

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

ÚSTAV PORODNÍ ASISTENCE

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2014

LUCIE BUKVOVÁ

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

ÚSTAV PORODNÍ ASISTENCE

LUCIE BUKVOVÁ

PROBLEMATIKA HPV INFEKCE

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Vedoucí PRÁCE: Doc. MUDr. Martin Procházka, Ph.D.

OLOMOUC 2014

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně pod vedením doc. MUDr. Martina Procházky Ph.D. a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

V Olomouci dne 2. 5. 2014

.....
podpis

PODĚKOVÁNÍ

Děkuji panu doc. MUDr. Martinu Procházkovi, Ph.D. za ochotu, trpělivost, čas a odborné vedení mé bakalářské práce.

ANOTACE

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Název práce:

Problematika HPV infekce

Název práce v AJ:

Problems of HPV infection

Datum zadání: 2014-01-31

Datum odevzdání: 2014-05-07

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav porodní asistence

Autor práce: Lucie Bukvová

Vedoucí práce: Doc. MUDr. Martin Procházka, Ph.D.

Oponent práce:

Abstrakt v ČJ:

Tato přehledová bakalářská práce se zabývá problematikou HPV infekce, které mohou způsobovat řadu obtíží v životě ženy. Infekce lidským papilomavirem se řadí k nejčastějším sexuálně přenosným onemocněním, jehož důsledky mohou vyústit až v karcinom děložního hrdla. Jako prevenci je nutné zmínit očkování, jenž je účinné zvláště u mladých dívek, které se s infekcí doposud nesetkaly.

Je zde popsána klasifikace virů, dále diagnostika a léčba genitálních bradavic, prekancerózy děložního hrdla, karcinom děložního hrdla, prevence a očkování proti HPV infekci.

Cíle práce

Cíl 1: Předložit poznatky o původu a etiologii HPV infekce a genitálních bradavic

Cíl 2: Předložit poznatky o souvislosti HPV infekce s možným karcinomem děložního čípku a jinými důsledky HPV virů

Cíl 3: Předložit poznatky o významu prevence a očkování proti HPV infekci

Abstrakt v AJ:

This bachelor thesis is focused on the HPV infection, which can cause a number of problems in a woman's life. The Human Papillomavirus infection is one of the most common sexually transmitted diseases, which can lead to cervical cancer. As a prevention is necessary to mention the vaccination, which is effective especially in young girls who have not met the infection, yet. It describes the classification of viruses, diagnosis and treatment of genital warts, precancerous cervical, cervical cancer, prevention and vaccination against HPV infection.

Klíčová slova ČJ: HPV infekce, prekancerózy děložního hrdla, karcinom děložního hrdla, lidský papilomavirus, očkování, prevence

Klíčová slova v AJ: HPV infection, precancerous cervical, Cervical carcinoma, human papillomavirus, vaccination, prevention

Rozsah stran: 50 stran, 1 příloha

Obsah

Úvod.....	9
1. HPV infekce a genitální bradavice.....	11
1.1 Papilomaviry.....	11
1.1.1 Klasifikace virů.....	11
1.1.2 Přenos infekce.....	12
1.2 Genitální bradavice.....	14
1.2.1 Diagnostika.....	15
1.2.2 Léčba.....	15
2. Prekancerózy a karcinomy děložního hrdla.....	18
2.1 Prekancerózy děložního hrdla.....	18
2.1.1 Klasifikace.....	18
2.1.2 Diagnostické metody detekce prekanceróz.....	19
2.1.3 Léčba.....	20
2.2 Karcinom děložního hrdla.....	21
2.2.1 Etiopatogeneze.....	22
2.2.2 Diagnostika.....	23
2.2.3 Léčba.....	25
3. Prevence a vakcinace.....	26
3.1 Prevence primární a sekundární.....	26
3.1.1 Jak pomůže porodní asistentka v prevenci?.....	27
3.2 Vakcinace.....	28
3.2.1 Koho je vhodné očkovat?.....	29
3.2.2 Vyšetření před očkováním.....	29
3.2.3 Současnost registrovaných HPV vakcín.....	30
3.2.3.1 Dostupné vakcíny proti HPV.....	32
3.2.4 Bezpečnost a nežádoucí účinky HPV vakcín.....	33
3.2.5 HPV vakcinace těhotných.....	34
3.2.6 Karcinom děložního čípku a HPV vakcinace.....	34
3.2.7 Genitální bradavice a HPV vakcinace.....	35
3.3 Screening.....	38

3.3.1 Co zajímá rodiče?.....	39
Závěr.....	40
Bibliografické a jiné zdroje.....	43
Literatura.....	43
Periodika.....	43
Ostatní.....	47
Seznam zkratk.....	48
Seznam příloh.....	49

Úvod

Autoři níže uvedení ve svém článku píší, že infekce způsobené lidským papilomavirem (HPV) patří mezi nejrozšířenější pohlavně přenosné choroby. HPV je vysoce infekční, často bezpříznakové onemocnění. (Ondryášová, Koudeláková, Hajdúch, 2013, s. 289-294)

Freitag uvádí, že karcinom hrdla děložního je nejčastějším zhoubným nádorem rodidel a to po celém světě. (Freitag, 2007, s. 38-41)

Další autoři uvádějí, že karcinom děložního hrdla je vzácným důsledkem velmi časté sexuálně přenosné choroby – infekce lidským papilomavirem. V současnosti je známo více než 100 genotypů HPV. Asi 40 typů HPV infikuje genitální trakt z toho více než 90% virů způsobuje genitální bradavice a to HPV typu 6 a 11. U karcinomu děložního hrdla jsou detekovány typy HPV 16 a 18, u 50% typ HPV 16 a u 20% typ HPV 18. (Dvořák, Ondruš, 2008 s. 7)

Luňáčková tvrdí, že pomocí stěru z děložního hrdla se podařilo snížit incidenci i mortalitu u onemocnění karcinomem děložního hrdla. V České republice se incidence tohoto onemocnění pohybuje asi 19,2/100 000 žen. V boji proti karcinomu děložního hrdla vznikl v České republice od roku 2009 organizovaný screening. Každým rokem vyšetřených žen přibývá a je tak možné včasné vyšetření, popř. vakcinace mladých žen proti lidským papilomavírům dvěma vakcínami.

(Kinkorová Luňáčková, 2013, s. 157-160)

Cílem této bakalářské práce bylo zjistit, jaké byly publikovány informace týkající se problematiky HPV infekce. Otázka tedy zní: „Jaké existují poznatky o problematice týkající se HPV infekcí“?

Dílčí cíle jsou:

Cíle práce

Cíl 1: Předložit poznatky o původu a etiologii HPV infekce a genitálních bradavic

Cíl 2: Předložit poznatky o souvislosti HPV infekce s možným karcinomem děložního čípku a jinými důsledky HPV virů

Cíl 3: Předložit poznatky o významu prevence a očkování proti HPV infekci

Jako vstupní studijní literatura byla použita:

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

ROZTOČIL, A. et al. Moderní GYNEKOLOGIE. 1. vyd. Praha: GRADA, 2011. 528 s. ISBN 978-80-247-2832-2.

PILKA R., PROCHÁZKA M. et al. GYNEKOLOGIE 1.vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2012, s. 217 ISBN 978-80-244-3019-5.

Vyhledávací strategie:

K vyhledávání relevantních článků v podobě plno textů byly použity:

- Vyhledavače GOOGLE a GOOGLE SCHOLAR
- www.prolekare.cz
- www.solen.cz
- www.levret.cz
- EBSCO

Vyhledávání odborných strukturovaných plno textů proběhlo od prosince 2013 do dubna 2014. Kritéria a klíčová slova pro výběr plno textů byla: český, slovenský a anglický jazyk, publikování po proběhlém recenzním řízení, bez omezení roku vydání. Celkem bylo vyhledáno 64 odborných článků. V bakalářské práci bylo využito 30 článků v českém jazyce a 3 články a studie v anglickém jazyce. Ostatní články nebyly použity z důvodu opakujících se informací a nevhodnosti jejich obsahu k vytyčeným cílům bakalářské práce.

Vyhledávací období: 2006-2014

1. HPV infekce a genitální bradavice

1.1 Papillomaviry

Lidské papillomaviry patří do čeledi Papillomaviridae, jsou druhově i tkáňově specifické. Jelikož se přenáší výhradně pohlavním stykem, je HPV v literatuře často nazýván „sexvirem“. (Mouková, Feranec, 2010, s. 234-246)

HPV infekce řadíme mezi pohlavně přenosné infekce (sexually transmitted diseases – STD), což je skupina nemocí, které se přenášejí buď to výhradně pohlavním stykem nebo je pohlavní styk či jiné sexuální praktiky jednou z možností cest jejich přenosu. HPV infekce dle současných údajů a trendů patří mezi nejrozšířenější pohlavně přenosné choroby. (Kolombo et al, 2009, s. 320-327)

1.1.1 Klasifikace virů

Lidský papilomavirus patří mezi viry DNA. Jedná se o běžný virus, který postihuje jak ženy, tak i muže. Je známo, že existuje více než 120 genotypů HPV, které mohou působit na různé oblasti těla. Oblast urogenitálního traktu postihuje asi 30 typů HPV (děložní hrdlo, vulvu, vaginu, perineum, anus, penis) a známé jsou jako genitální lidské papilomaviry. Dělíme je orientačně na neorogenní (LR-low risk) – asi 12 genotypů a orogenní (HR-high risk) typy – 18 zbylých genotypů. WHO odhaduje, že v roce 2001 bylo celosvětově infikováno genitálními typy HPV přibližně 630 milionů lidí (9-13%). Infekce málo rizikovými typy (především HPV 6 a 11) může způsobit vznik různých epiteliálních lézí v anogenitální oblasti. Tyto léze nazýváme condylomata accuminata (nebo také venerické bradavičky). Kondylomata poprvé popsal antický lékař Celsus na začátku prvního století. (Poršová et al, 2008, s. 218-223)

Kondylomy byly známy již ve starověkém Řecku. Svoji podobou byly přirovnávány k tymiánu či fíkům. (viz příloha, obrázek č. 3) Jako první odborně popsal kondylomy lékař Celsus. Pohlavní přenos tohoto viru prokázal v roce 1954 Barrett se svými spolupracovníky, když vyšetřoval vojáky, kteří se vraceli z války v Koreji. Někteří z nich získali kondylomy při pohlavním styku s korejskými ženami a potom se během několika týdnů následně vyvinula obdobná HPV infekce u dvou třetin manželek těchto vojáků. Infekce HPV virem se projevuje tvorbou makroskopických lézí anebo zůstává v subklinické formě (bez příznaků). Nejčastěji se tyto léze nachází na kůži nebo sliznici zevního genitálu, perinea nebo anogenitální oblasti. (Poršová et al, 2006, s. 267-269)

Uvádí se, že HPV typy 16, 18, 31, 33 a 35 (vysoce rizikové, orogenní typy) mají silný vztah k cervikální dysplazii a také k rakovině děložního čípku. Když se organismus viru zbaví, abnormální změny buněk sliznice děložního hrdla mohou spontánně zmizet. Zjistíme je při typizaci histologického vyšetření odebraného stěru. Pokud u některých žen infekce HPV přetrvává, může pak docházet k problémům. Změny v buňkách děložního čípku mohou vést časem ke vzniku karcinomu čípku děložního, pokud nejsou při screeningovém vyšetření odhaleny a odstraněny včas. Dělení na onkogenní (high-risk) a neonkogenní (low-risk) typy není zcela jednoznačné – k malignitám urogenitálního a respiračního traktu mohou mít někdy vztah také typy HPV 6 a 11. (Kolombo et al, 2008, s. 218-223)

1.1.2 Přenos infekce

K přenosu HPV infekce dochází buď při pohlavním styku (orální, vaginální, anální styk) nebo při těsném kontaktu (skin-to-skin) s infikovaným partnerem. Přenos bez pohlavního styku je velmi vzácný, ale také možný. S tímto virem se stačí setkat jen jednou, jelikož je velice nakažlivý. Většina lidí se infikuje už brzy po zahájení sexuálního života (18-25 let). V tomto období života se prevalence HPV infekce vyčísluje na 14-40%. Dvě třetiny lidí mající pohlavní styk s infikovaným partnerem, se podle údajů WHO nakazí HPV infekcí již během tří měsíců. Naštěstí většina případů infekce HPV probíhá asymptomaticky a organismus je schopný do 24 měsíců pomocí svých imunitních mechanismů (především celulární-buněčné

imunity) se viru zbavit. Spontánní clearance je termín, kterým označujeme tento proces. Uvádí se, že infekce lidským papilomavirem začíná drobným traumatem sliznice, která dovoluje virové částici proniknout do hloubky epitelu a infikovat tak bazální buňky. (Poršová, 2008, s. 218-223) Přenos infekce je možný z člověka na člověka, nepřímo prostřednictvím kontaminovaných předmětů a autoinokulací, velmi často pohlavním stykem. (Drozenová, 2010, s. 372) Pokud je žena v těhotenství HPV pozitivní, může dojít i k infikování novorozence, který při porodu prochází porodním kanálem zasaženým infekcí. Ačkoliv se tato situace vyskytuje málo, mohou se u dítěte posléze vytvořit kondylomata v hrdle (tzv. respirační papilomatóza). Jedná se o život ohrožující situaci, která vyžaduje opakované laserové odstraňování lézí, které zabrání obstrukci dýchacích cest. Někdy mohou kondylomata u ženy zbytnět a podle lokalizace mohou buď znesnadňovat ženě močení, nebo v průběhu gravidity představují porodní překážku, jestliže postihují stěnu pochvy. Inkubační doba pro vznik kondylomů bývá zpravidla od 3 týdnů do 8 měsíců. (Poršová, 2008, s. 218-223) Driák a Sehnal ve svém článku píší, že nejvíce náchylným místem pro infekci je oblast přechodu mezi dlaždicovým a cylindrickým epitelem (cervix, anus, epiglotis). Cylindrický epitel děložního hrdla není natolik odolný vůči kyselému poševnímu prostředí a posléze podléhá metaplazii z aktivovaných rezervních buněk umístěných pod cylindrickým epitelem. Náchylné k HPV infekci jsou zvláště buňky nezralé metaplazie (ektropium po menarché). Viry pronikající do bazální vrstvy dlaždicového epitelu běžnými koitálními frikčními mikrotraumaty infikují nejprve buňky naléhající na bazální membránu. Riziko přenosu infekce se snižuje s věkem (mezi 30. – 39. rokem 27,5%, mezi 40. – 49. rokem 25,2%, mezi 50. – 59. rokem 19,6%) vliv má menší sexuální aktivita, dále zralé dlaždicové metaplazie na čípku, vtažení transformační zóny do endocervixu u žen po menopauze, ale zároveň narůstá také riziko perzistence s klesající obranyschopností ženy. Podle současných poznatků se žena HPV infekcí může nakazit kdykoliv, s novým partnerem ve středním věku souvisí zřejmě i mírný vzestup HPV infekce a druhý vrchol cervikálních karcinomů u postmenopauzálních žen. (Driák, Sehnal, 2013, s. 15-19) Je zmiňována také symptomatologie, kdy přibližně 90% primárních infekcí probíhá asymptomaticky, infekce HPV včetně orogenních typů má typicky přechodný charakter a 80-90% se

spontánně vyčistí a z lidského organismu bez následků vymizí. V 10-20% HPV perzistují a způsobují řadu lidských onemocnění. (Driák, Sehnal, 2013, s. 15-19)

1.2 *Genitální bradavice – Condylomata accuminata*

HPV-college na svých stránkách zveřejňuje informace o genitálních bradavicích, ve kterých popisuje, že jde o nezhoubné útvary na genitálu, které vznikají již několik měsíců po kontaktu s infekcí HPV. Vznik a rozvoj onemocnění podporuje macerace (mokvání), výtok a nedostatečná či zanedbaná hygiena. Typicky růžové bradavičky se rychle mění v měkké, květákovité nebo hřebínkovité útvary, často stopkaté s šedobílým povlakem na povrchu. Povlak je tvořen rozpadlou tkání a zapáchá. (<http://www.hpv-college.cz/o-hpv/co-je-hpv.html>) [citace 2014-05-02]

Autor Litvik píše, že inkubační doba je několik týdnů, měsíců až let. Asi jen 1 % anogenitálních HPV infekcí je klinicky manifestních a dle klinického nálezu pak rozlišujeme čtyři základní typy akuminátních kondylomat:

- I. malé, drobné papulky 1–2 mm,
- II. květákovité, akuminátní léze,
- III. keratotické projevy a
- IV. ploché papuly a plaky nejčastěji lokalizované na cervixu.

(Litvik R., 2009, s. 37 -39)

Drozenová ve svém článku uvádí, že infekce lidským papilomavirem se projeví širokou škálou klinických útvarů, tvorbou exofytických lézí, které se u mužů nacházejí zejména v místech se zvýšenou vlhkostí, v oblasti praeputia, ústí uretry a na perineu. Plošné léze nacházíme také v místech sušších, např. na kůži penisu. Nejméně častá jsou potom uretrální kondylomata, která v 70% případů postihují uretru v úseku do několika centimetrů od zevního ústí a projevují se hlavně změnami proudu moči, bolestmi při močení nebo také krvavým výtokem. Vzácným nálezem jsou kondylomata přímo na sliznici močového měchýře.

(Drozenová, 2010, s. 372-373)

1.2.1 Diagnostika

Nejspolehlivějším způsobem, jak zjistit HPV infekci ve tkáni, jsou dnes molekulárně biologické metody, tvrdí Drozenová a popisuje následující diagnostické metody:

Cytologií lze prokázat vznik tzv. koilocytu a dyskeratocyty. Kdy se jedná o buňky s větším hyperchromním jádrem tvaru měchýře s perinukleárním haló (na základě vakuolizace cytoplazmy).

Histologicky vyšetříme kromě koilocytů infikovaný epitel, papillomatóza, akantóza, parakeratóza a hyperkeratóza. Histologie klasifikuje léze na léze nízkého stupně (LSIL), léze vysokého stupně (HSIL), invazivní karcinom a atypické buňky.

Sérologické metody příliš spolehlivé nejsou. Negativní titry protilátek infekci nevylučují. Nadějná by mohla být syntéza virus-like partikulí (VLP) a jejich využití jako antigenů pro sérologickou diagnostiku.

Metody přímé detekce (PCR) používají hybridizační metody na extrahované DNA. HPV DNA je před vlastní detekcí nejprve zmnožena a tím je následně dosaženo značné citlivosti metody. Předpokladem je jejich vysoká senzitivita a specificita.

(Drozenová, 2010, s. 372-373)

1.2.2 Léčba

Berger zdůrazňuje mít na paměti to, že u nemalého počtu pacientů dochází po kratší či delší době ke spontánní remisi. Terapii můžeme rozdělit na chirurgickou, medikamentózní a alternativní (např. sugescie). Medikamentózní léčba je nejčastěji lokální, v určitých případech systémová. V lokální terapii se používají u vulgárních i plantárních bradavic keratolytika: kyselina salicylová nebo mléčná v mastích, kolodiích nebo náplastích, popř. urea v krému. A dále dbá na to, aby při léčbě akuminátních kondylomů vzhledem k možné lokalizaci intrauretrální, intraanální a na cervixu vnikla mezioborová spolupráce. U různých pacientů při stejné metodě neexistuje stejná léčebná odpověď a i délka léčby se liší. Někdy je vhodné léčebné metody a prostředky kombinovat. (Berger, 2006, s. 90-92)

Že léčba závisí na věku, rozsahu onemocnění, trvání, lokalizaci a typu bradavic, uvádí zase Drozenová. A píše, že existuje určitá medikamentózní lokální léčba, kterou pacient může aplikovat i sám, a jiná řada způsobů odstranění bradavic, které provádí lékař. Někdy po ošetření jediné léze může dojít ke spontánní regresi ostatních. Ve svém článku popisuje níže uvedené léčebné metody:

Keratolytické prostředky – doporučují se obzvláště u hyperkeratotických projevů, u kterých můžeme dosáhnout terapeutického efektu aplikací 20% kyselina salicylové. Jsou vhodné jak masti tak i roztoky s kyselinou salicylovou, mléčnou a trichloroctovou.

Kryoterapie tekutým dusíkem – provádí se v intervalech 1-2 týdnů. Je přijatelná pro léčbu vulgárních, plochých bradavic či kondylomů. Tekutý dusík se aplikuje o teplotě -196°C u kondylomů do 10 sekund a vulgárních veruk 10-30 sekund.

Chirurgická léčba – totální odstranění bradavic skalpelem. Metoda lze použít u rozsáhlých kondylomů v perianální oblasti. Dále pak lze odstranit bradavice exkochleační lžičkou v místním znecitlivění. Lze provést u vulgárních bradavic a kondylomů.

Podophylin 20-25% – používá se k léčbě kondylomat nejčastěji, případně plantárních veruk. Účinnou látkou je podophylotoxin, látka získaná z pryskyřice. Podophylin má ten účinek, že zastavuje buněčné dělení v premitotické fázi G2 a účinkuje antimitoticky, používán je na vulvární afekce.

Podophyloxin – podophylox, krém či roztok s obsahem podophylinu v 0,5% koncentraci. Uplatnění má přípravek v domácí terapii zejména.

Imiquimod – 5% krém se aplikuje 3-5x týdně na dobu 8-10 hodin, průměrně 10-12 týdnů. Nízký počet recidiv je velkou výhodou.

Interferony – aplikují se přímo do lézí v dávce od 200 000 IU 2 až 3x týdně, po dobu 3 až 8 týdnů. Nevýhodou této léčby jsou celkové nežádoucí účinky, výsledky jsou ale srovnatelné s ostatními běžně užívanými způsoby léčby.

Laser – k seříznutí hyperkeratotických bradavic se používá erbiový laser (2 940 nm). Na ploché bradavice a kondylomy lze použít pulzní barvivový laser Vbeam (595 nm).

Fotodynamická terapie (PDT) – je léčebná metoda založená na fotosenzibilizátoru (5aminolevulová kyselina), jež zvyšuje citlivost na světlo. Po ozáření takto

ošetřeného ložiska viditelným světlem začne docházet k cytotoxické reakci, která způsobí poškození tkáně na úrovni různých buněčných struktur a dochází tak k destrukci ložiska. Tato metoda má na rozdíl od jiných metod, jako např. léčba tekutým dusíkem či chirurgické odstranění veruk pomocí exkochleační lžičky, výhodu, že fotodynamická terapie v léčbě veruk nepoškozuje okolní tkán a nezjizví postižené místo.

Cidofir – jeho účinek je založen na inhibici replikace viru. V zahraničí se používá pouze experimentálně u mnohočetných vulgárních a plantárních veruk kontaktní senzibilizace **difencypronem (DFP)**.

Postupně se zvyšuje koncentrace roztoku s DFP při ošetřování lézí v týdenních intervalech, až do vzniku kontaktního ekzému. V průběhu 6-12 týdnů dochází k odhojení velkých verukózních ložisek.

U rozsáhlých projevů veruk s rizikem malignity se může podávat celkově retinoid **acitretin** (Neotigason cps.) v dávce 0,5 až 1,0 mg/kg/den po dobu 1-3 měsíců, někdy i déle a to v případě zabránění malignizace u orogenních HPV. Nelze podávat u těhotných žen, jelikož je zde vysoké riziko teratogenity.

Psychoterapie a sugestivní terapie – zejména u senzitivních pacientů možnost léčby.

Je patrné, že existuje velká škála léčebných metod bradavic. Z praxe je zřejmé, že terapie je zdlouhavá a vyžaduje pravidelnou spolupráci pacienta ke zdárnému vyléčení virových ložisek. (Droženová, 2010, s. 372-373)

2. Prekancerózy a karcinomy děložního hrdla

2.1 Prekancerózy děložního hrdla

Autorem níže uvedeným bylo popsáno, že prekancerózy jsou nejčastěji diagnostikovanou změnou z komplexu **LGTS** (genital tract neoplasia syndrom). Jejich incidence v poslední době narůstá a předchází o 10 až 15 let první vrchol výskytu karcinomu hrdla děložního. (Sláma, 2007, s. 468)

Mouková se s výše uvedeným autorem shoduje na době vzniku (10 – 15 let) karcinomu z dysplastických změn. (Mouková et al, 2013, s. 49-51)

2.1.1 Klasifikace

Rozdělení přednádorových změn dle typu primárního epitelu popisuje následující autorka:

1. Cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN, skvamózní intraepiteliální léze – SIL) – kdy následkem infekce lidským papilomavirem (human papillomavirus – HPV) dochází v buňkách k poruše maturace, rozšíření bazální zóny s nálezem častých jaderných polymorfií, hyperchromazií, přítomnosti mitóz a dalších změn.

Histopatologicky rozlišujeme:

- a) **dysplazii mírného stupně (CIN I)** – patologické změny vznikají v dolní 1/3 epitelu,
- b) **dysplazie středního stupně (CIN II)** – porucha maturace, změny v nukleocytoplazmatickém poměru s četnými mitózami nastávají v oblasti dolních 2/3 epitelu,
- c) **těžká dysplazie zahrnující i carcinoma *in situ* (CIN III)** – je charakteristická poruchami maturace s četnými i atypickými mitózami v celé šířce epitelu. (Mouková, 2013, s. 49-51) (viz příloha, obrázek č. 1)

SIL nízkého stupně ve 40 - 90 % spontánně regredují – (podle věku, typu léze, imunitního stavu). To vede často ke konzervativnímu postupu a doporučení bedlivých 12 kontrol za pomoci kolposkopie a cytologie. (Rob, 2008, str. 189)

2. Cervikální glandulární intraepiteliální neoplazie (CGIN) – rozeznáváme low-grade a high-grade léze zahrnující i adenokarcinom *in situ* (AIS). (Mouková, 2013, s. 49-51)

2.1.2 Diagnostické metody detekce prekanceróz

Většina buněk, které byly infikovány lidským papilomavirem nemá zpočátku žádné klinické příznaky. Změny můžeme detekovat až pomocí diagnostických metod. V případě pokročilejších nálezů se objevují opakované vaginální výtoky, intermitentní krvácení z děložního hrdla, špinění při pohlavním styku, někdy může přetrvávat bolestivost při pohlavním styku s pelvalgiemi a to zejména při přidružených zánětlivých stavech. (Mouková, 2013, s. 49-51)

Výše uvedená autorka popisuje následující možnosti diagnostických metod.

1. Odběr cytologických stěrů z děložního hrdla

V České republice se odebraný materiál aplikuje na podložní skla. Preparát je následně po barvení speciálními činidly mikroskopicky hodnocen. K hodnocení nálezů se užívá klasifikace Bethesda z roku 2001. Přednádorové změny jsou v závěru hodnoceny jako low-grade skvamózní intraepiteliální léze (LSIL), high-grade skvamózní intraepiteliální léze (HSIL) či adenokarcinom *in situ* (AIS). V cytologickém obrazu můžeme pozorovat též HPV asociované buňky – tzv. koilocyty. Jedná se o buňky s perinukleální projasněním vytvářejícím „halo“ efekt na základě vakuolizace cytoplazmy.

2. Kolposkopický nález

V kolposkopickém obraze můžeme pomocí binokulárního optického systému pozorovat prostřednictvím zeleného filtru a 3-5% kyseliny octové známky dysplastických změn ve formě např. leukoplakie, puntíčkování, mozaiky, atypických

cév a dalších. Obecně jsou nálezy hodnoceny jako low-grade léze (LG) a high-grade léze (HG).

3. HPV testace

Pomocí HPV hybridizace a metody PCR dochází k průkazu přítomnosti virové DNA. Významná je u prekanceróz testace high-risk HPV typů, zejména nad 30 let věku žen u abnormálních cytogických stěrů.

4. Odběr cílené biopsie na histologické vyšetření

Materiál se získává pomocí minibiopsie (punch biopsie), excize povrchu cervixu, odběru materiálu z děložního hrdla kyretou. K diagnosticko-terapeutickým výkonům patří konizace či cylindrická disekce děložního hrdla. V histologickém popisu prekanceróz pak dominují nálezy – CIN I, CIN II, CIN III (CIS), AIS. (Mouková, 2013, s. 49-51) (viz příloha, obrázek č. 4)

2.1.3 Léčba

Cílem je odstranění postižené části děložního hrdla. K základním výkonům patří již zmiňovaná konizace děložního hrdla pomocí skalpelu, vysokofrekvenční elektrické kličky, jehly, praporkem, laserem či kombinovaně. K dalším výkonům náleží cylindrická disekce děložního hrdla či prostá vaginální trachelektomie (odstranění celého děložního hrdla). U žen v ukončeném reprodukčním věku v indikovaných případech lze provést kompletní odstranění dělohy – hysterektomii. Incidence karcinomu děložního hrdla se v České republice pohybuje kolem 19/100 000 žen. I přes snahu o organizovaný cervikální screening zůstává spousta žen, které gynekologické kontroly vědomě ignorují z důvodu strachu z vyšetření či pracovní zaneprázdněnosti. S nárůstem vzniku preventivních programů jednotlivých pojišťoven, mediální osvětou a zvýšenou starostlivostí žen o své zdraví můžeme doufat v komplexní řešení této problematiky. V léčbě prekanceróz děložního hrdla v souvislosti s HPV typem 16 a 18 jsou novou nadějí terapeutické vakcíny, které jsou zatím ve stadiu studií. (Mouková, 2013, s. 49-51) V ČR je ročně prováděno více než 9 000 konizací, z toho asi 4-5 000 kvůli high grade lézím. (Rob et al, 2012, s. 9-14)

2.2 *Karcinom děložního hrdla*

Roztočil ve své publikaci uvádí, že karcinom děložního hrdla je celosvětově druhým nejčastějším maligním onemocněním žen. Každoročně bývá diagnostikováno přibližně 500 000 nových případů po celém světě a asi polovina tomuto onemocnění podlehnou. Téměř 80% karcinomů hrdla děložního se vyskytuje v rozvojových zemích, jako je například Jižní Amerika a Afrika. V Evropě se nejnížší výskyt popisuje ve Finsku (4,3/100 000) a nejvyšší v Srbsku a Černé Hoře (27,4/100 000). V České republice se řadu let incidence pohybuje asi kolem 20/100 000 žen. Každým rokem u nás touto nemocí onemocní více než 1000 žen a následně pak asi 400 z nich nemoci podlehnou. (Roztočil, 2011, s. 336) (viz příloha, obrázek č. 2)

Pluta uvádí incidenci karcinomu děložního hrdla v ČR nad 20/100 000 žen, což znamená přibližně 1050 nových případů ročně. Mortalita se pohybuje kolem 370-400 úmrtí/rok. (Pluta, 2007, s. 529-532) Baussano et al. ve své studii, která probíhala ve Švédsku a Itálii poukazují na vysoké riziko infekce lidským papilomavirem (HPV), který považují za nezbytnou příčinou vzniku rakoviny děložního čípku. Prosazují očkování proti HPV typu 16 a 18, které se podle nich podílejí asi na 75% vzniku rakoviny děložního čípku na celém světě. Autoři se v budoucnu obávají velkého globálního dopadu výskytu rakoviny děložního čípku. Podle dostupných studií, je nejčastější výskyt HPV infekce typu 16 v 80%, 73% - 82% pro HPV 18, a nad 50% pro ostatní. (Baussano et al., 2013, s. 1-10)

Vznik karcinomu děložního hrdla, kterému předchází infikování virem HPV, napomáhá i brzký začátek sexuálního života, vyšší počet partnerů, rizikový sex, nedostatečná výživa, držení diet, nedostatek vitamínů a kouření cigaret (Mosnárová, 2007, s. 41)

2.2.1 Etiopatogeneze

Velmi významný přínos v etiopatogenezi vzniku karcinomu děložního hrdla bylo objasnění role lidského papilomaviru německým vědcem prof. dr. Haraldem zur Hausenem, který díky tomuto objevu získal v roce 2008 Nobelovu cenu za medicínu. Lidské papilomaviry jsou mikroskopicky viditelné neobalené DNA viry velikosti 57nm, které jsou druhově i tkáňově specifické. Dle orogenního potenciálu se HPV rozdělují na nízké rizikové (low-risk – typ 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81) a vysoce rizikové (high-risk – typ 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82). HPV viry napadají bazální vrstvy epitelu kůže a sliznic a to nejčastěji v místě mikrotraumat. Inkubační doba se uvádí 1,5 - 8 měsíců. Prevalence v populaci činí asi 80%. Virus může být v organismu imunitním systémem spontánně zničen bez následného postihu děložního hrdla, ale může také v organismu přetrvávat i několik let, aniž by došlo ke tkáňovým změnám. V případě oslabení imunitního systému hostitele (např. dlouhodobý stres, vrozené či získané imunodeficitní stavy, dlouhodobá léčba kortikoidy, spolupůsobení dalších zánětlivých stavů atd.) může dojít k maligní transformaci buněk, kdy se DNA lidského papilomaviru zabuduje (zakóduje) do genomu hostitelské buňky. (Mouková, 2013, s. 49-51). Jak uvádí Sláma, high-risk HPV byly detekovány u 99,7 % spinocelulárních karcinomů, u 56-94 % adenokarcinomů děložního hrdla, 60-93 % high-grade prekanceróz, 31-60 % low-grade lézí a u 50-60 % adenokarcinomů *in situ*. (Sláma, 2007, s. 462-488)

Celosvětově je karcinom cervixu u žen třetím nejčastějším nádorovým onemocněním a čtvrtou nejčastější příčinou jejich úmrtí na nádorová onemocnění. K 85% případů karcinomu cervixu a s ním spojených úmrtí dochází v rozvojových zemích, kde neexistuje screeningový program, který by umožnil včasnou detekci prekanceróz nebo časných stadií karcinomu. V České republice je každý rok nově diagnostikováno přes 1000 nových případů karcinomu cervixu a přibližně 400 pacientek s touto diagnózou ročně zemře. Věkově specifická incidence začíná výrazně růst od 29. roku života, vrcholu dosahuje ve věkové skupině 40-44 let. Vztah mezi infekcí hrHPV podtypy a karcinomem cervixu je nezpochybnitelný, 99,7% karcinomů cervixu je HPV pozitivních. Nejrozšířenější hrHPV podtypy jsou HPV 16

a 18, vyskytující se u přibližně 70% karcinomů cervixu. Globálně je infekce hrHPV příčinou přibližně 10% karcinomů vyskytujících se u žen a více než 5% všech nádorových onemocnění. Mimo karcinomu cervixu je infekce hrHPV spojená se vznikem karcinomu vulvy, vaginy, penisu, konečníku, kůže, dutiny ústní, orofarynxu a larynxu. HPV DNA byla také detekována v nádorech ezofágu, plic, tlustého střeva, vaječníků, prsu, prostaty, močového měchýře a nosní dutiny. Vliv hrHPV infekce na vznik těchto typů nádorů však není zcela objasněn. (Ondryášová et al, 2013, s. 289-294)

2.2.2 Diagnostika

Screening cervikálního karcinomu v České republice

V České republice je screening karcinomu děložního hrdla upravován věstníkem ministerstva zdravotnictví č. 07/2007. Podle doporučení ministerstva zdravotnictví by mělo být cytologické screeningové vyšetření prováděno dospělým ženám při pravidelné gynekologické prohlídce jednou ročně. Pro screeningové vyšetření se používá cervikální cytologie (Pap test nebo jeho modifikace), kdy jsou buňky z odběrového kartáčku naneseny na sklo, obarveny a hodnoceny pod mikroskopem. Pro hodnocení nálezů cervikální cytologie je v současné době platný systém Bethesda 2001. Zdokonalením Pap testu je Liquid-based cytology, kdy jsou buňky stěru solubilizovány ve vhodném médiu a následně naneseny na mikroskopické sklo. LBC zvyšuje senzitivitu vyšetření díky odstranění rušivého vlivu krve či hlenu při klasickém Pap testu, test je navíc lépe hodnotitelný díky rovnoměrnému rozmístění buněk v jedné vrstvě a je použitelný k dalšímu testování, např. k HPV DNA diagnostice. Problémem cervikální cytologie je vysoká míra falešné negativity, která je udávána u 15-35% CINIII (cervical intraepithelial neoplasia, grade 3) a karcinomu cervixu. Mnohem efektivnější jsou metody založené na detekci HPV DNA, které jsou schopné zachytit přes 99% prekancerotických změn a nádorů. (Ondryášová et al, 2013, s. 289-294)

HPV DNA screening

Přínos HPV DNA diagnostiky byl jednoznačně potvrzen klinickou studií ATHENA (Addressing THE Need for Advanced HPV diagnostics). Do studie bylo zařazeno více než 47 000 žen starších 21 let, u nichž byly srovnávány výsledky LBC a HPV DNA diagnostiky. Tato studie ukázala na vyšší citlivost HPV DNA diagnostiky na úkor nižší specifity, která byla pravděpodobně ovlivněna zařazením žen nižších věkových skupin. Vzhledem k vysokému výskytu HPV infekce a následné clearance viru u mladších žen by měly být pomoci HPV DNA diagnostiky vyšetřovány pouze ženy nad 30 let. Ideální screening by měl zahrnovat jak LBC, tak HPV testování. HPV testování poskytuje velmi vysokou negativní prediktivní hodnotu (NPV), která při souběžném použití cytologie umožňuje prodloužit screeningový interval až na 6 let. V současné době jsou v České republice k HPV DNA diagnostice zasílány pouze případy s abnormální cytologií s neznámým významem (atypical squamous cell of undetermined significance; ASC-US), vyskytující se přibližně u 4% případů. Zavedení celoplošného screeningu celosvětově výrazně snížilo incidenci i mortalitu cervikálního karcinomu. Česká republika bohužel stále patří mezi státy s nedostatečně funkčním screeningovým programem, kdy se screeningu účastní přibližně polovina cílové populace. Řešením pro ženy, které z nějakého důvodu nenavštěvují gynekologa, by mohlo být použití samoodběrové sady v podobě tamponů, samoodběrových cervikovaginálních kartáčků nebo laváží. V několika studiích byla prokázána vysoká shoda hrHPV detekce mezi vzorky získanými samoodběrem a cervikálním stěrem provedeným gynekologem. HPV DNA testy jsou vhodné pro primární screening karcinomu cervixu, mají vyšší senzitivitu než cytologické vyšetření, nulovou subjektivitu a je možné je spolehlivě automatizovat. Zahrnutí HPV DNA diagnostických metod do rutinního screeningového programu by výrazně snížilo morbiditu i mortalitu karcinomu děložního čípku. HPV DNA diagnostika je ideální metodikou primárního cervikálního screeningu pro ženy nad 30 let, která však v současné době není v České republice hrazená z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Velkým problémem screeningového programu je rovněž malá účast českých žen, se kterou souvisí vysoký výskyt karcinomu cervixu v porovnání se zeměmi západní Evropy. V současné době se nabízí dvě možnosti,

a to adresné zvaní k vyšetření a zavedení kvalitního vyšetření vzorků získaných samoodběrem. (Ondryášová et al, 2013, s. 289-294)

2.2.3 Léčba

Dzvinčuk a Pilka uvádějí, že léčba karcinomu se liší dle stádia nemoci. Operační léčba je metodou volby pro časná stádia invazivního nádoru. Chemoterapie a ozařování spolu v kombinaci jsou léčebným standardem u pokročilých případů. Chemoterapie a aktinoterapie jako paliativní léčba je u pacientů s generalizovaným onemocněním. Metodou volby pro stadium kdy je karcinom diagnostikován pouze mikroskopicky a nejsou žádné viditelné léze, je operační léčba – hysterektomie, radikální hysterektomie nebo jen konizace a jsou považovány za dostatečné. Pro pacientky se stádiem pokročilejším, kdy už je viditelná léze, se doporučuje kombinace zevního ošetření brachyterapií nebo radikální hysterektomie s oboustrannou pánevní lymfadenektomií. V případě, že lékař chce zachovat fertilitu ženy, zvolí radikální trachelektomii s disekcí pánevních lymfatických uzlin u lézí menších než 2 cm v průměru. U pokročilých karcinomů cervixu se používala dříve radiační terapie, ale výsledky klinických studií ukázaly zlepšení přežití při použití kombinované chemoradioterapie. (Pilka, Procházka, 2012, s. 133-134) Chemoterapie je součástí komplexní léčby nádorů děložního čípku společně s lokoregionálními metodami (chirurgie, radioterapie) uvádí Tomancová. (Tomancová, 2010, s. 27-30)

3. Prevence a vakcinace

3.1 Prevence primární a sekundární

Prevence, tedy předcházení nemoci, může být primární nebo sekundární. Primární prevence znamená zamezení vzniku nemoci, sekundární včasný záchyt nemoci a její řešení. V případě HPV infekce a nemocí s ní spojených je rozdělení preventivních postupů stejné.

Primární prevence

sexuální abstinence – samozřejmě, že nejsnáze zabráníme infekci tak, že se vyhneme jejímu přenosu. Ten však probíhá i v kontaktu s kůží, nemusí jít jen o pohlavní styk. K přenosu může dojít i při nekoitálních aktivitách (orálním sexu či mazlení).

kondom – samotný kondom samozřejmě není pro HPV prostupný, ale při pohlavním styku s kondomem dochází současně k významnému kontaktu nezakrytých částí a genitální oblasti.

očkování proti HPV – moderní metoda, která vytvořením imunitní paměti chrání před infekcí a následným rozvojem onemocnění. Rozsah ochrany je dán počtem typů HPV, proti kterým vakcína chrání.

Sekundární prevence

screening karcinomu hrdla děložního – děložní hrdlo je snadno dostupné, a tak je možné relativně snadno provádět dlouhodobé sledování. Screening je založen na pravidelných odběrech buněk z hrdla děložního. Jedná se o nebolestivý stěr, který u nás bývá prováděn ženám po zahájení pohlavního života jednou ročně. Cytologické vyšetření buněk z hrdla děložního ukáže včas na počínající nádorové změny. Součástí vyšetření je optická kontrola hrdla děložního – kolposkopie. Přestože prevence je plně hrazena zdravotními pojišťovnami, mnohé ženy této možnosti nevyužívají. Svého gynekologa řádně navštěvuje jen něco málo přes 50% žen v reprodukčním věku. Většina nádorů hrdla děložního se vyskytuje u žen, které prevenci opomenuly.

Sekundární prevence karcinomů zevních rodidel (vulvy) pochvy (vaginy), penisu a řiti neexistuje. (<http://www.hpv-college.cz/prevence.html>) [citace 30. 4. 2014]

Největším problémem zůstává, že stále zdaleka ne všechny ženy docházejí pravidelně na preventivní gynekologické vyšetření .

(<https://www.cervarix.cz/jak-se-chranit/limity-gynekologickeho-vysetreni/>)

[cit. 2014-05-04]

Dobře fungující screeningový systém je schopen pomocí sekundární prevence výrazně snížit incidenci karcinomu děložního hrdla a mortalitu obzvláště. (Pluta et al, 2007, s. 529-531)

Pešl zdůrazňuje, že používání kondomů jako ochrana před touto infekcí není dostatečně účinná a nezabrání proniknutí infekce do organismu (Pešl, 2011, s. 104)

3.1.1 Jak pomůže porodní asistentka v prevenci?

Porodní asistentka je právoplatným členem zdravotnického týmu, je uznávána u nás i ve světě. Při své práci se setkává s dívkami i ženami všech věkových kategorií a různého původu. Usiluje o to, aby se každá žena mohla samostatně vyjadřovat k otázkám zdraví a rodiny ve své společnosti a kultuře. Respektuje právo ženy na informovanou volbu a snaží se vést ženu, aby přijala odpovědnost za své rozhodnutí. Porodní asistentka se může podílet na primární prevenci tak, že např. pořádá přednášky a diskuze na školách, během nichž informuje o prevenci rakoviny děložního čípku, tím, že podporuje zdravý životní styl, bojuje proti kouření, klade důraz na správné sexuální chování. V sekundární prevenci, která se uskutečňuje v ambulanci, ženy a dívky informuje o postupech vyšetření, které se budou u nich provádět. Je důležité, aby ženám dala prostor na otázky. Nabádá ženy, aby chodily na pravidelné preventivní gynekologické prohlídky. Při vyšetřeních zachovává intimitu ženy. Terciální prevence se zaměřuje hlavně na psychickou stránku ženy u níž bylo onemocnění diagnostikováno. Snaží se zmírnit její utrpení a přistupuje ke každé klientce empaticky. (Cibula, 2009, s. 93-94)

3.2. Vakcinace

Aktuálně používané očkovací látky jsou určeny k profylaxi a nemají terapeutický efekt. Vakcíny jsou neinfekční a nemohou způsobit onemocnění, neboť neobsahují virovou DNA, která je pro rozvoj infekce nezbytná. Vakcíny se aplikují intramuskulárně ve třech dávkách, nejčastěji do oblasti deltového svalu horní paže nebo do horní anterolaterální oblasti stehna. Očkování provádějí praktičtí lékaři pro děti a dorost a gynekologové. Po intramuskulárním podání vakcíny dojde po dokončení očkovacího schématu ve 100% k sérokonverzi. Protekce u plně očkované pacientky je tedy proti obsaženým genotypům HPV absolutní. Ve studiích byla navíc zjištěna i tzv. cross protekce – zkřížená ochrana proti dalším fylogeneticky příbuzným high risk genotypům HPV. Díky ní může být vakcinace prevencí celkově proti 80-83% případů karcinomů děložního hrdla. Nejlepších výsledků je dosaženo u žen a dívek, které se ještě s HPV infekcí nesetkaly. Současně je v kategorii velmi mladých dívek do 15 let dosahováno nejvyšších hladin protektivních protilátek. (Nováčková, 2009, s. 425-426)

Autor Prymula si pokládá otázku ve kterém věku začít s očkováním? Nejlépe v co nejnižším věku, jelikož hladiny protilátek jsou vyšší než u dospělých žen. Vakcinace je doporučována dívkám ve věku 12 let a selektivní vakcinaci žen do 26 let. (Prymula, 2007, s. 284-287)

Auranen et. al potvrzují, že proces přenosu, rozvoj HPV infekce a vznik rakoviny děložního čípku je složitý. Pro analýzu HPV infekce, její epidemiologii a celkový odhad dopadu očkování proti infekcím HPV, finští vědci vyvinuli dynamický Kompartmentový přenosový model, s jehož pomocí HPV infekci dovedou analyzovat. Parametry související s infekcí byly odhadnuty pomocí populačních bází, dále sexuálního chování a prevalence HPV. Provedená analýza odhalila významnou roli perzistentních infekcí v HPV epidemiologii. Autoři dále předpokládají, že na vzniku infekce má významný podíl i přirozená imunita u každého jedince. Výsledek studie očkování dokládá, že při 80% preventivním očkování 14-ti letých dívek, se sníží riziko výskytu v celkovém počtu výskytu HPV infekcí o 55 %. (Auranen et al, 2013, str. 1-10)

3.2.1 Koho je vhodné očkovat?

Očkování je určeno ženám ve věku od 9 do 26 let. Největší účinek očkování je dosažen u dívek a žen, které se ještě s infekcí HPV nesetkaly. Za ideální je považován věk mezi 12 a 14 lety, ještě před zahájením pohlavního života. Kromě toho, že tyto dívky s HPV infekcí ještě nepřišly do styku, je to také proto, že mladší věková skupina tvoří několikanásobně více protilátek než ženy ve vyšším věku. Očkování může být použito i pro ženy starší 26 let, které již pohlavním životem žijí, protože tento věk neznamena, že žena prodělala infekci nejrizikovějšími typy a navíc se infekce po spontánní clearance může opakovat. Studie ukazují, že odpověď imunitního systému je i u starších žen vysoká. Význam tohoto očkování u mužů a žen starších 26 let se ověřuje klinickými studiemi a předběžné výsledky vypovídají o dostatečně kvalitní postvakcinační ochraně. Očkování těchto skupin je možné individuálně po zvážení prospěchu a případného rizika. (Nováčková, 2009, s. 425-426) Výše uvedený autor sdílí stejný názor.

Dříve byl screening doporučován od 18 let věku nebo na začátku aktivního sexuálního života. Nyní se doporučuje začít se screeningem 3 roky od zahájení pohlavního života, ale zároveň by to nemělo být později jak v 21 letech věku ženy. (Eliašová, Andračíková, Adam, 2008, s. 31)

3.2.2 Vyšetření před očkováním

U dívek a žen, které ještě nežijí pohlavním životem, jsou vyloučena při pohovoru onemocnění, která by byla překážkou očkování. Před očkováním je vhodná gynekologická prohlídka, včetně vyloučení gravidity. U sexuálně aktivních pacientek je proveden cytologický stěr z děložního hrdla. Předpokladem očkování je normální výsledek cytologie v posledních 6 měsících. Kontraindikacemi očkování jsou: horečnaté onemocnění minimálně 2 týdny před plánovaným očkováním, alergie na některou ze složek vakcíny, komplikace po podání některé z předchozích dávek vakcíny, podání dětem mladším 9 let.

Očkování proti HPV je významným krokem v gynekologické prevenci tím, že významně snižuje riziko vzniku přednádorových a nádorových změn děložního hrdla u očkovaných žen. Je nutné však mít na paměti, že nenahrazuje rutinní screening karcinomu děložního hrdla, který je nutné i nadále u očkovaných dodržovat. Vakcíny nezajišťují spolehlivou ochranu proti jiným sérotypům HPV, než které jsou v nich obsaženy. (Nováčková, 2009, s. 425-426)

3.2.3 Současnost registrovaných HPV vakcín

Objev příčinné souvislosti vzniku karcinomu děložního čípku a HPV infekce vedl k výzkumu a přípravě vakcíny proti HPV. HPV vakcína jako skutečně první protinádorová vakcína se stala významným mezníkem v očkování a v preventivní medicíně vůbec. Indikační spektrum vakcinace se tím rozšířilo i do oblasti prevence zhoubných novotvarů v podobě primární prevence – tedy předcházení vzniku novotvaru. Postupné zavádění HPV vakcín jako doporučená očkování nebo jako součást národních imunizačních schémat by mělo vést k poklesu incidence HPV infekce v populaci s následným poklesem výskytu karcinomu čípku. Tento pokles by mohl být zaznamenán i v zemích, kde je efektivita prováděných programů sekundární prevence nízká, ale i v zemích se screeningovými programy typu Pap test nebo HPV DNA testace. S poklesem výskytu karcinomů čípku populace je ale nutné počítat až za několik desetiletí po zavedení HPV vakcinace. V zemích s dobře zavedenými preventivními programy může HPV vakcinace vést ke snížení počtu laboratorních vyšetření a excízi prováděných z důvodů prekancerózních lézí na děložním čípku. Počátek tohoto poklesu může být pozorován již za 3 roky po zahájené vakcinaci HPV naivních sexuálně aktivních žen. V současné době jsou registrovány dvě profylaktické HPV vakcíny ve více jak 100 zemích světa a postupně jsou zaváděny do národních očkovacích kalendářů pro mladé a dospívající dívky. Jako první na světě byla registrována vakcína SILGARD (resp. Gardasil) firmy MSD 8. června 2006 v USA. Pro Evropu se stala dostupnou v rámci celoevropské registrace Evropskou lékovou agenturou (EMA) v Londýně 20. září 2006. V roce 2007 se objevila druhá HPV vakcína, bivalentní CERVARIX firmy

GSK, která byla pro Evropu zaregistrována 20. září 2007. Obě vakcíny jsou preventabilní v případě výskytu karcinomu děložního čípku, respektive cervikálních intraepiteliálních lézí vysokého stupně (CIN 2 a 3) vyvolaných HPV 16 a 18. Kvadrivaletní vakcína Silgard je navíc preventabilní ve výskytu genitálních bradavic vyvolaných HPV 6 a 11. Zejména prevence cervikálních intraepiteliálních lézí a karcinomu cervixu je významná vzhledem k faktu, že 93,5% všech HPV karcinomů je v oblasti děložního čípku. 3% HPV karcinomů se vyskytuje v oblasti vulvy a vaginy, 2,7% v oblasti anu a 0,2-0,5% v oblasti orofaryngu a úst. (Chlíbek, Smetana, Boštíková, 2010, s. 20-24)

Charakteristika a mechanismus účinku HPV vakcín.

Dostupné vakcíny se liší ve čtyřech ukazatelích:

- jiné antigenní složení
- jiný produkční systém použitý při přípravě antigenu
- jiný adjuvantní systém
- jiné indikační použití

Vakcína Silgard využívá k posílení imunogenity klasický adjuvant – hlinité soli v podobě aluminium-hydroxyfosfát sulfátu. Vakcína Cervarix je schválena k prevenci vysokého stupně cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN 2 a 3) a cervikálního karcinomu vyvolané HPV 16/18 pro ženy ve věku 10-25 let. Vakcína Silgard k prevenci stejného rozsahu plus vysokého stupně vulvárních dysplastických lézí (VIN 2 a 3) a bradavic zevního genitálu vyvolaných typy 6 a 11, vše pro ženy ve věku 9-26 let. Obě vakcíny jsou rekombinační vakcíny, kde hlavní složka vakcíny, vakcinální antigen, je vyráběna genetickou manipulací v produkčním systému. Do produkčních systémů je vložen gen kódující hlavní strukturální L1 protein kapsidy lidského papilomaviru, nejvýznamnějšího antigenu HPV. Na základě vložené genetické informace dochází v produkčním systému k produkci L1 proteinů. L1 proteiny se pak samovolně shlukují do pantemérů, které se dále shlukují do částic, geometricky i antigeně velice podobných přirozenému virionu. Proto se tyto částice označují jako viru podobné částice (virus like particles – VLPs) a jsou hlavní součástí vakcíny. Neobsahují DNA, jsou to prázdné kapsidy HPV a nemohou vyvolat onemocnění. (Chlíbek, Smetana, Boštíková, 2010, s. 20-24)

3.2.3.1 Dostupné vakcíny proti HPV

Rozsah ochrany je dán počtem typů HPV, proti kterým vakcína chrání. V současnosti jsou na trhu dvě vakcíny proti HPV – bivalentní Cervarix (chránící proti 2 typům HPV) a kvadrivalentní Silgard (chránící proti 4 typům HPV). Obě vakcíny prokázaly vynikající imunogenicitu 100% serokonverzí po očkování. Vakcíny vykazují vysokou míru bezpečnosti.

Bivalentní vakcína Cervarix

Tato vakcína chrání před dvěma vysocerizikovými HPV typy 16 a 18. Chrání tedy také proti maligním změnám hrdla děložního ve více jak 70%. Studie o ochraně před ostatními nádory nejsou zatím dokončeny. Na kondylomata (genitální bradavice) nemá vliv. Je určena pro ženy a dívky od 10 do 25 let. Aplikuje se v třídávkovém schématu s podáním druhé dávky za měsíc a třetí za 6 měsíců po první.

Kvadrivalentní vakcína Silgard

Jedná se o vakcínu kvadrivalentní, tedy chránící před čtyřmi HPV typy – dvěma vysoce rizikovými 16 a 18 a dvěma nízkorizikovými 6 a 11. Je určena pro ženy a dívky od 9 let a chlapce a muže od 9 do 26 let. Chrání proti více než 70 % případů karcinomu hrdla děložního, ale současně i proti části nádorů vulvy (zevních rodidel), pochvy (vaginy), penisu a rekta. Vedle ochrany před těmito smrtelnými, mutilujícími či fertilitu ohrožujícími nádory současně zvyšuje kvalitu života významným omezením výskytu příslušných přednádorových lézí a více jak 90% případů genitálních bradavic. Je také prevencí rekurentní respirační papilomatosy. Aplikuje se ve třídávkovém schématu s druhou dávkou po 2 a třetí po 6 měsících od první. Účinnost je zachována při aplikaci všech tří dávek během jednoho roku. (<http://www.hpv-guide.cz/proti-jakym-onemocnenim-vakciny-chrani>)[cit.30-4-2014]

Mechanismus účinku vakcín proti HPV

Obě vakcíny jsou vyráběny metodami genetického inženýrství, nejedná se tedy o oslabené či mrtvé viry, ale o jejich napodobeniny – VLP (Virus-like particles). Ty obsahují pouze povrchové bílkoviny virů, ale nikoli jejich geny. Vakcíny proti HPV nemohou tedy v žádném případě způsobit onemocnění, proti kterému očkujeme.

(<http://www.hpv-guide.cz/hpv-krok-po-kroku/primarni-prevence-ockovani>)

[citace 30-4-2014]

3.2.4 Bezpečnost a nežádoucí účinky HPV vakcín

Obě HPV vakcíny jsou dostatečně bezpečné a dobře tolerované. Nicméně po aplikaci se mohou objevit očekávané i neočekávané místní a celkové nežádoucí účinky. Velký význam má zejména sledování reakcí v post-licenčním období, kdy jsou celosvětově aplikovány milióny dávek a mohou tak být odhaleny i velice vzácné nežádoucí účinky. Doposud provedené klinické studie hodnotící bezpečnost HPV vakcín prokázaly bezpečnost vakcín u většiny očkovaných ve vztahu ke vzniku chronických onemocnění, vzniku autoimunitních onemocnění, morbidit i mortality. Vzácně se mohou objevit i závažné nežádoucí účinky jako je anafylaktická reakce (2,6 na 100 000 dávek), Guillain-Barré syndrom, demyelinizační onemocnění. Byly popsány i možné synkopy po vakcinaci, na které je potřeba pamatovat v poočkovacím režimu a předejít tak možným poraněním z pádu. Nejčastější místní příznaky po očkování (10-14leté dívky po Cervarixu a 9-15leté po Silgardu) hlášené během prvních 5-7 dnů po vakcinaci byly bolestivost v místě vpichu (75-80% očkovaných), zarudnutí (20-35%) a otok (20-30%). Z celkových reakcí jsou nejčastější myalgie, artralgie, bolest hlavy, gastrointestinální příznaky. Podobný výskyt byl pozorován i u žen 16-26 let. Při porovnání obou vakcín byl zaznamenán častější výskyt nežádoucích účinků po bivalentní vakcíně, což je možné přičíst obsaženému adjuvantnímu systému. Rozdíl byl zejména v místních účincích. Průměrná doba trvání místní reakce byla nicméně krátká $\leq 3,3$ dne a compliance s vakcinací byla srovnatelná u obou vakcín – 84,6% a 84,4% žen dokončilo vakcinaci i přes nežádoucí účinky ve skupině s Cervarixem respektive se Silgardem. (Chlíbek et al, 2010, s. 20-24)

Podle autora Peterky jsou obě vakcíny také velmi bezpečné. Nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout po aplikaci očkovací látky Silgard jsou zarudnutí, otok a bolest v místě vpichu a horečnaté stavy. Po aplikaci očkovací látky Cervarix se může vyskytnout v místě aplikace otok, zarudnutí a bolet, ale mohou vyskytnout i bolesti svalů, hlavy a únava. (Peterka, 2009, s. 9).

Častěji se nežádoucí účinky vyskytují po aplikaci bivalentní vakcíny Cervarix. U obou vakcín se mohou objevit i závažné komplikace, ale ty se vyskytují jen ojediněle. (Sláma, 2011 a, s. 259)

3.2.5 HPV vakcinace těhotných

Vzhledem k nedostatku validních dat o bezpečnosti HPV vakcín v těhotenství se vakcinace těhotných nedoporučuje. Těhotenství je kontraindikací očkování. Pokud byla žena očkována jednou dávkou HPV vakcíny před otěhotněním, pak se očkování přeruší a po porodu se vakcinace celá znovu zahájí plnou sérií tří dávek. Pokud byly ženě před otěhotněním aplikovány dávky dvě, vakcinace se po dobu těhotenství také přeruší a po porodu se jí aplikuje poslední, třetí dávka a očkování je považováno za kompletní a dostatečně účinné. Dojde-li k aplikaci HPV vakcíny u ženy s pozdějším zjištěním jejího těhotenství, není žádný odborný důvod k přerušení těhotenství. HPV vakcínu je možné aplikovat kojícím ženám. U Silgardu byla bezpečnost u kojících žen prokázána, v případě Cervarixu nebyla bezpečnost u kojících žen sledována, ale její bezpečnost se dá rovněž předpokládat. Užívání hormonální antikoncepce v době vakcinace nijak neovlivňuje účinnost vakcíny. (Chlíbek et al, 2010, s. 20-24)

Binder ve svém článku uvádí, že limitovaná data neprokázala u žádné z používaných vakcín negativní vliv na průběh těhotenství. (Binder, 2013, s. 52-54)

3.2.6 Karcinom děložního čípku a HPV vakcinace

Od 1.4.2012 patří Česká republika k vyspělým zemím světa, které zařadily HPV vakcinaci do plošného systému očkování v úhradovém systému. Než se systém stabilizuje a stane se rutinním pro všechny zúčastněné, začátky přinesou všem lékařům jisté technické problémy. Nyní je tedy větší možnost udělat zásadní krok ve snížení výskytu rakoviny čípku děložního v populaci dorůstající generace. Očkovací programy již běží téměř v celé vyspělé Evropě. V části zemí je plošná vakcinace zajišťována vakcinou jednoho výrobce, v dalších druhého, ale největší část zemí volí vakcínu dle uvážení na základě vlastní svobodné volby, resp. doporučení lékaře a následného rozhodnutí rodiče dítěte. Čadílek se domnívá, že možnost poradit rodičům a jejich konečné rozhodnutí ponechat na nich je nejlepší. Rakovina čípku děložního patří bohužel k jedné z nejčastějších malignit u žen. Ročně touto chorobou onemocní asi 1/2 milionu žen a cca 270 000 z nich zemře. Česká republika patří

k zemím s vyšší incidencí, která stoupá směrem k zemím třetího světa. Za posledních téměř 40 let se incidence nezměnila a mortalita rovněž stagnuje. V České republice momentálně žije s diagnózou *ca cervicis uteri* přibližně 16 500 žen a ročně jich zhruba 400 zemře. Jelikož je děložní čípek velice dobře dostupný orgán k vyšetření, mohla by kvalitní sekundární prevence tento stav zvrátit. České ženy navštěvují lékaře kvůli prevenci pouze v 50%, zatímco například Britky v 85%. Vakcinace proti HPV infekcím byla převratným zlomem v zavedení primární prevence. Harald zur Hausen za tuto událost obdržel Nobelovu cenu. S touto infekcí se v životě setká asi 80% žen. Nemusí být realizován přímo koitus, jelikož je možné se nakazit i kontaktem zvaným „skin to skin“ (např. v rámci pettingu u mladých lidí), proto je nutné zasáhnout preventivně, jelikož nikdy nevíme, která nákaze se rozvine až v karcinom. (Čadílek, 2012, s.206-207)

3.2.7 Genitální bradavice a HPV vakcinace

Odhaduje se, že až u 30 milionů žen i mužů ročně dojde v důsledku HPV infekce k onemocnění anogenitálními bradavicemi (*condylomata accuminata*). Tyto údaje mohou být zcela nepřesné, kvůli malé spolehlivosti systémů hlášení kondylomat. Tento typ lézí připívá k vysoké klinické a ekonomické zátěži zdravotních systémů, přestože u většiny imunokompletních pacientů dochází ke spontánnímu vymizení. Pro prevenci HPV infekce jsou v současné době dostupné dva typy vakcín, bivalentní a kvadrivalentní. Obě vakcíny prokázaly ochranu proti HPV typům 16/18, způsobujících více než 70% karcinom hrdla děložního. Proti typům HPV 6/11 chrání vakcína kvadrivalentní, která má schopnost protekce proti rozvoji kondylomat až v 90%. Vakcinace kvadrivalentní vakcínou je provázena velmi rychlým poklesem incidence kondylomat, zatímco snížení výskytu onemocnění způsobeného HPV typu 16/18 nebude zřejmé po mnoho dalších let. V roce 2007 zavedla Austrálie očkování kvadrivalentní vakcínou pro ženy do 27 let a již po jednom roce byl pokles incidence genitálních bradavic zaznamenán u žen o více než 25%. Léčba genitálních bradavic představuje významnou položku v nákladech na zdravotní péči, proto by mělo být

zvažováno o možném přínosu HPV vakcín chránících proti HPV typům 6/11. (Pilka et al, 2011, s. 468-470)

Autor Hadala uvádí, že očkování proti HPV může významně pomoci v boji proti adenokarcinomu čípku děložního, jehož incidence narůstá a lze ho v některých ohledech považovat za nebezpečný. Schopnost některých vakcín vytváří dostatečnou zkříženou ochranu vůči virům HPV 31 a 45, které jsou s viry HPV 16 a 18 blíže fylogeneticky příbuzní, i když jejich antigeny v samotné vakcíně nejsou obsaženy. (Hadala, 2010, s. 135-136)

Z výsledků klinických studií je zjevné, že aplikace preventivních HPV vakcín má největší význam u populace, která s touto infekcí dosud nepřišla do kontaktu. Protože se jedná o infekci přenosnou převážně pohlavním stykem, je jasné, že by měly být vakcinovány především dívky ve věku 12-14 let. Samozřejmě vliv očkování na vznik KDH bude zřejmý až za dlouhou dobu, neboť inkubační doba od infekce ke vzniku tohoto onemocnění může být až desítky let. V horizontu daleko bližším je však možné očekávat snížení výskytu léz, které rozvoji KDH předcházejí, a v případě kvadrivalentní vakcíny snížení incidence genitálních bradavic, kde je inkubační doba významně kratší – v řádu měsíců. V celonárodním měřítku však takové snížení bude pozorovatelné pouze v případě, že se podaří proočkovat významnou část populace. V opačném případě bude očkování proti HPV pouze individuálním benefitem. V Austrálii, kde zahájili plošnou vakcinaci u 12- až 18letých dívek kvadrivalentní vakcínou v roce 2007 a kde podařilo proočkovat více než 70% dívek, pozorovaly po čtyřech letech dramatický pokles výskytu genitálních bradavic nejen u dívek mladších 21 let, ale i u stejně starých heterosexuálních chlapců, s největší pravděpodobností díky komunitní imunitě. Podobně se v Austrálii snížil ve srovnání s obdobím 2003-2007 výskyt závažných cervikálních nálezů u dívek mladších 18 let. Podstatné snížení výskytu genitálních bradavic u dívek pozorovali také ve Švédsku v průběhu asi 4 let po zavedení očkování kvadrivalentní vakcínou. Nejúčinnější bylo očkování dívek mladších 14 let, se stoupajícím věkem při podání 1.dávky vakcíny je pokles incidence menší. Dnes je již jasné, že obě vakcíny jsou schopné zabránit perzistentní infekci HPV, která je nezbytnou podmínkou vzniku lézí s HPV spojených. Pokud bychom pak mohli předpokládat, že vysoké hladiny protilátek zabrání vstupu viru do organismu bez ohledu na anatomickou lokalizaci, zásadně by

se změnilы modely výpočtu ekonomické výhodnosti očkování. Původní modely totiž zahrnovaly do výpočtu pouze KDH a byly soustředěny pouze na ženy. S epidemickým nárůstem HPV infekcí a rozšiřujícím se spektrem onemocnění s touto infekcí spojených je zřejmé, že zdravotní náklady na jejich léčbu jsou mnohem vyšší, a to nejen u žen, ale také u mužů. Přibližně 30% nádorových onemocnění spojených s HPV, která jsou ročně diagnostikována v Evropě připadá na muže. Podobně jako v populaci žen jsou nádory, převážně v oblasti hlavy a krku, vyvolány typy HPV16 a HPV18, benigní léze vyvolané HPV jsou téměř výlučně spojeny s LR typy HPV6 a HPV11. Pro nádory vyvolané HPV v dalších anatomických lokalitách na rozdíl od KDH neexistují preventivní screeningové programy a pacienti přicházejí k lékaři s již pokročilým onemocněním. Jediná možnost prevence by tedy mohlo být právě očkování proti HPV, přičemž vakcinační programy zaměřené pouze na dívky by mohly chlapce/muže ochránit pouze na bázi komunitní imunity, což ovšem vyžaduje vysoké pokrytí ženské populace. Při nízkém pokrytí populace dívek je pro prevenci chorob spojených s HPV u mužů potřebné očkovat i chlapce. Nejlepší účinnosti HPV vakcín v celoplošném měřítku by se podařilo dosáhnout při přibližně devadesátiprocentním pokrytí populace za podmínky, že by byly očkovány HPV naivní děti. V České republice by zavedení plošné vakcinace proti HPV zabránilo více než 75% KDH, 33% CIN1, 43% CIN2 71% CIN3 spojených s HPV16/18 a v důsledku zkřížené protekce by tato čísla byla ještě vyšší. KDH je ve většině případů spojen s HPV typy 16 a 18, nicméně určitá část případů je vyvolána dalšími HR typy, a proto je nezbytně nutné, aby ženy pokračovaly v preventivních prohlídkách. V klinickém zkoušení III. Fáze je nyní nonavalentní HPV vakcína, kdy je spektrum HR HPV rozšířeno o dalších 5 typů. V případě, že bude tato vakcína uvolněna pro komerční použití, předpokládá se, že by mohla zabránit až 90% případů KDH. Vývoj HPV vakcín není zdaleka ukončen. Kromě zdokonalení současně dostupných vakcín ve smyslu ochrany proti širšímu spektru HR typů HPV třeba pokračovat ve vývoji vakcín terapeutických, které by byly schopné eliminovat infekci/onemocnění. I po zavedení plošné vakcinace preventivními vakcínami bude totiž v populaci mnoho žen infikovaných HR typy HPV a ohrožených vznikem KDH. Terapeutické vakcíny založené na časných virově

specifických antigenech by mohlo toto riziko významně snížit. (Hamšíková, 2013, s. 109-133)

Zvyšování proočkování mezi před adolescentními dívkami je účinnější ve snižování HPV infekce, nežli zahrnutí chlapců do současných vakcinačních programů. Zpravidla preventivní očkování pohlaví s vyšší před vakcinační prevalencí povede k většímu snížení prevalence infekce v populaci. (Johannes, 2011, s. 1-11)

3.3 Screening

U žen lze pravidelnými návštěvami u gynekologa zabránit rozvoji závažných HPV onemocnění, zejména rakovině děložního hrdla.

Screening karcinomu hrdla děložního

Děložní hrdlo je snadno dostupné, a tak je možné relativně snadno provádět dlouhodobé sledování. Screening je založen na pravidelných odběrech buněk z hrdla děložního. Jedná se o nebolestivý stěr, který se u nás bývá prováděn ženám po zahájení pohlavního života jednou ročně. Cytologické vyšetření buněk z hrdla děložního ukáže včas na počínající nádorové změny. Součástí vyšetření je optická kontrola hrdla děložního – kolposkopie. (<http://www.hpv-guide.cz/hpv-krok-po-kroku/sekundarni-prevence-pravidelne-prohlidky-u-lekare>) [29-5-2014]

3.3.1 Co zajímá rodiče?

Ptají se, zdali je očkování bezpečné a jak dlouho vlastně bude chránit dceru? Bezpečnost je prokázána jednoznačně, díky tomu je přípravek Cervarix registrován v 115 zemích světa a bylo již aplikováno více než 30 milionů dávek. Zda bude ochrana doživotní, nemůže nikdo s jistotou říci při uvedení jakékoliv vakcíny. Data, která byla zpracována u Cervarixu po 9,4 letech, kdy hladiny protilátek byly stále dostatečně vysoké (více než 10x vyšší než po přirozené infekci a seropozitivita přes 98%), jsou dostatečnou garancí, že ani v nejbližších letech se o booster dávce uvažovat nebude. Dále se dotazují, jestli jsou nějaké vedlejší účinky? Jako u jiných

vakcín s nimi srovnatelné se mohou objevit lokálně, nezávažného charakteru. Také podání souběžně s jinými vakcínami (např. proti žloutence) je bezpečné.

Nejproblematictější je otázka, která vakcína je více doporučována. Jako v každé jiné oblasti se firmy potýkají na trhu v intenzivním souboji. Vakcíny se v několika ohledech liší. Jedna je tzv. bivalentní, druhá kvadrivalentní. Je nutné zvážit, zda chceme docílit ochrany proti části benigních lézí (které jsou asociovány s typy 6 a 11) nebo zda chceme akcentovat onkologické hledisko. (Čadílek, 2012, s. 206-207)

Závěr

Závěrem bych chtěla zhodnotit jednotlivé cíle, které jsem si v úvodu stanovila. Prvním cílem bylo předložit poznatky o původu a etiologii HPV infekcí a genitálních bradavic. Potvrdila jsem si názory odborníků, kteří se ve většině případů shodují, že lidský papilomavirus je velice častým sexuálně přenosným onemocněním. Mouková uvádí, že se přenáší výhradně pohlavním stykem a je v literatuře často nazýván „sexvirem“. (Mouková, Feranec, 2010, s. 234-246). Autoři níže uvedení ve svém článku píší, že infekce způsobené lidských papilomavirem (HPV) patří mezi nejrozšířenější pohlavně přenosné choroby. HPV je vysoce infekční, často bezpříznakové onemocnění. (Ondryášová, Koudeláková, Hajdúch, 2013, s. 289-294). Mouková a Ondryášová se ve svém tvrzení shodují.

Dělíme je orientačně na neorogenní (LR-low risk) – asi 12 genotypů a orogenní (HR-high risk) typy – 18 zbylých genotypů. WHO odhaduje že v roce 2001 bylo celosvětově infikováno genitálními typy HPV přibližně 630 milionů lidí (9-13%). Infekce málo rizikovými typy (především HPV 6 a 11) může způsobit vznik různých epiteliálních lézí v anogenitální oblasti. Tyto léze nazýváme condylomata accuminata (nebo také venerické bradavičky). (Poršová et al, 2008, s. 218 -223). Kolombo uvádí následující, téměř stejné dělení. Dělení na onkogenní (high-risk) a neonkogenní (low-risk) typy není zcela jednoznačné – k malignitám urogenitálního a respiračního traktu mohou mít někdy vztah také typy HPV 6 a 11. (Kolombo et al, 2008, s. 218-223). K přenosu HPV infekce dochází buď při pohlavním styku (orální, vaginální, anální styk) nebo při těsném kontaktu (skin-to-skin) s infikovaným partnerem. Přenos bez pohlavního styku je velmi vzácný, ale také možný. (Poršová, 2008, s. 218-223). Přenos infekce je možný z člověka na člověka, nepřímo prostřednictvím kontaminovaných předmětů a autoinokulací, ale velmi často pohlavním stykem. (Drozenová, 2010, s. 372). Droženová ve své podstatě uvádí to, co Poršová. První cíl byl splněn.

Druhým cílem bylo předložit poznatky o souvislosti HPV infekce s možným karcinomem děložního čípku a jinými důsledky HPV virů. Autorem níže uvedeným bylo popsáno, že prekancerózy jsou nejčastěji diagnostikovanou změnou z komplexu **LGTS** (genital tract neoplasia syndrom). Jejich incidence v poslední době narůstá

a předchází o 10 až 15 let první vrchol výskytu karcinomu hrdla děložního. (Sláma, 2007, s. 468). Mouková se s výše uvedeným autorem shoduje na době vzniku (10 – 15 let) karcinomu z dysplastických změn. (Mouková et al, 2013, s. 49-51). V České republice se řadu let incidence pohybuje asi kolem 20/100 000 žen. Každým rokem u nás touto nemocí onemocní více než 1000 žen a následně pak asi 400 z nich nemoci podlehnou. (Roztočil, 2011, s. 336), (viz příloha, obrázek 2). Pluta uvádí incidenci karcinomu děložního hrdla v ČR nad 20/100 000 žen, což znamená přibližně 1050 nových případů ročně. Mortalita se pohybuje kolem 370-400 úmrtí/rok. (Pluta, 2007, s. 529-532). Oba autoři se shodují.

Vztah mezi infekcí hrHPV podtypy a karcinomem cervixu je nezpochybnitelný, 99,7% karcinomů cervixu je HPV pozitivních. Nejrozšířenější hrHPV podtypy jsou HPV16 a 18, vyskytující se u přibližně 70% karcinomů cervixu. (Ondryášová et al, 2013, s. 289-294). Driák uvádí HPV 16 a 18 jako nejčastěji detekované typy při onemocnění karcinomu děložního hrdla. (Driák, Sehnal, 2013, s. 15-19). U karcinomu děložního hrdla jsou detekovány typy HPV 16 a 18, u 50% typ HPV 16 a u 20% typ HPV 18. (Dvořák, Ondruš, 2008 s. 7). Všichni 3 autoři se shodují průkazu HPV 16 a 18 u karcinomů hrdla děložního. Druhý cíl byl splněn.

Třetím cílem bylo předložit poznatky o významu prevence a očkování proti HPV infekci. Následující zdroje uvádějí v podstatě totožné informace co se týče prevence a preventivních prohlídek žen u lékaře. Přestože prevence je plně hrazena zdravotními pojišťovnami, mnohé ženy této možnosti nevyužívají. Svého gynekologa řádně navštěvuje jen něco málo přes 50% žen v reprodukčním věku. Většina nádorů hrdla děložního se vyskytuje u žen, které prevenci opomenuly. Sekundární prevence karcinomů zevních rodidel (vulvy) pochvy (vagin), penisu a řiti neexistuje. (<http://www.hpv-college.cz/prevence.html>) [citace 30. 4. 2014]

Největším problémem zůstává, že stále zdaleka ne všechny ženy docházejí pravidelně na preventivní gynekologické vyšetření. (<https://www.cervarix.cz/jak-se-chranit/limity-gynekologickeho-vysetreni/>) [cit. 2014-05-04]

O Vakcinaci proti HPV infekci píše velká škála autorů, kteří se ve většině shodují na totožném názoru jako dva následující autoři. Nejlepších výsledků je dosaženo u žen a dívek, které se ještě s HPV infekcí nesetkaly. Současně v kategorii velmi mladých dívek do 15 let dosahováno nejvyšších hladin protektivních protilátek. (Nováčková,

2009, s. 425-426).

Prymula si pokládá otázku v kterém věku začít s očkováním? Nejlépe v co nejnižším věku, jelikož hladiny protilátek jsou vyšší než u dospělých žen. Vakcinace je doporučována dívkám ve věku 12 let a selektivní vakcinaci žen do 26 let. (Prymula, 2007, s. 284-287) Třetí cíl byl splněn.

Bibliografické a jiné zdroje

Literatura

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

ROZTOČIL A. a kol. *Moderní GYNEKOLOGIE*. 1. vyd. Praha: GRADA, 2011. 528 s. ISBN 978-80-247-2832-2.

PILKA R., PROCHÁZKA M. a kol. *GYNEKOLOGIE* 1.vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 217 s. ISBN 978-80-244-3019-5.

CIBULA, D., PETRUŽELKA, L., a kol. *Onkogynekologie*. 1.vyd. Praha: Grada Publishing, a.s., 2009. 614 s. ISBN 978-80-247-2665-6

Periodika

AURANEN, K. et.al, Impact of Vaccination on 14 High-Risk HPV Type Infections: A Mathematical Modelling Approach. *Modelling 14 High-Risk HPV Type Infections*, 2013. s.1-10

BAUSSANO et al., Type-Specific Human Papillomavirus Biological Features: Validated Model-Based Estimates. *Natural History of Carcinogenic HPV Infection*. 2013, s. 1-10

BERGER, R. Terapie virových bradavic. *Medicína pro praxi*. 2/2006, s. 90–92. ISSN 1803-5310

BINDER, T. Očkování v těhotenství – doporučený postup. *Česká gynekologie*. 2013. 78. Supplementum. s. 52-54. ISSN 1210-7832

ČADÍLEK, H. Karcinom děložního čípku a HPV vakcinace. *Pediatric pro praxi*. 13/2012(3). s. 206-207. ISSN 1803-5264.

DRIÁK, D. SEHNAL, B. Význam infekcí způsobených lidskými papilomaviry. *Časopis lékařů českých*. 2013. 152(1). s. 15-19. ISSN 1805-4420.

DROZENOVÁ, H. Bradavice. *Interní medicína pro praxi*. 2010. 12(7 a 8). s. 372-373. ISSN 1803-5256

ELIÁŠOVÁ, A. ANDRAŠČÍKOVÁ, Š. a ADAM, J.

Screening zachraňuje životy. *Sestra a lékař v praxi*. Bratislava: Sanoma Magazines Slovakia, 2008. 7(1-2), 30-31, ISSN 1335-9444.

FREITAG, P. Profylaktická HPV vakcinace. *Česká gynekologie*. 2007. 72. č. 1. s. 38-41. ISSN 1210-7832.

HADALA, P. Význam očkování proti HPV v prevenci adenokarcinomu děložního čípku. *Pediatric pro praxi*. 11/2010 (2). s. 135-136. ISSN 1803-5264.

HAMŠÍKOVÁ, E. Vakcína proti lidským papillomavirům: co jí předcházelo, jaká je a co nás čeká v budoucnosti. *Pediatric pro praxi* 14/2013(2), s. 109-113. ISSN 1803-5264.

CHLÍBEK, R. SMETANA, J. BOŠTÍKOVÁ, V. Současnost registrovaných HPV vekcín. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2010. 24(1). s. 20-24. ISSN 1803-5353

JOHANNES, A. et al, Sex-Specific Immunization for Sexually Transmitted Infections Such as Human Papillomavirus: Insights from Mathematical Models. *Plos medicine*. 2011, s. 1-11.

KLANICA, K. SKŘIVÁNEK, A. MALÍK T. DVOŘÁK, V. ONDRUŠ, J. Karcinom děložního hrdla. *Problematika karcinomu hrdla děložního, sborník přednášek, I.část, Sdružení soukromých gynekologů České republiky*. 2008. s. 7

KINKOROVÁ LUŇÁČKOVÁ, I. Nové možnosti ve sceeningu karcinomu děložního hrdla (ThinPrep Pap test). *Praktická gynekologie*. 2013. 17(2). s. 157-160. ISSN 1211-6645.

KOLOMBO, I. et al. Human papillomavirus v urologii. *Urologie pro praxi*. 2009. 10(6). s. 320-327. ISSN 1803-5299.

LITVIK, R. Genitální akuminátní kondylomata. *Dermatologie pro praxi* 3/2009 (1). s. 37–39. ISSN 1803-5337

MOSNÁROVÁ, A. Očkovanie proti karcinómu krčka maternice. *Sestra a lekár v praxi*. Bratislava: Sanoma Magazines Slovakia, 2007. 6(3-4), 41-42. ISSN 1335-9444.

MOUKOVÁ, L. FERANEC, R. Lidský papillomavirus z pohledu onkologie. *Onkologie* 2010. 4(4). s. 243-246. ISSN 1803-5345

MOUKOVÁ, L. FERANEC, R. CHOVANEC, J. Prekancerózy v gynekologii – děložní hrdlo. *Klinická Onkologie*. 2013. 26. Supplementum. s. 49-51. ISSN 1802-5307

NOVÁČKOVÁ, M. Kdy doporučit pacientce očkování proti HPV?. *Interní medicína pro praxi*. 2009. 11(9). s. 425-426. ISSN 1803-5256

ONDRYÁŠOVÁ, H. KOUDELÁKOVÁ, V. HAJDÚCH, M. Karcinom cervixu – možnosti detekce lidského papilomaviru. *Česká gynekologie*. 2013. 78. č. 3. s. 289-294. ISSN1210-7832.

PEŠL, K. Co způsobuje rakovinu děložního čípku a jak se jí bránit? *Kontakt. České Budějovice: Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích*. 2011. 13(1), 104-106. ISSN 1212-4117.

- PETERKA, T. Očkování proti karcinomu hrdla děložního a dalším projevům HPV infekce. *Praktický lékař*. Praha 2: Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, 2009. 89(1), 8-10. ISSN 0032-6739
- PILKA, R. DVOŘÁK, V. FAIT, T. Genitální bradavice a HPV vakcinace. *Česká gynekologie*. 76/2011 č. 6, s. 468-470. ISSN 1210-7832.
- PLUTA, M. ROB, L. ROBOVÁ, H. KAČÍREK, J. Onemocnění spojená s infekcí humánním papilomavirem. *Farmakoterapie*. 5/2007. s. 529-532.
- PORŠOVÁ, M. PORŠ, J. KOLOMBO, I. NESVATBA, M. PABIŠTA, R. ANTONOVÁ, P. Lidský papilomavirus. *Medicina pro praxi*. 2008. 5(5). s. 218-233. ISSN 1803-5310
- PORŠOVÁ, M. PORŠ, J. KOLOMBO, I. PABIŠTA, R. Lidský papilomavirus a jeho klinické projevy. *Urologie pro praxi*. 6/2006. s. 267-269. ISSN 1803-5299.
- PRYMULA, R. Novinky v očkování proti HPV. *Pediatric pro praxi*. 8/2007 (5), s. 284-287. ISSN 1803-5264.
- ROB, L. ROBOVÁ, H. CHMEL, R. ŠKAPA P. Gynekologické prekancerózy z pohledu klinika dnes a zítra. *Česko-slovenská patologie*. 2012. 48(1). s. 9-14. ISSN 1805-4498
- SLÁMA, J. Prekancerózy v gynekologii *Moderní gynekologie a porodnictví, Onkogynekologie*, 16/2007, č. 3, s. 462-488. ISSN: 1211-1058.
- SLÁMA, J. Aktuální data o vakcinaci proti HPV. *Pediatric pro praxi*. 2011. 12(4). s. 258-260. ISSN 1803-5264.
- TOMANCOVÁ, V. Léčba karcinomu děložního hrdla. *Zdravotnické noviny: Lékařské listy*. 2010. 59(7). s. 27-30. ISSN 1805-2355.

Ostatní

<http://www.hpv-college.cz/o-hpv/co-je-hpv.html> [cit. 2014-05-02]

<https://encrypted.google.com/books?id=iw1i00lB0oC&lpg=PP1&hl=cs&pg=PP1#v=onepage&q&f=false> [cit. 2014-05-01]

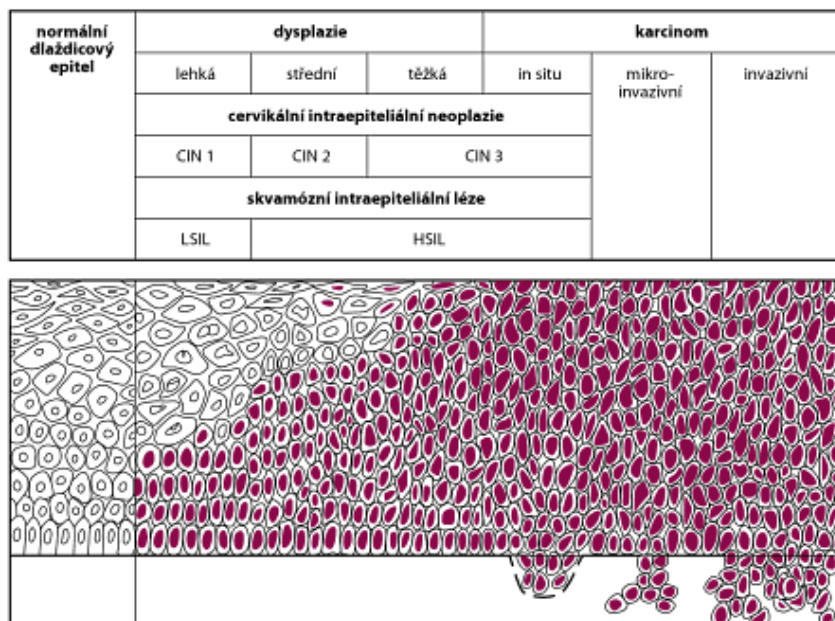
<http://www.solen.cz/pdfs/med/2006/02/10.pdf> [cit. 2014-04-30]

<https://www.cervarix.cz/jak-se-chronit/limity-gynekologickeho-vysetreni/>
[cit. 2014-05-04]

Seznam zkratk

HPV	Lidský papilomavirus (Human papillomavirus)
STD	Sexually transmitted diseases
DNA	Deoxyribonucleic acid (Deoxyribonukleová kyselina)
LR	Low risk
HR	High risk
WHO	World Health Organization
LSIL	Low grade squamous intraepithelial lesions (léze vysokého stupně)
HSIL	High grade intraepithelial lesions (invazivní karcinom a atypické buňky)
VLP	Virus-like partikulí
PCR	Polymerase Chain Reaction (polymerázová řetězová reakce)
LGTNS	Genital tract neoplasia syndrom
CIN	Cervikální intraepiteliální neoplazie
SIL	Skvamózní intraepiteliální léze
CGIN	Cervikální glandulární intraepiteliální neoplazie
AIS	Adenokarcinom in situ
LG	Low-grade léze
HG	High- grade léze
ATHENA	Addressing THE Need for Advanced HPV diagnostics
NPV	Negativní prediktivní hodnotu
ASC-US	Atypical squamous cell sof undetermined significance
VIN	Vaginální intraepiteliální neoplazie
VLP	Virus like particles
KDH	Karcinom děložního hrdla
POPŘ.	Popřípadě
LBC	Liquid-based cytology
TZV.	Tak zvané
NPV	Negativní prediktivní hodnota

Seznam příloh

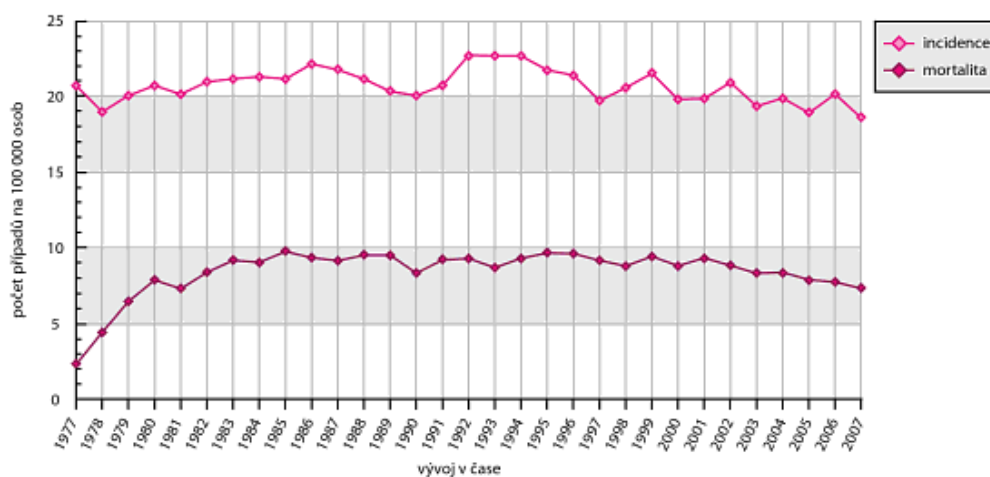


Obr. 20.24 Přechod normálního epitelu čípku v invazivní karcinom

Obrázek 1

Zdroj:

<https://encrypted.google.com/books?id=iw1i00lB0oC&lpg=PP1&hl=cs&pg=PP1#v=onepage&q&f=false> [cit. 2014-05-01]



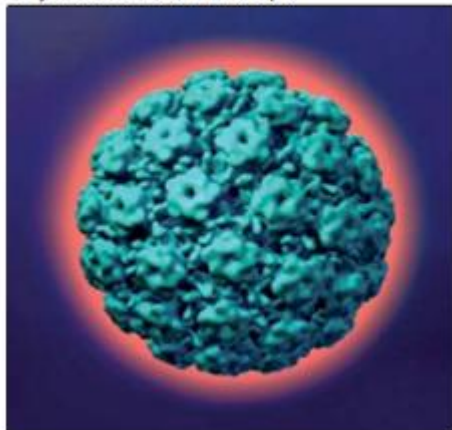
Obr. 20.22 Incidence a mortalita karcinomu děložního čípku v letech 1977–2007 (zdroj: ÚZIS ČR, www.linkos.cz)

Obrázek 2

Zdroj:

<https://encrypted.google.com/books?id=iw1-i00lB0oC&lpg=PP1&hl=cs&pg=PP1#v=onepage&q&f=false> [cit. 2014-05-01]

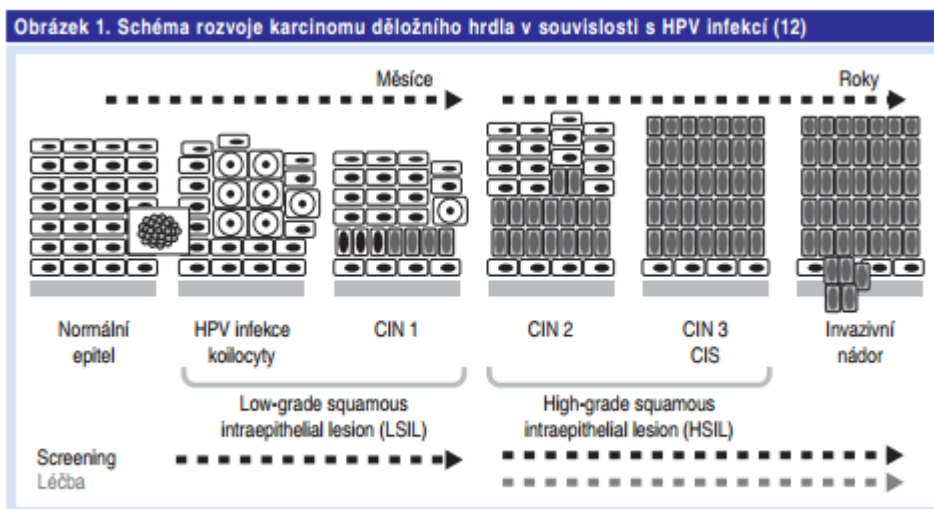
Obrázek 1. Lidský papillomavirus (HPV) zachycený v elektronové mikroskopii



Obrázek 3

Zdroj:

<http://www.solen.cz/pdfs/uro/2009/06/02.pdf> [cit. 2014-04-30]



Obrázek 4

Zdroj:

<http://www.solen.cz/pdfs/med/2008/05/10.pdf> [cit. 2014-04-30]