

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Ústav epidemiologie 3. LF



Barbora Hončíková

**Epidemiologie a prevence karcinomu
děložního hrdla**

Epidemiology and prevention of cervical uteri cancer

Bakalářská práce

Praha duben 2014

Autor práce: Barbora Hončíková

Studijní program: Veřejné zdravotnictví

Bakalářský studijní obor: Specializace ve zdravotnictví

Vedoucí práce: **Doc. MUDr. Alexander Martin Čelko, CSc.**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav epidemiologie 3. LF**

Předpokládaný termín obhajoby: 26. 6. 2014

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci vypracovala samostatně a použila výhradně uvedené citované prameny, literaturu a další odborné zdroje. Současně dávám svolení k tomu, aby má bakalářská práce byla používána ke studijním účelům.

Prohlašuji, že odevzdaná tištěná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do Studijního informačního systému – SIS 3. LF UK jsou totožné.

V Praze dne 2. května 2014

.....

Barbora Hončíková

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala všem, bez nichž by tato bakalářská práce nemohla nikdy vzniknout, zejména pak vedoucímu mé práce, panu doc. MUDr. A. M. Čelkovi, CSc. Děkuji mu za ochotu, trpělivost, cenné rady a podněty, které mi poskytoval při psaní mé bakalářské práce.

Obsah

1.	ÚVOD	1
2.	MORFOLOGIE DĚLOŽNÍHO HRDLA	3
2.1.	ANATOMIE	3
2.2.	HISTOLOGIE	3
3.	KARCINOM DĚLOŽNÍHO HRDLA.....	4
3.1.	RIZIKOVÉ FAKTORY	4
3.2.	ETIOLOGIE - LIDSKÝ PAPILOMAVIRUS.....	5
3.2.1.	<i>Historie výzkumu lidských papilomavirů</i>	<i>5</i>
3.2.2.	<i>Viry a zhoubné nádory.....</i>	<i>6</i>
3.2.3.	<i>Biologie a karcinogenita papilomavirů.....</i>	<i>6</i>
3.3.	PATOLOGIE PREKANCERÓZ	8
3.4.	KLINICKÝ OBRAZ.....	9
3.5.	LÉČBA.....	11
4.	HPV INFEKCE U MUŽŮ	12
4.1.	KLINICKÝ OBRAZ.....	12
4.1.1.	<i>Genitální bradavice = condylomata acuminata</i>	<i>12</i>
4.1.2.	<i>Infekce v anální oblasti.....</i>	<i>14</i>
4.1.3.	<i>Papilomatóza hrtanu.....</i>	<i>15</i>
4.1.4.	<i>Karcinom penisu</i>	<i>15</i>
4.2.	VAKCINACE.....	16
5.	EPIDEMIOLOGIE	17
5.1.	INCIDENCE A MORTALITA VE SVĚTĚ	20

5.2.	INCIDENCE A MORTALITA V ČESKÉ REPUBLICE	26
6.	PREVENCE	29
6.1.	PRIMÁRNÍ PREVENCE	29
6.1.1.	<i>Vakcinace - Cervarix</i>	<i>30</i>
6.1.2.	<i>Vakcinace - Silgard</i>	<i>32</i>
6.1.3.	<i>Doporučení k vakcinaci.....</i>	<i>35</i>
6.2.	SEKUNDÁRNÍ PREVENCE	38
6.2.1.	<i>Diagnostika</i>	<i>38</i>
6.2.1.1.	<i>Onkologická cytologie = PAP test</i>	<i>39</i>
6.2.1.2.	<i>Kolposkopie</i>	<i>41</i>
6.2.1.3.	<i>Biopsie</i>	<i>42</i>
6.2.1.4.	<i>Imunohistochemie.....</i>	<i>42</i>
6.2.1.5.	<i>Molekulárně biologické metody.....</i>	<i>42</i>
6.2.1.6.	<i>Rutinní metody.....</i>	<i>43</i>
6.2.1.7.	<i>Speciální metody</i>	<i>43</i>
6.2.2.	<i>Screening.....</i>	<i>44</i>
7.	DISKUZE	48
8.	ZÁVĚR.....	51
9.	SOUHRN	52
10.	SUMMARY.....	53
11.	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	54
12.	SEZNAM TABULEK, OBRÁZKŮ A GRAFŮ	57

1. Úvod

Téma mé bakalářské práce „Epidemiologie a prevence karcinomu děložního hrdla“ jsem si vybrala proto, že toto onkologické onemocnění je stále velmi aktuálním problémem jak ve světě, tak v České republice. Ve světě je ročně diagnostikováno zhruba 500 000 nových onemocnění a zhruba 273 000 žen ročně na toto onemocnění umírá. Tato statistika se bohužel už zhruba 10 let nemění k lepšímu. Karcinom děložního hrdla se ve světě stále řadí mezi čtvrté nejčastější onkologické onemocnění u žen. Velká část případů je diagnostikována v rozvojových zemích Asie a Afriky, což je dáno především nižším socioekonomickým postavením žen, ekonomickým a hygienickým standardem a méně kvalitní zdravotní péčí. Hlavní roli v těchto stále se nelepších statistikách hraje primární a sekundární prevence. Je všeobecně známé, že primární prevenci tohoto onemocnění má možnost ovlivnit každá žena. Patří do ní jak vyhnutí se rizikovým faktorům, které mohou značně přispět k rozvoji tohoto maligního onemocnění, jako je kouření, brzké zahájení sexuálního života, promiskuita nebo také užívání hormonálních kontraceptiv, tak dnes již dostupné očkování proti HPV. V sekundární prevenci hraje hlavní roli screening. Epidemiologické statistiky jasně dokazují, že v zemích, kde je zaveden velmi pečlivý screening, jako je například Finsko, se dlouhodobě incidence tohoto nádoru výrazně snižuje. Zároveň je potřeba, aby se tohoto screeningového programu účastnilo co nejvíce žen, což je v České republice stále velkým problémem. Všechny ženy od počátku pohlavního života by měly absolvovat pravidelnou prohlídku u svého gynekologa, jejíž součástí je jak onkologická cytologie, tak kolposkopie, alespoň jednou ročně, aby se zabránilo falešně negativním výsledkům, které mohou u onkologické cytologie nastat. Ne všechny ženy jsou však o tomto dostatečně poučeny ať už od praktického lékaře nebo od svého gynekologa, proto se pravidelného screeningu v České republice účastní pouze zhruba 50% žen a statistika incidence se tím pádem u nás nijak nelepší.

Každá žena by si měla uvědomit, že karcinom děložního hrdla je jeden z nejvíce preventabilních nádorů a že svou důslednou docházkou na preventivní kontroly hrazené pojišťovnou může ovlivnit celý svůj život.

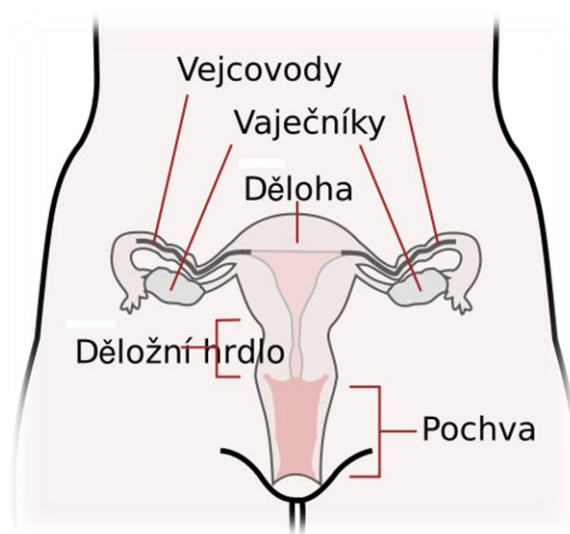
2. Morfologie děložního hrdla

2.1. Anatomie

Děložní hrdlo (cervix uteri) se nachází v dolní části dělohy a má válcovitý tvar. Navazuje na děložní úžinu. Částí hrdla děložního je čípek, který vyčnívá do pochvy. Tato část se označuje jako ekto nebo endocervix. Trubicovitý kanál děložního hrdla je vystlán slizničními řasami, které jsou uspořádány do tvaru palmových listů. Ostium uteri externum je anatomické vyústění endocervikálního kanálu do exocervixu. Zevní branka děložního hrdla otevřená do pochvy je okrouhlá u nullipar a štěrbinovitá u žen, které rodily. (Turyna, et al., 2010)

2.2. Histologie

Hrdlo děložní je normálně kryto nerohovějícím vrstevnatým dlaždicovým epitelem, který v závislosti na hladině estrogenních hormonů akumuluje v povrchových vrstvách glykogen. Endocervix je vystlán jednořadým cylindrickým mucinózním epitelem. Stroma exocervixu je převážně tvořeno vazivovou tkání s příměsí nečetných vláken hladké svaloviny. (Turyna, et al., 2010). Stroma je hojně vaskularizované a vyskytují se v něm T i B lymfocyty. (Kopřivová, et al., 2006)



Obrázek 1 Anatomie ženských pohlavních orgánů

3. Karcinom děložního hrdla

3.1. Rizikové faktory

Kouření cigaret

- nepříznivě ovlivňuje imunitu → zvyšuje pravděpodobnost, že tělo napadne HPV virus

Poruchy imunity

- vrozené i získané poruchy imunity (užívání imunosupresiv po transplantaci)
- u některých onemocnění - SLE, roztroušená skleróza, Crohnova choroba, diabetes mellitus 1. typu → nepříznivé ovlivnění imunity

Časný začátek pohlavního života

- hranice pro optimální začátek pohlavního života je mezi 17. - 18. rokem života
- dřívější začátek usnadňuje vznik infekce, protože u mladších žen je děložní hrdlo „nezralé“ → mnohem náchylnější k snazšímu vstupu viru

Více sexuálních partnerů, nebo tzv. „rizikový partner“ (muž, který sám měl více sexuálních partnerek, nebo „rizikových partnerek“)

- s nárůstem počtu sexuálních partnerů narůstá i riziko, že některý z nich může přenést HPV infekci

Dlouhodobé užívání steroidní hormonální antikoncepce

Nedostatek antioxidantů a kyseliny listové ve stravě

Opakované pohlavní infekce, zvláště způsobené chlamydiemi nepříznivě ovlivňují imunitu, poškozují děložní hrdlo a tak usnadňují vstup HPV do buněk

Mnohočetné porody

3.2. Etiologie - Lidský papilomavirus

V historii medicíny jsou klinické projevy infekce HPV popisovány již po 2 tisíciletí. V průběhu posledních 25 let byl odhalen vztah určitých typů HPV ke vzniku některých nádorových onemocnění lidské populace. HPV se uplatňuje především v etiopatogenezi karcinomu děložního hrdla. Tento karcinom je považován za závažné maligní onemocnění u žen způsobené virovou infekcí. Hlavním úsilím screeningu cervikálního karcinomu je tedy detekce lidských papilomavirů. V sekundární prevenci se uplatňuje zejména onkologická cytologie a kolposkopie. Znalost etiopatogeneze karcinomu děložního hrdla otevřela nové možnosti pro jeho primární prevenci, v tomto případě hlavně vývoj profylaktické vakcíny.

3.2.1. Historie výzkumu lidských papilomavirů

Psal se rok 1973, když německý vědec zur Hausen publikoval v *Cancer Research* svou hypotézu „*Condylomata accuminata and human genital cancer*“, ve které popsal úlohu lidských papilomavirů ve vzniku cervikálního karcinomu. I pro Meiselse byl tento rok významný, neboť popsal koilocyty jako změny vyvolané HPV. Tyto buňky považovali ještě v roce 1956 Koss a Durfee za variantu dysplázie. Toto zaznamenal i Papanicolau v roce 1954. V roce 1976 byly identifikovány genotypy lidských papilomavirů.

V roce 1994 formuluje zur Hausen další hypotézu papilomavirové kancerogeneze. Podle ní je pro vznik karcinomu nutná infekce buňky a inkorporace viru do jejího genomu. Jsou potřebné změny 2 alelových párů (4 genů) hostitelské buňky a dále nerozpoznání této infikované buňky imunitním systémem.

3.2.2. Viry a zhoubné nádory

Zhoubný nádor může být mimo jiné vyvolán také působením některých tzv. onkogenních virů. Ty lze rozdělit na:

- rychle se transformující RNA viry (retroviry) - ty způsobují zatím pouze četné animální nádory
- pomalu transformující DNA viry - jsou schopny aktivovat onkogeny a vyvolat maligní transformaci

Onkogenní DNA viry u člověka:

- HTLV - 1 (Human T-cell leukemia virus), vyvolávající T-buněčnou leukémii u dospělých
- HBV (Hepatitis B virus) u hepatocelulárního karcinomu
- EBV (Ebstein- Barrové virus), původce zejména afrického Burkittova lymfomu a nasopharyngeálního karcinomu
- HPV (Human papiloma virus) - infekce lidskými papilomaviry je dnes pokládána za etiologický faktor celé řady zhoubných nádorů anogenitální oblasti, zejména děložního hrdla, ale i pochvy a vulvy, anu a penisu a dalších kožních a slizničních karcinomů v jiných lokalizacích.

3.2.3. Biologie a karcinogenita papilomavirů

Lidské papilomaviry patří do čeledi Papovaviridae. Tato čeleď je dělena na dva rody - papilomavirus, do kterého patří HPV a polyomavirus, kam spadá opičí virus SV 40.

Ze 100 známých DNA papilomavirů se 40 uplatňuje v anogenitální oblasti. Jsou velmi rezistentní a mají menší antigenicitu díky tomu, že nemají lipoproteinový obal.

Dle afinity je lze rozdělit na kožní a slizniční typy. Jejich vstup do organismu je velmi snadný. Nejčastějším vstupem jsou mikrotraumata kůže a sliznic. Nejběžněji však k přenosu dochází při sexuálním styku, a tím se také řadí k nejčastějším nemocem přenášeným touto cestou.

Lidé ve věku 20-25 let patří k nejčastějším nosičům tohoto viru. Riziko nosičství je tím vyšší, čím více má člověk sexuálních partnerů. Bylo zjištěno, že v průběhu těhotenství je zvýšená produkce tohoto viru a tím se i zvyšuje prevalence HPV v těhotenství. Uvažuje se také o možnosti přenosu z matky na plod. HPV způsobuje pravděpodobně juvenilní laryngeální papilomatózy dětí.

Inkubační doba papilomavirové infekce je 6 týdnů až 8 měsíců, průměrně 3 měsíce. Nejvyšší prevalence je ve věkové skupině 20-25 let.

Lidské papilomaviry jsou z hlediska onkogenního potenciálu členěny na typy:

<i>High risk HPV</i>	16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82
Low risk HPV	6, 11, 42, 40, 43, 44, 54, 61, 72, 81

Tabulka 1 Typy papilomavirů

Typy 16 a 18 se považují za humánní karcinogeny a typy 31, 33 a 35 za pravděpodobné.

Hlavní vliv na karcinogenitu HPV 16. a 18. mají především onkoproteiny genů E6 a E7. Menší vliv má pak také imunosuprese, což dokazují ve větší míře nálezy CIN a karcinomu děložního hrdla u HIV pozitivních pacientek. Lze shrnout, že infekce rizikovými typy HPV se dnes jeví nezbytnou, ne však jedinou podmínkou postačující pro maligní transformaci buňky.

Mezi klinické projevy HPV patří 3 formy. Převažující je forma latentní, která se dokazuje průkazem původce. Pomocí kolposkopie, cytologie nebo histologie zjistíme projevy formy subklinické. U klinické formy infekce jsou

různé obrazy v různých místech infekce. Zevní genitální bradavice patří mezi nejběžnější klinickou formu HPV. U mužů se vyskytují převážně na penisu.

Nejdůležitější a nejzávažnější je však podíl infekce HPV na vzniku prekanceróz a maligních nádorů v anogenitální oblasti. Vztah HPV ke karcinomu děložního hrdla je jasně prokázán. HPV se podílí na vzniku až 93% karcinomů děložního hrdla. Reid uvádí vznik cervikálního karcinomu u 1 % HPV 16 pozitivních žen. Inkubační doba pro vznik cervikálního karcinomu je odhadována na 20-50 let, může však být za určitých okolností (např. imunosuprese) výrazně kratší.

3.3. Patologie prekanceróz

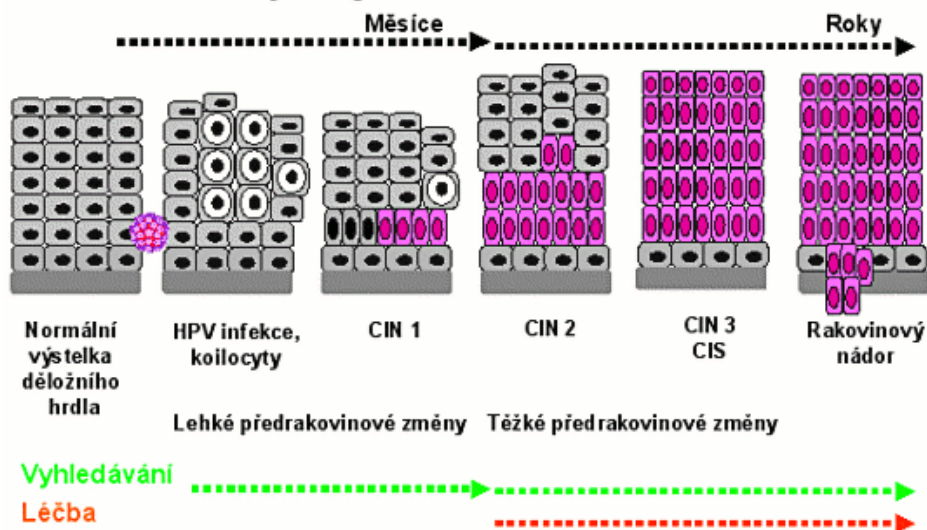
Většina dlaždicobuněčných karcinomů vzniká z prekursorových lézí CIN (Cervikální intraepitelová neoplazie). Ne vždy se tato léze změní v invazivní karcinom. Změny v epitelu trvají roky a desítky roků, než vznikne karcinom.

Prekancerózy se označují jako dysplazie, které dělíme do několika typů:

- CIN I → mírná dysplazie epitelu, jsou zde přítomny epitelové buňky napadené HPV virem (koilocyty). Epitel postižený dysplaziemi se nachází v dolní třetině tloušťky epitelu.
- CIN II → středně výrazné dysplastické změny, které postihují dolní dvě třetiny tloušťky epitelu. Koilocyty jsou v tomto stadiu také přítomné.
- CIN III → těžká dysplazie a karcinom in situ. Dysplastické změny postihují celou tloušťku epitelu a je obtížné jeho odlišení od karcinomu in situ. Toto stadium přechází asi v 20% do invazivního karcinomu. Tento proces může trvat několik měsíců až dvě desítky let.

Nejvíce CIN postihuje ženy ve věku kolem 30 let. K objevu invazivního karcinomu dochází v období kolem 45 let.

Vývoj HPV infekce



Obrázek 2 Patologie prekanceróz (<http://www.onkogyn.cz/obr/public/vyvojHPV.gif>)

3.4. Klinický obraz

Papilomavirová infekce způsobená onkogenními typy HPV probíhá buď bezpříznakově, nebo jen s mírnými příznaky. Buněčná imunita lidského organismu je schopna tuto infekci potlačit. Průměrná doba clearance infekce se uvádí mezi 8 - 12 měsíci. Pokud je infekce bezpříznaková, dá se prokázat pouze přítomnost papilomavirů. V tomto případě se infekce nedá prokázat kolposkopií ani cytologicky, protože tyto známky nejsou přítomny.

Pokud se jedná o infekci s mírnými příznaky, lze ji prokázat pomocí kolposkopie, cytologie nebo histologie.

Papilomaviry s nízkým a středním rizikem mohou způsobit klinicky manifestní onemocnění, které se projevuje výskytem kondylomat v anogenitální oblasti. Mohou mít různé formy. Vyskytují se na vulvě, poševní hrázi, pochvě a děložním hrdle. Inkubační doba pro vznik kondylomat je 3-4 měsíce, ale i déle.

Vývoj změn na sliznicích orofaciální i anogenitální oblasti trvá mnohem déle. Během jednoho roku dochází k mírné dysplazii epitelu CIN I. Tyto dysplazie se většinou zhojí, ale mohou i recidivovat.

U části infikovaných se na infekci podílí HR HPV a infekce se stává perzistentní. Tento faktor je nejdůležitější pro vznik závažných prekanceróz až invazivního karcinomu. Během dalších dvou až pěti let dochází postupně až k těžké dysplazii CIN III, jejíž závažnost vyžaduje konizaci děložního hrdla. Pokud se proces dále zhoršuje, dochází k porušení bazální membrány epitelu a vzniku invazivního karcinomu s možností prorůstání do okolí nebo vzniku metastáz. Celý proces kancerogeneze trvá 10-15 let. Proto se se vzrůstajícím věkem zvyšuje incidence karcinomu děložního hrdla.

Infekce HPV může být v počátečních stádiích zcela bezpříznaková. V pokročilejší fázi se pak může objevit hlenový výtok, který může být i krvavý, krvácení mimo menstruační cyklus či po pohlavním styku, bolestivost po pohlavním styku nebo zapáchající výtok.

V pozdních stádiích se přidávají výrazné bolesti zad a v podbříšku, které jsou způsobeny tumorózní infiltrací pánve a klinickými projevy vzdálených metastáz.

	%
Hrdlo děložní	> 99
Vagina	50
Vulva	> 50
Penis	50
Řiť	> 70
Oropharynx	20
Hrtan a dýchací trakt	10

Tabulka 2 Výskyt HPV u nádorů (<http://www.hpv-guide.cz/>)

3.5. Léčba

Léčba karcinomu děložního hrdla spojuje chirurgickou léčbu, radioterapii a chemoterapii.

Chirurgická léčba je v počátečních stádiích onemocnění základním léčebným výkonem. Léčba počínajícího neinvazivního karcinomu spočívá v konickém vytěti části děložního hrdla. U invazivních nepokročilých karcinomů výkon spočívá v hysterektomii, oboustranné adnexetomii a odebrání příslušných uzlin.

Radioterapie se kombinuje s chirurgickým výkonem nebo s chemoterapií. Je možné ji použít také jako samostatnou léčbu u pokročilejších stádií, které již není možno řešit chirurgicky. Nejčastěji se používá u II. klinického stadia. U nádorů, které byly primárně řešeny chirurgickou léčbou, můžeme poté aplikovat radioterapii zevně. Velký význam má také radiochemoterapie.

Chemoterapie je vhodná u pokročilejších nálezů a při postižení paraaortálních uzlin. Jako nejúčinnější se jeví ifosfamid a platinové deriváty. Karcinom děložního hrdla se neřadí k chemosenzitivním nádorům. Chemoterapie se provádí u pokročilejších nálezů předoperačně, sleduje se tím zlepšení operability. Běžné je použití chemoterapie jako paliativní léčby.

4. HPV infekce u mužů

4.1. *Klinický obraz*

4.1.1. Genitální bradavice = condylomata acuminata¹

Po infekci HPV se do několika měsíců mohou objevit nezhoubné útvary v anogenitální oblasti jak u mužů, tak u žen. Objevují se však jen u 10% osob nakažených virem HPV. V posledních deseti letech výskyt těchto nezhoubných útvarů u mladých lidí dramaticky vzrostl. Po odstranění kondylomat pomocí leptání, laseru nebo operace však může docházet k častým recidivám. Rozsáhlé jizvy po odstranění kondylomat jsou velmi frustrující a často také negativně ovlivňují sexualitu a sexuální aktivitu.

Původcem kondylomat mohou být LR HPV viry. Z 15 typů se zde uplatňují zejména typy: 6, 11, 40, 42, 43, 51 a 52. Na jejich vzniku se však mohou uplatňovat také HR HPV 16 a 18. V tomto případě se může jednat o prekursorů těžkých přednádorových stavů až karcinomu.

Projevy u kondylomat bývají většinou bezbolestné nebo zcela bezpříznakové. Může se objevit svědění různého stupně. V některých případech však významně ovlivňují sexualitu. Objevují se bolesti při styku, časté záněty, svědění a dyskomfort.

Kondylomata se mohou vyskytovat jak u žen, tak u mužů. U žen se vyskytují na malých a velkých stydkých pyscích, klitorisu, v ústí močové trubice, na hrázi, v konečníku a jeho okolí, v pochvě, na vestibulu a na zadním rozštěpu velkých stydkých pysků.

¹ Bradavice *Verruca vulgaris* se mohou objevovat i na kůži. Na jejich vzniku se podílejí HPV viry typu: 1, 2, 4, 7, 27, 57, 60, 65. Tyto bradavice se více objevují na keratinizované epidermis a nejsou příčinou vzniku genitálních kondylomatů.

U mužů se vyskytují v konečníku a jeho okolí, na žaludu, na šourku, v ústí močové trubice a na předkožce. Špičaté kondylomy lze u mužů zaměnit s přirozeně se vyskytujícími pupínky okolo žaludu (na koruně penisu kolem žaludu), které se odborně označují jako papillae corone glandis a rozhodně nejsou důvodem k znepokojení.

Kondylomata se v ČR nehlásí povinně, proto nemáme k dispozici údaje o přesných počtech pacientů. Nicméně se za posledních deset let jejich počet výrazně zvýšil a stávají se tak velkým zdravotním problémem.

Přenos se může uskutečňovat několika způsoby. Nejčastěji se jedná o přenos při sexuálním styku. Dále také přímým kontaktem kůže nebo vaginální, rektální či orální sliznice. Může se jednat také o kontakt pečující osoby, která pečuje o nemocného s kondylomaty při výměně plen a prádla. Vzácně pak z porodních cest z matky na dítě. Kondom v tomto případě chrání jen omezeně. Přenos se může uskutečnit pouze z člověka na člověka.

Kondylomata se diagnostikují nejčastěji pohledem. Diagnóza se potvrzuje biopsií kousku postižené tkáně.

Druh léčby	Procento recidiv	Účinnost
Imiquimod (Aldara)	13%	ženy: 60 %; muži: 62%
Podofylotoxin krém (Wartec)	33-60 %	62.2 %, pro kondylomy v oblasti anální a na stydkých pyscích: 60-80 %
Podofylin roztok	40-60 %	46.9 %
Elektrokauterizace	25%	35-94 %
Laserová vaporizace	10-95 %	27-82 %
Kryoterapie	10-39 %	68%

Tabulka 3 Léčba HPV u mužů (<http://hpvinfo.cz/>)

4.1.2. Infekce v anální oblasti

V anogenitální oblasti nastávají po infekci HPV virem podobné změny, jako na děložním hrdle nebo na zevním genitálu. U anální intraepiteliální neoplazie (AIN) jsou přítomny abnormální buňky ve sliznici konečníku. Jedná se o prekancerózu, která se může vyvinout v karcinom konečníku.

Nejčastější formou přenosu je sexuální styk s osobou infikovanou genitálními bradavicemi. Méně častý je přenos z matky, která má genitální bradavice, na plod při porodu.

Jako rizikové faktory se nejčastěji uvádí: anální styk, HIV pozitivita, imunosuprese po transplantacích, ženy s diagnózou karcinomu děložního hrdla nebo CIN a samozřejmě také osoby s bradavicemi v anogenitální oblasti.

Onemocnění je často bezpříznakové. V pozdější fázi onemocnění se může objevit krvácení z konečníku, pocit podráždění konečníku, svědění a pocity pálení.

Diagnostika se provádí ve specializovaných centrech. Lze jí provádět pěti způsoby. První způsob je podobný jako onkologická cytologie u děložního hrdla, tzv. PAP stěr. Jedná se o anální cytologické nátěry, které mohou odhalit základní AIN. Druhá možnost vyšetření je podobná jako kolposkopické vyšetření. Nazývá se anoskopické vyšetření a lze ho provádět po aplikaci kyseliny octové. Pro ověření diagnózy je nezbytná biopsie. Při podezření na anální bradavice nebo změny na sliznici rekta se používá konvenční „proktoskopie“ neboli vizuální vyšetření análního kanálu. Diagnózu je také možno získat ze vzorků při léčbě hemoroidů.

Léčba u pacientů s AIN není zatím dostupná. Je pouze potřeba sledovat jejich stav k včasnému odhalení karcinomu a tím i zajištění lepší prognózy. V současné době se používají čtyři léčebné metody. Na počátku onemocnění se používá krém s imiquimodem, který obsahuje cytokiny a ty ničí nádorové buňky.

Další možností je fotodynamická terapie za použití laserového světla. Mohou být použity také chirurgické zákroky. Jako účinná prevence se uvádí HPV vakcína.

4.1.3. Papilomatóza hrtanu

Papilomatóza hrtanu je infekční onemocnění způsobené nejčastěji LR HPV viry typu 6 a 11. Přestože tato nemoc nepodléhá povinnému hlášení, je jasné, že incidence tohoto onemocnění v ČR výrazně narůstá.

Nemoc se přenáší sexuálním stykem, orálně nebo také z infikované matky na plod při porodu.

U dětí se objevují příznaky jako je obtížné polykání, chronický kašel nebo slabý pláč. U dospělých už jsou příznaky více znatelné. Může se jednat o těžké poruchy hlasu jako je chrapot nebo úplné bezhlasí, pocit cizího tělesa v krku až poruchy dýchání a pocit dušení.

Diagnóza se stanovuje z ORL vyšetření, případně je možná také laryngoskopie. Vždy je však nutné ověřit nález pomocí biopsie kvůli vyloučení zhoubného karcinomu.

V léčbě se používá chirurgické odstranění papilomavirových hmot z hlasivek. Imunoterapie se zatím jeví bez výrazného efektu.

4.1.4. Karcinom penisu

V ČR je tento karcinom vzácný. Nejvíce se vyskytuje v Asii, Africe a Jižní Americe. Většinou se jedná o dlaždicobuněčný karcinom, který vyrůstá z kůže penisu. Postihuje hlavně muže ve věku 40 let a výše.

Jako hlavní příčina vzniku tohoto karcinomu se uvádí špatná hygiena předkožkového vaku, kde se hromadí bílá hmota smegma vznikající jako produkt bakterií na odumřelých buňkách sliznice. Tato hmota se musí pravidelně při hygieně odstraňovat. Dále se na vzniku karcinomu penisu může podílet HR HPV virus typu 16, který se přenáší nejčastěji pohlavním stykem. Rizikovým faktorem je větší počet sexuálních partnerů a kouření.

V prevenci se uplatňuje dostatečná hygiena a jako prokázaný protektivní faktor se jeví obřízka v novorozeneckém věku.

Samotnému karcinomu předchází prekanceróza nazývaná Queyratova erytroplázie, což je mechovitě červené ložisko vyskytující se na žaludu penisu. Tato prekanceróza se postupně šíří lymfatickými uzlinami v tříselech a vytváří vzdálené metastázy po celém těle. Nádorová léze má vzhled uzlíku, vřídku nebo zarudlého místa. Muži s fimózou by proto měli podstoupit obřízku, aby se tato léze stala viditelnou.

Karcinom penisu diagnostikuje kožní lékař nebo urolog. Nález se definitivně ověřuje pomocí biopsie. K léčbě je vhodný chirurgický zákrok, radioterapie, nebo chemoterapie podle stadia karcinomu.

4.2. Vakcinace

U mužů se stejně jako u žen řadí HPV infekce mezi nejčastější sexuálně přenosné nemoci. Prevalence u asymptomatických mužů je větší než 50%, kdy nejvyšší prevalenci má HPV-16 (11,4%) a HPV-18 (10,6%). U mužů s kondylomaty nacházíme HPV typu 6 a 11 v 90%. V karcinomu penisu je HPV nalezeno v 77%, z toho v 84% HPV-16 a v 11% HPV-18. Mužská promiskuita zvyšuje sedmkrát riziko vzniku karcinomu děložního hrdla u jejich partnerek. (Fait, et al., 2009)

Pro muže je tedy vhodné očkování jak proti LR HPV virům, tak proti HR HPV virům. Toto očkování lze provádět na základě prokazatelné imunogenity ve věku 9-15 let kvadrivalentní vakcínou. Proočkovanost jak mužské, tak ženské populace by tedy významně narušilo možnost šíření této infekce mezi lidmi obou pohlaví. V současnosti je toto očkování velice nákladné a provádí se pouze na vyžádání u žen. V oblastech s vysokým výskytem karcinomu penisu by tato vakcína byla efektivní i u mužů. V současnosti probíhá studie v prevenci genitálních bradavic HPV-6/11 a prevence nákazy HPV-6/11/16/18 u mužů ve věku 16-26 let a prevence prekanceróz konečníku ve stejné definované skupině. (Fait, et al 2009)

5. Epidemiologie

Karcinom děložního hrdla patří ve světě na čtvrté místo v četnosti nádorových onemocnění u žen.

Prevalence HPV v populaci je 14-35% bez ohledu na věk. Nejvyšší prevalence se uvádí ve věkovém rozmezí 20-25 let (45%). Ta je pak následována vysokou incidencí ve věkovém rozmezí 25-29 let. Druhým vrcholem prevalence je věkové rozmezí 45-50 let. Uvádí se, že 50-80% lidí sexuálně aktivních se v průběhu života nakazí alespoň jedním typem HPV, což ovšem nemusí znamenat vznik karcinom. (Májek, et al., 2012)

Nádor se téměř nevyskytuje u pravověrných žen, kde hraje významnou roli obřízka. S nádorem se též nesetkáváme u nulipar a jeptišek v celibátu.

V níže uvedených grafech je vidět vývoj incidence zhoubného novotvaru hrdla děložního v následujících zhruba 20. letech. V roce 2015 se odhaduje celkový počet nových případů na 560 505, což je o 32 881 případů více než v roce 2012. Neméně příznivé jsou odhady pro léta 2020 a 2030.

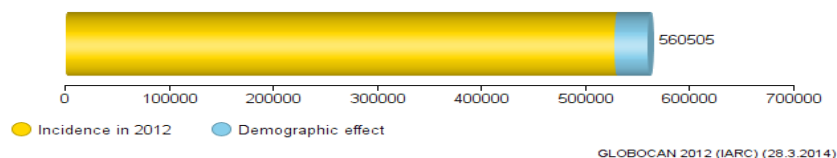
V roce 2020 se počet nových případů odhaduje na 609 270, což je o 81 646 případů více než v roce 2012 a o 48 765 více než v roce 2015.

Odhady incidence nejsou optimističtější ani pro rok 2030. Odhaduje se zhruba 710 249 nových případů na celém světě, což je o 182 625 případů více než pro rok 2012 a o 100 979 více než v roce 2020.

Z grafů je tedy jasně vidět, že pokud všechny země ve světě nedosáhnou efektivním screeningovým programem snížení incidence tohoto nádoru, incidence se bude neustále zhoršovat. Je tedy zřejmé, že sekundární prevence hraje u tohoto onemocnění velmi podstatnou roli. (Globocan, 2012)



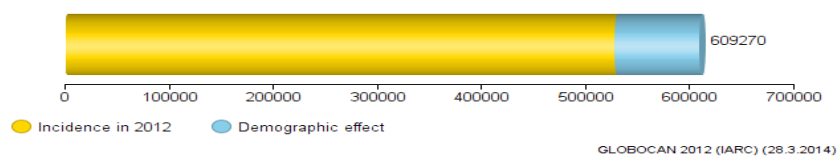
World
Cervix uteri
Number of new cancers in 2015 (all ages)



Graf 1 Odhadovaná incidence karcinomu děložního hrdla v roce 2015 (<http://globocan.iarc.fr/>)



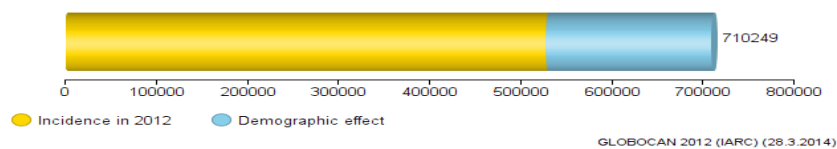
World
Cervix uteri
Number of new cancers in 2020 (all ages)



Graf 2 Odhadovaná incidence karcinomu děložního hrdla v roce 2020 (<http://globocan.iarc.fr/>)



World
Cervix uteri
Number of new cancers in 2030 (all ages)



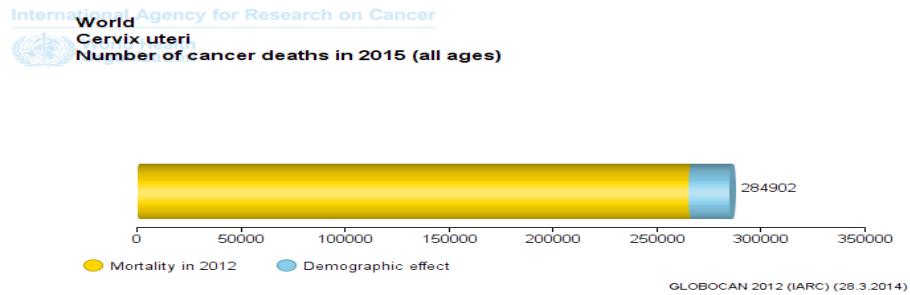
Graf 3 Odhadovaná incidence karcinomu děložního hrdla v roce 2030 (<http://globocan.iarc.fr/>)

Lépe nevypadají ani odhady mortality v následujících zhruba 20 letech. V příštím roce by měl počet úmrtí dosáhnout počtu 284 902, což je o 19 249 více než v roce 2012. Předpokládaná mortalita se zvyšuje i v následujících 15 letech.

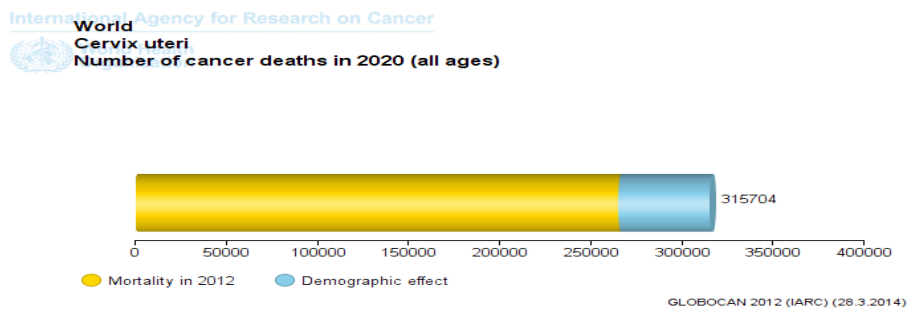
V roce 2020 se počet úmrtí odhaduje na 315 704, což je o 50 051 více než pro rok 2012 a o 30 802 více než v roce 2015.

Optimistická není ani předpověď pro rok 2030. Počet úmrtí je odhadován na 382 941, což je o 117 288 více než v roce 2012 a o 67 237 více než v roce 2020. (Globocan, 2012)

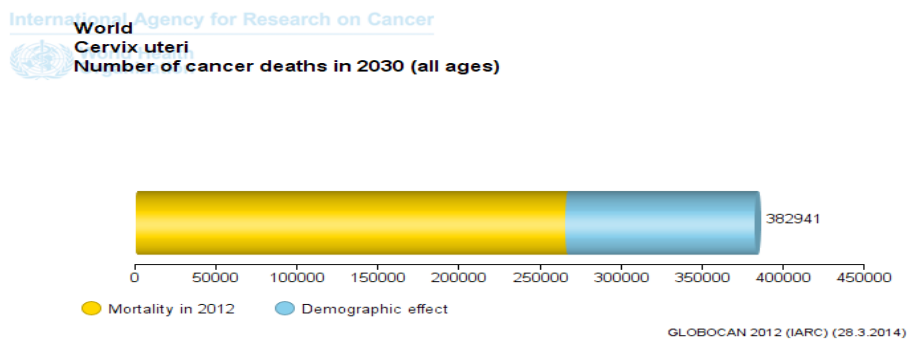
Z těchto údajů vyplývá, že ani stále se zdokonalující lékařská péče nedokáže zabránit rostoucímu počtu úmrtí na tento karcinom, pokud není léčba zahájena včas.



Graf 4 Odhadovaná mortalita karcinomu děložního hrdla v roce 2015 (<http://globocan.iarc.fr/>)



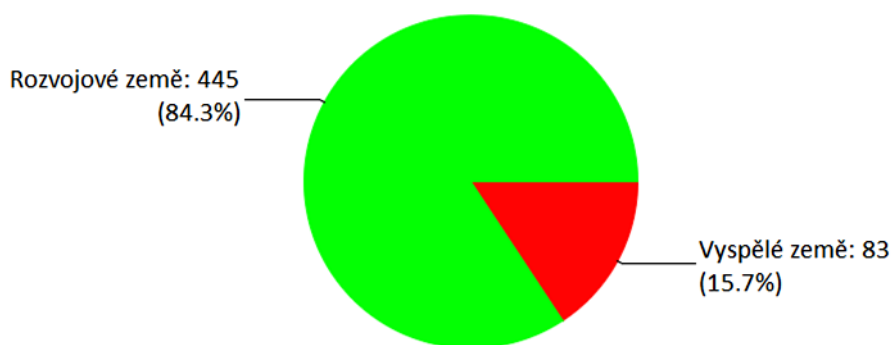
Graf 5 Odhadovaná mortalita karcinomu děložního hrdla v roce 2020 (<http://globocan.iarc.fr/>)



Graf 6 Odhadovaná mortalita karcinomu děložního hrdla v roce 2030 (<http://globocan.iarc.fr/>)

5.1. Incidence a mortalita ve světě

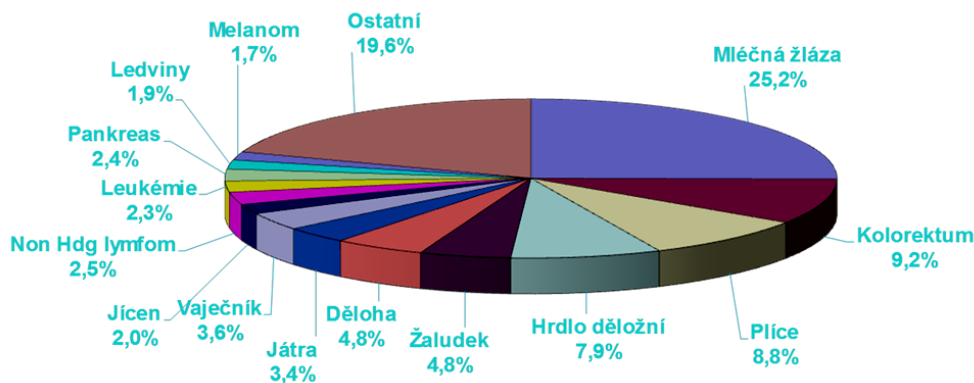
Karcinom děložního hrdla je ve světě velkým problémem. Častěji se objevuje v rozvojových zemích, kde se vyskytuje zhruba 85% všech případů tohoto maligního onemocnění.



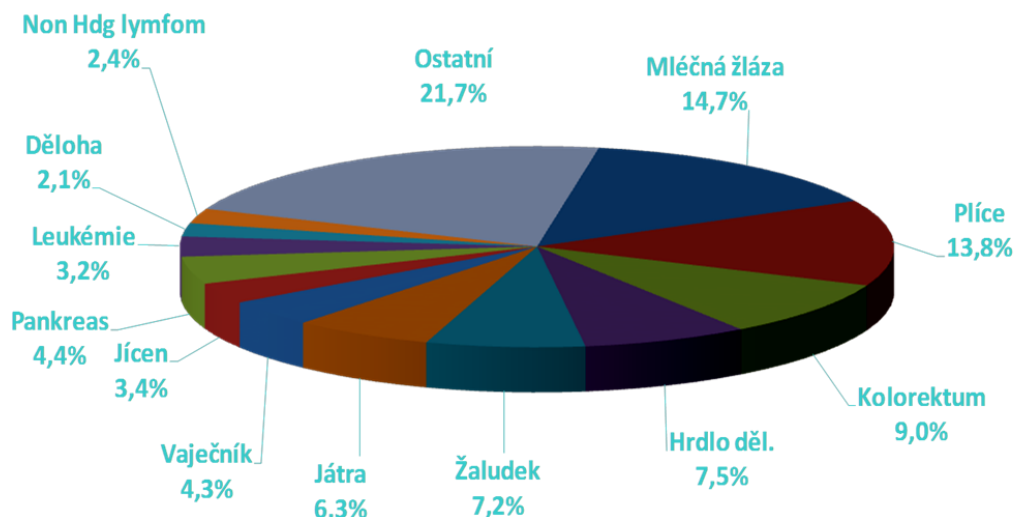
GLOBOCAN 2012 (IARC) - 26.3.2014

Graf 7 Odhadovaná incidence karcinomu děložního hrdla ve vyspělých a v rozvojových zemích (<http://globocan.iarc.fr/>)

Karcinom děložního hrdla je čtvrté nejčastější maligní onemocnění, jak v incidenci, tak i v mortalitě u žen s 528 000 novými případy v roce 2012.

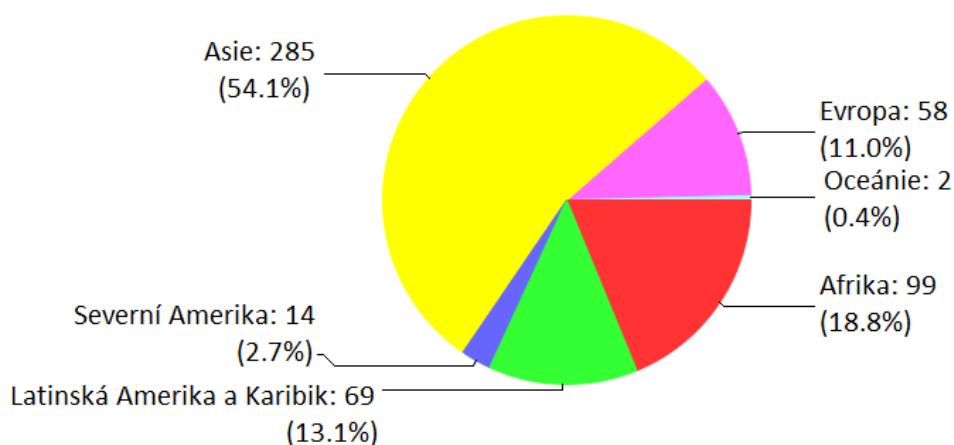


Graf 8 Nové zhoubné novotvary dle četnosti u žen ve světě v roce 2012 (<http://globocan.iarc.fr/>)



Graf 9 Zemřelí na zhoubné novotvary dle četnosti u žen ve světě v roce 2012 (<http://globocan.iarc.fr/>)

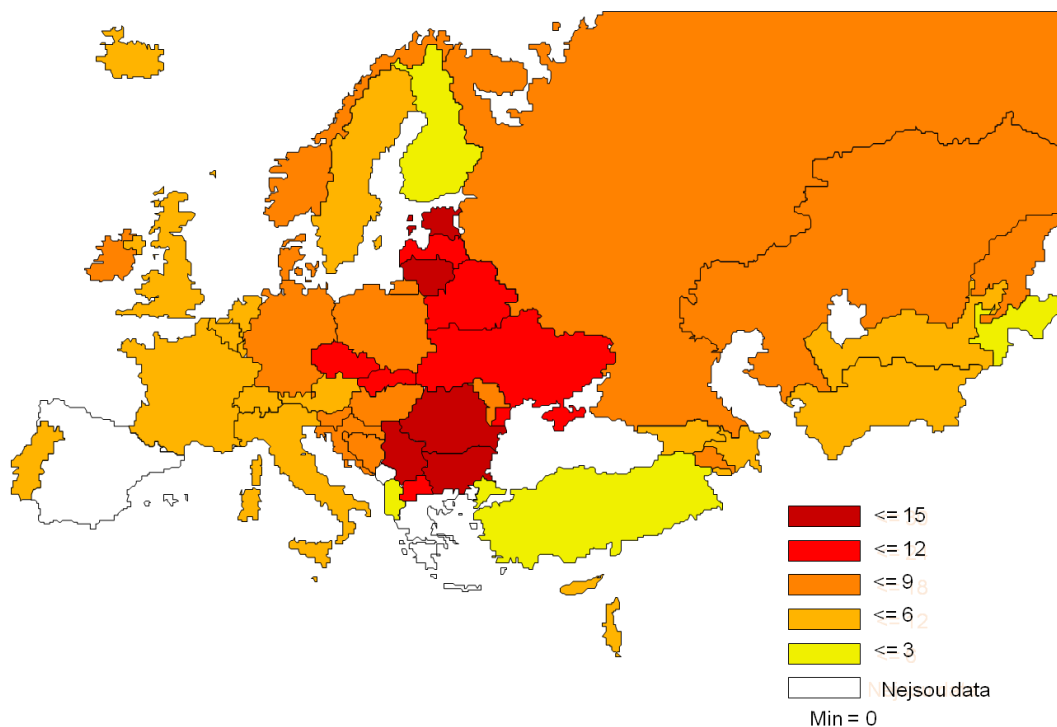
Stejně jako u nádoru jater se většina (okolo 85%) případů vyskytuje v rozvojových zemích, kde činí 12% maligních onemocnění u žen. Vysoký výskyt, v průměru kolem 30 případů na 100 000 obyvatel, má východní Afrika (42.7), Melanésie (33.3), jižní a střední Afrika. Incidence je nejnižší v Austrálii a na Novém Zélandu (5.5) a v západní Asii. Karcinom děložního hrdla zůstává nejčastějším maligním onemocněním u žen ve východní a střední Africe. (Globocan, 2012)



GLOBOCAN 2012 (IARC) - 26.3.2014

Graf 10 Odhadovaná incidence karcinomu děložního hrdla v roce 2012 podle oblastí světa (<http://globocan.iarc.fr/>)

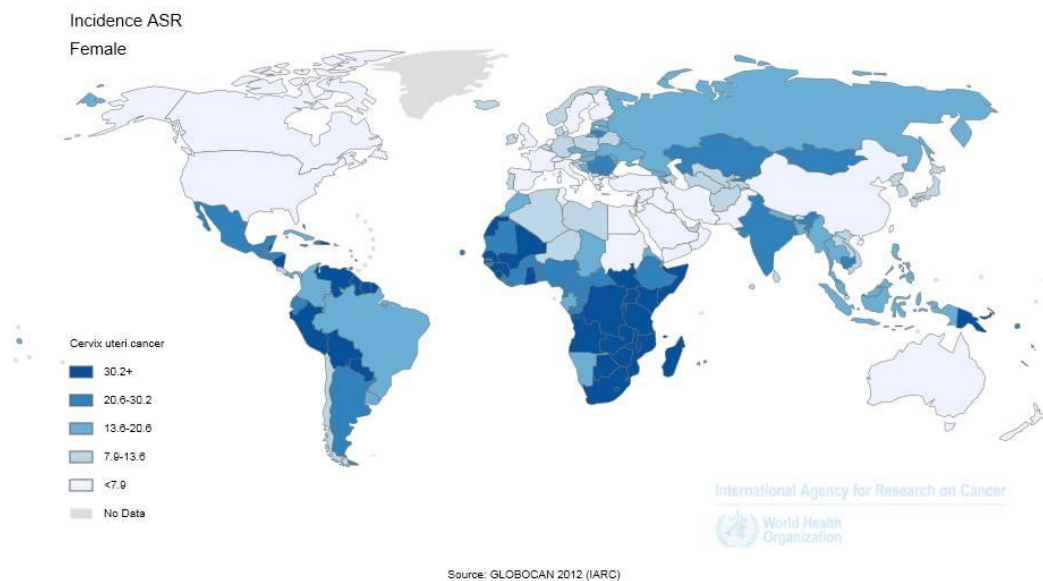
Častěji se vyskytuje u žen s tmavou pletí, žen s nízkým sociálním a ekonomickým standardem, u konzumentek alkoholu, kuřaček a při rizikovém sexuálním chování. (Tomancová, 2004)



Obrázek 3 - Incidence zhoubného novotvaru hrdla děložního Evropa 2009

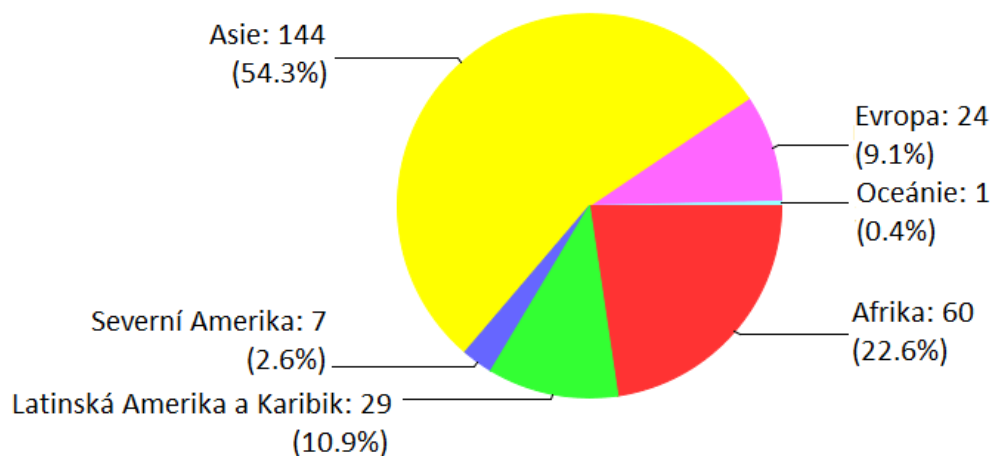
Malawi	75,9 / 100 000	Rumunsko	28,7 / 100 000
Mozambik	65 / 100 000	Litva	26,1 / 100 000
Komory	61,3 / 100 000	Bulharsko	24,5 / 100 000
Zambie	58 / 100 000	Srbsko	23,8 / 100 000
Zimbabwe	56,4 / 100 000	Černá Hora	20,2 / 100 000
Tanzanie	54 / 100 000	Estonsko	19,9 / 100 000
Svazijsko	53,1 / 100 000	Moldavsko	19,6 / 100 000
Burundi	49,3 / 100 000	Maďarsko	18 / 100 000
Bolívie	47,7 / 100 000	Lotyšsko	17,3 / 100 000
Guyana	46,9 / 100 000	Ukrajina	16,6 / 100 000

Tabulka 4 Odhadovaná nejvyšší incidence zhoubného novotvaru hrdla děložního ve světě a v Evropě pro rok 2012 (<http://globocan.iarc.fr/>)



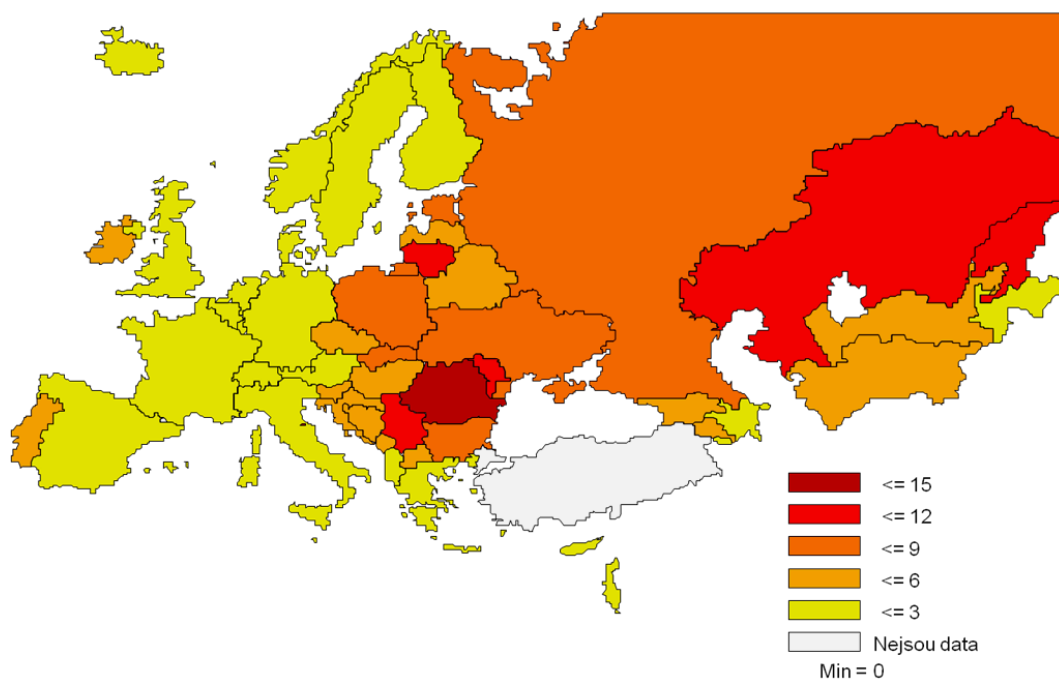
Obrázek 4 Grafické rozložení incidence karcinomu děložního hrdla ve světě v roce 2012
(<http://globocan.iarc.fr/>)

Celosvětová mortalita u karcinomu děložního hrdla je v roce 2012 266 000. Téměř devět z deseti případů úmrtí na tento karcinom je udáváno v rozvojových zemích. Celosvětově jsou značné rozdíly v mortalitě. Země s nejnižším počtem úmrtí (2 na 100 000) jsou v západní Asii, západní Evropě a patří k nim také Austrálie a Nový Zéland. Naopak více jak 20 úmrtí na 100 000 obyvatel bylo zaznamenáno v zemích Melanésie (20.6), střední (22.2) a východní (27.6) Afriky. (Globocan, 2012)



GLOBOCAN 2012 (IARC) - 26.3.2014

Graf 11 Odhadovaná mortalita karcinomu děložního hrdla v roce 2012 podle oblastí světa (<http://globocan.iarc.fr/>)

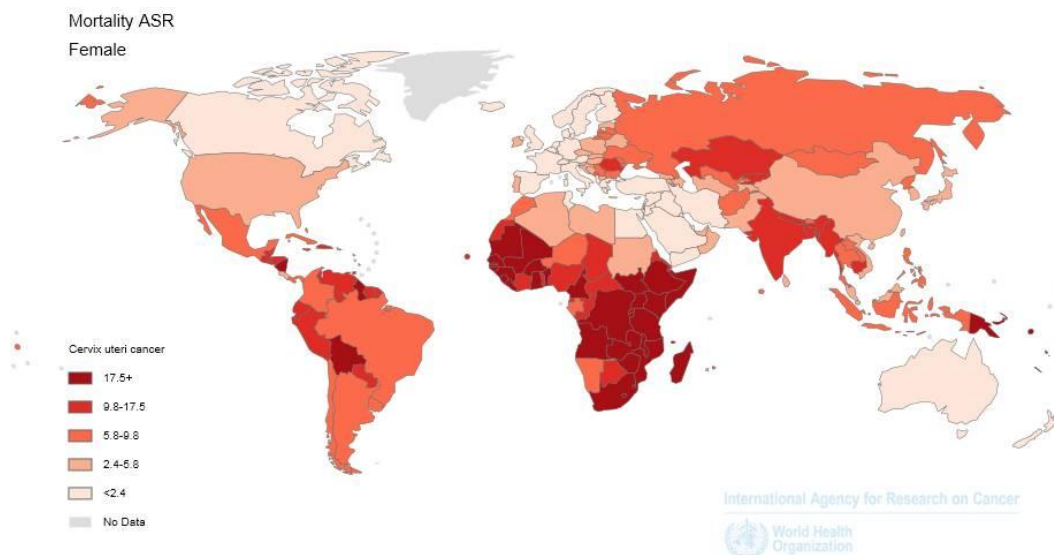


Obrázek 5 - Úmrtnost na zhoubný novotvar hrdla děložního v Evropě v roce 2009

Malawi	49,9 / 100 000
Mozambik	49,2 / 100 000
Komory	40,4 / 100 000
Burundi	39,3 / 100 000
Zambie	36,2 / 100 000
Zimbabwe	35,3 / 100 000
Tanzanie	32,4 / 100 000
Mali	32,1 / 100 000
Svazijsko	31 / 100 000
Guinea	27,9 / 100 000

Rumunsko	10,8 / 100 000
Moldavsko	7,8 / 100 000
Srbsko	7,7 / 100 000
Litva	7,5 / 100 000
Bulharsko	7 / 100 000
Ukrajina	6,4 / 100 000
Lotyšsko	6,3 / 100 000
Rusko	6,1 / 100 000
Černá Hora	5,8 / 100 000
Polsko	5,4 / 100 000

Tabulka 5 Odhadovaná nejvyšší mortalita zhoubného novotvaru hrdla děložního ve světě a v Evropě v roce 2012 (<http://globocan.iarc.fr/>)

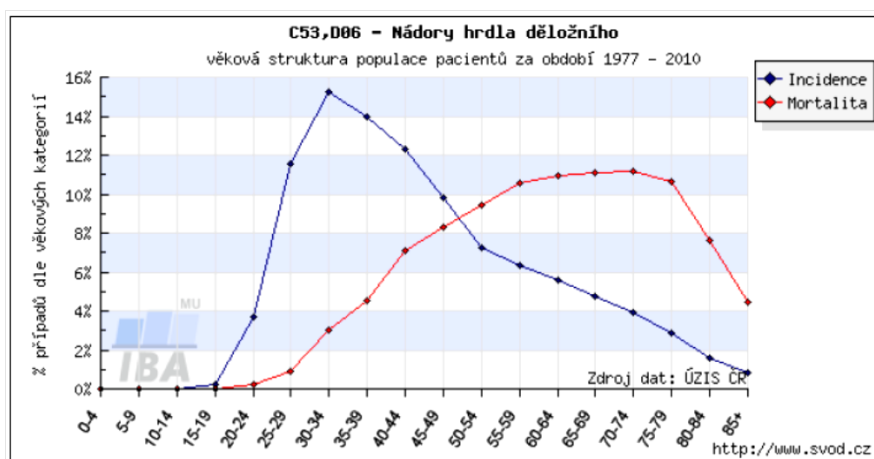


Obrázek 6 Grafické rozložení mortality karcinomu děložního hrdla pro rok 2012 (<http://globocan.iarc.fr/>)

5.2. Incidence a mortalita v České republice

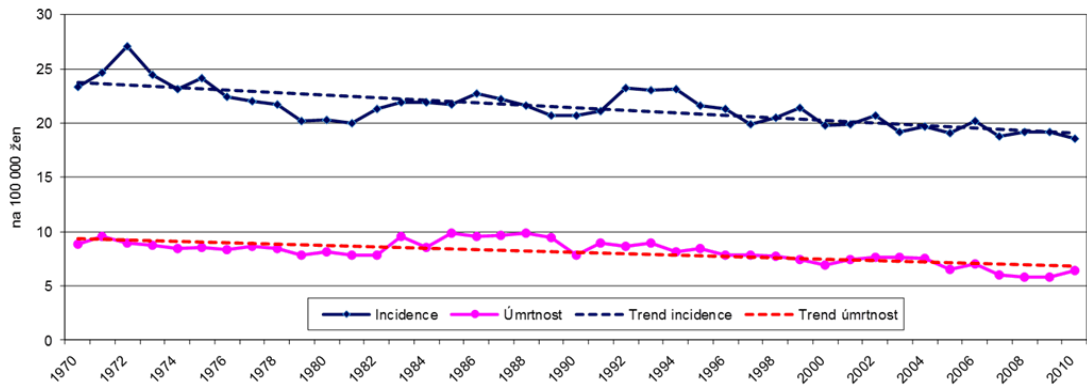
Incidence a mortalita karcinomu děložního hrdla je v České republice již po desetiletí velkým problémem, který se zatím lepší jen minimálně vlivem mnoha okolností, které popisují v ostatních kapitolách.

Zhruba 30% nových nádorů je diagnostikováno ženám mladším 45 let. Incidence roste výrazně od 29. roku života a vrcholí ve věku mezi 35-39 lety. V tomto věkovém období dochází bohužel také ke zvýšené mortalitě následkem pozdní diagnostiky karcinomu. (Májek, et al., 2012)



Graf 12 Věková struktura pacientů s nádorem děložního hrdla v ČR za období 1977 - 2010 (www.svod.cz)

Z dat dostupných z roku 2010 vyplývá, že ani organizovaný screening zavedený v České republice výrazně nezměnil počty incidence a mortality, i když by mohl zabránit zhruba 80% případů. Karcinomem děložního hrdla ve zmíněném roce onemocnělo 994 žen a 384 zemřelo. Česká republika patří stále k 20 zemím v Evropě s nejvyšším výskytem tohoto onemocnění. Příčinou je, jak se zdá, malá informovanost žen o preventivních gynekologických prohlídkách a tím pádem jejich neúčast na screeningu. (SZÚ, et al., 2013)



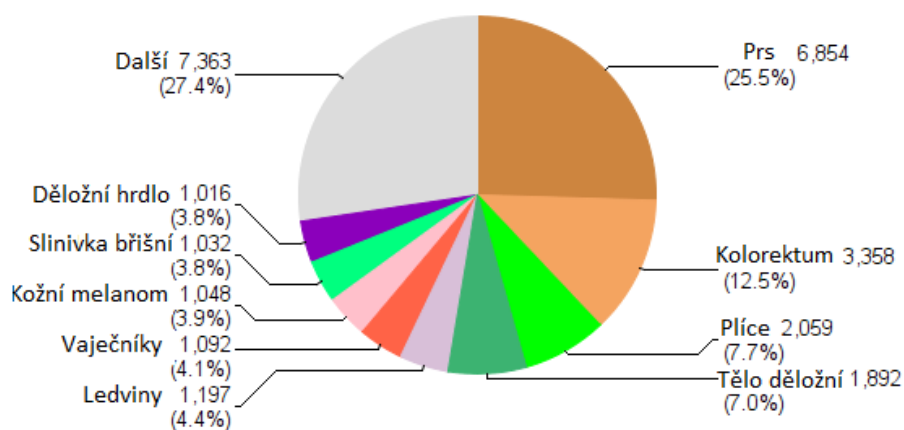
Graf 13 Vývoj incidence a mortality karcinomu děložního hrdla v ČR v letech 1970 - 2010 (www.svod.cz)

Státy	1970	2010	% pokles
Finsko	6,4	1,4	88,5
Švýcarsko	8,2	1,7	79,4
Nizozemsko	7,4	1,8	75
Dánsko	10,9	2,8	74,3
Česká republika	8,38	4,9	40,7

Tabulka 6 Trend úmrtnosti na zhoubný novotvar děložního hrdla Vybrané země - Evropa 1970 – 2010

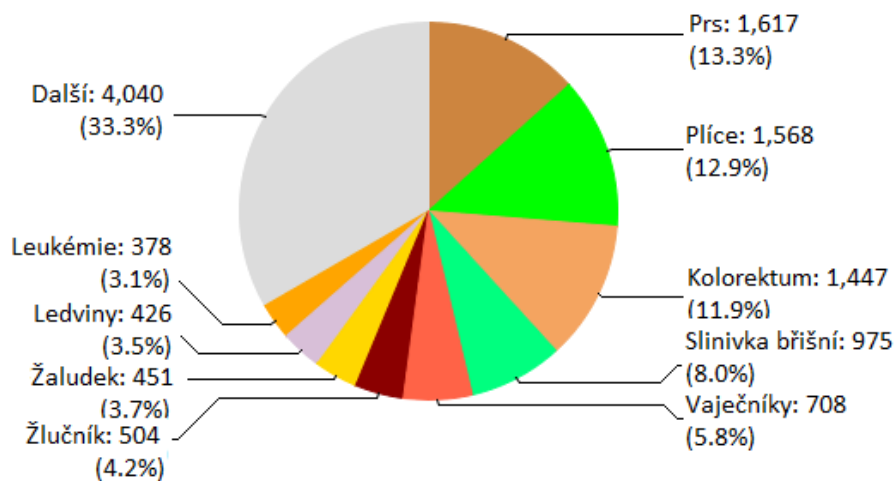
Z dat pro rok 2012 vyplývá, že zhoubný novotvar hrdla děložního je u žen deváté nejčastější maligní onemocnění. Nejčastějším nádorovým onemocněním žen i nadále zůstává karcinom prsu a kolorekta, které jsou společně s karcinomem děložního hrdla nejvíce preventabilní.

Z grafu tedy vyplývá, že po zavedení účinného screeningu těchto tří maligních onemocnění by se počet jejich nových případů měl snižovat.



Graf 14 Odhadovaná incidence maligních onemocnění v České republice v roce 2012
(<http://globocan.iarc.fr/>)

Statistiky dostupné v databázi GLOBOCANU uvádějí incidenci zhoubného novotvaru hrdla děložního v České republice pro rok 2012 na 14,1 / 100 000 a mortalitu na 3,2 / 100 000, čímž se stále řadíme mezi 20 zemí v Evropě s nejvyšší incidencí a mortalitou.



Graf 15 Odhadovaná mortalita zhoubných novotvarů v České republice v roce 2012
(<http://globocan.iarc.fr/>)

6. Prevence

6.1. *Primární prevence*

V současnosti jsou dostupné dvě profylaktické vakcíny - bivalentní vakcína Cervarix a kvadrivalentní vakcína Silgard. Obě chrání proti onkogenním HPV virům typu 16 a 18. Tyto jsou zodpovědné za 70% všech karcinomů spojených s virem HPV. Vakcína Silgard obsahuje navíc VLPs neonkogenních typů HPV 6 a 11, které dominují jako původci benigních kondylomat.

Vakcíny se liší svým složením, očkovacím schématem, produkčním systémem a také mají odlišné adjuvans (prostředek zesilující jejich účinek).

Vakcína Cervarix obsahuje adjuvans A024, jenž je tvořeno hydroxidem hlinitým a deacylovaným lipopolysacharidem. Vakcína Silgard obsahuje hlinitou sůl.

Profylaktický účinek obou vakcín spočívá v indukci specifických neutralizačních protilátek. Obě vakcíny vedou po aplikaci všech tří dávek ke vzniku protilátek. Hladiny protilátek jsou minimálně 10 krát vyšší než po prodělané HPV infekci.

Obě vakcíny jsou bezpečné a neinfekční, protože neobsahují virové DNA. Nežádoucími účinky jsou nejčastěji jen lokální zarudnutí a bolestivost v místě vpichu, které do 3 dnů odezní. Častěji jsou tyto účinky přítomny po aplikaci vakcíny Cervarix v souvislosti s adjuvantním systémem A024.

Vakcíny jsou určeny pouze k prevenci a nemají terapeutický účinek. Hlavním cílem vakcinace je snížení incidence jak prekanceróz, tak i karcinomu děložního hrdla. Největší efektivitu má vakcína u žen, které se s touto infekcí ještě nesetkaly. U sexuálně aktivních žen je snížený efekt zapříčiněn zastoupením pacientek séropozitivních, HPV DNA pozitivních a pacientek s abnormálním cervikálním nálezem.

Významná je také existence zkřížené ochrany u obou vakcín proti dalším onkogenním genotypům HPV. U vakcíny Silgard je prokázána zkřížená ochrana proti HPV 31 a u Cervarixu proti HPV 31,33 a 45. Tímto je spektrum jejich působení rozšířené. U vakcíny Cervarix se jedná hlavně o její ochranný účinek u adenokarcinomů, které jsou z 86% vyvolávány infekcí HPV 16,18 a 45.

Celoplošná vakcinace proti těmto infekcím by mohla vést ke snížení incidence karcinomů děložního hrdla a tím také k redukci 81% případů po očkování bivalentní vakcínou a 73% po očkování kvadrivalentní vakcínou.

Celková doba trvání ochrany po vakcinaci nebyla dosud stanovena. Stejně tak ale nebylo zaznamenáno žádné relevantní prolomení ochrany i přes pokles neutralizačních protilátek pod úroveň titrů protilátek indukovaných přirozenou infekcí u kvadrivalentní vakcíny. Otázka potřeby setrvalých vysokých hladin sérových protilátek nebo naopak dostatečnost paměťových B buněk k zajištění adekvátní imunitní odpovědi však zůstává nadále nezodpovězená. Teprve pokračující sledování určí, zda bude v budoucnu u některé z vakcín nutná booster dávka či nikoli. (Sláma, 2010)

6.1.1. Vakcinace - Cervarix

Vakcína Cervarix je bivalentní a obsahuje antigeny L1 papilomavirů 16,18. Je doporučena k prevenci prekancerózy a karcinomu děložního hrdla způsobenými těmito papilomaviry. Je v ní obsažen adjuvantní systém druhé generace AS04.

Antigeny vakcín, jejichž částice jsou podobné virům, neobsahují virovou DNA, a tak nemohou infikovat buňky, množit se a ani vyvolat onemocnění. Jejich účinnost je zprostředkována tvorbou specifických neutralizačních protilátek nacházejících se na sliznici děložního hrdla.

Vakcína Cervarix se podává v dávkách 0,5 ml a obsahuje 20 µg VLP HPV typu 16 a 18 od každého antigenu L1. VLP jsou připraveny pomocí rekombinantní DNA technologie za použití hmyzích buněk.

Je určena k prevenci vysokého stupně CIN 2 a 3 a karcinomu děložního hrdla. Účinnost je prokázána u žen ve věku 15 až 25 let. Imunogenicitu je prokázána u žen a dívek ve věku 10 až 25 let.

Cervarix poskytuje 93% ochranu proti pokročilým CIN a jejich rozvoji v karcinomu děložního hrdla. Podmínkou pro dosažení této účinnosti je provést očkování u dívek před zahájením sexuálního života, kdy se předpokládá, že se ještě s HPV infekcí neseťkaly.

Očkování se nejčastěji provádí u pediatra při preventivních kontrolách ve věku 11 nebo 13 let. Vakcína je od 1. 4. 2012 pro dívky ve věku 13 let plně hrazena pojišťovnou.

Přínos z očkování mají i ženy ve věku do 25 let, které již zahájily sexuální život. U žen v tomto věku dochází po nákaze virem HPV do 2 let k jejímu spontánnímu vyčištění. Po prodělání této infekce však nedochází k celoživotní imunitě. Vakcína tedy chrání tyto ženy před budoucí nákazou virem HPV.

Doporučené očkovací schéma je: druhá dávka po jednom měsíci a třetí dávka po šesti měsících pro dívky a ženy ve věku 10 až 25 let.



Obrázek 7 Očkovací schéma vakcíny Cervarix (<http://www.cervix.cz/>)

Délka ochrany je díky vysokým hladinám protilátek více než 9 let. Potřeba přeočkování dosud očkovaných dívek a žen nebyla prozatím stanovena.

Kontraindikací této vakcíny jsou těžká horečnatá onemocnění a těhotenství. Vakcína nesmí být aplikována intravaskulárně nebo intradermálně a musí být podávána opatrně osobám s poruchou srážlivosti krve kvůli možnému krvácení po aplikaci.

Současné podávání s jinou vakcínou se nedoporučuje. U pacientů s imunosupresivní léčbou nelze očekávat dosažení dostatečné imunitní odpovědi.

Vakcína se uchovává při teplotě 2-8 °C. Nesmí se porušit chladový řetězec. Doba použitelnosti odpovídá třem rokům.



Obrázek 8 Vakcína Cervarix (<http://www.chytrazena.cz/ockovani-proti-hpv-infekci-proc-zvolit-vakcinu-cervarix-24353.html>)

6.1.2. Vakcinace - Silgard

V druhé polovině roku 2006 byla na světový farmaceutický trh uvedena vakcína Silgard, která umožňuje nejen primární prevenci karcinomu děložního hrdla, ale i dalších nemocí spojených s lidskými papilomaviry. Kvadrivalentní vakcína Silgard je účinná proti HR HPV typu 16 a 18 a proti LR HPV 6 a 11 a stala se první registrovanou vakcínou proti nádorovému onemocnění.

Kromě ochrany před více než 70% případů karcinomu děložního hrdla a současně i proti části nádorů vulvy, pochvy, penisu a anu také zvyšuje kvalitu života nemocných s touto diagnózou. Významně omezuje výskyt přednádorových lézí a 90% případů genitálních bradavic. Jako prevence slouží i pro rekurentní respirační papilomatózy.

Vakcína Silgard získala mnohé mezinárodní ocenění, zejména cenu Prix Galien USA 2007 jako nejlepší biomedicínská technologie roku.

WHO považuje očkování za druhou nejdůležitější aktivitu ve prospěch zdraví hned po zajištění pitné vody. (Fait, et al., 2009)

Principem této kvadrivalentní vakcíny je schopnost organismu vytvořit paměťové buňky a protilátky proti předložené struktuře viru. Vakcína obsahuje prázdné kapsidy, které jsou tvořeny kapsidovými proteiny L1. Tyto proteiny produkují kvasinky *Sacharomyces cerevisiae*. Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje:

- 20 µg protein L1 HPV – 6
- 40 µg protein L1 HPV – 11
- 40 µg protein L1 HPV – 16
- 20 µg protein L1 HPV – 18

Vzhledem k tomu, že kapsidy jsou pouze napodobeninou zevní antigenní struktury viru, nehrozí žádné nebezpečí vyvolání nemoci způsobené samotným virem. Pro rozvoj nemoci je nutná inkorporace DNA viru do buňky hostitele (Fait, et al., 2009). Z tohoto důvodu nemůžou být HPV vakcíny terapeutické. Nemohou identifikovat virus zabudovaný do buňky, protože imunitní mechanismus rozpozná pouze povrchové struktury viru. Jako látka zvyšující účinek je použit hydrofosfosulfát hlinitý, který má malou pravděpodobnost nežádoucích účinků a současně dobrou schopnost prezentovat antigen.

Po třetí aplikaci vakcíny je protilátková odpověď zajištěna proti všem 4 typům HPV u 99% očkovaných. Zajištěna je také několikanásobně vyšší hladina protilátek než po přirozené infekci. Vyšší imunogenitu než starší lidé mají jedinci ve věku do 15 let. Dosud je prokázána účinnost po dobu 5 let.

Vakcína Silgard má také funkci zkřížené ochrany. Je tedy vytvořena primárně pro prevenci typů HPV – 6 /11/16/18, ale může být prevencí také pro typy HPV jim podobné.

Jako u každé očkovací látky i u této je důkazem o její účinnosti schopnost snížení výskytu choroby, proti níž je očkování zaměřeno. Dosud však není známá protektivní hladina protilátek, proto je hodnocení této hladiny jen částečným průkazem ochrany.

Alergie na složky vakcíny či probíhající horečnaté onemocnění jsou kontraindikací vakcinace. Možné nežádoucí účinky vakcíny mohou být: bolesti, otok, erytém, svědění a horečka. Pozorována byla také synkopa, a to nejčastěji mezi adolescenty a mladými dospělými. Závažnější komplikace nebyly pozorovány. Nebyl prokázán ani zvýšený výskyt neurodegenerativních chorob, kterých se často obávají odpůrci očkování.

Vakcína Silgard se aplikuje v dávce 0,5 ml intramuskulárně. Podle schématu se aplikuje druhá dávka po dvou měsících a třetí po šesti měsících od první. Může se dávkovat také ve zkráceném režimu, kdy se druhá dávka aplikuje po jednom měsíci a třetí nejdříve tři měsíce po druhé. Všechny tři dávky musí být podány v průběhu jednoho roku. Zkrácený režim se používá při potřebě překlenout febrilní onemocnění popřípadě těhotenství.

SILGARD®
VAKCINA PROTI RAKOVINĚ DĚLOŽNÍHO ČÍPKU
I GENITÁLNÍM BRADAVICÍM

Zeptejte se svého gynekologa JIŽ DNES!

Silgard®, injekční suspenze v předpřipravené injekční stříkačce. Vakcína proti rakovině děložního čípku i genitálním bradavicím (typy 6, 11, 16, 18) (re-kombinovaná, adsorbovaná).

Vakcína Silgard® se podává injekčně ve 3 dávkách. Tak jako všechny očkovací látky, ani vakcína Silgard® nemají přímou ochrannou schopnost a nezabírají vznik všech typů rakoviny děložního čípku, předrakovinnému poškození ženských pohlavních orgánů (oběhového čípku, zevních pohlavních orgánů a pochvy), bradavicím na genitáliích. Očkování nenahrazuje pravidelné gynekologické prohlídky. Počítejte se se svým lékařem, jestliže osoba, která má být očkována, je těhotná, anebo se očekávají nebo očekávají během očkovacího období. U více než 1 z 10 pacientů se objevily nešpecifické účinky v místě injekce: zarudnutí, bolest, otok a zarudnutí. Také byla pozorována horečka. Další byly hlášený nešpecifický útlak v ruce, frekvencí a po ukončení přípravku na tři.

* Další informace poskytnete ošetřující lékař, který zároveň vždy posoudí vhodnost očkování v konkrétním případě.

Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Přečtěte si pečlivě příbalovou informaci o léčivém přípravku.

Více informací na www.vsecomuzu.cz

MSD

Copyright © (2011) Merck & Co., Inc. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., spol. s r. o., Klášova 1, 102 01 Praha 6,
tel.: 220 220 111, www.msd.cz
* Affiliate of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
© 2011 Merck Sharp & Dohme s.r.o.

SILGARD®
VAKCINA PROTI RAKOVINĚ DĚLOŽNÍHO ČÍPKU
I GENITÁLNÍM BRADAVICÍM

**Rozhodla jsem se udělat...
Vše co můžu**

První a jediné očkování proti předrakovinným poškozením děložního čípku, předrakovinným poškozením zevních pohlavních orgánů, rakovině děložního čípku, předrakovinným poškozením pochvy a genitálním bradavicím.

Vakcína SILGARD je určena pro osoby s rizikem rakoviny děložního čípku.

Více informací na www.vsecomuzu.cz

Obrázek 9 Propagační leták k vakcině Silgard

	SILGARD	CERVARIX
Výrobce	MSD	GSK
Užité typy L1 HPV	6,11,16,18	16,18
Množství antigenu	20/40/40/20 µg	20/20µg
Produkční systém	kvasinky CANDAE 3C-5	hmyzí buňky Hi-5 Rix 4446
Typ vakcíny	rekombinantní	rekombinantní
Adjuvans	AAHS	AS04
Indikace v prevenci		
CIN 2/3 a ca cervix	ano	ano
VIN 2/3	ano	ne
VaIN	ano	ne
genitální bradavice	ano	ne
Prokázaná účinnost	ženy 16 - 26 let	ženy 15 - 25 let
Prokázaná imunogenita	dívky a chlapci 9-15 let	dívky 10- 25 let
Aplikační schéma (měsíce)	0-2-6 variabilní	0-1-6 bez variací
Aplikace	nitrosvalová	nitrosvalová
Délka ochrany	není stanovena	není stanovena
Možnost užití s jinými vakcínami	hepatitis B	nezjišťováno
Hormonální antikoncepce	nemá vliv	nemá vliv
Užití v těhotenství	nedoporučeno	nedoporučeno
Užití při kojení	možné	jen po zvážení přínosu

Tabulka 7 Porovnání vakcín Cervarix a Silgard

6.1.3. Doporučení k vakcinaci

Česká gynekologická a porodnická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně doporučuje ke dni 23. 3. 2007:

Pro naprostou většinu ženské populace ČR vidíme jako optimální dobu pro vakcinaci období těsně po dosažení 15. roku věku. Velkým přínosem je ale vakcína i pro ženy starší, sexuálně aktivní.

Vakcinované pacientky (u dětí rodiče) je nutno důkladně poučit o tom, že preventivní prohlídky u gynekologa jsou pro ně po začátku sexuálního života nutné, jejich frekvence se neliší od osob nevakcinovaných. Součástí informace pro dospívající má být i poučení o papilomavirové infekci, pohlavně přenosných nemocích a kontracepci.

Při dodržování uvedeného doporučení není rozhodující odbornost lékaře, který vakcínu podá. V podmínkách ČR půjde v naprosté většině případů o registrující gynekology a praktické lékaře pro děti a dorost.

Provedení jakéhokoliv vyšetření či testu (HPV test, onkologická cytologie, kolposkopie) před vakcinací není nutné. Žena má být ale upozorněna na nutnost pravidelných gynekologických kontrol. Na screeningu karcinomu děložního hrdla se u očkovaných nic nemění.

Očkovány mohou být i ženy s abnormálním výsledkem gynekologické cytologie, kondylomaty či ošetřenou prekancerózou v anamnéze. Tyto pacientky je nutno informovat o tom, že vakcíny nemají terapeutický efekt a že benefit vakcinace bude pro ně nižší.

Vakcinace žen nad 26 let a vakcinace mužů není postupem non lege artis. I zde je nutné důkladné poučení (Fait, et al., 2009).

Národní referenční laboratoř pro papilomaviry doporučuje použití vakcíny Silgard u:

- Dívky před zahájením pohlavního života. Tuto vakcinaci provádí pediatr se současným poučením o pravidelných prohlídkách u gynekologa od doby zahájení pohlavního života. Vakcinace se zapisuje do očkovacího průkazu.
- Ženy do 26. roku věku, které již zahájily pohlavní život, musí v posledním roce před vakcinací absolvovat gynekologickou preventivní prohlídku. Pokud předloží normální cytologický nález, může jim být vakcína aplikována. Těm, které na prohlídce nebyly, by se neměla aplikovat vakcína do té doby, než preventivní prohlídku absolvují.

Očkování má obrovský přínos pro jednotlivce. Po jeho aplikaci dochází ke snížení rizika karcinomu děložního hrdla projevujícího se po několika letech. Dále dochází ke snížení výskytu cervikálních, vulválních a vaginálních lézí a dalších onemocnění spojených s HPV infekcí podle typu očkování. Toto snížení lézí ušetří čas a náklady jak pacientkám, tak zdravotnímu systému.

Při plošném očkování určujeme přínos intervence stanovením ceny jednoho získaného roku života (quality-adjusted life year – QALY). V americkém modelu při 70-100% očkování dívek ve věku 12 let s cytologickými kontrolami od 24 let každé dva roky přinese očkování navýšení QALY o 24 300 amerických dolarů (Fait, et al., 2009).

Sérokonverze proti všem typům HPV obsažených v obou vakcínách je měsíc po podání poslední dávky 100%. V prevenci CIN je efektivita 100%, v prevenci perzistentní infekce 89 až 100%.

Ochrana prostřednictvím vakcinace není 100%, proto je nutné u vakcinovaných žen i nadále pokračovat v screeningu cervikálního karcinomu.

Pro celoplošné hledisko má význam pouze celoplošná vakcinace, ale prospěch pro reprodukční zdraví a kvalitu života jedince je evidentní.

Protektivní faktory

Možnosti primární prevence jsou značně omezeny, a proto v ní hraje významnou roli osvětová činnost. Mezi protektivní faktory, které mohou do značné míry zabránit nákaze virem HPV a rozvoji karcinomu děložního hrdla patří dodržování těchto pravidel:

- Zodpovědnost při výběru sexuálních partnerů, omezit jejich počet.
- Dodržovat pravidla bezpečného sexu.
- Navštěvovat celý život pravidelně jednou ročně svého gynekologa a podstoupit preventivní prohlídku, jejíž součástí by měl být cervikální screening.
- Dodržovat správnou životosprávu a zdravý životní styl.
- Pravidelná fyzická aktivita.
- Schopnost zvládat stres.
- Nekouřit, případně kouření co nejvíce omezit.

6.2. Sekundární prevence

Úkolem sekundární prevence v onkologii je včasná detekce a diagnostika přednádorových stavů a jejich případné sledování. Je tedy důležité zejména:

- vyhledat včas lékaře při potížích
- samovyšetření (možné u prevence karcinomu prsu)
- screening nádorových onemocnění

6.2.1. Diagnostika

Metody používané k detekci HPV jsou rozděleny podle principu na nepřímé metody, kam patří diagnostika prokazující HPV infekci ze změn, které jsou charakteristické při infekci organismu tímto virem. Patří mezi ně:

- kolposkopie
- cytologie

- histologie
- imunohistochemie
- serologické metody

Druhou skupinou jsou metody přímé, které jsou schopny prokázat infekční agens. Mezi tuto skupinu metod patří:

- elektronická mikroskopie
- molekulárně biologické metody
- imunohistochemie

Dále má v diagnostice karcinomu děložního hrdla své místo anamnesa, při které se ptáme zejména na:

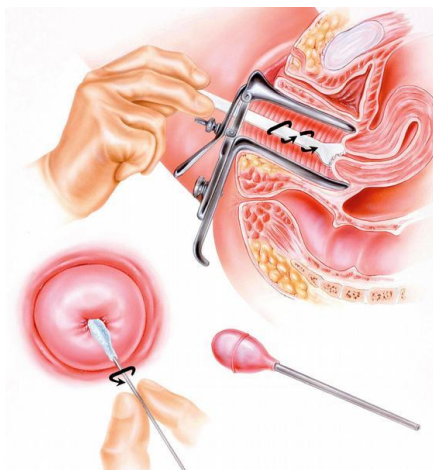
- postkoitální krvácení
- jiné nepravidelné krvácení či recidivující výtok

Doplňujeme také klinické vyšetření pomocí vaginálního zrcadla a bimanuální vyšetření.

6.2.1.1. Onkologická cytologie = PAP test

Onkologická cytologie je základní metodou sceeningu. Hodnotí buňky z povrchu děložního hrdla. Jejím hlavním cílem je zjištění prekanceróz případně nádorových změn. Tato metoda spolu s kolposkopií by měla být součástí všech preventivních gynekologických prohlídek. Karcinom děložního hrdla je na druhém místě v četnosti nádorových onemocnění ženských pohlavních orgánů, a proto je jeho včasné odhalení základem v prevenci snížení jeho incidence.

Pro dosažení maximální přesnosti cytologického nálezu je velmi důležité kvalitní odebrání a zpracování materiálu. Odběr je prováděn špachtlí z povrchu děložního hrdla (exocervixu) a pomocí kartáčku z kanálku děložního hrdla (endocervixu). Po rozetření na sklo je materiál fixován alkoholem, aby nedošlo k buněčným změnám v důsledku vyschnutí.



Obrázek 10 Grafické znázornění odběru PAP stěru pro onkologickou cytologii (<http://img.mf.cz/731/000/1-1l23obr.jpg>)

Dále je materiál odeslán spolu s průvodkou do cytologické laboratoře, kde je po dalším zpracování a barvení hodnocen cytologem. K popisu výsledků onkologické cytologie slouží klasifikace za pomoci tzv. Besthesda systému:

Třída	CIN	Popisný systém	Bethesda 2001	Procento HPV pozitivních žen	Procento žen s tímto výsledkem stěru
I	Normální	Bez abnormálních buněk	V mezích normy	2.5 %	90-95 %
II	Normální	Atypické skvamózní buňky	ASCUS, ASCH	40 - 50 % (platí pro ASCUS)	3-5.5 %
III	CIN 1	Lehká dysplázie	LGSIL	75-93 %	1-3 %
III	CIN 2	Středně těžká dysplázie	HGSIL	nad 90 %	
III	CIN 3	Těžká dysplázie	HGSIL	nad 90 %	0.3-0.8 % (to je dohromady pro HGSIL)
IV	CIN 3	Karcinom in situ	HGSIL	nad 90 %	
V	Karcinom	Pozitivní na nádorové buňky	Karcinom	99.7 %	0.02 %

Tabulka 8 Besthesda systém k popisu výsledků onkologické cytologie (<http://hpvinfo.cz/diagnoza-hpv>)

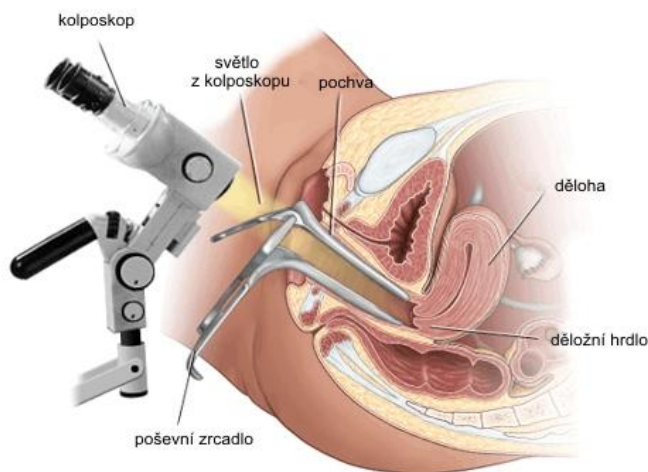
Preventivní cytologie se provádí 1 za rok případně při podezření na dysplazie dle závažnosti 1x za 3-6 měsíců.

6.2.1.2. Kolposkopie

Při kolposkopii se provádí zvětšení genitálu zejména děložního hrdla, pochvy a zevních rodidel pomocí binokulárního kolposkopu. Vyšetření se provádí za pomoci vaginálních zrcadel.

Rozlišujeme dva druhy kolposkopie. Kolposkopii základní (nativní), kde je vyšetřovaná oblast pozorována bez pomoci roztoku a kolposkopii rozšířenou, u které je pozorované místo potřeno 5% roztokem nejčastěji kyseliny octové. Rozšířená kolposkopie vede k eliminaci hlenu a krve, které mnohdy znesnadňují přehlednost případných změn.

Pomocí kolposkopu můžeme pozorovat povrchové změny epitelu a případné změny v uspořádání a tvaru cév.



Obrázek 11 Grafické znázornění kolposkopie (<http://www.konizace.info/kolposkopie>)

Hlavním úkolem kolposkopie je zhodnocení přítomnosti léze, odhad stupně její závažnosti a posouzení jejího rozsahu. Dále indikuje místa k bioptickému odběru.

6.2.1.3. Biopsie

Bioptický odběr je nutné provést při kolposkopickém nálezu, kdy je nutné ho histologicky ověřit. Odběr se provádí pomocí knipsbiopsie, což je odebrání malého vzorku tkáně o velikosti 2-4 mm speciálními bioptickými klíšťkami (knipsem) z podezřelé léze. Provádí se ambulantně a je bezbolestná.

Pokud potřebujeme větší množství léze, provádí se větší zákrok s užitím anestezie. Odběr se provádí za pomoci konizace, excize ze zevního genitálu, případně excize z konečníku.

Jako indikaci k biopsii děložního hrdla považujeme zejména:

- Krvácení po sexuálním styku a jiné nepravidelné krvácení
- Abnormality v kolposkopickém nálezu
- Pozitivní cytologii, kolposkopii a zároveň HPV test
- Anormality v onkologické cytologii
- Opakující se výtok z hrdla děložního, který nereaguje na terapii
- Polyp hrdla děložního

6.2.1.4. Imunohistochemie

Imunohistochemie se řadí mezi nepřímé metody, pokud je jejím cílem prokázání změny exprese u buněčného regulačního proteinu (např. p53, p63) v důsledku existence HPV v buňce nebo při maligní transformaci této buňky HPV onkogeny.

6.2.1.5. Molekulárně biologické metody

V klinické diagnostice se využívá především metoda detekce HPV DNA. Pro výzkumné účely je možné použít metody detekce mRNA, která pomůže na základě expresivního profilu buňky, který se liší u každého stadia infekce, poznat transformační proces buňky na onkogenním podkladu a tím také k velmi účinné prevenci i léčbě.

Volba HPV DNA metody detekce se odvíjí od požadovaného výsledku a možností uvedené laboratoře.

6.2.1.6. Rutinní metody

Při rutinním a diagnostickém screeningu prekanceróz se určuje pouze HPV negativita nebo HPV pozitivita. Pokud se prokáže přítomnost HPV viru, tak se také určuje, o který typ ze skupiny HR HPV případně LR HPV se jedná.

Nejvíce používanou metodou je Hybrid Capture II systém (Diegene). Tato metoda umožňuje přímou hybridizaci HPV DNA. Její princip spočívá v tom, že buňky cervikálního stěru se převedou do formy buněčné suspenze, narušením buněčných stěn se zpřístupní v buňkách potenciálně přítomná HPV DNA pro navázání – hybridizaci specifické skupiny sond a vzniklé hybridy se detekují pomocí specifických protilátek konjugovaných s příslušným detekčním enzymem, v tomto případě nejčastěji za použití chemiluminiscenčního substrátu. (Kopřivová, et al., 2006)

Pokud potřebujeme přesnou lokalizaci virové DNA v buňce, můžeme použít metodu In situ hybridizace u fixovaných buněk v tkáňovém řezu.

6.2.1.7. Speciální metody

Pokud se vyskytne atypický cervikální nález s možnou etiologickou souvislostí s HPV, používají se pro jeho detekci speciální metody, z nichž nejpoužívanější je PCR.

Specifická PCR vyžaduje vyloučení přítomnosti inhibitorů DNA polymerázy. Současně je nutné velké množství DNA, které vstupuje do reakce amplifikací kontrolního genu. Pokud je tato amplifikace úspěšná, může dojít k cílené PCR na některou z oblastí HPV genomu.

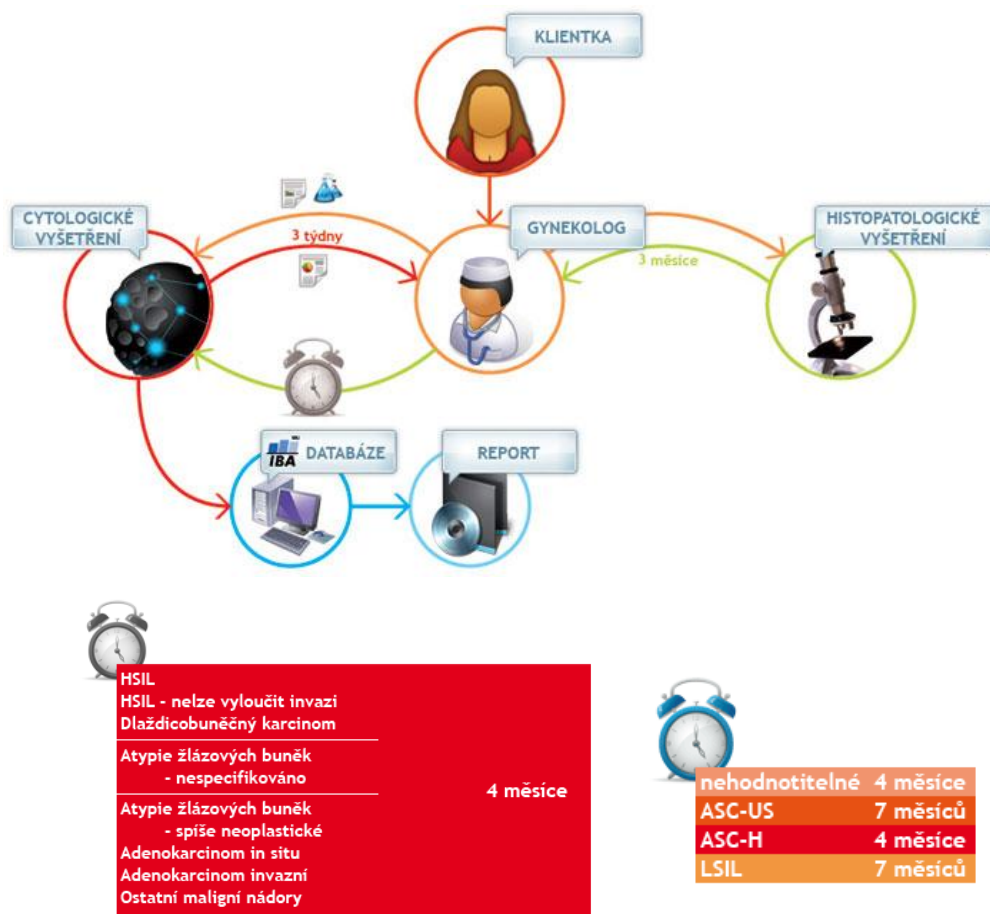
Pokud materiál nelze amplifikovat je doporučen nový odběr. Pokud je výsledek kladný, následuje další HPV PCR.

Při pozitivitě následuje metoda k určení HPV typu, což je například PCR s typově specifickými primery, metoda reverzní hybridizace nebo hybridizace do-blotu.

6.2.2. Screening

Screeningové programy jsou jedním z neúčinnějších postupů sekundární prevence při redukci incidence a mortality karcinomu děložního hrdla. Onkologická cytologie doplněná kolposkopií může poměrně snadno a bezpečně prokázat cytologické změny buněk děložního hrdla. Tato metoda je zároveň výhodná z ekonomického hlediska.

Stěr z děložního hrdla (tzv. PAP-test) je jednoduchý a pro většinu pacientek přijatelný. Zároveň má také vysokou senzitivitu (97%), což je předpokladem správného screeningu. Při jednorázovém odběru má však senzitivitu jen 60%. Může však dojít i k falešné pozitivitě nebo falešné negativitě (15-40%). Tyto výsledky se ověřují pomocí histologických metod podle následujícího schématu:



Obrázek 12 Schéma screeningového procesu (<http://www.cervix.cz/>)

Citlivost roste s opakováním. Pravidelný kvalitní screening přispívá k minimalizaci počtu jak falešně negativních výsledků, tak falešně pozitivních.

Sporným je pak význam u příležitostného screeningu, kdy jsou stěry prováděny při každé návštěvě gynekologa (těhotenství, potrat, předpis HA). Pro řadu žen je takto postavený screening zbytečně rozsáhlý a využívají ho jen mladé vzdělané ženy, u kterých není riziko vzniku karcinomu tak velké. Neřeší se tím tedy problém četnosti návštěv gynekologa u starších žen s nižším socioekonomickým standardem, které o screeningu ani neuvažují. Tento typ screeningu tedy není doporučován.

Základními předpoklady organizovaného screeningového programu jsou:

- určení žen vhodných pro screening

- vhodná zařízení pro diagnostiku a dostupnost specializovaných cytologických laboratoří
- určení intervalu provádění screeningu
- monitoring a hodnocení ovlivnění incidence a mortality pomocí screeningu

Doporučené preventivní postupy:

1. Zařadit informace o prevenci karcinomu děložního hrdla a nutnosti prevence do zdravotní výchovy ve školách a také do propagačních a osvětových programů pro širokou veřejnost.
2. Všechny ženy od 15. roku života nebo od zahájení sexuálního života by měly být po celý život sledovány na pravidelných preventivních prohlídkách alespoň jednou ročně.
3. Ženy by měly být dobře informovány o tom, v čem screening spočívá a jaká je jeho dostupnost a význam. Zvláště je třeba se zaměřit na ženy ve vysokém riziku a popřípadě na ty, co nikdy onkologickou cytologií nepodstoupily.
4. Úkolem autorit ve zdravotnictví je zajistit rozvoj a zlepšování screeningu a také funkci kontroly kvality.
5. Všichni, kteří se podílí na screeningu, by měli dodržovat pravidla odběru materiálu a jeho následného zpracování a interpretace.
6. Cytologické stěry by neměly být odebírány v intervalu mezi jednotlivými vyšetřeními, pokud tento diagnostický postup není na základě klinické manifestace.

Tým provádějící screeningová vyšetření musí být velmi zkušený a provádět stěr tak, aby obsahoval dostatečně reprezentativní buňky. Měl by tedy:

- naplánovat odběr na prostředek menstruačního cyklu
- při zjištění zánětu nejprve zánět vyléčit a teprve poté je možné udělat odběr

- používat k podrobnému prozkoumání hrdla děložního vaginální zrcadla
- při odebírání vzorků speciálním kartáčkem nebo vatovým tampónem udělat stěr jak z endocervixu, tak z exocervixu a snažit se předejít poranění a následnému krvácení
- fixaci materiálu provést co nejdříve, aby se zabránilo vysušení buněk
- vzorky dopravit do speciální cytologické laboratoře

Karcinom děložního hrdla je jedním z nejvíce preventabilních onemocnění. Pokud by se do organizovaného screeningu zapojilo 70-80% žen, mělo by dojít ke snížení incidence a mortality o 80%. Neorganizovaný screening s minimálním zapojením žen při vyšších nákladech poskytuje nižší ochranu.

Rozvojové země s nefunkčním screeningem mají velmi vysoké hodnoty incidence a mortality. Naopak země s funkčním screeningem (např. Finsko, Lucembursko, USA, Francie) vykazují incidenci pod 10/100 000 žen. Česká republika bohužel stále patří mezi státy s nedostatečně funkčním screeningovým programem. Obdobně je na tom v Evropě například Slovensko nebo Polsko. (Májek, et al., 2012)

7. Diskuze

V této části bych se chtěla zabývat především otázkou: Proč má Česká republika již po desetiletí stále skoro se neměnící hodnoty incidence a mortality u karcinomu děložního hrdla?

Podle mého názoru je všeobecná informovanost žen o této problematice velmi malá. V případě, že žena nenavštěvuje svého gynekologa pro nějaké jiné zdravotní potíže nebo v průběhu těhotenství či při potřebě hormonální antikoncepce, nemá prakticky šanci se dozvědět o nutnosti pravidelného screeningu, pokud sama aktivně tuto problematiku nevyhledává v jiných zdrojích.

V současné době se návštěvnost žen na preventivních gynekologických prohlídkách pohybuje okolo 50%. Především tím je dána neměnící se epidemiologická situace u tohoto maligního onemocnění. Aby Česká republika dosáhla zlepšení této situace, byla by potřeba aktivní účast minimálně 75 - 80% žen ve screeningovém programu.

Ve zbývajících 50% jsou však i ženy, které o této problematice vědí, ale stejně na pravidelné gynekologické prohlídky nechodí. Nabízí se tedy otázka, jaké k tomu mají důvody?

Svého gynekologa by měla mít každá žena minimálně od počátku svého sexuálního života, případně od svých 18 let. V tomto věkovém období se však většina žen návštěvy gynekologa bojí. Důvodem může být ostych či obava z možné bolesti.

Prvním vrcholem incidence karcinomu děložního je věková skupina žen od 25 do 29 let. V tomto věkovém období plánuje většina žen těhotenství nebo si chodí pro předpis na hormonální antikoncepci. Díky těmto důvodům je návštěvnost těchto žen na gynekologických prohlídkách poměrně vysoká.

Dalším věkovým mezníkem v incidenci tohoto maligního onemocnění je věková skupina 45-50 let. Ženy v tomto věku většinou již těhotenství neplánují, a proto často nevidí ani důvod v nutnosti návštěvy svého gynekologa. Mnoho z nich se domnívá, že po nástupu klimakteria a následným vymizením menstruace již nemusí gynekologa navštěvovat. Bohužel opak je pravdou. Následkem hormonální nerovnováhy v tomto období může docházet k maligním gynekologickým i mamografickým změnám. Proto by osvěta pro tuto věkovou kategorii měla být neméně důležitá. Ženy se však také bojí jakéhokoliv nálezu a často si neuvědomují, že svým včasným příchodem si zajistí lepší prognózu. Mnoho z nich přichází, až když začnou mít nějaké obtíže, což je už většinou pozdě a karcinom je již rozvinutý.

Ženy ve vyšším věku, kterých se toto onemocnění také týká, mohou mít rovněž důvody, kvůli kterým gynekologa nenavštěvují. Mezi časté patří inkontinence, která je pro mnoho žen velmi stresujícím faktorem. Většina z nich již trpí nějakým jiným onemocněním, díky kterému zapomínají na tuto důležitou prevenci. Tyto ženy se mylně domnívají, že pokud již mají za sebou porody a sexuálně abstinují, nemusí navštěvovat gynekologa.

Zdravotní autority v České republice si bohužel donedávna tuto problematiku příliš nepřipouštěly, i když v jiných státech, jako je například Finsko, se dokázaly s tímto problémem vypořádat a účast žen na jejich organizovaném screeningu je více než 80%.

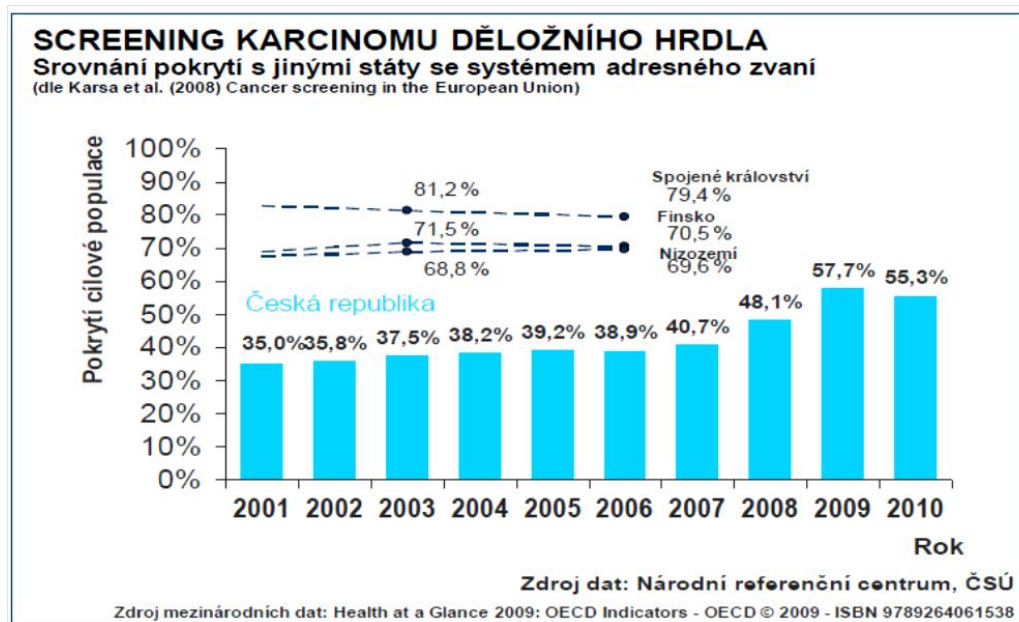
Teprve pro rok 2014 vypracovalo Ministerstvo zdravotnictví spolu s pojišťovnami systém zvaný na preventivní screening. Ten se týká tří nejvíce se vyskytujících maligních onemocnění v České republice, u kterých se zároveň prevence v podobě screeningu ukázala velmi vhodná. Jedná se o kolorektální karcinom, karcinom prsu a karcinom děložního hrdla.

Ministerstvo zdravotnictví rozesílá na základě údajů ze zdravotních pojišťoven takzvané adresné výzvy k absolvování preventivní prohlídky osobám, které na tyto prohlídky nechodí a jsou v riziku. U karcinomu děložního hrdla

se jedná o skupinu žen ve věkovém rozmezí 25-70 let. Na březen 2014 byla také naplánována osvěta a propagace tohoto problému.

Výsledky jsou po prvních měsících příznivé, avšak nedá se z nich ještě odvodit, jak moc tento projekt dokáže ovlivnit epidemiologickou situaci v České republice.

Doufám, že si lidé dostatečně uvědomí možnost prevence těchto onemocnění a předejdou tak zvýšené mortalitě a zároveň zvýší kvalitu svého života.



Graf 16 Srovnání ČR v pokrytí screeningu s jinými státy ze systému adresného zvaní (<http://www.mzcr.cz>)

8. Závěr

I přes to, že karcinom děložního hrdla je nejlépe preventabilní gynekologický zhoubný nádor a jediné onkologické onemocnění, proti kterému existuje účinná vakcinace, je v České republice stav incidence tohoto maligního onemocnění trvale neuspokojivý.

Hlavní řešení tohoto problému zůstává na straně zdravotních pojišťoven, které jsou vzhledem ke svým databázím jediné schopny zjistit, u kterých žen se kód preventivní gynekologické prohlídky delší dobu neobjevuje.

Takové ženy je pak možné dostupnými prostředky k pravidelným návštěvám gynekologa motivovat.

Epidemiologická data o invazivních karcinomech děložního hrdla, jejich incidenci a mortalitě nevyznívají pro Českou republiku příznivě i v rámci zemí Evropské Unie, kde patříme k zemím bez efektivní strategie pro screening karcinomu děložního hrdla.

Věřím, že má práce poskytne potřebné informace a rady nejen v mém nejbližším okolí, ale i v širším spektru populace.

9. Souhrn

Bakalářská práce se zabývá problematikou epidemiologie a prevence karcinomu děložního hrdla. Podává základní informace o tomto závažném maligním onemocnění a zabývá se i jeho primární a sekundární prevencí.

Na začátku práce stručně popisují anatomii a morfologii děložního hrdla. Další část popisuje klinický obraz a etiologii tohoto onemocnění a všechna jeho stádia od prekanceróz. Zabývá se také diagnostikou a léčbou tohoto onemocnění. Dále je také popisována možná infekce HPV viry u mužů, její prevence a terapie. Práce rovněž nastiňuje epidemiologickou situaci jak v České republice, tak i ve světě. Závěr informuje o možnosti primární a sekundární prevence, kde nejdůležitější roli hraje vakcinace a screening.

Klíčová slova

Děložní hrdlo, incidence, mortalita, screening, prevence, vakcinace, diagnostika

10. Summary

The bachelor thesis deals with the epidemiology and prevention of the cervical cancer. It gives basic information about this severe malignant disease and also deals with the primary and secondary prevention.

At the beginning there is briefly described anatomy and morphology of the cervix. The next section describes the clinical picture and etiology of the disease and all its stages from pre-cancers. It also deals with the diagnosis and treatment of this disease. There is also described possibility of the HPV infection virus in men, its prevention and treatment. The thesis also outlines the epidemiological situation in the Czech Republic and in the world. At the end it informs about the possibility of the primary and secondary prevention, where the most important is by vaccination and screening.

Key words

Cervix uteri, incidence, mortality, screening, prevention, vaccination, diagnostics

11. Seznam použité literatury

Beran Jiří, Havlík Jiří a kolektiv. 2008. *Lexikon očkování.* Praha : Maxdorf Jessenius, 2008. str. 352. ISBN 978-80-7345-164-6.

Fait, Tomáš a kol., a. 2009. *Očkování proti lidským papilomavirům.* Praha : Maxdorf, 2009. str. 65. ISBN 978-80-7345-204-9.

— . **2009.** *Očkování proti lidským papilomavirům.* Praha : Maxdorf, 2009. str. 47. ISBN 978-80-7345-204-9.

— . **2009.** *Očkování proti lidským papilomavirům.* Praha : Maxdorf, 2009. str. 51. ISBN 978-80-7345-204-9.

— . **2009.** *Očkování proti lidským papilomavirům.* Praha : Maxdorf, 2009. str. 67. ISBN 978-80-7345-204-9.

— . **2009.** *Očkování proti lidským papilomavirům.* Praha : Maxdorf, 2009. str. 72. ISBN 978-80-7345-204-9.

Globocan. 2012. GLOBOCAN. *International Agency for Research on Cancer.* [Online] 2012. [Citace: 18. Duben 2014.] http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.

Kobilková, Jitka, a další. 2006. *Gynekologická cytodiagnostika.* Praha : Galén, 2006. ISBN 80-7262-313-3.

Kopřivová, Miroslava, a další. 2006. HPV asociované cervikální léze. [Online] 28. Únor 2006. [Citace: 18. Duben 2014.] <http://www.hpv.cervix.cz/prime-metody.html>.

Křepelka, Petr. 2011. Spolupráce praktického lékaře a gynekologa v diagnostice a léčbě gynekologických nádorů. *Lékařské listy.* příloha Zdravotnických novin, 2011, 1.

Májek, O., a další. 2012. Cervix. [Online] Produkce Masarykova Univerzita, 12. Prosinec 2012. [Citace: 18. Duben 2014.] <http://www.cervix.cz/index.php?pg=pro-lekare--epidemiologie-karcinomu-hrdla-delozniho.1804-087X>.

Mašata, Jaromír, Jedličková, Anna a kolektiv, a. 2006. *Infekce v gynekologii*. Praha : Jessenius Maxdorf, 2006. str. 154. ISBN 80-7345-107-7.

Mouková, Lucie. 2010. Očkovat proti HPV? *Lékařské listy*. příloha Zdravotnických novin, 2010, 17.

Mucha, Cyril. 2011. Nové trendy v očkování. *Lékařské listy*. příloha Zdravotnických novin, 2011, 1.

Petruželka, Luboš a Konopásek, Bohuslav et al. 2003. *Klinická onkologie*. Praha : Karolinum, 2003. ISBN 80-246-0395-0.

Provazník, Kamil a kol. 2004. *Manuál prevence v lékařské praxi souborné vydání*. Praha : Nakladatelství Fortuna, 2004. ISBN 80-7168-942-4.

Rob, Lukáš, a další. 2011. Karcinom děložního hrdla - současné trendy. *Lékařské listy*. příloha Zdravotnických novin, 2011, 5.

Rob, Lukáš, Martan, Alois a Citterbart, Karel et al. 2008. *Gynekologie*. Praha : Galén, 2008. ISBN 978-80-7262-501-7.

Sláma, Jiří. 2010. Dnešní stav poznatků o HPV vakcinaci. *Lékařské listy*. příloha Zdravotnických novin, 2010, 17, str. 21.

—. **2011.** Prekancerózy v gynekologii. *Lékařské listy*. příloha Zdravotnických novin, 2011, 3.

SZÚ a Labem, se sídlem v Ústí nad. 2013. Zdravotnictví a medicína. [Online] 11. Únor 2013. [Citace: 18. Duben 2014.] <http://zdravi.e15.cz/clanek/mlada-fronta-zdravotnicke-noviny-zdn/v-cr-stale-vysoka-incidence-rakoviny-delozniho-cipku-469004>.

Tomancová, Věra. 2004. Linkos. *Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně*. [Online] 12. Červen 2004. [Citace: 18. Duben 2014.] <http://www.linkos.cz/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/abstrakta/cislo/314/>.

Turyna, Radovan a Sláma, Jiří. 2010. *Kolposkopie děložního hrdla*. Praha : Galén, 2010. ISBN 978-80-7262-673-3.

Vorlíček, J, Abrahámová, J a Vorlíčková, H a kol. 2006. *Klinická onkologie pro sestry*. Praha : Galén, 2006. ISBN 80-247-1716-6.

Žaloudík, Jan. 2008. *Vyhněte se rakovině anebo prevence zhoubných nádorů pro každého*. Praha : Galén, 2008. ISBN 978-80-247-2307-5.

12. Seznam tabulek, obrázků a grafů

TABULKA 1 TYPY PAPILOMAVIRŮ	7
TABULKA 2 VÝSKYT HPV U NÁDORŮ (HTTP://WWW.HPV-GUIDE.CZ/)	10
TABULKA 3 LÉČBA HPV U MUŽŮ (HTTP://HPVINFO.CZ/)	13
TABULKA 4 ODHADOVANÁ NEJVYŠŠÍ INCIDENCE ZHOUBNÉHO NOVOTVARU HRDLA DĚLOŽNÍHO VE SVĚTĚ A V EVROPĚ PRO ROK 2012 (HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/)	22
TABULKA 5 ODHADOVANÁ NEJVYŠŠÍ MORTALITA ZHOUBNÉHO NOVOTVARU HRDLA DĚLOŽNÍHO VE SVĚTĚ A V EVROPĚ V ROCE 2012 (HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/)	25
TABULKA 6 TREND ÚMRTNOSTI NA ZHOUBNÝ NOVOTVAR DĚLOŽNÍHO HRDLA VYBRANÉ ZEMĚ - EVROPA 1970 – 2010	27
TABULKA 7 POROVNÁNÍ VAKCÍN CERVARIX A SILGARD	35
TABULKA 8 BESTHESDA SYSTÉM K POPISU VÝSLEDKŮ ONKOLOGICKÉ CYTOLOGIE (HTTP://HPVINFO.CZ/DIAGNOZA-HPV/)	40
OBRÁZEK 1 ANATOMIE ŽENSKÝCH POHLAVNÍCH ORGÁNŮ	3
OBRÁZEK 2 PATOLOGIE PREKANCERÓZ (HTTP://WWW.ONKOGYN.CZ/OBR/PUBLIC/VYVOJHPV.GIF)	9
OBRÁZEK 3 - INCIDENCE ZHOUBNÉHO NOVOTVARU HRDLA DĚLOŽNÍHO EVROPA 2009	22
OBRÁZEK 4 GRAFICKÉ ROZLOŽENÍ INCIDENCE KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA VE SVĚTĚ V ROCE 2012 (HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/)	23
OBRÁZEK 5 - ÚMRTNOST NA ZHOUBNÝ NOVOTVAR HRDLA DĚLOŽNÍHO V EVROPĚ V ROCE 2009	24
OBRÁZEK 6 GRAFICKÉ ROZLOŽENÍ MORTALITY KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA PRO ROK 2012 (HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/)	25
OBRÁZEK 7 OČKOVACÍ SCHÉMA VAKCÍNY CERVARIX (HTTP://WWW.CERVIX.CZ/)	31
OBRÁZEK 8 VAKCÍNA CERVARIX (HTTP://WWW.CHYTRAZENA.CZ/OCKOVANI-PROTI-HPV-INFEKCI-PROC-ZVOLIT-VAKCINU-CERVARIX-24353.HTML)	32
OBRÁZEK 9 PROPAGAČNÍ LETÁK K VAKCÍNĚ SILGARD	34
OBRÁZEK 10 GRAFICKÉ ZNÁZORNĚNÍ ODBĚRU PAP STĚRU PRO ONKOLOGICKOU CYTOLOGII (HTTP://IMG.MF.CZ/731/000/1-LL23OBR.JPG)	40
OBRÁZEK 11 GRAFICKÉ ZNÁZORNĚNÍ KOLPOSKOPIE (HTTP://WWW.KONIZACE.INFO/KOLPOSKOPIE)	41
OBRÁZEK 12 SCHÉMA SCREENINGOVÉHO PROCESU (HTTP://WWW.CERVIX.CZ/)	45
GRAF 1 ODHADOVANÁ INCIDENCE KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA V ROCE 2015 (HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/) ...	18
GRAF 2 ODHADOVANÁ INCIDENCE KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA V ROCE 2020 (HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/) ...	18
GRAF 3 ODHADOVANÁ INCIDENCE KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA V ROCE 2030 (HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/) ...	18

GRAF 4	ODHADOVANÁ MORTALITA KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA V ROCE 2015 (HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/)..	19
GRAF 5	ODHADOVANÁ MORTALITA KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA V ROCE 2020 (HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/)..	19
GRAF 6	ODHADOVANÁ MORTALITA KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA V ROCE 2030 (HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/)..	19
GRAF 7	ODHADOVANÁ INCIDENCE KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA VE VYSPĚLÝCH A V ROZVOJOVÝCH ZEMÍCH (HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/)	20
GRAF 8	NOVÉ ZHOUBNÉ NOVOTVARY DLE ČETNOSTI U ŽEN VE SVĚTĚ V ROCE 2012 (HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/)..	20
GRAF 9	ZEMŘELÍ NA ZHOUBNÉ NOVOTVARY DLE ČETNOSTI U ŽEN VE SVĚTĚ V ROCE 2012 (HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/)	21
GRAF 10	ODHADOVANÁ INCIDENCE KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA V ROCE 2012 PODLE OBLASTÍ SVĚTA (HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/)	21
GRAF 11	ODHADOVANÁ MORTALITA KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA V ROCE 2012 PODLE OBLASTÍ SVĚTA (HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/)	24
GRAF 12	VĚKOVÁ STRUKTURA PACIENTŮ S NÁDOREM DĚLOŽNÍHO HRDLA V ČR ZA OBDOBÍ 1977 - 2010 (WWW.SVOD.CZ).....	26
GRAF 13	VÝVOJ INCIDENCE A MORTALITY KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA V ČR V LETECH 1970 - 2010 (WWW.SVOD.CZ).....	27
GRAF 14	ODHADOVANÁ INCIDENCE MALIGNÍCH ONEMOCNĚNÍ V ČESKÉ REPUBLICE V ROCE 2012 (HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/)	28
GRAF 15	ODHADOVANÁ MORTALITA ZHOUBNÝCH NOVOTVARŮ V ČESKÉ REPUBLICE V ROCE 2012 (HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/)	28
GRAF 16	SROVNÁNÍ ČR V POKRYTÍ SCREENINGU S JINÝMI STÁTY ZE SYSTÉMU ADRESNÉHO ZVANÍ (HTTP://WWW.MZCR.CZ)	50