



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav epidemiologie
Katedra preventivního lékařství 3. LF UK v Praze

Lucie Zavadilová

**Epidemiologie karcinomu hrdla děložního u nás a
ve světě**
*Epidemiology of cervical cancer in the Czech Republic
and all over the world*

Diplomová práce

Praha, květen 2009

Autor práce: Lucie Zavadilová

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **MUDr. Jana Dáňová, PhD.**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav epidemiologie**

Katedra preventivního lékařství 3. LF UK v Praze

Datum a rok obhajoby: 9.6.2009

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 9. května 2009

Lucie Zavadilová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala své školitelce z Ústavu epidemiologie Katedry preventivního lékařství 3. LF UK v Praze MUDr. Janě Dáňové, PhD. za podporu, trpělivost, vstřícnost a cenné rady při zpracovávání této diplomové práce.

Obsah

OBSAH	4
ÚVOD	5
1. HISTORIE	6
1.1 HLAVNÍM PODEZŘELÝM SE STAL VIRUS HERPES SIMPLEX TYPU 2 (HSV-2).....	7
1.2 VYVRÁCENÍ HYPOTÉZY O ETIOLOGICKÉ ROLI HSV-2 V PATOGENEZE KHD	8
1.3 IDENTIFIKACE LIDSKÝCH PAPILLOMAVIRŮ JAKO VYVOLAVATELŮ KHD.....	9
2. HPV – LIDSKÉ PAPILLOMAVIRY	12
2.1 CHARAKTERISTIKA VIRU	13
2.2 VZNIK A VÝVOJ INFEKCE.....	16
2.3 IMUNOLOGIE PAPILLOMAVIRŮ	17
3. KLINICKÝ OBRAZ PAPILLOMAVIROVÝCH INFEKČÍ	20
3.1 VULVÁRNÍ LÉZE SOUVISEJÍCÍ S HPV INFEKČÍ.....	20
3.1.1. <i>Klasický (bowenoidní) typ VIN</i>	21
3.1.2. <i>Simplexní (diferencovaný) typ VIN</i>	21
3.2 VAGINÁLNÍ LÉZE SOUVISEJÍCÍ S HPV INFEKČÍ	22
3.3 CERVIKÁLNÍ LÉZE SOUVISEJÍCÍ S HPV INFEKČÍ	22
3.3.1. <i>Prekancerózy</i>	22
3.3.2. <i>Zhoubné nádory děložního hrdla</i>	24
4. DIAGNOSTIKA PAPILLOMAVIROVÝCH INFEKČÍ	25
4.1 NEPŘÍMÉ METODY	26
4.1.1. <i>Kolposkopie</i>	26
4.1.2. <i>Onkologická cytologie</i>	28
4.1.3. <i>Histologie</i>	31
4.1.4. <i>Sérologie</i>	31
4.2 PŘÍMÉ METODY.....	32
4.2.1. <i>Elektronová mikroskopie</i>	32
4.2.2. <i>Imunohistochemie</i>	32
4.2.3. <i>Molekulárně biologické metody</i>	32
5. TERAPIE PREKANCERÓZ A ZHOUBNÝCH NÁDORŮ CERVIXU	33
5.1 LÉČBA PREKANCERÓZ	33
5.2 LÉČBA ZHOUBNÝCH NÁDORŮ	35
6. VAKCINACE PROTI HPV	36
MATERIÁL	40
METODIKA	41
VÝSLEDKY	42
DISKUZE	57
ZÁVĚR	58
SOUHRN	59
SUMMARY	60
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	61
SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK A GRAFŮ	63

Úvod

Téma své diplomové práce Epidemiologie karcinomu hrdla děložního u nás a ve světě jsem si vybrala na základě svého přesvědčení, že rozpoznání lidských papillomavirů jako původců karcinomu hrdla děložního a vyvinutí velmi účinných vakcín k jeho prevenci patří k největším úspěchům lékařského výzkumu všech dob.

1. Historie

První pozorování, že karcinom hrdla děložního (KHD) by mohl být infekčního původu, spadá hluboko do 19. století. Tehdy si italský lékař Rigoni-Stern všiml, že KHD je častý u prostitutek, ale nevyskytuje se u jeptišek, které dodržují přísné normy klášterního života. Jeho pozorování bylo prvním náznakem souvislosti mezi nemocí a stylem sexuálního života. Zmíněná práce upadla v zapomnění a začala být opakovaně citována až v 50. a 60. letech minulého století, kdy se znova rozhořel zájem o KHD. Přispělo k němu zklamání, které prožívali gynekologové a onkologové, po vlně optimismu, která se zvedla po zavedení cytologické diagnostiky neoplastických změn na děložním čípku. Po nějakou dobu totiž panovalo přesvědčení, že KHD bude možné širokým využitím cytologie vymýtit. Vystřízlivění, které pramenilo z neúspěchu vytvořit dostatečně silnou cytologickou diagnostickou základnu a zahrnout do programů převážnou část ženské populace, přivedlo k pátrání po etiologii KHD řadu vynikajících epidemiologů. Silnou motivací bylo obecné přesvědčení, že poznání příčinných faktorů usnadní prevenci nemoci. Jejich studie brzy potvrdily a rozšířily již téměř zapomenuté, sto let staré pozorování italského lékaře. V průběhu dvou desetiletí byla při zkoumání souborů nemocných žen v různých zemích světa postupně objevena řada faktorů, které zvyšují riziko vzniku onemocnění. Jejich síla kolísala od studie ke studii, ale v jednom se výsledky bádání shodovaly. Šlo o závislost mezi výskytem nemoci a atributy sexuálního života. Mezi rizikovými faktory se nejčastěji objevily časný věk při prvním pohlavním styku, prvním manželství a prvním porodu, vysoký počet sexuálních partnerů, rozvodovost a prodělání různých pohlavně přenosných nemocí. Na druhé straně ve společnostech, která se vyznačovala stabilními monogamními vztahy a jen ojedinělými kontakty s příslušníky jiných komunit, byl výskyt nemoci nízký. Zřejmý byl i vliv mužů na vznik onemocnění. V souvislosti s tím se začalo hovořit o tzv. mužském faktoru patogeneze KHD. Druhé manželky mužů, jejichž první životní partnerky onemocněly KHD, měly oproti jiným ženám několikanásobně vyšší riziko, že se nemoc objeví také u nich. V jiných studiích se prokázala závislost mezi promiskuitou mužů a výskytem nemoci u jejich partnerek. Všechny tyto nálezy vedly k několika, téměř jednomyslným závěrům: KHD je onemocnění infekčního

původu; příslušné infekční agens se přenáší pohlavním stykem; k onkogennímu účinku původce je nejvíce vnímavý epitel dospívajících dívek. Ojediněle vyslovovaná podezření, že kancerogenní účinek by mohla mít DNA spermií či smegma, zůstala na okraji zájmu a později se zcela vytratila. Následující výzkum odhalil další rizikové faktory, mezi nimiž dominovalo kouření cigaret a perorální antikoncepce. Jejich zjištění nebylo bráno jako argument proti předpokládanému infekčnímu původu KHD. Soudilo se, že jde o jevy, které mají souvislost se sexuálním chováním, nebo jsou zdrojem ko-kancerogenů či promotorů, které přispívají rozvoji nádorového procesu spuštěného infekčním agens. Již tehdy se obecně přijímalo, že při vzniku zhoubného bujení se uplatňuje více příčinných faktorů.

1.1 Hlavním podezřelým se stal virus herpes simplex typu 2 (HSV-2)

Sexuálně přenosných infekcí je mnoho a prověřovány byly postupně téměř všechny z nich. Výsledky studií, pokud byly publikovány, nepřinášely nic objevného. Teprve na konci šedesátých let se začalo blýskat na lepší časy. Dvě skupiny v USA, jedna v Houstonu, druhá v Atlantě, přišly téměř současně s překvapujícím závěrem. Zjistily, že ženy s KHD mají daleko častěji protilátky proti HSV-2, než ženy kontrolní. To rázem učinilo z HSV-2 kandidáta na původce nemoci.

Na výzkum viru a jeho vztahu k nemoci byly uvolněny velké finanční prostředky a problémem se začal zabývat vzrůstající počet výzkumných pracovišť. Poznatky, které svědčily pro etiologický vztah, se rychle hromadily. Nejvíce důkazů poskytovaly séroepidemiologické studie. Byly prováděny v několika desítkách zemí (mezi nimi i u nás) a bez ohledu na to, jak byly koncipovány, jaká populace byla studována a jaká sérologická technika byla využita, vesměs ukazovaly, že pacientky s KHD mají protilátky proti HSV-2 významně častěji než ženy zdravé. Dále byla provedena celá řada pokusů na zvířatech, dospělo se k mnoha závěrům imunologickým a molekulárně biologickým zkoumáním lidských nádorů, ale nálezy stále nebyly jednoznačné. S nekonvenční hypotézou, která byla vyslovena na základě analýzy dostupných

dat, přišli téměř současně a nezávisle na sobě D. Gallowayová s J. McDougalem a H. zur Hausen. Došli k závěru, že HSV-2 je zřejmě potřebný pro transformaci buňky, ale není nezbytný pro udržení stavu transformace, tedy nikoli „hit-and-stay“ typické pro nádorové viry, ale „hit-and-run“ charakterizující působení chemických a fyzikálních kancerogenů. Zur Hausen a jeho spolupracovníci tuto hypotézu brzy podložili průkazem mutagenní aktivity produktu jednoho genu HSV-2, čímž racionálně vysvětlili některé nedostatky v té době probíhajících pokusů a zkoumání.

1.2 Vyvrácení hypotézy o etiologické roli HSV-2 v patogeneze KHD

Přijetí HSV-2 jako vyvolavatele KHD se stalo v polovině 70. let minulého století téměř všeobecným. V té době se už začalo uvažovat i o vývoji preventivních vakcín proti infekcím HSV-2 s vírou, že imunizace takovými preparáty zabrání vzniku KHD. Kritická analýza poznatků týkajících se vztahu HSV-2 a KHD však připouštěla přinejmenším tři výklady: a) HSV-2 je oním dlouho hledaným původcem KHD; b) prekancerózní změny či KHD zvyšují vnímavost k infekci, což by znamenalo, že nemoc předchází infekci HSV-2, a infekce tedy nemůže být její příčinou (séroepidemiologické studie provedené do té doby byly vesměs retrospektivní – „case-control studies“ – a nemohly tudíž určit sled událostí, jež se odehrály v minulosti); c) infekce HSV-2 a KHD jsou dva na sobě nezávislé důsledky sexuální promiskuity. Postupně se stalo zřejmým, že rozhodnutí mezi těmito třemi rozdílnými interpretacemi může umožnit jen prospektivní studie, v jejímž průběhu budou sledovány velké skupiny zdravých žen bez protilátek a s protilátkami proti HSV-2.

Vladimír Vonka s Jiřím Kaňkou a jeho spolupracovníky provedli v letech 1975-1983 studii na více než 10 000 zdravých pražských ženách, které sledovali po dobu šesti let. Při vstupní prohlídce od každé z nich odebrali vzorek séra a stěry z děložního čípku pro cytologické vyšetření. Všechny ženy byly vyšetřeny kolposkopicky. Současně od každé z nich získali anamnestická data a (rozhovorem s psychologem) údaje týkající se stylu života, zejména života sexuálního. Ženy byly sledovány v dvouletých intervalech, v případě sebemenšího

podezření na počínající neoplastické změny již po třech až šesti měsících. Studie byla zorganizována a provedena s cílem poskytnout poslední chybějící důkaz, který s konečnou platností usvědčí HSV-2 jako původce KHD. Po ukončení terénních prací Vonka a jeho spolupracovníci vyšetřili séra žen, které onemocněly v průběhu studie. Kontrolní soubor tvořily ženy, které zůstaly zdravé po celé období sledování a které se shodovaly s pacientkami přítomností či nepřítomností rizikových faktorů (nejvýznamnější z nich byly časné zahájení sexuálního života, vysoký počet sexuálních partnerů a kouření) a nejdůležitějšího ochranného faktoru (v minulosti provedená či neprovedená elektrodiatermokoagulace ektopického epithelu a transformační zóny). Výsledky sérologických testů byly překvapující, snad až šokující. Ženy, u kterých se během sledování objevily neoplastické změny na děložním čípku, měly protilátky proti HSV-2 stejně často jako ty, které zůstaly zdravé. Získané výsledky jednoznačně vyloučily možnost, že HSV-2 je původcem KHD. Tento závěr potvrdily v následujících letech prospektivní studie provedené v USA a ve Finsku.

1.3 Identifikace lidských papillomavirů jako vyvolavatelů KHD

V době, kdy Vonka a jeho spolupracovníci dokončili svoji prospektivní studii, se objevily první závažné důkazy o možné účasti lidských papillomavirů (HPV) v patogeneze KHD. H. zur Hausen a jeho tým v Heidelbergu zjistili v biopsiích z KHD přítomnost DNA dvou nových typů HPV, které označili jako typy 16 a 18. Zur Hausen podezíral HPV z účasti při vzniku nemoci nejméně deset let. Podnětem mu bylo občasné, spíše vzácné, pozorování maligního zvrhnutí bradavic vyvolaných HPV. Při své pražské přednášce uváděl i epidemiologická pozorování. Zmínil se o tom, že v oblastech Afriky, ve kterých je vysoký výskyt genitálních bradavic, je i vysoký výskyt KHD. Ať tak či onak, důvodů podezírat HPV z účasti na vzniku KHD bylo daleko méně než v případě HSV-2 a sám zur Hausen připouštěl účast HPV jako faktoru spolupůsobícího s HSV-2 při maligní transformaci buněk děložního čípku. Málokdo mu věřil, ale zur Hausen svou hypotézu s úžasnou vytrvalostí důkladně prověřoval. Jeho práce byla o to těžší, že HPV nerostou na běžných typech tkáňových kultur ani na

kuřecích embryích. Jedinou metodologií vhodnou pro jejich studium se ukázala být molekulární biologie. Zur Hausen a jeho spolupracovníci ji dovedli mistrně využít a v roce 1983 byla jejich práce korunována úspěchem. Postupně se ukázalo, že typy 16 a 18 nebyly jedinými HPV nacházenými v KHD. Byly nalezeny i jiné typy, nicméně viry typů 16 a 18 jsou nejčastější. Jeden či druhý je přítomen v 70% všech KHD. Podle současných zkušeností s vyšetřením tisíců nádorů v různých zemích světa všechny nebo téměř všechny KHD obsahují DNA některého z typů HPV. Protilátky proti antigenům HPV se vyskytují podstatně častěji u pacientek než u zdravých kontrol, jejich hladiny klesají při úspěšné léčbě, naopak stoupají při progresi choroby. Kromě toho cytologické stěry získané při vstupu do studie od zdravých žen a skladované po více než 20 let obsahovaly HPV DNA častěji, pokud pocházely od těch žen, které později onemocněly, než od těch, které zůstaly zdravé po celou dobu sledování. Tyto výsledky přesvědčivě potvrdily, že infekce HPV předchází vzniku nemoci. Poznatky získané z molekulárně biologických, epidemiologických, imunologických a experimentálních studií jsou plně kompatibilní s etiologickou hypotézou.

Slavný francouzský fyziolog 19. století, který se kromě jiného intenzivně zabýval problémem kauzality v medicíně, ve svém proslulém díle Úvod do experimentální medicíny napsal: „Jediným důkazem, že jeden jev je příčinou druhého, je, že odstraněním prvního zastavíme druhý.“ Aplikace tohoto pravidla znamená, že úspěšná intervence proti předpokládané příčině nemoci zabrání jejímu vzniku. Takovou intervencí je v případě infekčních chorob podání vakcíny. V uplynulých několika letech byly vyvinuty účinné očkovací látky proti infekci typy 16 a 18 HPV. Jejich prověrka ukázala, že vakcína zabraňuje, a to téměř ve 100%, vzniku cervikálních lézí vyvolávaných těmito typy HPV. Z epidemiologického hlediska lze považovat tento poznatek za konečný důkaz etiologického spojení mezi HPV a KHD. Význam objasnění vzniku karcinomu hrdla děložního byl uznán koncem roku 2008, kdy byla profesoru Haraldovi zur Hausenovi udělena Nobelova cena za medicínu.

HPV je *conditio sine qua non* vzniku KHD, avšak sama infekce k vyvolání zhoubného bujení nestačí. Podobně jako v případě jiných nádorových virů jde o infekční činitele enormně rozšířené ve všech populacích a k vývoji maligního

procesu dochází jen u malého zlomku infikovaných. Je tedy zřejmé, že k infekci HPV, která působí jako iniciátor, se musí přidat další příčinné faktory. Jejich spektrum je široké. Nejdůležitější se zdají být kancerogeny obsažené v cigaretovém kouři. V poslední době se zdůrazňuje také význam zánětu pro vznik zhoubných nádorů. Všechny infekce, které vyvolávají zánětlivé změny v oblasti děložního čípku, mohou přispívat k nežádoucímu výsledku infekce HPV. Mezi tato agens patří herpetické viry, ale také chlamydie a další. Nepochybně velmi důležitou roli v průběhu infekce hraje také stav imunitního systému. Potlačení infekce a časté spontánní vyhojení počínajících prekancerózních změn je projevem jeho správného fungování. Naopak, snížení jeho aktivity při vrozených imunodeficiencích a při imunosupresi, vyvolané ať již terapeuticky po transplantacích či doprovázející některé získané choroby jako je AIDS, napomáhá vývoji neoplastických změn na děložním čípku.

Tab. 1

Přímé důkazy kauzálního spojení mezi lidskými papillomaviry a karcinomem hrdla děložního [3]

Důkazy přímé

A. Molekulárně biologické

- nádorové buňky obsahují virově specifické makromolekuly

B. Epidemiologické

- pacientky s KHD jsou infikovány vysoce rizikovými HPV daleko častěji než zdravé ženy

- distribuce HPV a výskyt KHD mají stejné epidemiologické charakteristiky

- infekce HPV předchází vzniku nemoci

- preventivní vakcinace zabraňuje vzniku prekanceróz vyvolaných HPV

C. Imunologické

- pacientky s KHD mají daleko častěji protilátky proti virovým onkoproteinům než zdravé, infikované ženy

- hladiny protilátek proti virovým onkoproteinům kolísají v závislosti na průběhu nemoci

Tab. 2 [3]

Nepřímé důkazy kauzálního spojení mezi lidskými papillomaviry a karcinomem hrdla děložního

Důkazy nepřímé

- geny pro nestrukturální virové proteiny E6 a E7 HPV jsou schopny imortalizovat buňky kultivované in vitro
- virové proteiny E6 a E7 mají vlastnosti, které vysvětlují jejich schopnosti imortalizovat buňky
- inaktivace genů E6 a E7 v nádorových buňkách způsobuje ztrátu maligního fenotypu
- zvířecí papillomaviry vyvolávají nádory u zvířat

2. HPV – Lidské papillomaviry

Papillomaviry dříve patřily společně s Polyomaviry do čeledi Papovaviridae, avšak v současné době byly na základě zásadní odlišnosti genomů obou rodů přeřazeny do samostatné čeledi Papillomaviridae. Jedná se o malé neobalené dsDNA viry, jejichž replikace probíhá v jádře hostitelské buňky. Pro papillomaviry je charakteristická jak druhová, tak tkáňová specifita. Byly detekovány u širokého spektra obratlovců, kromě lidských papillomavirů jsou známy např. králičí, hovězí, kočičí nebo papouščí, ale dosud nebyl zaznamenán jejich mezidruhový přenos. Tyto viry infikují epitheliální tkáň, a podle typu infikovaného epithelu pak rozlišujeme typy kožní, slizniční a dále některé typy nacházené současně jak v lézích kůže, tak i sliznic. Papillomaviry dělíme podle schopnosti vyvolat neoplastickou transformaci na vysoce rizikové typy (high risk, HR) a typy nízké rizikové (low risk, LR). Nejčastější LR HPV typy jsou HPV 6 a 11. Mezi další LR typy, na jejichž klasifikaci panuje jednotný názor, se řadí HPV 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 a CP6108. Nejčastěji se vyskytujícím HR HPV typem je HPV 16. Společně s HPV 18 byl v roce 1995 zařazen mezi lidské kancerogeny a v roce 2003 byl list kancerogenních (HR HPV) slizničních typů

rozšířen na dvanáct (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59). Nově skupina expertů navrhuje zařazení dalších šesti HR HPV do této skupiny (HPV 26, 53, 66, 68, 73, 82). V současné době je již popsáno přes sto lidských papillomavirů na základě analýzy celého genomu nebo analýzy PCR produktů generovaných na specifických částech genomu.

2.1 Charakteristika viru

HPV jsou relativně malé viry s neobalenou ikosahedrální kapsidou o průměru 52-55 nm, která je tvořena 72 pentamerickými, penta- nebo hexavalentními kapsomery v ikosahedrálním uspořádání. Každá kapsomera je tvořena dvěma kapsidovými proteiny – majoritním L1 o velikosti 55 kDa a minoritním L2 o velikosti 70 kDa. Genom papillomavirů tvoří cirkulární dvouřetězcová DNA o velikosti přibližně 8000 párů bazí, která s buněčnými histonovými proteiny vytváří tzv. nukleosomy, strukturně blízké jadernému chromatinu. Genom všech papillomavirů má v zásadě podobnou stavbu. Obsahuje otevřené čtecí rámce (open reading frames, ORF) pro tzv. časný geny (early, E) a pozdní geny (late, L). Časný geny kódují regulační proteiny, které se uplatňují v časných fázích infekce při transkripci a translaci virového genomu (např. E1, E2) a onkogenní transformaci buňky (např. E6, E7). Pozdní geny kódují majoritní a minoritní kapsidový protein (L1, L2). Dále genom obsahuje nekódující oblast (upstream regulatory region – URR, long control region – LCR), ve které se nacházejí regulační sekvence.

Časná oblast zahrnuje osm ORF pro geny E1-E8. Geny E1, E2, E4, E6 a E7 jsou obsaženy u všech známých typů papillomavirů, geny E3, E5 a E8 pouze u některých.

Protein **E1** se uplatňuje na počátku replikace, kdy se váže v LCR oblasti na ori locus (origin, počátek replikace virového genomu). Interaguje také s proteinem p180, který je katalytickou podjednotkou DNA-polymerázy α . Relativně slabou vazbu E1 proteinu na ori zesiluje interakce s dalším časným proteinem E2.

DNA – vazebný fosfoprotein **E2** se uplatňuje významným způsobem při regulaci virové replikace a transkripce. Jeho struktura obsahuje dvě intertypově

konzervativní regulační domény, DNA vazebnou C-koncovou a transaktivační N-koncovou. E2 aktivuje transkripci virového genomu vazbou svého dimeru na specifickou sekvenci v LCR oblasti, ale může fungovat i jako represor transkripce genů E6/E7 díky kompetici s TATA vazebným proteinem.

Gen **E4** je ve své podstatě pozdní protein, protože k jeho expresi dochází až ve zralých korneocytech, jeho sekvence je maximálně divergentní napříč spektrem typů, pro terciární strukturu je charakteristická tvorba vysokomolekulárních struktur zpevněných disulfidickými můstky. Bicistronní transkript E1[^]E4 se uplatňuje při narušení mikrofilamentární struktury a napomáhá uvolnění infekčních virionů z buňky.

Funkce HPV **E5** proteinu lokalizovaného na buněčné membráně není dosud zcela objasněna, jeho funkce je velmi dobře prostudována u hovězího papillomaviru (BPV), kde je – na rozdíl od lidských papillomavirů – majoritním onkoproteinem. Předpokládá se, že narušuje strukturu konexinu, a poškozuje tak normální mezibuněčnou komunikaci.

Gen **E6** kóduje jeden ze dvou hlavních onkoproteinů lidských papillomavirů, vykazuje relativně značnou sekvenční variabilitu, ale konzervativní terciární strukturu díky pravidelně se opakujícím strukturním motivům. Jeho onkogenní účinek spočívá v E6-AP zprostředkované vazbě na protein p53. Jedná se o nádorový supresor, který reguluje buněčný cyklus v kontrolních bodech fází G1 a G2. Zároveň kontroluje přechod buňky do apoptózy jako reakci na signály abnormální proliferace, genotoxických a cytotoxických stresů, včetně poškození DNA. Vazba proteinu E6 na p53 označí tento protein pro degradaci via ubiquitin, a způsobí tak ztrátu kontroly buněčné proliferace a destabilizaci genomu. V poslední době bylo zjištěno, že ještě podstatnější je jeho úloha při immortalizaci buňky prostřednictvím aktivace telomeráz.

Gen **E7** kóduje druhý důležitý onkoprotein. Jeho sekvence obsahuje také repetitivní strukturní motiv, který naznačuje konzervativní terciární strukturu. Protein E7 interaguje s dalším důležitým regulátorem buněčné proliferace, defosforylovanou formou proteinu retinoblastoma (pRb) a příbuznými proteiny p107 a p130. Jeho regulační působení v buňce spočívá v tom, že v defosforylovaném stavu váže buněčný transkripční faktor E2F, který je

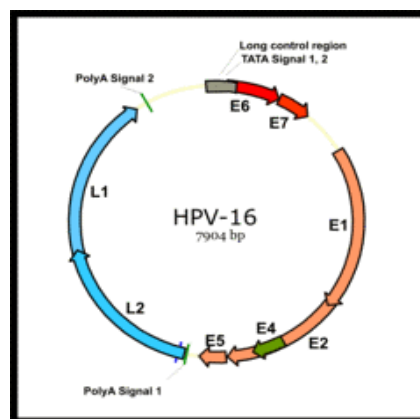
nezbytný pro přechod buňky do S fáze. Pokud je pRb inhibován vazbou s E7 papillomavírovým proteinem, buňka překročí tzv. restriční bod na hranici S fáze a ztrácí schopnost kontroly proliferace. Byla zjištěna také schopnost vazby komplexu E2F/cyklin A, ovšem pouze u proteinu E7 HR HPV typů. Tato skutečnost naznačuje korelaci s transformačním potenciálem viru. Kromě toho se předpokládá, že se pE7 podílí na indukcii DNA syntézy a transaktivaci některých buněčných i virových promotorů. Je schopen represí c-myc promotoru zrušit stop buněčného cyklu v G1 fázi. Pro maligní transformaci buňky může být také důležitá jeho schopnost interagovat s jun-proteiny (c-jun, jun-B). Na rozdíl od E6 neovlivňuje imortalizaci buňky.

Pozdní geny L1 a L2 jsou součástí genomu všech papillomavirů a kódují dva kapsidové proteiny – majoritní L1 o velikosti 55 kDa a minoritní L2 o velikosti 70 kDa. Gen L1 je zodpovědný za vazbu na buňku a tvorbu struktury virionu. Jeho C-koncová doména má funkci interpentamerního linkeru. L2 protein je zodpovědný za vazbu virové DNA při syntéze virionu.

L1 protein je vysoce sekvenčně konzervativní, proto se používá (ještě např. s genem E6, E7 popř. E2) pro porovnání jednotlivých typů a variant papillomavirů. Má dispozici vytvářet pseudopartikule tzn. prázdné partikule, které jsou strukturně podobné partikulám složeným z obou kapsidových proteinů.

Mezi časnou a pozdní oblastí genomu papillomavirů se nachází oblast obsahující důležité regulační sekvence, které se navzájem liší délkou a v jednotlivých úsecích i sekvenčně.

Obr. 1 Organizace genomu papillomavirů [25]



2.2 *Vznik a vývoj infekce*

Infekční virové partikule infikují výlučně mitoticky aktivní buňky bazální vrstvy epitelu, i když se váží i na jiné buňky. Předpokládá se, že se virus k těmto buňkám dostane skrz mikroskopická poranění nebo přímým kontaktem, k jakému dochází nejčastěji v místě, kde se stýkají dva druhy epitelu – dlaždicový a cylindrický (tzv. transformační zóna), které se vyskytuje na děložním hrdle, ale i v jiných anatomických lokalitách. Typickým způsobem translokace virionu do buňky je penetrace buněčnou membránou. V případě kožní infekce k přenosu dochází přímo osobním kontaktem, autoinokulací, nebo zprostředkovaně přenosem přes infikované povrchy. V případě infekce anogenitálního traktu se předpokládá přenos přímým kontaktem při sexuálním styku, nebo z matky na dítě během porodu. Dále se infekce vyvíjí různě v obou případech – jak v případě infekce povrchového epitelu vytvářejícího zralé keratinocyty, tak v případě epitelu slizničního, kde ke keratinizaci buněk nedochází.

V infikovaném epitelu, ve kterém dochází ke konečnému vyžívání buněk do stádia keratinocytů, zůstává virový genom v episomální formě a postupně dochází k transkripci všech časných i pozdních genů a tvorbě a maturaci nových infekčních virových partikulí v diferencovaných keratinocytech. Ve stratum basale a stratum spinosum se z virového genomu exprimují časné geny (E6 a E7), které podporují růstovou aktivitu buněk, jež dále vyžívají. 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 i virového proteinu E1 a E2. Až ve stratum granulosum dochází k transkripci virového genomu. Tento děj probíhá již na úkor hostitelské buňky. Exprimují se proteiny pozdní fáze L1 a L2. V buňkách, které přecházejí do stádia terminální diferenciace, se vytvářejí maturované virové partikule, které jsou schopné se po destrukci jádra z odumřelých keratinocytů uvolnit a infikovat další buňky. Přítomnost HPV v diferencující se buňce negativně ovlivňuje aktivitu transglutamináz, které katalyzují vytváření izopeptidických vazeb v těchto strukturách. Výsledkem jsou anomálie ve struktuře korneocytů. Tenčí a křehčí keratinizovaná vrstva umožňuje snadné uvolnění infekčních partikulí z buňky.

Ve slizničním epitelu se po infekci bazální vrstvy buněk exprimují proteiny časně fáze, které vedou k proliferaci epitheliálních buněk a v případě infekce HR typu papillomavirů také k onkogenní transformaci buňky a malignímu zvratu léze. Nedochází k expresi L1 a L2 proteinů, a proto se nevytvářejí ani virové partikule. Během vývoje léze dochází v pokročilém stádiu onemocnění k integraci papillomavirové DNA do buněčného genomu. K linearizaci dochází v oblasti genu E2, který kóduje virový transkripční faktor, ale zároveň může fungovat jako represor transkripce virových onkogenů E6 a E7, a proto jeho inaktivace může vést k nekontrolované proliferaci buňky.

2.3 Imunologie papillomavirů

Infekce lidskými papillomaviry je v současnosti nejčastějším sexuálně přenosným onemocněním. 80 % sexuálně aktivních lidí je v průběhu života nakaženo alespoň jedním typem. Souborná analýza 78 studií ukázala, že celosvětová prevalence HPV u zdravých žen je 10,4 % a značně se liší dle geografické polohy. Nejvyšší výskyt je u sexuálně aktivních žen mladších dvaceti let, kde dosahuje až 25 % a prudce s věkem klesá. Prevalence HPV u mužů se pohybuje v rozmezí 3,5-45 %. Přestože je papillomavirová infekce velice častá, u většiny infikovaných proběhne zcela inaparentně. Naprostá většina infekcí vymizí tzn. že po určité době již nelze detekovat HPV DNA stejného typu. Doba potřebná k vyloučení vysoce rizikových typů je průměrně 8-14 měsíců, což je významně déle než v případě typů nízké rizikových. Stále však není jasné, jedná-li se o kompletní vymizení infekce, nebo perzistenci viru pouze v buňkách bazální vrstvy epitelu, kde jej nelze detekovat. Perzistence viru představuje pro ženu obrovské riziko vzniku závažného onemocnění.

Infekční cyklus papillomaviru je úzce spjat s vyžíváním cílové buňky. Virus infikuje nediferencované bazální buňky epitelu. Jednotlivé fáze produktivního cyklu viru probíhají v průběhu dozrání keratinocyta a vznik infekčních virionů je absolutně závislý na kompletním programu jeho diferenciace. Viriony se uvolňují zhruba měsíc po infekci, což je doba potřebná pro přeměnu bazálního keratinocyta do stádia, ve kterém se odlupuje z povrchu

epithelu. Doba, která uběhne od infekce do vzniku patrných lézí, se však pohybuje v řádech měsíců, proto se soudí, že papillomaviry disponují mechanismy, které jim umožňují účinně unikát imunitnímu systému. Celý průběh HPV infekce od vstupu do bazálních buněk po uvolňování virionů z odumírajících povrchových buněk se odehrává ve velmi tenké vrstvě epithelu (méně než 3 mm). Replikace HPV a uvolňování infekčních částic nejsou příčinou buněčné smrti, neboť vyžívající keratinocyt je v podstatě programován ke smrti bez ohledu na to, jestli je HPV infikován či nikoliv. „Přirozená“ smrt buňky imunitní systém žádným způsobem nevaruje. Kdyby byla doprovázena zánětem, byl by imunitnímu systému poskytnut signál o přítomnosti patogenu. Teoreticky by přítomné viry měly být rozpoznány profesionálními antigen prezentujícími buňkami epitheliálních tkání – Langerhansovými buňkami. Tyto buňky by se pohlcením patogenu aktivovaly a migrovaly do příslušné regionální lymfatické uzliny, kde by virově specifické antigeny na jejich povrchu byly rozpoznány naivními T lymfocyty. Dále by následovala diferenciace T lymfocytů v buňky efektorové, migrace zpět do místa infekce a likvidace infikovaných keratinocytů. Ve skutečnosti však Langerhansovy buňky virové částice pouze pohlcují. Nejsou tímto procesem aktivovány. Většina DNA virů včetně HPV si navíc osvojila schopnost inhibovat syntézu interferonů, které disponují účinnými protivirovými a imunostimulačními mechanismy, a tak se ani tato cesta v obraně proti infekci příliš neuplatňuje. Papillomaviry jsou schopné úspěšně unikát nespecifické imunitní odpovědi a oddalovat aktivaci imunity specifické. U imunosuprimovaných osob se setkáváme se zvýšenou incidencí a progresí HPV infekcí. Selhání imunity zprostředkované buňkami má za následek infekci perzistentní. Dendritické buňky se sice setkávají dlouhou dobu s virově specifickými proteiny v nezápovědném prostředí, ale dochází k tomu pouze vzácně, což může vést v postižené tkáni k navození lokální tolerance. K infikovaným buňkám se efektorové buňky imunitního systému nedostanou, nebo je jejich schopnost rozpoznat a zničit cílovou buňku ochromena. Pokud dojde v buňkách perzistentně infikovaných HR typu HPV k deregulaci tvorby proteinů E6/E7 bez odpovídající imunitní odpovědi, otevírá se volné pole působnosti pro rozvoj těžkých lézí až karcinomu.

Naštěstí se infikovaný organismus ve většině případů dokáže HPV infekci účinně bránit. Spontánní regrese lézí je doprovázena masivním infiltrátem T buněk a makrofágů ve stromatu a epitheliální tkáni bradavic. U většiny infikovaných osob se tvoří protilátky namířené proti konformačním epitopům obalového proteinu L1, který tvoří hlavní část virové kapsidy. Titry nejsou vysoké. Z výsledků pokusů na zvířatech bylo zřejmé, že vakcína, která by byla schopna navodit tvorbu neutralizačních protilátek proti hlavnímu obalovému proteinu L1, by příjemce mohla ochránit před infekcí typem viru, od kterého je protein L1 odvozen. Neutralizační protilátky jsou většinou namířeny proti specificky prostorově uspořádaným oblastem (neutralizačním epitopům) cílové molekuly proteinu tak, jak se vyskytují na virové částici. Lze tedy jen obtížně pomocí genových manipulací získat protein, který by byl schopen vyvolat tvorbu protilátek v náležité formě. Papillomavirový protein L1 má však při vysoké produkci v rekombinantních systémech schopnost uspořádat se do tzv. viru podobných částic (virus-like particles, VLP), které jsou morfologicky od virionů téměř nerozeznatelné, nesou na svém povrchu neutralizační epitopy, ale neobsahují virovou genetickou informaci. Kapsidy se staly zřejmým kandidátem na vakcínu a experimentální studie na zvířatech jejich využitelnost potvrdily. Imunizace kapsidami u nich vyvolala tvorbu vysokých hladin neutralizačních protilátek, která je chránila před vysokými dávkami stejného viru. Na základě těchto výsledků vědci přikročili k přípravě experimentální vakcíny. Pozornost se soustředila na HPV 16 a 18. V klinických studiích byla prokázána schopnost kapsid vyvolat tvorbu vysokých hladin protilátek, zabránit perzistující infekci vakcinálními typy HPV a zabránit vzniku prekancerózních lézí spojených s těmito typy HPV na děložním hrdle. Přestože se předpokládá, že VLP indukují pouze tvorbu typově specifických protilátek, byla zjištěna i zkřížená protekce proti typům HPV příbuzných s typy vakcinálními. Pokusy na zvířatech a výsledky klinických zkoušek potvrdily předpoklad, že má-li být vakcína maximálně účinná, je třeba ji aplikovat ještě před prvním kontaktem s virem. Protože jsou papillomaviry přenosné pohlavním stykem, jeví se jako strategické, očkovat prepubertální dívky před započatím sexuálního života.

3. Klinický obraz papillomavirových infekcí

Klinické projevy HPV infekce můžeme rozdělit do tří skupin:

- a) **latentní forma** – lze ji odhalit jen průkazem původce
- b) **subklinická forma** – má projevy, které zjišťujeme kolposkopickým, cytologickým nebo histologickým vyšetřením
- c) **klinická forma** – projevuje se různými obrazy v různých lokalizacích infekce

Tab. 3

Klinické projevy HPV infekce a vyvolávající typy papillomavirů [2]

verruca vulgaris	2, 4
verruca plana	3, 41
verruca juvenilis	3
verruca palmaris et plantaris	1, 4
common hand warts řezníků	7
epidermodysplasia verruciformis	5, 8-10, 12-17, 19-29, 36-38
keratosis	36, 37
hyperplázie ústní sliznice, orální bazální (fokální) epiteliální hyperplázie - morbus Heck	13, 30, 32, 40
orální papillom	30, 32, 40
bowenoidní papulóza	16, 32, 33, 34, 55
Bowenova nemoc	16, 32, 34
keratoakantom	36, 37
laryngeální papillomatóza	6, 11
nazální a konjunktivální papillomatóza	6, 11
condylomata accuminata /genital warts/	6, 11, 18, 42-44, 51, 67
giant condyloma acc. /Buschke-Löwenstein tumor/	60

3.1 Vulvární léze související s HPV infekcí

Vulvární léze můžeme rozdělit na benigní a maligní. Benigním projevem vulvární papillomavirové infekce jsou špičaté kondylomy (condylomata accuminata), morfologicky různorodé pohlavní bradavice, které bývají pravidelně diagnostikovány zejména u pacientek v mladším dospělém věku. Se zvýšenou progresí kondylomat se setkáváme v období gravidity, se spontánní regresí pak v období puerperia. U 95 % žen s touto diagnózou bývají detekovány a za původce onemocnění označeny LR HPV 6 a 11. Přestože tyto typy papillomavirů

nepatří k typům přednostně nacházeným v cervikálních lézích, bylo zjištěno, že pacientky s diagnózou condylomata accuminata mají vyšší pravděpodobnost vzniku cervikální léze. Pravděpodobně k tomu dochází na podkladě oslabení imunitního systému, což se projeví zvýšenou vnímavostí k papillomavirové infekci. K vulvárním lézím s maligním potenciálem patří vulvární intraepitheliální neoplázie (VIN). V závislosti na stupni postižení se u těchto lézí určuje histologicky VIN I-III. VIN má dvě základní formy, které se liší makroskopicky i histologicky a chovají se zcela odlišně.

3.1.1. Klasický (bowenoidní) typ VIN

Bowenova nemoc je nejčastějším typem dysplázie na vulvě. Bývá nacházena především u mladších žen (30-40 let). Tyto ženy jsou vesměs kuřačky, v jejichž anamnéze se vyskytují condylomata accuminata a herpes genitalis. Makroskopicky se zpravidla jedná o nápadné bělavé až erytematózní plaky, často s pigmentovými ložisky. Jen u jedné třetiny pacientek přechází do invazivního dlaždicového karcinomu. V 90 % případů bývá detekována DNA HPV 16. Histologicky je prokazatelný cytopatický efekt papillomavirů.

3.1.2. Simplexní (diferencovaný) typ VIN

Jedná se o druhý nejčastější typ VIN, který se patogeneze v mnoha ohledech zásadně liší od klasické. Simplexní typ VIN postihuje především starší ženy, jen asi 25 % pacientek jsou kuřačky. Na rozdíl od klasického typu VIN vzniká někdy na pozadí lichen sclerosus et atrophicus (kraurosis vulvae). Makroskopicky tvoří mnohem méně nápadnou lézi než klasický (bowenoidní) typ. Zpravidla se jedná o diskrétní 0,5-3,5 cm veliká bílošedá ložiska na vulvě. Kůže je v postižených místech zhrubělá s lehce hrbolatým povrchem na pohmat. Simplexní VIN také daleko častěji než předchozí typ přechází do invazivního dlaždicového karcinomu. Přítomnost HPV DNA je u této nemoci nacházena pouze v malém procentu případů.

3.2 Vaginální léze související s HPV infekcí

Vaginální intraepitheliální neoplázie (VaIN) bývají detekovány vzácně obvykle v horní třetině vaginy. Jsou často asociovány s intraepitheliální a dlaždicovou metaplázií vulvy a cervixu. Někteří odborníci se shodují na tom, že VaIN je poměrně často diagnostikována u pacientek, které podstoupily před více než pěti lety chirurgické ošetření lézí cervixu. VaIN vykazuje souvislost s papillomavirovou infekcí – nejčastěji typu HPV 16. Progrese do stádia invazivního karcinomu je relativně vzácná s incidencí přibližně 0,001 %.

3.3 Cervikální léze související s HPV infekcí

Nejzávažnějším klinickým důsledkem papillomavirové infekce je vznik cervikálních intraepitheliálních neoplázií (CIN I-III) a invazivního karcinomu cervixu. HPV se uplatňují při vzniku téměř všech dlaždicových karcinomů cervixu a bývají také prokazovány ve tkáních většiny adenokarcinomů čípku. HPV-prevalence stoupá přímo úměrně se stoupající tíží onemocnění. U pacientek s normálním cytologickým nálezem se uvádí HPV-prevalence v širokém rozmezí 4-45 %, v případě invazivního cervikálního karcinomu se celosvětově uvádí prevalence 99,7 %, z čehož přibližně v 50 % je zastoupen typ HPV 16. S vyšší prevalencí HPV 18 se můžeme setkat v některých tichomořských oblastech.

Prekancerózy (CIN I-III) i časná stádia karcinomů jsou asymptomatická. Symptomatologie pokročilých invazivních karcinomů zahrnuje vodnatý výtok, krvácení, nepravidelnost menstruačního cyklu, bolest, hematurii a jiné urologické obtíže. Průměrný věk žen s prekancerózami je 34 let, s mikrokarcinomy 44 let.

3.3.1. Prekancerózy

Cervikální intraepitheliální neoplázie jsou definovány jako alterace dlaždicového epitelu. Jsou pro ně charakteristické abnormální buněčná proliferace, vyzrávání a cytologické atypie, které jsou v různé míře zastoupeny ve všech vrstvách epitelu. Jejich grading (CIN I, II a III) je založen na části epitelu

vykazující známky vyžrávání. Další osud CIN může být v podstatě trojí – regrese, perzistence, progrese.

CIN I charakterizuje cytoplazmatické vyžrávání, které je přítomno v horních dvou třetinách epithelu, lehké jaderné abnormality pak najdeme v celé jeho tloušťce. Součástí mírných atypií povrchové vrstvy epithelu může být cytopatický efekt papillomavirů – koilocytóza, dyskeratóza a vícejadernost. Koilocytóza se projevuje karyomegalií, zvětšením jader s dvojjaderností, nepravidelnostmi jaderné membrány a hyperchromazií. S nečetnými mitózami se setkáme v bazální třetině epithelu, atypické mitózy jsou nacházeny zřídka. Pravidelná stratifikace epithelu a buněčná polarita jsou zachovány. U CIN II pozorujeme cytoplazmatické vyžrávání v horní třetině epithelu. Jaderné abnormality jsou častější než u předchozího typu. Mitotická aktivita (včetně abnormálních forem) je omezena na dolní dvě třetiny epithelu. Normální stratifikace je porušena. Cytoplazmatické vyžrávání je při CIN III přítomno v horní třetině epithelu, často zcela chybí. V celé tloušťce epithelu se setkáme s výraznými jadernými abnormalitami a vysokým počtem mitóz s častými atypickými formami.

Diagnostika prekanceróz je založena na prebiopických metodách (kolposkopii, onkologické cytologii), které může doplňovat typizace HPV. Definitivní diagnostický závěr poskytuje pouze histopatologické vyšetření odpovídajícího vzorku tkáně.

Terapie CIN se řídí tíží léze a výsledky kolposkopie. CIN I spontánně regredují ve 40-80 % (podle věku, imunitního stavu), proto je možné zpočátku zvolit konzervativní postup a doporučit pouze důsledné kontroly pomocí kolposkopie a cytologie. K léčbě ablací nebo excizí přistupujeme až po dvou letech sledování perzistující léze, nebo v případě, že nález progreduje. Regrese CIN II, III je daleko vzácnější, proto je třeba, tyto léze histologicky ověřit a adekvátně léčit. Pacientky s biopicky ověřenou CIN II, III a uspokojivým kolposkopickým nálezem jsou léčeny ablací nebo excizí. V případě suspektního kolposkopického nálezu je metodou volby diagnostická excize.

3.3.2. Zhoubné nádory děložního hrdla

Prostoupí-li nádorová buňka bazální membránou dlaždicového epithelu, vzniká invazivní karcinom cervixu. Až 90 % zhoubných nádorů děložního hrdla tvoří dlaždicobuněčný karcinom, adenokarcinom je zastoupen zhruba v 10 %, ostatní nádory se vyskytují vzácně. Karcinom rostoucí na povrchu děložního čípku (ektocervikální forma) vytváří křehké květákovité objemné nádorové masy, které při kontaktu silně krvácejí. Nádorový proces postihující kanál děložního čípku (endocervikální forma) roste často dlouhou dobu zcela bez příznaků, má invazivní charakter růstu směrem do parametrií a rychle se šíří do lymfatické spádové oblasti.

Hlavní cestou šíření jsou lymfatické cévy. Lymfogeně metastazují zhoubné nádory děložního hrdla tedy poměrně záhy. Již při invazi více než 1 mm je riziko postižení regionálních pánevních lymfatických uzlin. S pokračující hloubkou invaze stoupá procento uzlinových metastáz. Hematogenní diseminace nemá výraznou predilekci, dochází k ní později a méně často. Při své progresi se karcinom hrdla šíří do svaloviny čípku, těla dělohy, vaginálních fornixů, parametrií a posléze do sousedních orgánů, zvláště rekta a močového měchýře. Gangrenózním rozpadem prorůstajícího nádoru může dojít k tvorbě píštělí. Velmi závažnou komplikací je nádorová stenóza ureterů. Smrt nastává spíše jako následek komplikací lokálního šíření nádoru, nejčastěji urologických (stenóza nebo obstrukce ureteru s následnou pyelonefritidou, urémií nebo urosepsí), smrt v důsledku nádorové generalizace je vzácná.

Diagnostika se opírá o prebiptické metody (kolposkopii a cytologii). Závažnost těchto nálezů je definitivně potvrzena biptickým vyšetřením s histopatologickým závěrem. Při potvrzení zhoubného nádoru se standardně doplňuje gynekologické komplexní vyšetření včetně vyšetření per rectum, cystoskopie a předozadní skiagram hrudníku. Výběrově podle předchozích nálezů je třeba, aby pacientka absolvovala ještě rektoskopii (vyloučení progresu do rekta), intravenózní vylučovací urografii, počítačovou tomografii retroperitonea nebo lymfografii (detekce lymfatických uzlin) a magnetickou rezonanci (určení rozsahu lokálního nádoru a jeho vztahu k okolním tkáním).

Stupeň anatomické pokročilosti procesu v době diagnózy má zásadní prognostický význam. Podle těchto kritérií bylo pro karcinom hrdla vypracováno mezinárodní standardizované třídění pro kliniky i pathology (TNM klasifikace), podle něhož se provádí tzv. staging.

Tab. 4

TNM klasifikace karcinomů hrdla děložního [1]

Stádium	Definice
T1	omezen na dělohu
T1a	diagnostikován pouze mikroskopicky
T1a1	hloubka stromální invaze ≤ 3 mm, horizontální šíření ≤ 7 mm
T1a2	hloubka stromální invaze $> 3-5$ mm, horizontální šíření ≤ 7 mm
T1b	klinicky viditelná nebo mikroskopická léze větší než T1a2
T1b1	klinická léze ≤ 4 cm
T1b2	klinická léze > 4 cm
T2	mimo dělohu, ale ne až k pánevní stěně nebo do dolní třetiny pochvy
T2a	parametrium nepostižené, šíření na pochvu
T2b	parametrium postižené
T3	šíří se do dolní třetiny pochvy nebo k pánevní stěně nebo hydronefróza
T3a	dolní třetina pochvy
T3b	pánevní stěna/hydronefróza
T4	sliznice měchýře/rekta, mimo malou pánev
M1	vzdálené metastázy

Neinvazivní formy, mikroinvazivní karcinomy a mikrokarcinomy se léčí laserovou excizí eventuálně konizací. Nižší radikalitu u časných forem umožňuje snadnost pooperační kolposkopické a cytologické kontroly. Invazivní formy se léčí chirurgicky a/nebo radiací.

4. Diagnostika papillomavirových infekcí

Metody, které jsou použitelné k detekci HPV infekce, lze rozdělit podle principu na metody nepřímé a přímé. Metodami nepřímými prokazujeme HPV infekci z charakteristických změn, které v infikovaném organismu vyvolává, metodami přímými prokazujeme infekční agens.

4.1 Nepřímé metody

Mezi nepřímé metody patří prebioptické metody, tzn. kolposkopie a onkologická cytologie, dále histologický obraz a sérologické metody detekce.

4.1.1. Kolposkopie

Kolposkop je binokulární optický systém se silným zdrojem světla, který při zvětšení 8-40x umožňuje přímé prohlížení děložního hrdla. Lze jím prohlížet změny na vulvě, pochvě a děložním hrdle. Nativní kolposkopie děložního hrdla se provádí po zastavení hrdla v zrcadlech a odstranění hlenu. V této fázi zjišťujeme základní změny na děložním hrdle, infekci, zdroje krvácení. Následuje rozšířená kolposkopie, kterou provádíme nejprve po aplikaci 3 % kyseliny octové na děložní hrdlo. Kyselina octová rozpustí hlen a zvýrazní patologické změny epithelu. Poté následuje aplikace Lugolova roztoku, který rozlišením epithelu obsahujícího glykogen (jód-pozitivní) od epithelu bez glykogenu (jód-negativní) pomáhá přesně ohraničit léze. Význam kolposkopie spočívá v přesném určení závažnosti léze, jejího plošného rozsahu a vztahu k endocervikálnímu kanálu. Stává se vodítkem pro správnou diagnostickou biopsii.

Kolposkopická terminologie a klasifikace

1) Nálezy normální

- histologicky: odpovídají normálnímu dlaždicovému a cylindrickému epithelu
- cytologicky: normální nález

O – originální dlaždicový epithel – v kolposkopu hladký, lesklý, růžový. V období hormonálního klidu (před pubertou, po menopauze) má nedostatek ovariálních hormonů za následek ztenčení vícevrstevného dlaždicového epithelu. V kolposkopu je tento epithel světlejší, jsou viditelné prosvítající kapiláry a epithel je snadno zranitelný.

E – ektopium (ektopie) – přítomnost jednořadého cylindrického epithelu na ektocervixu. V kolposkopickém obraze tvoří okrsky vyvýšených hrozníčků červené barvy, které po aplikaci kyseliny octové zblednou. Bývá fyziologicky nacházen u žen ve fertlním věku, u nullipary mluvíme o ektopii.

TZ – transformační zóna – oblast přechodu mezi dlaždicovým a cylindrickým epitelem.

2) Nálezy nesuspektní

- histologicky: odpovídají nezralé nebo zralé metaplázii

- cytologicky: metaplázie

Metaplázie - fyziologický proces, dělí se na metaplázii nezralou a zralou. Nezralá dlaždicová metaplázie vzniká z rezervních buněk, které jsou pod cylindrickým epitelem. Cylindrický epitel je narušován kyselým poševním prostředím, a rezervní buňky tak mohou proliferovat. Tvoří jazyky metaplastického epitelu, často se známkami zánětu. Maligní potenciál nezralé metaplázie spočívá v tom, že je velmi snadno napadnutelná HPV. V kolposkopu je nezralá metaplázie po aplikaci kyseliny octové bělavá, bělost rychle mizí, epitel je transparentní, tenký. Zralá dlaždicová metaplázie vzniká z nezralé.

3) Nálezy nerozhodné – LG léze

- histologicky: odpovídají nálezu CIN I/dysplázii I. stupně

- cytologicky: LG-SIL

ATZ – atypická transformační zóna – reprezentována změnami epitelu a vaskularizace. Epitheliániami a cévními změnami, které charakterizují atypickou transformační zónu, jsou:

BE – bílý epitel – po aplikaci kyseliny octové okrsky s vyšší hustotou jader zbělají.

JNU – jód negativní území – po aplikaci Lugolova roztoku se vyzrálý dlaždicový epitel, který obsahuje glykogen, zbarví hnědě, ložiska, která neobsahují glykogen, žlutě.

P – jemné puntíčkování (tečkování) – jednoduché klíčky cév, které vedou vertikálně. Kapiláry jsou patrné jako červené body. Podle jejich vzdálenosti, průměru a nepravidelností lze určit závažnost léze.

M – jemná mozaika – cévy, které obkružují bloky epitelu.

L – jemná leukoplakie – dlaždicový epitel postrádá glykogen a jeho vrchní vrstvy jeví známky hyperkeratózy nebo parakeratózy, které tvoří vyvýšená bělavá ložiska.

V – atypické cévy – cévy jsou nepravidelné s náhlými přerušeními, vzhledu čárek a vývrtek. Nepřipomínají tečkování ani mozaiku.

4) Nálezy suspektní – HG léze

- histologicky: odpovídají nálezu CIN II, III/dysplázii II., III. stupně, CIS

- cytologicky: HG-SIL

Jedná se o vystupňované změny předchozí skupiny (hrubý BE, hrubé P, hrubá M, hrubá L, V).

5) Nález suspektního karcinomu

- histologicky: odpovídá karcinomu

- cytologicky: odpovídá suspektnímu karcinomu

Sca – suspektní karcinom – nález cévních atypií je tak vystupňován, že histologicky jde pravděpodobně o karcinom.

6) Nálezy různé

- většinou odpovídají benigním změnám (zánět, atrofie, endometrióza, eroze, ulcus)

7) Nálezy nedostatečné

- není zpřístupněno pozorování cervixu např. pro synechie, nebo není plně přehledná transformační zóna

4.1.2. Onkologická cytologie

Gynekologická cytodiagnostika je využívána ke screeningu a diagnostice cervikálních lézí. Po setření tampónem navlhčeným ve fyziologickém roztoku odebíráme z čípku stěr v poševních zrcadlech. Podmínkou pro stanovení správného cytologického závěru je, aby byly vhodným nástrojem setřeny buňky

jak z ektocervixu, z celé transformační zóny, tak z endocervixu. Po nanesení odebraného materiálu na podložní sklíčko preparát fixujeme, nejlépe 95 % alkoholem. Fixovaný preparát barvíme standardně podle Papanicolaoua. K barvení jádra je určen hematoxylin a pro barvení cytoplazmy buněk oranž G. Základem onkologické cytodiagnostiky je popis kritérií malignity v buňce. Jedná se o morfologická kritéria, která musí být často srovnávána s normálními, nenádorovými buňkami identické tkáně. Hodnotí se zejména změny buněčného jádra (zvětšení jádra, změny tvaru a rozměru, změny barvitelnosti, abnormality vzhledu a rozložení chromatinu, změny jadérek), změny cytoplazmy a rozměry buněk.

Pro vyhodnocení cytologických stěrů se od poloviny minulého století používala stupnice třídění podle Papanicolaoua I-V, kdy P I a P II znamená negativní nález, P III suspektní, P IV nález obsahující buňky podezřelé z karcinomu a P V karcinom. Nové poznatky o patogenezi a snaha o přesnější interpretaci výsledků vedly v roce 1988 k přijetí tzv. Bethesda systému. Kromě buněčných změn dlaždicového a žlázového epitelu je hodnocena kvalita nátěru a popisována infekce a hormonální stav. Odečítající je povinen dát podle cytologického závěru doporučení dalšího postupu.

Cytologické hodnocení Bethesda 2001

I. Kvalita stěru

- dostačující
- nedostačující (specifikuje důvod)

II. Závěr

- negativní pro intraepitheliální neoplázií nebo malignitu
- abnormální epitelové buňky (dlaždicové, žlázové, jiné)

III. Kontrola

- automaticky
- rescreening

IV. Nenádorové změny

- mikroorganismy (Trichomonas, Candida, Gardnerella, Actinomyces, HSV)
- reaktivní změny (zánět, reparace, záření, IUD, žlázkové buňky po hysterektomii)
- atrofie
- buňky endometria u pacientek starších čtyřiceti let při normálním dlaždicovém epithelu

V. Dlaždicové abnormality

- **ASC-US** (atypia squamous cells of undetermined significance)
 - neurčité epithelové atypie vyžadující kontroly
- **ASC-H** (atypia squamous cells cannot exclude HSIL)
 - cytologické změny naznačují HSIL, ale nesplňují kritéria pro definitivní interpretaci
- **LG-SIL** (low grade squamous intraepithelial lesion)
 - nízký stupeň dlaždicové intraepitheliální léze odpovídající HPV infekci a CIN I/dysplázii I. stupně
- **HG-SIL** (high grade squamous intraepithelial lesion)
 - vysoký stupeň dlaždicové intraepitheliální léze odpovídající CIN II, III/dysplázii II., III. stupně, CIS
- **karcinom**

VI. Žlázkové abnormality

- **AGC-NOS** (atypia glandular cells not otherwise specified)
 - atypie buněk jinak neurčená
- **AGC-FN** (atypia glandular cells favour neoplastic)
 - atypie buněk spíše neoplastického původu
- **AIS** (adenocarcinoma in situ) endocervikální
- **adenokarcinom**
 - endocervikální, endometriální, extrauterinní, nespecifikovaný

VII. Jiné maligní buňky

VIII. Doporučení laboratoře

4.1.3. Histologie

Prebiotické metody (kolposkopie a cytologie) dokáží poměrně přesně odhadnout závažnost cervikální léze. K definitivnímu posouzení závažnosti prekancerózy nebo invazivního karcinomu slouží histopatologické vyšetření tkáně.

K odběru tkáně můžeme využít různých technik: minibiopsie (punch biopsie) – odběr speciálními kleštěmi pod kolposkopickou kontrolou; cílená excize skalpelem – vytětí suspektní tkáně pod kolposkopickou kontrolou; kyretáž – provádí se ostrou kyretou z endocervikálního kanálu; konizace – skalpelem, nůžkami, laserem nebo radiofrekvenční kličkou).

Tab. 5

Histopatologická klasifikace zhoubných nádorů děložního hrdla [1]

Spinocelulární karcinomy	90 %
Adenokarcinomy mucinózní adenokarcinom endometrioidní adenokarcinom adenokarcinom z jasných buněk serózní adenokarcinom	10 %
Ostatní epithelové nádory adenoskvamózní karcinom mukoepidermoidní karcinom	raritní
Mezenchymové a smíšené leiomyosarkom embryonální rhabdomyosarkom	raritní

4.1.4. Sérologie

Sérologické metody nás informují o tom, zda se organismus s HPV infekcí již setkal. Protilátky proti virově specifickým proteinům jsou detekovány nejčastěji enzymoimunoanalýzou (ELISA), méně často Western blottovou analýzou nebo radioimunoprecipitací. Detekovatelné hladiny protilátek se

v periferní krvi objevují 1-12 měsíců po infekci. Jejich titr závisí kromě jiného na intenzitě a délce infekce, i když některé osoby detekovatelné množství protilátek nevytvoří nikdy.

4.2 Přímé metody

Mezi přímé metody jsou řazeny metody elektronmikroskopické, imunohistochemické a molekulárně biologické.

4.2.1. Elektronová mikroskopie

Elektronmikroskopické metody detekují přímo virové partikule, které lze nalézt pouze v keratinizujících buňkách povrchových vrstev epitelu benigních lézí (např. kožních a pohlavních bradavic). Použitelnost této metody je omezena zejména díky náročnosti jejího provedení.

4.2.2. Imunohistochemie

Přímé imunohistochemické metody využívají reakci monoklonálních nebo polyklonálních protilátek s časnými nebo pozdními papillomavirovými proteiny. Vyznačují se poměrně nízkou senzitivitou i specifitou.

4.2.3. Molekulárně biologické metody

Jedná se o metody detekce HPV DNA, které umožňují zjistit i latentní infekci. Můžeme je rozdělit na techniky hybridizační (Hybrid Capture II systém firmy Digene, Southern blott, dot-blot, fluorescenční in situ hybridizace, in situ hybridizace na podložním skle), kdy je v buňkách přítomná HPV DNA zpřístupněna pro navázání – hybridizaci – specifické skupiny sond a vzniklé hybridy jsou detekovány pomocí specifických protilátek, a techniky amplifikační, kdy je úsek HPV DNA před detekcí nejprve namnožen pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR). V následujícím kroku je ke zvýšení senzitivity, specifity a eventuálně určení typu HPV využíváno opět hybridizace a sekvenace produktů

PCR. Nejvíce používanou metodou detekce papillomavirové infekce pro rutinní preventivní a diagnostický screening je metoda přímé hybridizace, na níž je založena komerčně dostupná souprava firmy Digene Hybrid Capture II. Detekce HPV pro účely epidemiologických studií se provádí metodou PCR.

5. Terapie prekanceróz a zhoubných nádorů cervixu

Léčba je zaměřena na likvidaci změn vyvolaných papillomaviry. Skutečně eradikace virové infekce jako takové nelze vždy dosáhnout.

5.1 Léčba prekanceróz

Hlavní zásadou léčby je odstranit celou lézi, adekvátně hluboko a nemutilujícím způsobem. Dodržování pravidel tohoto postupu je velmi důležité zejména u mladších žen plánujících těhotenství. Metody léčby se dělí na metody destrukční a ablační.

Destrukční metody

Po cílené biopsii (skalpel, bioptické kleště) je provedena destrukce postižené tkáně. Hlavní nevýhodou destrukčních metod je, že není histopatologicky vyšetřena všechna tkáň, a proto jsou v dnešní době tyto metody nahrazovány metodami ablačními.

Kryoterapie – využívá chladu (tekutý dusík). Po přiložení sondy dochází k nekróze zmrazené tkáně s následným hojením. Předností je relativní jednoduchost, příznivá cena a možnost ambulantního použití, nevýhodou nemožnost stanovit hloubku destrukce tkáně hrdla, zdlouhavé hojení a nepříjemný výtok, který ho provází.

Laserová vaporizace – pomocí CO₂ laserového paprsku je odpařena tkáň do potřebné hloubky (8-10 mm) pod kolposkopickou kontrolou. Předností této metody je rychlejší hojení než u kryodestrukce, nevýhodou vysoká pořizovací cena přístroje a vyšší cena výkonu.

Elektrodiatermokoagulace – destrukce teplem. V dnešní době není akceptována jako metoda léčby prekanceróz pro nedostatečnou a nekontrolovatelnou hloubku destrukce.

Ablační metody

Tyto metody mají své výhody i nevýhody, záleží na technických možnostech a zkušenostech pracoviště, kterou z nich preferuje. Hysterektomie je metodou volby u prekanceróz pouze u sdružených indikací (např. myomatózní děloha).

Radiochirurgické metody – přístroje pro tyto metody jsou schopny dosahovat v režimu řez vysokých MHz frekvencí. Tím je minimalizováno termické poškození tkáně preparátu i hrdla, což byla nevýhoda starších přístrojů. Dnes je většina prekanceróz řešena těmito technikami. LETZ (loop excision of transformation zone – kličková excize transformační zóny) je základní metodou, která spočívá v excizi transformační zóny s částí ektocervixu a distální částí endocervikálního kanálu kličkou. LLETZ (large loop excision of transformation zone) je modifikace vyjadřující použití „větší“ excize. Technika SWETZ využívá k řezu tenkého drátku identického jako na kličce. Při konizaci či cylindrické disekci endocervixu jehlou se používá pro řez rigidní jehla délky 30 mm. Při konizaci je vytnuta část děložního čípku ve tvaru kužele, při cylindrické disekci endocervixu se provádí excize endocervikálního kanálu v celé délce se snahou o minimální ztrátu stromatu hrdla.

Metody využívající studený nůž – tyto techniky jsou v současné době nahrazovány metodami radiochirurgickými. Konizace skalpelem a nůžkami je technicky obtížnější než LETZ nebo konizace jehlou, trvá déle a má větší riziko časných i pozdních komplikací. Amputace hrdla se v dnešní době k ošetření lézí děložního hrdla používá minimálně.

Laserové metody – v současné době se před technikami laserové konizace a laserové cylindrické disekce endocervixu dává přednost technikám LETZ a konizaci jehlou.

5.2 Léčba zhoubných nádorů

Postup léčby se stanoví po provedení všech potřebných vyšetření. Rozhodující pro určení strategie je stupeň pokročilosti zhoubného nádoru. Významnou roli hraje také pacientčin souhlas s navrženým léčebným postupem, věk a fertilita pacientky, její celkový stav a závažná interkurentní onemocnění.

U časných stádií (rozsah nádoru do T2a) je základní léčebnou modalitou chirurgický výkon, šíření nádoru do parametrií (T2b a výše) již indikuje radioterapii jako základní léčebnou metodu.

Standardní postupy pro léčbu karcinomů děložního hrdla

ČASNÁ STÁDIA

T1a1

- mladé ženy, které plánují další těhotenství – konizace hrdla
- ostatní pacientky – hysterektomie s výkonem na adnexech podle věku a peroperačního nálezu

T1a2, T1b1, T1b2, T2a

radikální hysterektomie (Wertheim II/III)

- laparoskopická lymfadenektomie s tracheoplastikou (indikace T1a2, T1b1 – plánované těhotenství)
- laparoskopická lymfadenektomie s radikální vaginální hysterektomií
- radioterapie – brachyterapie + teleterapie (v případech vysokého rizika operačního výkonu)

U časných stádií lze dobře provedenou radioterapií dosáhnout srovnatelných léčebných výsledků jako operačním výkonem. Radioterapie je však doprovázena vyšším výskytem časných i pozdních komplikací, vyšší morbiditou, a proto se jí v dnešní době dává přednost pouze u pacientek s vysokým operačním rizikem. Pooperační radioterapie je indikována jen v případě nepříznivé definitivní histologie (např. metastázy v lymfatických uzlinách).

POZDNÍ STÁDIA

T2b, T3a, T3b

- kombinovaná radioterapie (brachyterapie + teleterapie)
- kombinovaná radioterapie s konkomitantní chemoterapií

T4

- individuální podle nálezů (radioterapie, chemoterapie)

U pozdních stádií je základní léčebnou modalitou radioterapie, která se většinou provádí kombinací brachyterapie a teleterapie. Radioterapeutický plán je stanoven individuálně podle rozsahu onemocnění a stavu pacientky.

Operační léčba – zahrnuje výkony zachovávající fertilitu (konizace, amputace čípku, tracheoplastika eventuálně doplněná lymfadenektomií) a operační výkony typu hysterektomie a radikální hysterektomie.

Radioterapie – vhodnou kombinací zevního ozáření (teleterapie) a intrakavitálního ozáření (brachyterapie) je dosaženo potřebné kanceroleální dávky na oblast primárního nádoru a lymfatického systému malé pánve.

Chemoterapie – nepatří ke standardním léčebným metodám v primární léčbě. Lze ji aplikovat neoadjuvantně (zmenšení nádorové masy před následnou operací nebo radioterapií), adjuvantně (likvidace reziduálního nádoru po předchozí operaci nebo radioterapii), konkomitantně (současná aplikace cytostatik v průběhu radioterapie navozuje radiosenzibilizaci). K cytostatikům s nejvyšší účinností patří cisplatina, ifosfamid a bleomycin. Nejčastěji jsou využívána v léčbě recidiv.

Hormonální léčba – používá se pouze jako podpůrná terapie v případech nekurabilních nálezů a progresu onemocnění (kachexie).

6. Vakcinace proti HPV

Od okamžiku, kdy byl objeven a za původce karcinomu hrdla děložního označen lidský papillomavirus, se začalo intenzivně pracovat na vývoji vakcín.

Uvažovalo se o imunologické intervenci na dvou úrovních: 1) prevence HPV infekce navozením tvorby neutralizačních protilátek profylaktickými vakcínami, 2) likvidace infikovaných buněk indukci specifických cytotoxických lymfocytů terapeutickými vakcínami. Vývoj vakcín proti HPV byl spojen se značnými obtížemi, které přinášela jejich multiplicita a neschopnost množit se na běžných typech tkáňových kultur. K vývoji očkovacích látek byla tedy využita technologie genového inženýrství. Na přípravě terapeutických vakcín se stále intenzivně pracuje. I přes značné úsilí zatím nebylo dosaženo významnějších úspěchů. V oblasti preventivních očkovacích látek je situace zcela odlišná. Zásadním momentem pro jejich přípravu bylo poznání, že hlavní kapsidový protein HPV L1 tvoří při dostatečně vysoké hladině exprese v rekombinantních systémech virům podobné částice (VLP). Nejčastěji se jako expresní systém používají kvasinky nebo rekombinantní bakuloviry a hmyzí buňky. Pseudoviriony mají řadu výhod. Nejsou infekční, jsou vysoce imunogenní a navozují tvorbu protilátek proti konformačním epitopům na povrchu virových částic. Koncem dvacátého století započalo několik skupin soustředěných kolem firem MERCK & CO. a GlaxoSmithKline první klinické studie s vakcínami na bázi pseudovirionů HPV typu 16, 18 a 11. Cílem bylo prověřit bezpečnost vakcíny, velikost dávky, imunizační schéma a schopnost vakcíny vyvolat protilátkovou odpověď. Výsledky studií ukázaly, že vakcíny jsou dobře tolerovány a navozují vysoké titry protilátek proti použitým antigenům.

První výrobce připravil tetravalentní vakcínu Gardasil (v Evropské unii také pod názvem Silgard), která je účinná nejen proti HPV 16 a 18, které způsobují rakovinu hrdla děložního, ale i proti HPV 6 a 11, které jsou zodpovědné za vznik bradavic zevního genitálu. Tato vakcína využívá jako adjuvans klasickou aluminiovou sůl. Ve všech vyšetřovaných věkových skupinách byla zjištěna séropozitivita protilátek proti HPV 6, 11, 16 a 18 měsíc po třetí dávce u 99,8 % jedinců. Tato vakcína byla schválena dne 20.9.2006 pro použití v zemích Evropské unie (včetně České republiky) u žen a dívek ve věku 9-26 let a chlapců ve věku 9-15 let. V ideálním případě by očkování mělo být provedeno ještě před zahájením pohlavního života. Očkování je však prospěšné i pro sexuálně aktivní ženy, které ještě nebyly infikovány žádným z typů HPV obsažených ve vakcíně.

Částečný prospěch z očkování mohou mít i ženy, které již byly nakaženy některým typem HPV obsaženým ve vakcíně. Tyto ženy jsou pak imunizovány proti zbývajícím typům očkovací látky. Profylaktická účinnost vakcíny Silgard byla mimo jiné předmětem dvou multicentrických, placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených, randomizovaných studií FUTURE I a FUTURE II. V první studii bylo vakcinováno 5455 žen, ve druhé 12 167 žen. V obou těchto studiích byla kvadrivalentní vakcína účinná v prevenci cervikální dysplázie ve 100 %. Po dvou letech sledování nebyl zaznamenán ani jeden případ CIN, karcinomu in situ nebo invazivního karcinomu ve skupinách, v nichž byla podána vakcína. Ve skupinách placebo se vyskytlo 37 (FUTURE I) a 21 (FUTURE II) případů. Ve studii FUTURE I bylo chráněno proti papillomavirovým genitálním kožním a slizničním lézím 100 % žen. V placebové skupině jich bylo těmito onemocněními postiženo 59. Očkování vakcínou Silgard sestává ze tří dávek intramuskulárních injekcí podaných do deltového svalu v rozmezí šesti měsíců v očkovacím schématu 0-1-6.

Druhý výrobce připravil bivalentní vakcínu Cervarix proti infekci nejčastějšími onkogenními typy papillomavirů (16 a 18) za použití nového adjuvantního prostředku AS04. Toto adjuvans indukuje tvorbu velmi vysokých a dlouhodobě stabilních hladin neutralizačních protilátek. Postvakcinační protilátky přetrvávají ještě po zhruba sedmi letech (zatím nejdelší doba sledování) v titrech převyšujících hladiny protilátek po přirozené infekci. Tato HPV vakcína byla dne 20.9.2007 schválena pro použití v zemích EU jako prevence onemocnění způsobených HPV 16 a 18 u žen a dívek ve věku 10-25 let. Vakcína neslouží k léčbě již probíhající infekce. Cervarix byl hodnocen v klinických studiích ve dvaadvaceti zemích světa zahrnujících téměř 30 000 očkovaných žen. V největších multicentrických, placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených, randomizovaných studiích bylo vakcinováno 19 778 žen ve věku 15-25 let a byla hodnocena účinnost a bezpečnost vakcíny. Cílem studií bylo stanovení vlivu na přítomnost aktuální a perzistentní infekce HPV 16 a/nebo 18 (vlivu na incidenci závažných prekanceróz děložního hrdla podmíněných typy HPV 16 a/nebo 18). U iniciálně HPV 16 a 18 sérologicky i DNA negativních vakcinovaných žen přetrvává po zhruba sedmiletém období po vakcinaci stoprocentní ochrana proti

perzistentní infekci a rozvoji závažných prekanceróz. Při hodnocení úrovně protekce plně vakcinovaných žen bez závislosti na vstupním HPV DNA stavu vykazuje účinnost ochrany proti těžkým prekancerózám 67,8 %. Tato vakcína dále navozuje zkříženou protekci proti fylogeneticky blízkým onkogenním typům HPV 31, 45 a 52. Očkování vakcínou Cervarix sestává ze tří dávek intramuskulárních injekcí podaných do deltového svalu v rozmezí šesti měsíců v očkovacím schématu 0-1-6.

Přestože vývoj těchto vakcín znamená zcela zásadní zlom v prevenci rakoviny hrdla děložního, chrání ženy jen před nejčastějšími onkogenními typy HPV. Proto je velmi důležité pokračovat v pravidelných gynekologických prohlídkách a vyšetřeních i po očkování. Potřeba podání dávky přeočkování nebyla u obou vakcín dosud stanovena.

Materiál

Informace uvedené v této diplomové práci jsem čerpala z odborných lékařských časopisů, knih a internetových zdrojů, jejichž výčet je uveden v seznamu použité literatury. Číselná data a grafy pro výsledkovou část jsem získala na webových stránkách Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) a webovém portálu s názvem Systém pro vizualizaci onkologických dat (SVOD). Předmětem činnosti ÚZIS je řízení a koordinace plnění úkolů Národního zdravotnického informačního systému, určeného ke sběru a zpracování zdravotnických informací, vedení národních zdravotních registrů, poskytování informací v rozsahu určeném právními předpisy při respektování podmínek ochrany osobních dat občanů a využití informací v rámci zdravotnického výzkumu. SVOD pracuje především s daty Národního onkologického registru a byl vytvořen za účelem poskytování relevantních informací o epidemiologii nádorů v České republice. Na těchto webových stránkách jsem také našla potřebné informace k mezinárodnímu srovnání incidence a mortality v souvislosti s karcinomem hrdla děložního.

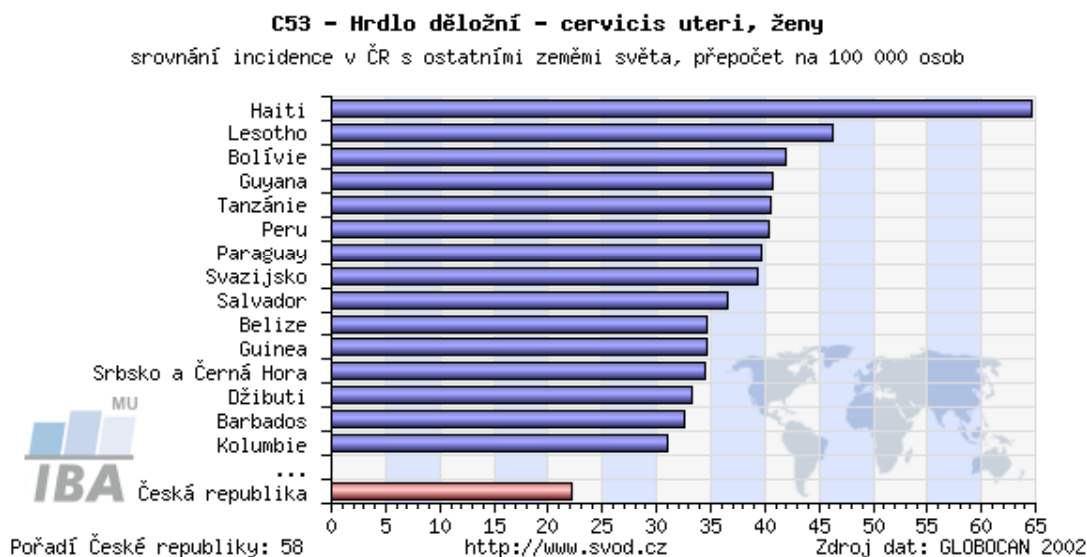
Metodika

Ve své diplomové práci jsem se snažila objasnit cestu k identifikaci HPV jako vyvolavatelů karcinomu hrdla děložního, charakterizovat virus, popsat vznik a vývoj infekce, imunologii papillomavirů, klinický obraz papillomavirových infekcí, jejich diagnostiku, terapii a možnost vakcinace proti HPV. Z číselných dat a grafů získaných na webových stránkách ÚZIS a SVOD jsem se pokusila vyvodit závěry, jak je epidemiologie karcinomu hrdla děložního u nás a ve světě ovlivňována úrovní poskytované zdravotní péče, zavedením preventivních programů a jaké jsou rozdíly mezi zeměmi s funkčním screeningem a zeměmi, kde plošné programy neexistují. Dále jsem analyzovala časový vývoj incidence a mortality v ČR, věkovou strukturu žijící a zemřelé populace pacientek, procentuální zastoupení jednotlivých klinických stádií, meziroční změny mortality a incidenci a mortalitu v jednotlivých krajích ČR.

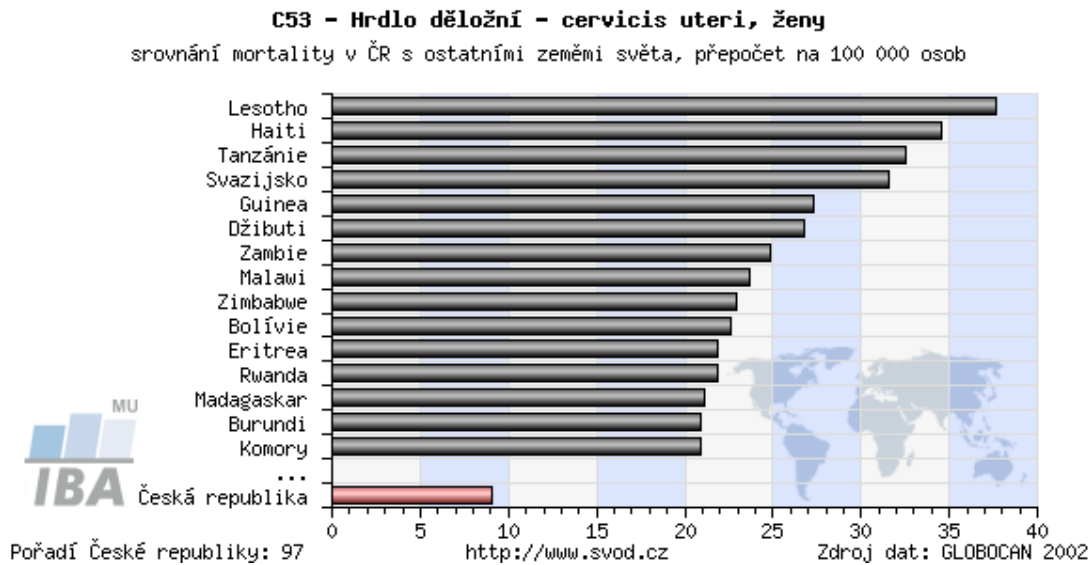
Výsledky

V celosvětovém měřítku je karcinom hrdla děložního po karcinomu prsu druhým nejčastějším nádorovým onemocněním u žen. Ročně je celosvětově postiženo více než 500 000 žen, přes 270 000 jich na toto onemocnění umírá. Téměř 85 % všech případů přitom připadá na rozvojové země. Znalost etiologie KHD umožnila hledat účinné profylaktické prostředky, mezi které patří plošné programy sekundární prevence vyhledávající pravidelnými kontrolami prekancerózy a metodami genetického inženýrství vyvinutá vakcína, která pokrývá většinu typů HPV odpovědných za KHD. Při zavedení plošného programu screeningu lze očekávat podstatné snížení incidence i mortality. Screening musí být vysoce organizovaný a je třeba, aby se do něj zapojila většina cílové populace žen. Epidemiologický obraz výskytu KHD na mapě světa je ovlivněn nasazením screeningu v konkrétních zemích. Země s funkčním screeningem (např. Finsko, Francie, Lucembursko, USA) vykazují incidence kolem 10/100 000 žen. Naopak v rozvojových zemích, kde plošné programy prevence neexistují, nalézáme velmi vysoké hodnoty incidence i mortality. Česká republika stále patří mezi státy s nedostatečně funkčním screeningovým programem. Obdobně je na tom např. Slovensko nebo Polsko.

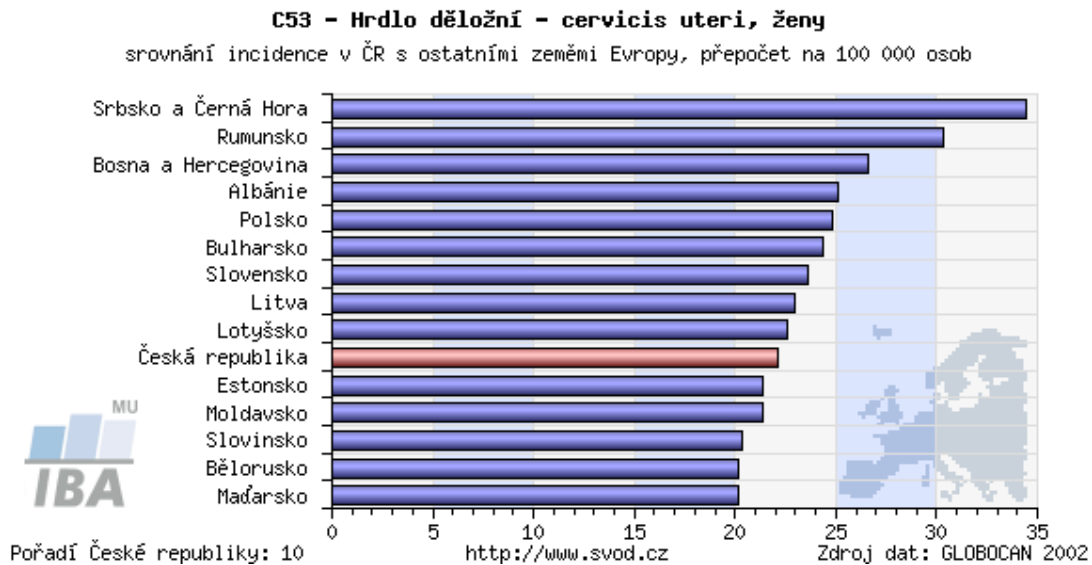
Graf 1 [20]



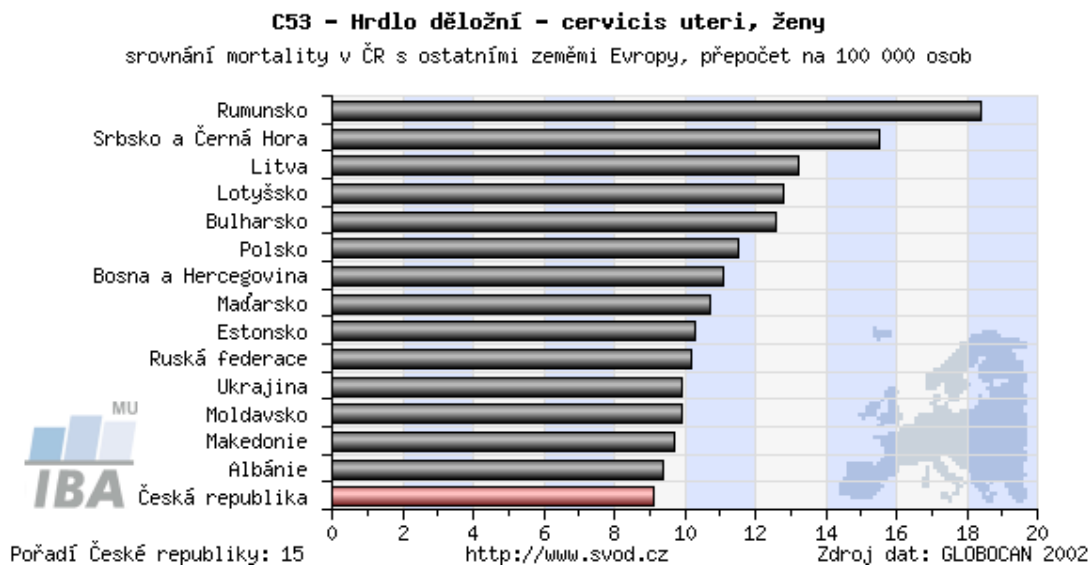
Graf 2 [20]



Graf 3 [20]



Graf 4 [20]



Tab. 6

Srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi světa, přepočten na 100 000 osob [20]

1	Haiti	64.7	88	Rovníková Guinea	18.5
2	Lesotho	46.2	89	Pobřeží slonoviny	18.4
3	Bolívie	42	90	Nepál	18.4
4	Guyana	40.7	91	Portugalsko	18.4
5	Tanzánie	40.6	92	Sierra Leone	18.4
6	Peru	40.4	93	Bhútán	18.3
7	Paraguay	39.6	94	Mauretánie	18.2
8	Svazijsko	39.4	95	Togo	18.1
9	Salvador	36.6	96	Chorvatsko	18
10	Guinea	34.6	97	Benin	16.7
11	Belize	34.6	98	Nigérie	16.7
12	Srbsko a Černá Hora	34.4	99	Keňa	16.5
13	Džibuti	33.3	100	Makedonie	16.4

14	Barbados	32.5	101	Srí Lanka	16.4
15	Kolumbie	31	102	Angola	16.4
16	Venezuela	30.9	103	Dánsko	16.3
17	Zambie	30.6	104	Senegal	16.2
18	Ekvádor	30.4	105	Čad	16.1
19	Rumunsko	30.3	106	Ruská federace	16.1
20	Jihoafriická republika	30.2	107	Bahamy	15.7
21	Nikaragua	30.2	108	Brunej	15.7
22	Malawi	29.8	109	Singapur	15.7
23	Jamajka	28.8	110	Vietnam	15.5
24	Trinidad a Tobago	28.3	111	Filipíny	15.4
25	Zimbabwe	27.9	112	Rakousko	14.8
26	Fidži	27.6	113	Německo	14.7
27	Chile	27.5	114	Burkina Faso	14.6
28	Eritrea	27.3	115	Vanuatu	14.6
29	Rwanda	27.1	116	Namíbie	14.5
30	Bosna a Hercegovina	26.6	117	Libanon	14.3
31	Papua Nová Guinea	26.5	118	Indonézie	13.9
32	Madagaskar	26.4	119	<i>Francie</i>	13.6
33	Indie	26.2	120	Kongo	13.5
34	Komory	26.1	121	Mongolsko	13.3
35	Burundi	26	122	Malajsie	13.1
36	Panama	25.8	123	Kypr	13.1
37	Argentina	25.5	124	Norsko	12.9
38	Kambodža	25.3	125	Belgie	12.8
39	Šalomounovy ostrovy	25.2	126	Japonsko	12
40	Gabun	25.1	127	Niger	11.8
41	Albánie	25.1	128	Nový Zéland	11.7
42	Polsko	24.8	129	Itálie	11.6
43	Bulharsko	24.4	130	Laos	11.5
44	Mexiko	24.4	131	Alžírsko	11.2
45	Dominikánská republika	24.3	132	Turkmenistán	11.1
46	Surinam	24.2	133	Švýcarsko	10.9
47	Kuba	24	134	Portoriko	10.8
48	Kazachstán	23.8	135	Švédsko	10.7
49	Slovensko	23.6	136	Řecko	10.7
50	Somálsko	23.6	137	<i>Lucembursko</i>	10.7
51	Etiopie	23	138	Velká Británie	10.5

52	Litva	23	139	Španělsko	10.3
53	Gambie	22.7	140	Súdán	10.3
54	Uruguay	22.6	141	Maroko	10
55	Lotyšsko	22.6	142	Kanada	9.5
56	Kamerun	22.6	143	Island	9.4
57	Brazílie	22.2	144	Nizozemsko	9.4
58	Česká republika	22.1	145	Uzbekistán	9
59	Mali	22	146	<i>Spojené Státy Americké</i>	9
60	Mosambik	21.5	147	Austrálie	8.5
61	Estonsko	21.4	148	Guam	8.5
62	Gruzie	21.4	149	Írsko	8.4
63	Moldavsko	21.4	150	Ázerbajdžán	8.4
64	Jižní Korea	21.1	151	Libye	8.2
65	Kyrgyzstán	20.4	152	Spojené Arabské Emiráty	7.9
66	Myanmar	20.4	153	Egypt	7.8
67	Slovinsko	20.3	154	Tádžikistán	7.5
68	Samoa	20.3	155	Čína	7.3
69	Bělorusko	20.2	156	Malta	6.6
70	Maďarsko	20.2	157	<i>Finsko</i>	6.2
71	Libérie	20	158	Tunisko	6
72	Honduras	19.9	159	Bahrajn	6
73	Botswana	19.8	160	Ízrael	5.1
74	Kapverdy	19.7	161	Pákistán	4.1
75	Arménie	19.6	162	Kuvajt	4
76	Uganda	19.5	163	Turecko	4
77	Ghana	19.4	164	Jemen	3.7
78	Guinea-Bissau	19.4	165	Omán	3.6
79	Guatemala	19.4	166	Afghánistán	3.5
80	Lidově dem. republika Korea	19.2	167	Írán	3.2
81	Thajsko	19.2	168	Saúdská Arábie	2.7
82	Kostarika	19	169	Jordánsko	2.4
83	Středoafriická Republika	19	170	Katar	2.1
84	Ukrajina	18.8	171	Írák	2.1
85	Mauricius	18.8	172	Sýrie	1.4
86	Bangladéš	18.6			
87	Demokratická republika Kongo	18.5			

Zdroj dat: GLOBOCAN 2002

Tab. 7

**Srovnání mortality v ČR s ostatními zeměmi světa, přepočten na 100 000 osob
[20]**

1	Lesotho	37.6	88	Moldavsko	9.9
2	Haiti	34.6	89	Makedonie	9.7
3	Tanzánie	32.5	90	Bhútán	9.6
4	Svazijsko	31.6	91	Nepál	9.5
5	Guinea	27.3	92	Brazílie	9.4
6	Džibuti	26.8	93	Bangladéš	9.4
7	Zambie	24.8	94	Albánie	9.4
8	Malawi	23.7	95	Uruguay	9.3
9	Zimbabwe	22.9	96	Niger	9.2
10	Bolívie	22.6	97	Česká republika	9.1
11	Eritrea	21.9	98	Alžírsko	9
12	Rwanda	21.9	99	Kazachstán	8.9
13	Madagaskar	21.1	100	Srí Lanka	8.9
14	Burundi	20.9	101	Argentina	8.7
15	Komory	20.9	102	Chorvatsko	8.7
16	Gabun	20.5	103	Slovensko	8.7
17	Peru	19.9	104	Dánsko	8.6
18	Somálsko	18.9	105	Súdán	8.4
19	Rumunsko	18.4	106	Vietnam	8.3
20	Salvador	18.4	107	Gruzie	8.3
21	Etiopie	18.3	108	Maroko	8.1
22	Guyana	18.2	109	Thajsko	8.1
23	Kamerun	18.2	110	Bělorusko	8.1
24	Paraguay	18	111	Brunej	7.9
25	Gambie	17.9	112	Vanuatu	7.8
26	Mali	17.8	113	Slovinsko	7.7
27	Mosambik	17.3	114	Kyrgyzstán	7.3
28	Jihoafrická republika	16.5	115	Portugalsko	7.3
29	Ekvádor	16.3	116	Libanon	7.2
30	Kapverdy	16	117	Rakousko	7.2
31	Libérie	15.9	118	Mongolsko	7.1
32	Botswana	15.9	119	Německo	7.1
33	Guinea-Bissau	15.7	120	Indonézie	7
34	Ghana	15.5	121	Malajsie	6.8

35	Srbsko a Černá Hora	15.5	122	Arménie	6.7
36	Uganda	15.5	123	Libye	6.6
37	Středoafriická Republika	15.5	124	Egypt	6.3
38	Rovníková Guinea	15.1	125	Island	6.2
39	Fidži	15.1	126	Belgie	6.2
40	Kolumbie	15	127	Kypr	6.2
41	Demokratická republika Kongo	14.8	128	Lucembursko	6.2
42	Sierra Leone	14.8	129	Bahamy	5.7
43	Indie	14.7	130	Laos	5.7
44	Pobřeží slonoviny	14.7	131	Jižní Korea	5.6
45	Belize	14.6	132	Švýcarsko	5.6
46	Mauretánie	14.6	133	Norsko	5.5
47	Togo	14.6	134	Japonsko	5.5
48	Papua Nová Guinea	14.2	135	Francie	5.4
49	Venezuela	13.7	136	Velká Británie	5.1
50	Kambodža	13.5	137	Lidově dem. republika Korea	5
51	Šalomounovy ostrovy	13.5	138	Tunisko	4.8
52	Nigérie	13.5	139	Guam	4.7
53	Benin	13.3	140	Irsko	4.5
54	Dominikánská republika	13.3	141	Řecko	4.4
55	Keňa	13.2	142	Nový Zéland	4.2
56	Litva	13.2	143	Čína	4.1
57	Angola	13.2	144	Itálie	4
58	Nikaragua	13.2	145	Spojené Arabské Emiráty	3.9
59	Čad	13.1	146	Turkmenistán	3.8
60	Barbados	12.9	147	Nizozemsko	3.8
61	Senegal	12.9	148	Kanada	3.7
62	Lotyšsko	12.8	149	Portoriko	3.6
63	Bulharsko	12.6	150	Španělsko	3.6
64	Surinam	12.3	151	Spojené Státy Americké	3.6
65	Chile	11.9	152	Bahrajn	3.1
66	Namíbie	11.8	153	Švédsko	3
67	Polsko	11.5	154	Finsko	3
68	Burkina Faso	11.5	155	Uzbekistán	2.9
69	Panama	11.5	156	Malta	2.8
70	Jamajka	11.3	157	Ázerbajdžán	2.8
71	Filipíny	11.2	158	Izrael	2.6
72	Mexiko	11.2	159	Austrálie	2.5

73	Bosna a Hercegovina	11.1	160	Tádžikistán	2.3
74	Kongo	11.1	161	Pákistán	2.2
75	Trinidad a Tobago	11.1	162	Turecko	2.1
76	Honduras	10.8	163	Jemen	2.1
77	Maďarsko	10.7	164	Kuvajt	2
78	Myanmar	10.6	165	Omán	1.9
79	Samoa	10.6	166	Afghánistán	1.8
80	Guatemala	10.6	167	Írán	1.6
81	Mauricius	10.4	168	Saúdská Arábie	1.4
82	Estonsko	10.3	169	Jordánsko	1.3
83	Ruská federace	10.2	170	Írák	1.1
84	Kostarika	10.2	171	Katar	1
85	Kuba	10.1	172	Sýrie	0.7
86	Ukrajina	9.9			
87	Singapur	9.9			

Zdroj dat: GLOBOCAN 2002

Tab. 8

Srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi Evropy, přepočít na 100 000 osob [20]

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	Švédsko	10.7
11	Estonsko	21.4	30	Řecko	10.7
12	Moldavsko	21.4	31	Lucembursko	10.7
13	Slovinsko	20.3	32	Velká Británie	10.5
14	Bělorusko	20.2	33	Španělsko	10.3
15	Maďarsko	20.2	34	Island	9.4

16	Ukrajina	18.8	35	Nizozemsko	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 dat: GLOBOCAN 2002

Tab. 9

Srovnání mortality v ČR s ostatními zeměmi Evropy, přepočít na 100 000 osob [20]

1	Rumunsko	18.4	20	Slovinsko	7.7
2	Srbsko a Černá Hora	15.5	21	Portugalsko	7.3
3	Litva	13.2	22	Rakousko	7.2
4	Lotyšsko	12.8	23	Německo	7.1
5	Bulharsko	12.6	24	Island	6.2
6	Polsko	11.5	25	Belgie	6.2
7	Bosna a Hercegovina	11.1	26	Lucembursko	6.2
8	Maďarsko	10.7	27	Švýcarsko	5.6
9	Estonsko	10.3	28	Norsko	5.5
10	Ruská federace	10.2	29	Francie	5.4
11	Ukrajina	9.9	30	Velká Británie	5.1
12	Moldavsko	9.9	31	Irsko	4.5
13	Makedonie	9.7	32	Řecko	4.4
14	Albánie	9.4	33	Itálie	4
15	Česká republika	9.1	34	Nizozemsko	3.8
16	Chorvatsko	8.7	35	Španělsko	3.6
17	Slovensko	8.7	36	Švédsko	3
18	Dánsko	8.6	37	Finsko	3
19	Bělorusko	8.1	38	Malta	2.8

Zdroj dat: GLOBOCAN 2002

Tab. 10

Epidemiologie KHD v mezinárodním srovnání [15]

Mezinárodní srovnání – incidence	
Nejvyšší incidence celosvětově	ASR (World) > 50/100 000 žen: Haiti, Tanzanie, Lesotho, Svazijsko, Bolívie, Zambie, Paraguay, Belize, Zimbabwe, Guinea
Nejvyšší incidence v Evropě	ASR (World) > 18/100 000 žen: Srbsko a Černá Hora, Albánie, Rumunsko, Bosna a Hercegovina, Bulharsko, Slovensko, Polsko
Nejnižší incidence v Evropě	ASR (World) < 10/100 000 žen: Francie, Belgie, Lucembursko, Island, Velká Británie, Švédsko, Švýcarsko, Itálie, Řecko, Španělsko, Nizozemsko, Irsko, Malta, Finsko
Mezinárodní srovnání – mortalita	
Nejvyšší mortalita celosvětově	ASR (World) > 40/100 000 žen: Tanzanie, Lesotho, Haiti, Svazijsko, Zambie, Zimbabwe, Guinea, Rwanda
Nejvyšší mortalita v Evropě	ASR (World) > 7,5/100 000 žen: Rumunsko, Srbsko a Černá Hora, Albánie, Litva, Bulharsko, Bosna a Hercegovina, Moldavsko, Polsko, Makedonie
Nejnižší mortalita v Evropě	ASR (World) < 3/100 000 žen: Lucembursko, Německo, Irsko, Norsko, Belgie, Francie, Švýcarsko, Velká Británie, Řecko, Nizozemsko, Španělsko, Itálie, Finsko, Švédsko, Malta

Pozn.: ASR (World) = přepočten na světový standard

V české populaci je incidence dlouhodobě a setrvale vysoká, i když hodnocení trendů na konci 90. let minulého století ještě naznačovalo možný

nárůst. Ve druhé polovině minulého století došlo v české populaci k poklesu incidence v důsledku zřízení cytologických center a center gynekologicko-onkologické prevence. Od roku 1990 incidence již jen kolísala v rozpětí 19-22/100 000 žen a dále neklesala. Ačkoli je oportunní screening v České republice prováděn od roku 1966, od období 1990-1995 se na populační úrovni nijak neprojevuje. Jedná se pravděpodobně o důsledek relativně malého podílu zapojených žen. V roce 2000 byla hrubá incidence 20/100 000 žen, v roce 2005 bylo hlášeno 19/100 000 žen. Absolutní počet ročně nově hlášených onemocnění tak stále přesahuje 1000.

Tab. 11

Časový vývoj incidence a mortality v ČR, počet případů na 100 000 osob [24]

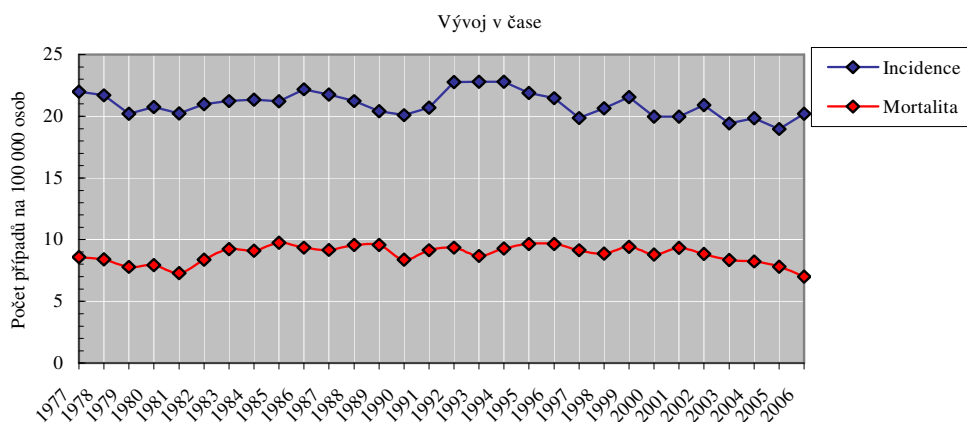
C53 - ZN hrdla děložního - cervicis uteri, ženy

Rok	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991
Incidence	22,00	21,70	20,20	20,75	20,22	20,97	21,23	21,35	21,20	22,19	21,77	21,23	20,41	20,10	20,69
Mortalita	8,60	8,40	7,80	7,93	7,29	8,39	9,23	9,10	9,75	9,36	9,17	9,57	9,57	8,37	9,14
Rok	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Incidence	22,76	22,80	22,78	21,87	21,46	19,85	20,65	21,55	19,97	19,97	20,91	19,42	19,83	18,96	20,20
Mortalita	9,36	8,69	9,28	9,65	9,67	9,15	8,88	9,42	8,80	9,33	8,84	8,36	8,24	7,83	7,00

Zdroj dat: ÚZIS ČR

Graf 5 [24]

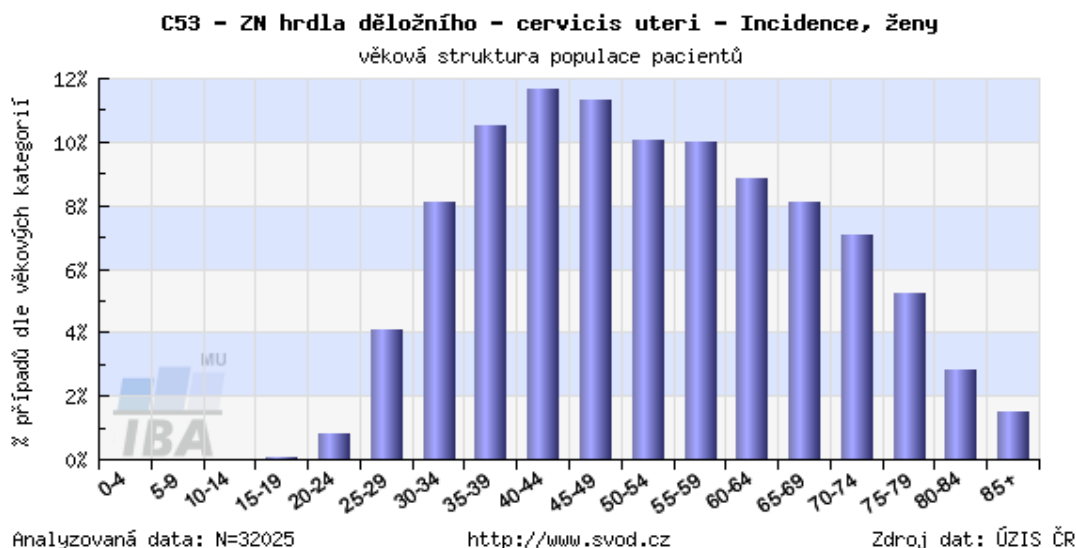
C53 – ZN hrdla děložního – cervicis uteri, ženy



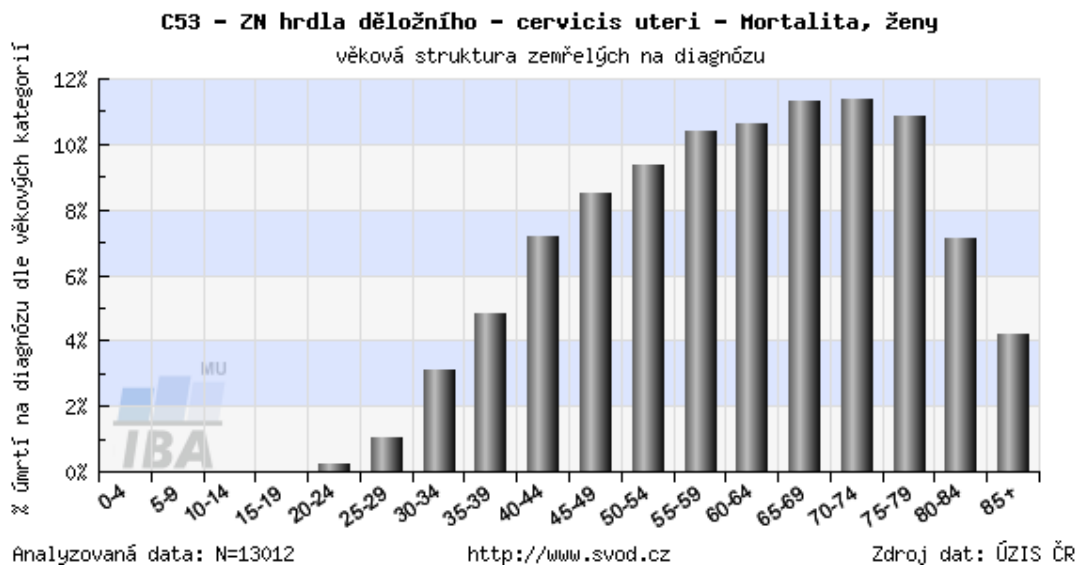
Zdroj dat: ÚZIS ČR

Vysoká incidence KHD zasahuje široké spektrum věkových kategorií žen, což ještě zhoršuje etické a sociální důsledky. Více než 30 % nových případů KHD je diagnostikováno u žen ve věku pod 45 let. Věkově specifická incidence začíná významně růst již od 29. roku života a vrcholu dosahuje u žen ve věku 45-55 let. I v těchto věkových kategoriích je relativně vysoká mortalita, neboť neustále je nově diagnostikováno téměř 30 % pacientek v pokročilém klinickém stádiu 3 nebo 4. Stupeň prokročlosti nádorového onemocnění hrdla děložního je nejvýznamnějším prognostickým ukazatelem, což dokládají i dostupná data o přežití v české populaci. Relativní pětileté přežití celkově bez dělení na klinická stadia dosahuje 74 %, ve stádiu 1+2 87,2 %, ve stádiu 3 48,5 % a ve stádiu 4 10,2 %. Celkově na tuto diagnózu ročně umírá v České republice více než 400 žen. Data Národního onkologického registru ukazují za poslední dostupné časové období 2001-2005 mírně klesající trend mortality (ročně o – 2,1 %).

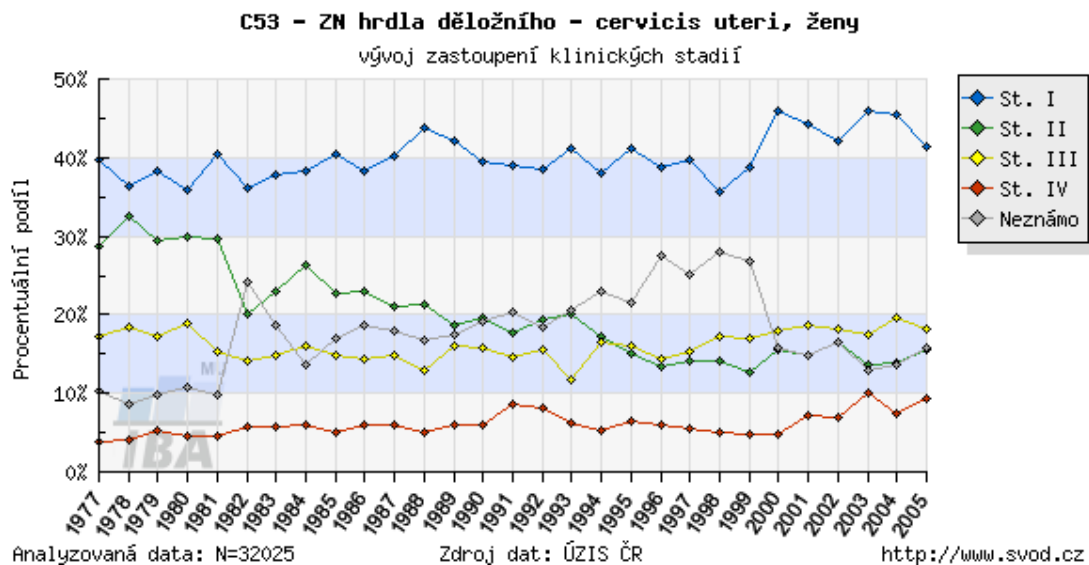
Graf 6 [20]



Graf 7 [20]



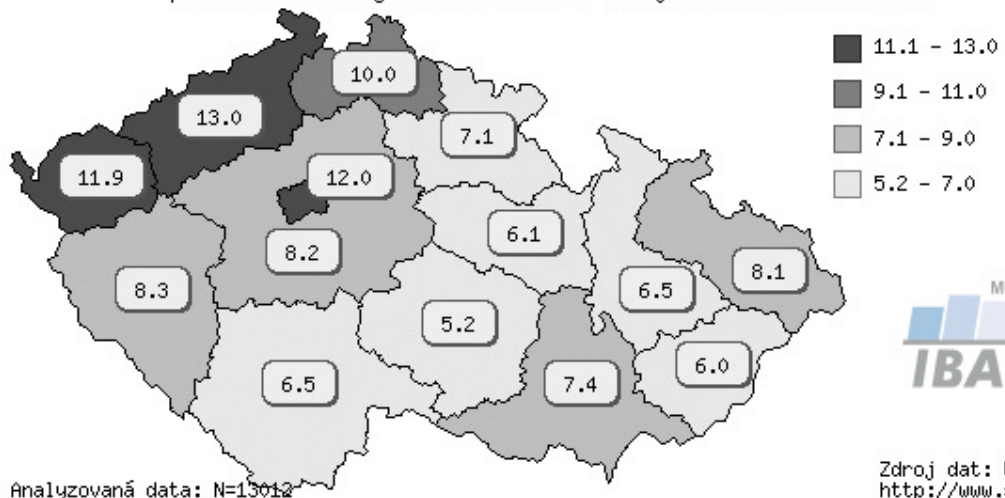
Graf 8 [20]



Graf 11 [20]

C53 - ZM hrdla děložního - cervicis uteri - Mortalita, ženy

počet úmrtí na diagnózu na 100000 žen v krajích za období 1977-2005



Diskuze

Karcinom hrdla děložního patří mezi nejčastější maligní onemocnění ženské populace. Ve světě i v Evropě se liší incidence a mortalita v ekonomicky a průmyslově vyspělých zemích a zemích rozvojových. Protože je karcinom hrdla děložního dobře preventabilní, pokud je včas diagnostikován a léčen, svědčí statistické údaje o incidenci a mortalitě o kvalitě úrovně poskytované preventivní péče. KHD je jedna z mála onkologických diagnóz s prokázaným etiologickým agens. Je způsobena perzistentní infekcí vysoce rizikovými typy HPV. Infekce HPV je v současné době považována za nejčastější pohlavně přenosné onemocnění. Celoživotní prevalence infekce dosahuje až 80 %. U většiny infikovaných dojde k tzv. spontánní clearance vlivem imunitních mechanismů, avšak člověk se může během života infikovat opakovaně i stejným typem. K nákaze dochází nejčastěji v časně dospělosti mezi 18. a 25. rokem života. V pozdějším věku dochází k infikování vzácněji. Vývoj invazivního karcinomu hrdla děložního je dlouhodobý proces, který obvykle trvá více než deset let a vychází z přímých předstupňů maligního procesu – prekanceróz. Podpůrnými faktory pro vznik karcinomu hrdla děložního, které omezují možnost spontánní clearance, jsou kouření tabáku, poruchy imunity, časná koitarché, promiskuita a onemocnění jinými pohlavně přenosnými chorobami. Hlavním preventivním opatřením určeným pro každou ženu je aktivní vyhledávání prekanceróz během preventivních gynekologických prohlídek tak, aby k ošetření došlo ještě před rozvojem invazivního nádoru. Další možností je omezení rizika přenosu infekce. Nejběžnější metodou vhodnou pro ženy jakéhokoliv věku je používání mechanické bariérové antikoncepční metody - kondomu. Nejnovější a nejspolehlivější metodou primární prevence je očkování. Po očkování dojde k rozvoji typově specifické humorální imunity zaměřené proti typům HPV obsaženým ve vakcíně. Ve studiích byla navíc zjištěna zkřížená ochrana proti dalším fylogeneticky příbuzným vysoce rizikovým typům HPV.

Závěr

Za nejdůležitější okamžiky v historii karcinomu hrdla děložního lze považovat identifikaci papillomavirů jako jeho vyvolavatelů a vyvinutí profylaktických vakcín. Z hlediska primární prevence má velký význam omezení rizika přenosu infekce, tedy dodržování zásad bezpečného sexuálního života, používání kondomu, vyvarování se promiskuity. Nejspolehlivější metodou je však očkování. Z hlediska populačního efektu by měla význam především vakcinace celoplošná, která by znamenala zařazení očkování do celostátních vakcinačních programů cílových skupin. Těmi by měly být dívky i chlapci ve věku 9-26 let před zahájením pohlavního života. Dívky pro možné pozdější onemocnění karcinomem hrdla děložního, chlapci pro možnost budoucí funkce přenašeče infekce. Očkování v tomto věkovém rozmezí je ideální pro dostatečnou schopnost vakcíny vyvolat protilátkovou odpověď. Další možný krok kupředu v prevenci tohoto onemocnění by bylo možno učinit, kdyby se vědcům podařilo vyvinout také terapeutickou vakcínu. V rámci sekundární prevence je třeba klást důraz na aktivní vyhledávání prekanceróz během preventivních gynekologických prohlídek. Vznik invazivního karcinomu je dlouhodobý a několikastupňový proces, který nám při důsledném screeningu umožní přímé předstupně maligního procesu včas rozpoznat a následně je podle závažnosti dispenzarizovat nebo adekvátně léčit. Z tohoto přístupu profitují nejen samotné pacientky, ale i zdravotnictví, snížením nákladů na léčbu pokročilých stádií tohoto nádorového onemocnění. Screening však musí být dobře organizovaný a je třeba, aby se do něj zapojila většina cílové populace žen. Pokud se to v ČR podaří, můžeme očekávat snížení populační mortality. Podpůrný význam mají i taková opatření jako je omezení kouření tabáku, které znesnadňuje spontánní clearance.

Souhrn

HPV infekce patří mezi nejčastější sexuálně přenosné choroby. Některé studie odhadují, že většina sexuálně aktivní populace (75-80 %) je vystavena během života jednomu nebo více typům HPV, avšak infekce často proběhne zcela inaparentně. Genitální bradavice jsou nejsnadněji rozpoznatelným projevem HPV infekce. Některé typy HPV mohou způsobit vznik dysplastických slizničních změn a následných malignit urogenitálního traktu. Nejčastějšími onkogenními HPV typy jsou HPV 16 a 18, které jsou zodpovědné za zhruba 70 % nádorových onemocnění dolního genitálního traktu. Prevencí proti získání HPV infekce je očkování. Obě registrované vakcíny jsou připravovány z neinfekčních DNA virus-like partikulí rekombinantní technologií a jsou vázány na adjuvans. Cílovou skupinou pro vakcinaci jsou dívky a ženy ve věku 9-26 let. Nejlepší cestou je absolvovat očkování před zahájením pohlavního života. Současné trendy potvrzují význam vakcinace chlapců ve stejné věkové skupině, protože jsou později hlavními přenašeči HPV infekce. Vakcinace a organizovaný screening jako metoda sekundární prevence snižují riziko rozvoje rakoviny hrdla děložního.

Summary

HPV infection is one of the most common cause of sexually transmitted diseases. Some studies anticipate, that most of the sexually active population (75-80 %) is displayed during life one or more types of HPV, but infection often runs completely inapparently. Genital warts are the most easily recognizable sign of genital HPV infection. Some HPV types can mode origin of dysplastic epithelial leasions and successive urogenital malignities. The most frequent oncogenic HPV types are HPV 16 and 18, who are responsible for roughly 70 % tumors of the lower female genital tract. Prevention against obtaining HPV infection is vaccination. Both registered vaccines are prepared of non-infectious DNA virus-like particles using of recombinant technology and are tied on adjuvant. Focus group for vaccination are girls and women at age 9-26 years. Best way is complete vaccination before the start of sexual life. Current trends confirm meaning of vaccination in boys same age group, because later are main transmitters of HPV infection. Vaccination and organized screening as method of secondary prevention lower risk of cervical cancer development .

Seznam použité literatury

1. CITTERBART, K.. *Gynekologie*. Praha: Galén, 2001. 278 s. ISBN 3-1260-3047-6.
2. FREITAG, P.. *Papillomavirové infekce v gynekologii*. Praha: Triton, 1998. 84 s. ISBN 3-1269-9008-6.
3. VONKA, V.. Etiologie karcinomu děložního čípku – cesta k jejímu objasnění. [on-line]. Dostupnost z www: <<http://www.levret.cz/texty/casopisy/mgp/obsahy/vol15c4sa/vonka.php>>
4. TACHEZY, R.. Epidemiologie genitální papillomavirové infekce ve světě a ČR. [on-line]. Dostupnost z www: <<http://www.levret.cz/texty/casopisy/mgp/obsahy/vol15c4sa/tachezy.php>>
5. HAMŠÍKOVÁ, E.. Imunologie papillomaviru. [on-line]. Dostupnost z www: <<http://www.levret.cz/texty/casopisy/mgp/obsahy/vol15c4sa/hamsikova.php>>
6. PLUTA, M.. HPV vakcína. [on-line]. Dostupnost z www: <<http://www.levret.cz/texty/casopisy/mgp/obsahy/vol15c4sa/pluta.php>>
7. BEKOVÁ, A. a SLAVÍK, V.. Cytologická diagnostika. [on-line]. Dostupnost z www: <<http://www.levret.cz/texty/casopisy/mgp/obsahy/vol12c4/bekova.php>>
8. ROB, L. et al.. Kolposkopická terminologie a klasifikace. [on-line]. Dostupnost z www: <<http://www.levret.cz/texty/casopisy/mgp/obsahy/vol12c4/rob2.php>>
9. KUČÍREK, J. et al.. Diagnostika, metody ošetření děložního hrdla. [on-line]. Dostupnost z www: <<http://www.levret.cz/texty/casopisy/mgp/obsahy/vol12c4/kacirek2.php>>
10. MIKYŠKOVÁ, I. et al.. Lidské papilomaviry jako příčina vzniku gynekologických onemocnění. [on-line]. Dostupnost z www: <<http://www.hpv.cervix.cz/doc/lidske-papillomaviry.pdf>>
11. HAMŠÍKOVÁ, E.. Profylaktické vakcíny proti lidským papillomavirům. [on-line]. Dostupnost z www: <<http://www.papillomavirus.cz/odborna/vakciny.pdf>>
12. DOLEŽAL, T.. Kvadrivalentní vakcína proti lidskému papilomaviru. [on-line]. Dostupnost z www: <<http://www.farmakoterapie.cz/cz/Clanek/486>>
13. KOSTIUK, P.. Gardasil/Silgard – vakcína proti HPV: FDA povolila významné rozšíření indikace. [on-line]. Dostupnost z www: <<http://www.pharmos.cz/data/File/Gardasil.doc>>

- 14. SLÁMA, J..** Cervarix – další krok v prevenci karcinomu děložního hrdla. [on-line]. Dostupnost z www: <http://www.prevencenadoru.cz/mouprev/section_show.jsp?s=9001908&selIdDoc=196>
- 15. DUŠEK, L. et al..** Epidemiologie karcinomu hrdla děložního v České republice. [on-line]. Dostupnost z www: <<http://www.cervix.cz/index.php?pg=pro-lekare--epidemiologie-karcinomu-hrdla-delozniho>>
- 16. KOLOMBO, I..** Infekce lidským papillomavirem (human papillomavirus – HPV). *New EU Magazine of Medicine*, 2008, roč. 3, č. 2, s. 37-46.
- 17. ZEHNULOVÁ, J..** HPV vakcína. [on-line]. Dostupnost z www: <<http://www.hpvinfos.cz/hpvtext.html>>
- 18. OČKOVÁNÍ, INTERNETOVÉ INFORMAČNÍ CENTRUM.** Očkování proti lidským papilomavírům (HPV). [on-line]. Dostupnost z www: <http://www.vakciny.net/doporucene_ockovani/HPV.html>
- 19. ONKOLOGYNEKOLOGICKÉ CENTRUM.** HPV infekce. [on-line]. Dostupnost z www: <<http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=181#>>
- 20. SYSTÉM PRO VIZUALIZACI ONKOLOGICKÝCH DAT.** Epidemiologie zhoubných nádorů v ČR – analýzy. [on-line]. Dostupnost z www: <<http://www.svod.cz/?sec=analyzy>>
- 21. MIKYŠKOVÁ, I. et al..** HPV asociované cervikální léze. [on-line]. Dostupnost z www: <<http://www.hpv.cervix.cz> >
- 22. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION.** Cervical Cancer. [on-line]. Dostupnost z www: <<http://www.cdc.gov/cancer/cervical/>>
- 23. NATIONAL CANCER INSTITUTE.** Cervical Cancer. [on-line]. Dostupnost z www: <<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/cervical>>
- 24. ÚSTAV ZDRAVOTNICKÝCH INFORMACÍ A STATISTIKY ČR.** [on-line]. Dostupnost z www: <<http://www.uzis.cz/cz/dps/index.html> >
- 25. MIHULKA, S..** Kondomy chrání proti lidským papillomavírům. [on-line]. Dostupnost z www: <<http://www.osel.cz/index.php?clanek=1998> >

Seznam obrázků, tabulek a grafů

Obr. 1 Organizace genomu papillomavirů	15
Tab. 1 Přímé důkazy kauzálního spojení mezilidskými papillomaviry a karcinomem hrdla děložního	11
Tab. 2 Nepřímé důkazy kauzálního spojení mezi lidskými papillomaviry a karcinomem hrdla děložního	12
Tab. 3 Klinické projevy HPV infekce a vyvolávající typy papilomavirů	20
Tab. 4 TNM klasifikace karcinomu hrdla děložního	25
Tab. 5 Histopatologická klasifikace zhoubných nádorů děložního hrdla	31
Tab. 6 Srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi světa	44
Tab. 7 Srovnání mortality v ČR s ostatními zeměmi světa	47
Tab. 8 Srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi Evropy	49
Tab. 9 Srovnání mortality v ČR s ostatními zeměmi Evropy	50
Tab. 10 Epidemiologie KHD v mezinárodním srovnání	51
Tab. 11 Časový vývoj incidence a mortality v ČR	52
Graf 1	42
Graf 2	43
Graf 3	43
Graf 4	44
Graf 5	52
Graf 6	53
Graf 7	54
Graf 8	54
Graf 9	55
Graf 10	55
Graf 11	56