

Očkování jako prevence karcinomu děložního čípku

Petra Odložilíková

Bakalářská práce
2009



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta humanitních studií

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta humanitních studií
Ústav porodní asistence
akademický rok: 2008/2009

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Petra ODLOŽILÍKOVÁ**
Studijní program: **B 5349 Porodní asistence**
Studijní obor: **Porodní asistentka**

Téma práce: **Očkování jako prevence karcinomu děložního čípku**

Zásady pro vypracování:

1. Přípravná fáze bakalářské práce, stanovení hypotéz.
2. Sběr dat, odborné literatury a statistických údajů.
3. Stanovení metod odborného výzkumu.
4. Zpracování empirických dat.
5. Interpretace výsledků výzkumného šetření.
6. Praktická aplikace výsledků.

Rozsah práce:

Rozsah příloh:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

CITTERBART, Karel, aj. Gynekologie. 1. vyd. Praha: Galén, 2001. 278 s. ISBN 80 - 7262 - 094 - 0

ČIHÁK, Radomír. Anatomie 2. 2., upr. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2002. 470 s. ISBN 80 - 247 - 0143 - X

FREITAG, Pavel. Papillomavirové infekce v gynekologii. 1. vyd. Praha: Triton, 1998. 87 s. ISBN 80 - 85875 - 93 - 4

KOBILKOVÁ, Jitka, aj. Gynekologická cytodiagnostika. 2. vyd. Praha: Galén, 2006. 119 s. ISBN 80 - 7262 - 131 - 3

ROBOVÁ, Helena, aj. Prekancerózy děložního hrdla - Patogeneze. Moderní gynekologie a porodnictví. Praha: Levret. ISSN 1211 - 1058. 2003, roč. 12, č. 4, s. 627 - 628

Vedoucí bakalářské práce:

MUDr. Tomáš Fabián

Ústav porodní asistence

Datum zadání bakalářské práce:

5. února 2009

Termín odevzdání bakalářské práce:

5. června 2009

Ve Zlíně dne 5. února 2009



prof. PhDr. Vlastimil Švec, CSc.
děkan

L.S.

Mgr. Helena Fremlová
ředitel ústavu

PROHLÁŠENÍ AUTORA BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Beru na vědomí, že

- odevzdáním bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby ¹⁾;
- beru na vědomí, že bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k prezenčnímu nahlédnutí;
- na moji bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3 ²⁾;
- podle § 60 ³⁾ odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- podle § 60 ³⁾ odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – bakalářskou práci - nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- pokud bylo k vypracování bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tj. k nekomerčnímu využití), nelze výsledky bakalářské práce využít ke komerčním účelům.

Ve Zlíně 18. 1. 2009

Oldřich M. Bělo

1) zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47b Zveřejňování závěrečných prací:

(1) Vysoká škola nevydělečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výtisky, opisy nebo rozmnoženiny.

(3) Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.

2) zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3:

(3) Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užíje-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacímu zařízení (školní dílo).

3) zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 60 Školní dílo:

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst.

3). Odpirá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.

(2) Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užít či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdělku jim dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlédá k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Bakalářská práce se zabývá očkováním proti karcinomu děložního hrdla. Cílem bylo zjistit u očkované skupiny věk a podmínky při aplikaci vakcíny, rizikové faktory jako je kouření apod.

Práce je rozdělena do dvou částí – teoretické a praktické. Teoretická část je zaměřena na informace týkající se anatomie ženského reprodukčního systému, lidského papilomaviru a jeho přenosu. Dále práce pojednává o dostupných očkovacích látkách, jejich účincích a rozdílech mezi jednotlivými vakcínami.

Praktická část se zabývá údaji získanými výzkumným šetřením. Získaná data jsou statisticky zpracována v tabulkách a grafech.

Klíčová slova: HPV infekce, imunogenita, papilomavirus, prevence, sérové protilátky, očkování.

ABSTRACT

This bachelor study deals with vaccination against carcinoma of the cervix.

An aim of the study was to find out an age and conditions of application of vaccine, critical factors i.e. smoking by the vaccinated group of women.

This study is divided into two parts – theoretical and practical one.

The theoretical part focused on information which related with female reproductive anatomy system, human papillomavirus and its transfer. Furthermore study deals with available vaccines, their effects and differences between each vaccines.

The practical part analyses data obtained from research investigation. All findings data are statistically interpreted and put into tables and graphs.

Keywords: HPV infection, immunogenicity, papillomavirus, prevention, serum antibodies, vaccination.

PODĚKOVÁNÍ

Děkuji MUDr. Tomáši Fabianovi za odborné vedení, poskytnutí informačních materiálů a cenných rad při zpracování bakalářské práce.

Mé poděkování patří také porodní asistentce Heleně Mrázkové za odbornou konzultaci.

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila v ní pouze uvedené informační zdroje.

Petra Odložilíková

Ve Zlíně, dne 1. června 2009

OBSAH

| | |
|---|-----------|
| ÚVOD..... | 11 |
| I TEORETICKÁ ČÁST | 12 |
| 1 ANATOMIE ŽENSKÝCH REPRODUKČNÍCH ORGÁNŮ..... | 13 |
| 1.1 VNITŘNÍ ŽENSKÉ POHLAVNÍ ORGÁNY – ORGANA GENITALIA FEMININA INTERNA | 13 |
| 1.1.1 Vaječník (ovarium, oophoron) | 13 |
| 1.1.2 Vejcovod (salpinx, tuba uterina Fallopii)..... | 14 |
| 1.1.3 Děloha (uterus, metra, hystera) | 15 |
| 1.1.4 Závěsný a podpůrný aparát dělohy | 16 |
| 1.1.5 Pochva (colpos, vagina) | 17 |
| 1.1.6 Poloha a vztahy pochvy..... | 18 |
| 1.1.7 Cévy a nervy pochvy | 19 |
| 1.2 ZEVNÍ ŽENSKÉ POHLAVNÍ ORGÁNY – ORGANA GENITALIA FEMININA EXTERNA..... | 20 |
| 1.2.1 Hrma (mons pubis, mons Veneris)..... | 20 |
| 1.2.2 Velké stydké pysky (labia majora pudendi). | 20 |
| 1.2.3 Malé stydké pysky (labia minora pudendi). | 21 |
| 1.2.4 Poštěvák (clitoris) | 21 |
| 1.2.5 Panenská blána (hymen)..... | 22 |
| 1.2.6 Malé a velké předsiňové žlázy (glandulae vestibulares minores et maiores)..... | 22 |
| 1.2.7 Bulbus vestibuli..... | 23 |
| 1.2.8 Hráz (perineum) a svaly hráze (musculi perinei) | 23 |
| 2 LIDSKÉ PAPILOMAVIRY – HUMAN PAPILOMAVIRUS (HPV)..... | 24 |
| 2.1 INCIDENCE HPV INFEKCE | 24 |
| 2.2 KLASIFIKACE A STRUKTURA HPV | 25 |
| 2.3 PŘENOS HPV | 25 |
| 2.4 VZTAH HPV INFEKCE KE KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA | 26 |
| 2.5 VZTAH HPV INFEKCE K DALŠÍM ONEMOCNĚNÍM | 27 |
| 2.6 KONDYLOMATA..... | 27 |
| 2.7 CERVIKÁLNÍ LÉZE SOUVISEJÍCÍ S HPV INFEKČÍ..... | 28 |
| 2.8 VAGINÁLNÍ LÉZE SOUVISEJÍCÍ S HPV INFEKČÍ..... | 29 |
| 2.9 BENIGNÍ PATOLOGIE HRDLA DĚLOHY..... | 29 |
| 2.9.1 ENDOCERVIKÁLNÍ POLYP | 29 |
| 2.9.2 INFEKCE CERVIXU..... | 29 |
| 2.9.2.1 AKUTNÍ CERVICITIDA | 29 |
| 2.9.2.2 CHRONICKÁ CERVICITIDA | 31 |
| 2.9.2.3 VIROVÉ INFEKCE DĚLOŽNÍHO HRDLA | 32 |
| 2.10 PREKANCERÓZY | 33 |

| | | |
|---------|--|----|
| 2.11 | KARCINOM DĚLOŽNÍHO HRDLA..... | 33 |
| 2.12 | EPIDEMIOLOGIE, RIZIKOVÉ FAKTORY A PATOGENEZE..... | 34 |
| 2.13 | KLINICKÝ OBRAZ | 35 |
| 3 | SCREENING KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA..... | 35 |
| 3.1 | DIAGNOSTIKA KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA..... | 36 |
| 3.1.1 | PROBLEMATIKA SCREENINGU..... | 36 |
| 3.1.2 | VYŠETŘOVACÍ METODY | 36 |
| 3.1.3 | PREBIOPTICKÉ METODY | 37 |
| 3.1.4 | KOLPOSKOPIE..... | 37 |
| 3.1.4.1 | TECHNIKA | 37 |
| 3.1.4.2 | NORMÁLNÍ NÁLEZ | 38 |
| 3.1.4.3 | ATYPIE TRANSFORMAČNÍ ZÓNY | 39 |
| 3.1.4.4 | OSTATNÍ ATYPICKÉ KOLPOSKOPICKÉ NÁLEZY | 41 |
| 3.1.4.5 | HODNOCENÍ KOLPOSKOPICKÉHO NÁLEZU | 42 |
| 3.1.5 | CERVIKOGRAFIE | 43 |
| 3.1.6 | ONKOLOGICKÁ CYTOLOGIE..... | 43 |
| 3.1.6.1 | TECHNIKA STĚRU | 43 |
| 3.1.6.2 | HODNOCENÍ CYTOLOGIE | 43 |
| 3.1.7 | CHIRURGICKÁ DIAGNÓZA | 44 |
| 3.1.7.1 | TECHNIKY ODBĚRU TKÁNĚ | 44 |
| 3.1.8 | TYPIZACE HPV..... | 45 |
| 3.1.8.1 | METODY DETEKCE HR – HPV..... | 45 |
| 3.1.9 | DOPORUČENÍ PRO SCREENING | 46 |
| 3.1.10 | MOŽNOSTI DO BUDOUCNA..... | 47 |
| 3.2 | TERAPIE..... | 47 |
| 3.2.1 | DESTRUKČNÍ METODY | 48 |
| 3.2.2 | ABLAČNÍ (EXCIZNÍ) METODY | 48 |
| 3.3 | ZHOUBNÉ NÁDORY | 49 |
| 3.4 | HISTOPATOLOGICKÁ KLASIFIKACE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ DĚLOŽNÍHO HRDLA | 49 |
| 3.5 | TNM A FIGO KLASIFIKACE KARCINOMŮ DĚLOŽNÍHO HRDLA..... | 50 |
| 3.6 | DIAGNOSTIKA..... | 51 |
| 3.6.1 | STAGINGOVÁ VYŠETŘENÍ..... | 52 |
| 3.6.2 | LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ PROVÁDĚNÁ U KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA | 52 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 3.7 | ŠÍŘENÍ NÁDORŮ | 53 |
| 3.8 | TERAPIE | 53 |
| 3.9 | PREVENCE KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA | 54 |
| 4 | OČKOVÁNÍ PROTI HPV..... | 54 |
| 4.1 | DOSTUPNÉ OČKOVACÍ LÁTKY | 56 |
| 4.2 | ROZDÍLY MEZI OČKOVACÍMI LÁTKAMI..... | 56 |
| 4.3 | MECHANISMUS ÚČINKU HPV VAKCINACE..... | 57 |
| 4.4 | IMUNOGENITA HPV VAKCÍN | 60 |
| 4.5 | DĚLKA PROTEKCE..... | 62 |
| 4.6 | ZÁVĚR..... | 63 |
| II | PRAKTICKÁ ČÁST | 65 |
| 5 | VÝZKUMNÉ ŠETŘENÍ | 66 |
| 5.1 | CÍLE A HYPOTÉZY BAKALÁŘSKÉ PRÁCE | 66 |
| 5.2 | METODIKA ŠETŘENÍ..... | 67 |
| 5.3 | ZPRACOVÁNÍ ZÍSKANÝCH DAT | 68 |
| | ZÁVĚR | 78 |
| | SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY..... | 79 |
| | SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK..... | 81 |
| | SEZNAM TABULEK A GRAFŮ | 82 |
| | SEZNAM PŘÍLOH..... | 83 |

ÚVOD

S postupným prudkým rozvojem vakcinologie a očkování jako nejvýznamnější prevence infekčních nemocí se indikační spektrum vakcinace rozšířilo i do oblasti prevence zhoubných novotvarů. Přímá souvislost mezi infekcí lidským papilomavirem (HPV) a karcinomem děložního čípku vedla k logickému vývoji vakcíny proti lidskému papilomaviru, a tím k vývoji první protinádorové vakcíny. Jako první na světě byla 8. června 2006 v USA registrována vakcína Gardasil (u nás Silgard) firmy MSD. Pro Evropu se stala dostupnou v rámci celoevropské registrace Evropskou lékovou agenturou (EMA) v Londýně 20. září 2006. V této době to byla jediná dostupná vakcína k prevenci karcinomu čípku, a proto výběr, čím očkovat, byl zcela jednoduchý. V roce 2007 se objevila druhá HPV vakcína, bivalentní Cervarix firmy GSK, která byla pro Evropu zaregistrována 20. září 2007. Obě vakcíny jsou určeny k prevenci cervikálních intraepiteliálních lézí vysokého stupně (CIN 2 a CIN 3) a cervikálního karcinomu vyvolaných HPV 16 a 18. Kvadrivalentní vakcína Silgard je navíc určena k prevenci kondylomat děložního hrdla, pochvy a vulvy vyvolaných HPV 6 a 11. Zejména prevence cervikálních intraepiteliálních lézí a karcinomu cervixu je významná vzhledem k faktu, že celosvětově 93,5% všech HPV karcinomů je v oblasti děložního čípku. V zemích se zavedeným screeningem je toto procento nižší, v ČR méně než 90% a incidence se pohybuje od 19,8 - 24,6 /100 000. V porovnání s tím je incidence HPV karcinomů v oblasti vulvy, vagíny, anu a orofaryngu výrazně nižší. Logicky přibývá otázek nejenom ze strany zájemců o očkování, ale i ze strany odborné veřejnosti: „Která je lepší?“ Bohužel nalézt odpověď není jednoduché ani zcela jednoznačné. Vzájemné hodnocení a porovnání vakcíny je vždy složité, někdy téměř nemožné. Jediné, z čeho je možné vycházet, jsou fakta a výsledky klinických hodnocení vakcín, zejména pak dlouhodobých sledování. Jedním z ukazatelů efektu vakcín je i jejich imunogenita, tedy síla, s jakou umí vakcína stimulovat imunitní systém, navodit imunologickou odpověď v podobě dostatečné séroprotektce, vysokých hladin protilátek, vysokého počtu paměťových buněk a co nejdelší délky protektce. I přes řadu dosud provedených studií nebyla délka protektce a potřeba dalších posilujících dávek zatím stanovena. Na tyto otázky nalezneme odpověď až za několik let.

(Rob, 2008, s. 145)

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 ANATOMIE ŽENSKÝCH REPRODUKČNÍCH ORGÁNŮ

1.1 Vnitřní ženské pohlavní orgány – organa genitalia feminina interna

1.1.1 Vaječník (ovarium, oophoron)

Je to párový orgán, který je zdrojem ženských pohlavních buněk a zároveň i endokrinní žlázou. Novorozenec má ovarium asi 20 x 5 x 5 mm velké a hladké a jeho povrchem prosvítají drobné cystické útvary kvitovaných folikulů. V dětství, v klidovém období, se vaječník jeví jako hladký bílý proužek dlouhý asi 20 mm a tloušťky 2-3 mm. Ovarium se zvětšuje v období pohlavního dospívání. V dospělosti má ovoidní tvar o rozměrech cca 3 až 5 x 3 x 2 cm bílé barvy a jeho povrch je v důsledku dozrávání folikulů hrbolatý. V období senia se ovarium mění - zmenšuje se a svažuje.

Ovarium volně visí na peritoneální duplikatuře, zvané *mesovarium* a není zafixováno k žádné pevné struktuře. Ovarium proto přepadává do zadní poloviny dutiny malé pánve. V místě připojení mezovaria je hilus ovaria, tedy do žlázy vstupují nervy a cévy.

Ovarium dospělé ženy má velmi složitou histologickou stavbu a vykazuje cyklické změny. Ovariální povrch, i když je v peritoneální dutině, kryt peritoneem není. Je kryt pouze

jednovrstevným epitelem, jenž je od peritonea mezovaria oddělen makroskopicky patrnou hranicí (tzv. Farreovou-Waldayerovou čarou). V subepitelu je *tunica albuginea*. Jde o vrstvu zhuštěného vaziva. Vlastní ovariální stroma se rozděluje na *kůru (cortex ovarii)* a vazivovou cévnatou *dřeň (medulla)*. Cortex ovarii obsahuje folikulární aparát, který se skládá z mnoha druhů folikulů, které jsou pouze různými stadii vývoje folikulu. *Folikul primordiální* měří 25 μm , tvoří ho oocyt, který je obklopen folikulárními buňkami. Folikulární buňky se dělí, tím vzniká plný (solidní) rostoucí folikul (80 μm) a ten se mění v kavitaci v rostoucí folikul s dutinou (antrum folliculi), která je vyplněna čirou tekutinou (liquor folliculi). Vrcholem vývoje je tzv. Grafův folikul (průměr až 25 mm) a ten se skládá (od periferie do centra) z následujících vrstev:

- theca folliculi externa (vazivo z buněk větvenitých)
- theca folliculi interna (thekální buňky - fibrocyty přeměněné v polyedrické buňky s kapkami lipidů)

- membrana granulosa (ze 4-5 vrstev folikulárních buněk). Membrana granulosa vytváří v jednom místě hrbolek, cumulus oophorus, v jehož vrcholku je *vajíčko – oocyt*, jenž měří až 150 μm .

Graafův folikul při ovulaci praskne a vajíčko společně s folikulární tekutinou vyteče do peritoneální dutiny. Granulózní buňky stěny prasklého folikulu se mění na luteální buňky a vznikne *žluté tělísko – corpus luteum*. Pokud vzniklo těhotenství, přemění se v corpus luteum graviditatis, pokud ne, během 10-12 dnů zanikne involucí a zbude po něm vazivové *corpus albicans*.

U novorozence je primordiálních folikulů 500 000 až 2 miliony, ovšem jejich počet se atrezií redukuje, takže v období puberty je jich pouze asi 500 000. Ve fertilním období ženy dozraje asi 450 folikulů, další atrezií zanikají. Folikulární aparát po menopauze vymizí úplně během pěti let.

Cévní zásobení ovaria: *a. ovarica* je viscerální párovou větví břišní aorty, odkud odstupuje ve výši L2 blízko pod *a. renalis*. Stejnomené žíly ústí do *v. renalis*. K ovariu tyto cévy probíhají skrze *lig. suspensorium ovarii*. *Ramus ovaricus a. uterinae* se stejnomenými žilami vedou v *lig. ovarii proprium*.

Mízní cévy paralelně probíhají s *vasa ovarica* do *lymphonodi lumbales*, které jsou lokalizovány podél velkých cév. Inervace vaječníku je sympatickými vlákny (podél cév), parasympatickými (z n. *vagus*) a senzitivními (z míšních segmentů L1 až L3).

(Citterbart et al., 2001, s. 2 – 3)

1.1.2 Vejcovod (*salpinx, tuba uterina Fallopii*)

Vejcovod má trubicovitý tvar o délce 10 – 12 cm a tloušťce asi 0,5 cm. Děložním rohem prochází mediální konec vejcovodu (*pars interstitialis*), dále následuje úzký *isthmus*, ten se rozšiřuje v *ampulu*, která je zakončena laterálně *infundibulem*. Infundibulum má nálevkovitý tvar s řasnatými fimbriemi, které jsou po obvodu břišního vyústění – *ostium abdominale*, tím se vejcovod volně otevírá do peritoneální dutiny. Během pohlavního dospívání a v období senia se vejcovod téměř nemění.

Stěna vejcovodu je složena ze tří vrstev: sliznice vnitřní (*endosalpinx*), ta je členěná do bohatého systému řas. Povrch sliznice je tvořen jednovrstevným cylindrickým epitelem s řasinkami, které kmitají směrem k děloze. Sekreční i řasinkovité buňky sliznice přeměňují svoji morfologii v průběhu cyklu, mění se též směry kmitání řasinek. Z hladké svaloviny je vrstva střední, vnitřní vrstva je cirkulární a vnější longitudinální. Vejcovod je zevně kryt serózou (viscerálním peritoneem), ta dále přechází v závěs (*mesosalpinx* – horní okraj *plica lata uteri*). V místě *mezosalpingu* se pravidelně nacházejí rudimenty mikroskopické velikosti mezonefrického (Wolfova) vývodu, které se nazývají *epoophoron* a *paroophoron*, z nichž mohou vznikat cysty, zvané parovariální. Cévní, nervové a lymfatické zásobení vejcovodu je stejné jako u vaječníku.

(Citterbart et al., 2001, s. 3)

1.1.3 Děloha (*uterus, metra, hystera*)

Jde o svalový dutý orgán, který je uložen v centru pánve. Děloha u dospělé ženy má tvar předozadně oploštělé hrušky. Na děloze rozeznáváme dvě základní části: *tělo – corpus uteri* a *hrdlo – cervix uteri* (*collum uteri*). Liší se jak svou morfologií a funkcí, odlišnou citlivostí na pohlavní hormony, tak i patologickými procesy, které je mohou postihnout. Mezi hrdlem a tělem je malý spojovací úsek – *isthmus uteri*. Na děloze netěhotné ženy je úzký a bez funkčního významu, naopak v těhotenství je důležitý, neboť se postupně přeměňuje v tzv. dolní děložní segment.

Děložní tělo má dvě stěny - přední a zadní, které v sebe laterálně přecházejí *hranami*, kraniálně dnem (*fundus*) a kaudálně v *hrdlo*. Fundus děložní je mírně konvexní, laterálně vybíhá v rohy děložní, z každého rohu odstupuje jeden vejcovod, ale také *lig. teres uteri* (= *chorda uteroinguinalis*) a *lig. ovarii proprium* (= *chorda uteroovarica*). Dutina děložní kopíruje tvar těla, má plochý trojúhelníkový tvar: v rozích přechází do lumina vejcovodů a navazuje kaudálně na kanál hrdla.

Netěhotná děloha má tvar válce, který je rozdělen úponem pochvy na *portio supravaginalis* a *portio vaginalis*, směřující do pochvy zaobleným koncem. Tato část se medicínským žargonem nazývá čípek děložní. Má dva pysky - přední a zadní, mezi nimiž je *zevní branka*, tou vyúsťuje kanál hrdla, který spojuje děložní dutinu s pochvou. Zevní

branka má tvar příčné štěrbinu u dětí a dospívajících dívek, u dospělých žen - nulipar je důlkovitá a u rodivší ženy opět štěrbinovitá.

Stěna dělohy se skládá ze tří vrstev: vnitřní vrstvu tvoří sliznice – v těle *endometrium*, v hrdle *endocervix*. Střední a nejmasivnější vrstva, která dává děloze tvar, je hladká svalovina – *myometrium*. Největší část dělohy má ještě zevní vrstvu z peritonea – *perimetrium*.

Délka plně vyvinuté dělohy u ženy, která doposud nerodila, je okolo 7 - 9 cm , šířka ve fundu je 4 – 5 cm, průměr předozadní měří 2,5 – 3,5 cm. U ženy, která rodila, jsou popsané rozměry zhruba o 10 mm větší. Ke zmenšení děložního těla dochází po přechodu, v seni, jako důsledek postupného vymizení estrogenů.

Cévní zásobení dělohy je zajištěno: a. uterina, a. vaginalis, konečná větev je r. ovaricus a. uterinae, venae uterinae,.

Děloha je inervována pleteněmi jdoucími podél cév – sympaticky, z oblasti S3 a S4 parasympaticky i senzitivně.

(Citterbart et al., 2001, s. 3 – 5)

1.1.4 Závěsný a podpůrný aparát dělohy

Děloha je držena v centru pánve ve své poloze tzv. podpůrným a závěsným aparátem.

Závěsný aparát se skládá ze 4 útvarů:

- ligg. cardinalia uteri – příčně běží k laterálním stěnám pánve
- ligg. sacrouterina – upínají se na křížovou kost
- ligg. vesicouterina – dopředu běží jejich pokračování lgg. pubovesicalia, kolem močového měchýře, k symfýze (popsané útvary se upínají na děložní hrdlo, jsou tuhé, kolagenní a vytvářejí pružný a pevný závěs dělohy – děložního hrdla)
- lig. teretia uteri (chordae uteroinguinales) jsou pružné silné struny z hladké svaloviny. Lig. teres uteri je pružné a napomáhá udržovat dělohu v AVF.

Podpůrným aparátem dělohy se rozumějí mm. levatores ani (resp. diaphragma pelvis) a nepřímo i svaly hrázové (diaphragma urogenitale).

(Citterbart et al., 2001, s. 5)

1.1.5 Pochva (colpos, vagina)

Pochva (vagina) je orgánem kopulačním, za menstruace odvádí menstruační krev, při porodu tvoří spolu s děložním hrdlem a vulvou měkké porodní cesty. Spojuje tedy dělohu se zevními rodidly. Pochva je trubicovitý orgán, dlouhý asi 8 cm a široký 3,5 cm. Dolní konec pochvy, vchod poševní (*ostium vaginae*), je nejužší částí pochvy a otevírá se do prostoru mezi malými stydkými pysky, tj. do předsíně poševní (*vestibulum vaginae*). Horní konec pochvy obemyká kruhovitě děložní čípek, který kuželovitě ční do pochvy. Kolem čípku tvoří úpon pochvy poševní klenbu (*fornix vaginae*). Zadní poševní klenba (*pars posterior*) je hlubší a prostornější (zadní stěna poševní je delší než stěna přední) a je označována jako *receptaculum seminis*, protože se v ní při souloži po ejakulaci shromažďuje sperma. Přední poševní klenba (*pars anterior*) je mělčí. Pochva je předozadně oploštělá, takže na ní rozlišujeme přední stěnu (*paries posterior*). Obě stěny na sebe naléhají. Pochva má na příčném řezu tvar velkého písmene H. Sliznice na stěnách poševních je zřasena do četných příčných řas (*rugae vaginales*). Slizniční řasy jsou uspořádány na stěnách pochvy do podélných valů (*columnae rugarum anterior et posterior*). Na horním konci *columnae rugarum anterior* se řasy rozestupují a vzniká tak trojúhelníkové pole, ve kterém je sliznice hladká (*area trigonalis vaginae* – tzv. *Pavlíkův trojúhelník*). Proti tomuto políčku leží *trigonum vesicae urinariae*. *Rugae vaginales* se po porodech a s přibývajícím věkem snižují. V dolní části přední stěny probíhá podélný val, který je podmíněn spojením pochvy s močovou trubicí (*crista urethralis vaginae*) – tato část stěny poševní je velmi citlivá.

Stavba poševní stěny

Stěna pochvy je silná 3 až 4 mm a je tvořena **třemi základními vrstvami:**

- 1) **Sliznice** je narůžovělá, během menstruačního krvácení je tmavě růžová až červená, v těhotenství má barvu fialovou. Epitel je mnohvrstevný dlaždicový, kryje také povrch děložního čípku. Ve sliznici pochvy (v její horní třetině) se podobně jako

v endometriu jako v cílovém orgánu při menstruačním cyklu odrážejí cyklické změny související s ovulačním cyklem (chybí deskvamační fáze s krvácením). Změny postihují především buňky epitelu a lze je sledovat při cytologickém vyšetření nátěrů z poševní sliznice (vaginální cytologie). Sliznice poševní nemá žlázy. Při pohlavním vzrušení a dráždění pochvy však sliznice pochvy produkuje sekret – poševní epitel je schopen propouštět tekutinu (transsudát) z krevní plazmy. Slizniční vazivo je řídké, s bohatými venózními pleteněmi (cévy jsou zdrojem transsudátu). Podslizniční vazivo je rovněž podkladem rugae vaginales.

2) **Svalová vrstva** je tvořena hladkou svalovou tkání. Pruhy svaloviny jsou uspořádány cirkulárně (vnitřní vrstva) a podélně (zevní vrstva).

3) **Adventicie**, která tvoří povrchovou vrstvu poševní stěny, je tvořena kolagenním vazivem, které plynule přechází do okolního řídkého vaziva (*parakolpium*). Malá část poševní stěny v rozsahu zadní poševní klenby (*pars posterior fornicis vaginae*) je kryta peritoneem, které na pochvu přechází ze zadní děložní strany. Stěna pochvy je měkká a pružná. To umožňuje značné roztažení pochvy při porodu a involuci v šestinedělí. Pružnost poševní stěny také umožňuje vyhmatání a vyšetření sousedních orgánů při gynekologickém vyšetření per vaginam.

(Čech, Hájek, Maršál, Srp a kol., 2006, s. 31 - 32)

1.1.6 Poloha a vztahy pochvy

U stojící ženy směřuje pochva zepředu a zdola nahoru a dozadu. Na přední stěnu poševní naléhá v dolní části uretra (podmiňuje hranu *crista urethralis vaginae*). Spojení je poměrně pevné, spojovací vrstvu vaziva označujeme jako *septum urethrovaginales*. Horní část přední poševní stěny (v rozsahu *area trigonalis vaginae*) je v kontaktu s močovým měchýřem. Toto spojení je volnější. Zadní stěna pochvy je v kontaktu s konečníkem. V kraniální části se mezi pochvu a konečník (kraniální čtvrtina zadní stěny poševní) vyklenuje *peritoneální excavatio rectouterina*. Zadní poševní klenba je poměrně snadnou chirurgickou přístupovou cestou do peritoneální dutiny. Lze tedy mj. proniknout i k děloze

(vaginální přístupová cesta). Při řezu poševní klenbou je nutno respektovat ureter a a. uterina, které jsou uloženy laterálně od poševní klenby. V kaudální části se mezi pochvu a konečník vsouvá vrstva vaziva (*septum rectovaginale*). Tato vazivová přepážka má na sagitálním řezu trojúhelníkovitý tvar (perineální klín) a kaudálně navazuje na *centrum perineale*. Po stranách pochvy jsou ve vazivu (*parakolpium*) nervové a cévní pleteně. Pochva prostupuje svalovým pánevním dnem (*hiatus urogenitalis*). Okraje m. levator ani tvoří tzv. m. pubovaginalis, který se přikládá k laterální a zadní stěně pochvy. Tahem za stěnu poševní tak vzniká (asi uprostřed délky pochvy) dopředu se vyklenující hrana (*promontorium vaginae*), na kterou naléhá shora děložní čípek.

(Čech, Hájek, Maršál, Srp a kol., 2006, s. 32)

1.1.7 Cévy a nervy pochvy

Tepny pro pochvu přicházejí z několika zdrojů (a. uterina, a. pudendalis interna a a. rectalis media). Z chirurgického hlediska je důležité, že tepny na přední i zadní stěně pochvy mohou vytvořit nepárový, podélně probíhající kmen (*a. azygos vaginae anterior et posterior*).

Žíly tvoří součást *plexus venosus vaginalis*, který je napojen na *plexus venosus uterinus*, *plexus venosus rectalis* a *plexus venosus vesicalis*. Krev z těchto pletení odtéká do *v. pudendalis interna*.

Míza z horní části pochvy odtéká do *nodi lymphatici iliaci interni* a do *nodi lymphatici sacrales*, z dolní části pochvy odtéká míza do *nodi lymphatici inguinales superficiales*.

Nervy k pochvě přicházejí z *plexus uterovaginalis*. Stěna poševní je prakticky necitlivá, výjimku tvoří oblast kolem poševního vchodu a především oblast *crista urethralis vaginae*, které senzitivně inervuje *n. pudendus*. Tuto skutečnost je třeba respektovat při zavádění poševních zrcadel.

(Čech, Hájek, Maršál, Srp a kol., 2006, s. 32)

1.2 Zevní ženské pohlavní orgány – *organa genitalia feminina externa*

1.2.1 Hrma (*mons pubis, mons Veneris*)

Je trojúhelníková vyvýšenina, která leží před a nad stydkou sponou v dolní části podbřišku (*hypogastrium*). Jejím podkladem je tukový polštář, který je prostoupený četnými vazivovými trávci. Na povrchu je tlustá kůže s hojnými potními a mazovými žlázami. Kůže je po pubertě porostlá silnými chlupy (*pubes*), horní hranice ochlupení je u žen zřetelná a probíhá horizontálně (významný sekundární pohlavní znak).

(Čech, Hájek, Maršál, Srp a kol., 2006, s. 32)

1.2.2 Velké stydké pysky (*labia majora pudendi*).

Velké stydké pysky jsou dva podélné, silně vyklenuté kožní valy, které se táhnou od *mons pubis* dozadu, obkružují a ohraničují z laterální strany další části zevních rodidel. Jejich délka je asi 8 cm, šířka 3 cm. Dorzálně od poševní předsíně se oba velké stydké pysky spojují zřetelnou příčnou kožní řasou (*commissura labiorum posterior*). Podkladem *labia majora* je vazivově tuková tkáň. Na povrchu jsou kryty silnou kůží, která je opět kryta silnými chlupy (*pubes*). Na vnitřní straně (ohraničující *vestibulum vaginae*) je kůže velkých stydkých pysků vlhká, bledě růžová a spíše připomíná sliznici. Velké stydké pysky k sobě ve střední rovině přiléhají a ohraničují stydkou rýhu (*rima pudendi*). Laterálně jsou *labia majora* od stehna oddělena pomocí zřetelné rýhy (*sulcus genitofemoralis*). Mediálně od *labia majora pudendi* leží malé stydké pysky. *Labium majus* a *labium minus* od sebe odděluje mělká rýha (*sulcus interlabialis*). Do tukově vazivového tělesa velkých stydkých pysků vyzařuje *lig. teres uteri*, které postupuje přes *canalis inguinalis*. Pod spodinou *labia majora* leží erektilní tkáň (*bulbus vestibuli*) a *glandulae vestibulares majores*.

(Čech, Hájek, Maršál, Srp a kol., 2006, s. 32 - 33)

1.2.3 Malé stydké pysky (*labia minora pudendi*).

Malé stydké pysky jsou sagitálně orientované kožní řasy, které jsou uloženy mediálně od velkých stydkých pysků a jsou jimi za fyziologických podmínek zcela překryty (uzavřená *rima pudendi* je jednou ze známek donošenosti ženského novorozence). Ve vyšším věku a po porodech, kdy klesá tonus tkáně velkých stydkých pysků, mohou okraje *labia minora* z *rima pudendi* vystupovat. Malé stydké pysky jsou asi 3 cm dlouhé a 5 mm široké. Jejich kůže má charakter sliznice a není porostlá chlupy a neobsahuje potní žlázy. Jsou v ní však četné žlázy mazové (jejich sekret spolu s odloupanými epitelii tvoří *smegma*). Podkladem malých stydkých pysků je vazivová tkáň s hojnými elastickými vlákny, která je prostoupena žilními pleteněmi. Malé stydké pysky jsou proto lehce erektilní. Kůže *labia minora pudendi* obsahuje četná senzitivní tělíška a je proto velmi citlivá (jejich dráždění vyvolává pohlavní vzrušení). Přední okraje *labia minora* se rozdělují na dvě řasy, které obkružují poštváček (*clitoris*). Přední řasy se spojují před *clitoris* a střeovitě jej překrývají jako předkožka (*praeputium clitoridis*). Zadní řasy přirůstají ke spodní ploše *clitoris* a tvoří jeho uzdičku (*frenulum clitoridis*). Zadní okraje malých stydkých pysků buď přirůstají k vnitřní ploše *labia majora* a vytrácejí se nebo se navzájem spojují a tvoří příčně orientovanou poloměsíčitou řasu (*frenulum labiorum*) před *commissura labiorum posterior*. *Commissura labiorum posterior* ohraničuje spolu s *frenulum labiorum* (pokud je *frenulum labiorum* vytvořeno) mělkou jamku (*fossa vestibuli vaginae*). *Frenulum labiorum* se při prvním porodu trhá a později spolu s *fossa vestibuli vaginae* zcela zaniká.

(Čech, Hájek, Maršál, Srp a kol., 2006, s. 33)

1.2.4 Poštváček (*clitoris*)

Je homologon penisu muže. Skládá se ze zakrnělého žaludu (*glans clitoridis*) a z těla (*corpus clitoridis*), které je pomocí *lig. suspensorium clitoridis* a *lig. fundiforme clitoridis* (deriváty povrchové fascie břišní stěny) připojeno k dolní části symfýzy. *Corpus clitoridis* se kaudálně dělí na dvě ramena (*crura clitoridis*), která jsou zdola připojena k dolním ramenům kostí stydkých (*raphe phallica*). Ačkoliv je celý poštváček dlouhý asi 8 cm, je z něj zevně patrna pouze malá, asi 1 cm dlouhá část – *glans clitoridis*. *Glans*

clitoridis překrývají řasy malých stydkých pysků (*praeputium et frenulum clitoridis*). Podkladem clitoris jsou párová topořivá tělesa (*corpora cavernosa clitoridis*), která mají obdobnou stavbu jako *corpora cavernosa penisu*. Ve sliznici *glans clitoridis* je nakupeno velké množství senzitivních tělísek. Jejich dráždění je zdrojem podnětů vyvolávajících pohlavní vzrušení. Mechanismus erekce clitoris je stejný jako u penisu, erekce clitoris je však méně výrazná.

(Čech, Hájek, Maršál, Srp a kol., 2006, s. 33)

1.2.5 Panenská blána (hymen)

Je tenká vazivová blána, která je z obou stran kryta sliznicí. U panny překrývá vchod poševní a neúplně jej uzavírá. Zhruba uprostřed panenské blány je otvor různého tvaru a velikosti, který umožňuje odtok menstruační krve. Nejčastěji se vyskytuje hymen poloměsíčitý (*hymen semircularis*) nebo kruhovitý (*hymen anularis*). Méně časté jsou jiné úpravy panenské blány, jako *hymen septus*, *cribriformis* apod. Při první souloži se většinou hymen protrhne (*defloratio*) a rozdělí se na okrajové řasy (*carunculae hymenales*). Deflorace je provázena většinou drobným krvácením. Po porodu pak z hymenu zbudou jen drobné hrbolkovité vyvýšeniny (*carunculae myrtiformes*). Posuzování tvaru hymenu má praktický význam v soudním lékařství.

(Čech, Hájek, Maršál, Srp a kol., 2006, s. 33)

1.2.6 Malé a velké předsíňové žlázy (*glandulae vestibulares minores et majores*)

Glandulae vestibulares minores jsou četné drobné mucinózní žlázy, které leží ve sliznici poševní předsíně. Ve větším množství jsou nakupeny kolem zevního ústí močové trubice. Jejich sekret vzniká nepřetržitě a udržuje sliznici předsíně poševní stále vlhkou. *Glandulae vestibulares majores* (*Bartholiniho žlázy*) jsou v průměru asi 1 cm velké žlázy, které leží v zadní části *labium majus pudendi* při zadním okraji *bulbus vestibuli* na *m. transversus perinei profundus*. Jejich dlouhý tenký vývod (1 – 2 cm) směřuje dopředu a

ústí do poševní předsíně mezi *labium minus* a *hymen*. Jejich sekret je produkován při pohlavním vzrušení a usnadňuje zavedení penisu do pochvy.

(Čech, Hájek, Maršál, Srp a kol., 2006, s. 33 - 34)

1.2.7 Bulbus vestibuli

Je párové erektilní těleso vejčitého tvaru, které leží pod spodinou labia majora pudendi kolem stěny poševní. Bulbus vestibuli je dlouhý asi 3 cm a v zadní největší části je široký asi 1 cm. Přední zúžené části obou bulbu se spojují mezi *glans clitoridis* a vyústěním močové trubice (*pars intermedia s. commissura bulborum*). Podkladem *bulbus vestibuli* jsou žilní pleteně, které zduřují (překrvují se) při pohlavním vzrušení a pomáhají uzavírat *vestibulum vaginae* (poševní manžeta). Bulbus vestibuli je analogon *corpus spongiosum penis*.

(Čech, Hájek, Maršál, Srp a kol., 2006, s. 34)

1.2.8 Hráz (perineum) a svaly hráze (musculi perinei)

Je asi 4 cm přepážkou mezi řitním otvorem a zadní komisurou velkých stydkých pysků. Hráz se skládá z kůže, podkoží a svaloviny. Svaly hráze – tento komplex svalů přiléhá zdola k diaphragma pelvis, mezi oběma strukturami je řídké, obvykle tukové vazivo.

(Citterbart et al., 2001, s. 8, Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s 19).

LIDSKÉ PAPILOMAVIRY – HUMAN PAPILOMAVIRUS (HPV)

Onkogenní lidské papillomaviry (HPV) se považují za přímé příčinné faktory pojící se s karcinomem děložního hrdla, což bylo prokázáno na mnoha epidemiologických, klinických a laboratorních důkazech. Onkogenní HPV DNA byla prokázána v 99,7 procentech preparátů cervikálního karcinomu. Ve skutečnosti je onkogenní lidský papillomavirus „nezbytný faktor“ při rozvoji karcinomu děložního hrdla.

HPV je extrémně nakažlivý virus, což mu dává atribut vysoce rozšířené infekce. HPV je DNA virus s vysokou genetickou stabilitou. Právě jeho genetická stabilita nám umožňuje se účinně a dlouhodobě bránit vakcínami, na rozdíl od RNA virů, jako je například virus chřipky, který se často mění.

(<http://www.cervikalnikarcinom.cz/Studie.aspx>)

2.1 Incidence HPV infekce

Infekce HPV je v současnosti považována za nejčastější pohlavně přenosné onemocnění - STD. Nakazit se může kdokoliv, muž i žena. Celoživotní prevalence infekce dosahuje až 80 %. U většiny infikovaných však dojde k tzv. spontánní clearance infekce vlivem, zejména celulárních, imunitních mechanismů. Doba, za kterou se organismus od HPV „očistí“, tzv. clearance time, je obvykle 8 až 24 měsíců. Infekce je nejběžnější v časné

dospělosti mezi 18. a 25. rokem života s roční prevalencí 14 – 40 %. V pozdějším věku je vzácnější. U žen po 35. roce života je infekce diagnostikována asi ve 3 až 5 %. I po spontánním vymizení infekce se však může muž i žena infikovat opakovaně, často i stejným genotypem. Cílovým místem infekce je u žen především fragilní epitel nezralé metaplázie v transformační zóně děložního hrdla. K fyziologické metaplazii dochází od menarché až do přibližně 2 let po menopauze a po celé období je děložní hrdlo schopno snadno akvírovat HPV infekci.

(<http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=181#>)

2.2 Klasifikace a struktura HPV

V současnosti známe více než 120 genotypů HPV. Všechny jsou označovány čísly (HPV 1, HPV 2, HPV 3 atd.) a mohou způsobovat různá onemocnění v různých částech těla, převážně se jedná o onemocnění nezávažná - nejznámější jsou plantární veruky. Pouze asi 30 genotypů HPV postihuje genitourinární oblast – děložní hrdlo, vagínu, vulvu, perineum, anus a penis. 12 genotypů je označováno jako „málo rizikové“ – LR (low risk, neonkogenní). Hlavní zástupci skupiny LR jsou HPV 6 a HPV 11. Na pohlavních orgánech způsobují především vznik venerických bradavic – akuminátních kondylomat. HPV skupiny LR nemají prokázanou souvislost se vznikem maligního bujení. Zbýlých 18 genotypů HPV (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 a 83) je označováno jako „vysoce rizikové“ – HR (high risk, onkogenní). První dva genotypy (16 a 18) jsou nejčastější a způsobují asi 70 % případů karcinomu děložního hrdla. HPV skupiny HR jsou kauzálně spojeny s rozvojem karcinomů v oblasti dolního genitálního traktu a infekce těmito genotypy je rizikem pro jejich pozdější rozvoj. HPV jsou velmi malé (55 µm) neobalené DNA viry řazené do vlastní čeledi Papilomaviridae. Genom HPV je rozdělen na 3 části - dlouhou kontrolní oblast (long control region - LCR), oblast časných genů (early region - E) a oblast pozdních genů (late region - L). Oblast E sestává z osmi genů (E1 - E8), které kódují nestrukturální časné proteiny zodpovědné za transkripci, replikaci a transformaci. Oblast L je složena z genů L1 a L2 kódujících strukturální pozdní proteiny formující virovou kapsidu. (<http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=182>)

2.3 Přenos HPV

HPV je velmi malý virus, který se přenáší v 99 % při sexuálních aktivitách, nejčastěji pohlavním stykem. Přenos bez sexuální aktivity (například kontaminovaným ručníkem nebo prádlem) je možný, ale velmi vzácný. Během pohlavního dráždění i pouhého „skin to skin“ kontaktu vznikají kožní a slizniční mikrotraumata, která jsou vstupní bránou pro přenos infekce. Virus jimi prostupuje do bazálních vrstev epitelu, kde infikuje „long – living“ bazální buňky a následně v nich replikuje. K přenosu infekce tak může dojít

i u dívek, které sice zatím neměly pohlavní styk, ale jsou již sexuálně aktivní, neboť infekce může být způsobena kontaminovanými prsty partnera. Ke kompletizaci dceřinných virionů HPV dochází až v diferencovaných buňkách superficiální vrstvy epitelu. U benigních a premaligních lézí je virová DNA lokalizována extrachromozomálně - epizomálně, maligní transformace je spojena s inkorporací virového genetického materiálu do genomu. Inkubační doba od přenosu infekce do rozvoje onemocnění u infikované osoby je v rozmezí od 1,5 do 8 měsíců, průměrně 3 měsíce. Nejnáchylnější pro vznik mikrotraumat a vstup HPV je nezralý metaplastický epitel transformační zóny děložního hrdla. Vlastní infekce probíhá v oblasti děložního hrdla poněkud odlišně, nedochází k virémii, chybí klasické projevy zánětu, virové partikule způsobují down regulaci tvorby cytokinů a mají pouze cytopatický a nikoliv cytotoxický efekt na hostitelské buňky.

(<http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=183>)

2.4 Vztah HPV infekce ke karcinomu děložního hrdla

Vývoj invazivního karcinomu děložního hrdla je dlouhodobý proces, který trvá obvykle více než 10 let. Nejkratší popsána doba od infekce HPV do vzniku rakovinového nádoru byla 2 roky. Dlaždicový karcinom děložního hrdla i adenokarcinom děložního hrdla vychází z přímých předstupňů maligního procesu – z prekanceróz (dysplázií). Základním cílem snah sekundární prevence je takové léze při vyšetření rozpoznat a následně je podle jejich závažnosti buď adekvátně dispenzarizovat nebo léčit. Vývoj prekanceróz trvá měsíce až roky. Hlavní příčinou rozvoje závažných (high grade – HG) prekanceróz a jejich progresu je perzistentní (více než 6 - 12 měsíců přetrvávající) infekce HR genotypy HPV při spolupůsobení podpůrných faktorů (kouření tabáku, získané či vrozené imunodeficienci, promiskuitě, dalších STD, nízké úrovni hygienických návyků). U spinocelulárních karcinomů detekujeme DNA HR HPV v 99,7 %, u adenokarcinomů v 94 % a u prekanceróz podle závažnosti mezi 30 až 80 %. Prekancerózy jsou obvykle asymptomatické. Postkoitální spotting, nepravidelnosti cyklu, chronický fluor či bolesti za sponou jsou vzácnější projevy při současné aktivní cervicitis, častěji jsou již známkou invazivního růstu.

(<http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=184>)

2.5 Vztah HPV infekce k dalším onemocněním

HPV infekce je prokázanou příčinou karcinomu děložního hrdla, ale podílí se i na vzniku dalších onemocnění. Je příčinou asi 90% high grade prekanceróz vulvy a asi 30% karcinomů vulvy, především u mladších žen, 90% high grade prekanceróz vaginy a asi 50% případů karcinomů vaginy. S perzistentní infekcí HR HPV souvisí některé případy karcinomu anu, karcinomu laryngu a karcinomu penisu. Je rovněž příčinou vzniku venerických bradavic - kondylomat.

(<http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=187>)

2.6 Kondylomata

Kondylomata jsou jedním z hlavních představitelů sexuálně přenosných onemocnění, které způsobují viry, většinou neoncogenní typy HPV. Jde o bradavičnaté léze vystupující nad niveau s centrální kapilárou, ale někdy se mohou prezentovat i jako ploché (nebo invertované) léze – většinou jsou multifokální, uvnitř transformační zóny i mimo ni. Po octové kyselině zbledají. Řadí se k low grade lézím.

Rizikové faktory pro jejich vznik jsou:

- Promiskuita
- Rizikový partner
- Imunodeficiencie

Maximum výskytu případů spadá do kategorie mladších dospělých žen: 20 – 25 let. Významnou skupinu nemocných žen tvoří i ženy těhotné, u kterých je onemocnění výraznější, s větší progresí růstu a rozsahu lézí. Inkubační doba je okolo 3 měsíců. Kondylomata můžeme nalézt na jakémkoli místě anogenitální oblasti – děložní hrdlo, uretra, pochva apod. Nejčastější výskyt je v oblasti vulvy, perinea, vestibulum vaginae a v oblasti perianální.

(Sláma, 2005, s. 231; Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s. 723)

2.7 Cervikální léze související s HPV infekcí

Kromě přítomnosti HR - HPV se na vzniku cervikálních lézí podílejí:

- Časný věk koitarche
- Počet sexuálních partnerů
- Poruchy buněčné a humorální imunity
- Genitální infekce (chlamydie, HSV, HIV atd.)
- Kouření cigaret
- Nutriční stav
- Počet porodů
- Dlouhodobé užívání hormonální antikoncepce
- Zvýšené riziko vzniku karcinomu děložního hrdla mají také nosičky mutace genu BRCA 1 a BRCA 2.

(Robová aj., 2003, s. 627 – 628. , Siracký, 2004, s. 7 – 9, Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s. 730)

Ženy, které jsou HPV pozitivní ve věku 35 let, mají vysoké riziko vzniku prekanceróz a následně vzniku karcinomu. Přetrvávání positivity HR HPV infekce je i bez cytologických a kolposkopických změn velmi rizikovým faktorem. Pokud nedojde ke spontánní clearance viru, za různě dlouhou dobu dojde k buněčným změnám, které povedou ke vzniku prekancerózy. Progrese prekanceróz z jednoho stupně do vyššího trvá za normálních okolností několik let. Low grade léze diagnostikujeme nejčastěji mezi 23. – 30. rokem. High grade léze okolo 27. – 35. roku. K rapidnímu zvýšení incidence karcinomu děložního hrdla dochází po 40. roku života. Prekancerózy cylindrického epitelu diagnostikujeme vzácně, poměr invazivních spinocelulárních karcinomů k adenokarcinomům je 5:1.

(Robová aj., 2003, s. 627 – 628)

2.8 Vaginální léze související s HPV infekcí

Vaginální intraepiteliální neoplazie (VaIN) jsou detekovány velmi vzácně, obvykle v horní třetině vaginy, často asociované s intraepiteliální a dlaždicovou metaplazií cervixu a vulvy. Progrese VaIN do stádia invazivního karcinomu je poměrně vzácná, incidence se pohybuje okolo 0,0001 %.

(Freitag, 2005, s. 22 – 23)

2.9 Benigní patologie hrdla dělohy

2.9.1 Endocervikální polyp

Jde o častý nález vyskytující se zejména ve věku blízkém menopauze. Obvykle jsou polypy asymptomatické, někdy se však projevují hlenovitým poševním výtokem nebo špiněním (zejména po koitu). Obsahují cylindrický epitel, někdy s metaplastickými změnami. Maligní transformace není obvyklá. Při nálezů polypu je nutné jeho odstranění (ablace, abtorze apod.) a histologické vyšetření (protože asi 15 % děložních tumorů je polyploidních a mnoho z nich protruduje zevní brankou děložního hrdla).

(Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s.725)

2.9.2 Infekce cervixu

2.9.2.1 Akutní cervicitida

- **Etiologie**

Nejčastěji jde o pohlavně přenosná onemocnění – způsobená chlamydiemi, neisseriemi, HSV, HPV, v ČR méně často trichomonádami; dále mohou být příčinou kvasinky nebo bakteriální infekce kmeny přítomnými v pochvě i exogenními patogeny.

- **Klinický obraz**

- hnisavý výtok z hrdla, může být zapáchající – charakter je někdy typický pro svého původce (šedavý u bakteriální vaginózy, zpeněný u trichomoniázy, hustý smetanový při gonokokové infekci, mukopurulentní při chlamydiové infekci)
- zarudnutí a edém hrdla – v důsledku zvýšené perfuze (někdy se může vyskytnout i kontaktní krvácení)
- zvýšená produkce cervikálního hlenu, změna charakteru hlenu – může být méně prostupný pro spermie
- další možné příznaky: pruritus, uretrální příznaky (urgence, časté močení, dysurie), bolesti v malé pánvi (při současném postižení vejcovodů a orgánů malé pánve), dyspareunie (při postižení parametrií).

- **Diagnostika**

- v zrcadlech je hrdlo edematózní, zarudlé, křehké, někdy kontaktně krvácí
- palpační bolestivost při pohybech hrdlem je typická pro šíření do parametrií
- cytologický stěr může identifikovat původce obtíží
- kolposkopicky jsou patrné změny cévní kresby, obvykle množení kapilár připomínajících puntíčkování; ohraničení léze je na rozdíl od neoplastických změn neostré
- histologie prokazuje přítomnost nespecifické zánětlivé celulizace nebo specifických zánětlivých struktur
- v laboratorním obraze může být leukocytóza nebo elevace CRP, ale není to podmínkou stanovení diagnózy

- **Terapie**

Užívají se celkově nebo lokálně podávaná antibiotika, v ideálním případě podle stanovení citlivosti patogena.

(Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s. 725 – 726)

2.9.2.2 Chronická cervicitida

- **Etiologie**

Chronická iritace cervixu může být způsobena četnými faktory, z nichž pouze část představují *infekce* – z dalších jsou to zejména *mechanické vlivy* (vlákna IUD, vaginální pesary, tumory, cizí tělesa atd.), *chemické látky* (hygienické prostředky, lokální kontracepce), nebo i zcela *fyziologické procesy* (ektopie, ektropium – bývají spojeny s vodnatým fluorem).

- **Klinický obraz**

- nadprodukce hlenu žlázovým epitelem se projevívá tvorbou purulentního nebo mukopurulentního exsudátu, který se může při obliteraci vyústění krypt hromadit uvnitř krypt – pak se tvoří mikroabscesy; výtok obvykle není tak intenzivní jako u akutní cervicitidy
- zarudnutí cervixu, kontaktní krvácení, intermenstruační krvácení
- event. i bolest v hypogastriu, dyspareunie, dysmenorea
- při dlouhotrvajícím procesu může docházet také k fibrotizaci, až s možností obliterace děložního hrdla

- **Diagnostika**

- nález je při klinickém vyšetření obdobný jako u akutní infekce, ale nemusí být tak intenzivně vyjádřen
- provádí se kultivace materiálu získaného stěry na speciálních půdách (k vyloučení gonokoků, specifických infekcí), anaerobní kultivace
- nekultivační metody se zaměřují na viry, chlamydie atd.
- kolposkopicky může být patrný obraz tzv. „folikulární cervicitidy“ . vyskytuje se zejména v souvislosti s infekcí chlamydiemi (méně často také s neisseriemi)

- na histologickém preparátu bývá chronický zánětlivý infiltrát (lymfocyty, plazmatické buňky, makrofágy)

- **Terapie**

Terapie musí být individualizovaná podle příčiny onemocnění – je-li to možné, pak kauzální (odstranění vyvolávající příčiny):

- při perzistující infekci se užívají prodloužené antibiotické režimy
- lze-li vyloučit infekční původ výtoku, není nutná jeho terapie; podle některých autorů je účelné potencovat dlaždicovou metaplazii pomocí zvýšení acidity poševního prostředí
- k podpoře reepitelizace a zvýšené odolnosti sliznice může být účelná také lokální aplikace natriumhyaluronátu ve formě vaginálních čípků
- při neúspěchu konzervativních metod připadá v úvahu léčba chirurgická - ablační techniky jsou preferovány před destrukčními.

(Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s. 726 – 727)

2.9.2.3 Virové infekce děložního hrdla

Specifický význam má postižení děložního hrdla lidskými papilomaviry. Klíčovou roli má určení typu HPV způsobujícího lézi (k vyloučení či potvrzení přítomnosti HR – HPV).

- **Ovula Nabothi**

Jde o retenční cysty vzniklé v důsledku procesu metaplazie – nově tvořený dlaždicový epitel může přemostovat krypty původního cylindrického epitelu, který pak zůstává jen uvnitř krypt. Pokud hlen produkovaný cylindrickými buňkami nemůže volně odtékat ústími krypt, tvoří se retenční cysty.

Jde o kompletně benigní formace. Jejich existence není v žádné asociaci se zánětem, a nejsou tedy příznakem cervicitidy.

(Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s. 727)

2.10 Prekancerózy

Rozšiřování našich poznatků o patogenezi a klinickém chování prekanceróz děložního hrdla vedlo v posledních třiceti letech k tomu, že se histopatologická terminologie hrdla několikrát změnila. U nás terminologii z 60. let (abnormální epitel, atypický epitel a preinvasivní karcinom) nahradila v 70. letech terminologie dysplazií a karcinomu in situ, která se dodnes používá paralelně s nejrozšířenější terminologií cervikálních intraepitelových neoplazií (CIN). Nové poznatky o patogenezi, biologickém chování prekanceróz a zavedením Bethesda cytologické terminologie vedly histopatology spolu s kliniky k používání nové terminologie: skvamózní intraepitelové léze (SIL) nízkého stupně – kam se zařazují kondylomatózní léze a CIN 1 (dysplazie 1.st.) a SIL vysokého stupně, kam patří CIN 2, CIN 3 (dysplazie 2.st., dysplazie 3. st. a CIS). Prekancerózy ze žlázového epitelu jsou méně časté, jsou také spojovány s HPV infekcí a tvoří méně než 2 % diagnostikovaných prekanceróz.

(Citterbart et al., 2001, s. 156)

2.11 Karcinom děložního hrdla

Děložní hrdlo je snadno přístupné při gynekologickém vyšetření jak aspekci, tak i prebiotickým metodám (kolposkopii a cytologii). V průběhu života ženy děložní hrdlo a jeho epitelový povrch procházejí řadou změn, na jejichž podkladě mohou vznikat prekancerózy a posléze i zhoubné nádory. Poznatky o patogenezi prekanceróz a invazivních karcinomů z posledních 30 let nám umožňují nový pohled na toto onemocnění. V dnešní době jsme pomocí prebioptických metod schopni včas diagnostikovat počínající prekancerózy a díky moderním způsobům léčby je i efektivně řešit. Prekancerózy a zhoubné nádory děložního hrdla jsou ze všech nádorů pro screening nejvhodnější.

(Citterbart et. al., 2001, s. 155)

Karcinom děložního hrdla je jedna z mála onkologických diagnóz s prokázaným etiologickým agens. Je způsobena perzistentní infekcí high risk (HR) genotypy HPV (Human Papilloma Virus). Dlouhodobě incidence jen mírně kolísá mezi 19 a 20 případy na

100 000 žen. Každý rok je v ČR diagnostikováno více než 1000 nových případů. Téměř polovina případů je zjištěna v inoperabilních stádiích IIB a vyšších, s omezenými vyhlídkami na úplné uzdravení. 85 – 90 % případů jsou spinocelulární karcinomy, 10 – 15 % adenokarcinomy. Vrcholy výskytu jsou 50. a 60. rok života. Ročně zemře na karcinom děložního hrdla v České republice asi 400 žen.

(<http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=185>)

2.12 Epidemiologie, rizikové faktory a patogeneze

Epidemiologické studie identifikovaly řadu rizikových faktorů, které se mohou podílet na vzniku prekanceróz a invazivních karcinomů.

Řada epidemiologických studií vedla k závěru, že prekancerózy děložního hrdla můžeme označit jako sexuálně přenosná onemocnění. To podpořily i studie jeptišek, u kterých nebyly prokázány prekancerózy ani spinocelulární karcinomy. Dnes za nejvýznamnější rizikové faktory považujeme infekci rizikovým typem humánního papilomaviru (HPV infekce souvisí se sexuálním chováním), stav imunitního systému (defekty zejména buněčné imunity jsou významné – infekce HIV je modelem) a kouření. Hormonální antikoncepce zvyšuje riziko nepřímo, neboť skupina žen s hormonální antikoncepcí má vyšší sexuální aktivitu. Prekancerózy děložního hrdla jsou dnes jednoznačně patogeneticky spojovány s infekcí HPV ve více než 98 %. HPV patří do virů DNA, čeledi *Papovaviridae*. V dnešní době je identifikováno již přes 100 typů. Pro anogenitální oblast má význam více než 20 typů. Pokroky molekulární biologie a objasnění genových sekvencí úseků DNA, které jsou odpovědné za onkogenní potenciál jednotlivých typů, pomohly rozdělit HPV viry na dvě základní skupiny:

- Nízké riziko: 6, 11, 42, 43, 44
- Vysoké riziko: 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56

Rizikové typy mají schopnost integrovat se do genomu buněk a za příznivých okolností zahájit maligní transformaci. Skvamózní intraepitelové léze nízkého stupně (low grade, LG – SIL) spontánně regredují ve 40 až 80 % (podle věku, typu léze, imunitního stavu). To vede řadu škol ke konzervativnímu postupu a doporučení pouze bedlivých

kontrol pomocí kolposkopie a cytologie, ale k léčbě až perzistující léze po 2 letech sledování nebo při progresi nálezu. Regrese u HG – SIL je možná, ale vzácná. Tyto léze je nutné histologicky ověřit a adekvátně léčit. Průměrný věk žen s prekancerózami je 34 let, u mikrokarcinomů 44 let. V současné době je možnost téměř 100% záchytu ve stádiu prekancerózy díky prebiotickým metodám (cytologii, kolposkopii a HPV testaci rizikových kmenů).

(Citterbart et al., 2001, s. 156 – 157)

2.13 Klinický obraz

Většina časných stádií cervikálního karcinomu probíhá asymptomaticky. Nádory se však mohou projevit kontaktním krvácením zejména po koitu, vodnatým nebo krvavým výtokem, může být i purulentní páchnoucí výtok. U pokročilejších onemocnění se mohou objevit bolesti v malé pánvi a bederní krajině, otoky dolních končetin, hematurie, střevní obtíže.

(Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s. 734)

3 SCREENING KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA

Prekancerózy a zhoubné nádory děložního hrdla jsou zatím jediným maligním nádorem, kde je organizovaný screening efektivní. Je založen na onkologické cytologii a aby měl význam, je třeba do programu pravidelných kontrol získat co největší procento populace od koitarche do 65 let. Z ekonomických důvodů je řada organizovaných screeningových programů kratší (30 – 55 let, 35 – 50 let).

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

(Citterbart et al., 2001, s. 157 – 158)

3.1 Diagnostika karcinomu děložního hrdla

Karcinom děložního hrdla je většinou diagnostikován při gynekologické prohlídce, kdy jsou časná stádia velmi často asymptomatická. V pokročilejších stádiích se objevují již zmíněné příznaky. V 85 – 90 % případů se histologicky jedná o spinocelulární karcinom.

(Šafář, 2000, s. 641)

3.1.1 Problematika screeningu

Přestože je screening zaveden již v mnoha zemích světa, celosvětově neexistuje úplný konsenzus o jeho nejefektivnějším způsobu.

Důležité otázky screeningu:

- *metoda* – obecně je považována za základ cytologie (v optimálním případě liquid – based cytologie), obligatorně nebo fakultativně doplněná o testování HPV (kolposkopie je považována za metodu *diagnostickou*, nikoli screeningovou)
- *screeningová populace* – vzhledem k věkové distribuci incidence a mortality karcinomu hrdla se jeví nejvhodnější věkovou skupinou pro screening populace ve věku 35 – 55 let (věk screeningové populace se však v existujících programech v zahraničí liší)
- *interval screeningu* – v zemích s běžícím screeningem je obvykle 3 – 5 let
- *nutnost zajištění účasti ve screeningu* > 80 % žen z cílové populace.

(Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s. 734)

3.1.2 Vyšetřovací metody

Do vyšetřovacích metod karcinomu děložního hrdla řadíme: prebioptické metody (cytologie, kolposkopie), popř. HPV testace, anamnéza (rizikové faktory), fyzikální vyšetření celkové, třísel, břicha, gynekologické vyšetření v zrcadlech, bimanuální vyšetření per vaginam a per rektum, event. vyšetření v narkóze, diagnostický popř. diagnostickoterapeutický výkon (kyretáž hrdla, exkochleace, punch biopsie, konizace, cílená

excize), RTG srdce a plic, rektoskopie, cystoskopie, sono jater, vylučovací urografie, nukleární magnetická rezonance, CT pánve a retroperitonea. Laboratorní vyšetření - biochemická, hematologická a markery dle histologického typu nádoru.

(Freitag, 2001, s. 48 – 49)

3.1.3 Prebioptické metody

Onkologická cytologie – s její pomocí je stanovena diagnóza většiny maligních lézí hrdla (zejména v preklinických stádiích, tj. T1a)

CAVE: falešná negativita stěru (v případě přítomné invazivní léze) může být až v 50 % - u symptomatických žen tedy nelze spoléhat na negativitu výsledku cytologie. Kolposkopie pomáhá stanovit rozsah onemocnění.

(Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s. 734)

3.1.4 Kolposkopie

Podobně jako cytologie prošla vývojem i kolposkopická terminologie – v současnosti se užívá doporučení Mezinárodní federace pro cervikální patologii a cytologii (IFCPC) z roku 2002.

„*Základní*“ kolposkopii by měl ovládat každý gynekolog. „*Expertní*“ kolposkopie musí provádět školený specialista v **Centru onkologické prevence**. K expertní kolposkopii by měla být indikována každá žena s pozitivním výsledkem cytologie a/nebo s abnormálním makroskopickým nebo kolposkopickým nálezem na hrdle. Podmínkou adekvátně provedené kolposkopie je vizualizace celé *transformační zóny*.

(Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s. 718 – 719)

3.1.4.1 Technika

- **Nativní kolposkopie**

Obvykle se užívá zrcadel se dvěma čelistmi (např. Cusco), ve kterých je „zastaveno“ děložní hrdlo. Pro zobrazení endocervikálních lézí je možno použít i cervikálních spekul. Hrdlo se na začátku zbaví přebytečného hlenu otřením vlhkou vatovou štetičkou.

- **Rozšířená kolposkopie**

Použití těchto technik umožňuje zvýraznit patologické změny epitelu a definovat povahu i celkový rozsah lézí:

- **3 – 5 % octová kyselina** (nanáší se vatovou štetičkou po dobu alespoň 15 až 30 sekund, poté lze snadno odstranit většinu cervikálního hlenu) – způsobuje změny na úrovni cytokeratinových filament a aglutinaci proteinů v buňkách – tím se mění odrazivost světla a epitel s nahromaděním změněných jader se zdá bělejší než okolí. Intenzita změn závisí na množství nukleoproteinu.
- **Lugolův roztok** (vodný roztok jodu a jodidu draselného) reaguje s glykogenem za vzniku hnědého zbarvení (tzv. Schillerův test)
- **Zelený filtr** kolposkopu blokuje červené spektrum světla a umožňuje lépe odlišit cévní atypie

(Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s. 720)

3.1.4.2 Normální nález

Kolposkopický nález je obrazem změn mikroskopické struktury děložního hrdla.

- **Originální dlaždicový epitel (O)**

Je to původní epitel exocervixu. Jde o vícevrstevný dlaždicový epitel tvořený čtyřmi vrstvami buněk (bazální, parabazální, intermediární, superficiální), jejichž zastoupení se mění v závislosti na hormonálním stavu; čím více se buňky blíží povrchu, tím více obsahují glykogenu. Na rozdíl od metaplastického epitelu neobsahuje žádné zbytky cylindrického epitelu (a tedy ani krypty a ovula Nabothi); jeho neoplastický potenciál je minimální.

Kolposkopicky je růžový, hladký, matný.

Po aplikaci octové kyseliny **nebělá**; po aplikaci Lugolova roztoku se barví **hnědě** (reakce glykogenu s jodem).

- **Originální cylindrický epitel (CE)**

Je to jednořadý cylindrický epitel, produkuje hlen. Jeho neoplastický potenciál je minimální.

Kolposkopicky je tmavě červený, zřasený do klkovitých (papilárních) struktur s hlubokými kryptami.

Po aplikaci octové kyseliny **přechodně zbledá a zvýrazní se papilární struktura**; Lugolovým roztokem se **nebarví**.

- **Transformační zóna (TZ)**

Nezralá metaplazie

Epitel je tenký, transparentní, nejsou přítomny cévy.

Zbledá po aplikaci octové kyseliny, **zbělení rychle mizí**; Lugolovým roztokem se **nebarví**.

Zralá metaplazie

Epitel je hladký, matný, světle růžový.

Rozlišení zralého metaplastického epitelu od původního dlaždicového epitelu umožní pouze přítomnost otevřených ústí žlázek nebo ovula Nabothi.

Některá místa mohou **lehce zbledat** po aplikaci octové kyseliny, **zbělení rychle mizí**; Lugolovým roztokem se barví **dohněda**.

Normálním obrazem cév je jemná síť větvících se kapilár.

(Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s. 720 – 721)

3.1.4.3 Atypie transformační zóny

Normální proces metaplazie je narušen působením HPV (a eventuelně dalšími vlivy) – tím mohou vznikat buněčné atypie. Následující kolposkopické nálezy jsou obrazem

těchto atypií. S výjimkou keratózy (dříve leukoplakie) je *nelze* diferencovat při nativní kolposkopii, je nutno užít pomocných metod rozšířené kolposkopie.

Bílý epitel a keratóza jsou *patologickými nálezy epitelu*; ostatní změny jsou známkami *patologické vaskularizace* – tyto změny se mohou vzájemně kombinovat (patologické cévy na pozadí bílého epitelu apod.).

- **Bílý epitel (BE)**

Bílý epitel znamená **zbělení části hrdla** po aplikaci octové kyseliny – léze je tím závažnější, čím **rychleji zbělení nastane**, čím **déle přetrvává** a čím je **intenzivnější**.

Diferenciálně diagnosticky: mírně zbělá také nezralá metaplazie.

- **Jodonegativita (JNU)**

Úplná jodonegativita v oblastech, které reagovaly **silným zbělením** po octové kyselině svědčí pro HG SIL.

Diferenciálně diagnosticky: slabou jodonegativitu vykazuje také atrofie epitelu a nezralá metaplazie.

- **Tečkování (puntíčkování – P)**

Tečky jsou obrazem jednotlivých kliček cév, které vedou vertikálně. Původně jde o kapiláry jednotlivých klků cylindrického epitelu; při metaplazii jsou cévy utlačovány, snižuje se jejich odtok – cévy zvětšují svůj průměr, některé z nich zanikají, a tím se zvětšuje vzdálenost mezi nimi.

Čím **hrubší** jsou tečky a čím je **větší vzdálenost** mezi nimi, tím pravděpodobněji jde o HG lézi.

Diferenciálně diagnosticky: tečkování lze nalézt také u reparačních změn.

- **Mozaika (M)**

Mozaika je obrazem cév, které vedou horizontálně a obkružují bloky epitelu. Čím **hrubší** jsou cévy, čím **větší je nepravidelnost** políček a plocha léze, tím pravděpodobněji jde o HG lézi.

- **Keratóza** (dříve byla označována jako leukoplakie) (**L**)

Jde o vyvýšený plát, který má **bílou barvu** již *před* aplikací octové kyseliny. Je obrazem vystupňované keratinizace jakékoli etiologie, většinou je **benigní**; histologicky odpovídá hyperkeratóze nebo parakeratóze. Může však *maskovat* pod ní ležící atypie transformační zóny – proto je vhodné pokusit se ji při vyšetření odstranit.

- **Atypické cévy** (**V**)

Za atypické se označují **nepravidelné cévy** běžící **mélce pod povrchem**, s náhlými **změnami směru, kalibru** nebo **větvení** (vývrtky, vlásenky atd.). Jsou znakem závažných lézí. Větví se *méně* než normální cévy (horizontální větvení je již známkou invazivního růstu).

(Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s. 721 – 722)

3.1.4.4 Ostatní atypické kolposkopické nálezy

- **Eroze, ulcerace**

Jde o oblasti **zbavené epitelu** – příčinou mohou být zánětlivé změny, trauma, nekróza (i v důsledku neoplazie).

U benigních lézí **nejsou přítomny atypické cévy**. Naopak přítomnost atypických cév je často spojena s neoplazií.

- **Kondylomata**

Jsou způsobena většinou neonkogenními typy HPV. Jde o **bradavičnaté léze** vystupující nad niveau s centrální kapilárou, ale někdy se mohou prezentovat i jako ploché (nebo invertované) léze – většinou jsou multifokální, uvnitř transformační zóny i mimo ni. Po octové kyselině zbledají. Řadí se k **low – grade lézím**.

(Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s. 722 - 723)

3.1.4.5 Hodnocení kolposkopického nálezu

Je třeba snažit se *korelovat* nález kolposkopie s výsledkem cytologie a finálně i s histologickým vyšetřením.

Tomu by mělo odpovídat i hodnocení kolposkopického vyšetření doporučené **IFCPC 2002**:

- obraz svědčící pro **metaplazii** – hladký povrch, jemné pravidelné cévy, **mírné zbledání** po octové kyselině, **jodonegativita** nebo částečná **jodopozitivita** po Lugolově roztoku
- obraz svědčící pro **low – grade (LG) lézi** – hladký povrch, nepravidelné vnější ohraničení léze, **mírné zbledání po octové kyselině rychle odeznívá**, mírná (obvykle kroupnatá) **jodopozitivita**, **jemné P a/nebo M**
- obraz svědčící pro **high – grade (HG) lézi** – hladký povrch, ostré vnější ohraničení léze, **výrazné denzní zbledání po octové kyselině pomalu odeznívá**, **jodonegativita**, **hrubé P a/nebo M**
- obraz svědčící pro **invazivní karcinom** – nepravidelný povrch, eroze nebo ulcerace, **výrazné denzní zbledání po octové kyselině, velmi nepravidelné P a/nebo M**, atypické cévy.

(Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s. 723)

3.1.5 Cervikografie

Cervikografie je metoda, kterou zavedl prof. Štafl v USA. Pomocí speciálního fotografického přístroje je zhotoven snímek děložního hrdla a nález vyhodnocuje vyškolený odborník s licenci. Výhodou je možnost kontrolovat kvalitu nálezů a expertní charakter vyšetření. V současnosti se hodnotí její význam pro screening.

(Citterbart et al., 2001, s. 160)

3.1.6 Onkologická cytologie

3.1.6.1 Technika stěru

Stěr z exocervixu se doporučuje provádět dřevěnou špachtlí nebo tvarově uzpůsobeným kartáčkem, z kanálu děložního hrdla (endocervixu) pak cervikálním kartáčkem („brushem“). Následně se buňky nanášejí na sklíčko a fixují – snahou je přenést co nejvíce buněk a vytvořit tenkou vrstvu, která umožňuje nejlepší mikroskopické hodnocení.

Lepší výsledky poskytuje tzv. *liquid based cytologie* – kartáček se v tomto případě vkládá do tekutého média – tím jsou redukovány buněčné ztráty způsobené nekompletním přenosem. V laboratoři je vzorek zbaven krve, hlenu a ostatních příměsí, teprve pak je přenášen na sklíčko. Tato metoda umožňuje lepší hodnocení morfologických detailů, ze stejného vzorku lze provést také testování HPV. V naší zemi je zatím tato metoda pro rutinní použití finančně nedostupná.

(Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s. 718)

3.1.6.2 Hodnocení cytologie

Snaha o systematizaci cervikálních buněčných změn má kořeny již v polovině 20. století. (Papanicolaou) – vzniklo několik systémů, které se snažily různým způsobem odlišit normální buňky od dysplastických.

Již v roce 1988 vznikl systém *Bethesda*. Jeho poslední revize proběhla v roce 2001. Hodnocení se musí vyjadřovat především ke *kvalitě stěru* – pro jeho adekvátnost je zapotřebí přítomnosti komponent endocervixu a transformační zóny. Hodnocení musí také uvádět důvody nezpracování vzorku (nevhodná fixace atd.) nebo nehodnotitelnost (přítomnost těžkého zánětu, nekrózy atd.).

(Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s. 718)

3.1.7 Chirurgická diagnóza

Histologická diagnóza může být provedena zhodnocením vzorku získaného pomocí některé z následujících uvedených metod. Zhodnocení *rozsahu* onemocnění je však možné výlučně pomocí extenzivního histologického vyšetření operačního resektátu (po konizaci nebo amputaci čípku, trachelektomii, hysterektomii).

(Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s. 735)

3.1.7.1 Techniky odběru tkáně

- *minibiopsie (punch biopsie)* - provádíme speciálními kleštěmi pod kolposkopickou kontrolou z exocervixu, rozsah tkáně získané odběrem je dán velikostí bioptických kleští;
- *cílená excize - skalpelem* je vytětí suspektní tkáně pod kolposkopickou kontrolou, velikost excize určuje operátor podle rozsahu nejzávažnější léze;
- *kyretáž (abraze) hrdla dělohy* - provádíme ostrou kyretou z endocervikálního kanálu; dává při správné technice stejné výsledky jako odběr brushem; užívá se buď samostatně nebo jako doplněk biopsie nebo konizace při podezření na karcinom lokalizovaný v hrdle;
- *exkochleace* – je možná u klinicky evidentních karcinomů
- *konizace/rekonizace* (cold knife, laser, LEEP) – je indikována v případě, že na základě prebiptických metod vznikne suspekce na mikroinvazivní karcinom

(stadium T1a); naopak provádění konizace při klinicky zjevném karcinomu není považováno za postup *lege artis* (provádí se pouze tehdy, nedostačuje-li histopatologický nález z minibiopsie k terapeutické rozvaze).

(Citterbart et al., 2001, s. 160; Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s. 735 – 736)

3.1.8 Typizace HPV

Typizaci rizikových skupin virů (HR – HPV testace) je dnes možné provést rutinně, význam pro klinickou praxi je v současné době široce diskutován. Využití typizace rizikových HPV pro screening je perspektivní. Typizace nemohou nahradit v diagnostice standardní prebioptické metody (cytologii a kolposkopii), mohou však být ve vhodných indikacích jejich doplňkem.

(Citterbart et al., 2001, s. 161)

Prevalence vysoce rizikových HPV (HR – HPV) u žen kolem 25 let věku je až 40%.

U většiny z nich dojde k eradikaci viru z organismu, obvykle do 2 let od nákazy. Schopnost organismu eradikovat infekci je však pravděpodobně časově (věkově) omezená. Incidence HR – HPV u žen nad 35 let věku je značně nižší – kolem 3 – 5 %. Pravděpodobnost clearance viru v tomto věku je však již výrazně menší. Neschopnost vyloučit infekci HPV souvisí nejvíce s poruchami imunity – hlavní roli zde mají Tc lymfocyty. Každá perzistence viru v organismu znamená pro ženu riziko vzniku cervikálního karcinomu, a to i při negativním cytologickém a kolposkopickém nálezem.

(Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s. 724)

3.1.8.1 Metody detekce HR – HPV

V latentním stavu nelze přítomnost viru v organismu stanovit jinou metodou nežli detekcí jeho DNA.

- **Metody detekce virové DNA**

Tyto metody se v praxi nejčastěji užívají ke stanovení přítomnosti HPV:

- *hybridizační metody* (nejčastěji *in situ* hybridizace) – užívají se sondy (próby), které jsou specifické pro konkrétní genotyp HPV
- *amplifikační metody* – nejvíce se využívá PCR

- **Ostatní metody detekce HPV**

- *morfologické metody* – cytologie, histologie
- *elektronová mikroskopie* – detekuje přímo virové partikule, je velmi náročná pro rutinní provoz
- *sérologie* – stanovuje přítomnost protilátek proti virům – určuje, zda se již v minulosti žena s viry setkala
- *imunohistochemie* – znamená detekci viru pomocí specifických protilátek – tyto metody jsou málo senzitivní i specifické.

(Kolařík,Halaška, Feyereisl, 2008, s. 724)

3.1.9 Doporučení pro screening

Testování HPV je zaměřeno zejména na věkovou skupinu nad 35 let (u mladších žen je incidence HPV vysoká a existuje předpoklad spontánní clearance virů u převážné většiny infikovaných žen – proto je testování neefektivní).

Pro screening bývá navrhovaná doba intervalu mezi vyšetřeními dva roky. Při negativitě testu a normální cytologii je možno vyšetření opakovat po 3 – 7 letech, při pozitivitě za 6 – 12 měsíců (podle korelace s kolposkopií a cytologií). U nálezů ASC-H se typizace HPV doporučuje pouze jako rozlišovací test při nesuspektní nebo nedostatečné kolposkopii (protože v této skupině je pozitivita HR – HPV velmi vysoká – až 86 %).

(Kolařík,Halaška, Feyereisl, 2008, s. 724)

3.1.10 Možnosti do budoucna

Vzhledem k patogenezi karcinomu děložního hrdla (je považováno za pohlavně přenosné onemocnění) existuje snaha o eradikaci virů z organismu pomocí vakcín.

- **Profylaktické vakcíny**

Pro dosažení účinné ochrany před kolonizací HPV musí být aplikovány před zahájením sexuálního života.

Nyní jsou na českém trhu k dispozici dva typy profylaktických vakcín:

- **kvadrivalentní vakcína** proti čtyřem nejčastěji se vyskytujícím typům HPV (6, 11, 16, 18) – **Silgard** (v zahraničí **Gardasil**) – chrání zároveň proti výskytu genitálních kondylomat
- **bivalentní vakcína** proti dvěma nejvíce onkogenním typům HPV (16, 18) – **Cervarix**.

- **Terapeutické vakcíny**

Měly by stimulovat aktivaci cytotoxických T lymfocytů, které by cíleně ničily nádorové buňky exprimující virově specifické antigeny.

(Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s. 724 - 725)

3.2 Terapie

Zásadou je odstranit celou lézi, adekvátně hluboko a nemutilujícím způsobem, a to zejména u mladších žen plánujících těhotenství. Metody léčby lze rozdělit na **destrukční** a **ablační (excizní)**.

(Citterbart et al., 2001, s. 161)

3.2.1 Destrukční metody

Po cílené biopsii (bioptické kleště, skalpel) se provede destrukce postižené tkáně.

- **Kryoterapie** využívá chladu (tekutý dusík). Po přiložení sondy dochází k nekróze zmrazené tkáně s následným hojením. Výhodou je možnost ambulantního ošetření a nízká pořizovací cena. Hlavní nevýhodou je, že není možné stanovit hloubku destrukce tkáně hrdla. Hojení provází nepříjemný výtok a je poměrně zdlouhavé.
- **Laserová vaporizace** – pomocí CO₂ laserového paprsku je odpařena tkáň do potřebné hloubky (8 až 10 mm). Hojení je rychlejší než u kryodestrukce, výkon se provádí pod kolposkopickou kontrolou. Hlavní nevýhoda je v pořizovací ceně laseru a tím i vyšší ceně výkonu.
- **Elektrodiatermokoagulace** – destrukce teplem.

Hlavní nevýhodou všech destrukčních metod je, že není histopatologicky vyšetřena všechna tkáň. Destrukční metody jsou dnes nahrazovány metodami ablačními.

(Citterbart et al., 2001, s. 161)

3.2.2 Ablací (excizní) metody

- **Klasická „studená“ konizace** (skalpelem, nůžkami).
- **Excize vysokofrekvenční kličkou** (LEETZ – large electro excision of transformation zone, LEEP – loop electrical excision procedure).
- **Laserová konizace**

Uvedené metody mají své výhody i nevýhody, záleží na technických možnostech a zkušenostech pracoviště, kterou z nich preferuje.

Hysterektomie se provádí jako metoda léčby u prekanceróz pouze u sdružených indikací (např. myomatózní děloha).

(Citterbart et al., 2001, s.161 – 162)

3.3 Zhoubné nádory

V České republice ročně diagnostikujeme 1100 až 1200 nových onemocnění a umírá v souvislosti s tímto onemocněním 450 – 480 žen! Průměrný věk prvního stanovení diagnózy invazivních nádorů je 52 let. Ve vyspělých zemích, kde je screening a diagnostika dobře organizována, je incidence pod 10/100 000. Finsko po 25 letech celoplošného cytologického screeningového programu snížilo incidenci pod 5/100 000. v roce 1995 byla průměrná incidence zemí EU 10,2. V současné době patříme mezi „rozvojové země“ bez organizovaného screeningu. Na preventivní prohlídky by žena měla chodit od zahájení pohlavního života v intervalech podle rizika. Pro celoplošný screening se doporučuje standardně interval jeden až pět let. Za hlavní screeningovou metodu je považována cytologie, nyní se vyhodnocuje význam HR – HPV testací rizikových typů. Patogeneze a rizikové faktory pro vznik jsou stejné jako u prekanceróz.

(Citterbart et al., 2001, s. 162)

3.4 Histopatologická klasifikace zhoubných nádorů děložního hrdla

Spinocelulární karcinomy 90 %

Adenokarcinom 10%

- mucinózní adenokarcinom
- endometrioidní adenokarcinom
- clear cell adenokarcinom (z jasných buněk)
- seriózní adenokarcinom

Ostatní epitelové nádory

- adenoskvamózní karcinomraritní
- mukoepidermoidní karcinom

Mezenchymové a smíšené

- leiomyosarkomraritní
- embryonální rhabdomyosarkom

(Citterbart et al., 2001, s. 162)

3.5 TNM a FIGO klasifikace karcinomů děložního hrdla

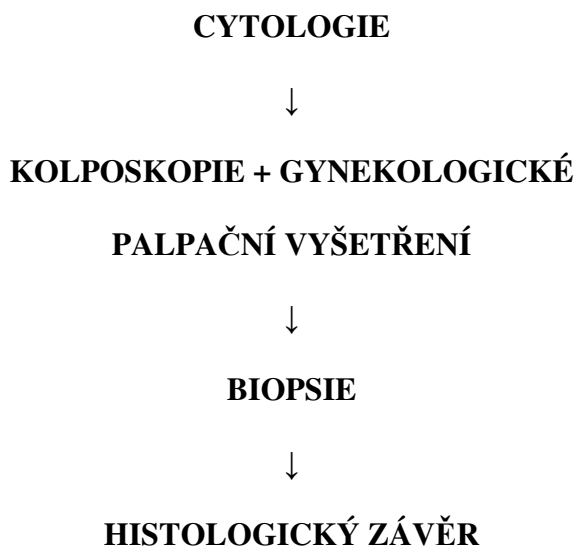
| | | |
|------|---|-------------|
| T1 | nádor ohraničený na dělohu | I |
| T1a | preklinický invazivní nádor diagnostikovaný mikroskopicky | IA |
| T1a1 | stromální invaze < či = 3 mm vertikálně a < či = 7 mm horizontálně | IA1 |
| T1a2 | stromální invaze > 3 mm a < či = 5 mm vertikálně a < či = 7 mm horiz. | IA2 |
| T1b | klinicky viditelná léze ohraničená na dělohu | IB |
| T1b1 | < či = 4 cm | IB1 |
| T1b2 | > 4 cm – „bulky“ | IB2 |
| T2 | šíření mimo dělohu, ne na dolní 1/3 pochvy a ne k pánevní stěně | II |
| T2a | šíření do horních 2/3 pochvy | IIA |
| T2a1 | < či = 4 cm | IIA1 |
| T2a2 | > 4 cm – „bulky“ | IIA2 |
| T2b | šíření do parametrií | IIB |
| T3 | šíření mimo dělohu, rozvoj hydronefrózy, afunkce ledviny | III |
| T3a | šíření na dolní 1/3 pochvy, ne k pánevní stěně | IIIA |
| T3b | šíření k pánevní stěně a/nebo hydronefróza a/nebo afunkce ledviny | IIIB |
| T4 | šíření na sliznici močového měchýře/ sliznici rekta/ mimo malou pánev | |
| IVA | | |
| N1 | postižení spádových pánevních uzlin | IIIB a výše |
| M1 | vzdálené metastázy | IVB |

(Čepický, 2009, s. 5)

3.6 Diagnostika

Diagnostika se opírá o prebioptické metody (kolposkopii, cytologii). Závažnost těchto nálezů definitivně potvrdí bioptické vyšetření s histopatologickým závěrem.

Diagnostický postup:



Při potvrzení zhoubného nádoru doplňujeme **standardně:**

- Gynekologické komplexní vyšetření včetně vyšetření per rektum
- Cystoskopie
- Předozadní snímek plic

Podle předchozích nálezů **výběrově:**

- Rektoskopie (k vyloučení progresu do rekta)
- Intravenózní vylučovací urografie
- Počítačovou tomografií retroperitonea nebo lymfografie (detekce lymfatických uzlin)
- Magnetická rezonance (určení rozsahu lokálního nádoru a jeho vztahu k okolním tkáním)

(Citterbart et al., 2001, s. 163)

3.6.1 Stagingová vyšetření

- **Obligatorní vyšetření**
 - *ultrazvuk malé pánve* – umožňuje měření objemu tumoru a také odhad jeho progresu do parametří; podle novějších prací je také možné poměrně přesné hodnocení stavu regionálních místních uzlin
 - *cystoskopie* (podle FIGO je cystoskopie obligatorně indikována pouze u pokročilých stádií onemocnění)
 - *USG břicha* včetně jater a ledvin
 - *předozaďní RTG* snímek hrudníku

- **Fakultativní vyšetření**
 - MRI – má význam pouze tehdy, ovlivní-li provedená volumetrie terapeutický postup
 - *CT břicha, malé pánve a retroperitonea* – je poměrně spolehlivou metodou pro detekci patologicky zvětšených lymfatických uzlin
 - *rektoskopie* (výjimečně kolonoskopie, irigografie)
 - *intravenózní vylučovací urografie*
 - event. i *lymfografie*

(Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s. 735)

3.6.2 Laboratorní vyšetření prováděná u karcinomu děložního hrdla

- *biochemické vyšetření krve* s vyšetřením funkce jater a ledvin (včetně clearance kreatininu)
- *základní hematologie a krevní skupina; HIV, HBsAg*

- **tumorové markery – SCC** u spinocelulárních lézí (jeho normální hodnota nemá žádný prognostický význam, vysoká hodnota však predikuje postižení lymfatických uzlin; event. *CA 125 a CA 15 – 3* u adenokarcinomu).

(Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s. 735)

3.7 Šíření nádorů

- **Per continuitatem**

Nejčastěji se nádory šíří do stromatu hrdla, děložního těla, pochvy a parametrií. Dále je možné šíření do okolních orgánů (močový měchýř, rektum).

- **Lymfatickými cévami**

Za regionální lymfatické uzliny jsou považovány všechny pánevní uzliny, tj. uzliny podél ilických cév od bifurkace aorty po foramen obturatum – tedy hypogastrické (tj. obturatorní a vnitřní ilické) a společné a zevní ilické, dále parametriální a presakrální; nejčastěji jsou však postiženy uzliny obturatorní a ilické (pozitivita těchto uzlin je u stadia IB asi v 17 %).

Postižení paraaortálních uzlin se vždy považuje za sekundární – při současném postižení pánevních uzlin (přímé šíření z hrdla do paraaortálních uzlin je výjimečné – na rozdíl od primárního karcinomu endometria). Pozitivita paraaortálních uzlin je u stadia II asi v 16 %, u stadia III asi ve 28 %.

- **Hematogenní šíření**

Nejčastěji se nádory šíří do plic, jater a kostí.

(Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s. 732)

3.8 Terapie

Pacientky lze rozdělit podle předpokládaného terapeutického záměru do dvou skupin:

- **s předpokladem možnosti radikální operace** – ta je možná u časných stádií (do IIA)

- **pokročilejší stádia** – dříve byla považována za nejvhodnější metodu radioterapie, v současnosti se prakticky výlučně užívá konkomitantní chemoradioterapie.

Léčebný postup je **individuální** – modifikuje se podle věku pacientky, jejího fertilitního stavu, osobních přání, interkurentních onemocnění apod.

(Kolařík, Halaška, Feyereisl, 2008, s. 738)

3.9 Prevence karcinomu děložního hrdla

Hlavním preventivním opatřením určeným pro každou ženu je aktivní vyhledávání prekanceróz během gynekologických preventivních prohlídek tak, aby k ošetření došlo ještě před rozvojem invazivního nádoru. Druhou možností je zabránit samotnému přenosu HPV infekce. Nejběžnější metodou vhodnou pro ženy jakéhokoliv věku je používání kondomu, který je vhodný zejména pro ženy bez stálého sexuálního partnera. Je však vhodný i pro ženy, u kterých jsou již sledovány lehké prekancerózní změny na děložním hrdle, neboť tak dochází k omezení „přísunu“ další virové nálože a snáze dojde ke spontánní regresi. Ještě donedávna se uvažovalo, že bariérová antikoncepce – kondom – není vzhledem k malé velikosti viru zcela spolehlivou ochranou. Dnes převládá názor, že k přenosu infekce docházelo ještě před použitím kondomu při sexuální předešle drážděním prsty a vzájemným dotykem pohlavních orgánů. Kondom je tak nadále považován za prostředek, který omezuje riziko přenosu infekce (ať již z partnera na partnerku nebo naopak), ale vyžaduje nutnost zamezit přenosu HPV ještě před jeho použitím. Nejnovější a nejspolehlivější metodou primární prevence je očkování. (<http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=188>)

4 OČKOVÁNÍ PROTI HPV

Nejnovější a nejspolehlivější metodou ochrany proti HPV infekci je očkování. Po očkování dojde k rozvoji typově specifické humorální imunity zaměřené proti genotypům viru obsaženým ve vakcíně. Aktuálně používané vakcíny jsou určeny k profylaxi a nevykazují terapeutický efekt. Obsahují viru podobné částice (VLP) - prázdné obaly virů, tvořené hlavním kapsidovým proteinem L1, který je nositel všech důležitých imunitních

epitopů. Vakcíny neobsahují virovou DNA, která je nutná pro rozvoj infekce, jsou neinfekční a nemohou způsobit onemocnění. Vakcíny působí na hlavní onkogenní genotypy HPV – HPV 16 a HPV 18, které jsou příčinou asi 70% případů karcinomu děložního hrdla. Po intramuskulárním podání vakcín dojde po dokončení očkovacího schématu ve 100% k sérokonverzi. Protekce u plně očkované pacientky je tedy proti obsaženým genotypům HPV absolutní. Ve studiích byla navíc zjištěna i tzv. cross protekce - zkřížená ochrana proti dalším fylogeneticky příbuzným high risk genotypům HPV. Statisticky a klinicky významná je u bivalentní vakcíny (Cervarix) proti HPV 31 a HPV 45. Cross protekce sice není absolutní, v 6,4 letém follow-up dosahuje asi 80% pro HPV 45 a asi 52% pro HPV 31, zvyšuje však protektivní účinek vakcíny až o 10 – 13%. V souhrnu tedy může být vakcinace prevencí asi 80 – 83% případů karcinomů děložního hrdla. Zásadního významu nabývá cross protekce v prevenci obtížně diagnostikovatelných adenokarcinomů děložního hrdla, jejichž rozvoj je asi v 92% spojen s infekcí genotypy HPV 16, HPV 18 a HPV 45. Očkování snižuje i riziko dalších onemocnění vyvolaných HR HPV infekcí – některých případů karcinomu vagíny, vulvy, anu, faryngu a penisu a riziko rozvoje všech stupňů dysplastických změn dolního genitálního traktu. Vakcíny jsou velmi bezpečné

a rizika jejich podání jsou minimální. Očkování všech 3 dávek intramuskulárních injekcí provádějí praktičtí lékaři pro děti a dorost a gynekologové. 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. Přirozená infekce vede díky odlišnému mechanismu rozvoje i omezenému kontaktu s imunitním systémem v relativně nízkém procentu k sérokonverzi, navíc hladiny takto indukovaných protilátek jsou oproti hladinám u očkovaných minimálně o jeden řád nižší. Ve vyšším věku (u žen nad 30 let) lze přirozenou infekcí indukované protilátky diagnostikovat u méně než 10% žen. Oproti tomu ke 100% sérokonverzi i tvorbě vysokých hladin protilátek dochází po vakcinaci bez ohledu na věk. Hladina protilátek po očkování zůstává u většiny vakcinovaných dostatečně vysoká zatím po celou dobu sledování očkovaného souboru a není jasné kdy, případně zda-li vůbec, bude nutná revakcinace. Aktuální práce německých autorů poukazují na význam stabilně vysoké hladiny protilátek v séru a cervikovaginálním sekretu nutné k zábraně infekce. Vycházejí z poznatků o rychlosti průniku HPV viru mikrotraumatem k bazálním buňkám epitelu,

kteřá je asi 15 – 20 min. K vytvoření dostatečné hladiny protilátek z paměťových B buněk tak není dostatek času.

(<http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=189>)

4.1 Dostupné očkovací látky

| Přípravek | Silgard | Cervarix |
|-----------------------|---|--|
| Výrobce | MSD/Merck | GSK |
| Cílové onemocnění | Prekancerózy děložního hrdla, vaginy a zevního genitálu Karcinom děložního hrdla Kondylomata accuminata | Prekancerózy děložního hrdla Karcinom děložního hrdla |
| Intervaly očkování | 0 – 2 – 6 měsíců | 0 – 1 – 6 měsíců |
| Cílové HPV typy | 6 / 11 / 16 / 18 | 16 / 18 |
| Tvorba protilátek | 100 % | 100 % |
| Cílová věková skupina | 9 – 26 let | 10-25 let |
| Adjuvans | Al(OH) ₃ | AS04 |

(<http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=190>)

4.2 Rozdíly mezi očkovacími látkami

CERVARIX

Obsahuje VLP dvou hlavních onkogenních HPV genotypů - HPV 16 a HPV 18, zodpovědných asi za 70 % případů invazivních karcinomů děložního hrdla. K dispozici jsou data o očkování žen starších 25 let – i u vyšších věkových skupin je dosažena dostatečná indukce protilátek, ve 100% dochází k sérokonverzi. Dle SPC je přípravek určen pro ženy od 10 do 25 let. V evropských doporučeních překvapivě chybí očekávaná věková skupina žen starších 25 let (např. v Austrálii je Cervarix registrován pro ženy od 10 do 45 let). Evropská léková agentura přesunula dostupné údaje o imunogenicitě žen

nad 25 let pouze do sekce Farmakodynamické vlastnosti. Pravděpodobně se bude vyčkávat na definitivní data účinnosti ve starší věkové kategorii, která budou známá po ukončení studie. Vakcína však v žádném případě není u žen starších 25 let kontraindikována (viz doporučení ČGPS) a záleží na rozhodnutí ženy. Lékař by ji měl o možnosti vakcinace poučít. Vakcína obsahuje jako adjuvans unikátní, nově patentovanou lipopolysacharidovou látku – AS04, která indukuje tvorbu velmi vysokých hladin protilátek. Toto adjuvans svoji účinnost prokázalo ve vakcíně proti virové hepatitidě B (FENDRIX), která je indikovaná pro imunizaci dialyzovaných pacientů, kde klasická vakcína ENGERIX B nemusí vždy indukovat buď dostatečné nebo dostatečně trvalé hladiny protilátek.

Vakcína Cervarix má ve studiích prokázánu cross protekci - zkříženou imunitu proti dalším velmi častým high risk genotypům - HPV 45, HPV 31 a HPV 52. Ačkoliv není cross protekce absolutní, vede ke zvýšení celkové ochrany proti vzniku karcinomu děložního hrdla asi o 10 – 13 %. Vakcína nevykazuje terapeutický efekt na klinické projevy HPV infekce.

SILGARD

Obsahuje VLP čtyř HPV genotypů – HPV 6, HPV 11, HPV 16 a HPV 18. Kromě hlavních genotypů high risk HPV chrání i proti nejčastějším původcům vzniku genitálních bradavic (kondylomat). Přípravek obsahuje jako adjuvans hydroxid hlinitý. Indukce tvorby protilátek je sice oproti přirozené infekci vysoká, ale standardní adjuvans vede k tvorbě nižších hladin. Ve studiích je navíc až u 30 % vakcinovaných patrný pokles hladin protilátek proti HPV 18 pod hranici titrů získaných přirozenou infekcí. Silgard nevykazuje terapeutický efekt na klinické projevy HPV infekce. Užití je zatím také věkově omezené – je určen pro ženy od 9 do 26 let.

(<http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=191>)

4.3 Mechanismus účinku HPV vakcinace

HPV vakcíny jsou rekombinantní vakcíny, kde hlavní složka vakcíny, vakcinální antigen, je vyráběna genetickou manipulací v produkčním systému. V případě vakcíny **Silgard** se jedná o buněčné kultury kvasinek (*Sacharomyces cerevisce*), vakcína **Cervarix**

používá pro produkci antigenu BEVS (*bakulovirus*) expresní vektorový systém. Do těchto 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 samovolně shlukují do pentamerů, 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 žádnou DNA, jsou to prakticky jen prázdné kapsidy HPV, a nemohou vyvolat onemocnění. Po intramuskulární aplikaci vakcíny s VLPs dochází k indukci imunitní odpovědi a následné produkci vysokých hladin specifických neutralizačních protilátek.

Studie na zvířatech ukázaly, že vysoké hladiny sérových anti – L1 IgG protilátek a vysoké hodnoty sérokonverze u očkovaných jsou tím hlavním, co působí protektivně v případě možné HPV infekce. V pokusech na králíciích bylo prokázáno, že aplikace séra nebo specifických protilátek získaných od imunizovaných zvířat ochránila vnímavá zvířata před infekční dávkou 10^{10} virových partikulí králíčího papilomaviru. Podobných výsledků protekce před vysokými dávkami psích papilomavirů bylo dosaženo po aplikaci specifického hyperimunitního séra psům. Pokusy na těchto zvířecích modelech prokázaly, že L1 VLPs antigen vyvolává vysoké hladiny sérových virus neutralizačních IgG protilátek, jejichž přítomnost je klíčová pro protekci. Je nepravděpodobné, že slizniční IgA protilátky jsou zodpovědné za HPV protekci v oblasti čípku. Pouze 50 % žen imunizovaných antigenem HPV – 11 (L1 VLPs antigen) si vytvořilo lokální slizniční protilátky na čípku. To, co neutralizuje lidský papilomavirus a zabraňuje jeho pronikání do buněk epitelu děložního čípku, jsou IgG protilátky, které musí proniknout do cervikálního sekretu, kde jsou hlavním imunoglobulinem. Mechanismus průniku IgG protilátek do cervikálního sekretu je transudací z cév. Po očkování jsou hladiny celkových sérových IgG protilátek vyšší než hladiny protilátek v cervikálním sekretu. K dosažení dostatečných hladin protilátek v cervikálním sekretu je nezbytná vysoká koncentrace protilátek v séru očkovaných. K transudaci protilátek z cév dochází zejména v oblasti dlaždicovo – cylindrického přechodu vaginálního a děložního epitelu. IgG protilátky pronikají z cév do bazální vrstvy cervikálního epitelu a následně až do cervikálního sekretu, kde jsou schopny dosáhnout virus. Pro existenci ochrany je nezbytná přítomnost virus neutralizačních protilátek právě v místě vstupu HPV do lidského organismu. Tyto protilátky mohou zasáhnout HPV jedině

před tím, než HPV vstoupí do buněk. Aby bylo zajištěno proniknutí protilátek do cervikálního epitelu a sekretu, musí být vysoké koncentrace protilátek v séru. Dostatečná imunogenita HPV vakcín tak hraje významnou roli v úrovni protekce, zejména schopnost indukovat humorální imunitu s následnou diferenciací B lymfocytů na plazmatické buňky produkující vysoké sérové hladiny virus neutralizačních protilátek třídy IgG. Po intramuskulární aplikaci vakcíny pronikají vakcinální antigeny do spádových lymfatických uzlin a drobných cév v místě aplikace, čímž efektivně napodobují viremii, a jsou tak dostupné imunitnímu systému. Na rozdíl od přirozené infekce, kdy HPV imunitnímu systému uniká. Příčiny nedostatečné aktivace imunitního systému po přirozené HPV infekci jsou minimální, či spíše nedochází k žádné viremii, virus se nedostává do kontaktu s lymfatickými buňkami. Dále tím jak HPV ke své replikaci nepotřebuje usmrtit napadenou buňku a po replikaci se uvolňuje z povrchu cervikálního epitelu, není virus přístupný pro antigen prezentující buňky (APCs), nevyvolává zánětlivou reakci, nespouští produkci prozánětlivých cytokinů (TNF α a IL – 6, 12) a nedostatečně aktivuje APCs. Proto také postinfekční protilátky jsou proti postvakcinačním protilátkám výrazně nižší. Pouze 50 % žen si po přirozené HPV infekci vytvoří protilátky a dosáhne sérokonverze. Vakcinace tak dosahuje lepších výsledků než prodělaná infekce, což je unikátní. Čím vyšších hladin protilátek v séru očkovaných je dosaženo, tím k vyšší transudaci dochází a tím vyšší jsou hladiny protilátek v cervikálním sekretu. Je možné, že se uplatňuje i další mechanismus, jak se sérové protilátky dostávají k papilomaviru. Aby došlo k rozvoji HPV infekce, je nezbytné proniknutí viru epitelem čípku až k buňkám bazální vrstvy. Předpokládá se, že k tomu dochází přímým kontaktem nejčastěji v místě transformační zóny (přechod z dlaždicového epitelu na cylindrický), nebo cestou mikroskopických poranění, ke kterým dochází při pohlavním styku či manuálním dráždění. V případě vzniku těchto mikrotraumat se mohou IgG protilátky dostávat z cév přímo do míst, kde se nacházejí papilomaviry, a neutralizovat je. Tuto teorii potvrzují i výsledky účinnosti Gardasilu proti genitálním bradavicím, které se objevují na kožním epitelu bez přítomnosti slizničních sekretů. Proto jsou mikrotraumata důležitým faktorem vzniku infekce a dostupnost sérových IgG v těchto místech je nezbytnou součástí HPV protekce.

(Rob, 2008, s. 146)

4.4 Imunogenita HPV vakcín

V současné době jsou v Evropě registrovány dvě HPV vakcíny, bivalentní Cervarix a kvadrivalentní Silgard. Tyto vakcíny se liší ve čtyřech ukazatelích:

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

Vakcína Cervarix obsahuje VLPs L1 dvou HPV virů – typ 16 a 18, vakcína Silgard VLPs L1 čtyř HPV virů – 16, 18, 6 a 11. odlišné je množství použitého antigenu, v Cervarixu je shodně 20 µg VLPs L1 typu 16 i 18, Silgard má 2x více VLPs L1 typu 16 (40 µg) a 11 (40µg), 20 µg VLPs L1 typu 18 a 6. Pro přípravu VLPs L1 částic Crvarixu byl použit bakulovirový produkční systém BEVS (buňky Hi-5 Rix z *Trichoplusiani*), Silgard využívá jako produkční systém kvasinky (*Sacharomyces cerevisce*). Imunogenita vakcíny Cervarix je posílena inovativním adjuvantním systémem nové generace AS04, využívajícím induktivního účinku monofosforyl lipidu A (MPL) na toll-like receptory dendritických APCs buněk. Vakcína Silgard využívá k posílení imunogenity klasický adjuvant – hlinitou sůl v podobě aluminium – hydroxyfosfát sulfátu. Vakcína Cervarix je schválena k prevenci vysokého stupně cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN 2 a 3) a cervikálního karcinomu vyvolaného 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.

Hlavním kritériem hodnocení imunitní odpovědi na vakcinaci v současných klinických studiích je měření specifických sérových anti – L1 VLP protilátek třídy IgG pomocí imunoeseje u očkovaných a neočkovaných osob. Metody používané k hodnocení kvadrivalentní vakcíny Silgard a bivalentní vakcíny Cervarix jsou rozdílné, a proto získané výsledky není možné snadno porovnávat. Ve studiích s vakcínou Silgard bylo použito metody kompetitivní radioimunoeseje (cRIA) nebo kompetitivní Luminex imunoeseje (cLIA). Pro vakcínu Cervarix bylo použito metody klasické nepřímé ELISA. Z výsledků dosud provedených studií není proto možné navzájem porovnávat geometrické titry protilátek u bivalentní a kvadrivalentní vakcíny. Co je možné hodnotit a porovnávat, je

vztah hladin postvakcinačních protilátek k hladině postinfekčních protilátek v čase a pokles séropozitivity, event. séroprotekce v závislosti na čase od očkování.

Nejvyšších geometrických průměrů titrů protilátek je dosaženo 1 měsíc po třetí dávce vakcíny (v měsíci 7) u obou vakcín, pak dochází k rychlejšímu poklesu a po 18 měsících (Cervarix) až 24 měsících (Silgard) se hladina protilátek ustálí na určité hladině plató, kde přetrvává dle dostupných výsledků různě dlouhou dobu. Studie s kvadrivalentní vakcínou prokazují přetrvávající hladinu protilátek minimálně po dobu 5 let, studie s bivalentní vakcínou prokazují minimálně po dobu 6,4 let. Na základě statistických modelů je možné se pokusit o odhad délky přetrvávání neutralizačních sérových protilátek. Ve studii modelující délku přetrvávání protilátek u žen ve věku 15 – 25 let očkovaných Cervarixem (393 žen s kontrolou protilátek v odstupu 5,5 let od očkování) se na základě tří nezávislých statistických modelů predikuje přetrvávání protilátek proti HPV 16 a 18 na hladině vyšší než po přirozené infekci po dobu minimálně 20 let. Vzhledem k tomu, že nejnižší hladina protektivních protilátek (mezní hodnota) nebyla stanovena, lze jen obtížně určit, jak vysoké protilátky jsou nezbytné pro zajištění prevence. Proto by se za dostatečnou hladinu protilátek po vakcinaci mohly považovat takové hodnoty, které jsou vyšší než hladiny protilátek po prodělané přirozené infekci.

Ve studii se ženami ve věku 16 – 23 let očkovaných vakcínou Silgard byla prokázána několikanásobně vyšší hladina protilátek, než je po přirozené infekci proti HPV 16 v měsíci 60 (5 let po očkování), vyšší hladiny než po přirozené infekci byly naměřeny také proti HPV 6. V případě HPV 18 a 11 došlo k poklesu protilátek na hladiny blízké se hodnotám po přirozené infekci (HPV 18) nebo i k poklesu pod tyto hodnoty (HPV 11). Přestože došlo k výraznému poklesu protilátek zejména proti HPV 18, zatím nebylo prokázáno relevantní prolomení protekce v podobě HPV 6, 11, 16 nebo 18 infekce u sledovaných žen. V měsíci 60 byla těmto ženám aplikována další booster dávka vakcíny Silgard, která vedla k vysoké produkci anamnestických protilátek, vyšších než 1 měsíc po třetí základní dávce. Vysoká produkce anamnestických protilátek prokázala přítomnost imunologické paměti po vakcinaci.

Po očkování vakcínou Cervarix bylo dosaženo u očkovaných žen (průměrný věk 23 let) minimálně 133x vyšších geometrických průměrů titrů protilátek pro oba HPV 16 a 18 než u neočkované placebo skupiny. Vakcína indukovala produkci protilátek v hodnotách dosahujících v měsíci 51 – 53 po očkování 17x a 14x vyšších geometrických průměrů titrů

protilátek proti HPV 16 a 18 než po přirozené infekci. Dostupná data z dlouhodobého sledování (měsíc 63 – 64) přetrvávání vysokých titrů protilátek jak proti HPV-16, tak proti HPV-18, jejichž geometrické průměry dosahují stále > nebo = 11 x vyšších hodnot než po přirozené infekci. Geometrické průměry titrů protilátek u neočkovaných žen s přirozenou infekcí HPV-16 byly 36,3 EU/ml (95% CI 33,8 – 38,9) a pro HPV-18 26,5 EU/ml (95% CI 24,5 – 28,8). Výsledky dlouhodobého sledování imunogenity vakcíny Cervarix, které jsou v současnosti k dispozici, ukazují, že 6,4 roky od zahájení očkování je stále > nebo = 98% žen séropozitivních na HPV 16 a 18 s několikanásobně vyššími hladinami protilátek než po přirozené infekci. Účinnost vakcíny se pohybuje v dlouhodobém sledování od 95% do 100% proti incidentní infekci, 6 – 12 měsíční perzistentní infekci a proti lézím CIN1+ a CIN2+. Významná je zkřížená protektivita HPV vakcín, zejména proti vysoce rizikovým HPV 45 a 31, která může rozšiřovat spektrum HPV prevence až na 80% karcinomů děložního čípku. V dlouhodobém sledování se prokázala zkřížená 60 – 78% účinnost Cervarixu proti perzistentní infekci HPV 45/31.

Séropozitivita po očkování Silgardem se pohybuje od 76 – 100%, 3 roky po očkování bylo séropozitivních proti HPV 16 100% očkovaných žen, proti HPV 18 76% očkovaných, proti HPV 6 a 11 byla séropozitivita 94%. Nejnižší séropozitivity Silgardu bylo dosaženo proti HPV 18. I v jiných studiích bylo dosaženo podobných výsledků pro HPV 16, 6 a 11, kde po dvou letech byla séropozitivita 99%, ovšem proti HPV 18 pouze 68%. V dlouhodobém sledování se účinnost kvadrivalentní vakcíny pohybuje v rozmezí 94 – 100% bez ohledu na typ HPV či typ onemocnění. Účinnost v prevenci CIN 1 je po průměrné době 44 měsíců sledování 96%, v prevenci CIN 2/3 a adenokarcinomu je 98%. Účinnost v prevenci genitálních bradavic a vulvárních dysplastických lézí byla v tomto sledování 99%.

(Rob, 2008, s. 146 – 152)

4.5 Délka protekce

Délka přetrvávání protekce je velice významná vzhledem k většímu rozšíření očkování v populaci a jeho oblíbenosti. Proto mezi zásadní otázky patří, jak dlouho bude přetrvávat ochrana a zda bude nezbytná aplikace booster dávky. Z hlediska dlouhodobosti

ochrany je důležité, jak vakcíny umí stimulovat produkci paměťových B buněk a kolik si jich očkovaný po vakcinaci vytvoří. Paměťové B buňky (Bm) jsou pak schopné po kontaktu s HPV expandovat a diferencovat se v plazmatické buňky produkující rychle a ve velkém množství sérové IgG protilátky. Sérové protilátky jsou důležitou součástí humorální imunitní odpovědi na HPV infekci. Ukázalo se, že produkce paměťových buněk je závislá na dostatečné prezentaci vakcinálního antigenu naivním T lymfocytům cestou dendritických buněk. A právě tyto dendritické buňky mohou být lépe aktivovány, je-li ve vakcíně přítomen vhodný adjuvantní systém, který působí na toll-like receptory (TLR4) dendritických buněk a spouští řadu prozánětlivých reakcí propojujících vrozenou a získanou imunitní odpověď. Jedním z adjuvantních systémů schopných aktivace TLR4 je adjuvantní systém 04 (AS04) skládající se z monofosforyl lipidu A (MPL) navázaného na hydroxid hlinitý. AS04 adjuvantní systém je součástí vakcíny Cervarix. Ženy očkované vakcínou s AS04 dosáhly vyšších postvakcinačních titrů protilátek proti HPV 16/18 než ženy očkované experimentální bivalentní HPV vakcínou s hlinitými solemi. Podobně vakcína s AS04 vyvolala v měsíci 7 u očkovaných 2,2 – 3,6x vyšší produkci paměťových B buněk než vakcína s klasickým adjuvantem.

(Rob, 2008, s. 152 – 153)

4.6 Závěr

Obě HPV vakcíny v současnosti deklarují vysokou bezpečnost, téměř 100% účinnost a navozují dobrou protekci před infekcí a lézemi vyvolanými cílovými HPV. Přesto rozdíly v imunogenitě je možné vysledovat. Existují odlišnosti v poklesu titrů neutralizačních protilátek v séru v porovnání s titry po přirozené infekci, zejména proti HPV-18, které jsou patrné v dlouhodobém sledování. Mechanismus protekce HPV vakcín je dosud postaven na přítomnosti sérových virus neutralizačních protilátek, a proto co nejvyšší a co nejdelší hladiny protilátek mají nepopiratelný význam v protekci. Svůj vliv na imunogenitu má i použitý adjuvantní systém, který posiluje imunologickou odezvu na očkování, a ukazuje se, že po antigenu je druhou nejvýznamnější (možná i rovnocennou) složkou vakcín. Teprve další pokračování dlouhodobého sledování očkovaných ukáže, jaká bude potřeba posilujících dávek, jak významná bude role paměťových B buněk v produkci

anamnestických protilátek a zda se mezi dostupnými vakcínami budou objevovat rozdíly v imunogenitě či nikoli.

(Rob, 2008, s. 153)

II. PRAKTICKÁ ČÁST

5 VÝZKUMNÉ ŠETŘENÍ

5.1 Cíle a hypotézy bakalářské práce

Cíl 1: Zjistit výskyt příznaků HPV infekce u očkované skupiny

Hypotéza 1: Předpokládám, že největší část klientek bude bez příznaků HPV infekce

Hypotéza 2: Domnívám se, že druhou největší část budou tvořit klientky, u kterých zatím nebyl proveden odběr onkologické cytologie

Cíl 2: Zjistit nejčastější způsob kontracepce u očkované skupiny

Hypotéza 1: Domnívám se, že největší skupinu budou tvořit klientky s hormonální antikoncepcí

Hypotéza 2: Předpokládám, že značnou část budou tvořit klientky bez jakékoli metody kontracepce

Cíl 3: Zjistit věk a podmínky při aplikaci vakcíny

Hypotéza 1: Předpokládám, že největší skupinu budou tvořit klientky ve věku do 15 let a před prvním pohlavním stykem

Hypotéza 2: Domnívám se, že nejmenší část budou tvořit klientky ve věku nad 30 let

5.2 Metodika šetření

V bakalářské práci bylo použito statistické metody šetření. Informace byly poskytnuty v gynekologické ambulanci MUDr. T. Fabiana v Holešově. Výzkum je zcela anonymní, nikde nejsou zveřejněny osobní údaje klientek. Praktická část se zabývá sběrem dat týkajících se očkovaných dívek a žen. Důvodem zvolené metody bylo umožnění získání dostatečného množství informací o očkovaných klientkách. Výzkum se konal v dubnu 2009 a celkový počet očkovaných klientek byl 72. Vlastnímu výzkumu předcházela teoretická příprava, jako je studium odborné literatury, diskuse s gynekologickými lékaři, dealery poskytujícími informace a informační materiály o očkovacích látkách a konzultace s porodní asistentkou pracující v gynekologické ambulanci MUDr. T. Fabiana, Helenou Mrázkovou.

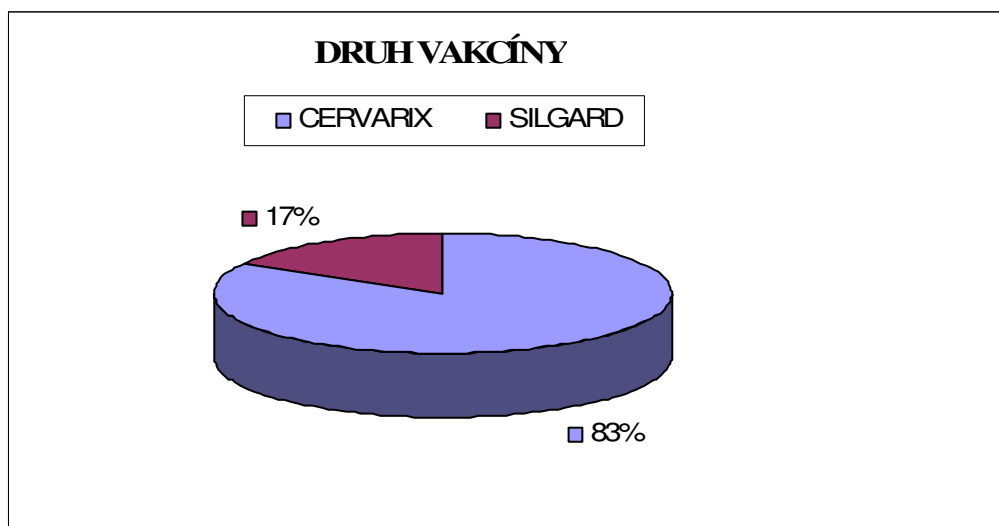
5.3 Zpracování získaných dat

Tabulka 1: DRUH VAKCÍNY

| DRUH VAKCÍNY | POČET | % |
|--------------|-------|--------|
| CERVARIX | 60 | 83,30% |
| SILGARD | 12 | 16,70% |
| CELKEM | 72 | 100% |

Ve zkoumaném vzorku bylo celkem 72 klientek (100%). Vakcínou CERVARIX bylo naočkováno 60 z nich, tj. 83,30%, vakcínou SILGARD 12 klientek, tj. 16,70%.

Graf 1: DRUH VAKCÍNY

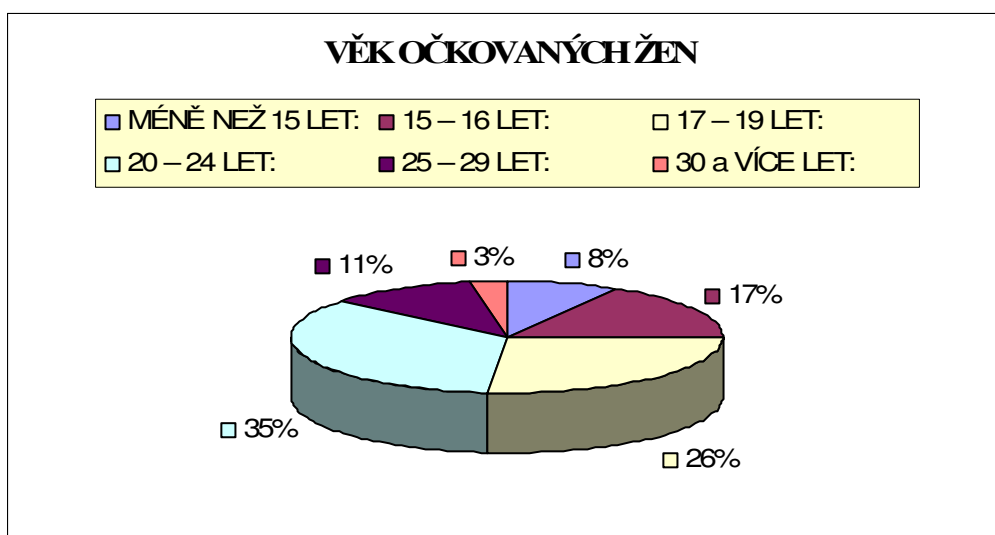


Tabulka 2: VĚK OČKOVANÝCH KLIENTEK

| VĚK OČKOVANÝCH KLIENTEK | POČET | % |
|-------------------------|-------|--------|
| MÉNĚ NEŽ 15 LET: | 6 | 8,30% |
| 15 – 16 LET: | 12 | 16,70% |
| 17 – 19 LET: | 19 | 26,40% |
| 20 – 24 LET: | 25 | 34,70% |
| 25 – 29 LET: | 8 | 11,10% |
| 30 a VÍCE LET: | 2 | 2,80% |
| CELKEM | 72 | 100% |

Z celkového počtu 72 (100%) bylo 6 klientek ve věku do 15 let, tj. 8,30%, 12 ve věku 15 až 16 let, což je 16,70%, 19 ve věku 17 až 19 let, tj. 26,40%, 25 klientek ve věku 20 až 24 let, tj. 34,70%, 8 ve věku 25 až 29 let, tj. 11,10%, ve věku 30 a více let byly 2 klientky, což je 2,80%.

Graf 2: VĚK OČKOVANÝCH KLIENTEK

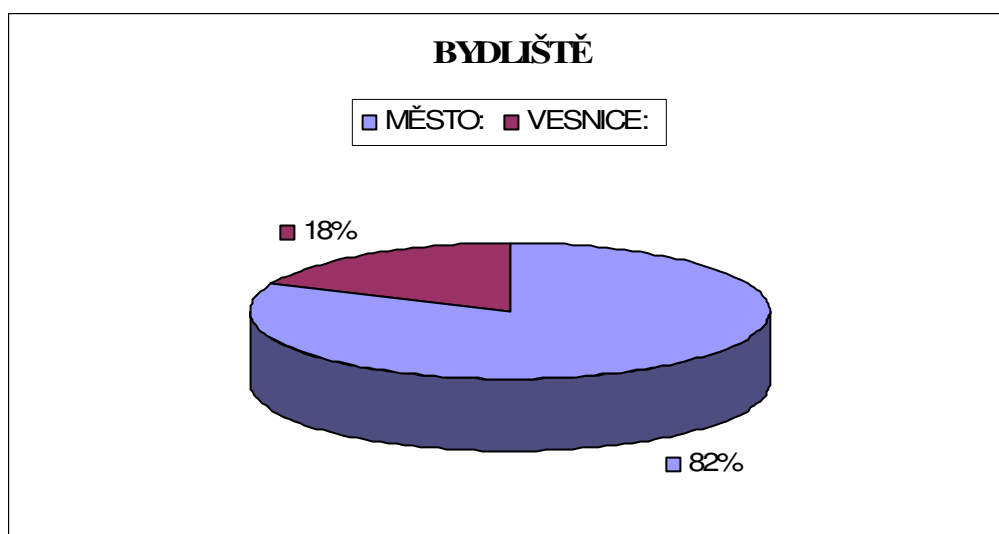


Tabulka 3: BYDLIŠTĚ KLIENTEK

| BYDLIŠTĚ | POČET | % |
|----------|-------|--------|
| MĚSTO: | 58 | 85,60% |
| VESNICE: | 14 | 19,40% |
| CELKEM | 72 | 100% |

Z celkového počtu 72 klientek 58 z nich bydlí ve městě, tj. 85,60% a 14 z nich bydlí ve vesnici, tj. 19,40%.

Graf 3: BYDLIŠTĚ KLIENTEK

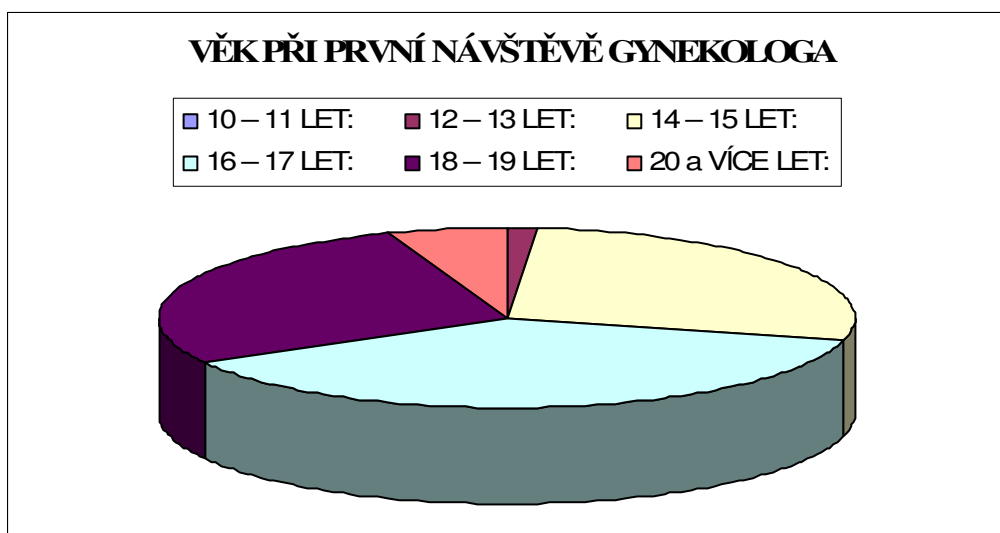


Tabulka 4: VĚK PŘI PRVNÍ NÁVŠTĚVĚ GYNEKOLOGA

| VĚK PŘI PRVNÍ NÁVŠTĚVĚ GYNEKOLOGA | POČET | % |
|-----------------------------------|-------|--------|
| 10 – 11 LET: | 0 | 0% |
| 12 – 13 LET: | 1 | 1,40% |
| 14 – 15 LET: | 20 | 27,80% |
| 16 – 17 LET: | 27 | 37,50% |
| 18 – 19 LET: | 20 | 27,80% |
| 20 a VÍCE LET: | 4 | 5,50% |
| CELKEM | 72 | 100% |

Ze 72 dívek a žen (100%) navštívilo svého gynekologa poprvé: v 10 až 11 letech žádná, tj. 0%, ve 12 až 13 letech 1, tj. 1,40%, ve 14 až 15 letech 20, tj. 27,80%, v 16 až 17 letech 27, tj. 37,50%, ve věku 18 až 19 let 20, tj. 27,80% a ve 20 a více letech 4, tj. 5,50%.

Graf 4: VĚK PŘI PRVNÍ NÁVŠTĚVĚ GYNEKOLOGA

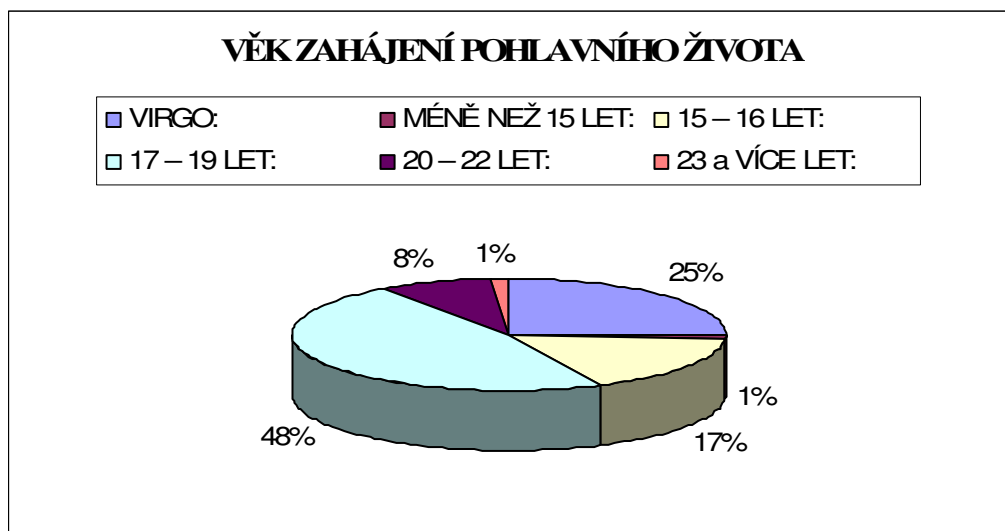


Tabulka 5: VĚK ZAHÁJENÍ POHLAVNÍHO ŽIVOTA

| VĚK ZAHÁJENÍ POHLAVNÍHO ŽIVOTA | POČET | % |
|--------------------------------|-----------|---------------|
| VIRGO: | 18 | 25% |
| MÉNĚ NEŽ 15 LET: | 1 | 1,40% |
| 15 – 16 LET: | 12 | 16,70% |
| 17 – 19 LET: | 34 | 47,20% |
| 20 – 22 LET: | 6 | 8,30% |
| 23 a VÍCE LET: | 1 | 1,40% |
| CELKEM | 72 | 100% |

Ze 72 klientek (100%) zahájilo svůj pohlavní život ve věku: virgo 18 klientek, tj. 25%, méně než v 15 letech dokonce 1 z nich, tj. 1,40%, ve věku 15 až 16 let 12 dívek, tj. 16,70%, v 17 až 19 letech největší část – 34, tj. 47,20%, ve 20 až 22 letech 6, tj. 8,30% a ve věku 23 a více let 1, tj. 1,40%.

Graf 5: VĚK ZAHÁJENÍ POHLAVNÍHO ŽIVOTA

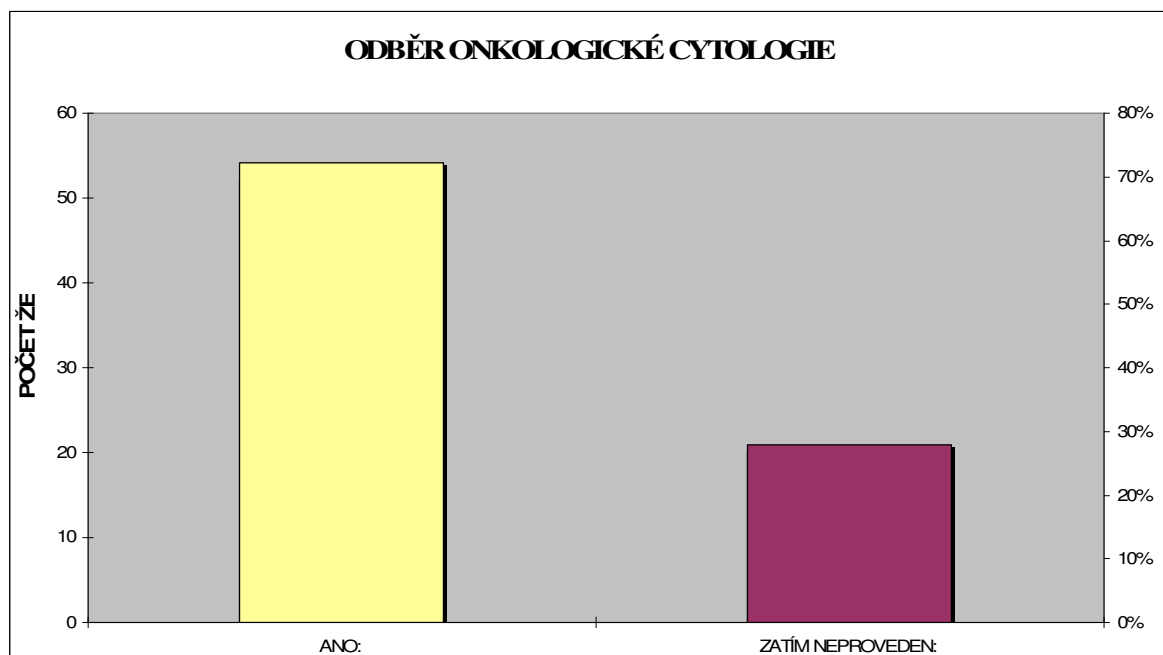


Tabulka 6: ODBĚR ONKOLOGICKÉ CYTOLOGIE

| ODBĚR ONKOLOGICKÉ CYTOLOGIE | POČET | % |
|-----------------------------|-------|--------|
| ANO: | 52 | 72,20% |
| ZATÍM NEPROVEDEN: | 20 | 27,80% |
| CELKEM | 72 | 100% |

Z celkového počtu klientek 72 (100%), byl odběr onkologické cytologie proveden u 52 z nich, tj. 72,20% a prozatím neodebrán u 20, tj. 27,80%.

Graf 6: ODBĚR ONKOLOGICKÉ CYTOLOGIE

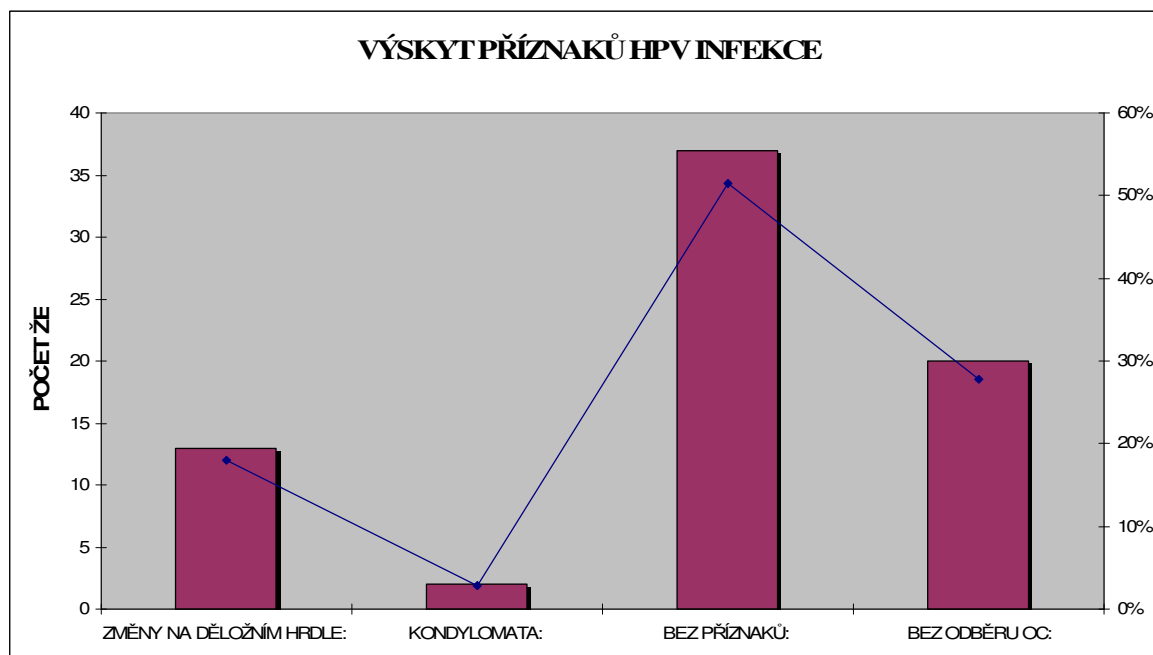


Tabulka 7: VÝSKYT PŘÍZNAKŮ HPV INFEKCE

| VÝSKYT PŘÍZNAKŮ HPV INFEKCE | POČET | % |
|-----------------------------|-------|--------|
| ZMĚNY NA DĚLOŽNÍM HRDLĚ: | 13 | 18% |
| KONDYLOMATA: | 2 | 2,80% |
| BEZ PŘÍZNAKŮ: | 37 | 51,40% |
| BEZ ODBĚRU OC: | 20 | 27,80% |
| CELKEM | 72 | 100% |

Ze 72 klientek (100%) mělo 13 z nich změny na děložním hrdle, tj. 18%, 2 kondylomata, tj. 2,80%, bez příznaků HPV infekce bylo 37 dívek a žen, tj. 51,40%, tvoří největší skupinu a u 20 zatím nebyl proveden odběr onkologické cytologie, tj. 27,80%.

Graf 7: VÝSKYT PŘÍZNAKŮ HPV INFEKCE

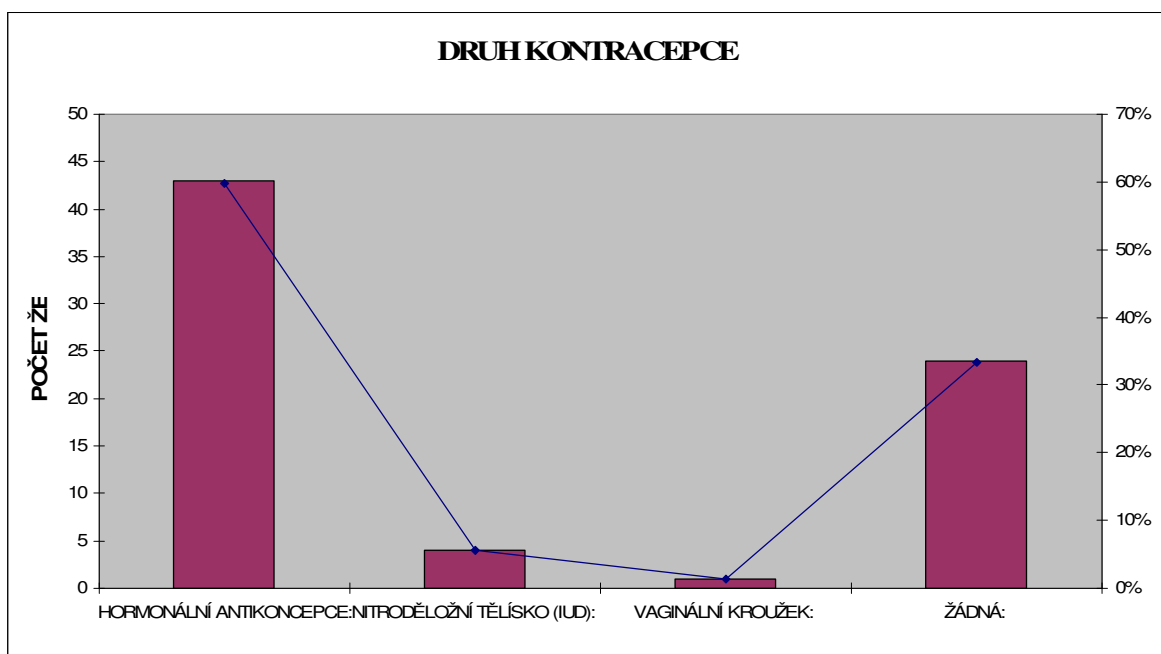


Tabulka 8: DRUH KONTRACEPCE

| DRUH KONTRACEPCE | POČET | % |
|-----------------------------|-------|--------|
| HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE: | 43 | 59,70% |
| NITRODĚLOŽNÍ TĚLÍSKO (IUD): | 4 | 5,60% |
| VAGINÁLNÍ KROUŽEK: | 1 | 1,40% |
| ŽÁDNÁ: | 24 | 33,30% |
| CELKEM | 72 | 100% |

Z celkového počtu 72 (100%) dívek a žen užívá hormonální antikoncepci 43 z nich, tj. 59,70%, a tvoří tak největší skupinu, nitroděložní tělísko mají 4 klientky, tj. 5,60%, 1 má vaginální kroužek, tj. 1,40% a 24 klientek nemá žádnou metodu kontracepce, tj. 33,30%.

Graf 8: DRUH KONTRACEPCE

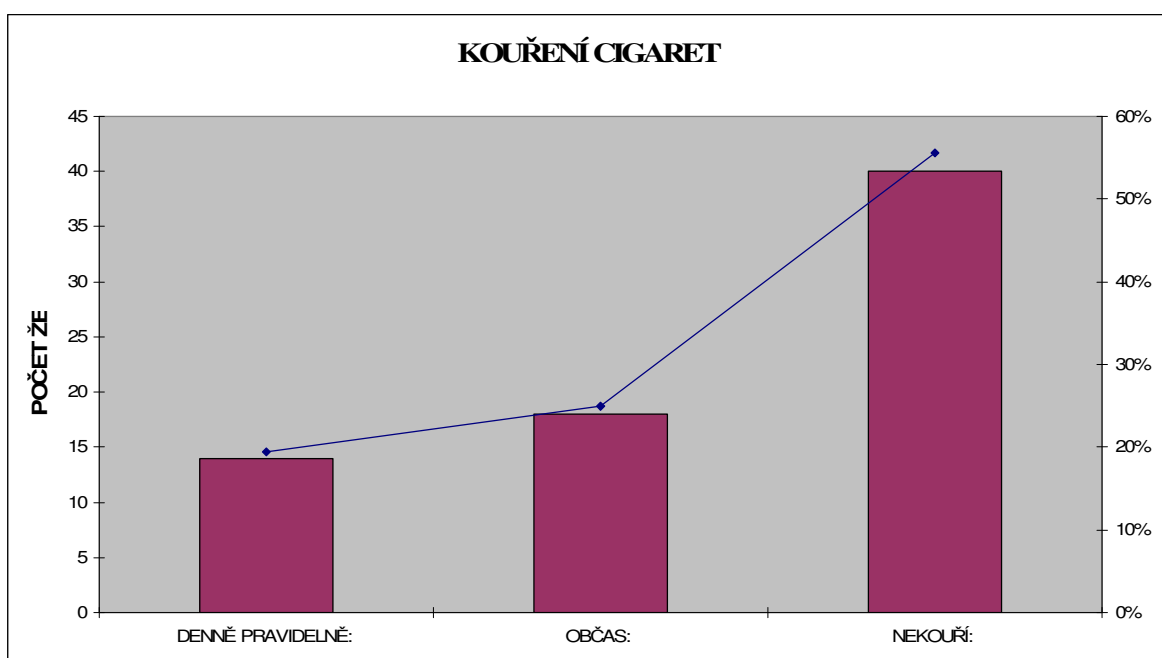


Tabulka 9: KOUŘENÍ

| KOUŘENÍ | POČET | % |
|-------------------|-------|--------|
| DENNĚ PRAVIDELNĚ: | 14 | 19,40% |
| OBČAS: | 18 | 25% |
| NEKOUŘÍ: | 40 | 55,60% |
| CELKEM | 72 | 100% |

Ze 72 klientek (100%) denně pravidelně kouří 14 z nich, tj. 19,40%, občas, nepravidelně 18, tj. 25% a nekouří 40 klientek, tj. 55,60%, a tvoří tak největší skupinu.

Graf 9: KOUŘENÍ

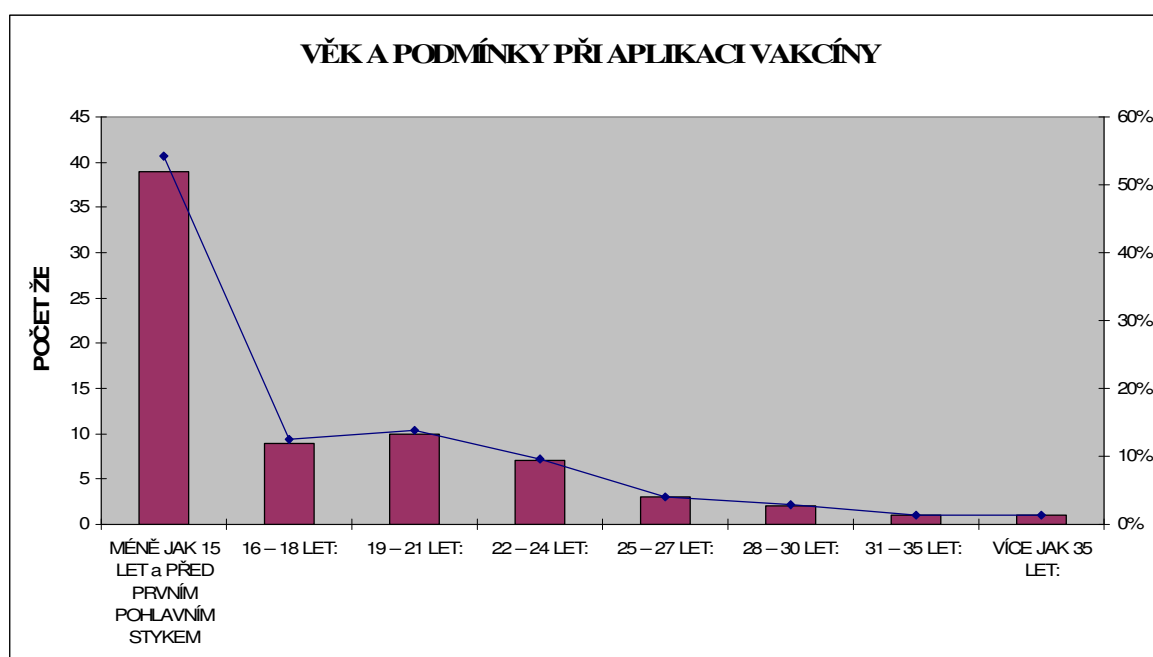


Tabulka 10: VĚK A PODMÍNKY PŘI APLIKACI VAKCÍNY

| VĚK A PODMÍNKY PŘI APLIKACI VAKCÍNY | POČET | % |
|--|-------|--------|
| MÉNĚ JAK 15 LET a PŘED PRVNÍM POHLAVNÍM STYKEM | 39 | 54,20% |
| 16 – 18 LET: | 9 | 12,50% |
| 19 – 21 LET: | 10 | 13,90% |
| 22 – 24 LET: | 7 | 9,70% |
| 25 – 27 LET: | 3 | 4,10% |
| 28 – 30 LET: | 2 | 2,80% |
| 31 – 35 LET: | 1 | 1,40% |
| VÍCE JAK 35 LET: | 1 | 1,40% |
| CELKEM | 72 | 100% |

Ze 72 dívek a žen (100%) tvoří největší skupinu část naočkovaná ve věku do 15 let a před prvním pohlavním stykem, počet klientek je 39, tj. 54,20%, ve věku 16 až 18 let se nechalo naočkovat 9 z nich, tj. 12,50%, v 19 až 21 letech 10 klientek, tj. 13,90%, ve věku 22 až 24 let 7 žen, tj. 9,70%, v 25 až 27 letech byly naočkovány 3 klientky, tj. 4,10%, ve 28 až 30 letech 2 ženy, tj. 2,80%, ve věkové skupině 31 až 35 let byla 1 klientka, tj. 1,40% a ve věku nad 35 let 1 klientka, tj. 1,40%, (pozn.: klientce bylo 38 let).

Graf 10: VĚK A PODMÍNKY PŘI APLIKACI VAKCÍNY



ZÁVĚR

Cílem 1 bylo zjistit výskyt příznaků HPV infekce u očkované skupiny. Z výzkumu vyplynulo, že největší část tvoří klientky bez příznaků HPV infekce. Jedná se o 51,40% (37 klientek). Druhou největší skupinu tvoří klientky, u kterých zatím nebyl proveden odběr onkologické cytologie – 27,80% (20 klientek). Změny na děložním hrdle byly zjištěny u 18% (13 klientek). Kondylomata má 2,80% (2 klientky).

Obě hypotézy byly potvrzeny, cíl 1 byl splněn.

Cílem 2 bylo zjistit nejčastější způsob kontracepce u očkované skupiny. Výsledky výzkumu: největší skupinu tvoří klientky s hormonální antikoncepcí, celkem 59,70% (43 klientek), nitroděložní tělíčko má 5,60% (4 klientky), vaginální kroužek 1,40% (1 klientka) a značnou část tvoří skupina bez žádné metody kontracepce, a to 33,30% (24 klientek).

Obě hypotézy byly potvrzeny, cíl 2 byl splněn.

Cílem 3 bylo zjistit věk a podmínky při aplikaci vakcíny. Z výzkumu vyplynulo, že největší skupinu tvoří klientky, které se nechaly naočkovat ve věku do 15 let a před prvním pohlavním stykem, a to celkem 54,20% (39 klientek), ve věku 16 až 18 let bylo naočkováno 12,50% (9 klientek), v 19 až 21 letech 13,90% (10 klientek), ve věku 22 až 24 let 9,70% (7 klientek), ve 25 až 27 letech 4,10% (3 klientky), ve 28 až 30 letech 2,80% (2 klientky), ve 31 až 35 letech 1,40% (1 klientka) a ve věku nad 35 let bylo naočkováno 1,40% (1 klientka).

Obě hypotézy byly potvrzeny, cíl 3 byl splněn.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- CITTERBART, Karel, et al. *Gynekologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2001. 278 s. ISBN 80 – 7262 – 094 – 0
- ČECH, Evžen, HÁJEK, Zdeněk, MARŠÁL, Karel, SRP, Bedřich, a kol. *Porodnictví*. 2. vyd. Praha: Grada, 2006. 544 s. ISBN 80 – 247 – 1313 – 9
- ČEPICKÝ, Pavel. Moderní gynekologie a porodnictví. *Adenokarcinom děložního hrdla*. Praha: Levret. ISSN 1211 – 1058. 2009, roč. 18, č. 1, s. 5.
- FREITAG, Pavel. *Onkogynekologie – minimum pro praxi*. 1. vyd. Praha: Triton, 2001. 106 s. ISBN 80 – 7254 – 196 – X
- FREITAG, Pavel. Prekancerózy pochvy. *Praktická gynekologie*. Brno: Medica Healthworld a.s., 2005, roč. 9, č. 1, s. 22 – 23. ISSN 1211 – 6645
- KOLAŘÍK, Dušan, HALAŠKA, Michael, FEYEREISL, Jaroslav. *Repetitorium gynekologie*. 1. vyd. Praha: Maxdorf, 2008. 1030 s. ISBN 978 – 80 – 7345 – 138 – 7
- ROBOVÁ, Helena, aj. Prekancerózy děložního hrdla – Patogeneze. *Moderní gynekologie a porodnictví*. Praha: Levret. ISSN 1211 – 1058. 2003, roč. 12, č. 4, s. 627 – 628.
- SIRACKÝ, Jan. *Co byste měli vědět o rakovině děložního hrdla a těla*. 1. vyd. Praha: Liga proti rakovině, 2004. 20 s. ISBN 80 – 239 – 3600 – X
- SLÁMA, Jiří. Kondylomata accuminata ženského genitálu. *Moderní gynekologie a porodnictví*.
- ŠAFÁŘ, Petr. Cervikální karcinom. *Moderní gynekologie a porodnictví*. Praha: Levret. ISSN 1211 – 1058. 2000, roč. 9, č. 4, s. 640 – 650
- ROB, Lukáš. Mechanismus účinku HPV vakcinace. *Vakcinologie*. Praha: Medakta. ISSN 1802 – 3150. 2008, roč. 2, č. 2, s. 135 – 166

Elektronická literatura:

Lidské papilomaviry – human papillomavirus (HPV) (online, cit. 23. 2. 2009) Dostupný z www. <http://www.cervikalnikarcinom.cz/Studie.aspx>

Incidence HPV infekce (online, cit. 23. 2. 2009) Dostupný z www. <http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=181#>

Klasifikace a struktura HPV (online, cit. 23. 2. 2009) Dostupný z www. <http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=182>

Přenos HPV (online, cit. 23. 2. 2009) Dostupný z www. <http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=183>

Vztah HPV infekce ke karcinomu děložního hrdla (online, cit. 23. 2. 2009) Dostupný z www. <http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=184>

Vztah HPV infekce k dalším onemocněním (online, cit. 25. 2. 2009) Dostupný z www. <http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=187>

Karcinom děložního hrdla (online, cit. 25. 2. 2009) Dostupný z www. <http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=185>

Prevence karcinomu děložního hrdla (online, cit. 16. 3. 2009) Dostupný z www. <http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=188>

Očkování proti HPV (online, cit. 20. 3. 2009) Dostupný z www. <http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=189>

Dostupné očkovací látky (online, cit. 20. 3. 2009) Dostupný z www. <http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=190>

Rozdíly mezi očkovacími látkami (online, cit. 20. 3. 2009) Dostupný z www. <http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=191>

Schéma struktury HPV (online, cit. 12. 3. 2009) Dostupný z www. <http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=182>

Schéma rozvoje karcinomu děložního hrdla v souvislosti s HPV infekcí (online, cit. 13. 3. 2009) Dostupný z www. <http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=184>

Prevalence HPV infekce ve vztahu k incidenci karcinomu děložního hrdla (online, cit. 12. 3. 2009) Dostupný z www. <http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=181>

Spinocelulární karcinom děložního hrdla IB1 (online, cit. 13. 3. 2009) Dostupný z www. <http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=185>

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

a. Arteria, tepna

lig. Ligamentum, vaz

m. Musculus, sval

n. Nervus, nerv

SEZNAM TABULEK A GRAFŮ

| | |
|---|-----------|
| Tab.: DOSTUPNÉ OČKOVACÍ LÁTKY | 57 |
| Tab. 1: DRUH VAKCÍNY | 68 |
| Graf 1: DRUH VAKCÍNY | 68 |
| Tab. 2: VĚK OČKOVANÝCH KLIENTEK | 69 |
| Graf 2: VĚK OČKOVANÝCH KLIENTEK | 69 |
| Tab. 3: BYDLIŠTĚ KLIENTEK | 70 |
| Graf 3: BYDLIŠTĚ KLIENTEK | 70 |
| Tab. 4: VĚK PŘI PRVNÍ NÁVŠTĚVĚ GYNEKOLOGA | 71 |
| Graf 4: VĚK PŘI PRVNÍ NÁVŠTĚVĚ GYNEKOLOGA | 71 |
| Tab. 5: VĚK ZAHÁJENÍ POHLAVNÍHO ŽIVOTA | 72 |
| Graf 5: VĚK ZAHÁJENÍ POHLAVNÍHO ŽIVOTA | 72 |
| Tab. 6: ODBĚR ONKOLOGICKÉ CYTOLOGIE | 73 |
| Graf 6: ODBĚR ONKOLOGICKÉ CYTOLOGIE | 73 |
| Tab. 7: VÝSKYT PŘÍZNAKŮ HPV INFEKCE | 74 |
| Graf 7: VÝSKYT PŘÍZNAKŮ HPV INFEKCE | 74 |
| Tab. 8: DRUH KONTRACEPCE | 75 |
| Graf 8: DRUH KONTRACEPCE | 75 |
| Tab. 9: KOUŘENÍ | 76 |
| Graf 9: KOUŘENÍ | 76 |
| Tab. 10: VĚK A PODMÍNKY PŘI APLIKACI VAKCÍNY | 77 |
| Graf 10: VĚK A PODMÍNKY PŘI APLIKACI VAKCÍNY | 77 |

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1: Souhrn údajů o přípravku Silgard

Příloha 2: Kvalitativní a kvantitativní složení

Příloha 3: Kontraindikace, nežádoucí účinky

Příloha 4: Analýza účinnosti přípravku Silgard

Příloha 5: Účinnost přípravku Silgard

Příloha 6: Zkřížená ochrana vakcíny

Příloha 7: Farmaceutické údaje

Příloha 8: Schéma struktury HPV

Příloha 9: Schéma rozvoje karcinomu děložního hrdla v souvislosti s HPV infekcí

Příloha 10: Prevalence HPV infekce ve vztahu k incidenci karcinomu děložního hrdla

Příloha 11: Spinocelulární karcinom děložního hrdla IB1

Příloha 12: Průvodka ke gynekologickému cytologickému vyšetření

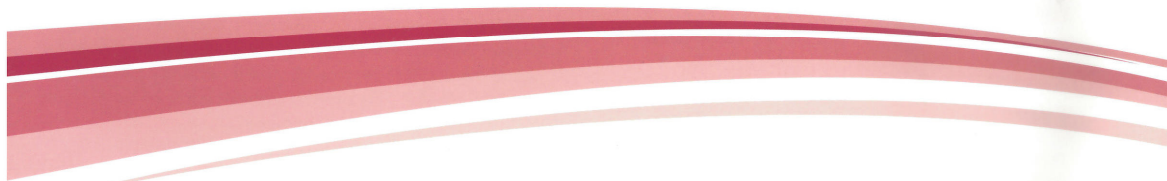
PŘÍLOHA 1: SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU SILGARD



SILGARD®

Vakcína proti lidskému papilomaviru
[typy 6, 11, 16, 18] (rekombinantní, adsorbovaná)

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU



PŘÍLOHA 2: KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Silgard®, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce
Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 6, 11, 16, 18]
(rekombinantní, adsorbovaná)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje přibližně:

| | |
|---|---------------|
| Papillomavírii humani ¹ typus 6 proteinum L1 ^{2,3} | 20 mikrogramů |
| Papillomavírii humani ¹ typus 11 proteinum L1 ^{2,3} | 40 mikrogramů |
| Papillomavírii humani ¹ typus 16 proteinum L1 ^{2,3} | 40 mikrogramů |
| Papillomavírii humani ¹ typus 18 proteinum L1 ^{2,3} | 20 mikrogramů |

¹ lidský papilomavirus = HPV

² L1 protein ve formě viru podobných částic vyrobený v kvasinkách
(*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (kmen 1895))
rekombinantní DNA technologií

³ adsorbovaný na amorfním aluminium-hydroxyfosfát-sulfátu jako adjuvanci
(225 mikrogramů Al)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.

Před protřepáním může přípravek Silgard vypadat jako čirá tekutina s bílou usazeninou. Po důkladném protřepání je to bílá, zakalená tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Silgard je vakcína určená k prevenci premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních), cervikálního karcinomu a bradavic zevního genitálu (condyloma accuminata) v příčinné souvislosti s lidským papilomavirem (HPV) typů 6, 11, 16 a 18 (viz bod 5.1).

Indikace je založena na prokázané účinnosti přípravku Silgard u dospělých žen ve věku 16 až 26 let a na prokázané imunogenitě přípravku Silgard u 9- až 15-letých dětí a dospívajících. U mužů nebyla účinnost ochrany zkoumána (viz bod 5.1).

Použití přípravku Silgard musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Základní vakcinační řada sestává ze 3 samostatných 0,5ml dávek podaných podle následujícího schématu: 0, 2, 6 měsíců.

Pokud je nezbytné alternativní očkovací schéma, druhá dávka musí být podána nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávka musí být podána nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky musí být podány během období jednoho roku.

Potřeba podání dávky přeočkování nebyla stanovena.

Dětská populace: přípravek Silgard se nedoporučuje používat u dětí mladších 9 let pro nedostatek údajů o imunogenitě, bezpečnosti a účinnosti (viz bod 5.1).

Vakcínu je nutno aplikovat intramuskulární injekcí. Preferovaným místem aplikace je oblast deltového svalu horní paže nebo horní anterolaterální oblast stehna.

Přípravek Silgard nesmí být aplikován intravaskulárně. Ani subkutánní, ani intradermální způsob aplikace nebyl studován. Tyto způsoby podání se nedoporučují (viz bod 6.6).

Doporučuje se, aby osobám, jimž je podána první dávka přípravku Silgard, byly podány všechny tři dávky vakcinační řady přípravkem Silgard (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Jedinci, u nichž se po podání dávky přípravku Silgard objeví příznaky hypersenzitivity, nesmí další dávku přípravku Silgard dostat.

Podávání přípravku Silgard musí být odloženo u jedinců trpících závažným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost lehké infekce, jako je lehká infekce horních cest dýchacích, nebo horečka nízkého stupně však nejsou kontraindikací pro imunizaci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být pro případ vzácných anafylaktických reakcí po aplikaci vakcíny snadno k dispozici odpovídající léčebná opatření.

Stejně jako u jiných vakcín nemusí všem očkováním. Silgard rovněž poskytuje ochranu pouze proti onemocněním, jejichž příčinou je HPV typů 6, 11, 16 a 18 a v omezeném rozsahu proti chorobám, jejichž příčinou jsou některé příbuzné typy HPV (viz bod 5.1). Proto se i nadále musí používat vhodná opatření proti sexuální přenosným onemocněním.

Neprokázalo se, že by měl přípravek Silgard terapeutický efekt. Vakcína proto není určena k léčbě cervikálního karcinomu, cervikálních, vulválních a vaginálních dysplastických lézí vysokého stupně nebo genitálních bradavic. Není také určena k prevenci rozvoje jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV.

Vakcinace nenahrazuje rutinní cervikální screening. Protože žádná vakcína není účinná na 100 % a přípravek Silgard nezajišťuje ochranu proti každému typu HPV ani proti již existující HPV infekci, zůstává rutinní cervikální screening kriticky důležitý a je nutné dodržovat místní doporučení.

Nejsou žádné údaje o použití přípravku Silgard u osob se sníženou imunitní reakcí. Jedinci se sníženou imunitní reakcí, ať již v důsledku silné imunosupresivní léčby, genetické poruchy, infekce virem lidské imunodeficiency (Human Immunodeficiency Virus, HIV) nebo jiných příčin, nemusí na vakcínu zareagovat.

Tuto vakcínu je nutno podávat opatrně jedincům s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání takovým osobám může dojít ke krvácení.

Délka ochrany není v současnosti známa. Trvalá účinnost ochrany byla pozorována po dobu 4,5 roku po dokončení 3-dávkové série. Dlouhodobější ověřovací studie probíhají (viz bod 5.1).

Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti, imunogenitě ani účinnosti, které by podporovaly zaměnitelnost přípravku Silgard s jinými vakcínami proti HPV.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jedinci, kteří dostali imunoglobulin nebo krevní deriváty během 6 měsíců před první dávkou vakcíny, byli ve všech klinických studiích vyřazeni.

Použití spolu s dalšími vakcínami

Při podání přípravku Silgard ve stejnou dobu (ale, při podání vakcín, do různých injekčních míst) s vakcínou proti hepatitidě typu B (rekombinantní) nedošlo k zásahu do imunitní odpovědi na HPV typy. Míra séroprotektce (poměrná část osob, které dosáhly séroprotektivních hladin protilátek proti HBs ≥ 10 mIU/ml) se nezměnila (96,5% pro souběžné očkování a 97,5% pro samostatné očkování proti hepatitidě B). Geometrické průměrné hodnoty títů protilátek proti HBs byly nižší při současném podávání, nicméně klinická významnost tohoto zjištění není známa.

Současné podávání přípravku Silgard s jinými vakcínami než s vakcínou proti hepatitidě typu B (rekombinantní) nebylo studováno.

PŘÍLOHA 3: KONTRAINDIKACE, NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Použití s hormonální antikoncepcí

V klinických studiích používalo hormonální antikoncepci 57,5 % žen (ve věku 16 až 26 let), jimž byl podán přípravek Silgard. Nezdálo se, že by použití hormonální antikoncepce ovlivnilo imunitní odpověď na přípravek Silgard.

4.6 Těhotenství a kojení

Zvláštní studie s vakcínou u těhotných žen nebyly provedeny. Během vývojového programu však 2 832 žen (vakcína = 1 396 oproti placebo = 1 436) uvedlo alespoň jedno těhotenství. Celkově byly srovnatelné podíly těhotných s nežádoucím účinkem, které dostaly přípravek Silgard, a těch, jimž bylo podáno placebo. U těhotenství s odhadovaným počátkem do 30 dnů od vakcinace bylo ve skupině, která dostávala přípravek Silgard, zjištěno 5 případů vrozených anomálií ve srovnání s 0 případy vrozené anomálie ve skupině, která dostávala placebo. Naopak u těhotenství s počátkem více než 30 dnů po vakcinaci bylo ve skupině, která dostávala přípravek Silgard, pozorováno 20 případů vrozených anomálií ve srovnání s 22 případy vrozených anomálií ve skupině, která dostávala placebo. Druhy pozorovaných anomálií se shodovaly s druhy anomálií obecně pozorovanými u těhotenství žen ve věku 16 až 26 let.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Údaje o podávání přípravku Silgard v průběhu těhotenství neprokázaly žádný bezpečnostní signál. Tyto údaje však nejsou dostatečné pro doporučení používání přípravku Silgard v průběhu těhotenství. Proto je třeba očkování odložit až na dobu po ukončení těhotenství.

Během vakcinačního období v klinických studiích byl celkem 995 kojícím matek podán přípravek Silgard nebo placebo. Podíl výskytu nežádoucích reakcí u matek a kojenců dětí byl u vakcinované a placebové skupiny srovnatelný. Navíc byla vakcinační imunogenita srovnatelná u kojících matek a u žen, které v době aplikace vakcíny nekojily.

Přípravek Silgard může být podáván kojícím ženám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

V 5 klinických studiích (4 kontrolovaných placebem) byl subjektům hodnocení podáván přípravek Silgard nebo placebo v den zařazení a pak přibližně za 2 a za 6 měsíců. Několik subjektů hodnocení (0,2 %) ukončilo studii pro nežádoucí účinky. Bezpečnost byla ve studiích hodnocena buď v celé populaci (4 studie) nebo v předem definované podskupině (jedna studie) hodnocené populace dohledem ve formě očkovacích kartiček (vaccination report card, VRC) po dobu 14 dnů po každé injekci přípravku Silgard nebo placebo. Pomocí těchto kartiček bylo sledováno 6 160 jedinců (5 088 žen ve věku 9 až 26 let a 1 072 mužů ve věku 9 až 15 let v době zařazení), jimž byl aplikován přípravek Silgard, a 4 064 osob, které dostaly placebo.

Následující nežádoucí reakce v souvislosti s aplikací vakcíny byly pozorovány u příjemců přípravku Silgard s frekvencí alespoň 1,0 % a s četností vyšší než u osob, které dostávaly placebo. Jsou seřazeny na základě hlediska četnosti podle následující zvyklosti:

[Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), včetně jednotlivých hlášených případů]

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Velmi časté: pyrexie.

Velmi časté: v místě injekce: erytém, bolest, otok.

Časté: v místě injekce: zhmožděnina, podlitina, pruritus.

Navíc byly v klinických studiích pozorovány nežádoucí reakce s frekvencemi nižšími než 1 %, které byly zkoušejícím posouzeny jako související s vakcínou nebo placebem.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: bronchospasmus.

Poruchy kůže a podkoží

Vzácné: kopřivka.

Seďm případů (0,06 %) kopřivky bylo hlášeno ve skupině léčené přípravkem Silgard a 17 případů (0,18 %) bylo pozorováno ve skupině dostávající placebo s adjuvans.

V klinických studiích hlásily osoby v populaci, která sledovala bezpečnost, jakékoli nové zdravotní okolnosti v průběhu 4 let dalšího sledování. Z 11 778 osob dostávajících přípravek Silgard a 9 686 osob dostávajících placebo bylo hlášeno 26 případů nespecifické artritidy/artropatie, 19 ve skupině léčené přípravkem Silgard a 7 ve skupině s placebem.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení přípravku na trh byly u přípravku Silgard spontánně hlášeny nežádoucí účinky, které nejsou uvedeny výše.

Protože tyto účinky byly hlášeny spontánně, není možné spolehlivě odhadnout jejich četnost.

Poruchy krve a lymfatického systému: lymfadenopatie

Gastrointestinální poruchy: nauzea, zvracení

Poruchy imunitního systému: reakce přecitlivělosti včetně

anafylaktických/anafylaktoidních reakcí

Poruchy nervového systému: syndrom Guillain-Barrého, závrať, bolest hlavy, synkopa

4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy podání vyšších než doporučených dávek přípravku Silgard. Obecně byl profil nežádoucích účinků uváděný při předávkování srovnatelný s doporučenými jednotlivými dávkami přípravku Silgard.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: virová vakcína, ATC kód: J07BM01

Mechanismus účinku

Přípravek Silgard je adjuvovaná neinfekční rekombinantní kvadrivalentní vakcína připravená z vysoce čištěných, viru podobných částic (virus-like particles, VLPs) velkého kapsidového proteinu L1 HPV typů 6, 11, 16 a 18. VLPs neobsahují virovou DNA, nemohou infikovat buňky, množit se nebo způsobovat onemocnění.

HPV jsou nakažlivé pouze pro lidi, ale studie na zvířatech s podobnými papilomaviry naznačují, že účinnost vakcíny s L1 VLP je zprostředkována rozvojem humorální imunitní odpovědi.

Odhaduje se, že HPV 16 a HPV 18 jsou odpovědné za přibližně 70 % cervikálních karcinomů; 80 % adenokarcinomů in situ (AIS); 45–70 % cervikální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně (CIN 2/3); 25 % cervikální intraepiteliální neoplazie nízkého stupně (CIN 1); přibližně 70 % vulvální (VIN 2/3) a vaginální (VaIN 2/3)

PŘÍLOHA 4: ANALÝZA ÚČINNOSTI PŘÍPRAVKU SILGARD

intraepiteliální neoplazie vysokého stupně související s HPV. HPV 6 a 11 jsou odpovědné za přibližně 90 % genitálních bradavic a za 10 % cervikální intraepiteliální neoplazie nízkého stupně (CIN 1). CIN 3 a AIS jsou přijaty jako bezprostřední prekurzory invazivního cervikálního karcinomu.

Termín „premalignt genitální léze“ v bodě 4.1 odpovídá termínům cervikální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně (CIN 2/3), vulvální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně (VIN 2/3) a vaginální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně (VaIN 2/3).

Klinické studie

Účinnost přípravku Silgard byla hodnocena ve 4 placebem kontrolovaných, dvojitě slepých randomizovaných klinických studiích fáze II a III, zahrnujících celkem 20 541 16- až 26-letých žen, které byly zařazeny a vakcinovány bez předchozího screeningu na infekci HPV.

Primární kritéria hodnocení účinnosti zahrnovala vulvální a vaginální léze (genitální bradavice, VIN, VaIN) a CIN všech stupňů vyvolané HPV typů 6, 11, 16 nebo 18 (protokol 013, FUTURE I), CIN 2/3 a AIS vyvolané HPV typu 16 nebo 18 (protokol 015, FUTURE II), přetrvávající infekce vyvolané HPV typy 6, 11, 16 nebo 18 (protokol 007) a přetrvávající infekce vyvolané HPV typu 16 (protokol 005).

Jsou předloženy výsledky hodnocení účinnosti z kombinované analýzy protokolů studie. Účinnost u CIN 2/3 nebo AIS související s HPV 16/18 je založena na údajích z protokolů 005 (pouze kritéria účinnosti související s HPV 16), 007, 013 a 015. Účinnost u všech ostatních kritérií účinnosti je založena na protokolech 007, 013 a 015. Výsledky jednotlivých studií podporují výsledky z kombinované analýzy. Přípravek Silgard byl účinný proti onemocnění HPV způsobeném každým ze čtyř vakcinačních typů HPV.

Cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN) stupně 2/3 (střední až vysoký stupeň dysplazie) a adenokarcinom in situ (AIS) byly v klinických studiích použity jako zástupný klinický ukazatel pro cervikální karcinom.

Profylaktická účinnost v porovnání s vakcínami typů HPV (HPV 6, 11, 16 nebo 18)

Primární analýzy účinnosti, s ohledem na vakcíny typů HPV (HPV 6, 11, 16 a 18), byly provedeny u populace pacientů, kteří dodrželi protokol studie (per-protocol efficacy – PPE) (n = všechny 3 vakcinace během 1 roku od zařazení, bez závaznějšího odklonu od protokolu a před 1. dávkou a až po dobu 1 měsíce po 3. dávce (7. měsíc) bez kontaktu s příslušnými typy HPV). Účinnost se začala měřit po návštěvě v 7. měsíci. Celkově 73 % hodnocených osob nepřišlo v době zařazení do kontaktu (PCR negativní a séronegativní) s ani jedním ze 4 typů HPV.

Účinnost u osob, které nepřišly do kontaktu s příslušným(i) HPV typem(typy), na které je vakcína zaměřena

Výsledky hodnocení účinnosti u relevantních kritérií účinnosti analyzovaných 2 a 3 roky po zařazení do studie v populaci pacientů, kteří dodrželi protokol, jsou uvedeny v Tabulce 1.

V doplňkové analýze byla účinnost přípravku Silgard vyhodnocena proti CIN 3 a AIS souvisejícími s HPV 16/18.

Účinnost přípravku Silgard proti CIN 1 související s HPV typů 6, 11, 16, 18 byla v kombinovaných protokolech po 3 letech 95,5 % (95% CI: 89,2–98,6).

Účinnost přípravku Silgard proti CIN (1, 2, 3) nebo AIS související s HPV typů 6, 11, 16, 18 byla v kombinovaných protokolech po 3 letech 96,0 % (95% CI: 91,0–98,5).

Účinnost přípravku Silgard proti VIN 2/3 a VaIN 2/3 související s HPV typů 6, 11, 16, 18 byla v kombinovaných protokolech po 3 letech 100 % (95% CI: 60,2–100), respektive 100 % (95% CI: 41,4–100).

Účinnost přípravku Silgard proti genitálním bradavicím souvisejícím s HPV typů 6, 11, 16, 18 byla v kombinovaných protokolech po 3 letech 98,8 % (95% CI: 95,4–99,9).

V Protokolu 012 účinnost vakcíny Silgard proti infekci přetrvávající 6 měsíců dle definice [vzorky pozitivní při dvou nebo více po sobě jdoucích návštěvách, mezi kterými je odstup 6 měsíců (± 1 měsíc) nebo delší] ve vztahu k HPV 16 byla 98,7 % (95% CI: 95,1–99,8), respektive 100,0 % (95% CI: 93,2–100,0) u HPV 18, po následném pozorování po dobu až 4 let (střední hodnota sledování 3,6 roku). V případě infekce přetrvávající 12 měsíců dle definice byla účinnost proti HPV 16 100,0 % (95% CI: 93,9–100,0), respektive 100,0 % (95% CI: 79,9–100,0) u HPV 18.

Účinnost u jedinců s prokázanou infekcí HPV typů 6, 11, 16 nebo 18 nebo chorobou při vstupu do studie

Nejsou žádné důkazy o ochraně před onemocněním vyvolaným vakcinačními typy HPV, na které byly osoby při počátečním vyšetření PCR pozitivní a/nebo séropozitivní. Nicméně jedinci, kteří již byli před očkováním infikováni jedním nebo více HPV typy, na které je vakcína zaměřena, byli chráněni před klinickým onemocněním způsobeným zbývajícími HPV typy, na které je vakcína zaměřena.

Účinnost u subjektů hodnocení s předchozí infekcí nebo chorobou zapříčiněnou HPV typů 6, 11, 16 nebo 18 nebo bez nich

Modifikovaná populace podle původního léčebného záměru (intention to treat – ITT) zahrnovala ženy bez ohledu na výchozí HPV stav 1. den, kterým byla podána alespoň jedna vakcinační dávka a u kterých bylo počítání případů zahájeno 1 měsíc po 1. dávce, výsledky jsou shrnuty v Tabulce 2. Tato populace se blíží celkové populaci žen s ohledem na výskyt infekce nebo onemocnění HPV při zařazení. Výsledky jsou shrnuty v Tabulce 2.

Tabulka 1: Analýza účinnosti přípravku Silgard proti cervikálním lézím vysokého stupně v PPE populaci

| | Silgard | Placebo | % účinnosti po 2 letech (95% CI) | Silgard | Placebo | % účinnosti po 3 letech (95% CI) |
|--|--|--|----------------------------------|--|--|----------------------------------|
| | Počet případů Počet subjektů hodnocení* | Počet případů Počet subjektů hodnocení* | | Počet případů Počet subjektů hodnocení* | Počet případů Počet subjektů hodnocení* | |
| CIN 2/3 nebo AIS související s HPV 16/18 | 0 8 487 | 53 8 460 | 100,0 (92,9–100,0) | 1** 8 492 | 85 8 462 | 98,8 (93,3–100,0) |
| CIN 3 související s HPV 16/18 | 0 8 487 | 29 8 460 | 100,0 (86,5–100,0) | 1** 8 492 | 51 8 462 | 98,1 (88,7–100,0) |
| AIS související s HPV 16/18 | 0 8 487 | 6 8 460 | 100,0 (14,8–100,0) | 0 8 492 | 7 8 462 | 100,0 (30,5–100,0) |

* Počet subjektů hodnocení s alespoň jednou následnou návštěvou po 7. měsíci

** Na základě virologických důkazů je pravděpodobné, že tento případ CIN 3 u pacientky chronicky infikované HPV 52 je v příčinné souvislosti s HPV 52. Pouze u 1 z 11 vzorků byl zjištěn HPV 16 (ve 32,5 měsíci), přičemž v tkáni získané při konizaci elektrickou kličkou (LEEP – Loop Electro-Excision Procedure) nebyl detekován.

Poznámka: Bodové odhady a intervaly spolehlivosti jsou upraveny na osobu-čas doby následného sledování.

PŘÍLOHA 5: ÚČINNOST PŘÍPRAVKU SILGARD

Tabulka 2: Účinnost přípravku Silgard při cervikálních lézích vysokého stupně v modifikované ITT populaci zahrnující ženy bez ohledu na výchozí HPV stav

| | Silgard | Placebo | % účinnosti** po 2 letech (95% CI) | Silgard | Placebo | % účinnosti** po 3 letech (95% CI) |
|--|---|---|--|---|---|--|
| | Počet případů Počet subjektů hodnocení* | Počet případů Počet subjektů hodnocení* | | Počet případů Počet subjektů hodnocení* | Počet případů Počet subjektů hodnocení* | |
| CIN 2/3 nebo AIS související s HPV 16 nebo HPV 18 | 122 9 831 | 201 9 896 | 39,0 (23,3-51,7) | 142 9 834 | 255 9 897 | 44,3 (31,4-55,0) |
| CIN 3 související s HPV 16/18 | 83 9 831 | 127 9 896 | 34,3 (12,7-50,8) | 99 9 834 | 162 9 897 | 38,9 (21,0-52,9) |
| AIS související s HPV 16/18 | 5 9 831 | 11 9 896 | 54,3 (<0-87,6) | 6 9 834 | 13 9 897 | 53,9 (<0-85,6) |

*Počet subjektů hodnocení s alespoň jednou následnou návštěvou po 30 dnech po 1. dni

**Procento účinnosti je vypočítáno z kombinovaných protokolů. Účinnost u CIN 2/3 nebo AIS souvisejících s HPV 16/18 je založena na údajích z protokolů 005 (pouze kritéria hodnocení související s 16), 007, 013 a 015.

Poznámka: bodové odhady a intervaly spolehlivosti jsou upraveny na osobo-čas doby následného sledování.

Účinnost

V kombinovaných protokolech po 3 letech byla účinnost proti VIN 2/3 související s HPV typů 6, 11, 16, 18 67,9 % (95% CI: 26,7–87,5), proti VaIN 2/3 související s HPV typů 6, 11, 16, 18 byla 83,3 % (95% CI: 25,0–98,2) a proti genitálním bradavicím souvisejícím s HPV typů 6, 11, 16, 18 77,2 % (95% CI: 69,8–83,0).

Celkem 12 % kombinované studované populace mělo abnormální Pap test ukazující na CIN 1. den. U subjektů hodnocení s abnormálním Pap testem 1. den, které k 1. dni nepřišly do kontaktu s příslušnými typy HPV, na které je vakcína zaměřena, zůstala účinnost vakcíny vysoká. U osob s abnormálním Pap testem k 1. dni, které již 1. den byly infikovány příslušnými typy HPV, nebyla účinnost vakcíny zjištěna.

Ochrana proti celkové zátěži cervikálními chorobami zapříčiněnými HPV u žen ve věku 16 až 26 let

Bylo vyhodnoceno působení přípravku Silgard proti celkovému riziku cervikálního onemocnění způsobeného HPV (tj. onemocnění způsobené jakýmkoli typem HPV), přičemž se začalo 30 dní po první dávce u 17 599 subjektů hodnocení zařazených do dvou studií účinnosti fáze III (protokoly 013 a 015). Mezi subjekty hodnocení, které nebyly dosud 14 běžným typům HPV vystaveny a které měly 1. den negativní Pap

test, snížilo podání přípravku Silgard po třech letech sledování incidenci CIN 2/3 nebo AIS zapříčiněných vakcinačními nebo nevakcinačními typy HPV o 46,1 % (95% CI: 23,6–62,3) a genitálních bradavic o 81,9 % (95% CI: 72,4–88,6).

V modifikované ITT populaci byly přínosy vakcíny s ohledem na celkovou incidenci CIN 2/3 nebo AIS (zapříčiněných kterýmkoli typem HPV) a genitálních bradavic mnohem nižší, přičemž snížení představovalo 13,5 % (95% CI: 0,1–25,1), respektive 59,6 % (95% CI: 50,1–67,4), protože přípravek Silgard nemá vliv na průběh infekce nebo onemocnění, které jsou při zahájení vakcinace již přítomny.

Vliv na postupy definitivní cervikální léčby

Na 18 150 subjektech hodnocení zařazených v protokolu 007, protokolech 013 a 015 bylo po 3 letech sledování vyhodnoceno působení přípravku Silgard na četnost postupů definitivní cervikální léčby bez ohledu na kauzální typy HPV. V populaci, která se dosud s HPV nesetkala, snižoval přípravek Silgard podíl žen, které se podrobily postupu definitivní cervikální léčby (konizace elektrickou kličkou (Loop Electro-Excision Procedure) nebo konizace studeným nožem (Cold-Knife Conization)) o 40,1 % (95% CI: 20,7–55,0). V populaci podle původního léčebného záměru bylo odpovídající snížení 20 % (95% CI: 9,4–29,3).

Tabulka 3: Výsledky CIN 2/3 nebo AIS u subjektů bez dosavadního výskytu typově specifikovaného HPV¹

| Složené kritérium účinnosti | Bez dosavadního výskytu ≥ 1 typu HPV | | | |
|---|---|---------------------------|-------------|----------------------------|
| | Případy užívající Silgard | Případy užívající placebo | % účinnosti | 95% interval spolehlivosti |
| (HPV 31/45) [†] | 34 | 60 | 43,2 % | 12,1–63,9 |
| (HPV 31/33/45/52/58) [§] | 111 | 150 | 25,8 % | 4,6–42,5 |
| 10 typů HPV proti kterým není vakcína zaměřena [*] | 162 | 211 | 23,0 % | 5,1–37,7 |
| Typy příbuzné HPV 16 (druhy A9) | 111 | 157 | 29,1 % | 9,1–44,9 |
| HPV 31 | 23 | 52 | 55,6 % | 26,2–74,1 |
| HPV 33 | 29 | 36 | 19,1 % | <0–52,1 |
| HPV 35 | 13 | 15 | 13,0 % | <0–61,9 |
| HPV 52 | 44 | 52 | 14,7 % | <0–44,2 |
| HPV 58 | 24 | 35 | 31,5 % | <0–61,0 |
| Typy příbuzné HPV 18 (druhy A7) | 34 | 46 | 25,9 % | <0–53,9 |
| HPV 39 | 15 | 24 | 37,5 % | <0–69,5 |
| HPV 45 | 11 | 11 | 0,0 % | <0–60,7 |
| HPV 59 | 9 | 15 | 39,9 % | <0–76,8 |
| Druhy A5 (HPV 51) | 34 | 41 | 16,3 % | <0–48,5 |
| Druhy A6 (HPV 56) | 34 | 30 | -13,7 % | <0–32,5 |

[†] Studie nebyly navrženy k vyhodnocení účinnosti proti chorobě zapříčiněné jednotlivými typy HPV.

[‡] Účinnost byla založena na snížení počtu CIN 2/3 nebo AIS souvisejících s HPV 31

[§] Účinnost byla založena na snížení počtu CIN 2/3 nebo AIS souvisejících s HPV 31, 33, 52 a 58

^{*} Zahrnuje typy HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 a 59 ve vakcíně neobsažené, které byly identifikovány stanovením.

PŘÍLOHA 6: ZKŘÍŽENÁ OCHRANA VAKCÍNY

Zkřížená ochrana

Účinnost přípravku Silgard proti CIN (jakéhokoli stupně) a CIN 2/3 nebo AIS způsobeným 10 typy HPV neobsaženými ve vakcíně (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), které jsou strukturálně příbuzné HPV typům 16 a 18, byla vyhodnocena v databázi kombinované účinnosti fáze III (N = 17 599) po následném pozorování po dobu průměrně 3,0 a 3,6 roku (na konci studie). Byla měřena účinnost proti kritériím choroby zapříčiněné předem definovanými kombinacemi typů HPV neobsažených ve vakcíně. Studie nebyly navrženy k vyhodnocení účinnosti proti chorobám zapříčiněným jednotlivými typy HPV. Primární analýza byla provedena u typově specifických populací, které vyžadovaly, aby ženy byly negativní na analyzované typy, ale které mohly být pozitivní na jiné typy HPV (96 % celkové populace). Primární časová analýza po 3 letech neukázala statistickou významnost pro předem specifikovaná kritéria hodnocení. Výsledky konečné závěrečné studie pro kombinovanou incidenci CIN 2/3 nebo AIS v této populaci po následném pozorování po dobu až 4 let (průměrně 3,6 roku) jsou uvedeny v Tabulce 3. Pro kombinovaná kritéria hodnocení byla statisticky významná účinnost proti onemocněním prokázána proti typům HPV fylogeneticky příbuzným s HPV 16 (zejména HPV 31), zatímco nebyla zjištěna statisticky významná účinnost pro typy HPV fylogeneticky příbuzné s HPV 18 (včetně HPV 45). Pro 10 jednotlivých typů HPV byla statisticky významná účinnost pozorována pouze pro HPV 31.

Imunogenita

Vyšetření na měření imunitní odpovědi

Pro HPV vakcíny nebyla zjištěna žádná minimální hladina protilátek spojená s ochranou.

Imunogenita přípravku Silgard byla hodnocena u 8 915 (Silgard n = 4 666; placebo n = 4 249) žen ve věku 18 až 26 let a u 3 400 dospívajících žen (Silgard n = 1 471; placebo n = 583) a mužů adolescentů (Silgard n = 1 071; placebo n = 275) ve věku od 9 do 17 let.

Pro určení imunogenity každého typu, na který je vakcína zaměřena, byla použita typově specifická imunologická vyšetření, kompetitivní imunologická vyšetření na bázi Luminexu (cLIA), s typově specifickými standardy. Toto vyšetření měří protilátky proti neutralizujícím epitopům pro každý typ HPV.

Imunitní odpovědi na přípravek Silgard

V klinických studiích byla 1 měsíc po 3. dávce ve všech vyšetřovaných věkových skupinách zjištěna séropozitivita proti HPV 6, HPV 11, HPV 16 a HPV 18 u 99,9 %, 99,8 %, 99,8 % a 99,6 % jedinců, kteří dostali přípravek Silgard, v uvedeném pořadí. Přípravek Silgard zajistil 1 měsíc po 3. dávce vysoké geometrické průměrné hodnoty titru (Geometric Mean Titers, GMTs) protilátek proti HPV ve všech vyšetřovaných věkových skupinách.

Hladiny protilátek proti HPV u osob dostávajících placebo, které se zbavily HPV infekce (séropozitivní a PCR negativní), byly podstatně nižší než hladiny indukované vakcínou. Kromě toho zůstaly hladiny protilátek proti HPV u očkováných osob vyšší během dlouhodobého sledování ve studiích fáze III.

Tabulka 4: Interpolace imunogenity mezi 9- až 15letými osobami mužského a ženského pohlaví a 16- až 26letými dospělými ženami (per-protokolová populace) založené na titru měřeném cLIA

| | Muži ve věku 9 až 15 let (protokoly 016 a 018) | | Ženy ve věku 9 až 15 let (protokoly 016 a 018) | | Ženy ve věku 16 až 26 let (protokoly 013 a 015) | |
|--------|---|-------------------------------------|---|-------------------------------------|--|-------------------------------------|
| | n | GMT (95% interval spolehlivosti) | n | GMT (95% interval spolehlivosti) | n | GMT (95% interval spolehlivosti) |
| HPV 6 | 883 | 1 038 (975–1 106) | 915 | 929 (874–987) | 2 631 | 543 (526–560) |
| HPV 11 | 884 | 1 387 (1 299–1 481) | 915 | 1 303 (1 223–1 388) | 2 655 | 762 (735–789) |
| HPV 16 | 881 | 6 053 (5 599–6 543) | 913 | 4 909 (4 548–5 300) | 2 570 | 2 294 (2 185–2 408) |
| HPV 18 | 886 | 1 356 (1 253–1 469) | 920 | 1 040 (965–1 120) | 2 796 | 462 (444–480) |

GMT – geometrická střední hodnota titru (Geometric mean titre) v mMU/ml (mMU = milli-Merck units)

Interpolace účinku přípravku Silgard od mladých dospělých žen k mladým dospívajícím. Klinická studie (protokol 016) srovnávala imunogenitu přípravku Silgard u 10- až 15letých chlapců a dívek s 16- až 23letými dospívajícími a mladými ženami. Ve vakcínované skupině dosáhla séropozitivita na všechny sérotypy vakcíny 99,1 až 100 % do 1 měsíce po 3. dávce.

Tabulka 4 srovnává GMTs protilátek proti HPV typů 6, 11, 16 a 18 u 9- až 15letých chlapců a dívek s 16- až 26letými mladými ženami 1 měsíc po 3. dávce.

Odpovědi proti HPV v 7. měsíci u 9- až 15letých dívek a chlapců nebyly nižší než odpovědi proti HPV u 16- až 26letých mladých žen, pro které byla účinnost stanovena ve studiích fáze III. Imunogenita byla závislá na věku, přičemž v 7. měsíci byly hladiny protilátek proti HPV významně vyšší u mladších jedinců ve věku pod 12 let než u jedinců starších.

Účinnost přípravku Silgard u 9- až 15letých dívek je odvozena na základě interpolace imunogenity.

Imunogenita a bezpečnost přípravku Silgard byla prokázána u 9- až 15letých chlapců. Ochranný účinek u mužů nebyl hodnocen.

Perzistence

V protokolu 007 byly nejvyšší hodnoty GMT protilátek proti HPV typů 6, 11, 16, 18 pozorovány 7. měsíc. Hodnoty GMT poté klesaly až do 24. měsíce a následně se nejméně do 60. měsíce stabilizovaly. Přesná doba trvání imunity po 3dávkové sérii nebyla stanovena.

Důkaz anamnestické (imunitní paměť) odpovědi

Důkaz anamnestické odpovědi se objevil u vakcínovaných jedinců, kteří byli před očkováním séropozitivní na příslušný typ (příslušné typy) HPV, na který (které) je vakcína zaměřena. Navíc se u podskupiny očkováných jedinců, kteří dostali provokační dávku přípravku Silgard 5 let po začátku vakcinace, projevila rychlá a silná anamnestická odpověď, která převyšovala hodnoty GMT protilátek proti HPV pozorované 1 měsíc po dávce 3.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnocení farmakokinetických studií se u vakcín nepožaduje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity po jediné a opakované dávce a studie místní snášenlivosti neprokázaly žádné zvláštní nebezpečí pro člověka.

Po jedné nebo opakovaných intramuskulárně aplikovaných injekcích indukoval přípravek Silgard specifické odpovědi protilátek proti HPV typů 6, 11, 16 a 18 u březích samic potkanů. Protilátky proti všem čtyřem typům HPV se na potomky přenesly během březosti a snad i během laktace. Ve vztahu k lécbě se neobjevily žádné účinky na vývojové znaky, chování, reprodukční schopnost nebo plodnost potomků.

PŘÍLOHA 7: FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný; L-histidin; Polysorbát 80; Boritan sodný; Voda na injekci

Adjvans viz bod 2.

6.2 Inkompatibilita

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C).

Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu 1) s pístovou zátkou (silikonizovaný brombutylelastomer potažený přípravkem Fluroec nebo nepotažený chlorbutylelastomer) a na hrotu s víčkem (brombutyl) s ochranným (bezpečnostním) zařízením jehly, bez jehly nebo s jednou nebo se dvěma jehlami – balení po 1, 10 nebo 20 kusech.

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu 1) s pístovou zátkou (silikonizovaný brombutylelastomer potažený přípravkem Fluroec nebo nepotažený chlorbutylelastomer) a na hrotu s víčkem (brombutyl) bez ochranného (bezpečnostního) zařízení jehly, bez jehly nebo s jednou nebo se dvěma jehlami – balení po 1, 10 nebo 20 kusech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

- Přípravek Silgard je k dispozici v předplněné injekční stříkačce připravené k použití jako intramuskulární injekce (i.m.), přednostně do deltového svalu horní paže.
- Jestliže jsou v balení k dispozici 2 injekční jehly rozdílné délky, vyberte injekční jehlu vhodnou k provedení i.m. aplikace v závislosti na výšce a hmotnosti pacienta.
- Parenterálně podávané léčivé přípravky je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat kvůli drobným částicím hmoty a změně barvy. Pokud jsou přítomny částice nebo se objeví změna barvy, přípravek zlikvidujte. Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Použití předplněné injekční stříkačky s ochranným (bezpečnostním) zařízením jehly
Ochranné (bezpečnostní) zařízení jehly se skládá z plastového obalu (ochranné zařízení jehly), který před aplikací dávky kryje válec injekční stříkačky. Ochranné zařízení jehly kryje jehlu po aplikaci injekce, aby se zabránilo poranění píchnutím o jehlu. Po dokončení aplikace a úplném stlačení pístu, aktivuje píst spouštěcí páčkový. Po uvolnění pístu překryje plastový obal rychlým pohybem jehlu. Jestliže v balení není k dispozici injekční jehla, použijte injekční jehlu nepřesahující délku 25 mm, aby ji ochranné zařízení jehly zcela překrylo.

Upozornění: Před dokončením aplikace injekce se vyvarujte kontaktu se spouštěcími páčkami na zařízení (jak je naznačeno hvězdičkami * na prvním obrázku), aby se zabránilo předčasnému překrytí injekční jehly bezpečnostním zařízením jehly.

Poznámka: Zajistěte, aby byly před aplikací injekce ze stříkačky odstraněny vzduchové bubliny. Štítky lze sejmut až po aplikaci vakcíny a když ochranné zařízení jehly překryje jehlu.

Použití předplněné injekční stříkačky bez ochranného (bezpečnostního) zařízení jehly

Před použitím dobře protřepejte. Nasadte jehlu otáčením ve směru hodinových ručiček, dokud jehla bezpečně nedrží na injekční stříkačce. Podejte celou dávku podle standardního postupu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

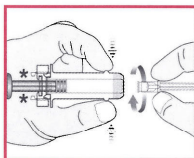
| | | |
|-----------------|-----------------|-----------------|
| EU/1/06/358/003 | EU/1/06/358/004 | EU/1/06/358/005 |
| EU/1/06/358/006 | EU/1/06/358/007 | EU/1/06/358/008 |
| EU/1/06/358/009 | EU/1/06/358/010 | EU/1/06/358/011 |
| EU/1/06/358/012 | EU/1/06/358/013 | EU/1/06/358/014 |
| EU/1/06/358/015 | EU/1/06/358/016 | EU/1/06/358/017 |
| EU/1/06/358/019 | EU/1/06/358/020 | EU/1/06/358/021 |

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

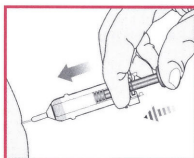
20. září 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. září 2008

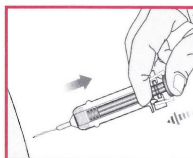


Před použitím dobře protřepejte.
Sejměte víčko injekční stříkačky a víčko jehly. Našroubujte injekční jehlu na válec injekční stříkačky otáčením ve směru hodinových ručiček, zatímco tlačíte na 2 plastové kuličky, čímž jehlu na stříkačku pevně připevníte.

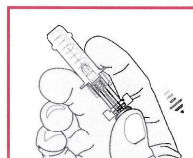


Sejměte kryt jehly. Aplikujte celou dávku pomalým stlačováním pístu, dokud jej nelze stlačit více.

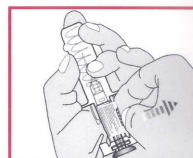
Poznámka:
Neuvolňujte tlak na píst.



Zatímco udržujete tlak na píst, vytáhněte injekční stříkačku z místa vpichu.

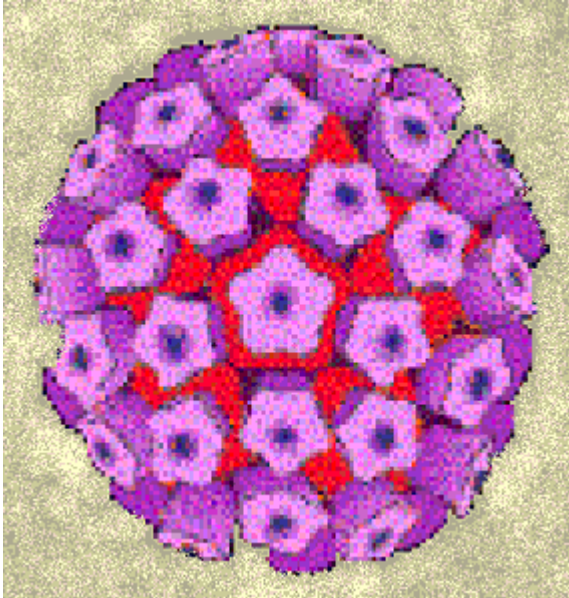


Uvolněte pomalu píst. Ochranné zařízení jehly překryje rychlým pohybem injekční jehly.

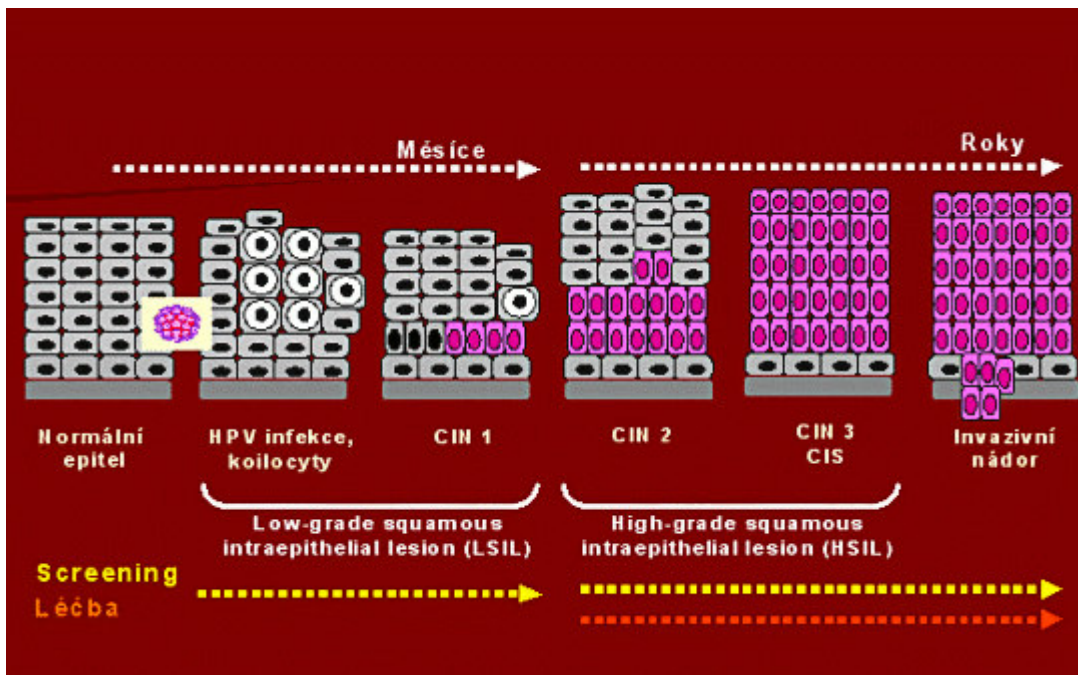


K sejmutí oddělitelných štítků otáčejte pístem, až bude vidět barevný štítek. Stáhněte barevný štítek za stálého otáčení pístem podle potřeby.

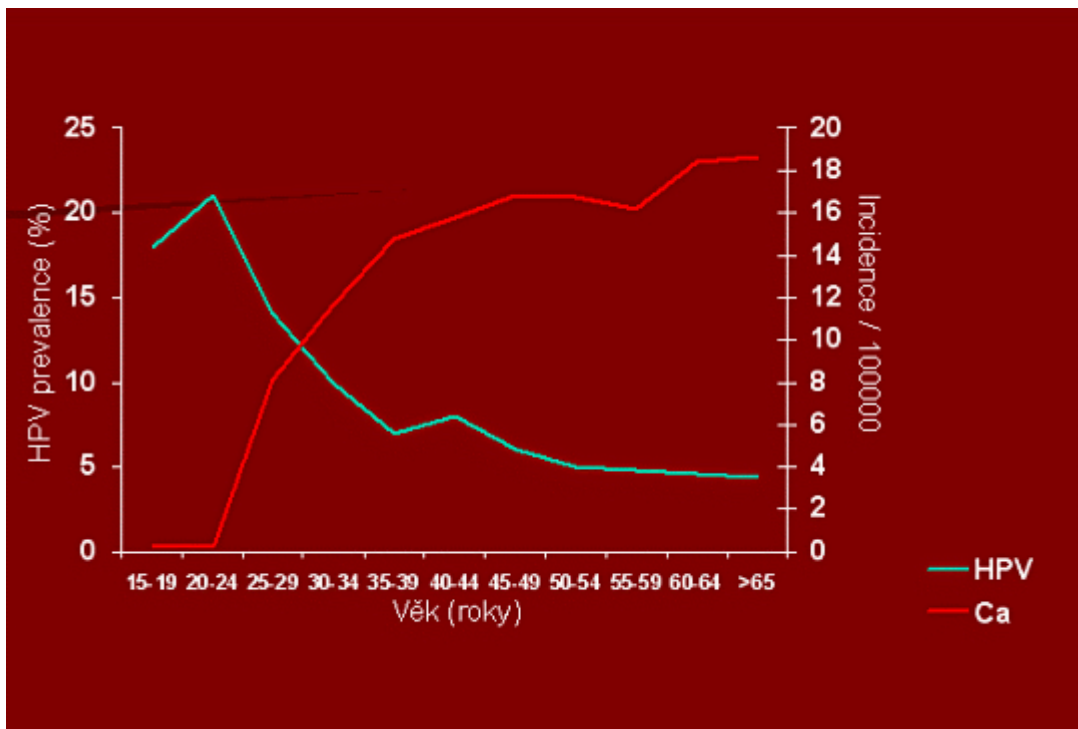
PŘÍLOHA 8: SCHÉMA STRUKTURY HPV



PŘÍLOHA 9: SCHÉMA ROZVOJE KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA V SOUVISLOSTI S HPV INFEKČÍ

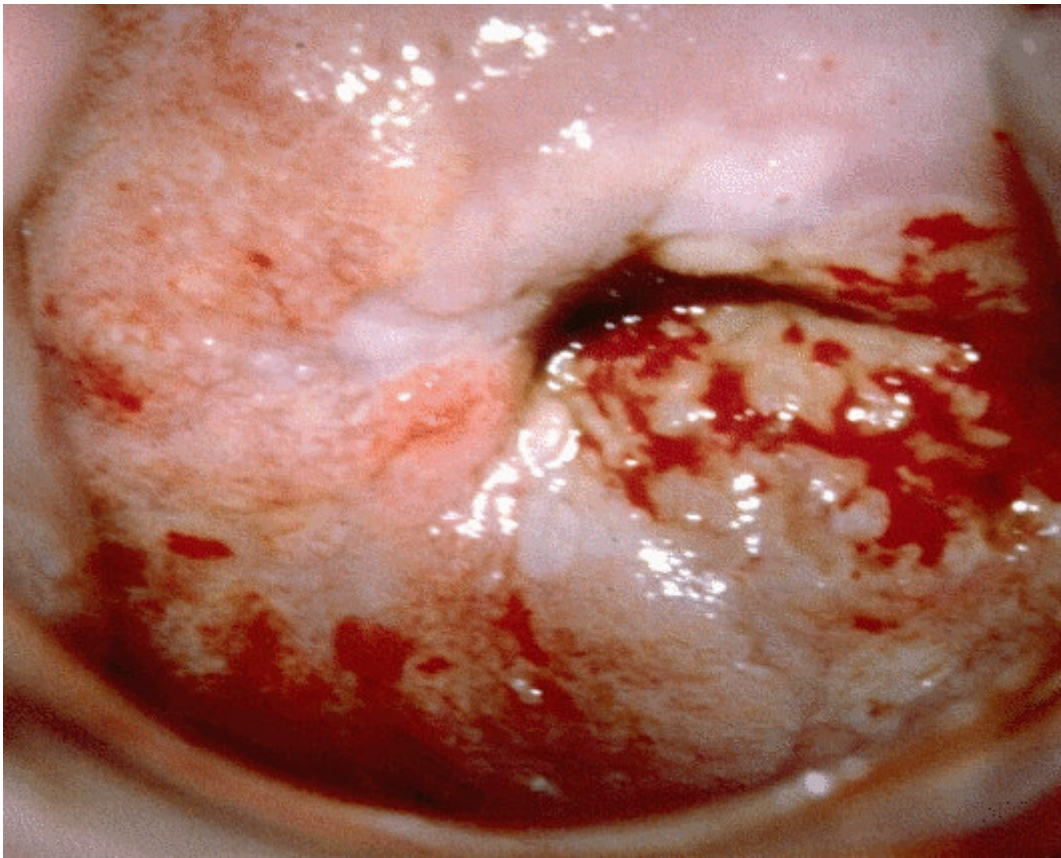


PŘÍLOHA 10: PREVALENCE HPV INFEKCE VE VZTAHU K INCIDENCI KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA




PŘÍLOHA 11: SPINOCELULÁRNÍ KARCINOM DĚLOŽNÍHO HRDLA

IB1



PŘÍLOHA 12: PRŮVODKA KE GYNEKOLOGICKÉMU CYTOL. VYŠ.

| PRŮVODKA KE GYNEKOLOGICKÉMU CYTOLOGICKÉMU VYŠETŘENÍ | | | | | | | | | |
|---|-----|--|-------------------------------|--|--|---|--|--|---|
| Jméno | | | | | Pojišťovna | | | Rodné číslo | |
| Adresa | | | | | | | | | |
| P.M. | IUD | HATK | HRT | Předch. koniz. Ano Ne | GRAV. | Zpráva pro laborator | | | Kolpo Klin. Dg. |
| Lokalizace stěru: | | Cervix: ekto endo | vagina | endometrium | vulva | Odběr: spatula brush jiné | | |  |
| Žadání vyšetření: | | OP | funkční | kontrola | Cytologie: | | | Datum odběru: | |
| Označení skel: | | | | | Čas odběru: | | | Ražítka a podpis zadatele | |
| PAP | | ENDO I - II - III - IV - V | EKTO I - II - III - IV - V | | Bez neopl. intraep. změn a malignity (ZÁVĚR 1) | | | ZÁVĚR | |
| STĚR | | Uspokojivý Uspokojivý, ale bez endoc.bb Neuspokojivý - Odmítnut ke zpracování - Neuspokojivý ale zpracován | | nizká celularita chybná identifikace pac. nadbytek krve n. zánětu | | Trichomonas Candida Bakteriální vaginóza Döderlein Koky | | Aktinomykóza Herpes simplex Chlamydie Smišená flóra Jiné | |
| HORMONÁLNÍ STAV | | JE E Není G v souladu s anamnézou | | Funkční cytologii nelze hodnotit | | Jiné nenádorové změny Reaktivní buněčné změny způsobené: - zánětem - ozářením, IUD - jiné (metaplázie včetně nezralé m., hyperkeratóza, parakeratóza, cytolýza, regenerace, reparace, atd.) Nález žlázových buněk po hysterektomii Atrofie Jiné (endometriální buňky u žen nad 40 let) | | 1. Bez neopl.intraepit. změn a malignity 2. ASC-US 3. ASC-H (nelze vyloučit HSIL) 4. LSIL (včetně HPV) 5. HSIL 6. HSIL - nelze vyloučit invazi 7. Dlačicobuněčný karcinom 8. Atypie žlázových buněk (nespecifikováno) 9. Atypie žlázových buněk (spíše neoplastické) 10. Adenokarcinom in situ 11. Adenokarcinom invazivní 12. Ostatní maligní nádory 13. Jiné | |
| FUNKČNÍ CYTOLOGIE | | Těhotenství JE NENÍ ohroženo | | I. pokročilé těh. II. krátce před termínem III. v termínu IV. po termínu porodu | | DOPORUČUJI | | Podpis, pracoviště: Datum: | |

Chcete mít zdarma Vaši E-mailovou adresu ve tvaru Vaší profese, např. Novak@gynekolog.cz, Cerny@cytolog.cz, Novakova@vrchnisestra.cz, Kamenicky@perinatolog.cz? Navštivte www.medima.cz. Klasifikace nádorů www.nadory.cz, www.cervix.cz

MEDIMARKET s. r. o. Prodej nejlevnějšího spotřebního materiálu a dezinfekce pro zdravotnická zařízení. www.medimarketsro.cz, Mikuláské nám. 4, 326 00 Plzeň mobil: 603 835 353, tel.: 377 320 667, fax: 377 440 539, IČO 25224158, DIČ CZ25224158, E-mail: medimarket@medima.cz, Dezinfekce pro zdravotnická zařízení www.dezinfekce.com

