosti přípravku Cervarix u žen ve věku od 15 do 25 let a na imunogenicitě této vakcíny u dívek a žen ve věku od 10 do 25 let.

Přípravek Cervarix je vakcína, která obsahuje purifikované „L1 proteiny“ pro dva typy lidského papilomaviru (typy 16 a 18).

Přípravek Cervarix se podává dívkám ve věku od 10 let včetně, ve třech dávkách s pauzou jeden měsíc mezi první a druhou dávkou a pět měsíců mezi druhou a třetí dávkou. Doporučuje se, aby osoby, které dostanou první dávku přípravku Cervarix, dokončily aplikaci všech tří dávek vakcíny Cervarix. Vakcína se podává v injekci do svalu horní končetiny. Přípravek Cervarix se nedoporučuje u dívek ve věku do 10 let s ohledem

na nedostatek informací o bezpečnosti a imunogenicitě u této věkové skupiny.

Jakmile je pacientce podaná vakcína, její imunitní systém začne proti těmto proteinům vytvářet protilátky. Protilátky pomáhají virus zničit. Po vakcinaci je imunitní systém schopný vytvářet protilátky rychleji, pokud je vystaven virům. To pomůže při ochraně před onemocněními vyvolanými těmito viry.

Účinky přípravku Cervarix byly nejprve testovány na experimentálních modelech a teprve poté na lidech. Do hlavní studie bylo zařazeno téměř 19 000 žen ve věku mezi 15 a 25 lety. Přípravek Cervarix byl srovnáván s jinou vakcínou, která nepůsobí proti HPV (v tomto případě to byla vakcína proti viru hepatitidy A). Studie sledovala, u kolika žen, které nebyly původně infikovány typy 16 a 18 lidského papilomaviru, se vyvinuly prekancerózní léze děložního čípku v souvislosti s infekcí těmito typy virů. Studie v době hodnocení stále probíhala a bude pokračovat až po dobu čtyř let.

Další dvě studie také sledovaly vývoj protilátek proti typům 16 a 18 lidského papilomaviru u 2 225 dívek ve věku od 10 do 14 let. Studie srovnávaly hladiny protilátek mezi obdobími před vakcinací a po třetí dávce (v sedmém měsíci léčby).

Přípravek Cervarix byl v prevenci abnormálního růstu buněk v děložním čípku účinnější než srovnávací vakcína. V hlavní studii se u dvou z téměř 8 000 žen, které dostaly minimálně jednu dávku přípravku Cervarix a které předtím nebyly infikovány typy 16 a 18 lidského papilomaviru, vyvinuly v průměru po 15 měsících prekancerózní léze děložního čípku související s těmito typy virů. Pro srovnání u žen, které dostávaly jinou vakcínu, se jednalo o 21 z téměř 8 000 žen.

Další studie ukázaly, že u všech dívek ve věku od 10 do 14 let, kterým byl podán přípravek Cervarix, se vyvinuly ochranné

hladiny protilátek proti typu 16 a 18 lidského papilomaviru. Svědčí to o skutečnosti, že vakcína je pravděpodobně účinná v prevenci HPV infekce u dívek od 10 let věku.

Mezi nejběžnější vedlejší účinky přípravku Cervarix, zaznamenané u více než 1 z 10 pacientek, patří bolesti hlavy, myalgie, reakce v místě podání injekce, jako je bolest, začervenání a otok, a únava. Přípravek Cervarix by neměl být podáván osobám s možnou přecitlivělostí na účinnou látku nebo na kteroukoli jinou složku přípravku. Vakcinace by měla být odložena u pacientek, které jsou nemocné a mají vysokou teplotu.

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) rozhodl, že přínosy přípravku Cervarix v prevenci prekancerózních lézí děložního čípku a prevenci nádoru děložního čípku, které jsou kauzálně spojeny s typy 16 a 18 lidského papilomaviru, převyšují jeho rizika. Výbor doporučil, aby přípravku Cervarix bylo uděleno rozhodnutí o registraci.

#### **2.4.2 SILGARD**

Přípravek Silgard se používá k očkování proti prekancerózním lézím v oblasti genitálií (děložní čípek, vulva, vagína), rakovině děložního čípku a genitálním bradavicím způsobovaným lidským papilomavirem typu 6, 11, 16 nebo 18.

Účinnost přípravku Silgard byla zkoumána u žen ve věku 16–26 let a jeho imunogenicita na dětech a dospívajících ve věku 9–15 let.

Přípravek Silgard se podává osobám od 9 let věku, ve třech dávkách, a to s dvouměsíčním intervalem mezi první a druhou dávkou a čtyřměsíčním intervalem mezi druhou a třetí dávkou. Doporučuje se, aby osobám, kterým je podána první dávka

přípravku Silgard, byly celkově podány všechny tři dávky přípravku Silgard.

Silgard obsahuje čištěné proteiny L1 ze čtyř typů lidských papilomavirů - typů 6, 11, 16 a 18. Proteiny obsažené v přípravku Silgard se vyrábí metodou označovanou jako „technologie rekombinační DNA“: jsou vytvářeny kvasinkou, do které byl vložen gen (DNA), díky němuž je schopná produkovat proteiny L1. Vakcína obsahuje rovněž pomocnou látku (tzv. adjuvans), směs s obsahem hliníku, která stimuluje lepší reakci.

Jakmile je pacientovi vakcína podána, jeho imunitní systém začne tvořit protilátky proti těmto bílkovinám. Tyto protilátky pomáhají zabraňovat vstupu viru do buněk v těle. Po provedení očkování je imunitní systém při opětovném vystavení skutečným virům schopen rychle tvořit protilátky, což napomáhá ochraně organismu před nemocemi způsobovanými těmito viry.

Účinky přípravku Silgard byly nejprve testovány na experimentálních modelech a teprve poté na lidech. Čtyři hlavní studie u lidí zahrnovaly téměř 21 000 žen ve věku 16–26 let. Přípravek Silgard byl srovnáván s placebem. Studie zkoumaly, u kolika žen se vyskytly genitální léze nebo bradavice v souvislosti s infekcí HPV. Ženy byly po podání třetí dávky vakcíny sledovány po dobu přibližně tří let.

Přípravek Silgard prokázal svou účinnost proti prekancerózním genitálním lézím děložního čípku, vulvy a vagíny, rakovině děložního čípku a bradavicím souvisejícím s HPV typu 6, 11, 16 a 18. Ze souhrnného hodnocení všech čtyř studií vyplývá, že mezi ženami, u kterých nikdy dříve nebyla zaznamenána infekce HPV typu 6, 11, 16 nebo 18 a které absolvovaly celý cyklus očkování, se u jedné z více než 8 000 žen očkovaných přípravkem Silgard vyvinula prekancerózní léze děložního čípku, která mohla být důsledkem infekce HPV typu 16

nebo 18. Ve skupině žen, kterým byla podávána neúčinná vakcína, došlo k výskytu lézí způsobených jedním z těchto dvou typů HPV u 85 z více než 8 000 žen. Podobný účinek přípravku Silgard byl zaznamenán v případech, kdy analýza rovněž zahrnovala léze děložního čípku způsobené zbývajícími dvěma typy HPV (typy 6 a 11).

Co se týče lézí zevních pohlavních orgánů způsobených HPV typu 6, 11, 16 nebo 18 (včetně bradavic a prekancerózních lézí vulvy nebo vagíny), došlo ke společnému vyhodnocení tří z provedených studií. Ve skupině užívající přípravek Silgard se vyskytly genitální bradavice u dvou z téměř 8 000 žen a nebyl zaznamenán žádný případ výskytu prekancerózní léze vulvy nebo vagíny. Ve skupině užívající placebo však bylo u téměř 8 000 žen zaznamenáno celkově 189 případů výskytu lézí zevních pohlavních orgánů.

V rámci studií byly nejběžnějšími vedlejšími účinky přípravku Silgard pyrexie a reakce v místě vpichu (zarudnutí, bolest a otok). Přípravek Silgard by neměly užívat osoby s možnou přecitlivělostí na účinnou látku nebo na kteroukoli jinou složku přípravku. Pokud pacientka vykáže známky alergie po podání jedné dávky přípravku Silgard, následující dávky vakcíny by jí již neměly být podány. U pacientek, které jsou nemocné a mají vysokou horečku, by očkování mělo být odloženo.

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) rozhodl, že přínosy přípravku Silgard jako vakcíny určené k prevenci premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních nebo vaginálních), cervikálního karcinomu a bradavic zevních pohlavních orgánů (condyloma acuminata) souvisejících s HPV typu 6, 11, 16 a 18 převyšují jeho rizika. Výbor doporučil, aby přípravku Silgard bylo uděleno rozhodnutí o registraci. (17)





### 3. VLASTNÍ VÝZKUM

Rozhodl jsem se udělat vlastní výzkum v soukromé gynekologické ambulanci v Klatovech, abych zjistil, jak je o této problematice informována laická veřejnost. Zaměřil jsem se na dívky ve věku 15 – 19 let a celkem jsem jich oslovil 20. Výzkum jsem provedl dotazníkovou metodou.

Dotazník se skládal z deseti otázek, u pěti z nich byla možnost ANO/NE a u zbývajících pěti bylo více možností.

Pro lepší přehlednost jsem správné odpovědi tučně zvýraznil.

#### 3.1 Dotazník

##### Otázka č. 1 – Zda pravidelně dochází na preventivní gynekologické prohlídky

odpověď	počet	%
<b>ANO</b>	<b>12</b>	<b>60 %</b>
NE	8	40 %

##### Otázka č. 2 – Jak často by se mělo chodit na preventivní gynekologické prohlídky

odpověď	počet	%
1 x za půl roku	10	50 %
<b>1 x ročně</b>	<b>8</b>	<b>40 %</b>
1 x za 2 roky	2	10 %

**Otázka č. 3 – Vyšetření, která patří do preventivní gynekologické prohlídky**

<b>odpověď</b>	<b>počet</b>	<b>%</b>
<b><i>anamnéza</i></b>	<b>13</b>	<b>65 %</b>
<b><i>cytologické vyšetření</i></b>	<b>16</b>	<b>80 %</b>
<b><i>gynekologické vyšetření v zrcadlech</i></b>	<b>12</b>	<b>60 %</b>
<b><i>palpační vyšetření</i></b>	<b>18</b>	<b>90 %</b>
<b><i>kolposkopie</i></b>	<b>4</b>	<b>20 %</b>
<b><i>vaginální ultrazvuk</i></b>	<b>2</b>	<b>10 %</b>
<b><i>vyšetření prsou</i></b>	<b>10</b>	<b>50 %</b>

**Otázka č. 4 – Preventivní opatření proti vzniku rakoviny děložního hrdla**

<b>odpověď</b>	<b>počet</b>	<b>%</b>
<b><i>preventivní gynekologické prohlídky</i></b>	<b>19</b>	<b>95 %</b>
<b><i>stálý sexuální partner</i></b>	<b>14</b>	<b>70 %</b>
<b><i>používání kondomu</i></b>	<b>10</b>	<b>50 %</b>
<b><i>nekouřit</i></b>	<b>5</b>	<b>25 %</b>
<b><i>očkování</i></b>	<b>14</b>	<b>70 %</b>

**Otázka č. 5 – Příznaky rakoviny děložního hrdla, kvůli kterým by žena šla ke gynekologovi**

<b>odpověď</b>	<b>počet</b>	<b>%</b>
<b><i>bolesti v podbřišku</i></b>	<b>11</b>	<b>55 %</b>
<b><i>špinění, výtok</i></b>	<b>14</b>	<b>70 %</b>
<b><i>krvácení po pohlavním styku</i></b>	<b>7</b>	<b>35 %</b>
<b><i>menstruace mimo cyklus</i></b>	<b>6</b>	<b>30 %</b>

**Otázka č. 6 – Existence očkování proti virům způsobujícím vznik karcinomu děložního hrdla**

<b>odpověď</b>	<b>počet</b>	<b>%</b>
<b>ANO</b>	<b>15</b>	<b>75 %</b>
NE	5	25 %

**Otázka č. 7 – Rizikové faktory vzniku nádoru děložního hrdla**

<b>odpověď</b>	<b>počet</b>	<b>%</b>
<b><i>časné zahájení sexuálního života</i></b>	<b>7</b>	<b>35 %</b>
<b><i>střídání sexuálních partnerů</i></b>	<b>14</b>	<b>70 %</b>

<b><i>nechráněný pohlavní styk</i></b>	<b>12</b>	<b>60 %</b>
<b><i>pohlavně přenosné choroby</i></b>	<b>11</b>	<b>55 %</b>
<b><i>kouření</i></b>	<b>8</b>	<b>40 %</b>

**Otázka č. 8 – Používání kondomu může snížit riziko vzniku nádorového onemocnění děložního hrdla**

<b>odpověď</b>	<b>počet</b>	<b>%</b>
<b>ANO</b>	<b>12</b>	<b>60 %</b>
NE	8	40 %

**Otázka č. 9 – Zda dotyčná dívka kouří**

<b>odpověď</b>	<b>počet</b>	<b>%</b>
ANO	6	30 %
<b>NE</b>	<b>14</b>	<b>70 %</b>

**Otázka č. 10 – Jestli gynekoložka nabídla dívce očkování proti rakovině děložního hrdla nebo o možnosti tohoto očkování informovala**

<b>odpověď</b>	<b>počet</b>	<b>%</b>
<b>ANO</b>	<b>15</b>	<b>75 %</b>
NE	5	25 %

### **Otázka č. 11 – Počet dívek očkovaných přípravky Silgard nebo Cervarix**

<b>odpověď</b>	<b>počet</b>	<b>%</b>
<b>ANO</b>	<b>6</b>	<b>30 %</b>
NE	14	70 %

### **3.2 Závěr výzkumu**

Z výsledku první otázky je patrné, že dívky v tomto věku zanedbávají preventivní prohlídky a rizika s tím spojené.

Z druhé otázky jsem zjistil, že většina z nich ani neví, jak často by měly na preventivní prohlídky chodit, polovina z nich se mylně domnívá, že jedenkrát za půl roku.

Z otázky týkající se vyšetření zahrnující preventivní prohlídku vyplývá, že většina si představuje pod tímto pojmem pouze palpační vyšetření, cytologický stěr, odběr anamnézy a vyšetření v zrcadlech. Naopak o tom, že součástí prohlídky je i kolposkopie, vaginální ultrazvuk a vyšetření prsou ví pouze menšina.

Co se týká prevence vzniku rakoviny děložního hrdla, tak téměř všechny dívky jsou dostatečně informovány o důležitost preventivních gynekologických prohlídek, o možnosti očkování a vyhýbání se promiskuitě. Rizika spojená s kouřením a nepoužíváním kondomů zná jen malá část z dotázaných.

Z příznaků rakoviny děložního hrdla by dívky přimělo navštívit gynekologa hlavně špinění, výtok a bolesti v podbřišku, zatímco možnou spojitost s tímto onemocněním projevující se

krvácením po pohlavním styku a menstruací mimo cyklus ví jen třetina.

O existenci očkování proti virům způsobujícím vznik karcinomu hrdla děložního ví 15 z 20 dotázaných.

O rizicích časného zahájení sexuálního života v souvislosti s tímto onemocněním ví 7 dívek, o nebezpečí kouření ví 8 dívek, o pohlavně přenosných chorobách 11 dívek, nechráněném pohlavním styku 12 a střídání sexuálních partnerů 14 dívek z 20.

V otázce číslo 8 jsem zjišťoval, zda dotázané ví, že používání kondomů může snížit rizika rakoviny děložního hrdla. 12 z nich ví, že ano.

6 z oslovených dívek jsou kuřáčky.

Pouze patnácti dívkám jejich gynekoložka nabídla možnost očkování nebo je o něm alespoň informovala a jen 5 z nich tuto příležitost zatím využilo.

## ZÁVĚR

Časně odhalení patologických změn na hrdle děložním, následované okamžitým zahájením léčby, je dobrým předpokladem úspěšného vyléčení. Dlouhodobým klinickým sledováním se zjistilo, že cytologické změny poměrně dlouho předcházejí nádorovým změnám, které můžeme pozorovat pouhým okem. Také se zjistilo, že změny v epitelu probíhají dlouho, roky až desítky let, než se vytvoří karcinom.

Nejúčinnější prevencí tohoto onemocnění jsou pravidelné gynekologické prohlídky. Podle vyhlášky Ministerstva zdravotnictví ČR se provádí v patnácti letech a dále jednou ročně. Prohlídka zahrnuje odebrání rodinné, osobní a pracovní anamnézy, aspexi kůže, vyšetření prsou, vyšetření v zrcadlech, kolposkopické vyšetření, odběr materiálu z děložního hrdla na cytologické a bakteriologické vyšetření a palpační bimanuální vyšetření.

Do prosince roku 2006 byla jedinou účinnou prevencí rakoviny děložního čípku pravidelná lékařská prohlídka. V tomto období bylo v České republice zahájeno očkování proti papilomavirům způsobujícími vznik rakoviny hrdla děložního. Jsou to preparáty Silgard a později Cervarix. Ve všech zemích, kde jsou vakcíny na trhu, se nechávají vedle žen očkovat i muži. Očkování chrání nejlépe dívky a mladé ženy ve věku 9 -15 let, může je j ale podstoupit i žena starší 26 let, záleží na zvážení jejího gynekologa. Obecně platí, že zájemkyně o očkování musejí nejdřív na prohlídku ke gynekologovi. Když bude mít negativní cytologický nález, může se nechat očkovat. V opačném případě nemá podání vakcíny smysl.

Vakcíny chrání proti dvěma vysoce rizikovým virům, které jsou příčinou asi 70 procent zhoubných nádorů děložního hrdla. Očkovací látka chrání také proti dvěma méně rizikovým virům, které jsou příčinou genitálních bradavic, což je nejčastější pohlavně přenosná nemoc na světě. Onemocní jí jeden člověk z osmi.

S papilomaviry se během života setká 80 procent žen, přenášejí se pohlavním stykem. Většinou se s nákazou imunitní systém vyrovná sám. Ročně však je v Česku zjištěno zhruba 1000 nových případů rakoviny děložního čípku, přibližně 400 žen ročně této nemoci podlehnou. (4)



## SOUHRN

Karcinom děložního hrdla je zhoubné onemocnění, při kterém se povrchové buňky děložního čípku nekontrolovatelně množí. Samotnému nádoru předcházejí přednádorové změny buněk, neboli prekancerózy, s nimiž se organismus někdy vypořádá sám. Prekancerózy se nemanifestují žádnými zdravotními potížemi, lze je odhalit pouze specializovaným cytologickým vyšetřením. Časně objevené přednádorové změny je možné s úspěchem léčit. Pozdější diagnóza znamená náročnější a méně úspěšnější léčbu.

V České republice je ročně diagnostikováno 1050 až 1100 nových případů rakoviny děložního hrdla a zhruba 350 až 400 žen ročně na toto onemocnění zemře. Incidence za rok se u nás pohybuje okolo 20 nových onemocnění na 100 000 žen.

Za nejvýznamnější rizikový faktor je dnes považována infekce onkogenním typem lidského papilomaviru. Tento virus se z 99,9 % přenáší pohlavním stykem. K infekci jsou nej náchylnější mladé dívky. Do věku 35 let se s touto infekcí setkají dvě třetiny žen, většina z nich o tom neví, neboť jejich imunitní systém tyto viry zničí. Kouření nebo poruchy imunity způsobují, že u pěti žen ze sta viry přetrvávají v epitelu děložního čípku, někdy i celá desetiletí. V některých případech se ze zdánlivě neškodné infekce vyvine přednádorový stav a poté zhoubný nádor.

Prekancerózy jsou asymptomatické, proto je důležité, aby ženy po zahájení sexuálního života chodily pravidelně na preventivní gynekologické prohlídky. Mezi pozdní příznaky, kdy už je nádor výrazně rozvinut, patří bolest v podbřišku, zapáchající

výtok z pochvy, krvácení po pohlavním styku. Tyto příznaky by proto měly být důvodem k návštěvě gynekologa.

Na začátku roku 2008 byl v České republice zahájen celorepublikový screeningový program zaměřený na včasný záchyt karcinomu děložního hrdla. Pravidelné preventivní gynekologické prohlídky jsou hrazené z veřejného zdravotního pojištění jedenkrát ročně. Gynekologická prohlídka zahrnuje vyšetření zevních rodidel, vyšetření v gynekologických zrcadlech, kolposkopické vyšetření, odběr cytologie, palpační vyšetření a podle potřeby může být doplněna o vyšetření per rectum a vaginální ultrazvukové vyšetření.

Nejnovější a nejspolehlivější metodou ochrany proti HPV infekci je očkování, po kterém dojde k rozvoji typově specifické humorální imunity zaměřené proti genotypům viru obsaženým ve vakcíně. V České republice jsou zatím dostupné dvě očkovací látky, Cervarix a Silgard. Očkování probíhá ve třech dávkách, přičemž cena jedné dávky se pohybuje okolo 3100 až 3500 korun.

## **SUMMARY**

Uterine cervical carcinoma is a malignant illness in which surface cells of the uterine cervix multiply at an uncontrolled pace. The tumor itself is preceded by pre-tumor changes in cells known as precancerosis; at this point the organism can manage the condition alone. Precancerosis is not accompanied by any medical problems and can only be identified by a specialized cytological examination. Early discovery of this pre-cancerous change can be successfully treated. A late diagnosis is associated with more demanding and less successful treatment.

1 050 to 1 100 new cases of uterine cervical cancer are diagnosed each year in the Czech Republic and about 350 to 400 women die of the disease each year. The incidence is estimated to be about 20 new cases per 100 000 women per year.

The biggest risk factor today is thought to be infections caused by the oncogenic type of the human Papillomavirus, which is transferred by sexual intercourse in 99.9 % of the cases. Young girls are the most susceptible to the infection. Two thirds of all women aged 35 have been in contact with the virus; most of them, however, do not even know of the infection, as their immunity systems managed to destroy the virus. In five of 100 women who smoke or have immunity disorders the virus can remain in the epithelium of the cervix for up to ten years. In some cases this seemingly harmless infection can change to a pre-cancerous condition, which can later lead to a malignant tumor.

Precancerosis is asymptomatic and for this reason it is very important for sexually active women to have regular preventative gynecological examinations. Symptoms of the

illness following the development of the tumor include lower abdomen pain, pungent vaginal discharge and post-coital bleeding. Women should visit the gynecologist if these symptoms appear.

At the beginning of 2008 a country-wide screening program was launched in the Czech Republic focusing on the early discovery of uterine cervical carcinoma. Regular preventative gynecological check-ups once a year are covered by public medical insurance. A gynecological examination includes examination of external genital organs, gynecological mirrors, colposcopic examinations, cytology samples, and palpation examinations. If needed, the examination can be supplemented by rectal and vaginal ultrasound examinations.

The newest and most reliable method of protection against the HPV infection is vaccination; this leads to the development of type-specific humoral immunity against the viral genotypes found in the vaccine. In the Czech Republic there are two vaccines presently available – Cervarix and Silgard. Vaccination involves three doses and the price of one dose is about CZK 3 100 to 3 500.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. BURGETOVÁ, A. a FISCHEROVÁ, D. Moderní zobrazovací metody v gynekologii. In Moderní gynekologie a porodnictví. Praha : Levret s.r.o., 2007. s. 606 – 612.

2. CITTERBART, K., MARTAN, A., ROB, L. et al.: Gynekologie. 2. vyd. Praha : Galen, 2008. 319 s. ISBN 978-80-7262-501-7.

3. ČIHÁK, R. Anatomie 2. 2. vyd. Praha: Grada Publishing, 2002. 470 s. ISBN 80-247-0143-X.

4. DVOŘÁK, V. O očkování proti rakovině děložního čípku je u nás zájem [online]. 14.5.2007 [cit. 2007-08-07]. Dostupné z: <http://www.novinky.cz/zena/zdravi/114947-o-ockovani-proti-rakovine-delozniho-cipku-je-u-nas-zajem.html>.

5. FREITAG, P. Papilloma viry, 1. vydání, Praha : Triton, 1998. 86 s. ISBN 80-85875-93-4.

6. HAVRÁNKOVÁ, A.; SVOBODA, B.; KAŇKA, J. Prevence gynekologických zhoubných nádorů a současnost. Zdravotnické noviny, příl. Lékařské listy, 2001, roč. 50, č. 11, s. 18-19, ISSN: 0044-1996.

7. HRUBÁ, D. Kouření a zhoubné bujení. In Onkologická rizika. 1. vyd. Brno: MOÚ, 2001. s. 5-11. ISBN 80-238-7620-1.

8. KALÁBOVÁ, R. Uplatnění chemoterapie ve strategii léčby pokročilého cervikálního karcinomu. Klinická onkologie. 2002, roč. 15, č. 2, s. 170-174.

9. KAREŠOVÁ, J. Karcinom děložního hrdla a jeho prevence. *Sestra*, 2006, roč. 16, č. 1, s. 47-48.

10. KUDELA, M. et. al. *Základy gynekologie a porodnictví*, 1. vydání, Olomouc : Univerzita Palackého v Olomouci, 2004, 273 s. ISBN 80-244-0837-6.

11. MAČÁK, J. a MAČÁKOVÁ J. *Patologie*. 1. vydání. Praha : Grada Publishing, 2004. 348 s. ISBN 80-247-0785-3.

12. MIKYŠKOVÁ I., DVOŘÁK V., MICHAL M. Lidské papilomaviry jako příčina vzniku gynekologických onemocnění. *Praktická gynekologie*, 2003, č. 4.

13. PROVAZNÍK, K. *Manuál prevence v lékařské praxi*, VI. Prevence poruch zdraví dětí a mládeže. 1. vyd. Praha: Fortuna, 1998. s. 62-68. ISBN 80-7071-108-6.

14. ROB, L. Epidemiologie gynekologických nádorů v ČR. *Onkologie*, 2007, roč. 24, speciál 2, s. 3-7.

15. ROB, L. et. al. Guideline gynekologických zhoubných nádorů – standard – Primární komplexní léčba operabilních stadií zhoubných nádorů děložního hrdla, *Čs. Gynekol.* 71, 1, 2006, s. 231 – 237.

16. ROB, L. Současné trendy léčby gynekologických zhoubných nádorů, *Gynekologie po promoci*, 6, 2, 2006, s. 47 – 51.

17. Souhrn údajů o přípravku Silgard [online] [cit. 2009-08-07]. Dostupné z: <http://www.msdi.cz/content/patients/products/silgard-spc.pdf>.

18. Statistické ukazatele výskytu zhoubných novotvarů děložního hrdla v ČR v roce 2004. [online]. [cit. 2009-08-07]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/cz/dps/data/frame.html?T0=6230+&T1=REG+CZE+&T2=ROK+r2004+>.

19. Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity [online]. [cit. 13.7.2009]. Dostupné z: <http://www.cervix.cz/index.php?pg=pro-lekare>

## **SEZNAM TABULEK**

**Tabulka č. 1 – Dlaždicové cervikální intraepiteliální neoplazie**

**Tabulka č. 2 – Histopatologická klasifikace zhoubných nádorů děložního hrdla**

**Tabulka č. 3 - Rizikové faktory prekanceróz a karcinomu děložního hrdla**

**Tabulka č. 4 – Histopatologická terminologie a klasifikace prekanceróz děložního hrdla**

**Tabulka č. 5 – Bethesda systém 2001 – cytodiagnostika**

**Tabulka č. 6 – Dostupné očkovací látky proti HPV**



## **SEZNAM PŘÍLOH**

**Příloha č. 1 – Cervix uteri**

**Příloha č. 2 – Human papilloma virus**

**Příloha č. 3 – Centra onkologické prevence**

**Příloha č. 4 – Kolposkop**

**Příloha č. 5 – Kartáčky na cytologický odběr**

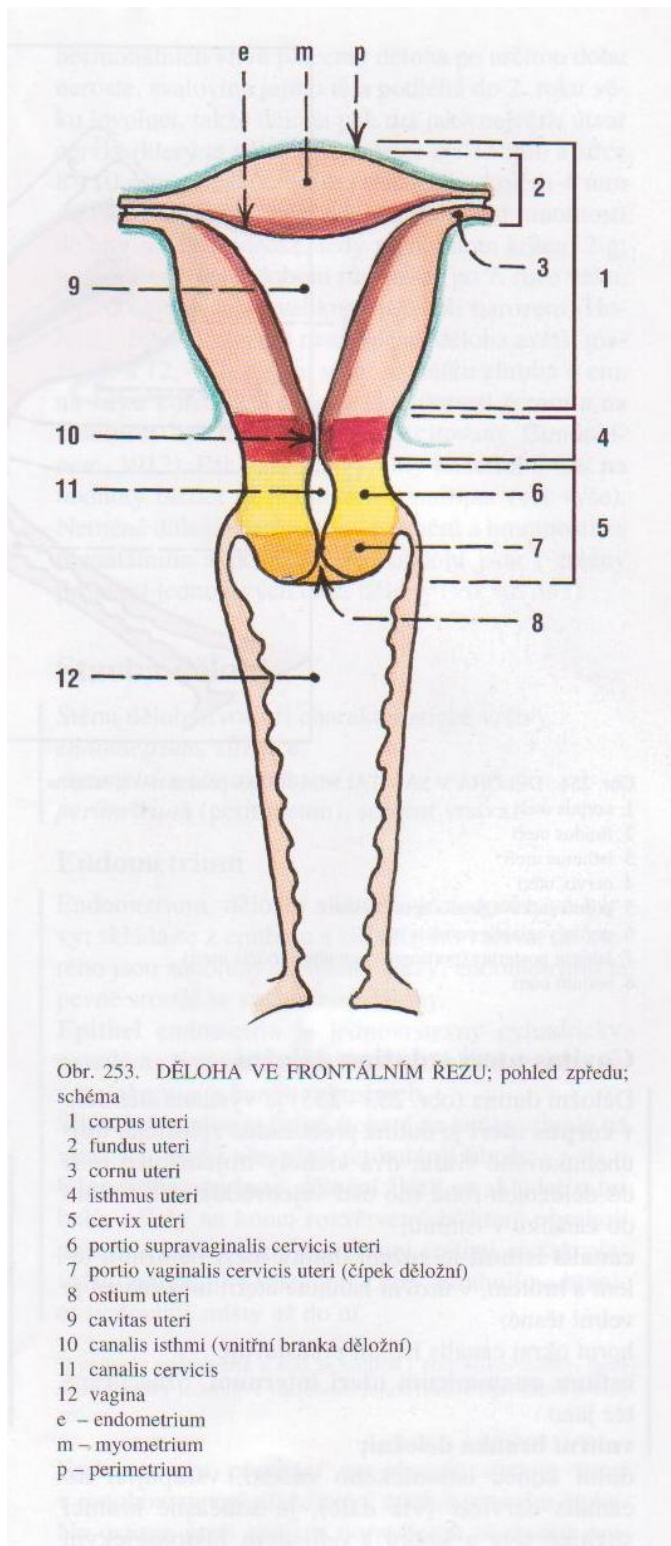
**Příloha č. 6 – ZN hrdla děložního – věková struktura**

**Příloha č. 7 – ZN hrdla děložního – vývoj v čase**

**Příloha č. 8 – ZN hrdla děložního – srovnání incidence v ČR  
s ostatními zeměmi Evropy**

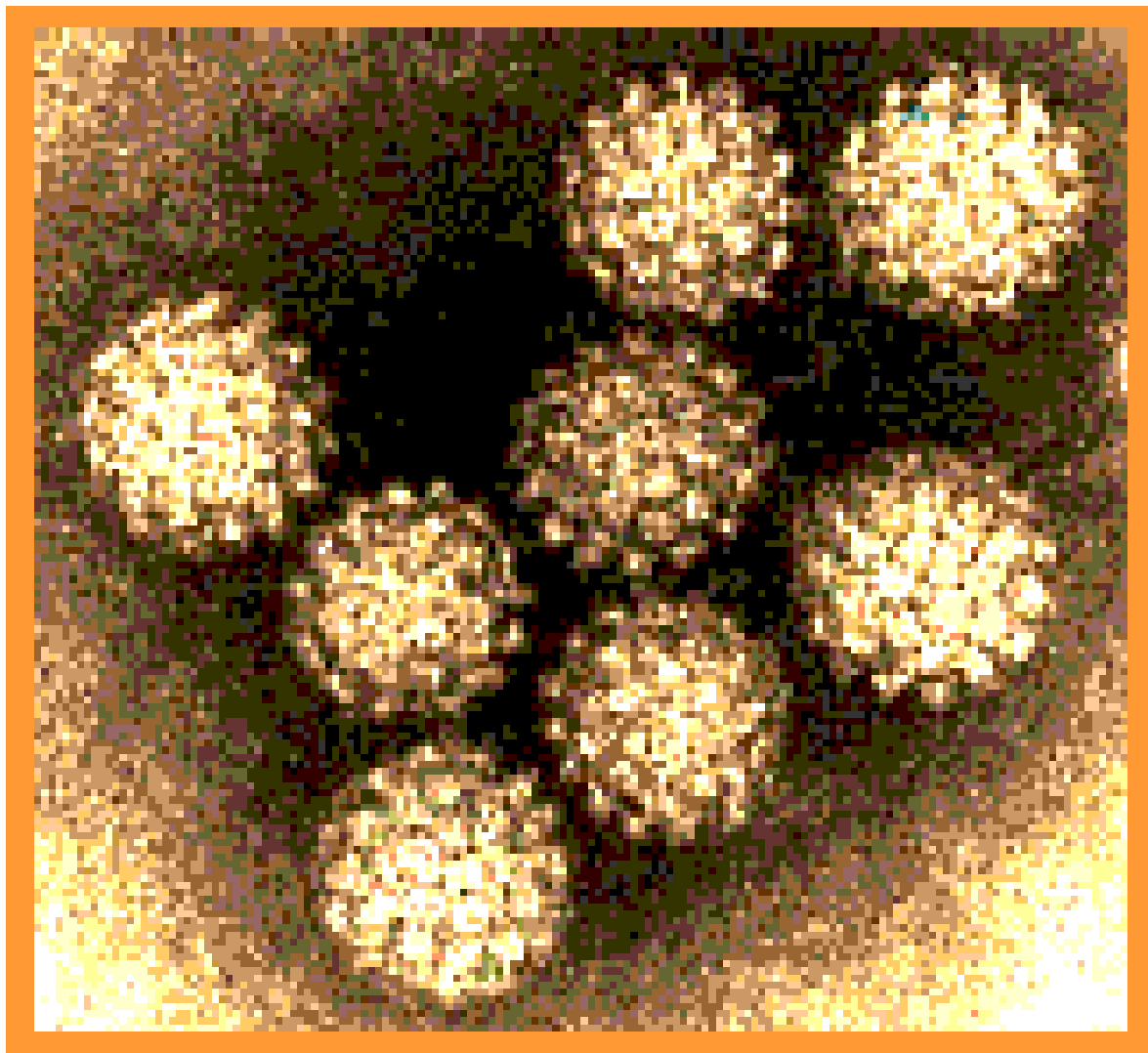
# PŘÍLOHY

## Příloha č. 1 : Cervix uteri



(Zdroj č. 3)

## Příloha č. 2 – Human papillomavirus



(Zdroj č. 19)

## **Příloha č. 3 – Seznam center onkologické prevence**

### **Seznam zdravotnických zařízení doporučených k provádění screeningu karcinomu děložního hrdla v ČR k 1. květnu 2009**

#### **Jihomoravský kraj**

- Brno Fakultní nemocnice, Laboratoř cervikovaginální cytologie, Jihlavská 20, 625 00 Brno
- Brno, Cytologická laboratoř, MUDr.Milan ANTON, CSc., Zemědělská 72, 613 00 Brno
- Brno, Sanatorium HELIOS, s.r.o., MUDr.Pavla Rotterová, Ph.D., Štefánikova 12, 602 00 Brno
- Brno, Laboratoř klinické cytologie, pí. Křížová, Jugoslávská 142, 613 00 Brno
- Břeclav, Cytologická laboratoř, MUDr. Jiří Lenz, CSc., Bří. Mrštíků 38, 690 02 Břeclav
- Znojmo, Nemocnice, Cervikovaginální cytologie, Dr. Janského 11, 669 02 Znojmo

#### **Jihočeský kraj**

- České Budějovice, Cytologická laboratoř, MUDr.V.Prokopec U tří lvů 4, 370 01 České Budějovice
- Jindřichův Hradec, Laboratoř gynekologické cytologie, MUDr. Pavel Pumpr, Poliklinika,U nemocnice 380/III, 377 38 Jindřichův Hradec

## **Karlovarský kraj**

- Karlovy Vary, VARAPALO, Cytologická laboratoř,  
MUDr. Ivana Koprnická, nám. Dr. Horákové

## **Královéhradecký kraj**

- Hradec Králové, Fakultní nemocnice, FÚP, Cytologický screening, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
- Trutnov, Cytologická laboratoř, MUDr. Karel Červíček, Tkalcovská 255, 541 01 Trutnov
- Opočno, MUDr. Otakar Berkovec – screeningové pracoviště, Nádražní 159, 517 73 Opočno

## **Kraj Vysočina**

- Nové Město na Moravě, Nemocnice p.o., Cytologická laboratoř, ul. Žďárská 610, 592 31

## **Liberecký kraj**

- Cvikov, ZS Hvozd, s.r.o, Cytologická laboratoř,  
MUDr.A.Kotouš, Komenského 358, 471 54 Cvikov
- Olomouc, Laboratoř pro gynekologickou cytodiagnostiku, MUDr. Immrychová, Nad Lánem 3
- Přerov J.K.UNIVERZAL a.s., Cytologická laboratoř,  
MUDr. L.Kučerová, Čechova 2, 750 02 Přerov

## **Moravskoslezský kraj**

- Ostrava – Zábřeh, CGB laboratoř,s.r.o., MUDr.Jana Dvořáčková, MIAC., Kořenského 1210, Ostrava
- Ostrava Vítkovice, CYTOGYN spol. s.r.o, Laboratoř cervikovaginální cytologie, MUDr. Čestmír Dvořáček, Kutuzovova 7, 703 00 Ostrava Vítkovice
- Ostrava – Dubina, Pracoviště cervikovaginální cytologie, MUDr.Pavel Formánek, A. Gavlase 262, Ostrava Dubina
- Havířov Město, TOP GYN CENTER s.r.o, Laboratoř gynekologické cytologie, MUDr.Jiří Ondruš, MIAC, Dělnická 22, 736 01 Havířov Město
- Frýdek Místek, Biocytolab s.r.o., Laboratoř pro screening děložního hrdla, MUDr. Vladimír Hořava, Revoluční 531, 738 01 Frýdek Místek
- Opava, Patomorfologická laboratoř,s.r.o., Laboratoř screeningové cervikovaginální cytologie, MUDr.Josef Palas, Provaznická 2, 746 01 Opava
- Slezská Ostrava, NZZ Laboratoř cervikovaginální cytologie, MUDr.Vladimír Benčík, Chittussiho 9, 710 Ostrava – Slezská Ostrava

## **Pardubický kraj**

- Litomyšl, PATOLOGIE Litomyšl s.r.o., MUDr. Zoltán Kerekes, J.E.Purkyně 652, 570 01 Litomyšl
- Pardubice, Pracoviště gynekologické cytologie, MUDr. Kučera, Masarykovo nám. 2667, 53 002 Pardubice

## **Plzeňský kraj**

- Plzeň, Diagnostické centrum s.r.o. Screening karcinomu děložního hrdla, MUDr. Stanislava Leitnerová, Baarova 36, 301 00 Plzeň
- sPlzeň, Bioptická laboratoř s.r.o., Screening karcinomu děložního hrdla, MUDr. Miloslava Zúchová, Mikulášské náměstí 4, 323 00, Plzeň
- Dobřany, Cytologická laboratoř, MUDr. Milena Svobodová, Žižkova 528, 334 41 Dobřany

## **Hlavní město Praha**

- Praha 2, Centrum gynekologické onkologické prevence, s.r.o., MUDr. A. Beková, MIAC., Cytologická laboratoř, Kateřinská 7, 120 00 Praha 2
- Praha 2, Všeobecná fakultní nemocnice, Ústav patologie – cervikovaginální cytologie, doc. MUDr. Jaroslava Dušková, F.I.A.C, U nemocnice 2, 128 08 Praha 2
- Praha 4, Centrum onkologické prevence, Laboratoř klinické cytologie, MUDr. Mgr. Jaroslav Šašinka, MIAC, Hrusická 2538, 141 00 Praha 4
- Praha 5, Biolab Praha s.r.o., Patologická anatomie – screening, MUDr. Markéta Trnková, Plzeňská 166, Praha 5
- Praha 10 Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Laboratoř provádějící screening karcinomu děložního hrdla, MUDr. Dana Janotová, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

- Praha 12, Laboratoř klinické cytologie,  
MUDr.Bohuslav Pazderník M.I.A.C. Rozvodova 366/3,  
143 00, Praha 12 Modřany

### **Středočeský kraj**

- Oblastní nemocnice Mladá Boleslav a.s., Cytologická laboratoř – screening, Tř. V.Klementa 147, 293 50 Mladá Boleslav
- Kladno, Privátní cytocentrum, Screening hrdla děložního, MUDr. Pavel Tretiník, MIAC, K nemocnici 2305, 272 00 Kladno
- Čáslav, Histocyt s.r.o se sídlem v Kutné Hoře – Cytologická laboratoř, MUDr. Ivan Princ, Jeníkovská 348, 286 01 Čáslav
- Příbram, Gynekologická ordinace s cytologickou laboratoří – cytologická laboratoř, MUDr.Eva Svobodová, Školní 129, 261 01, Příbram

### **Ústecký kraj**

- Krajská zdravotní a.s., Masarykova nemocnice Ústí nad Labem o.z., Pracoviště screeningu karcinomu děložního hrdla, Sociální péče 3316/12A, 401 13 Ústí nad Labem
- Louny, Cytologická laboratoř Louny - screening, MUDr. Milan Cihlář, Palackého 2496, Louny
- Most, Soukromá cytologická laboratoř, MUDr. Petr Choděra, Jasmínová 293/35, 434 01
- Chomutov, Bioptická a cytologická Laboratoř s.r.o,



Screening karcinomu děložního hrdla, MUDr. Miroslav Šulc, Vodní 1590, Chomutov 430 01

- Litoměřice, LaboCyt, MUDr. Dušek, cytologická laboratoř, České armády 17, 412 01 Litoměřice

### **Zlínský kraj**

- Vsetín, GYNEKO spol. s.r.o., Laboratoř cervikovaginální cytologie, MUDr. Ingrid Švarcová, Smetanova 954, 755 01, Vsetín
- Uherský Brod, Bioptická a cytologická laboratoř, Pracoviště screeningu karcinomu děložního hrdla, MUDr. Josef Velecký, Třída Partyzánů 2174, 688 01 Uherský Brod
- Kroměříž, Histologická a cytologická laboratoř – MUDr. Jeroným Kudláček, Pracoviště pro screening karcinomu děložního hrdla, Štěchovice 1352, 767 01, Kroměříž

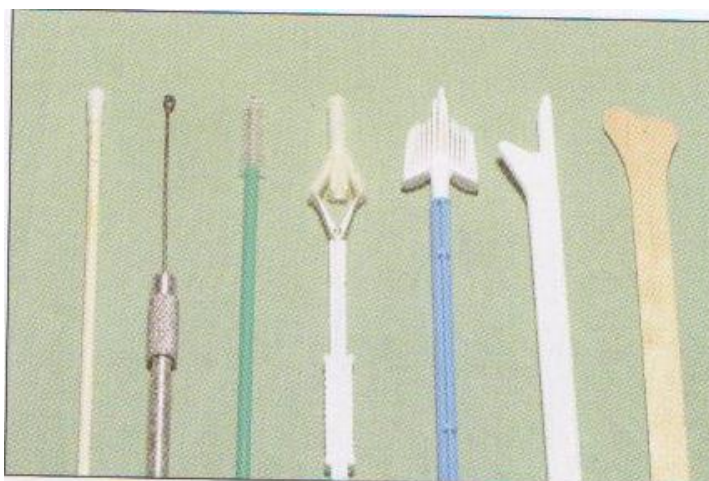
(Zdroj č. 19)

#### **Příloha č. 4 – Kolposkop**



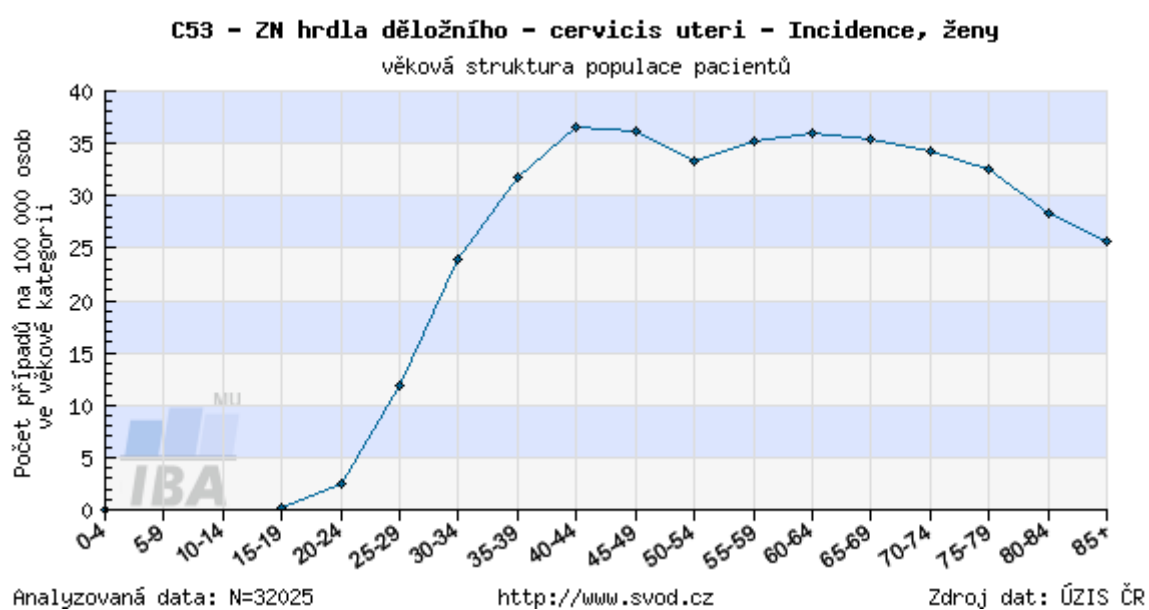
(Zdroj č. 2)

#### **Příloha č. 5 – Nástroje na odběr cytologického materiálu**



(Zdroj č. 2)

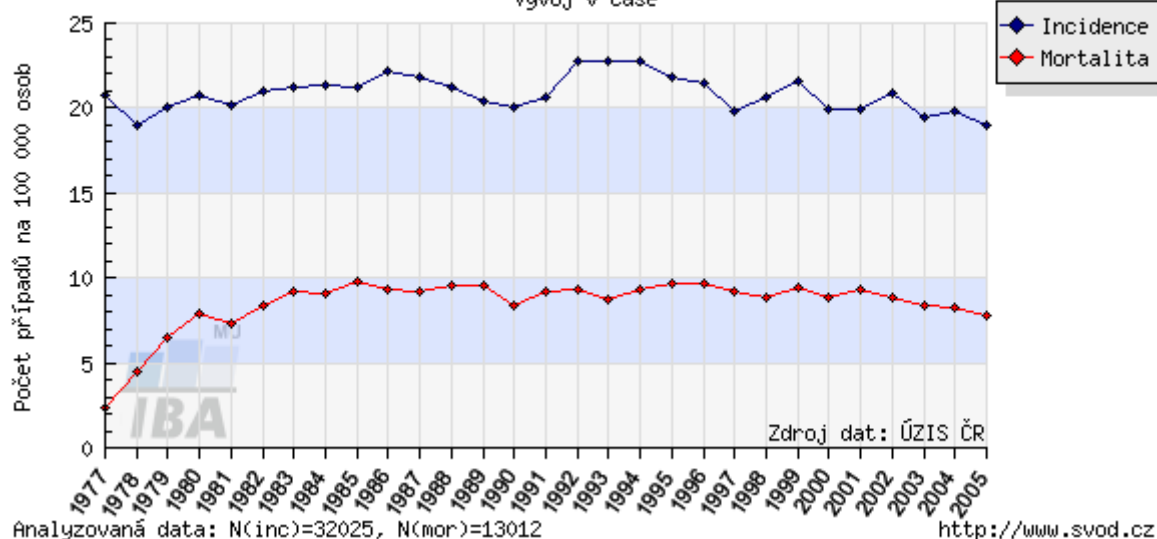
### Příloha č. 6 – ZN hrdla děložního – věková struktura



### Příloha č. 7 – ZN hrdla děložního – vývoj v čase

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

Vývoj v čase



## Příloha č. 8 – ZN hrdla děložního – srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi Evropy

### C53 - Hrdlo děložní - cervicis uteri, ženy

srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi Evropy, přepočten na 100 000 osob

