

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI  
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav porodní asistence

Jana Balejřková

Očkování proti rakovině děložního čípku

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Renata Hrubá

Olomouc 2016

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 22. dubna 2016

-----

podpis

Děkuji Mgr. Renatě Hrubé za profesionální spolupráci, odborné vedení bakalářské práce a za užitečné rady, které mi poskytla. Poděkování patří také rodině za podporu během studia.

# ANOTACE

**Typ závěrečné práce:** Bakalářská práce

**Téma práce:** Prevence karcinomu děložního hrdla

**Název práce:** Očkování proti rakovině děložního čípku

**Název práce v AJ:** Vaccination against cervical cancer

**Datum zadání:** 2016-01-31

**Datum odevzdání:** 2016-04-22

**Vysoká škola, fakulta, ústav:** Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav porodní asistence

**Autor práce:** Balejíková Jana

**Vedoucí práce:** Mgr. Renata Hrubá

**Oponent práce:**

**Abstrakt v ČJ:**

Tématem přehledové bakalářské práce je prevence karcinomu děložního hrdla, infekce způsobené lidskými papilomaviry a očkování proti nim. V práci jsou popsány poznatky o lidských papilomavirech a vzniku infekce. Dále se zabývá prevalencí onemocnění, diagnostikou a screeningem karcinomu děložního hrdla. Pozornost je věnována očkování dostupnými vakcínami na trhu a jejich srovnání. Jedna z kapitol je zaměřena na roli porodní asistentky v péči o ženu v oblasti edukace prevence infekcí HPV viry.

**Abstrakt v AJ:**

The topic of this bachelor work is the prevention of cervix carcinoma, infections caused by human papillomaviruses and the vaccines against those infections.

The knowledge of human papillomaviruses and infection inception is described in this work. Then, it addresses the occurrence of this illness, the diagnosis and screening of the cervix carcinoma. It also focuses on the vaccination with vaccines available on the market, and their comparison. One of the chapters is dedicated to the education about the vaccination.

**Klíčová slova v ČJ:** papilomavirus, Silgard, Cervarix, Gardasil 9, prevence karcinomu děložního hrdla, očkovací vakcíny proti HPV, screening, porodní asistentka

**Klíčová slova v AJ:** papillomavirus, Silgard, Cervarix, Gardasil 9, prevention of cervix carcinoma, HPV vaccines, screening, midwife

**Rozsah práce:** 45 stran / 0 příloh

## **OBSAH**

ÚVOD.....	7
1 POPIS REŠERŠNÍ STRATEGIE.....	9
2 LIDSKÉ PAPILOMAVIRY (HPV).....	11
2.1 Papilomaviry.....	11
2.2 Vznik infekce.....	16
3 DIAGNOSTIKA A SCREENING KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA.....	18
4 PREVENTIVNÍ OPATŘENÍ.....	23
4.1 Primární prevence.....	23
4.2 Sekundární prevence.....	24
4.3 Informace o dostupných vakcínách proti HPV.....	24
4.4 Očkování proti HPV.....	30
4.5 Edukace.....	35
5 SHRNU TÍ A PŘEHLED POZNATKŮ .....	36
ZÁVĚR.....	38
REFERENČNÍ SEZNAM .....	39
SEZNAM ZKRATEK.....	43
SEZNAM TABULEK .....	45

## ÚVOD

Karcinom děložního čípku způsobuje infekce určitými typy lidských papilomavirů (HPV). Jsou to viry, kterých je známo více než 100 druhů, a postižení bývají ženy i muži, nejčastěji v orofaryngeální, anální a genitální oblasti. K přenosu dochází převážně pohlavní cestou (Petrů, 2007, s. 76). Světová zdravotnická organizace (WHO) doporučuje očkování proti rakovině děložního čípku jako jeden z nejdůležitějších kroků, které jsou prospěšné zdraví (Fait a kol., 2009, s. 47). V současné době jsou na trhu dostupné tři druhy vakcín proti infekci HPV, bivalentní Cervarix, kvadrivalentní Silgard a nonavalentní Gardasil 9. Všechny vakcíny udávají na základě studií téměř 100% účinnost a pokrývají více než 75 % karcinomů děložního hrdla. V současnosti se jedná o druhou nejčastější rakovinu u žen. Ročně onemocní nově až 1100 žen a 350-400 žen na toto onemocnění zemře. U laické veřejnosti přetrvává názor, že očkování je určeno převážně dívkám před zahájením sexuálního života. Je nutná primární prevence, která začíná už v dětství zdravotní výchovou zaměřenou na hygienu, sexuální chování a bariérové metody antikoncepce. Sekundární prevence, ta se týká pravidelného vyšetřovacího screeningu a možnosti očkování. Poslední v řadě je velmi důležitá důsledná edukace, hlavně rodičů, dospívajících dívek a chlapců. Očkování neznamená zrušení preventivních kontrol u registrujícího gynekologa (Petrů, 2007, s. 7). Za hlavní rizikový faktor je považován HR HPV 16 a 18 ve více než 70 % případů, dále jsou uváděny i typy HPV 31, 33, 45 a 58. K přenosu infekce dochází pohlavním stykem, dalším souvisejícím faktorem je uváděno časně zahájení sexuálního života mladých dívek, dále pak promiskuita a kouření (Petrů, 2007, s. 76).

**Cílem přehledové bakalářské práce je odpovědět na otázku:** „Jaké existují dosud publikované poznatky v prevenci karcinomu děložního hrdla?“

Cíl práce byl specifikován v dílčích cílech:

**Cíl 1.** Sumarizovat dohledané poznatky o HPV virech a příčinách vzniku karcinomu děložního hrdla

**Cíl 2.** Předložit dohledané poznatky o diagnostice a screeningu karcinomu děložního hrdla

**Cíl 3.** Předložit poznatky o dostupných očkovacích vakcínách a roli porodní asistentky v péči o ženu v oblasti edukace prevence infekcí HPV viry

### **Vstupní studijní literatura**

PILKA, Radovan et al., 2014. *Gynekologie*. Dotisk 1. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 217 s. ISBN 978-80-244-3019-5.

FAIT, Tomáš et al., 2009. *Almanach ambulantní gynekologie*. Praha: Maxdorf, 280 s., ISBN 978-80-734-519-12

PETRÁŠ Marek a LESNÁ Ivana., 2010. *Manuál očkování 2010*, Vydání 1. Praha: Marek Petráš, 650 s. ISBN 978-80-254-5419-0



# 1 Popis rešeršní strategie

## ALGORITMUS REŠERŠNÍ ČINNOSTI



### VYHLEDÁVACÍ KRITÉRIA:

**Klíčová slova v ČJ:** Papilomavirus, Silgard, Cervarix, Gardasil 9, prevence karcinomu děložního hrdla, očkovací vakcíny proti HPV, screening, porodní asistentka

**Klíčová slova v AJ:** Papillomavirus, Silgard, Cervarix, Gardasil 9, prevention of cervix carcinoma, HPV vaccines, screening, midwife

Jazyk: anglický, český, slovenský

**Období:** 2006 -2016

**Další kritéria:** monografie, sborníky, stati, články, recenzovaná periodika



### DATABÁZE:

EBSCO. MEDVIK. GOOGLE SCHOLAR a PUBMED. česká a zahraniční periodika



**Nalezeno 264 článků**



### Vyřazovací kritéria:

- duplicitní články
- kvalifikační práce
- články nesplňující kritéria



Pro tvorbu teoretických východisek bylo použito 31 dohledaných článků



### Sumarizace využitých databází a dohledaných dokumentů

EBSCO - 26 článků

PUBMED- 3 články

GOOGLE SCHOLAR- 2 články



### **Sumarizace dohledaných periodik a dokumentů**

Acta medicinae – 2 články  
Cancer medicinae -1 článek  
Česká gynekologie – 3 články  
Česko-slovenská pediatrie -1-článek  
Diagnóza v ošetrovatelství – 1 článek  
Farmakoterapie – 1 článek  
Gynekolog – 2 články  
Kongresový list – 1 článek  
Kontakt – 1 článek  
Lékařské listy – 3 články  
Medi news – 1 článek  
Nežádoucí účinky léčiv – 2 články  
Pediatrie pro praxi – 3 články  
Postgraduální medicína – 1 článek  
Praktická gynekologie – 4 články  
Vakcinologie – 3 články  
Women's Health – 1 článek

## 2 Lidské papilomaviry (HPV)

### 2.1 Papilomaviry

Projevy infekcí způsobené lidským papilomavirem (HPV) byly známy už za dob Hippokrata, asi 400 let před naším letopočtem. Byly uváděny hlavně ve spojitosti s promiskuitou a s homosexuálními praktikami. V roce 1842 uvedl lékař Rigoni Stern ve své práci výrazně vyšší výskyt u vdaných žen, vdov a prostitutek, zatímco u panen a jeptišek se rakovina děložního čípku nevyskytovala. Sexuální přenos genitálních bradavic byl klinicky prokázán u amerických vojáků po návratu války v Koreji, kteří přenesli toto onemocnění na své partnerky (Fait et al., 2009, s. 11).

Za objasnění souvislosti HPV infekce a karcinomu děložního hrdla získal Harald zur Hausen v roce 2008 Nobelovu cenu. Jeho objev působení papilomavirů při vzniku rakoviny děložního hrdla vedl k vývoji sér, která v očkovacích vakcínách chrání před některými druhy papilomaviru (Čes.Gynek. 2015, 80, č. 6, s. 397). Papilomatózní viry se vyskytují u všech obratlovců, jsou však druhově specifické. Virus HPV provází člověka od počátku vývoje lidského druhu. Vyskytuje se v podobě částic-virionů, které jsou tvořeny genomem dvouřetězové DNA bez lipidového obalu, jen s plášťovými proteiny. Papilomaviry patří do skupiny malých nádorových DNA virů. Kapsida viru o velikosti 55nm je tvořena dvěma kapsidovými proteiny L1 a L2. Obsahuje dvouvláknovou molekulu DNA (Chlíbek, Smetana a Boštíková, 2010, s. 308). Virus je poměrně odolný, ve vlhkém prostředí přežívá několik měsíců. HPV mají velmi dobrou výbavu k přežívání v hostitelských buňkách a využívají je k množení. K infekci dochází mikrotraumatem v kůži nebo sliznici. Celkově je známo přes 3100 druhů virů, z toho asi 400 typů papilomavirů. Lidských HPV známe zatím asi 130, z čehož 40 typů viru jsou ty, které infikují genitální trakt (Feketová, 2011, s. 12).

**Tabulka č. 1 Rozdělení virů dle onkogenního potenciálu**

nízkorizikové	<b>Low risk (LR)</b>	6,11,40,42,43,54
Vysokorizikové	<b>High risk (HR)</b>	16,18,31,33,35,45,52,58

(Fait, 2009, s. 118)

V průběhu života se s virem HPV setká až 80 % lidí, k infekci dochází v prvních dvou až třech letech po prvním pohlavním styku. Nejčastější je výskyt ve věkové skupině 18-25 let, ovšem riziko přenosu je celoživotní. U většiny infikovaných se vůbec nemusí projevit zdravotní problémy, asi ve 20 % dochází k projevům infekce, které se postupně vyvíjejí. Asi jen u 5 % žen, které mají prokázanou infekci virem HR HPV, se vyvine nádorové onemocnění (Feketová, 2011, s. 12). Vývoj infekce k nádorovému bujení trvá asi 15 let, u genitálních bradavic je to v řádech měsíců. Na vzniku maligního bujení se kromě přítomnosti HPV podílí spousta dalších kofaktorů, např. kouření tabáku, jiné sexuálně přenosné infekce - chlamydie, herpes simplex, chronický zánět děložního hrdla, defekty imunitního systému a imunosuprese (Šimůnková, 2007, s. 60). Frekvence výskytu onemocnění způsobených HPV infekcí rychle narůstá, proto nabývá na významu prevence.

**Tabulka č. 2 Rozdělení infekcí způsobených HPV viry**

<b>HPV infekce vyvolané LR viry 6 a 11</b>	<b>HPV infekce vyvolané HR viry 16 a 18</b>
nevyvolávají nádorové bujení	karcinom děložního hrdla
genitální bradavice	karcinom zevních rodidel
papilomatóza hrtanu	karcinom pochvy
rekurentní respirační papilomatóza	karcinom penisu
přednádorové stavy děložního hrdla, pochvy a zevních rodidel	karcinom anu
	karcinom hlavy a krku

(Ondruš, 2013, s. 82)

## **HPV infekce vyvolané LR viry**

### **Genitální bradavice-condylomata**

Jsou benigní epiteliální nádory způsobené nízkorizikovými (LR) lidskými papilomaviry, nejčastěji 6 nebo 11. Jedná se o vysoce nakažlivé onemocnění, postihující ženy i muže. Condylomata se objevují už několik měsíců po infekci. Léčba spočívá v lokálním odstranění, bohužel je vysoká pravděpodobnost opakovaného výskytu. Ovlivňují sexualitu a psychiku jedince, neboť vracející se výsev je nepříjemný a působí negativně na sebehodnocení člověka. Tyto viry způsobují cervikální léze, ale nemají tendenci k malignímu zvratu (Fait et al., 2009, s. 11). Alarmující je nárůst tohoto onemocnění, vyplývající ze studií prováděných ve Velké Británii, kde se počet nakažených od roku 1972 do 2006 zvýšil více než pětkrát. Největší výskyt byl zaznamenán u mladých žen a mužů ve věku 16 - 24 let. Studie z roku 2007, která byla provedena ve Velké Británii, kde je hlášení výskytu onemocnění povinné, ukázala, že ve věku 45 let se objeví toto onemocnění asi u 1 z 10 žen (Fait, 2012, s. 13 – 14). Jedinou uváděnou ochranou je sexuální abstinence, ani kondom není spolehlivou bariérou, neboť vir genitálních bradavic se vyskytuje i v místech nechráněných při styku kondomem (Feketová, 2011, s. 12). Zásadou prevence je nechovat se promiskuitně a dodržovat hygienu. Další možnou prevencí je očkování, v současné době jsou na trhu kvadrivalentní a nonavalentní vakcína. Účinnost očkování těmito látkami je v případě kondylomat až 90 %.

### **Papilomatóza hrtanu**

Papilomatóza hrtanu je způsobená lidským papilomavirem 6 a 11, jedná se o recidivující onemocnění, které je charakteristické prorůstáním papilomových výrůstků v oblasti hrtanu a hlasivek. Způsobuje poruchy hlasu, chraptivost až úplné vymizení hlasu. Nemocný vnímá výrůstky jako cizí těleso v krku. Mohou vést až k poruchám dýchání a dušnosti. Jako pravděpodobný přenos je uváděn sexuální styk, v anamnéze nemocných se objevují zmínky o infekci genitálními bradavicemi u sexuálních partnerů (Lékařské listy, 2014, s. 4). Přesné statistické údaje o výskytu v České republice nejsou známa, neboť papilomatóza hrtanu nepodléhá hlášení. Studie z USA a Dánska uvádí 4,5 případu na 100 000 obyvatel. Léčba spočívá v chirurgickém odstranění papilomatózních výrůstků z hlasivek, léčba aplikací

virostatik selhává, ani imunoterapie nepřinesla efekt. Preventivním opatřením zůstává očkování.

### **Rekurentní respirační papilomatóza**

U dětí je předpoklad přenosu viru na dítě při porodu matkou, která trpí kondylomaty, udáván je i přenos transplacentární (Freitag, 2006, s. 332). Rekurentní respirační papilomatóza se u dětí projevuje chrapotem, sípáním, dále pokračuje dechovými obtížemi s následnou obstrukcí dýchacích cest. Vyžaduje opakované tracheostomie, řízenou ventilaci, potom je nutná resekce papilomů. Infekce se může projevovat v podobě nazálních papilomů nebo na očních víčkách.

### **Cervikální intraepiteliální neoplazie**

Změny na děložním hrdle vznikají až za několik let po infekci HPV. Jedná se o dysplázii vrstevnatého nerohovějícího dlaždicového epitelu, který je přítomen na děložním čípku. Mikroskopicky dochází z hloubky k povrchu k postupné náhradě dlaždicového epitelu nediferencovanými buňkami. Podle výšky postižení se dysplázie dělí na lehké CIN I, které zasahují méně než 1/3 tloušťky epitelu, dále na střední CIN II, postihující asi 2/3 tloušťky a těžké CIN IIIa , kdy je postižen skoro celý epitel s výjimkou povrchové vrstvy. Pokud dojde k náhradě epitelu v celém rozsahu, jedná se o carcinoma in situ-CIN IIIb. Projevuje se krvácením po styku nebo chronicky probíhajícím výtokem. Léze způsobené vysoce rizikovými HPV se mohou postupně změnit v nádor děložního hrdla, některé se mohou zhojit spontánně, hlavně u mladých dívek. Charakter těchto změn posuzujeme dle cytologického vyšetření a kolposkopie (Fait et al., 2009, s. 13). Také některé hraniční nálezy způsobené nízkorizikovými HPV viry často končí konizací děložního čípku, která může mít pak význam v hrozícím předčasném porodu (Fait, 2012, s. 240).

### **HPV infekce vyvolané HR viry**

#### **Karcinom děložního hrdla**

Jedná se o druhou nejčastěji se vyskytující rakovinu u žen. Ročně onemocní nově 1050 až 1100 žen a 350 - 400 žen na toto onemocnění zemře. V poslední době je uváděn mírný pokles nových onemocnění. Nádorovému bujení předchází

prekancerózy - přednádorové změny buněk, které nemají žádné specifické projevy. Hlavním preventivním opatřením je cervikální screening v gynekologických ambulancích. Spočívá ve správně odebrané cytologii a kolposkopickém vyšetření. Od včasnosti objevení prekancerózy se odvíjí úspěšnost léčby, čím později je objevena, tím je léčba obtížnější (Fait et al., 2009, s. 14). Za hlavní rizikový faktor je považován HR HPV 16 a 18 ve více než 70 % případů, dále jsou uváděny i typy HPV 31, 33, 45 a 58. K přenosu infekce dochází pohlavním stykem, dalším souvisejícím faktorem je uváděno časně zahájení sexuálního života mladých dívek, dále pak promiskuita a kouření (Petruš, 2007, s. 76).

### **Karcinom zevních rodidel**

Toto onemocnění má nižší výskyt v porovnání s karcinomem děložního hrdla. Nemá žádný screeningový program, proto je diagnostika obtížná a záchyt většinou pozdní. Vyvolávajícím HPV je 16.

### **Karcinom pochvy**

Pro hodnocení změn se používá VIN klasifikace, VIN 1-3. Existují dva typy přednádorových změn - klasický, způsobený HPV 16 a simplexní, u kterého se vyskytuje HPV 16 jen v malém počtu případů. V ČR je ročně 30 - 40 nových případů maligních nádorů pochvy. Nejvyšší frekvence je u pacientek kolem 60 let, neboť tyto ženy podceňují preventivní prohlídku u gynekologa. K lékaři je donutí až problémy s močením, zácpou, bolestí břicha a často se objevuje krvácení nebo výtok (Šimůnková, 2007, s. 60).

### **Karcinom penisu**

V ČR vzácný maligní nádor ve výskytu 0,1 - 2%, ale v Asii, Africe a Jižní Americe se jedná o celkem četný výskyt pohybující se kolem 10 - 20 %. Frekvence onemocnění stoupá, většinou se jedná o spinocelulární karcinom, který vyrůstá z kůže penisu, způsobený HPV 16.

## **Karcinom anu**

Častější výskyt je u mužů, hlavně u homosexuálů provozující anální sex. Kolem 60 % je způsobeno infekcí HPV 16, vyskytuje se ve formě spinocelulárního karcinomu, méně často jako adenokarcinom.

## **Karcinom hlavy a krku**

Do této skupiny patří nádory vycházející ze sliznice horních cest dýchacích a polykacího traktu. Vyskytují se u infekcí HPV 16 a 18, jedná se o 5. nejčastější zhoubné nádory. Dalším rizikovým faktorem, který se podílí na vzniku onemocnění, je kouření cigaret, dýmek a žvýkání tabáku. Tyto karcinomy vznikají z důvodu poškození sliznice. Nové poznatky z roku 2009 uvádí souvislost mezi orálními sexuálními praktikami a vznikem maligního onemocnění této oblasti (Lékařské listy, 2014, s. 4).

## **2.2 Vznik infekce**

Infekce HPV představuje nejčastější sexuálně přenosnou nemoc, v průběhu života se s ní setká každý člověk. Většinou je infekce přechodná a imunitní systém jedince si s ní poradí. Je zde však riziko opakované infekce a nebývá ojedinělá. Z toho vyplývá, že prodělaná infekce nevytváří imunitu. U některých jedinců virus HPV v organismu přetrvává a v důsledku dlouhodobého působení dochází k projevům na kůži a sliznicích. Zpočátku jsou projevy nevýrazné, ale mohou vést k vážným poškozením (Fait et al., 2009, s. 13). Typů HPV virů je známo kolem stovky, ale jen některé napadají člověka a způsobují různá onemocnění. Vysoce rizikové HR viry 16 a 18 jsou schopny postupně vytvořit ze zdravé tkáně prekancerózu. Skupina LR virů nezpůsobuje tak závažná onemocnění, jejich hlavními projevy jsou kondylomata - anogenitální bradavice, způsobené viry HPV 6 a 11. Mohou se vyskytovat kombinovaně i s infekcí HR viry, dochází k souběžnému výskytu různých projevů infekce HPV. Člověk se může nakazit jen lidskými kmeny HPV. Jsme schopni řešit pouze důsledek infekce v podobě lézí, nelze vyléčit infekci lidským papilomavirem. Objevují se preparáty s imunomodulačním efektem, ale stále zůstává na prvním místě primární prevence ve formě vakcinace proti HPV (Šimůnková, 2007, s. 62). K přenosu dochází nejčastěji sexuálním stykem, ale může



dojít k nákaze i přenosem rukou, nebo ústy na genitál, další formou přenosu je nákaza v průběhu porodu (Fait et al., 2009, s. 13). Nejvíce rizikovou skupinou pro nákazu jsou jedinci ve věku 25 - 30 let, nad 35 let bývá vzácnější, ale nebezpečnější, neboť to znamená, že virus perzistuje v organismu. Papilomaviry po proniknutí do organismu napadají epitelální buňky. Vstup do buněk může být přes mikrotraumata, anebo může dojít k přestupu v místech, kde je rozhraní dlaždicového a cylindrického epitelu, zde je proniknutí usnadněno (Fait et al., 2009, s. 15). Mikrotraumata vznikají nejčastěji během pohlavního styku, nebo při mechanickém dráždění (Chlíbek, Smetana a Boštíková, 2010, s. 309). Inkubační doba od počátku infekce do projevů patrných lézí je 2 - 12 měsíců (Prymula, 2007, s. 284). Při dlouhodobě přetrvávající infekci vysoce rizikovými HPV viry dochází k rozvoji těžké skvamózní intraepiteliální léze (HSIL), která má za následek vznik karcinomu děložního hrdla. Jedná se o déle probíhající proces, kdy dochází k splynutí virové DNA s genomem buňky, vytlačení virově specifických onkoproteinů a jejich vzájemným působením s buněčnými proteiny, dochází k opakovanému dělení buňky. V buňce dochází také ke změnám na úrovni genomu, ale vlivem neustálého dělení není schopna buňka vlastní DNA opravit. V konečné fázi pak vzniká maligní buňka (Fait et al., 2009, s. 18).

### **HPV a imunitní systém**

Infekce HPV aktivuje vrozenou a následně adaptivní imunitu, která vede ve většině případů k potlačení infekce. Odhaduje se, že infekce děložního hrdla přetrvává více než 2 roky jen asi u 10 % žen. Při odpovědi vrozené imunity se účastní hlavně makrofágy a buňky NK. Hlavními efektoři adaptivní imunity jsou cytotoxické lymfocyty T, které jsou namířeny proti antigenům E2 a E6 (Tachezy a Šmahel, 2014, s. 61 - 63). U HPV se vyvinuly mechanismy, které umožňují uniknout vrozené i adaptivní imunitě, k čemuž přispívá i životní cyklus virů, neboť infikují pouze epitelální buňky a jejich množení probíhá vně bazální membrány, mimo dosah dermálních buněk imunitního systému. Pomnožení virů není provázeno virémií a při uvolňování virionů nedochází k lýze infikovaných buněk.

### **3 Diagnostika a screening karcinomu děložního hrdla**

Při podezření na prekancerózu nebo karcinom děložního hrdla provádíme gynekologické vyšetření spolu s kolposkopií, onkologickou cytologií a HPV testací. Při vyšetření v zrcadlech lze rozpoznat pouze pokročilé nálezy. Doplňujeme palpačním vyšetřením pochvou a konečníkem. Pro získání materiálu k histologickému vyšetření provádíme cílenou biopsii, abrazi děložního hrdla při nálezu endocervikální léze a dále pak konizaci čípku. Na počátku patogeneze karcinomu je infekce a pak perzistence virů papilomatózních lézí typu HR v bazálních buňkách epitelu cervixu a nepříznivý vliv rizikových faktorů. Všechny pozitivní zjištění testů a následná diagnostika umožňují určit vývojová stadia přetrvávající infekce HPV 3, 8, 12, 16. Invazivnímu karcinomu předchází symptomatické příznaky po dobu 10 a více let. Výskyt onemocnění je ovlivnitelný screeningem. Více než 60 let se používá cytologický stěr, jako neinvazivní metoda-znamená odběr buněčného materiálu z ektocervixu a endocervixu a vyšetření světelnou mikroskopií (Rob et al., 2011, s. 98).

#### **Kolposkopie**

Kolposkopie je neinvazivní vyšetřovací metoda, která se provádí v rámci preventivního vyšetření děložního čípku a pochvy. Nativní kolposkopie hodnotí zbarvení sliznice hrdla a charakter poševního sekretu. Po setření hlenu vatovou štětičkou sledujeme epitel ektocervixu, zevní ústí děložního čípku, poševní klenby a stěny, přítomnost zánětlivých změn a cév. Při rozšířené kolposkopii používáme roztok 3% kyseliny octové nebo Lugolův roztok. Lze rozlišit suspektní nálezy ve formě mozaiky, leukoplakie a atypické cévy. Při použití kyseliny octové lze rozlišit dlaždicový a cylindrický epitel změnou zbarvení epitelu. Lugolovým roztokem s obsahem jódu zjišťujeme přítomnost glykogenu v dlaždicovém epitelu, který se zde vyskytuje fyziologicky. Buňky, které obsahují glykogen, se zbarví jódem dohněda. V případě, že se nezbarví, tak se jedná o cylindrický epitel, různé eroze, atypický epitel, případně karcinom (Šimůnková, 2007, s. 61).

#### **Cervikální cytologie**

Exfoliativní cytologie se používá k zjišťování bezpříznakových změn nebo časných forem onemocnění. Objevitel je Papanicolaou, který uvedl spolu

s gynekologem Trautem toto vyšetření do praxe. Uchytil se populární název „Pap stěr“, jde o test s vysokou citlivostí a specifiky. Odběr se provádí setřením povrchové epitelie celé transformační zóny a výstelky děložního hrdla kartáčkem (brash). Je podstatné, aby stěr obsahoval buňky exocervikální, endocervikální a buňky transformační zóny. Pak následuje fixace alkoholem a barvení metodou Pap, dále se hodnotí pod mikroskopem. Mezi faktory ovlivňující kvalitu stěru patří krev, zánět, nekróza, cytolýza. Nyní se používá systém Bethesda 2001, vychází z klinických poznatků a poznání biologie cervikálního karcinomu, je objasněním, které může být v některých případech jakousi konzultací a součástí individuální péče (Feketová, 2011, s. 12).

**Tabulka č.3 Klasifikace dle Bethesda 2001**

<b>1. negativní pro intraepiteliální lézi nebo malignitu</b>	Normální nález nebo reaktivní změny, zánět, atrofie
<b>2. atypické dlaždicové (žlázové) buňky-ASC,AGC</b>	Atypical squamous/glandular cells-hodnocení jako nerozhodný nález
<b>3. LSIL</b>	Low grade squamous intraepithelial laesion-cervikální intraepiteliální neoplazie I. stupně- lehký stupeň
<b>4. HSIL</b>	High grade squamous intraepithelial laesion-cervikální intraepiteliální neoplazie II.stupně- vysoký stupeň
<b>5. Spinocelulární karcinom</b>	

(Ondruš a Dvořák, 2013, s. 25)

V každém stěru je třeba posoudit spoustu buněk asi 50 000 - 300 000, které mohou být velice variabilní svou diferenciací a vyzráním, také zde posuzujeme reaktivní změny. Snahou laboratoře je včasná detekce a léčba prekursorů a stavů předcházejících karcinomu děložního hrdla. Cytologický nález může být falešně pozitivní i negativní, to znamená, že popis buněčných změn se neshoduje s histologickým nálezem, nebo se jedná o chybný odběr, špatný nátěr.

Odběr atypických buněk je obtížnější, falešná pozitivita může dosahovat až 30 %, proto se hledají další metody s lepší vypovídající hodnotou.

### **LBG Cytologie (Liquid Based Cytology)**

Vyšetřovací metoda, při které se odběr buněk provádí kartáčkem (brashem) a ihned po odběru je materiál přenesen do fixační tekutiny, která brání autolýze a znehodnocení buněk se ztrátou jaderných charakteristik, podle kterých hodnotí patolog změny typické pro dysplazii nebo malignitu. V laboratoři se pak odstředí centrifugou nebo sedimentací. Preparát je tak zbaven příměsí krve a zánětlivých elementů, je v tenké vrstvě rozprostřen na podložní sklo. Bývá méně nehodnotitelných vyšetření a zbytek materiálu se dá vyšetřit ještě histologicky. Tímto způsobem se dá vyšetřit materiál ze všech lokalit lidského těla, např. punkce prsu, štítné žlázy. V USA a Velké Británii je o tuto metodu velký zájem, i když se jedná o vyšetření, které není hrazeno pojišťovnou. V Evropě jsou postoje rezervovanější, např. v Dánsku považují klinický význam v náhradě předchozích vyšetření za neprokázaný. V Nizozemsku, Švýcarsku a Francii si mohou cytologové zvolit za stejnou úhradu buď konvenční a nebo LBC stěr. U nás je k dispozici několik metod LBC původem z USA, Francie, nebo z Korey. Nejčastěji používaná je metoda ThinPrep Pap test od americké firmy Hologic (Fait, 2012, s. 240).

### **Test na přítomnost DNA lidského papilomaviru-HPV test**

Vyšetření se provádí na počátku patogeneze karcinomu cervixu, neboť je prokázáno, že některý z typů HPV se podílí na tomto onemocnění (99,7 %). Testy mají detekovat virové DNA v epiteliálních buňkách. Odběr se provádí kartáčkem z děložního hrdla v oblasti hranice transformační zóny, poté se vloží do média i s kartáčkem. Karcinom hrdla děložního se nevyskytuje před 19. rokem života a ojediněle ve věku do 25 let, neboť genitální infekce HPV se projevují spíše v dospělosti. Ve většině případů se jedná o banální infekce, které probíhají bez příznaků a jejich projevy spontánně vymizí (Bálková, 2014, s. 14). HPV testaci provádíme u žen starších 30 let, v případě výsledků u cytologie hodnocené opakovaně jako ASC-US (dlaždicové buněčné atypie blíže neurčeného původu) a před ukončením dispenzarizace, po léčbě lézí cervixu, ne dříve než 6 měsíců po výkonu. Test HPV není vhodný ke screeningu u žen do 30 let, pro ženy

s imunosupresivní léčbou, po transplantaci, při léčbě kortikoidy a při HIV pozitivitě, dále také u žen po hysterektomii při benigních změnách. V USA už se počítá se zařazením HPV testace do základního screeningu zároveň s cytologií. V Evropě zatím přesahuje možnosti využití v sociálně zaměřených zdravotnických systémech (Bálková, 2014, s. 13).

### **Využití samoodběrové soustavy a molekulární diagnostiky**

Karcinom děložního hrdla patří mezi čtvrté nejčastější nádorové onemocnění u žen. Každoročně zemře na toto onemocnění 266 000 žen, což je 7,5 % ze všech úmrtí onemocnění u žen. V roce 2011 byl v ČR nově diagnostikován u 1023 žen a 399 žen na toto onemocnění zemřelo. Postihuje především ženy v produktivním věku do 50 let. V ČR došlo během posledních 10 let k poklesu výskytu karcinomu děložního hrdla asi o 14 % a poklesu mortality o 27 %. Pomocí screeningu založeného na cytologickém vyšetření se snížil výskyt spinocelulárního karcinomu, který představuje až 85 % všech cervikálních karcinomů. U adenokarcinomu nedošlo k tak významnému ovlivnění screeningem, vzhledem k jeho lokalizaci. Pravidelným preventivním vyšetřením každý rok lze docílit negativní prediktivní hodnoty 99,3 % a pozitivní prediktivní hodnoty 37,5 %. Zásadním problémem zůstává to, že se ženy účastní preventivních kontrol asi jen z 50 % (Čes.Gynekologie, 2015, 80, č. 6, s.436-443).

Pro dosažení optimální prevence žen před vznikem karcinomu děložního hrdla je nutné zaměřit se na nejvíce rizikovou skupinu žen, které se neúčastní screeningu. V roce 2014 bylo zavedeno adresné zvaní k návštěvě gynekologa, ale efekt je minimální, pouze 8,1 % žen se na vyšetření dostavilo. Byla provedena další studie, která ukázala, že tyto ženy preferují možnost samoodběru. Nabídka samoodběrové sady vedla k navýšení počtu vyšetření až na 39,1 %. Dále 89 % žen, u kterých byl zjištěn pozitivní výsledek, navštívily svého gynekologa a podstoupily cytologické vyšetření, případně HPV test. Ze studií vyplývá, že by zaslání samoodběrové sady ženám, které neabsolvují preventivní prohlídky, mohlo výrazně zvýšit zachyt přednádorových i nádorových změn. V ČR se zatím o plošném rozesílání samoodběrových sad neuvažuje.

Cílem této studie bylo zjistit schopnosti samoodběru s molekulárním vyšetřením na HPV pro zvýšení účasti žen v programu screeningu karcinomu

děložního hrdla (Ondryášová H. et al, 2015, Čes.Gynek. 2015, 80, č. 6, s. 436-442). Ženám ve věku 19-75 let, které projeví zájem o vyšetření HPV a objednaly si test, byly rozeslány samoodběrové sady Evalyn Brush, které byly po odběru doručeny poštou do Ústavu molekulární medicíny Lékařské fakulty Univerzity Palackého k vyšetření. Také byl ženám zaslán k podpisu informovaný souhlas a dotazník na jejich zkušenost a spokojenost s tímto typem odběru. Tento projekt byl schválen etickou komisí Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc. Odebrané vzorky byly v laboratoři po doručení fixovány v Cobas PCR Cell Collection médiu a prozkoumány na přítomnost HPV 16,18 a dalších 12 typů vysoce rizikových HPV virů. U všech vzorků bylo samoodběrem odebráno dostatečné množství buněk potřebných k vyšetření. Možnost samoodběru stěru z cervixu pro testaci HPV byla ženami velmi pozitivně ohodnocena. Většina žen by upřednostnila samoodběr před odběrem stěru v ordinaci svého gynekologa. V roce 2012 byla studie provedena v Holandsku, kde ženy upřednostnily odběr vzorku lékařem, neboť se jim zdá spolehlivější. Podle literatury je dosažena vysoká shoda v detekci HR HPV jak u samoodběru, tak u odběru lékařem. Tento test byl ženami velmi dobře přijat, návratnost vzorků k analýze byla 81 %. Kombinace samoodběru s HR HPV diagnostikou by mohla vést u žen, které se zatím screeningu neúčastní, k včasnému zachytu počátečních stádií karcinomu děložního hrdla (Ondryášová H. et al, 2015, Čes.Gynek. 2015, 80, č. 6, s. 436-443).

## 4 Preventivní opatření

### 4.1 Primární prevence

Cílem primární péče je eliminovat škodlivé vlivy ovlivněním životních podmínek a odolnosti organismu. U vnímavých jedinců mohou škodlivé látky vést k nádorovému onemocnění. Jedná se především o kouření, časté střídání sexuálních partnerů, kdy se zvyšuje pravděpodobnost nákazy sexuálně přenosných onemocnění. Primární péče začíná už v dětství zdravotní výchovou se zaměřením na hygienu, sexuální chování a bariérové metody antikoncepce. Edukaci může provádět lékař i porodní asistentka. Od roku 2006 byla zavedena v ČR možnost očkování. V roce 2006 a 2007 byly na trh uvedeny kvadrivalentní vakcína Silgard a bivalentní vakcína Cervarix. Obě jsou vysoce účinné v prevenci přednádorových genitálních lézí spojených s infekcí HPV 16 a 18, kvadrivalentní vakcína je navíc prevencí análních lézí a lézí spojených s HPV 6 a 11, hlavně genitálních bradavic. Nejvyšší účinnosti dosahuje očkování u jedinců před zahájením sexuální aktivity, proto většina očkovacích programů je určena pro populaci ve věku 9 - 13 let. V České republice je od roku 2012 očkování u 13letých dívek hrazeno zdravotními pojišťovnami (Fait, 2012, s. 242). Principem očkování je vytvoření imunitní paměti, která chrání před HPV infekcí a případným rozvojem onemocnění. Lidský organismus není schopen se infekci HPV ubránit. Donedávna byla jedinou možností ochrany před nákazou HPV sexuální abstinence a bariérové kontracepční pomůcky. Tato prevence je nedostačující, neboť přenos viru je možný i při nekoitálních aktivitách. Očkování je tak jedinou účinnou primární prevencí proti infekci HPV (Šimůnková, 2007, s. 60). Očkování je doporučováno i u mužů, neboť jsou přenašeči, ale také přibývá i u mužů onemocnění, které jsou vyvolána HPV viry. V některých zemích jsou očkování chlapců hrazena z preventivních programů. Dále byla prokázána vhodnost očkování u žen po konizaci, což prokázal Joure et al. v březnu 2014 ve své studii s retrospektivními daty ze dvou mezinárodních kontrolovaných studií s kvadrivalentní vakcínou ve 24 zemích. Výsledkem bylo snížení výskytu jakýchkoliv následných lézí způsobených HPV o 46 %, snížení výskytu high grade lézí cervixu o 65 % a snížení výskytu lézí VIN o 35 %. Studie prokázala, že po předchozí vakcinaci kvadrivalentní vakcínou u žen po konizaci z důvodu lézí způsobenou HPV infekcí, byl významně snížen výskyt následně vzniklých lézí.

## 4.2 Sekundární prevence

Základem je lékařská preventivní kontrola, která zahrnuje prohlídku gynekologem a vyšetření stěru z děložního čípku v cytologické laboratoři. I když mají preventivní kontroly pacienti hrazeny pojišťovny, pravidelně dochází do ordinace gynekologa jen kolem 50 % žen v reprodukčním věku. Většina nádorů děložního hrdla je diagnostikována právě u těch žen, které na preventivní kontroly nechodí. Je velmi důležité zdůrazňovat význam screeningových vyšetření. Význam screeningu je nižší u žen ve věku 65 let a více, jestliže byla vyšetření opakovaně negativní, jinak se cytologický screening doporučuje jednou za rok (Fait et al., 2009, s. 13).

### **Doporučení k očkování proti HPV u žen s ošetřenou prekancerózou děložního hrdla**

Ošetření excizí u léze děložního hrdla nemusí být konečným řešením, hrozí reinfekce virem stejným nebo jiného typu. Byla prokázána účinnost vakcíny proti některým s HPV spojených lézích celého anogenitálního traktu a také v extragenitálních oblastech. Vedlejší účinky vakcín jsou neustále sledovány přísnými kontrolními studiemi a analyzovány, jsou statisticky i biologicky zanedbatelné. Otázky týkající se toxicity hliníku, který obsahuje adjuvanty, jsou hodnoceny jako mýty. Žádoucí je změnit postoje žen i ambulantních gynekologů k vakcinaci po konizaci a také u žen dříve infikovaných HPV. Česká gynekologická a porodnická společnost doporučuje vakcinaci proti HPV i u žen s diagnózou prekancerózy děložního hrdla, lze ji aplikovat před výkonem i po něm (Sláma, 2011, s. 260).

## 4.3 Informace o dostupných vakcínách

Na podzim roku 2006 byla na farmaceutický trh v USA uvedena kvadrivalentní HPV vakcína proti HPV typu 6, 11, 16 a 18 od společnosti Merck pod názvem Gardasil, v Evropě schválen pod komerčním názvem Silgard. V květnu 2007 byla uvedena na trh v Austrálii bivalentní vakcína Cervarix od firmy GlaxoSmith Kline (Feketová 2011, s. 13).

Uvedení vakcíny Silgard zahájilo primární prevenci proti rakovině děložního hrdla a stala se první vakcínou proti nádorovému onemocnění. Její použití je



k prevenci rakoviny děložního hrdla, dále proti cervikálním a vulvárním dysplaziím a k prevenci kondylomat. Chrání proti infekci HPV 6, 11, 16, a 18 (Fait, 2009, s. 26). Zkříženě působí také proti HPV 31. Vakcína Cervarix chrání proti HPV typu 16 a 18 a zkříženě proti HPV 31, 33 a 45 (Sláma, 2011, s. 258).

Obě vakcíny jsou účinné v prevenci přednádorových genitálních lézí spojených s infekcí HPV 16 a 18, kvadrivalentní vakcína je navíc prevencí análních lézí spojených s HPV 6 a 11, zejména genitálních bradavic. Průkazem účinnosti kvadrivalentní vakcíny na anální léze a condylomata došlo k doporučení očkování jak u žen, tak i mužů. Nejvyšší účinnost má očkování před zahájením sexuálních aktivit, proto se doporučuje očkovat ve věku 9 - 13 let. Jistou ochranu proti dalším typům HPV přinášejí tyto vakcíny díky zkřížené protekci, ale tato složka ochrany rychle klesá. Tyto vakcíny jsou ochranou také proti rakovině vulvy, pochvy, anu, krku a také proti genitálním bradavicím, v případě Silgardu a Gardasilu 9. V současnosti je FDA doporučeno očkování ve věku 9 - 26 let. Cervarix chrání proti lidským papilomavirům 16 a 18, Silgard navíc ještě proti typu 6 a 11 (Adams, Wise-Draper a Wells, 2014, s. 1803), a u Gardasilu 9 je ochrana rozšířena proti dalším typům 31, 33, 45, 52 a 58. Mezi vysoce rizikové typy řadíme 16 a 18, ty způsobují 70 % případů rakoviny děložního čípku. Nízkorizikové typy 6 a 11 bývají příčinou genitálních bradavic a respiračních papilomatóz (Brotherton and Gertig, 2011, s. 627).

Dále byla vyvinuta a uvedena na trh nonavalentní vakcína Gardasil 9 s vysokou ochranou proti infekci HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) a onemocněním s nimi spojenými. Je označována jako druhá generace HPV vakcín.

Mezinárodní studie organizována Catalan Institute of Oncology provedla rozbor výskytů typů HPV v nádorových lézích ze 48 zemí světa. Nejčastěji se vyskytoval HPV 16, zastoupení HPV 31, 33, 45, 52, 58 kolísalo kolem 7,8 %.

**Tabulka č. 4 Výskyt lézí způsobených HPV viry**

Léze	Počet případů	HPV DNA pozitivita (%)	HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 (% , 95% CI)
Karcinom děložního hrdla	10 575	84,9	89,5 (88,8–90,1)
Karcinom vulvy	1709	28,6	87,1 (83,8–89,9)
Karcinom pochvy	408	74,3	85,5 (81,0–89,2)
Karcinom řiti u žen	329	90	95,9 (93,0–97,9)
VIN 2/3	587	100	94,1 (91,7–96,0)
ValN 2/3	189	100	78,7 (71,7–84,2)
AIN 2/3	29	100	86,2 (68,3–96,1)

Čes. gynek.2015, 80, č 6 s. 397-400

V české studii Hamšíková (2014) také potvrzuje význam snahy v prevenci lézí spojených s HPV viry 31, 45, 33, 52, 58. Ve vyšetření 157 dlaždicobuněčných karcinomů děložního hrdla, 695 přednádorových lézí a 64 kondylomat bylo ujištěno, že HPV 16 a 18 obsahuje 61 % nádorových lézí, a 43 % přednádorových stádií. U 72 % benigních lézí byl nalezen HPV 6. HPV 31, 33, 45, 52, 58 byly zjištěny u 16 % nádorů a 18 % přednádorových lézí (Hamšíková et al., 2014, s. 230-235).

Na základě dat ČR se uvádí, že při 90% prevenci karcinomu hrdla děložního nonavalentní vakcínou by se současnou proočkovaností 65 % snížil za 100 let výskyt karcinomu děložního hrdla o 74 %, zatímco při prevenci kvadrivalentní vakcínou by to bylo jen 62 %.

### Účinnost vakcinace

Jednou z možností imunoterapie u onemocnění vyvolaných HPV je terapeutická vakcinace proti HPV. Cílem je zabití infikovaných buněk adaptivní imunitou zprostředkovanou buňkami. Cílovými buňkami jsou virové onkoproteiny E6 a E7, protože u těchto proteinů je zachována tvorba v pokročilých stádiích

onemocnění. Tyto onkoproteiny přispívají k maligní transformaci buněk. Vyvíjené terapeutické vakcíny jsou založeny na rekombinantních proteinech. Při uvedení na trh byla u přípravků Silgard a Cervarix uvedena indikace k terapii prevence cervikálních lézí a cervikálního karcinomu, které jsou v souvislosti s výskytem HPV 16 a HPV 18, u kvadrivalentní vakcíny dále prevence genitálních bradavic. Možnost ovlivnění průběhu infekce HPV vakcinací a tím snížení výskytu onemocnění spojených s HPV vyvolala velký celosvětový zájem o toto téma. Každoročně probíhá velký kongres EUROGIN/ European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia/, kterého se účastní delegáti z celého světa. Díky intenzivnímu výzkumu byla prokázána daleko širší ochrana proti onemocněním způsobených HPV, než se původně očekávalo. Obě vakcíny mají účinnost blížící se 100 % proti onemocněním způsobenými HPV 16 a 18, jen jsou rozdíly u lézí spojenými s jinými genotypy HPV. Podání přípravku Silgard snížilo výskyt genitálních bradavic bez určení vyvolávajícího genotypu HPV o 82,8% (Fait et al., 2009, s. 57). Mezi dlaždicobuněčné karcinomy hlavy a krku řadíme malignity dutiny ústní, jazyka, dutiny nosní, paranazálních dutin, epifaryngu, orofaryngu, laryngu a slinných žláz. Jedná se o šestou nejčastější malignitu s častějším výskytem u mužů v celosvětovém měřítku. Zastoupení infekce HPV je uváděno až 85%, zatímco dříve se udávala daleko nižší spojitost.

Doposud je udávána délka předpokládané účinnosti asi 10 let. Dle studií je potvrzeno u Cervarixu 8,4 let, u Silgardu 5 let u Gardasilu 9 let a u mužů 6 let, při naočkování v době dospívání. K redukci vzniku karcinomu děložního se předpokládá efekt vakcinace za 15-25 let (Rob et al., 2011, s. 97).

### **Silgard**

Zásadní indikací je ochrana proti cervikálním prekancerózám a karcinomům. Očkování vakcínou Silgard snižuje vznik CIN 2+ (těžká cervikální intraepiteliální neoplazie 2. a 3. stupně, adenocarcinoma in situ, invazivní cervikální karcinom) o 42,7 %. Prekancerózy děložního hrdla jsou způsobeny různými genotypy HPV a často infekcí více druhů genotypů HPV. Při očkování vakcínou Silgard by ochrana proti invazivnímu karcinomu děložního hrdla měla dosáhnout úrovně minimálně 78 %. Ochranu lze předpokládat 10 - 15 let. Asi jen u 20 % očkováných došlo ke ztrátě imunologické paměti (Fait et al., 2009, s. 90). Vakcína je absorbovaná, což

znamená, že váže infekční činitele na svůj velký povrch a zároveň je i rekombinantní, ve smyslu produkce bílkovin, zanesením genu pro příslušnou bílkovinu do vlastní DNA buňky, která je stimulována k produkci určité látky a ta je shodná s lidskou látkou, tím pádem se snižuje možnost alergických reakcí.

Účinnost vakcíny v prevenci HPV-6, 11, 16 a 18 byla pro všechny CIN a AIS 46,4 %, pro VIN 2/3 a VaIN 49 %. (Fait a kol., 2009, s. 56-57) vaginy. Nepředpokládá se jiný účinek při použití vakcíny Cervarix, protože karcinomy vulvy, vaginy, penisu, anu a orofaryngu jsou ve většině případů způsobeny HPV infekcí typu 16 (Sláma, 2011, s. 259). Ve studii, která sledovala účinnost vakcinace proti HPV na snížení výskytu karcinomu penisu po očkování vakcínou Silgard, nebyl ve skupině, zařazené do studie popsán žádný případ prekancerózy penisu. Je velká pravděpodobnost, že by plošná vakcinace proti HPV u mužů, snížila výskyt karcinomu penisu, ale pro nízký výskyt tohoto onemocnění a nedostatek důkazů o souvislosti onemocnění s infekcí HPV, zatím není doporučována jako primární prevence.

### **Cervarix**

Po očkování bivalentní vakcínou Cervarix studie ukazují zkříženou ochranu i proti některým nevakcinálním genotypům HR HPV. Zkřížená protekce znamená, že vakcína může chránit i před HPV typy, které nejsou ve vakcíně obsaženy, způsobené díky podobnostem mezi L1 proteiny příslušných HPV typů (Petráš, 2012, s. 6). Po očkování HPV vakcínou Cervarix se snížil výskyt CIN 2+ o 64,9 % bez ohledu na přítomný genotyp HPV. Snížení výskytu nejzávažnějších lézí CIN 3+ bez ohledu na vyvolávající genotyp HPV dosahoval dokonce 93,2 %. Účinnost vakcinace v důsledku snížení výskytu HPV infekce je celkem složité přesně sledovat. Vlivem rozdílného složení populace zařazené do očkovacích programů je srovnávání poměrně náročné. Výsledky vlivu očkování na výskyt onemocnění spojeného s HPV můžeme rozdělit na krátkodobé, střednědobé a dlouhodobé. Mezi krátkodobé řadíme genitální kondylomata, kde sledujeme výsledky očkování v řádech měsíců. Výskyt cervikálních lézí a respiračních papilomatóz sledujeme v průběhu několika let. Incidence mortality na karcinomy anogenitální a orofaryngeální patří do skupiny dlouhodobého vlivu očkování, tedy s výskytem onemocnění v řádu desítek let (Brotherton a Gertig, 2011, s. 631).

## Gardasil 9

V nonavalentní vakcíně bylo navýšeno množství antigenu stávajících 6, 11, 16 a 18 a přidáno dalších pět HPV 31, 33, 45, 52, 58. Do studie bylo zařazeno 14 204 žen ve věku 16-26 let, kterým byla podána kvadrivalentní a nonavalentní vakcína dle očkovacího schématu. HPV testace byly prováděny z lábií, vulvy, perinea, perianální oblasti, exocervixu i endocervixu. Hodnocené byly výsledky po 40 - 54 měsících od zahájení studie.

**Tabulka č. 5 Účinnost nonavalentní vakcíny proti HPV**

Léze spojené s HPV 31/33/45/52/58	Gardasil9 N = 7099		Siigard N = 7105		% účinnost (95% CI)
	n	Počet případů	n	Počet případů	
CIN 2/3, AIS, cervikální karcinom, VIN 2/3, VaIN 2/3, vulvární a vaginální karcinom	6016	1	6017	38	97,4 (85–99,9)
CIN 2	5949	1	5943	32	96,9 (81,5–99,8)
CIN 3	5949	0	5943	7	100 (39,4–100)
VIN 2/3, VaIN 2/3	6009	0	6012	3	100 (–71,5–100)
Šestiměsíční infekce	5941	23	5955	657	96,7 (95,1–97,9)

Čes. gynek.2015, 80, č 6 s. 397-400

AIS – adenokarcinom in situ CIN-cervikální intraepiteliální neoplazie, VIN – vulvární intraepiteliální neoplazie, VaIN-vaginální intraepiteliální neoplazie

Účinnost proti cervikální intraepiteliální neoplazii (CIN) byla 96,3%, proti vulvární intraepiteliální neoplazii (VIN) a vaginální intraepiteliální neoplazii (VaIN)

100%. Nález CIN 1 vyvolané HPV 31, 33, 45, 52, 58 byl snížen o 98,6 %, účinnost proti šestiměsíční perzistující infekci HPV 31, 33, 45, 52, 58 byla 96,2 %. Protilátková odpověď u obou vakcín pro HPV 6, 11, 16 a 18 byla obdobná, u nonavalentní vakcíny byl zaznamenán větší počet lokálních reakcí, ostatní nežádoucí účinky měly stejný výskyt. Nonavalentní vakcína může zvýšit přínos prevence dosažený u kvadrivalentní vakcíny z 70% na 90% pro karcinom děložního hrdla, navíc pokrývá 85-95 % karcinomů vulvy, vaginy a řiti. Účinnost proti lézím spojených s dalšími HPV viry 31, 33, 45, 52, 58 je 97 %.

#### **4.4 Očkování proti HPV**

Očkování proti HPV provádí praktický obvodní lékař nebo gynekolog. Dále je možno očkovat dívky před započatím sexuálního života u praktického lékaře pro děti a dorost, nutno poznačit očkování do očkovacího průkazu a doporučit preventivní prohlídky u gynekologa (Fait et al., 2009, s. 68). Z důvodu znalosti zdravotního stavu a případných kontraindikací je vhodnější, aby očkování provedl dětský lékař (Feketová, 2011, s. 13). Ve vybraných věkových kategoriích je očkování hrazeno zdravotními pojišťovnami. Očkování se provádí pouze se souhlasem pacienta, který byl náležitě seznámen s významem očkování, případnými riziky a nežádoucími účinky (Fait et al., 2009, s. 101). Očkované mohou být i ženy s pozitivním výsledkem onkologické cytologie, výskytem kondylomat nebo prekancerózou v anamnéze, nutno poučit o sníženém efektu očkování (Prymula, 2007, s. 286). V případě plošného hrazeného očkování zdravotními pojišťovnami se používá pouze jedna vybraná vakcína. V České republice je to od roku 2011 vakcína Silgard (Fait, 2012, s. 242).

#### **Aplikace a očkovací schéma**

Očkovací schéma se skládá z 3 dávek po 0,5 ml, které aplikujeme intramuskulárně. Doporučená je aplikace do deltového svalu, případně horní část stehenního svalu. Zvýšenou pozornost musíme dodržovat u osob s poruchami koagulace, po aplikaci může dojít ke krvácení. Vakcína je před podáním skladována v chladničce, bezprostředně před aplikací uložena při pokojové teplotě (Freitag, 2006, s. 329-330).

Očkování u vakcíny Silgard je intramuskulárně ve třech dávkách v množství 0,5 ml. Druhá dávka je aplikována za dva měsíce po první vakcíně, třetí je podána po šesti měsících.

U vakcíny Cervarix se aplikuje druhá dávka měsíc po první a třetí dávka se podává za 6 měsíců. Podává se také intramuskulárně. Vakcinace musí být provedena v průběhu jednoho roku. Zatím nebyla stanovena nutnost dalšího přeočkování (Petrů, 2007, s. 76). Vakcíny nelze kombinovat, jsou nekompatibilní, nutno aplikovat pouze 3 dávky jedné vakcíny, která byla zvolena na počátku vakcinace (SÚKL, 2008, s. 2). Doposud je uváděna délka účinnosti u vakcíny Silgard 5 let a u vakcíny Cervarix 8,4 let, dále probíhají klinické studie, délka účinnosti se odhaduje na 10 let. Očkování u vakcíny Gardasil 9 má stejné schéma jako vakcína Silgard, aplikuje se intramuskulárně v množství 0,5 ml, druhá dávka je rovněž aplikována dva měsíce po první dávce a třetí dávka je podána za 6 měsíců od první dávky.

### **Očkování u žen**

Očkování proti HPV je výrobcem určeno ženám ve věku od 9 let pro prevenci maligních cervikálních genitálních lézí a cervikálního karcinomu. Silgard má rozšířenou indikaci pro prevenci vulvárních a vaginálních genitálních lézí a bradavic zevního genitálu vyvolaných HPV 6 a 11. Nejvyšší ochrana po očkování byla dosažena u populace, která nepřišla s HPV infekcí do kontaktu. Při sledování hladin protilátek po aplikaci vakcín u dívek ve věku 9 - 14 let se zjistilo, že více než 99 % těchto pacientek vytváří 1,7 - 2 krát vyšší hladiny protilátek, než se tvoří u dospělé populace při stejném dávkování. To vede k návrhům na snížení počtu dávek vakcín u mladší věkové kategorie, tím pádem snížení finančních nákladů a zvýšení počtu jedinců, kteří dokončí doporučené očkovací schéma. Do jednoho měsíce po kompletní HPV imunizaci dochází k obrovské tvorbě genotypově specifických protilátek, jejich hladiny vzrostou minimálně 100násobně, následně se jejich množství snižuje a do dvou let se hladina ustálí. Postvakcinační protilátky přetrvávají minimálně po dobu sedmi let. Lepší imunitní odpověď lze docílit u chlapců ve věku 9 - 15 let po očkování vakcínou Silgard, nebo ve věku 10-18 let vakcínou Cervarix. Množství postvakcinačních protilátek bývá 1,7-3,1 krát vyšší než u mladých žen ve věku 16 - 23 let. S věkem klesá imunitní odpověď očkování jakoukoli vakcínou

proti HPV (Petráš a Lesná, 2010, s. 377 - 406). U očkovaných žen se vytváří v cervikovaginálním sekretu specifické protilátky IgA v menší míře a IgG prakticky u všech, předpokládá se, že zabraňují rozvoji infekce. Jejich hladiny se mění v závislosti na menstruačním cyklu, v proliferační fázi dosahují nejvyšších hodnot, během ovulace se hladina snižuje na minimum. Zatím není prokázána souvislost se zvýšeným rizikem infekce v tomto období. Při užívání hormonální antikoncepce se hladiny nemění. Sérové hladiny IgG mají daleko vyšší hodnoty (Fait a kol., 2009, s. 80).

### **Očkování u mužů**

V některých zemích západní Evropy je výskyt karcinomů v souvislosti s HPV infekcí obdobný u obou pohlaví. V tomto kontextu by zavedení očkování u chlapců mohlo pozitivně ovlivnit veřejné zdraví. Je vhodné očkovat proti vysoce i nízce rizikovým HPV virům. Indikovanou vakcínou pro chlapce a mladé muže je pouze vakcína Silgard (Fait, 2012, s. 241). Zatím je tento návrh pouze diskutabilní, vzhledem k vysokým nákladům a i při plošné vakcinaci by dle dostupných informací došlo ke snížení výskytu HPV infekce pouze o 2-3 % (Sláma, 2011, s. 260).

### **Těhotenství a kojení**

Experimentální studie na zvířatech nenaznačují škodlivý vliv očkování na průběh těhotenství, embryonální vývoj, ale přesto by bylo vhodné očkování během těhotenství odložit, neexistují klinické údaje pro to, aby mohlo být očkování během těhotenství doporučeno.

Pokud byla žena před otěhotněním očkována první dávkou, vakcinace se přeruší a pokračuje se až po porodu. Pokud byla žena naočkována dvěma dávkami vakcíny, pokračuje se třetí dávkou až po porodu (Chlábek, Smetana a Boščíková, 2010, s. 310).

Mezi ženami očkovanými v prvních 30 dnech těhotenství se objevilo 5 případů vrozených vad novorozence ve srovnání u žen naočkových placebem. Bylo pozorováno 10 případů malformací novorozenců, jejichž matky byly očkovány později než v prvním měsíci těhotenství. Tyto druhy vývojových vad se shodovaly



s ostatními druhy vad vyskytujícími se u těhotných žen ve věku 16 až 26 let. Spontánní potrat byl pozorován u těhotných žen asi v 34,2 % ve srovnání s 31,9 % v placebové skupině. Vakcína proti HPV byla zařazena Úřadem pro potraviny a léčiva v USA ve vztahu k očkování u těhotných do skupiny B, což znamená, že se nedoporučuje (Fait et al., 2009, s. 63)

Během kojení také nebylo zjištěno riziko v porovnání užívání placeba. Podíl výskytu nežádoucích účinků u sledovaných žen během laktace byl srovnatelný mezi očkovanou skupinou a placebovou skupinou. Vakcínou Silgard lze očkovat v průběhu kojení, dle doporučení výrobce. U vakcíny Cervarix je nutné posoudit přínos očkování a rizika.

### **Psychologické postoje k očkování**

Očkování patří mezi nejúčinnější ochranu před rozvojem řady infekčních onemocnění. Musíme mít však na paměti, že u dětí a dospívajících vzbuzuje obavy a strach nejen samotné očkování, ale také případné nežádoucí účinky, které se po očkování mohou vyskytovat. U spousty jedinců jen pohled na injekční jehlu vyvolá negativní postoj. Také slovo nádor nebo rakovina působí na většinu pacientů velmi depresivně. Přispívají k tomu také údaje ze statistik, které uvádí, že každý třetí člověk v ČR onemocní rakovinou a každý čtvrtý na ni umírá. Ve svém okolí se s touto diagnózou setká každý jedinec. Možná i to vede ke zvýšenému zájmu rodičů o očkování proti rakovině děložního čípku pro dospívající dívky. K snížení zájmu o očkování vede informace, která uvádí, že po zahájení sexuálního života se snižuje efekt očkování. Vysokým rizikem zůstává i orální sex, který je v současnosti velmi rozšířený. V této spojitosti dochází k zvýšenému výskytu rakoviny úst a krku, ale toto riziko je velmi podceňováno. Papilomavirus je mnohonásobně nakažlivější než HIV virus a ani kondom není zaručenou ochranou (Fait et al., 2009, s. 93 - 94). Velmi přínosné je edukovat veřejnost o nemocech, které jsou způsobeny papilomaviry a jak se proti nim chránit (Lékařské listy, 2014, s. 4). Méně rizikové HPV viry způsobují kondylomata, při jejichž léčbě se používá lokální destrukce, odstranění je celkem snadné, je ale velká pravděpodobnost opakovaného výskytu kondylomat, což vede u jedince k frustraci a sebepodceňování (Fait et al., 2009, s. 48-49).

## 4.5 Edukace

Znalost zásad prevence rakoviny děložního čípku je pro ženu nepostradatelná. Pomocí edukačního procesu a komunikace může porodní asistentka působit na chování ženy a tím podporovat prevenci onemocnění. Prohlubováním vědomostí o různých rizikových faktorech, nutnosti pravidelných preventivních prohlídek u gynekologa a preventivních opatřeních proti vzniku rakoviny děložního hrdla může přispět k snížení výskytu těchto onemocnění. Je potřebné, aby porodní asistentky měly dostatek vědomostí a uměly je předat, ať už samotným pacientkám, nebo rodinným příslušníkům, popřípadě laické veřejnosti. Také je důležité vzdělávat se v tomto ohledu i pro své zdraví. Výchova ke zdravému životnímu stylu zůstává pracovní povinností zdravotnických pracovníků, i když se na to zapomíná. Úloha porodních asistentek v oblasti edukace v prevenci závažných onemocnění pohlavních orgánů je nenahraditelná. Informace mohou poskytovat v rámci ambulantní i nemocniční péče, ale také být příkladem pro zdravé i nemocné ženy svým chováním a postojem ke zdravému způsobu života. Výsledkem této činnosti by měly být ženy, které znají aktuální preventivní programy a mají základní vědomosti o příznacích gynekologických onemocnění a v případě problémů vyhledají odbornou pomoc. Převezmou tak celoživotní zodpovědnost za podporu a ochranu zdraví vůči vlastní osobě, své rodině a jiným (Lajdová a Botíková, 2010, s. 45). Edukace dospívajících dívek nebo jejich rodičů, kteří se rozhodnout pro očkování proti HPV je nutná, hlavně z důvodu zavádějících informací, že očkování je ochranou i před ostatními sexuálně přenosnými infekcemi.

## 5 Shrnutí a přehled poznatků

Lidské papilomaviry jsou viry, které způsobují vznik karcinomu děložního hrdla. Známe více než 100 druhů a toto onemocnění postihuje ženy i muže. Nejčastější přenos je pohlavní cestou. K hlavním rizikovým faktorům patří promiskuita, časné zahájení sexuálního života a kouření (Petruš, 2007, s. 77). Genitální typy HPV se podílí na rakovině děložního hrdla, ale jsou také příčinou onemocnění anogenitální oblasti, mezi které řadíme onemocnění vulvy, vagíny, penisu, anu a také oblast extragenitální, kam patří karcinom orofaryngu, dutiny ústní a respirační papilomatózy (Brotherton a Gertig, 2011, s. 62). Léčba karcinomu děložního hrdla je velmi problematická a ne vždy úspěšná. V současné době máme k dispozici tři dostupné vakcíny proti HPV infekci, kvadrivalentní vakcínu Silgard, bivalentní vakcínu Cervarix a novou nonavalentní vakcínu Gardasil 9. Všechny vakcíny dle studií udávají 100% účinnost a pokrývají více než 80 % karcinomů hrdla děložního. Kvadrivalentní vakcína Silgard je první registrovaná vakcína proti nádorovému onemocnění, je určena k prevenci karcinomu děložního hrdla a také proti cervikálním a vulvárním dysplaziím, k prevenci kondylomat a infekcí způsobenými HPV typu 6, 11, 16, 18. Současně je popisována prevence proti části nádorů penisu a rekta. Vakcína je určena pro dívky ve věku 9-26 let a pro chlapce ve věku 9 - 15 let (Fait, 2012, s. 13). Vakcína Cervarix je používána k prevenci karcinomu děložního hrdla a neoplázií způsobených typy 16 a 18. Bivalentní vakcína je určena pro dívky ve věku 10 - 26 let (Fait, 2012, s. 19). Vakcína Gardasil 9 je novinkou na trhu, jedná se o nonavalentní vakcínu s vysokou ochranou, ve které bylo navýšeno množství antigenu stávajících 6, 11, 16 a 18 a přidáno dalších pět HPV 31, 33, 45, 52, 58. Je označována jako druhá generace HPV vakcín. Po uvedení vakcinace do praxe v roce 2007 je třináctiletým dívkám aplikace hrazena ze zdravotního pojištění. Je doporučena i dospělým mužům a ženám. Efekt vakcinace je neustále prověřován, vakcíny nejsou určeny k léčbě. Preventivní programy očkování proti HPV jsou zatím pouze pro ženy a to kvůli vyšší ceně vakcín, nicméně v budoucnosti by měli být zařazeni do očkovacích programů i muži. Doposud je udávána délka předpokládané účinnosti asi 10 let. Dle studií je potvrzeno u Cervarixu 8,4 let, u Silgardu 5 let u Gardasilu 9 let a u mužů 6 let při naočkování v době dospívání. K redukci vzniku karcinomu děložního se předpokládá efekt vakcinace za 15 - 25 let (Rob et al., 2011, s. 97). Edukace dívek a jejich rodičů je

velmi důležitá, hlavně z důvodu včasné prevence a zabránění nedorozumění, že očkování není ochranou před všemi sexuálně přenosnými nemocemi. Také je důležité zdůraznit význam gynekologických preventivních kontrol, neboť vakcinace proti HPV není ochranou proti všem HPV virům (Brotherton a Gertig, 2011, s. 63).

Téma prevence karcinomu děložního hrdla bylo zvoleno z důvodu předložení poznatků v této oblasti, poukázáním na přínos očkování pro populaci a uvedení publikovaných údajů o dostupných vakcínách proti HPV. Tato práce je určena pro odbornou veřejnost a porodní asistentky z důvodů přínosu pro edukaci svých klientů ohledně tématu prevence proti rakovině děložního čípku.

## Závěr

V této bakalářské práci bylo prvním cílem předložit publikované poznatky ohledně papilomavirů, jakožto příčině vzniku karcinomu děložního hrdla a vysvětlit vznik infekce související s onemocněním. Lidské papilomaviry jsou viry, které se podílí na vzniku rakoviny děložního hrdla. Jedná se o viry, kterých je známo přes 100 druhů a postihují ženy i muže. Genitální typy, známe jich asi 40 druhů, způsobují rakovinu děložního hrdla, ale také se podílí na postižení anogenitální oblasti (karcinom vulvy, vagíny, penisu a anu), dále oblasti extragenitální, kam patří karcinom orofaryngu, dutiny ústní a opakující se respirační papilomatózy.

Papilomaviry po proniknutí do organismu napadají epitelální buňky. Vstup do buněk může být přes mikrotraumata, anebo může dojít k přestupu v místech, kde je rozhraní dlaždicového a cylindrického epitelu, zde je proniknutí usnadněno. Infekce HPV představuje nejčastější sexuálně přenosnou nemoc, v průběhu života se s ní setká každý člověk. **První cíl byl splněn**

Druhým cílem bylo seznámení se screeningem děložního hrdla, popis vyšetření, které s ním souvisí jako součást prevence. Na počátku patogeneze karcinomu je infekce a pak perzistence virů papilomatózních lézí typu HR v bazálních buňkách epitelu cervixu a nepříznivý vliv rizikových faktorů. Invazivnímu karcinomu předchází symptomatické příznaky po dobu 10 a více let. Výskyt onemocnění je ovlivnitelný screeningem. Více než 60let se používá cytologický stěr, což znamená odběr buněčného materiálu z ektocervixu a endocervixu a vyšetření světelnou mikroskopií-kolposkopií. K dalším vyšetřením patří HPV test, LBG cytologie a také se objevila možnost využití samoodběrové soustavy s diagnostikou molekulární. **Druhý cíl byl splněn**

Třetí cíl byl se zaměřením na primární a sekundární prevenci. Uvedení dostupných vakcín, srovnání jejich účinku. Uvedením vakcíny Silgard byla zahájena primární prevence proti karcinomu děložního hrdla a stala se první vakcínou proti nádorovému onemocnění. Její použití je k prevenci rakoviny děložního hrdla, dále proti cervikálním a vulvárním dysplaziím a k prevenci kondylomat. Chrání proti infekci HPV 6, 11, 16, a 18. Zkříženě působí také proti HPV 31. Vakcína Cervarix chrání proti HPV typu 16 a 18 a zkříženě proti HPV 31, 33 a 45. Jistou ochranu proti dalším typům HPV přinášejí tyto vakcíny díky zkřížené protekci, ale tato složka ochrany rychle klesá.

Proto byla vyvinuta a uvedena na trh nonavalentní vakcína Gardasil 9 s vysokou ochranou proti infekci HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) a onemocněním s nimi spojenými. Je označována jako druhá generace HPV vakcín. Doposud je udávána délka předpokládané účinnosti asi 10 let. Dle studií je potvrzeno u Cervarixu 8,4 let, u Silgardu 5 let u Gardasilu 9 let a u mužů 6 let při naočkování v době dospívání. K redukci vzniku karcinomu děložního se předpokládá efekt vakcinace za 15 - 25 let. Dále byla zdůrazněna důležitost edukace v rámci primární prevence. **Třetí cíl byl splněn**

## REFERENČNÍ SEZNAM

1. BÁLKOVÁ, Olga, 2014. *HPV testování zachrání život*. Labor aktuell [online]. Roč. 2014, č. 2, s. 13-14 [cit. 2016-04-11]. ISSN: 1214-7672. Dostupné z: [http://roche-diagnostics.cz/LaborAktuell/LA2014/Documents/LA0214/HPV\\_Balkova.pdf](http://roche-diagnostics.cz/LaborAktuell/LA2014/Documents/LA0214/HPV_Balkova.pdf)
2. BROTHERTON, J. ML. and Dorota M. GERTING, 2011. *Primary prophylactic human papillomavirus vaccination programs: Future perspective on global impact*. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* [online]. Roč. 9, č. 8, s. 627-639 [cit. 2016-03-25]. ISSN: 1478-7210. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1586/eri.11.78>
3. DRIÁK, Daniel, Markéta DYRHONOVÁ a Ruth TACHEZY, 2009. *Vakcinace proti lidským papilomavirům a její kontroverze*. *Gynekolog* [online] roč. 18, č. 5, s. 180-185 [cit.2016-02-20]. ISSN: 1210-1133. Dostupné z: <http://www.gyne.cz/clanky/2009/509cl3.htm>
4. ČERNÁ, Olga, 2015. *Intimní zdraví bez komplikací*. *Sestra* č. 2, s. 30-31. ISSN 2336-2987. [online]. [cit.2016-02-21]. Dostupné z <http://zdravi.euro.cz/clanek/mlada-fronta-zdravotnicke-noviny-zdn/intimni-zdravi-bez-komplikaci-478121>
5. EŠTOKOVÁ Michaela, JAKUBEKOVÁ Jarmila, 2012. *Prevenция karcinomu krčka maternice*. *Diagnóza v ošetrovatelství*, Roč. 8, č. 3, s. 3-5 Supplementum, ISSN 1801-1349.
6. FAIT, Tomáš et al., 2009. *Almanach ambulantní gynekologie*, vydavatelství Praha Maxdorf, s.280, ISBN978-80-734-519-12.
7. FAIT, Tomáš et al., 2009. *Očkování proti lidským papilomavirům: kvadrivalentní HPV vakcína Silgard tři roky v klinické praxi*. Praha: Maxdorf, s. 118. ISBN: 978-80-7345-204-9. 4.
8. FAIT, Tomáš, 2012. *Očkování proti nemocem spojeným s HPV infekcí*. *Lékařské listy*, roč. 2012, č. 2 (Pediatrie), s. 13-14, 19.

9. FAIT, Tomáš, 2012. *Úloha pediatra v prevenci karcinomu děložního čípku*. *Pediatric pro praxi* [online]. Roč. 13, č. 4, s. 239-242 [cit. 2016-02-19]. ISSN: 1213-0494. Dostupné z: <http://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2012/04/07.pdf>
10. FAIT Tomáš, 2015. *Infekce HPV a její řešení*. [online].[cit. 2016-04-10] Dostupné z <http://www.prolekare.cz/kreditovane-kurzy/infekce-hpv-a-jeji-reseni-a36>.
11. FAIT, Tomáš, DVOŘÁK V., PILKA R., 2015. *Nonavalentní vakcína HPV-nová generace očkování*. *Česká Gynekologie*, 2015, č. 6 s. 397-400, [online]. [cit. 2016-02-23] Dostupné z <http://www.prolekare.cz/ceska-gynekologie-clanek/nonavalentni-hpv-vakcina-nova-generace-ockovani-proti-hpv-57017>
12. FEKETOVÁ, Iveta, 2011. *Očkovanie proti rakovine krčka maternice z pohľadu pediatra*. *Nozokomiálne nákazy* [online]. Roč. 10, č. 4, s. 12-13 [cit. 2016-02-26]. ISSN:1336-3859.Dostupnéz:  
[http://www.mediconsulting.cz/index.php?option=com\\_content&view=article&id=77&Itemid=28](http://www.mediconsulting.cz/index.php?option=com_content&view=article&id=77&Itemid=28)
13. FREITAG, Pavel, 2006. *Papillomavirové infekce v gynekologii a pediatrii*. *Pediatric pro praxi*, roč. 7, č. 6, s. 328-333. ISSN: 1213-0494.
14. HAMŠÍKOVÁ, Eva et al., 2014. *Očkování žen proti lidským papilomavirům: výsledky studie v České republice (vstupní data)*. *Praktická gynekologie*, roč. 18, č. 4, s. 230-235. ISSN: 1211-6645.
15. CHLÍBEK, Roman, Jan SMETANA a Vanda BOŠTÍKOVÁ, 2010. *Současnost registrovaných HPV vakcín*. *Pediatric pro praxi* [online]. Roč. 11, č. 5, s. 306-311 [cit. 2016-02-19]. ISSN 1213-0494. Dostupné z:  
<http://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2010/05/07.pdf>
16. LAJDOVÁ,BOTÍKOVÁ, 2010. *Podiel porodnej asistentky při ochrane a udržiavani zdravia žien*. *Sestra*. 2010, č. 20, s. 3. ISSN 1210-0404.



17. NAVRÁTILOVÁ Michaela. 2013. *Adenokarcinom děložního čípku*, Sestra, Roč. 23, č. 9, s. 35-36, ISSN 1210-0404.
18. *Očkování v zrcadle faktů, příklad první: HPV, 2014*. Kongresový list, roč. 2014, č. 2, s. 4-7.
19. ONDRUŠ Jiří, DVOŘÁK Vladimír et al., 2013. *Screening karcinomu děložního hrdla*, Praha: Maxdorf, s. 80-82. ISBN 978-80-7345-322-0.
20. ONDRYÁŠOVÁ, H., KOUDELÁKOVÁ, V., et al., 2015. *Pilotní studie pro využití samoodběrové sady a molekulární diagnostiky*. Česká gynekologie 2015, 80, č. 6, s. 436-443. [online]. [cit. 2016-04-01]. Dostupné z: <http://www.prolekare.cz/ceska-gynekologie-clanek/pilotni-studie-pro-vyuziti-samoodberove-soupravy-a-molekularni-diagnostiky-hpv-infekce-pro-skrinink-karcinomu-57023>
21. PETRÁŠ, Marek, LESNÁ Ivana, 2010. *Manuál očkování 2010*, 1. vydání, s. 650 ISBN 978-80-254-5419-0.
22. PETRÁŠ, Marek, 2012. *Příznivý dopad HPV očkování po léčebném zákroku*. Lékařské listy, Roč. 2012, č. 8, s. 5-6.
23. PILKA, Radovan et al., 2014. *Gynekologie*. Dotisk 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. 217 s. ISBN 978-80-244-3019-5.
24. PETRÚ, Vít, 2007. *Epochální možnost prevence karcinomu děložního čípku*. Alergie [online]. Roč. 9, č. 1, s. 76 [cit. 2016-02-23]. ISSN: 1212-3536. Dostupné z: [http://www.tigis.cz/images/stories/Alergie/2007/01/11\\_konfer\\_epochalni\\_al\\_1-07.pdf](http://www.tigis.cz/images/stories/Alergie/2007/01/11_konfer_epochalni_al_1-07.pdf)
25. PRYMULA, Roman, 2007. *Aktuální stav očkování proti HPV*. Gynekolog [online]. Roč. 16, č. 6, s. 216-220 [online]. [cit. 2016-02-10]. ISSN: 1210-1133. Dostupné z: <http://www.gyne.cz/clanky/2007/607cl1.htm>
26. PRYMULA, Roman, 2007. *Novinky v očkování proti HPV*. Pediatrie pro praxi [online]. Roč. 8, č. 5, s. 284 – 287 [cit. 2016-02-19]. ISSN: 1213-0494. Dostupné z: <http://www.pediatriepropraxi.cz/pdfs/ped/2007/05/07.pdf>

27. ROB, Lukáš a kol., 2011. *Aktuální možnosti prevence karcinomu děložního hrdla*. Vakcinologie [online], roč. 5, č. 3, s. 97-100 [cit. 2016-03-04]. ISSN: 1802-3150. Dostupné z: [http://kramerius.medvik.cz/search/nimg/IMG\\_FULL/uuid:046c85c8-69cd-11e3-93fe-d485646517a0#page=1](http://kramerius.medvik.cz/search/nimg/IMG_FULL/uuid:046c85c8-69cd-11e3-93fe-d485646517a0#page=1)
28. SEHNAL, Borek, 2013. *Nové poznatky o účinnosti HPV vakcinace*. Acta medicae, roč. 2, č. 6 (Praktický lékař), s. 24-26. ISSN: 1805-398X.
29. SCHEJBALOVÁ, Miriam, 2011. *HPV infekce*. Diagnóza v ošetrovatelství. Roč. 7, č. 5. s. 28-30, ISSN 1801-1349. [online]. [cit. 2016-03-10]. Dostupné z <http://press.aspen.pr/ockovaci-centrum-avenier/tiskove-zpravy/hpv-a-rakovina-delozniho-cipku-hrozba-dnesni-zeny/>
30. SLÁMA, Jiří, 2011. *Aktuální data o vakcinaci proti HPV*. Pediatrie pro praxi [online]. Roč. 12, č. 4, s. 258-260 [cit. 2016-02-09]. ISSN: 1213-0494. Dostupné z: <http://www.pediatriepropraxi.cz/pdfs/ped/2011/04/08.pdf>
31. SÚKL, 2008. *Očkování proti virům HPV*. Nežádoucí účinky léčiv [online]. Roč. 1, č. 1, s. 2-3 [online]. [cit. 2016-02-09]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-01-200843>
32. ŠIMŮNKOVÁ, Marta, 2007. *Očkování proti karcinomu děložního hrdla*. Diagnóza v ošetrovatelství, roč. 3, č. 2, s. 60-62. ISSN: 1801-1349.
33. TACHEZY, Ruth, ŠMAHEL Michal, 2014. *Acta medicae*, Gynekologie, roč. 3, 4/2014, s. 61-63. MK ČR E 20738. ISSN 1805-398X.

## Seznam použitých zkratek

AGC atypical glandular cells – atypické žlázové buňky

AIN - anální intraepiteliální neoplazie

AIS - adenokarcinom in situ

ASC - atypical squamous cells – atypické skvamózní buňky

ASC-H-atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion – atypické skvamózní buňky, nelze vyloučit intraepitelovou lézi vysokého stupně

ASC-US atypické skvamózní buňky neurčitého významu

Brush- kartáček k odběru buněk z hrdla

CIN - cervikální intraepiteliální neoplazie

ČR - Česká republika

č. - číslo

DNA - Deoxyribonukleová kyselina, nositelka genetické informace

ELISA - Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, imunologická metoda sloužící k detekci protilátek

E2,E6,E7- virové onkoproteiny

EU - Evropská unie

FDA - Food and Drug Administration, Úřad pro kontrolu potravin a léčiv v USA

HIV - Human Immunodeficiency Virus

HPV – Human papillomavirus, lidský papilomavirus

HR HPV – vysoce rizikový typ lidského papilomaviru

HSIL – high-grade squamous intraepithelial lesion, těžké skvamózní intraepiteliální léze

IgA – slizniční protilátky

IgG – protilátky v séru

ISBN - International Standard Book Number

ISSN – International Standard Serial Number

KDH – karcinom děložního hrdla

et al. – a kolektiv

L1,L2 protein – strukturální kapsidový protein HPV virionu

LBC- liquid based cytology – cytologie z tekutého media

LR HPV – nízkorizikový typ lidského papilomaviru

ml – mililitr

µg – mikrogram µg – mikrogram

NK- buňky imunitního systému

nm-nanometr

Pap stěr- vyšetření onkologické cytologie, odběr buněk z děložního čípkuThin Prep

Pap- nová metoda stěru z děložního čípku, kdy se po odběru dává odebraný materiál do tekutého média

před n. l. – před naším letopočtem

RNA - Ribonukleová kyselina

roč. – ročník 45

s. – strana

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv tzn. – to znamená tzv. – takzvaný

USA – Spojené státy americké

VaIN – vaginální intraepiteliální neoplazie

VIN – vulvární intraepiteliální neoplazie

VLP – virus-like particle, viru podobná částice

vyd. – vydání

WHO - World Health Organization, Světová zdravotnická organizace

## **Seznam tabulek**

**Tabulka č. 1** Rozdělení virů dle onkogenního potenciálu - s. 12

**Tabulka č. 2** Rozdělení infekcí způsobených HPV viry - s. 12

**Tabulka č. 3** Klasifikace dle Bethesda 2001 – s. 19

**Tabulka č. 4** Výskyt lézí způsobených HPV viry – s. 26

**Tabulka č. 5** Účinnost nonavalentní vakcíny proti HPV 31/33/45/52/58 – s. 29