

UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Diplomová práce

2015

Bc. Iveta Dvořáková

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
Katedra biologických a lékařských věd

**Očkování proti lidským papilomavirům**

*Human papillomavirus vaccination*

**Diplomová práce**

Vedoucí diplomové práce: Mgr. Marcela Vejsová, Ph.D.

Hradec Králové 2015

.....

Bc. Iveta Dvořáková

## **Prohlášení**

„Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

Hradec Králové 2015

.....

Bc. Iveta Dvořáková

## **Poděkování**

Chtěla bych poděkovat Mgr. Marcele Vejsové, Ph.D., která mi pomáhala s danou problematikou. Chtěla bych poděkovat ředitelům škol, kteří mi umožnili provést dotazníkovou studii na jejich školách ve Zlíně a v Hradci Králové.

Dále bych chtěla poděkovat všem mým přátelům a rodině, kteří při mně stáli a podporovali mě.

Hradec Králové 2015

.....

Bc. Iveta Dvořáková

# Obsah

<b>ABSTRAKT .....</b>	<b>6</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>7</b>
<b>ZADÁNÍ PRÁCE .....</b>	<b>8</b>
<b>CÍL PRÁCE.....</b>	<b>8</b>
<b>1 SEZNAM ZKRATEK.....</b>	<b>9</b>
<b>2 ÚVOD.....</b>	<b>10</b>
<b>3 TEORETICKÁ ČÁST .....</b>	<b>11</b>
3.1 PAPILOMAVIRY.....	11
3.1.1 <i>Historie</i> .....	11
3.1.2 <i>Charakteristika</i> .....	12
3.1.3 <i>Struktura</i> .....	15
3.1.4 <i>Taxonomie</i> .....	17
3.1.5 <i>Přenos</i> .....	19
3.1.6 <i>Patogeneze</i> .....	21
3.2 RAKOVINA DĚLOŽNÍHO ČÍPKU .....	24
3.2.1 <i>Definice</i> .....	24
3.2.2 <i>Historie</i> .....	27
3.2.3 <i>Prevence</i> .....	28
3.2.4 <i>Rizikové faktory</i> .....	29
3.2.5 <i>Symptomy</i> .....	31
3.2.6 <i>Epidemiologie</i> .....	32
3.2.7 <i>Vyšetření, diagnostika</i> .....	36
3.2.8 <i>Léčba</i> .....	39
3.2.8.1 <i>Destrukční léčba</i> .....	39
3.2.8.2 <i>Ablační léčba</i> .....	39
3.2.9 <i>Nádorové markery</i> .....	41
3.3 OČKOVÁNÍ.....	42
3.3.1 <i>Historie</i> .....	42
3.3.2 <i>Očkovací látky</i> .....	43

3.3.2.1	Silgard .....	46
3.3.2.2	Cervarix .....	48
3.3.2.3	Účinnost očkování .....	49
3.3.2.4	Kontraindikace.....	51
3.3.2.5	Nežádoucí účinky .....	52
3.4	DĚTSKÝ OČKOVACÍ KALENDÁŘ.....	53
<b>4</b>	<b>PRAKTICKÁ ČÁST .....</b>	<b>55</b>
<b>5</b>	<b>VÝSLEDKY.....</b>	<b>57</b>
5.1	DOTAZNÍK PRO LÉKAŘE.....	57
5.2	DOTAZNÍKY PRO DÍVKY .....	69
5.3	DOTAZNÍKY PRO MATKY .....	79
<b>6</b>	<b>DISKUZE .....</b>	<b>88</b>
<b>7</b>	<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>94</b>
<b>8</b>	<b>PŘÍLOHA.....</b>	<b>95</b>
8.1	DOTAZNÍK PRO LÉKAŘE.....	95
8.2	DOTAZNÍK PRO DÍVKY .....	97
8.3	DOTAZNÍK PRO MATKY .....	99
<b>9</b>	<b>SEZNAM OBRÁZKŮ.....</b>	<b>100</b>
<b>10</b>	<b>SEZNAM GRAFŮ .....</b>	<b>101</b>
<b>11</b>	<b>SEZNAM TABULEK.....</b>	<b>102</b>
<b>12</b>	<b>SEZNAM LITERATURY .....</b>	<b>103</b>

# Abstrakt

Autor: Bc. Dvořáková Iveta

Název: Očkování proti lidským papilomavirům

Diplomová práce

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Studijní obor: Odborný pracovník v laboratorních metodách

Cíl práce: Snahou této práce je přiblížit všeobecné povědomí o rakovině děložního čípku, jeho původci, přenosu, symptomech, léčbě. Předkládá informace o registrovaných vakcínách na trhu. Cílem této práce bylo zjistit informovanost žen a dívek o očkování proti rakovině děložního čípku a jejich ochotu nechat se očkovat. Zjistit pohled lékařů – gynekologů na očkování proti rakovině děložního čípku.

Hlavní poznatky: Očkování proti rakovině děložního čípku je již zařazeno do očkovacího kalendáře. Nepatří mezi povinná očkování, pouze jako doporučené očkování pro dívky ve věku 13 – 14 let.

Závěr: Práce ukazuje na všeobecnou povědomost dívek o původci onemocnění, možnosti přenosu a také o prevenci proti rakovině děložního čípku. Ze studie vyplynulo, že většina lékařů informuje dívky i ženy o možnosti nechat se očkovat. Lékaři by doporučovali očkovat i muže. Většina matek se snaží chodit na pravidelné preventivní prohlídky. Ze studie vyplynulo, že většina matek se chystá svoji dceru očkovat, ale samy by se očkovat nenechaly.

**Klíčová slova:** Rakovina děložního čípku, Lidský papilomavirus, HPV očkování

## **Abstract**

Author: Bc. Dvořáková Iveta

Title: Human papillomavirus vaccination

Diploma thesis

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Field study: Specialist in laboratory methods

Background: The aim of this work is to bring general awareness of cervical cancer, its creator, transmission, symptoms and treatment. It presents information about registered vaccines on the market. The aim of this study is to determine women and girls awareness of vaccination against cervical cancer, and their willingness to be vaccinated. Determine view - gynecologist vaccination against cervical cancer.

Main findings: Vaccination against cervical cancer is already included in the vaccination calendar. Not an obligatory vaccination but only as recommended vaccinations for girls between 13 and 14 years.

Conclusion: The diploma paper indicates the general awareness of the causative agent, transfer options and the prevention of cervical cancer among girls. The study found that most doctors inform girls and women about the possibility to be vaccinated. Doctors would recommend vaccination for men too. Most mothers are trying to have regular preventive examinations. The study found that most mothers are going to vaccinate their daughters, but they would not get vaccinated.

**Key words:** Cervical cancer, Human papillomavirus, HPV vaccination



## **Zadání práce**

Tato práce je vypracována jako rešeršní. Práce má podat základní informace o původci rakoviny děložního čípku a rakoviny samotné. Vysvětlit, co pojem rakovina děložního čípku znamená, její historický vývoj, prevenci, rizikové faktory, příznaky a v neposlední řadě, zda a jak se dá rakovina léčit. Práce je zaměřena na očkovací látky, které chrání před rakovinou. Popisuje jejich složení a účinek. Dále je v práci vypracovaná studie, která se zaměřuje na lékaře, matky a dívky, konkrétně na jejich pohled na danou problematiku. Všeobecný výskyt tohoto onemocnění v ČR.

## **Cíl práce**

Cílem této práce je zjistit informovanost českých dívek na 2. stupni ZŠ. Popsat postoj matek k očkování proti rakovině děložního čípku. V neposlední řadě měla zjistit postoj lékařů k očkování. Zpracovat výsledky získané z dotazníkových studií.

## 1 Seznam zkratek

ACIP	Poradní výbor pro imunizační postupy
CA 125	Tumorový antigen 125
CEA	Karcino-embryonální antigen
CIN	Cervikální intraepiteliální neoplázie
CYFRA 21	Fragment cytokeratinu 21
ČR	Česká republika
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
ECCA	Evropská asociace pro prevenci rakoviny
EU	Evropská unie
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
HBV	Virus hepatitidy typu B
HIV	Virus lidské imunodeficience
HPV	Lidský papilomavirus
HR HPV	Vysoce rizikový typ HPV
HSV 2	Herpes simplex virus 2
IARC	Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny
LR HPV	Nízko rizikový typ HPV
mRNA	Messenger RNA
NILM	Negativní pro intraepiteliální lézi nebo malignitu
PCR	Polymerázová řetězová reakce
pRb	Retinoblastom protein
SCCA	Antigen skvamózních buněk
SIL	Skvamózní intraepitelové léze
STI	Sexuálně přenosné infekce
SV 40	Opičí virus 40
WHO	Světová zdravotnická organizace

## 2 Úvod

V této práci jsem se zaměřila na problematiku karcinomu děložního čípku z důvodu zvyšující se incidence tohoto onemocnění. Práce uvádí příčinu vzniku karcinomu děložního čípku, což představuje virové agens HPV (Human Papillomavirus). Nejen lidské papilomaviry se podílejí na vzniku rakoviny a tudíž uvádím i další rizikové faktory, které přispívají k jejímu vzniku. Nejlepší cestou je ochrana před infekcí způsobenou lidskými papilomaviry. K tomuto účelu nejlépe slouží vakcíny. V ČR jsou registrovány 2 očkovací látky (Silgard, Cervarix). Zajímalo mě, jaký pohled a postoj na danou problematiku mají čeští gynekologové. Proto jsem vypracovala dotazníkovou studii, která vyhodnocuje pohled gynekologů a jejich postoj k dané problematice. Z mého pohledu jsou mladé dívky málo informovány o rizicích a možnostech nechat se očkovat. Vakcína je plně hrazena dívkám ve věku 13 - 14 let, kdy tuto vakcínu aplikuje dětský lékař a dívky ještě nenavštívily gynekologickou ordinaci. A proto se v této práci zaměřuji také na informovanost dívek na druhém stupni základní školy a postoj matek k dané problematice.

Karcinom děložního čípku je druhým nejčastějším onemocněním žen, hned po karcinomu prsu. V ČR je zavedený pravidelný screening i očkování. V ČR se ročně diagnostikuje přes 1 000 nových případů onemocnění karcinomu děložního čípku a z toho 400 žen na dané onemocnění umírá. ČR se v porovnání s ostatními státy EU řadí mezi země s vyšší incidencí (Chlíbek, 2010; Česká onkologická společnost ČLS JEP, 2015).

## 3 Teoretická část

### 3.1 Papilomaviry

#### 3.1.1 Historie

Lidské papilomaviry provázejí člověka již od pradávna. Celosvětově nejrozšířenější typ HPV 16 se pravděpodobně objevil před více než 200 000 lety a to v Africe, odkud pochází i moderní *Homo sapiens*. V období života Hippokrata (400 let před n. l.) byly známy klinické projevy infekce lidskými papilomaviry, které způsobují genitální bradavice. Genitální bradavice byly pojmenovány – condylomata<sup>1</sup>. Výskyt bradavic byl spojován s promiskuitou a zakázaným sexuálním chováním. Genitální bradavice postihovaly především homosexuály (Fait a kol., 2009).

V roce 1949 bylo infekční agens izolováno v mikrokystalické formě. Virus lidských bradavic byl považován ještě dalších 20 let za původce nejrůznějších bradavic, jak kožních, tak i genitálních (Fait a kol., 2009).

Americký lékař Barret se spolupracovníky prokázali a popsali v roce 1954 sexuální přenos genitálních bradavic americkými vojáky na jejich partnerky po návratu z války v Koreji (Fait a kol., 2009).

V dnešní době jsou uváděny genitální bradavice do seznamu nemocí přenášených pohlavním stykem – STI (Sexually Transmitted Infections).

Na základě nálezů genetické informace dvou nových typů HPV 16, 18 v buňkách karcinomu děložního hrdla byl počátkem 80. let zahájen široký výzkum (Fait a kol., 2009).

---

<sup>1</sup> Slovo řeckého původu, které znamená okrouhlé zduření kolem anu.

### 3.1.2 Charakteristika

Papilomaviry jsou malé neobalené, DNA viry. Virus se vyznačuje relativní stabilitou a odolností. Např.: ve vlhkém prostředí dokáže být infekční několik měsíců (Herbeck, 2011; Assi et al, 2014). Tento virus postihuje jak muže, tak ženy. HPV poškozují různé oblasti těla. Představují původce různých benigních tumorů a hyperplazie kůže nebo sliznic (Bednář a kol., 1996; Solen 2008, Stanley, 2010).

Lidský papilomavirus je nejčastější sexuálně přenosný patogen. Objevuje se především u mladých sexuálně aktivních jedinců, u kterých způsobuje infekci genitálního traktu. Dále mohou způsobovat rakovinu krku, hlavy a hrtanu. Většina infekce vymizí bez zjevného klinického onemocnění (Dominiak et al, 2013; Renschmidt et al, 2014; Taylor et al, 2014; Stanley, 2010).

Dnes je známo 118 typů papilomavirů z toho 96 lidských a 22 zvířecích. Existuje více než 40 typů HPV, které mohou infikovat genitální oblast mužů i žen – vagina, vulva, děložní hrdlo, perineum, anus, penis. Jsou označovány jako genitální lidské papilomaviry (CDC, 2015; Taylor et al, 2014).

Dané papilomaviry dělíme na neonkogenní (nízko rizikové - low risk, do této skupiny patří asi 12 genotypů a 18 genotypů onkogenních (vysoce rizikové - high risk) (Solen, 2008).

Do skupiny low risk patří především HPV 6, HPV 11, které vedou ke vzniku různých epiteliálních lézí v anogenitální oblasti. Dané léze označujeme jako condylomata accuminata tzv. genitální bradavice (Assi et al, 2014). Poprvé byly popsány na začátku prvního století antickým lékařem Celsusem. Genitální bradavice jsou nejčastější virové sexuálně přenosné onemocnění (Turyna a Sláma, 2010; Solen, 2008). HPV 6, 11 jsou přibližně v 90 % příčinou genitálních bradavic (CDC, 2011).

Do skupiny high risk řadíme HPV 16, 18, 31, 33 a 35, kteří mohou způsobit cervikální dysplazii a rakovinu děložního čípku. Především kmeny HPV 16, 18 jsou velmi virulentní a způsobují asi 70 % všech případů rakoviny děložního čípku (Dominiak et al, 2013; Damm et al, 2009; Velentzis et al, 2014, CDC, 2011).

U některých žen infekce HPV přetrvává a dochází ke změnám v buňkách děložního čípku, což časem vede ke vzniku karcinomu děložního čípku. HPV 16 způsobuje Bowenovu chorobu penisu a byl prokázán v 60 – 80 % případů (Solen, 2008). Odhaduje se, že virus HPV je původcem 5 % všech lidských nádorů, především kmen HPV 16.

**Tabulka 1 - Rozdělení HPV podle onkogenního potenciálu**

(Převzato: FAIT, T. a kol., *Očkování proti lidským papilomavirům*, Maxdorf, Praha, 2009, str. 13, ISBN: 978-80-7345-204-9)

HR- vysoko rizikové	HPV- 6, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
LR- nízko rizikové	HPV- 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, cand89

Vlivem druhové a tkáňové specifčnosti infikují pouze proliferační buňky bazálních vrstev epitelu kůže a sliznic u člověka. Lidské papilomaviry jsou dokonale adaptovány k přežívání v hostitelských buňkách, které využívají k vlastní replikaci (Turyňa a Sláma, 2010).

Infekce HPV probíhá bez příznaků, čímž je umožněno rychlé šíření a pozdější záchyt. HPV je vysoce infekční s inkubační dobou v rozmezí 3 - 4 týdny někdy až měsíce nebo roky. Doba trvání tohoto latentního období záleží na dávce viru, který byl přijat (Assi et al, 2014).

## Tabulka 2 - Nejčastější manifestace nálezů HPV

(Převzato: BEDNÁŘ M., FRAŇKOVÁ V., SCHINDLER J., SOUČEK A., VÁVRA J., *Lékařská mikrobiologie*, 1. vydání, Marvil, Praha, 1996, str. 413)

Lokalizace	Onemocnění	Typy HPV
Kůže	Verruca vulgaris	2, 4, 1, 7, 26, 29
	Verruca plana	3, 10, 27, 28, 41
	Verruca plantaris	1, 2, 4
	Epidermodysplasia verruciformis	5, 8, 17, 20, 36, 9, 12, 14, 15, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 38, 46
Anogenitální oblast	Condyloma acuminatum	6, 11, 1, 2, 10, 16, 30, 44, 45, 54, 55
	Dysplazie adenokarcinomu děložního čípku	16, 18
Ústní dutina	Hyperplazie epitelu	13, 32
Larynx	Papilom	6, 11
Oční spojivka	Papilom	11

### 3.1.3 Struktura

HPV existuje v podobě virionů, což jsou infekční částice. Kapsida<sup>2</sup> o velikosti 55 nm je tvořena 2 povrchovými proteiny L1 a L2. Povrch kapsidy je složen ze 72 pětiúhelníkových plošek tzv. kapsomer, které vytvářejí tvar symetrického dvacetistěnu. Kapsida obsahuje dvouvláknovou, kovalentně uzavřenou molekulu DNA. Molekula DNA se skládá ze 7 900 párů bazí a slouží jako biologický substrát paměti. Kódující je pouze jedno vlákno. DNA kóduje kromě dvou povrchových proteinů ještě 8 raných proteinů (E1 - E8) zodpovědných za transkripci, replikaci a transformaci. Z raných proteinů jsou důležité dva onkoproteiny vysoce rizikového typu E6, E7, kteří napomáhají přeměně infikované buňky do maligního fenotypu. Proteiny E hrají hlavní úlohu při integraci viru do DNA napadené buňky. Virová DNA obsahuje nekódující oblasti, ve kterých jsou uloženy regulační sekvence nutné pro infekční cyklus viru (HPV College, 2010 - 2015; Fait a kol., 2009; Turyna a Sláma, 2010; Cibula a kol., 2009).

Genom HPV se rozděluje do 3 úseků

1. úsek – nekódující, dlouhý regulační
2. úsek – úsek raných proteinů E1 - E8 (E=Early)
3. úsek – úsek pozdních plášťových proteinů L1 a L2 (L=Late)

#### **Funkce jednotlivých proteinů**

E1 - protein podílející se na počátku virové replikace

E2 - protein regulující transkripci viru

E3 - předpokládá se, že je zatím bez významu

E4 - protein, který napomáhá při uvolnění infekčních virionů do okolí

E5 - slouží jako onkogen růstového faktoru, chrání proti cytotoxickým T - lymfocytům

E6 - inaktivuje buněčný protein p53 a aktivuje telomerázu

---

<sup>2</sup> Kapsida je bílkovinný obal viru, ve kterém je uložena genetická informace ve formě DNA nebo RNA.



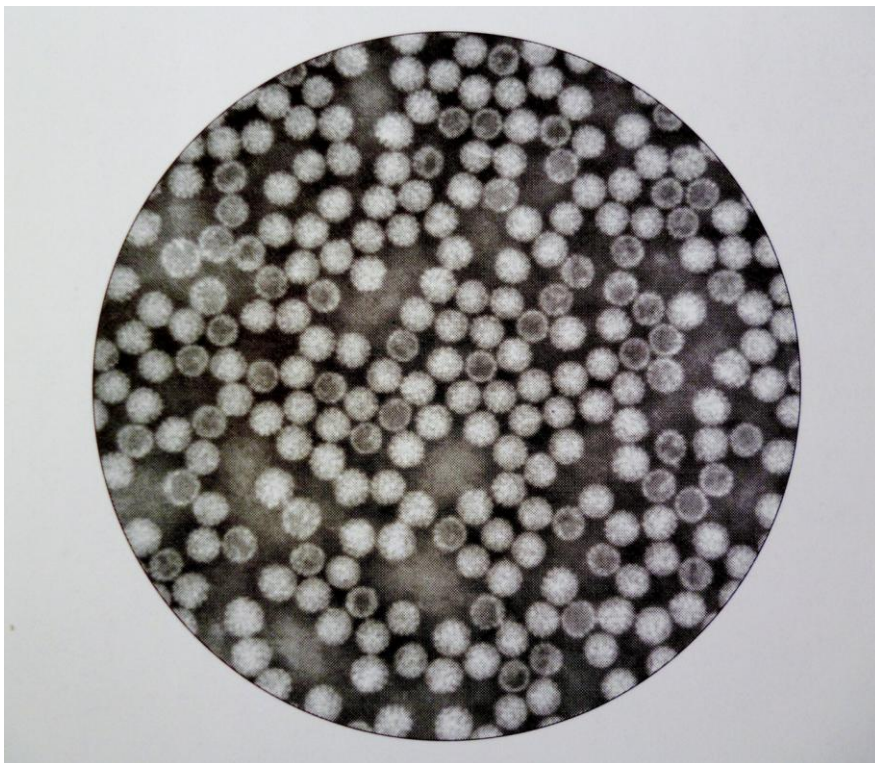
E7 - inaktivuje tumor supresorový protein pRb (retinoblastom protein)

E8 - předpokládá se, že slouží jako faktor latentní virové infekce

L1 - hlavní strukturální protein pro výstavbu virového obalu

L2 - protein, který zabalí virovou DNA do virionu

(Herbeck a kol., 2011; HPV College, 2010 - 2015).



**Obrázek 1** -Virové partikule v elektronovém mikroskopu

(Převzato: TURÝNA RADOVAN, SLÁMA JIŘÍ, *Kolposkopie děložního hrdla*, Galén, Praha, 2010, str. 16, ISBN: 978-80-7262-679-3)

### 3.1.4 Taxonomie

Papilomaviry jsou dlouho známá skupina virů, která se vyvíjela současně se svými hostiteli (Laco, 2012).

Základem taxonomické klasifikace HPV jsou rozdíly v jednotlivých nukleotidových sekvencích v genu kódující protein L1. Genom papilomavirů je velmi stabilní, a proto mutace či rekombinace jednotlivých nukleotidových sekvencí jsou velmi vzácné (Laco, 2012).

#### Základní taxonomické jednotky

**Rodina** – nejvyšší taxon používaný při klasifikaci virů. Dříve byly papilomaviry řazeny společně s polyomaviry a s SV40 do jedné skupiny *Papovaviridae*, na základě podobné struktury kapsidy.

V 80. letech 20. stol. bylo dokázáno, že papilomaviry se liší od polyomavirů jednak velikostí a také organizací genomu. Od poloviny 80. let bylo jasné, že se jedná o 2 odlišné rodiny virů. V roce 2000 byly papilomaviry odebrány z čeledi *Papovaviridae* a vytvořily novou samostatnou čeleď *Papillomaviridae* (Laco, 2012; Fait a kol., 2009).

**Rod** – jednotlivé rody se liší v nukleotidové sekvenci L1 genu o 40 - 45 %. Příslušníci stejného rodu nemusí mít stejné biologické vlastnosti. Pro účely klasifikace se využívají písmena řecké abecedy (Laco, 2012).

**Druh** – jednotlivé druhy v rámci jednoho rodu se liší v nukleotidové sekvenci L1 genu o 30 - 40 %. Příslušníci stejného druhu často mívají obdobné biologické vlastnosti (Laco, 2012).

**Typ** – jednotlivé typy papilomavirů se liší v nukleotidové sekvenci genu L1 o 10 - 25 %. K průkazu nového typu je nutná znalost kompletního genomu papilomavirů. Je-li získán genom HPV, pomocí metody PCR dojde k amplifikaci a tento virus je označen jako HPV cand. Dalšími molekulárními metodami je zjištěna kompletní sekvence genomu HPV a viru je přiřazeno číslo. Dnes je známo 118 typů papilomavirů z toho 96 lidských a 22 zvířecích. Jednotlivé genomy papilomavirů jsou uloženy v referenční laboratoři v Heidelbergu, kde se nachází Reference Center for Papillomaviruses. Zde je struktura genomu dále analyzována a ověřována nukleotidová sekvence (Laco, 2012).

**Podtyp** – jednotlivé papilomaviry se liší od jiného typu v nukleotidové sekvenci L1 genu o 2 - 10 %. V dnešní době jsou známy pouze 4 podtypy papilomavirů (Laco, 2012).

**Varianta** – jednotlivé papilomaviry se liší od jiného typu v nukleotidové sekvenci L1 genu o méně než 2 %. Téměř u každého typu bylo zjištěno deset až sto variant - jednotlivé varianty se vyskytují v různých geografických pásmech, což svědčí o jejich vývoji v různých etnických skupinách. Dnešní geografická distribuce je nejen výsledkem migrace lidské populace. Také je dána cestováním a mísením jednotlivých etnických skupin. Např.: evropská a jihoamerická varianta HPV 16, 18 se vyskytuje častěji než africká varianta u obyvatel Brazílie, kteří pocházejí z potomků Evropanů. Je prokázáno, že neevropské varianty HPV 16 jsou agresivnější ve svém chování v porovnání s evropskou variantou. Což vysvětluje vyšší prevalenci karcinomu děložního čípku v Jižní Americe, v Africe a v některých asijských zemích. V daných zemích hraje výraznou roli v prevalenci karcinomu děložního čípku dobrá úroveň a účinnost celostátně organizovaného screeningu (Laco, 2012).

### 3.1.5 Přenos

Papilomaviry jsou nejčastější pohlavně přenášenou infekcí ve světě (Renschmidt et al, 2014; Assi et al, 2014; Taylor et al, 2014; Votava, 2006).

Přenosnost HPV je několikanásobně vyšší v porovnání s jinými pohlavně přenosnými onemocněními způsobenými např.: HIV, HSV-2 (Laco, 2012).

Nejvýznamnějším způsobem přenosu je pohlavní styk, při kterém dochází k přímému kontaktu infikovaného penilního, vulvárního, vaginálního, cervikálního nebo análního epitelu. V prvních letech po zahájení sexuálního života je největší riziko získání infekce. V dnešní době je významným rizikovým faktorem promiskuitní styl života. Přenos HPV infekce je možný obousměrně u heterosexuálních párů: ženy s cervikálními lézemi přenášejí HPV infekci na své partnery a muži s bezpříznakovou infekcí, s condylomaty, či s penilními lézemi přenášejí infekci na své sexuální partnerky (Bednář, 1996; CDC, 2015; Stanley, 2010; Laco, 2012; HPV college, 2010 - 2015).

Lidé se nakazí od jiné osoby během sexuální aktivity. Většinou dostanou HPV infekci z vaginálního či análního sexu, ale mohou se nakazit také během orálního sexu či dalších sexuálních her. Člověk se může nakazit od svého partnera, který nemá žádné známky nebo příznaky infekce. Většina lidí si neuvědomuje, že jsou nakaženi a tento vir mohou přenést na svého sexuálního partnera. HPV je tak běžný vir, že téměř všichni sexuálně aktivní muži a ženy se v určitém okamžiku svého života s tímto virem setkají (CDC, 2015).

Nemusí jít pouze o pohlavní přenos, HPV se může přenášet i nepohlavní cestou (HPV college, 2010 - 2015). Bylo prokázáno, že lidské papilomaviry mohou přežívat v odloučených keratinocytech až jeden týden.

Další způsob přenosu je kontakt s kontaminovanými předměty, který není velmi pravděpodobný, ale nemůžeme ho spolehlivě vyloučit např.: lékařské nástroje, sexuální pomůcky či běžný kontakt. Přenos infekce krví je velmi nepravděpodobný, protože k virémii dochází u HPV infekce vzácně (Laco, 2012; Votava, 2006).

Častou otázkou u lidí bývá, jestli se HPV infekce může přenášet ze záchodového sedátka. Nebyly zaznamenány případy infekce HPV z různých povrchů předmětů, jako je záchodové sedátko (CDC, 2015).

K přenosu může dojít také vertikálně. Infikovaná matka může během těhotenství nebo v průběhu porodu přenést infekci na svého potomka. K vertikálnímu přenosu však dochází vzácně, není příliš častý, ale může se objevit. V tomto případě se u dítěte může vyvinout opakující se respirační papilomatóza<sup>3</sup> (CDC, 2015; Solen, 2008).

---

<sup>3</sup> Respirační papilomatóza je vzácný stav, kdy bradavice rostou v hrdle.

### 3.1.6 Patogeneze

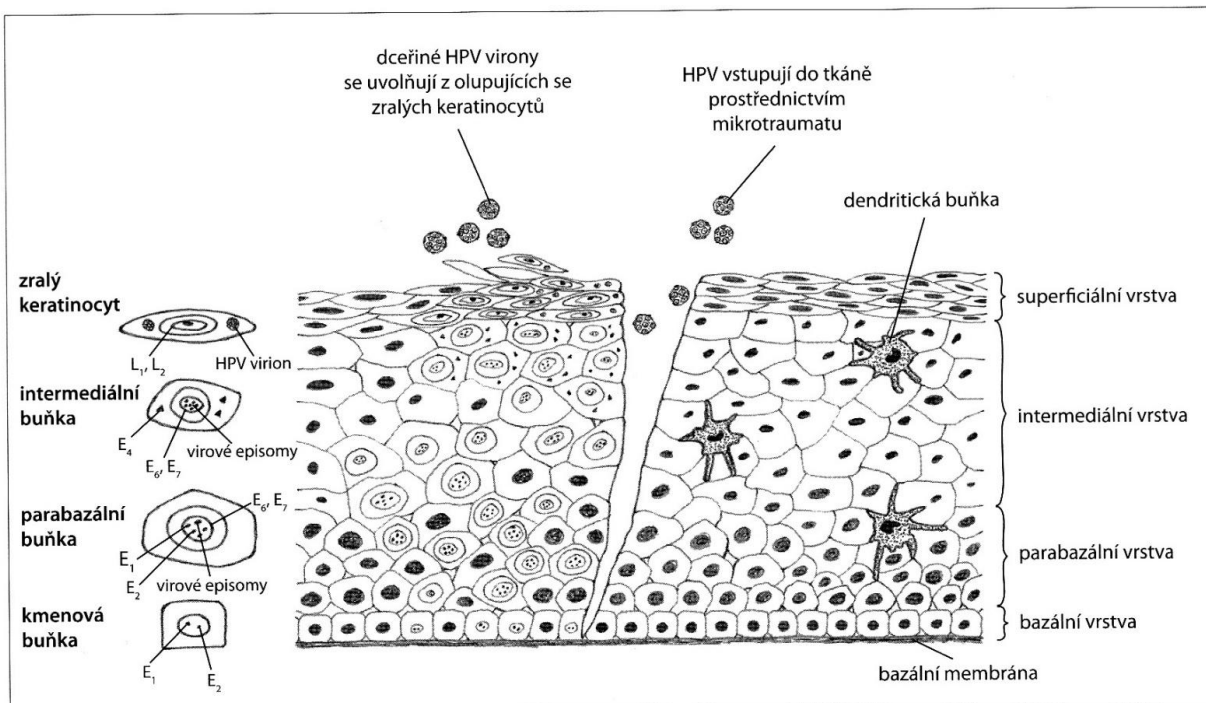
Vstupní branou pro HPV infekce se stávají mikrotraumata kůže a sliznic (Turyna a Sláma, 2010).

Nejvímavější k infekci je oblast mezi dlaždicovitým a cylindrickým epitelem (hrdla děložního, řitního, hrtanu), kde HPV infikuje nezralé buňky (HPV college, 2010 – 2015; Cervarix, 2012).

Virové částice tj. partikule, vstupují do buněk bazálních vrstev epitelu. Pro maligní transformaci je nutná infekce dlouhodobě žijících kmenových buněk (Turyna a Sláma, 2010).

Replikace viru je rozdělena do dvou fází.

**1. fáze** - dochází k replikaci virového genomu. Vzniká přibližně 100 kopií viru. Hlavní úlohu sehrávají rané proteiny E1, E2. Bazální buňky po různě dlouhé době ztrácejí schopnost dělení a dochází k jejich konečné diferenciaci a přesunu do suprabazální oblasti, kde dochází k další replikaci viru. V diferencovaných buňkách superficiální vrstvy epitelu dochází ke kompletizaci virionů. S dezintegrací těchto buněk dochází k uvolnění virionů do okolního prostředí (Turyna a Sláma, 2010).



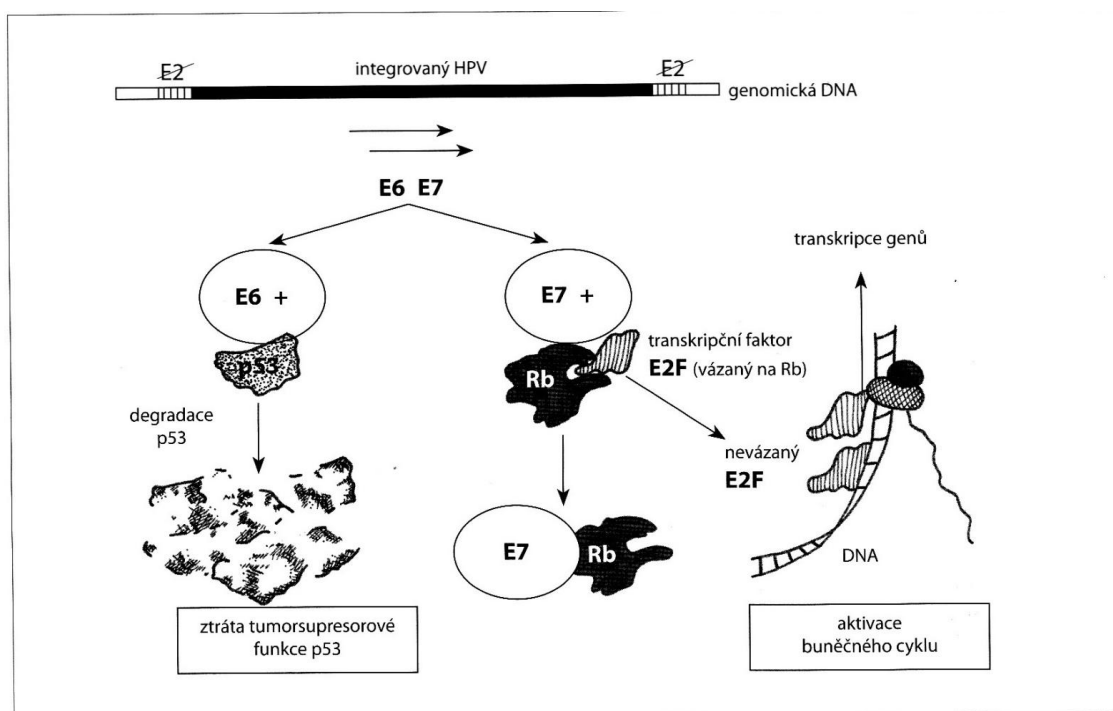
**Obrázek 2** - Životní cyklus HPV ve vztahu k morfologii dlaždicového epitelu

(Převzato: TURÝNA RADOVAN, SLÁMA JIŘÍ, *Koloskopie děložního hrdla*, Galén, Praha, 2010, str. 18, ISBN: 978-80-7262-679-3)

**2. fáze** - důležitou roli v této fázi hrají proteiny E6 a E7, které interagují s klíčovými faktory regulace buněčného cyklu: tumor buněčnými supresory, cykliny a cyklin dependentními kinázami (Cibula a kol., 2009).

Protein E6 se váže na protein p53 a spouští jeho modifikaci pomocí ubikvitin-ligáz, které následně protein degradují. Dochází k jeho proteolýze, vyřazení proteinu p53 z jeho funkce, což má za následek nadměrnou tvorbu cyklinu B, který ovlivňuje přechod z G2 fáze do M fáze mitózy. Dochází k zablokování přirozeného procesu apoptózy. E6 má schopnost aktivovat telomerázu (Turyna a Sláma, 2010; Cibula a kol., 2009).

E7 se váže na hypofosforylovanou formu proteinů z rodiny produktů Rb genů. Po vazbě dochází k rozpojení proteinu Rb a transkripčního faktoru E2F-1. Dochází k aktivaci transkripčního faktoru E2F-1, který spouští expresi proteinů důležitých pro replikaci. Protein E7 dále interaguje s dalšími promitotickými faktory jako je cyklin E. Výsledkem je zvýšená syntéza DNA a proliferace buňky (Cibula a kol., 2009).



**Obrázek 3** - Interakce HPV proteinů E6, E7 s antionkogeny p53 a Rb hostitelské buňky

(Převzato: TURYNÁ RADOVAN, SLÁMA JIŘÍ, *Koloskopie děložního hrdla*, Galén, Praha, 2010, str. 18, ISBN: 978-80-7262-679-3)

Dlouhotrvající aktivita proteinů E6, E7 vede k vyšší genomové nestabilitě kumulací mutačních příhod a dále ke ztrátě kontroly nad buněčným růstem (Turyna a Sláma, 2010).

U nízko rizikových typů je virová DNA lokalizována extrachromozomálně – epizomálně. Replikace viru je výsledkem nadměrné proliferace všech vrstev, především bazální vrstvy. Proces je spojen s těžkými cytologickými změnami, které jsou charakteristické velkými polygonálními buňkami se scvrklým jádrem a cytoplazmatickou vakuolou (Assi et al., 2014).

U vysoce rizikových typů HPV je klíčem patofyziologického účinku blokovat buněčnou diferenciaci (Assi et al., 2014). U HR HPV se virová DNA včleňuje do genomu hostitelské buňky, což vede k maligní transformaci. Inkorporace genomu HPV do genomu hostitelské buňky vede k porušení sekvence genu pro virový protein E2, který zvyšuje transkripci proteinu E6 a E7 (Cibula a kol., 2009; Turyna a Sláma, 2010).

Proteiny E6 a E7 reagují s protoonkogeny a tumor supresorovými geny a jejich výsledkem je inhibice apoptózy. Integrace virového genomu do genomu hostitelské buňky je důsledkem chromozomální nestability a faktorem v progresi přednádorových lézí (Cibula a kol., 2009; Turyna a Sláma, 2010).

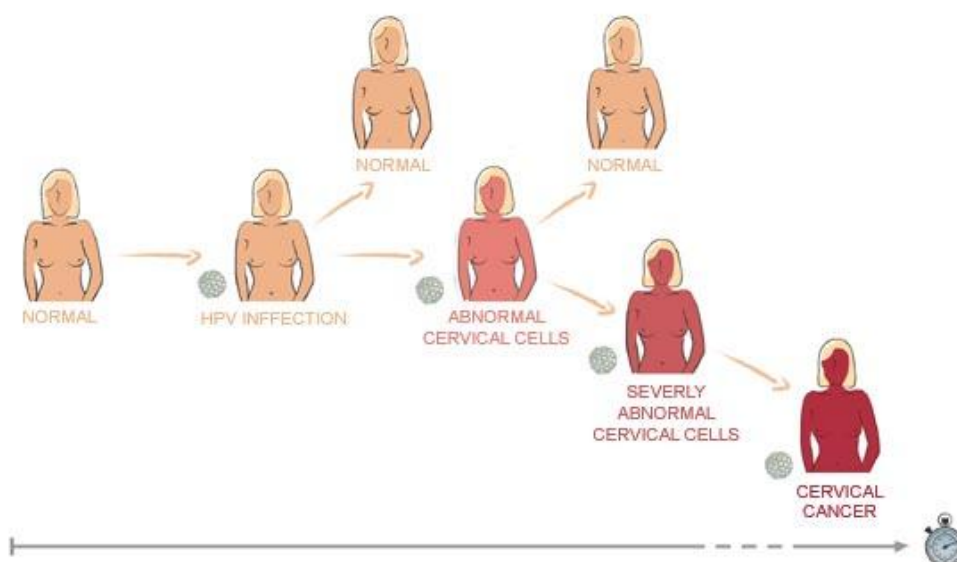
Nicméně HPV infekce není sama dostatečná ke kancerogenezi. Na vzniku rakoviny se podílejí kofaktory (Assi et al., 2014).



## 3.2 Rakovina děložního čípku

### 3.2.1 Definice

Maligní nádor děložního čípku (hrdla) - také označován jako karcinom děložního hrdla nebo cervikální karcinom - patří mezi zhoubná onemocnění, kdy se buňky děložního čípku začnou nekontrolovatelně množit. Vyskytuje se méně často než nádory prsu nebo střev u žen. Rakovina děložního čípku je druhou nejčastější rakovinou u žen po celém světě. Postihuje především mladší věkové kategorie žen. Nejedná se o dědičné onemocnění. Vznik karcinomu je mnohastupňový a dlouhodobý proces, uvádí se rozmezí mezi 10 - 20 lety (Cervix, 2015; Damm et al., 2009; Ondruš et al., 2013; Vitalion 2015).



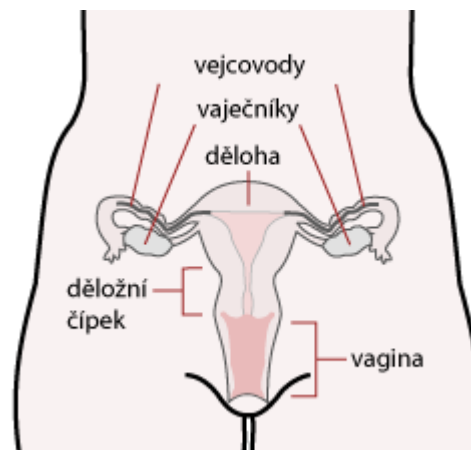
**Obrázek 4 - Vznik rakoviny děložního čípku**

(Převzato: Web- *European Cervical Cancer Association*

<http://www.ecca.info/cs/delozni-cipek/karcinom-delozniho-cipku/>)

Nádor děložního čípku můžeme rozdělit na maligní „zhoubný“ nebo na benigní „nezhoubný“. Do benigních nádorů v lokalizaci děložního čípku řadíme endocervikální polyp. Do maligních nádorů je řazen karcinom. Z histologického hlediska se jedná o dlaždicobuněčný karcinom (Vitalion, 2015).

Děložní čípek tvoří spodní zúžená část dělohy válcovitého nebo kuželovitého tvaru. Zhruba polovina čípku je přístupná při běžném gynekologickém vyšetření (Cervix, 2015).



**Obrázek 5 - Lokalizace děložního čípku**

(Převzato: Web - Cervix, copyright 2015

<http://www.cervix.cz/index.php?pg=pro-verejnost--rakovina-delozniho-cipku>)

Nádorovým změnám předcházejí přednádorové změny - prekancerózy, které jsou charakterizované stoupajícím počtem nediferencovaných bazálních buněk. S prekancerózními změnami si organizmus někdy dokáže poradit i sám. Prekancerózy jsou bezpříznakové, neprojevují se žádnými zdravotními komplikacemi (Cervix, 2015; Cervarix 2012).

Histopatologická terminologie se během posledních 30 let několikrát změnila. V 60. letech byl používán pojem abnormální epitel, atypický epitel a neinvazivní karcinom. Dnešní terminologie se opírá o poznatky patogeneze a biologického chování prekanceróz. Prekancerózy můžeme dělit na SIL (skvamózní intraepitelové léze) nízkého stupně, do kterých zařazujeme kondylomatózní léze a CIN (Cervikální intraepiteliální léze) a dále SIL vysokého stupně, kam řadíme CIN II a CIN III (Rob a kol., 2012).

Dělení prekanceróz

1. skvamózní intraepitelové léze nízkého stupně
  - kondylomatózní léze
  - cervikální intraepiteliální léze I
2. skvamózní intraepitelové léze vysokého stupně
  - cervikální intraepiteliální léze II
  - cervikální intraepiteliální léze III (Rob a kol., 2012)

CIN I má nižší riziko zvratu do maligního nádoru. Většinou spontánně vymizí. CIN II má riziko zvratu v maligní nádor zhruba kolem 5 %, u CIN III se pohybuje kolem 20 % (Vitalion, 2015).

Zvrat v horší stupeň závisí převážně na typu viru, který danou změnu vyvolal (Vitalion, 2015).

Karcinom děložního čípku se dlouhou dobu, někdy až 10 let, vůbec neprojevuje (Ondruš a kol., 2013). Prekancerózní stav lze odhalit speciálním cytologickým vyšetřením. Tyto časně přednádorové stavy lze úspěšně vyléčit. Čím dříve dojde k diagnóze, tím je léčba úspěšnější. V opačném případě je léčba náročnější a méně úspěšná (Cervix, 2015).

HPV infekce může téměř ze 100 % za rozvoj rakoviny děložního čípku (Vakciny.net, 2010).

### **3.2.2 Historie**

První zmínka o karcinomu děložního čípku se objevuje u Egyptanů (3000 - 2000 př. n. l.). V této době byla rakovina vzácná. Informace o karcinomu pocházejí z papyrusu a nejsou zcela spolehlivé. Na papyrusu byly popsány nádory nalezené na mumích. Až do doby Hippokrata byly popisy rakoviny poměrně vzácné (Institute Bordet, 2005).

#### **Hippokrates (460 - 370 př. n. l.)**

Slavný řecký lékař poprvé popsal léze na prsu, žaludu, děložním čípku a konečníku. Tyto léze popsal detailně a používá pro ně řecké výrazy „carcinomas“ a „karcinomas“ (Institute Bordet, 2005).

#### **Aulus Cornelius Celsus (25 př. n. l. - 50 AC)**

Římský lékař, který přišel s poznatkem, že rakovina se vyskytuje především v horní části těla, jako jsou: tváře, rty, nos (Institute Bordet, 2005).

Na začátku našeho letopočtu popsal 3 morfologicky rozdílné typy kožních bradavic (Fait a kol., 2009).

1. typ „cacoethes“ - špatné, špinavé
2. typ - karcinom bez vředů
3. typ - bujná léze

Věřil, že pouze první typ by mohl být léčen. Na pokročilé typy nedoporučoval používat žádnou léčbu (Institute Bordet, 2005).

#### **Aretaeus (2. - 3. stol. př. n. l.)**

Nejoslavovanější řecký lékař. Popsal rakovinu jako povrchní a hluboké vředy, které se později infiltrují do okolní tkáně (Institute Bordet, 2005).

#### **Galen (130 - 201 n. l.)**

Stal se lékařem v Římě a jeho teorie byly přijímány po tisíciletí. Věřil, že nádory jsou důsledkem nadbytku černé žluči, která ztuhla v různých částech těla. Jeho léčba spočívala v očištění nemocného, aby se černá žluč rozpustila (Institute Bordet, 2005).

### **Domenico Antonio Rigoni-Stern**

Italský lékař popsal ve své práci možný vztah karcinomu děložního hrdla a sexuálního života. Ve své práci zkoumal příčiny úmrtí u žen ve Veroně na nádorová onemocnění v období 1760 - 1839. Prokázal vysokou frekvenci úmrtí na karcinomy dělohy u vdaných žen, vdov a prostitutek na rozdíl od jeptišek a panen (Fait a kol., 2009).

### **3.2.3 Prevence**

K preventivním opatřením zařazujeme očkování, pravidelné gynekologické prohlídky, věrnost partnerů a vyhýbání se rizikovým faktorům společně se zdravým životním stylem.

K primární prevenci patří očkování proti rakovině děložního čípku. Karcinom děložního čípku je způsoben v 99 % případech lidskými papilomaviry, které se přenáší pohlavním stykem. Dívky a ženy se mohou nechat preventivně očkovat proti tomuto onemocnění. V dnešní době jsou na trhu registrovány 2 vakcíny, které chrání proti HPV (Cervarix, Silgard). Více informací o vakcínách bude uvedeno v pozdější kapitole (Cervix, 2015; Cervarix, 2012).

Sekundární prevencí jsou především pravidelné gynekologické prohlídky. Každá žena by měla podstoupit danou prohlídku jednou za rok. Tyto prohlídky jsou hrazeny zdravotní pojišťovnou (Cervix, 2015; Cervarix, 2012; Ondruš a kol., 2013).

Gynekologická vyšetření napomáhají včas zachytit změny na děložním čípku a zabránit tak v jejich rozvoji v nádor. Gynekologické vyšetření nemusí však odhalit všechny formy karcinomu děložního čípku. Např.: endocervikální nádor se vyskytuje mimo dosah stěru sliznice z děložního čípku. Pravidelnými gynekologickými návštěvami můžeme toto onemocnění zachytit v počáteční fázi. V této fázi je vyléčitelný téměř u 95 % případů. Od objevení prvních přednádorových změn ke zhoubnému nádoru uplynou téměř 3 roky (Cervix, 2015; Cervarix, 2012).

K dalším preventivním opatřením patří bezpečný sex. Jednak je to stálost mezi partnery a používání prezervativu.

WHO doporučuje komplexní přístup k prevenci a kontrole rakoviny. Mezi doporučená opatření patří komunitní vzdělání, sociální mobilizace, očkování, screening, léčba a paliativní léčba. K dalším opatření patří varování chlapců i dívek před užíváním tabáku, které právě začíná během dospívání. Užívání tabáku je nejvýznamnější faktor pro vznik karcinomu děložního hrdla i dalších typů rakoviny. WHO se snaží o vzdělání o bezpečných sexuálních praktikách a odložení startu sexuální činnosti. Propaguje a poskytuje prezervativy pro ty, kteří již zahájili sexuální činnost (WHO, 2015).

### **3.2.4 Rizikové faktory**

Karcinom děložního čípku je řazen mezi pohlavně přenosná onemocnění. Nejvýznamnějším rizikovým faktorem je promiskuita partnerů a nechráněný pohlavní styk (Masarykův ekologický institut, 2009 – 2014; Vitalion, 2015). K infekci jsou také náchylnější mladé dívky v období hledání stálých partnerů. Nejčastěji se u nás touto infekcí nakazí 2 ženy ze 3 do věku 35 let. Většinou tyto ženy o tom ani nevědí, protože jejich imunitní systém vir zlikviduje (Cervix, 2015). Viry samy o sobě zdaleka nestačí ke vzniku rakoviny (Ondruš a kol., 2013; Vitalion, 2015; Cibula a kol., 2009).

Infekce způsobená HR HPV je spojena s rizikem rozvoje karcinomu děložního hrdla a je nezbytná pro rozvoj onemocnění, není však jedinou podmínkou. Pro vznik maligního karcinomu jsou důležité ještě další kofaktory podílející se na karcinogenezi (Turyna a Sláma, 2010).

K rizikovým faktorům pro rozvoj karcinomu děložního hrdla patří kouření a porucha imunitního systému, které vedou k tomu, že vir přetrvává v epitelu děložního čípku (Cervix, 2015).

Mezi další rizika vzniku karcinomu děložního hrdla patří také dlouhodobé používání orální antikoncepce (Assi et al., 2014). Výsledky studií na dané téma jsou rozporuplné. Orální antikoncepce přeměňuje hlenovou bariéru děložního čípku a tím je umožněn snadnější přestup infekce skrz cervikální sliznici (Laco, 2012). Antikoncepce obsahuje estradiol a gestageny. Estradiol podporuje

transkripci mRNA u viru. Gestageny snižují imunitní systém a tím zvyšují riziko perzistence HPV infekce (Cibula a kol., 2009).

Negativním faktorem mohou být další STI, jako jsou chlamydiové infekce, HSV-2. Dále nutriční faktory jako je nedostatek folátů, betakarotenu a vitamínu C. Ženy také podceňují pravidelné gynekologické prohlídky (Cibula a kol., 2009).

### **Za nejvýznamnější rizikové faktory jsou považovány**

- 1) sexuální aktivita
  - koitarche<sup>4</sup>
  - promiskuita
  - časný věk prvního těhotenství
- 2) imunosuprese
  - defekty buněčné imunity
  - vrozené choroby, při kterých je porušena imunitní bariéra
  - HIV infekce
- 3) kouření
- 4) hormonální antikoncepce
  - pomáhá perzistenci onkogenních virů
  - ženy s vyšší sexuální aktivitou
- 5) nutriční vlivy
  - vitamínové deficity: kyselina listová, vitamín A, C  
(WHO, 2015; Vitalion, 2015; Cibula a kol., 2009; Rob a kol., 2012)

---

<sup>4</sup> brzký první pohlavní styk zahájen před 16. rokem života

### 3.2.5 Symptomy

V počáteční fázi se karcinom děložního hrdla projevuje asymptomaticky tj. bezpříznakově. Proto jsou důležité pravidelné gynekologické prohlídky po zahájení sexuálního života. V pokročilejší fázi onemocnění se může u žen objevit špinění, změněný vaginální výtok, krvácení po pohlavním styku i mimo cyklus, které se postupně zesiluje. Dále se může vyskytnout únava, úbytek hmotnosti, ztráta chuti k jídlu, bolesti v podbřišku, v kříži a potíže při mikci (močení). Dané příznaky nemusejí být vždy projevem nádoru, ale důvodem návštěvy gynekologické ordinace určitě (Masarykův onkologický institut, 2009 – 2014; Cervix, 2015; WHO, 2015; Vitalion, 2015).

Většina infekcí HPV nezpůsobí příznaky a spontánně vymizí. Přetrvávající infekce převážně s HPV 16, HPV 18 může vést k prekancerózním změnám. Pokud nejsou léze léčeny, mohou vyústit v karcinom děložního hrdla. Tento vývoj trvá řadu let (WHO, 2015).

Příznaky karcinomu děložního čípku můžeme rozdělit do 2 fází

#### 1. Fáze

Časná stádium se projevuje asymptomaticky, bez jakýchkoliv příznaků, které by nás mohly upozornit, že něco není v pořádku. Proto pravidelná screeningová vyšetření mohou odhalit přítomnost změněných buněk v časném stádiu. Tyto pozměněné buňky mohou být úspěšně odstraněny (ECCA, 2013).

#### 2. Fáze

Pokročilé stádium se projevuje krvácením z pochvy po styku, neobvyklým výtokem z pochvy nebo bolestí v oblasti pohlavních orgánů.

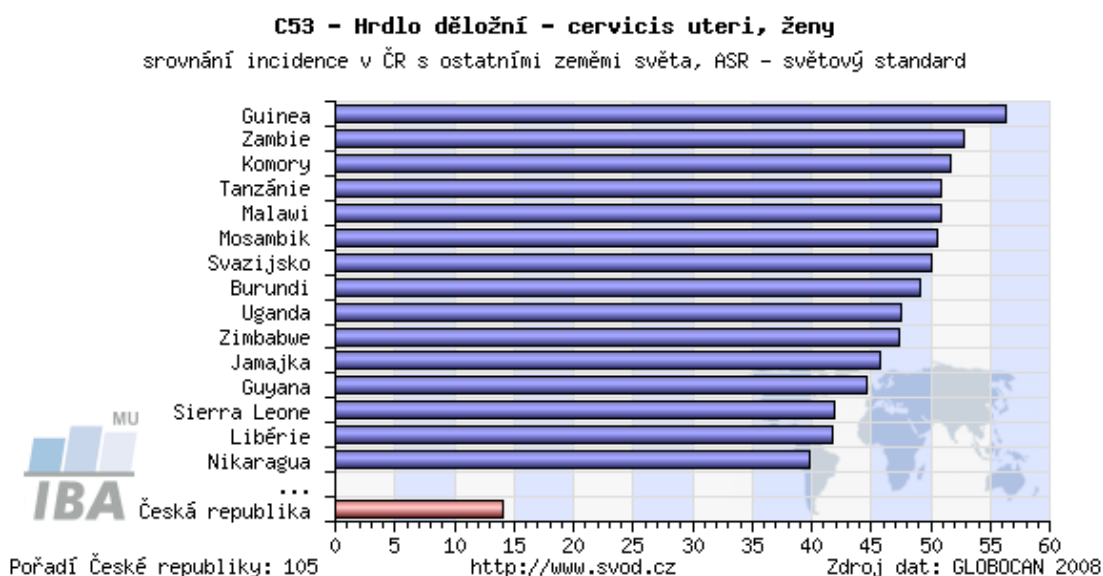
Uvedené příznaky nemusejí mít pouze souvislost s karcinomem děložního čípku, ale i s dalšími onemocněními. Každá žena, u které se některý z těchto příznaků objeví, by měla co nejdříve navštívit svého gynekologa (ECCA, 2013).



### 3.2.6 Epidemiologie

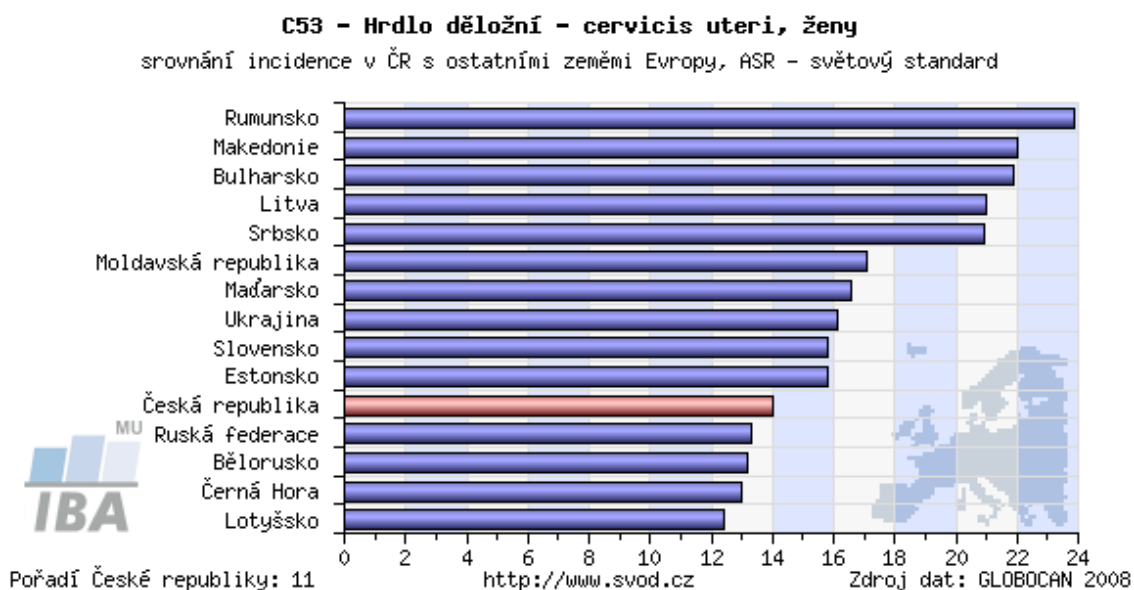
Karcinom děložního hrdla je celosvětově druhým nejrozšířenějším nádorem postihující mladší ženy do věku 45 let hned po rakovině prsu. V rozvojových zemích je na prvním místě (Ondruš a kol., 2013). Každoročně se nakazí HPV 500 000 žen a z toho polovina rakovině podlehne. Více než 80 % případů se vyskytuje v rozvojových zemích: Afrika, Asie, Jižní Amerika (Ondruš a kol., 2013). V rozvojových zemích se neprovádí nebo je nedostatečný screeningový program, který je schopný odhalit abnormální změny na děložním čípku (Vakciny.net, 2010; Aurora, 2015; WHO, 2015; Vitalion, 2015; Cibula a kol., 2009). Podle IARC byl za rok 2004 v členských státech EU karcinom děložního hrdla diagnostikován zhruba u 34 300 žen. Z toho 16 300 žen zemřelo na dané onemocnění (Aurora, 2015). V rámci EU lze pozorovat velké rozdíly v mortalitě a incidenci v rámci jednotlivých zemí. Nejvyšší úmrtnost byla v Rumunsku a Litvě. V Rumunsku je výskyt karcinomu děložního hrdla 13,7 na 100 000 žen a v Litvě 10 případů na 100 000 žen. Nejnižší úmrtnost je ve Finsku, kde se nakazí 1,1 žena na 100 000 žen (Aurora, 2015).

**Obrázek 6** - Srovnání výskytu rakoviny děložního hrdla v ČR s ostatními zeměmi světa



(Převzato: Web - *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*  
<http://www.svod.cz/analysez.php#>)

**Obrázek 7 - Srovnání výskytu rakoviny děložního hrdla v ČR se státy v Evropě**

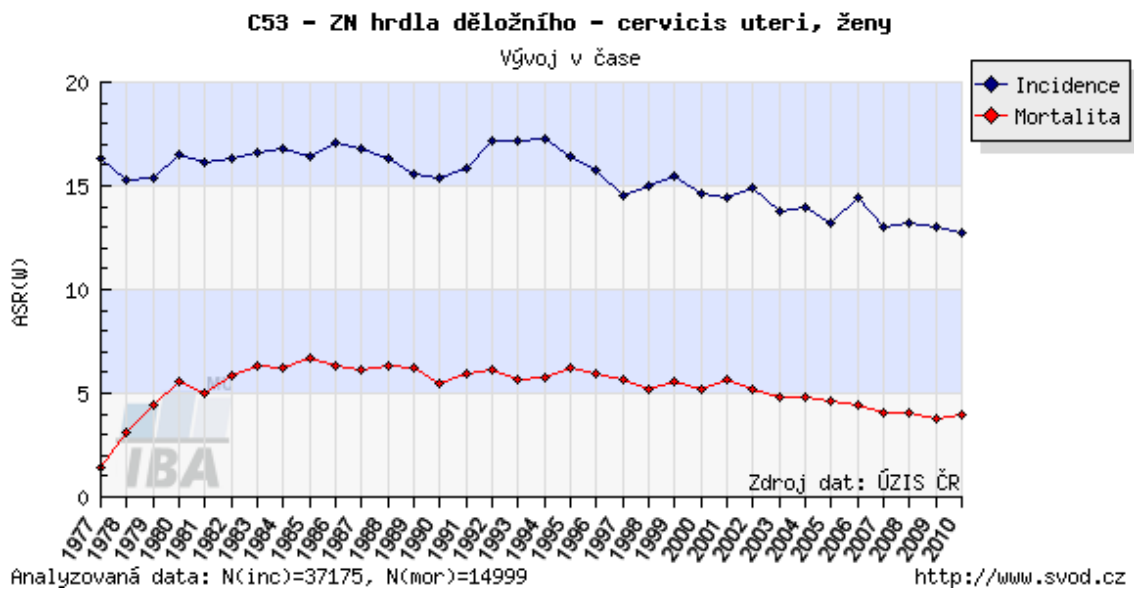


(Převzato: Web - *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*

<http://www.svod.cz/analysez.php#>)

Výskyt karcinomu děložního hrdla v ČR je 19 – 22 případů na 100 000 žen, což dělá ročně 1 100 - 1 200 nových případů. ČR se řadí podle incidence na 13. místo ze zemí EU. Mortalita je v ČR poměrně vysoká. Na rakovinu děložního čípku umírá ročně v ČR 400 žen. Vysoké hodnoty mortality a incidence jsou výsledkem málo efektivního screeningového programu (Fait a kol., 2009; ČOS ČLS JEP, 2014).

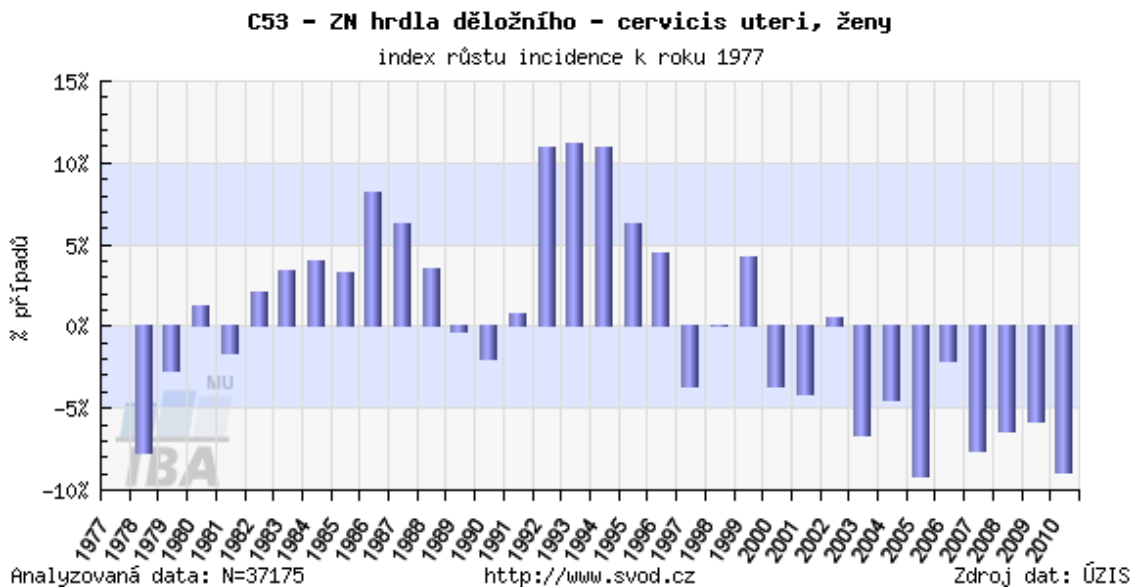
**Obrázek 8** - Vývoj incidence a mortality karcinomu děložního hrdla v ČR od roku 1977



(Převzato: Web - *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*

<http://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>)

**Obrázek 9** - Růst incidence karcinomu děložního čípku od roku 1977 v ČR



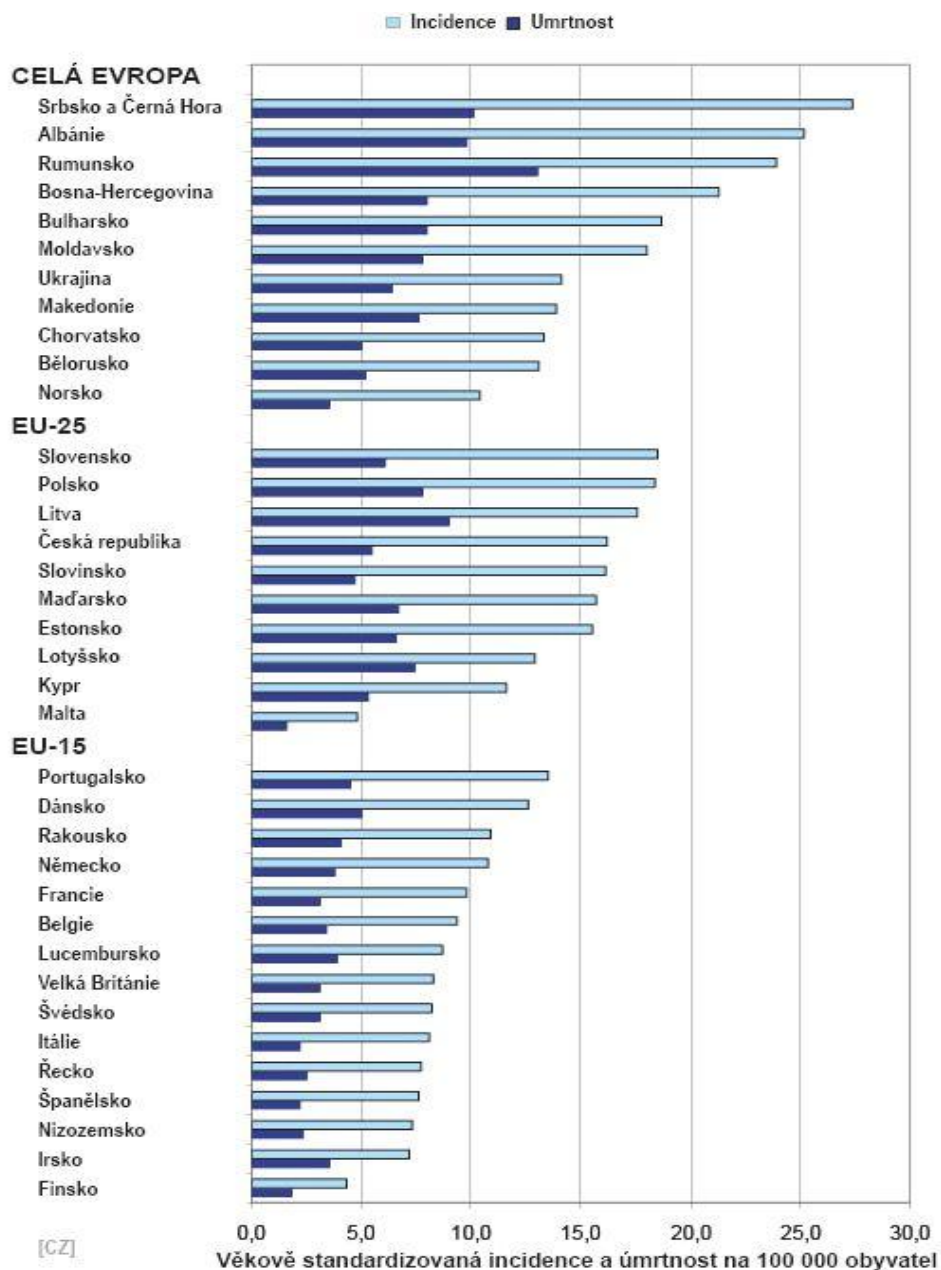
(Převzato: Web - *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*

<http://www.svod.cz/analyse.php?modul=trendy#>)

**Tabulka 3** - Incidence a mortalita karcinomu děložního čípku na 100 000 ob.

(Převzato: Web - *European Cervical Cancer Association*

<http://www.ecca.info/cs/delozni-cipek/vyskyt-karcinomu-delozniho/>)



### 3.2.7 Vyšetření, diagnostika

Gynekolog má k dispozici více vyšetřovacích metod. Metodou základní a prvořadou je tzv. buněčný stěr. Toto vyšetření bylo zavedeno lékařem řeckého původu Papanicolaou. Podle objevitele tohoto způsobu vyšetření se vžil název PAP stěr. Jedná se o povrchní stěr děložního čípku, který se poté pozoruje na podložním sklíčku pod mikroskopem. Stěr je bezbolestný, trvá pár vteřin a provádí se špachtlí a jemným kartáčkem. Buněčný materiál se odesílá ke zpracování do cytologické laboratoře. V cytologické laboratoři vyhodnotí daný materiál odborný pracovník. Musí prohlédnout kolem půl milionů buněk. Poté zasílá zprávu s popisem daných buněk (Ondruš a kol., 2004; Vitalion, 2015).

Jestliže je výsledek vyšetření negativní bývá označen zkratkou NILM = Negativní pro intraepiteliální lézi nebo malignitu (Ondruš a kol., 2004).

Jestliže výsledek vyšetření nebude negativní či normální, ještě neznamená, že se jedná o nádorové onemocnění. Znamená to, že se ve stěru našly pozměněné buňky děložního čípku. Mnoho žen s abnormálním nálezem léčbu vyžadovat nebude. Může se jednat o zánětlivý proces (Ondruš a kol., 2004).

Jedná-li se o pozitivní nález, bývají nalezeny abnormální „dysplastické“ buňky děložního čípku. Většina takto pozměněných buněk po čase vymizí samovolným zhojením, bez potřeby léčby. Je však nutné ženu pravidelně v půlročních intervalech sledovat (Ondruš a kol., 2004).

U žen starších 30 let se společně s PAP stěrem provádí tzv. HPV test. U HPV testu stanovujeme přítomnost DNA, která může způsobit změny buněk a tyto změněné buňky nalézáme na děložním čípku pomocí PAP stěru (CDC, 2014).

#### Tabulka 4 - Výsledky z děložního stěru

(Převzato: Web - ECCA, Sledování a léčba žen s abnormálním cytologickým nálezem na děložním čípku, 2006

[http://papillomavirus.cz/laicka/ECCA\\_FOLLOW-UP\\_CZ4.pdf](http://papillomavirus.cz/laicka/ECCA_FOLLOW-UP_CZ4.pdf))

Výsledek	Vysvětlení	Co následuje potom?
<b>Nedostatečný</b>	Daný stěr nelze vyhodnotit	Musí být proveden nový odběr a to v průběhu 3 měsíců
<b>Hraniční nebo mírný</b>	Ve stěru z děložního čípku byly nalezeny lehce pozměněné buňky.	Provede se opakovaný stěr z děložního čípku za 6 měsíců
<b>Střední nebo závažný</b>	Pozměněné buňky, které byly nalezeny ve stěru, ukazují, že žena může trpět vážným onemocněním	Další vyšetření

Dalšími možnostmi vyšetření, které má gynekolog k dispozici, jsou:

**Ultrazvuk** - zavedení endoluminální sondy do těsné blízkosti děložního hrdla. Sonda se může zavádět transrektálně či transvaginálně. Výhody transrektálního zavádění jsou trojrozměrný obraz nádoru, kvalitativní zhodnocení infiltrace do pochvy a stěny močového měchýře. Výhodou transvaginálního vyšetření je zhodnocení posunu děložního hrdla vůči močovému měchýři (Cibula a kol., 2009).

**Kolposkopie** - zobrazovací vyšetřovací metoda, která nám umožňuje přímé pozorování genitálního traktu při zvětšení a osvětlení. Používá se optický přístroj kolposkop, kterým získáme informaci o proximální hranici epitelů, topografii transformační zóny a znaků nemaligní léze nebo tumoru děložního čípku, pochvy vulvy i celé anogenitální krajiny (Turyna a Sláma, 2010).

**Testy na přítomnost HPV** – gynekolog provede výtěr děložního čípku a biologický materiál se zpracovává v imunologické laboratoři (Ondruš a kol., 2004).

**Biopsie** - odebrání miniaturních kousků pozměněné tkáně většinou ze dvou míst. U tohoto odběru není potřebné znecitlivění.

- Minibiopsie odběr z exocervixu pomocí kleští pod kolposkopickou kontrolou. Rozsah tkáně je dán velikostí kleští.
- Cílená biopsie prováděná skalpelem.
- Kyretáž je prováděná ostrou kyretou z endocervikálního kanálu.
- Konizace radiofrekvenční jehlou či kličkou – nahradily dřívější konizaci skalpelem, nůžkami nebo laserem (Rob a kol., 2012).

### Tabulka 5 - Výsledky biopsie

(Převzato: Web - ECCA, Sledování a léčba žen s abnormálním cytologickým nálezem na děložním čípku, 2006

[http://papillomavirus.cz/laicka/ECCA\\_FOLLOW-UP\\_CZ4.pdf](http://papillomavirus.cz/laicka/ECCA_FOLLOW-UP_CZ4.pdf))

Výsledek	Význam	Co následuje potom?
Normální	Nebyla nalezena žádná změna	Provede se opakovaný stěr z děložního čípku za 6 měsíců
CIN I	Mírné změny	Dané změny obvykle spontánně vymizí bez léčby. Provede se opakovaný stěr z děložního čípku za 6 měsíců
CIN II nebo CIN III	Střední až závažné změny	Nutná léčba

**Kyretáž** - seškrab z hlubších partií hrdla a dutiny děložní. Daný zákrok se provádí v celkovém znecitlivění (Ondruš a kol., 2004)

**Histopatologie** - zlatý standard v diagnostice. Všechny vyjmuté tkáně z lidského těla jsou rozčleněny do několika řezů. Dané řezy hodnotí patolog, který posuzuje mikroskopickou architekturu uspořádání buněk. Také rozhoduje, jestli chorobné změny byly odstraněny úplně (Ondruš a kol., 2013).

### **3.2.8 Léčba**

Léčba odstraňuje změněné buňky, které by mohly vést k rozvoji v karcinom děložního hrdla (ECCA, 2013; Vitalion 2015).

Při včasném zachycení nádoru lze nádor úspěšně léčit. Čím později dojde k diagnostice, tím je léčba dražší, obtížnější a méně účinná. V ČR umírá na rakovinu každoročně 330 - 350 žen z důvodu podceňování preventivní gynekologické prohlídky (Cervix, 2015)

Léčba spočívá v odstranění celé léze. Metody léčby rozdělujeme na destrukční a ablační (Rob a kol., 2012).

#### **3.2.8.1 Destrukční léčba**

##### Kryoterapie

Využívá chlazeného tekutého dusíku. Po přiložení sondy dojde k nekróze tkáně s následným hojením. Pozměněná tkáň je zmrazena a tím odstraněna. Výhodou této léčby je pouze ambulantní ošetření a nízká cena. Nevýhoda této léčby spočívá v zdlouhavém hojení a nelze stanovit hloubku destrukce tkáně hrdla (ECCA, 2013; Rob, 2012).

##### Laserová vaporizace

Využívá laserového paprsku CO<sub>2</sub>. Jeho pomocí se odpaří tkáň do určité hloubky (8 - 10 mm). Výhodou této léčby je ambulantní provedení a hojení je rychlejší. Nevýhodou je vyšší pořizovací cena laseru, tím i vyšší cena zákroku (Rob a kol., 2012).

V dnešní době jsou destrukční metody zcela nahrazovány metodami ablačními (Rob a kol., 2012).

#### **3.2.8.2 Ablací léčba**

##### Klasická konizace

Provádí se skalpelem, nůžkami.

U konizace se provádí vyjmutí válcovité části z děložního čípku a hrdla. K danému výkonu se používá skalpel, elektrochirurgická klička nebo laserový paprsek. Ve většině případů je konizace i definitivním léčebným výkonem (Ondruš a kol., 2013).



### Excize vysokofrekvenční kličkou

Jedná se o nejčastěji prováděný výkon. K řezu se využívají radiofrekvence, které minimalizují termické poškození tkáně (Rob a kol., 2012).

## **Rozlišujeme 3 stádia nádorů**

### Časné stádium nádoru

Nádor se omezuje pouze na dělohu. Bývá do velikosti 3 mm. V tomto případě postačuje chirurgická léčba, většinou konizace. Oba zákroky zachovávají plodnost a jsou nejefektivnější metodou léčby. Po daném výkonu se nevyskytují dlouhodobější problémy. Většinou se objevuje krátkodobé krvácení a žena musí omezit na určitou dobu pohlavní styk (Cervix, 2015; Vitalion, 2015).

### Pokročilejší stádium nádoru

Lékař provede hysterektomii. Při výkonu se ženě odejme děloha se zachováním nebo také s odnětím okolních tkání. Případně se volí radikálnější způsob společně s odnětím pánevních uzlin. Tato operace se provádí na specializovaných onkogynekologických pracovištích. Po odstranění dělohy je ženě znemožněno otěhotnění (Cervix, 2015).

### Nádory šířící se do okolí

K léčbě se využívá radioterapie, její účinek se zvyšuje podávanou chemoterapií. Radioterapie spočívá v léčbě nádorů ozařováním. Většinou působí pouze na omezenou oblast těla. Při radioterapii se využívá elektromagnetické nebo korpuskulární záření urychlené elektrony. Zdroj záření může být mimo tělo nemocného, jedná se o tzv. teleterapii nebo může být přímo na kůži či v tělesných dutinách nebo v tkáních, jedná se o brachyterapii (Cervix, 2015).

Chemoterapie spočívá v podávání látek, které mohou mít 2 mechanismy účinku. Látky působící cytotoxicky – zabíjí buňky nebo cytostaticky – zastavují růst a dělení buněk. Látky působí na buňky, které rostou a diferencují se, což nejsou pouze buňky nádorové, ale i buňky ve zdravé tkáni. Proto chemoterapie má řadu nežádoucích účinků jako jsou: změna v krevním obraze, vypadávání vlasů, průjem atd. Proto se chemoterapie opakuje v určitých cyklech a mezi

jednotlivými léčebnými cykly je dána přestávka, která umožňuje zasažené zdravé tkáni se opět regenerovat (Cervix, 2015).

### **3.2.9 Nádorové markery**

Uplatňují se při prognóze, odhadu rozsahu onemocnění, ke kontrole po léčbě a k případnému zachycení recidivy. U epidermoidního karcinomu, který tvoří 90 % karcinomu děložního hrdla, se stanovuje SCCA (antigen skvamózních dlaždicových buněk). Jeho hodnota odpovídá objemu a postižení lymfatických uzlin. Tento marker můžeme stanovit i před léčbou, kde podává informace o rozsahu onemocnění a metastatickém postižení lymfatických uzlin, má-li SCCA zvýšené hodnoty. Nízké hodnoty před léčbou ukazují na lepší prognózu. Převážně slouží ke sledování pacientek po léčbě.

K monitorování stavu pacientek po léčbě u nekeratózního epidermoidního karcinomu slouží CYFRA-21 (fragment cytokeratinu-21). Pro sledování pacientek s adenokarcinomem se využívají tyto nádorové markery CA-125 (tumorový antigen-125) a CEA (karcino-embryonální antigen) (Cibula a kol., 2009).

## 3.3 Očkování

### 3.3.1 Historie

Lidstvo je již od svého vzniku provázeno infekčními nemocemi. Proto existovala snaha se infekčním onemocněním bránit a předcházet jim. Očkování je jeden z neefektivnějších způsobů prevence vzniku a šíření infekčních nemocí v populaci. Chrání očkovaného člověka, aby danou infekcí neonemocněl. Proto je historie profylaxe stejně dlouhá jako historie infekcí (Beran, 2008).

Do 18. stol. nebyly známy informace o původcích infekce, pouze se vědělo, že existují. Předpokládalo se, že prodělání určitých onemocnění spolehlivě chrání proti téže nemoci. Historik Thukydíd popsal v roce 431 před n. letopočtem, že u žádného Atéňana nevznikl mor dvakrát. Tento spis je považován za první písemný důkaz existence imunologické paměti po prodělaném infekčním onemocnění (Beran, 2008).

Za objevitele očkování je považován skotský lékař Edward Jenner. V roce 1770 vyzoroval, že dojičky krav, které prodělaly kravské neštovice, poté neonemocněly během epidemie pravých neštovic. 14. 5. 1796 aplikoval mladému chlapci a dalším dvěma lidem virus vakcinie. Ten získal od ženy, která byla infikována kravskými neštovicemi. Po aplikaci všichni pouze lehce onemocněli. Po roce aplikoval do jejich těl původce pravých neštovic a nikdo z nich neonemocněl. Svou práci publikoval až v roce 1798. Za tři roky po publikaci se začalo poprvé s očkováním proti pravým neštovicím. Občas je Jennerovo prvenství zpochybňováno a za objevitele očkování proti neštovicím je považován Benjamin Majesty. Majesty údajně jako první použil techniku inokulace (Beran, 2008).

Za druhého objevitele očkování je považován Luis Pasteur. V roce 1881 zjistil, že virus vztekliny je schopen replikovat se v mozkové tkáni. Ve svých pokusech se zabýval možností přenosu vztekliny z nemocných králíků na zdravá zvířata. Aplikoval infikovanou mozkovou tkáň do zdravého zvířete. Důležitějším objevem se stalo zjištění, že sušená mozková tkáň nakažených zvířat již po patnáctém dni sušení není infekční. Daný objev vedl k přípravě očkovací látky z míchy nakažených králíků. Z počátku byla očkovací látka

aplikována psům. Teprve v roce 1885 byla vakcína poprvé aplikována u lidí (Beran, 2008).

V letech 1970 - 1980 byla objevena souvislost mezi perzistentní infekcí způsobenou HPV a karcinomem děložního čípku. Za objevitele je považován německý virolog Harald zur Hausen. Za tento objev dostal v roce 2008 Nobelovu cenu (Beran, 2008; Fait a kol., 2009).

### 3.3.2 Očkovací látky

Primární prevence proti HPV infekci spočívá v očkování, které vede v mnoha zemích ke snížení rakoviny děložního hrdla (Dominiak et al., 2013). Karcinom děložního čípku nevznikne, nebude-li v organizmu přítomný vysoce rizikový typ HPV. Očkování chrání před infekcí daným virem, a tím zabraňuje vzniku karcinomu. Komerčně dostupné jsou 2 vakcíny, které chrání proti HPV. Obě vakcíny chrání před nejčastějšími původci způsobujícími karcinom. Jedná se o vysoce rizikové typy HPV 16, 18. Tyto typy jsou zodpovědné asi za 2/3 případů karcinomu děložního čípku a další atypické změny v buňkách, které nalézáme ve stěrech z děložního čípku. Vakcína Silgard navíc chrání před dalšími 2 typy HPV 6, 11, kteří jsou původci většiny genitálních bradavic (Dominiak et al., 2013; Damm et al., 2009; Mariani et al., 2015; Remschmidt et al., 2014).

Očkovací látky doporučuje poradní výbor pro imunizační postupy (ACIP) k prevenci rakoviny děložního čípku, k ochraně proti rakovině vulvy a vagíny a k prevenci proti genitálním bradavicím (CDC, 2011).

Nejúčinnější ochranou před karcinomem děložního čípku je očkování proti HPV a organizovaný screeningový program (CDC, 2011).

V letech 2006 - 2007, byly HPV vakcíny licencovány ve více než 133 zemích. Očkování se zavedlo do národních programů imunizace v nejméně 40 zemích. Od svého uvedení na trh bylo po celém světě distribuováno více než 169 mil. dávek kvadrivalentní HPV vakcíny (Chlíbek a kol., 2010; Mariani et al., 2015).

Vakcíny jsou určeny dívkám ve věku 9 – 14 let. Mohou se nechat očkovat i mladé ženy ve věku 13 – 26 let, které nebyly dříve očkovány. V ideálním případě, by měla být vakcína podána dívkám před prvním pohlavním stykem (CDC, 2011). Vakcíny vyvolají vyšší imunitní odpověď u mladých dívek než u dospívajících a starších žen (Vakciny.cz, 2015).

Muži se mohou také infikovat HPV infekcí, kterou pak přenášejí na své partnerky. V současné době probíhají studie účinnosti těchto vakcín v prevenci infekce HPV u mužů.

Očkování mohou být i chlapci ve věku 11 – 12 let a to kvadrivalentní vakcínou pod názvem Silgard. Pokud budou chlapci očkováni, je menší pravděpodobnost přenosu HPV infekce na jejich budoucí partnerky (Vakciny.net, 2010; Vakciny.cz, 2015).

Obě vakcíny jsou aplikovány ve 3 dávkách. Interval mezi 1. a 2. dávkou by měl být 4 týdny. Interval mezi 2. a 3. dávkou by měl být 12 týdnů. Mezi 1. a 3. dávkou by měl být interval minimálně 24 týdnů (CDC, 2011).

Vakcíny však neposkytují ochranu proti všem typům HPV, které mohou být původci karcinomu děložního čípku. I nadále budou mít velký význam screeningová vyšetření děložního čípku pro ochranu před karcinomem, který byl způsoben ostatními typy HPV (Česká vakcinologická společnost ČLS JEP, 2012).

Vakcíny jsou doporučovány pro homosexuální a bisexuální páry, ale také pro lidi s oslabeným imunitním systémem. Lidé s oslabeným imunitním systémem (např. osoby s HIV/ AIDS) jsou méně schopni bojovat s HPV infekcí a mají vyšší pravděpodobnost vzniku zdravotních problémů. Očkování se doporučuje pouze těm pacientům, kteří se ještě s HPV infekcí neseťkali (Vakciny.net, 2010; Vakciny.cz, 2015).

Zatím nejsou žádné informace o nutnosti přeočkování dívek po určité době. Vakcíny jsou neustále monitorovány, aby byla u nich zajištěna bezpečnost a účinnost. Obě vakcíny jsou v současné době sledované pro případné nežádoucí účinky. Ve studiích se neobjevily žádné vážné nežádoucí účinky. Jako při každém jiném očkování se může objevit reakce těla na očkování, ale po čase zmizí. Mezi tyto obvyklejší nežádoucí účinky po očkování patří: reakce

na rameni, bolest, zarudnutí, otok, horečka, bolest hlavy. Život ohrožující alergické reakce z vakcín jsou velmi vzácné. Pokud se tyto komplikace objeví, nejčastěji to bývá během několika minut až hodin po očkování (Česká vakcinologická společnost ČLS JEP, 2012).

Vakcíny nemohou způsobit HPV infekci ani rakovinu samotnou.

Obě vakcíny jsou velmi účinné i bezpečné v prevenci infekce HPV. Chrání před vysoce rizikovými typy HPV 16, 18 a Silgard také proti HPV 6, 11, kteří jsou původci genitálních bradavic (Aurora, 2015; WHO, 2015).

V roce 2015 byla schválena Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) další očkovací látka Gardasil 9. Tentokrát se jedná o 9valentní vakcínu od firmy Merck Sharp & Dohme Corp. ACIP doporučuje danou vakcínu dívkám a ženám ve věku 9 – 26 let. Doporučuje ji i neočkovaným mužům ve věku 13 – 21 let nebo starším mužům, kteří mají pohlavní styk s mužem. 9valentní vakcína obsahuje VLPs HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58. Byla schválena pro prevenci rakoviny krční, vaginální, vulvy, děložního čípku a genitálních bradavic (FDA, 2014; Petrosky, 2015).

„Očkování je zásadní opatření veřejného zdraví pro snížení rizika většiny rakoviny děložního čípku a anální rakoviny, které jsou způsobeny HPV. Gardasil 9 poskytuje širší ochranu proti rakovinám souvisejících s HPV“. Řekl Karen Midthun, ředitel Centra FDA pro biologické hodnocení a výzkum (FDA, 2014).

### 3.3.2.1 *Silgard*

Kvadrivalentní vakcína proti lidským papilomavirům : HPV 6, 11, 16, 18 od výrobce Merck Sharp & Dohme Corp. Ve světě je známá pod názvem Gardasil. Lékaři ji uchovávají při teplotě 2 – 8°C (Fait a kol., 2009; Česká vakcionologická společnost ČLS JEP, 2012).

Na podzim roku 2006 byla uvedena na farmaceutický trh. Jedná se o rekombinantní vakcínu, která umožňuje primární prevenci proti karcinomu děložního hrdla, ale i dalších nemocí, které jsou spojené s vakcinovanými typy lidských papilomavirů. Vakcína je určena k profylaktickým účelům, nebyl prokázán terapeutický efekt (Fait a kol., 2009; Česká vakcionologická společnost ČLS JEP, 2012).

Vakcína chrání proti více než 70 % karcinomů děložního hrdla, ale zároveň také proti části nádorů vulvy, pochvy, penisu a anu. Navíc zvyšuje kvalitu života tím, že omezuje výskyt přednádorových lézí a ve více než 90 % případů genitálních bradavic. Také chrání před rekurentní respirační papilomatózou (Fait a kol., 2009; Beran, 2008; Vakciny.net, 2010; Česká vakcinologická společnost ČLS JEP, 2012; CDC, 2011).

Do organismu se aplikují prázdné kapsidy (Virus like particles –VLPs), které byly vytvořeny z kapsidových proteinů L1. Kapsidové proteiny L1 jsou produkovány rekombinantně kvasinkami *Sacharomyces cerevisiae*. Principem vakcíny je schopnost našeho organismu vytvořit si paměťové buňky a protilátky proti předložené struktuře viru (Fait a kol., 2009).

Aplikuje se 0,5 ml a jedna dávka obsahuje

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

Každá dávka obsahuje navíc adjuvans. Jako adjuvans se používá hydroxyfosforečnan síran hlinitý. V jedné dávce je ho obsaženo 225 µg. Dané adjuvans je látkou zvyšující antigenní vlastnosti očkovací látky. Obsahem každé vakcíny jsou také pomocné látky, stabilizátory, nutriční a fyziologické složky:

chlorid sodný, L-histidine, polysorbát 80, boritan sodný a voda (Fait a kol., 2009; Česká vakcinologická společnost ČLS JEP, 2012).

Vakcína se aplikuje ve třech dávkách a to v rozmezí 0, 2 a 6 měsíců. Může se použít i zrychlené schéma imunizace 0, 1 a 4 měsíc. Všechny tři dávky musejí být aplikovány do jednoho roku. Aplikuje se intramuskulárně nejlépe do deltového svalu horní paže nebo do horní anterolaterální oblasti stehna. Je určena dívkám a ženám ve věku 9 - 26 let. Vakcína je dobře tolerována. Vakcínou Silgard mohou být očkovaní muži i chlapci, které chrání proti častým genitálním bradavicím způsobených typy HPV 6, 11 (Vakciny.net, 2010; Fait a kol., 2009; Beran, 2008; Česká vakcinologická společnost ČLS JEP, 2012; Assi et al., 2014).

Očkování nenahradí rutinní screening, protože žádné očkování není účinné na 100 %. Proto zůstává nutné dodržovat pravidelný screening (Česká vakcinologická společnost ČLS JEP, 2012).



**Obrázek 10 - Silgard**

(Převzato: Web – HPV INFO

<http://hpvinfo.cz/cipku-delozniho-ockovani-proti-rakovine>)



### 3.3.2.2 Cervarix

Jedná se o bivalentní, rekombinantní vakcínu od firmy GlaxoSmithKline Biologicals, která byla registrována v lednu 2007. Než se vakcína uvedla na trh, proběhlo několik klinických studií. Vakcína slouží jako prevence infekcí, které jsou vyvolány lidskými papilomaviry 16, 18 (Beran, 2008; Vakciny.cz, 2015).

Vakcína je určena k prevenci vysokého stupně cervikální intraepiteliální neoplazie a cervikálního karcinomu. Aplikuje se ženám ve věku 10 - 25 let. Očkovací schéma aplikace je 0, 1 a 6 měsíců. WHO doporučuje očkovat dívky ve věku 9 - 13 let. U dívek a žen, které se ještě nesetkaly s HPV, může vakcína zaručit až 93% ochranu proti přednádorovým změnám děložního čípku (Vakciny.cz, 2015; Fait a kol., 2009; WHO, 2015; Damm et al., 2009; Mariani et al., 2015).

Vakcíny nenahrazují screening karcinomu děložního hrdla. Proto ani ženy, které jsou očkovány, by neměly podceňovat pravidelné gynekologické prohlídky (WHO, 2015).

Vakcína využívá stejného principu jako vakcína Silgard. Do organismu se aplikují prázdné VLPs, které byly vytvořeny z kapsidových proteinů L1. Kapsidové proteiny jsou produkovány rekombinantně pomocí bakuloviru v hmyzích buňkách *Spodoptera frugiperda* a *Trichoplusia ni* (Fait a kol., 2009).

Aplikuje se 0,5 ml a jedna dávka obsahuje

- 20 µg protein L1 HPV 16
- 20 µg protein L1 HPV 18

Jako adjuvans je použit deaktivovaný derivát lipopolysacharidu izolovaného z lipopolysacharidové stěny *Salmonella* Minnesota. Přesný význam adjuvans není dobře znám. Na základě studií se prokázalo, že vyvolává zvýšené hladiny cytokinů, dále rychlejší migraci a zrání dendritických buněk. Přispívá také k citlivosti nativních T-pomocných lymfocytů vyvíjejících se do řad Th1 nebo Th2 (Fait a kol., 2009).

Vakcína obsahuje další pomocné látky: chlorid sodný, dihydrát dihydrogenfosforečnan sodný a vodu (Fait a kol., 2009).



**Obrázek 11 - Cervarix**

(Převzato: Web - *HPV INFO*  
<http://hpvinfo.cz/cipku-delozniho-ockovani-proti-rakovine>)

Obě vakcíny fungují lépe před stykem s HPV a tudíž je výhodné je podávat dívkám před prvním pohlavním stykem (WHO, 2015).

### **3.3.2.3 Účinnost očkování**

Obě vakcíny v klinických studiích prokázaly velmi dobrou účinnost proti HPV infekci. Otázky, týkající se trvání ochrany nebo případné pozdější potřeby opakovat očkování, nemohou být v současné době zodpovězeny, protože pozorovací doba v klinických studiích představuje 5 let (Damm et al., 2009).

V experimentálních studiích se prokázalo, že částice L1-VLP je schopná indukovat imunitu podobnou té přirozené. Zjišťuje se, že neutralizační protilátky představují primární ochranu proti HPV infekci. Očkovací látky jsou schopné vyvolat humorální imunitní odpověď, která dosahuje až 100 násobně vyšší hladiny protilátek na rozdíl od přirozené imunity (Vakciny.net, 2010).

V cerviko – vaginální tekutině byla prokázána přítomnost protilátek třídy IgA a IgG. Tvorba IgA protilátek nebyla prokázána u všech žen. Tvorba IgG protilátek

se objevuje u všech očkovanych. Zjistilo se, že hladiny protilátek jsou závislé na hormonálním cyklu. Největší počet protilátek se nachází v 1. fázi menstruačního cyklu během proliferace sliznice dělohy. Naproti tomu nejnižší počet protilátek je během ovulace. Není prokázáno, zda nízké hladiny protilátek během ovulace zvyšují riziko HPV infekce. Pokud žena bere hormonální antikoncepci, tak hladina IgG protilátek je během celého cyklu stabilní. Časem klesá detekovatelnost protilátek v cerviko – vaginálním sekretu a 4 roky po očkování jsou detekovatelné protilátky jen u 61 – 77 % žen (Vakciny.net, 2010).

Studie prokázaly, že po očkování dochází k proliferaci periferních buněk a k tvorbě cytokinů (interferon, interleukin-5). Vakcíny stimulují proliferaci T pomocných lymfocytů, které mají na svém povrchu znak CD4+, avšak T cytotoxické lymfocyty nesoucí znak CD8+ nepodporují. Do 1 měsíce po podání všech tří dávek dochází k tvorbě specifických protilátek a jejich hladiny vzrostou minimálně stonásobně. Protilátky přetrvávají minimálně 7 let po očkování (Vakciny.net, 2010).

Dívky ve věku 9 – 15 let, kterým byla aplikována vakcína Silgard měly titr protilátek o 1,7 – 2,0 vyšší než dívky ve věku 16 – 23 let. S věkem klesá imunitní odpověď na očkování jakoukoliv vakcínou. Ženy ve věku 26 – 55 let očkované vakcínou Cervarix měly pouze poloviční titry protilátek oproti dívkám ve věku 16 - 23 let. Ženy ve věku 24 – 45 let očkované vakcínou Silgard měly maximálně o jednu třetinu nižší titr protilátek vůči dívkám ve věku 16 – 23 let (Vakciny.net, 2010).

Již první dvě dávky vyvolávají tvorbu relativně vysokých hladin protilátek minimálně u 99 % dívek a žen. Nepodaří-li se kompletně dívku naočkovat všemi třemi dávkami, neznamená to, že je očkování neúčinné. S vysokou pravděpodobností jsou i 2 dávky dostatečně efektivní. Studijní výsledky ukazují, že očkují-li se dívky ve věku 9 – 13 let pouze 2 dávkami v intervalu 6 měsíců mají relativně stejné hladiny protilátek jako dívky ve stejném věkovém rozmezí, kterým byla aplikována očkovač látka ve 3 dávkách (Vakciny.net, 2010).

Zatím nebylo doporučeno přeočkování ženám, které jsou již naočkovány. Nebylo zjištěno, jak dlouho přetrvávají dané protilátky. Není tedy zatím jasné, zda bude muset dojít po určité době k přeočkování (Vakciny.net, 2010).

#### **3.3.2.4 Kontraindikace**

Podání očkovací látky by mělo být odloženo u jedinců trpících závažným akutním horečnatým onemocněním. Lehčí onemocnění jako je lehká infekce horních cest dýchacích nebo horečka nízkého stupně není bráno jako kontraindikace (Česká vakcinologická společnost ČLS JEP, 2012).

Vakcinace se nedoporučuje u těhotných žen. Pokud žena otěhotní v průběhu očkování, je třeba očkování odložit až do ukončení těhotenství (CDC, 2011). Naproti tomu kojícím matkám může být aplikována vakcína, protože klinické studie nezaznamenaly nežádoucí reakce u kojících matek ani u kojených dětí.

U osob s poruchou koagulace či s trombocytopenií musejí být vakcíny podávány s opatrností, v důsledku intramuskulární aplikace může u těchto osob dojít ke krvácení (Česká vakcinologická společnost ČLS JEP, 2012).

Vakcíny nesmí být aplikovány intravenózně či intradermálně.

Vakcíny neobsahují živý vir a mohou být aplikovány osobám se sníženou imunitou, ať v důsledku imunosupresivní léčby, genetické poruchy nebo z jiných příčin. Účinnost očkování může být nižší, než je u imunokompetentních osob (CDC, 2011).

Vakcíny by se neměly podávat současně s jinými vakcínami. Avšak při současné aplikaci přípravku Silgard s rekombinantní vakcínou proti virové hepatitidě B (HBV) nedochází k zásahu do imunitní odpovědi na HPV typy (Česká vakcinologická společnost ČLS JEP, 2012).

Byla provedena klinická studie, která zjišťovala vliv hormonální antikoncepce během aplikace přípravku Silgard. V průběhu vakcinace užívalo hormonální antikoncepci 57,5 % žen ve věku 16 – 26 let a 31,2 % žen ve věku 24 – 45 let. Hormonální antikoncepce neovlivnila imunitní odpověď na přípravek Silgard (Česká vakcinologická společnost ČLS JEP, 2012).

### **3.3.2.5 Nežádoucí účinky**

Může se objevit přecitlivělost (hypersenzitivita) na léčivé látky či na jakoukoliv pomocnou látku. Jestliže se po podání dávky objeví příznaky hypersenzitivity, nesmí jedinec další dávku dostat (Česká vakcinologická společnost ČLS JEP, 2012).

Nejčastěji se vyskytují lokální reakce v místě aplikace vakcíny, jako je bolest, otok a zarudnutí. Z celkových příznaků se může objevit také únava nebo zvýšená teplota (Beran, 2008).

### 3.4 Dětský očkovací kalendář

Dětský očkovací kalendář v ČR platný k 1. 1. 2014

(Převzato: Web- Státní zdravotní ústav,

<http://www.szu.cz/tema/vakciny/ockovaci-kalendar-v-cr>)

\* hrazeno ze zdravotního pojištění

Termín	Pravidelné očkování		Doporučené očkování	
	Nemoc	Očkovací látka	Nemoc	Očkovací látka
Do 24 hod. po narození	Žloutenka typu B (pouze u Novorozenců HBs Ag pozitivních matek)	Engerix B-10 + hyperimunní gamaglobulin HBIG		
Od 4. dne do 6. týdne	Tuberkulóza (pouze u rizikových dětí s indikací)	BCG vaccine SSI		
Od 6. týdne	u novorozenců HBs Ag pozitivních matek se pokračuje aplikací 4 dávek hexavakcíny dle SPC	Infanrix hexa, Hexacima	Rotavirové nákazy	Rotarix, Rotateq (1. dávka)
Od započatého 9. týdne do dovršení 2. měsíců	Záškrt, tetanus, černý kašel, dětská obrna, žloutenka typu B, onemocnění vyvolaná Haemophilus influenzae typu b	Infanrix hexa, Hexacima (1. dávka)	Pneumokoková onemocnění	Synflorix*, Prevenar 13 (1. dávka)
	Pneumokoková onemocnění (pouze u rizikových dětí s indikací)	Synflorix*, Prevenar 13 (1. dávka)	Rotavirové nákazy	Rotarix, Rotateq (2. dávka - za měsíc po 1. dávce)
3. měsíce	Záškrt, tetanus, černý kašel, dětská obrna, žloutenka typu B, onemocnění vyvolaná Haemophilus influenzae typu b	Infanrix hexa, Hexacima (2. dávka – nejméně jeden měsíc po první dávce)	Pneumokoková onemocnění*	Synflorix*, Prevenar 13 (2. dávka - za měsíc po 1. dávce)
	Pneumokoková onemocnění (pouze u rizikových dětí s indikací)	Synflorix*, Prevenar 13 (2. dávka - za měsíc po 1. dávce)	Rotavirové nákazy	Rotateq (3. dávka - za měsíc po 2. dávce)
4. měsíce	Záškrt, tetanus, černý kašel, dětská obrna, žloutenka typu B, onemocnění vyvolaná Haemophilus influenzae typu b	Infanrix hexa, Hexacima (3. dávka – nejméně jeden měsíc po druhé dávce)	Pneumokoková onemocnění*	Synflorix*, Prevenar 13 (3. dávka - za měsíc po 2. dávce)
	Pneumokoková onemocnění (pouze u	Synflorix*, Prevenar 13		

	rizikových dětí s indikací)	(3. dávka - za měsíc po 2. dávce)		
11 -15. měsíc	Pneumokoková onemocnění (pouze u rizikových dětí s indikací)	Synflorix*, Prevenar 13 (přeočkování)	Pneumokoková onemocnění*	Synflorix*, Prevenar 13 (přeočkování)
15. měsíc	Spalničky, zarděnky, příušnice	Priorix (1. dávka)	Plané neštovice, spalničky, zarděnky, příušnice	Priorix-Tetra (1. dávka)
Nejpozději před dovršením 18. měsíce	Záškrt, tetanus, černý kašel, dětská obrna, žloutenka typu B, onemocnění vyvolaná Haemophilus influenzae typu b	Infanrix hexa, Hexacima (4. dávka)		
21- 25. měsíc	Spalničky, zarděnky, příušnice	Priorix (2. dávka - za 6-10 Měsíců po 1. dávce)	Plané neštovice, spalničky, zarděnky, příušnice	Priorix-Tetra (2. dávka)
Od dovršení 5. roku do dovršení 6. roku	Záškrt, tetanus, černý kašel	Infanrix (přeočkování)		
Od dovršení 10. roku do dovršení 11. roku	Záškrt, tetanus, černý kašel, dětská obrna	Boostrix polio (přeočkování)		
<b>Od dovršení 13. roku do dovršení 14. roku (jen dívky)</b>			<b>Onemocnění lidským papilomavirem (karcinom děložního čípku)</b>	<b>Cervarix, Silgard (2-3 dávky)</b>
14. rok (u neočkovaných v 10-11 letech)	Tetanus	Tetavax, Tetanol Pur (přeočkování)	Záškrt, tetanus, černý kašel	Boostrix, Adacel (přeočkování)

### Očkování pro dospělé

Nemoc	Věková kategorie	Přeočkování	Poznámka	Vakcíny
HPV	18 – 26 let	nestanoveno	pro ženy i muže neočkované v dětství	SILGARD - muži i ženy, CERVARIX - pouze ženy
	3 dávky			

(Převzato: Web- Česká vakcinologická společnost ČLS JEP  
[http://www.vakcinace.eu/data/files/ockov\\_kal\\_2015.pdf](http://www.vakcinace.eu/data/files/ockov_kal_2015.pdf))

## 4 Praktická část

Ke zjištění informací k mé diplomové práci byly vytvořeny dotazníky. Sestavila jsem 3 dotazníky, které byly na sobě nezávislé a byly určené pro lékaře, dívky a matky dívek.

První z dotazníků směřoval k odborné společnosti (gynekologům). Otázky jsem směřovala tak, abych zjistila pohled gynekologů na danou problematiku. Otázek bylo celkem 12. Dotazníková studie byla zahájena začátkem září 2014 a probíhala do konce února 2015. Dotazníková studie byla vytvořena na internetových stránkách survio. Odkaz na tuto stránku byl odeslán gynekologům Zlínského, Olomouckého, Královehradeckého a Jihočeského kraje. Celkem bylo dotázáno 286 gynekologů, odpovědělo 118. Do dotazníkové studie jsem zahrнула 106 odpovědí.

Další z dotazníků byl určen dívkám. Otázky jsem formulovala tak, aby byly pro dívky z 2. stupně ZŠ srozumitelné. V dotazníku jsem se zaměřila na informovanost dívek o problematice spjaté s HPV a na fakt, zda jsou dívky očkované. Dotazník obsahoval celkem 10 otázek. Dotazníková studie probíhala od začátku září 2014 do konce ledna 2015. Této dotazníkové studie se zúčastnilo 344 dívek z 2. stupně ZŠ. Dívek ze 6. tříd, které vyplnily tento dotazník bylo 90, v 7. třídě 85, z 8. tříd 80 a z 9. tříd 90. Z toho vhodných dotazníků pro vyhodnocení bylo 325. Vyhodnotitelných dotazníků bylo u dívek z 6. tříd 84, ze 7. tříd 81, z 8. tříd 77 a z 9. tříd 83. Dané dotazníky byly rozdány ve Zlínském a Královehradeckém kraji. Dotazníky vyplnily žákyně 7. ZŠ, 4. ZŠ, 12. ZŠ ve Zlíně. Z Královehradeckého kraje vyplnily tento dotazník žákyně ze Štefcovy ZŠ a ZŠ Holice. Tímto bych chtěla poděkovat ředitelům škol, jak ze Zlína, tak z Hradce Králové



Poslední dotazník byl zaměřen na matky. Otázky směřovaly na jejich pohled k dané problematice, zda by nechaly svoji dceru očkovat a zda jsou samy očkované. Dotazník obsahoval 9 otázek. Tato studie probíhala od září 2014 do konce ledna 2015. Dotazník vyplnilo 155 matek, z toho jsem ke studii použila pouze 150 odpovědí.

Tato studie probíhala na internetovém portále survio a dále byla předložena matkám v Mateřské škole ve Zlíně. Tímto bych chtěla poděkovat Mateřské škole ve Zlíně, že mi umožnila danou studii provést právě u nich. Dále byly dotazníky předloženy matkám ve Zlíně.

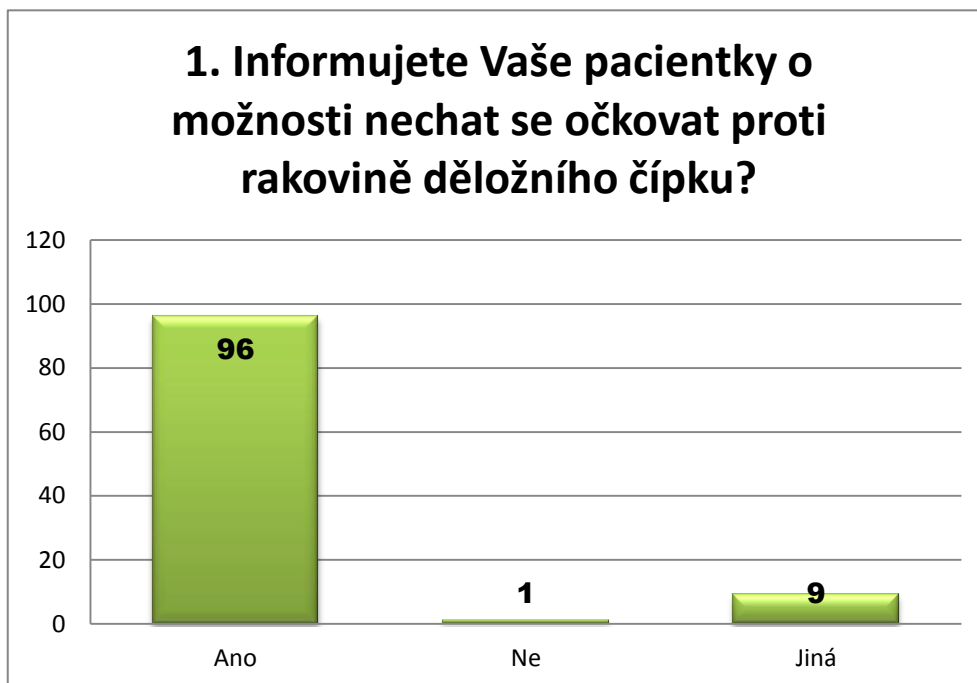
V příloze jsou uvedeny jednotlivé dotazníky.

## 5 Výsledky

### 5.1 Dotazník pro lékaře

#### Otázka č. 1: Informujete Vaše pacientky o možnosti nechat se očkovat proti rakovině děložního čípku?

O možnosti nechat se očkovat informuje své pacientky 91 % lékařů. Pouhé 1 % lékařů neinformuje svoje pacientky o možnosti očkování. 8 % lékařů odpovědělo na danou otázku jinak. Odpovědi všech dotázaných lékařů jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 1**



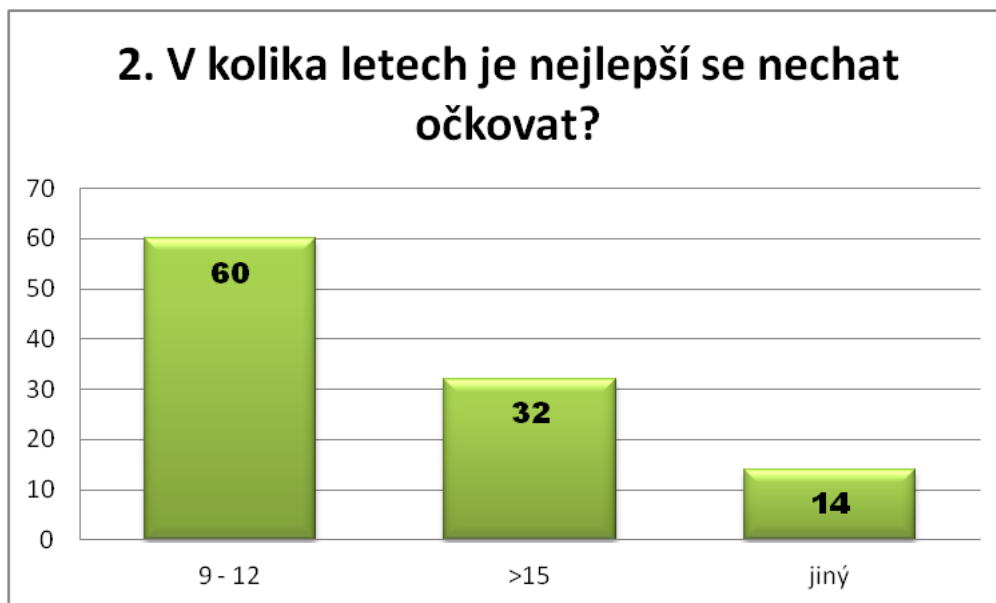
**Graf 1-** Grafické znázornění odpovědi u lékařů na otázku č. 1

#### Jiná

- Většinou mladé dívky
- Podle situace, věku, sociálního zázemí
- Rizikové pacientky
- Dívky a ženy do 40 let

## Otázka č. 2: V kolika letech je nejlepší se nechat očkovat?

Jako nejvhodnější dobu pro očkování uvedlo 57 % lékařů rozmezí mezi 9 – 12 roky. 13 % lékařů se přiklonilo k jinému názoru. 30 % lékařů spíše doporučuje očkování starším dívkám. Odpovědi všech dotázaných lékařů jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 2**



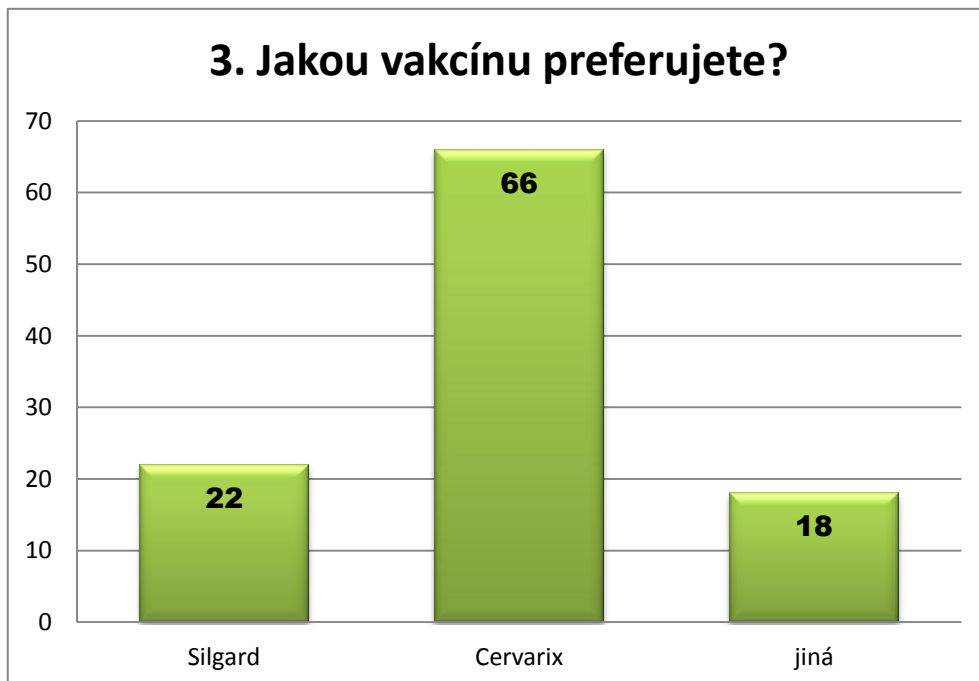
**Graf 2-** Grafické znázornění odpovědi lékařů na otázku č. 2

### Jiný

- Kdykoliv
- Před začátkem pohlavního života
- 13-14 roky hradí pojišťovna
- 12 let moc brzy, 15 let moc pozdě
- Do 26 let

### Otázka č. 3: Jakou vakcínu preferujete?

62 % lékařů preferuje vakcínu Cervarix. 21 % lékařů preferuje vakcínu Silgard (Gardasil). 17 % lékařů nepreferuje žádnou z těchto vakcín, tím je jejich postoj neutrální. Odpovědi všech dotázaných lékařů jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 3**



**Graf 3-** Grafické znázornění odpovědi lékařů na otázku č. 3

#### Jiná

- Nepreferují
- Mladé ženy: Silgard
- Starší ženy: Cervarix

#### Otázka č. 4: Nechávací se ženy očkovat?

Z pohledu 83 % lékařů se nechávají očkovat dívky ve věku 12 - 15 let i starší ženy nad 15 let. 7 % lékařů odpovědělo, že se ženy a dívky nenechávají očkovat. 10 % lékařů má na tuto otázku jiný názor. Odpovědi všech dotázaných lékařů jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 4**



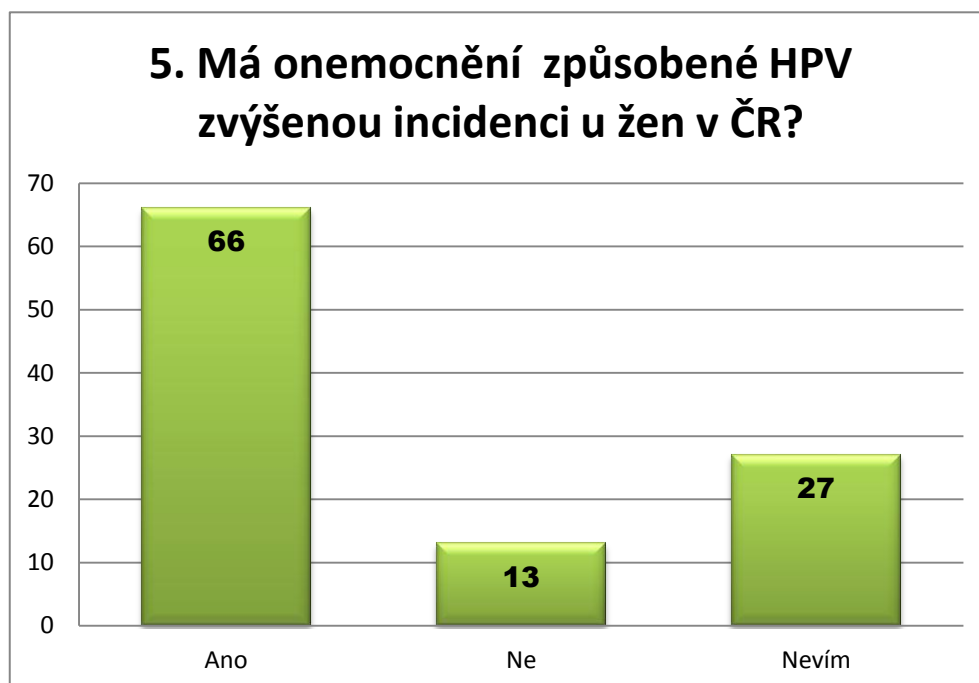
**Graf 4-** Grafické znázornění odpovědi lékařů na otázku č. 4

#### Jiná

- Pro mladší dívky v rukou pediatrů
- Dívky nad 15 let se očkují u gynekologů
- Velmi málo, příležitostně
- Ty, které o sebe pečují

### Otázka č. 5: Má onemocnění způsobené HPV zvýšenou incidenci u žen v ČR?

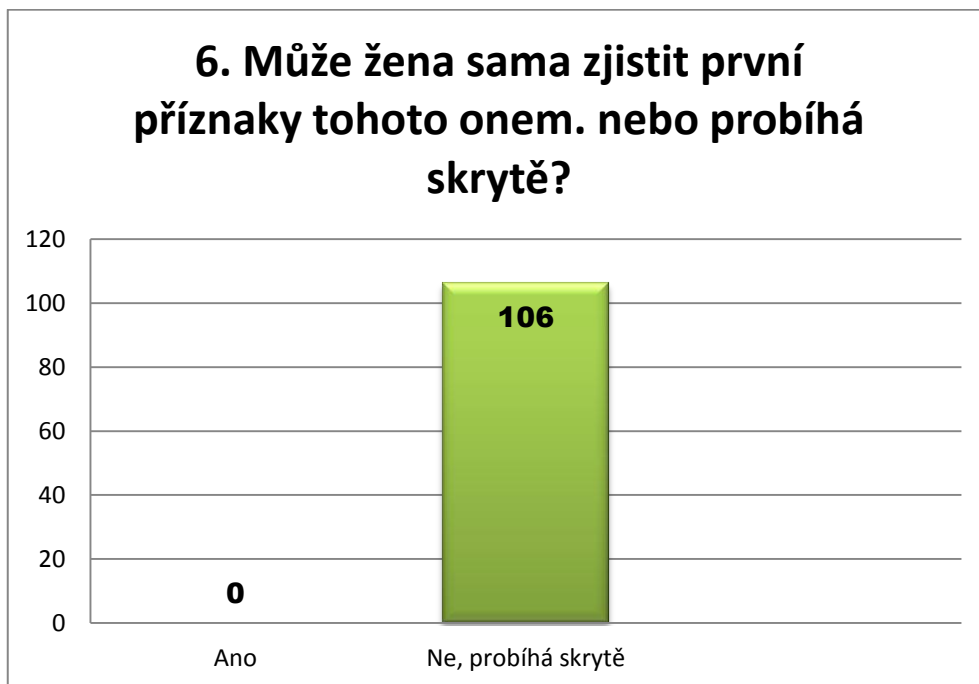
62 % lékařů se přiklání ke zvýšené incidenci karcinomu děložního čípku u žen v ČR. 12 % lékařů se domnívá, že se incidence karcinomu děložního čípku v ČR nezvyšuje. 26 % lékařů nezaznamenalo nebo se nezabývá incidencí tohoto onemocnění v ČR. Odpovědi všech dotázaných lékařů jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 5**



**Graf 5-** Grafické znázornění odpovědi lékařů na otázku č.5

**Otázka č. 6: Může žena sama zjistit první příznaky tohoto onemocnění nebo probíhá skrytě?**

100 % lékařů odpovědělo, že žena nemůže zjistit sama první příznaky karcinomu děložního čípku, protože dané onemocnění probíhá skrytě. Žena může zjistit příznaky tohoto onemocnění až v pokročilejším stádiu. Odpovědi všech dotázaných lékařů jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 6**



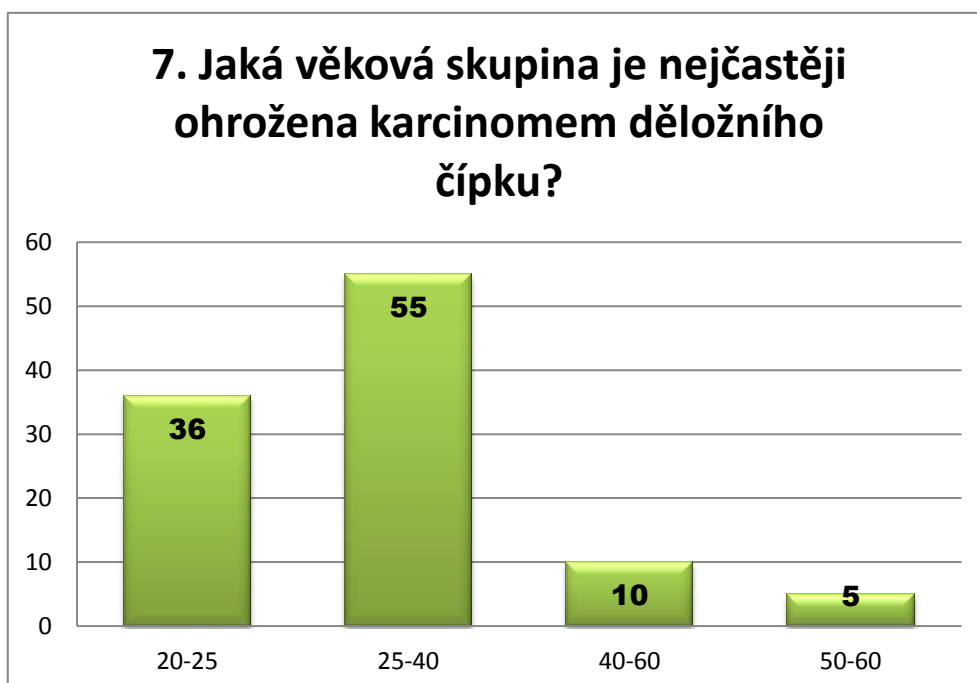
**Graf 6-** Grafické znázornění odpovědi lékařů na otázku č. 6

**Příznaky**

- Špinění, výtoky, krvácení
- U každé ženy jsou individuální příznaky
- Jsou až v pokročilém stádiu

### Otázka č. 7: Jaká věková skupina je nejčastěji ohrožena karcinodem děložního čípku?

52 % lékařů se přiklání k tomu, že nejčastější věková skupina, která je karcinodem děložního čípku ohrožena je ve věku 25 - 40 let. 34 % lékařů se domnívá, že karcinodem děložního čípku mohou trpět i mladé ženy ve věku 20 – 25 let. 9 % lékařů se přiklonilo k odpovědi, že toto onemocnění se nejčastěji vyskytuje u věkové skupiny 40 – 60 let. 5 % lékařů se domnívá, že nejčastěji rakovinou děložního čípku jsou postiženy ženy ve věku 50 – 60 let. Odpovědi všech dotázaných lékařů jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 7**

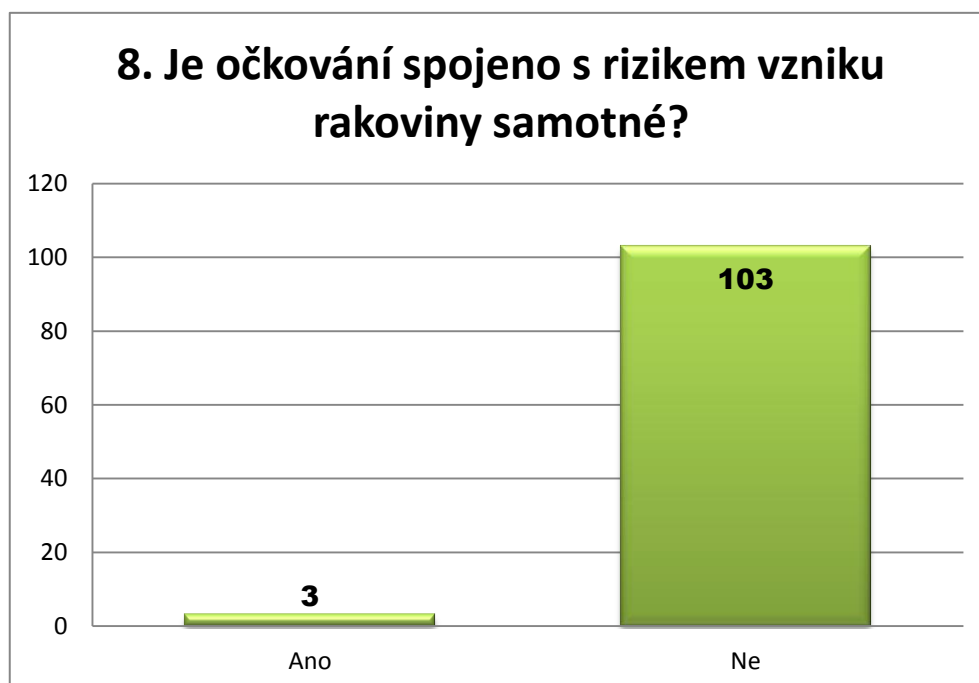


**Graf 7-** Grafické znázornění odpovědi lékařů na otázku č. 7



### Otázka č. 8: Je očkování spojeno s rizikem vzniku rakoviny samotné?

Pouhá 3 % lékařů se domnívají, že očkování může zvýšit riziko rakoviny samotné. 97 % lékařů odpovědělo razantně ne. Odpovědi všech dotázaných lékařů jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 8**



**Graf 8-** Grafické znázornění odpovědi lékařů na otázku č. 8

### Otázka č. 9: Je očkování spojeno s těžkými vedlejšími nežádoucími příznaky?

96 % lékařů odpovědělo, že aplikace vakcíny proti karcinomu děložního čípku není spojena s těžkými vedlejšími nežádoucími příznaky. 4 % lékařů se domnívají, že po aplikaci mohou vzniknout těžké vedlejší nežádoucí příznaky. Tito lékaři se setkali s alergickými reakcemi po aplikaci. Odpovědi všech dotázaných lékařů jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 9**



**Graf 9-** Grafické znázornění odpovědi lékařů na otázku č. 9

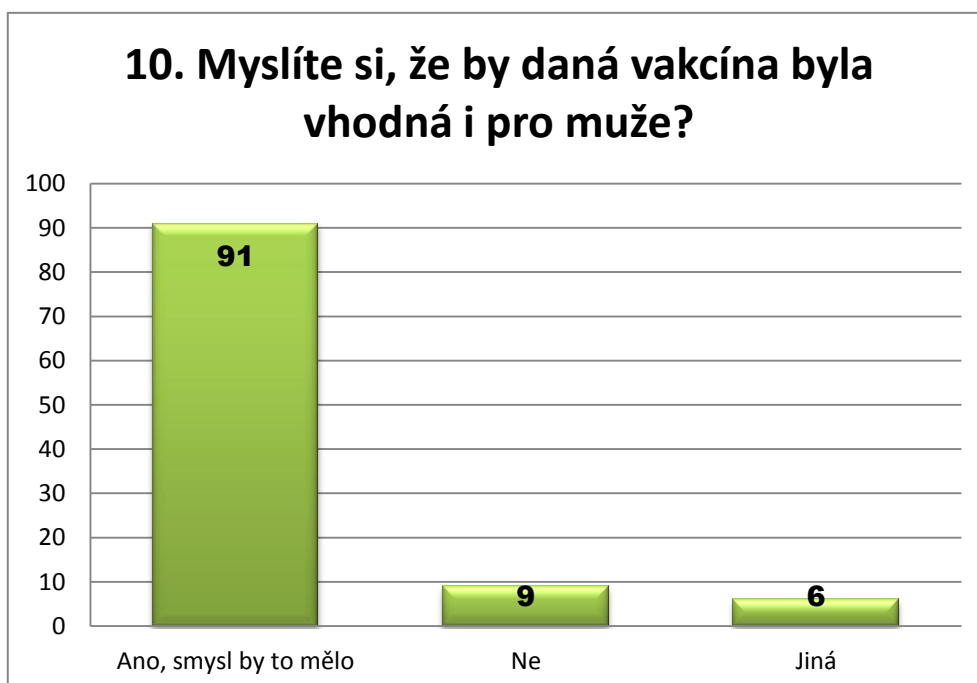
#### Vedlejší nežádoucí příznaky očkování

- Rizikem každého očkování je alergická reakce
- Bolestivý vpich
- Tlak, pocit „těžká ruka“
- Kolaps po očkování
- Pálení v místě aplikace
- Otok, zarudnutí
- Teplota
- Bolest v rameni

### Otázka č. 10: Myslíte si, že by daná vakcína byla vhodná i pro muže?

86 % lékařů si myslí, že vakcína by pro muže vhodná byla, 8 % lékařů se domnívá, že očkování mužů by bylo zbytečné. 6 % lékařů má jiný názor na tuto otázku. Odpovědi všech dotázaných lékařů jsou uvedeny v následujícím grafu.

**Graf 10**



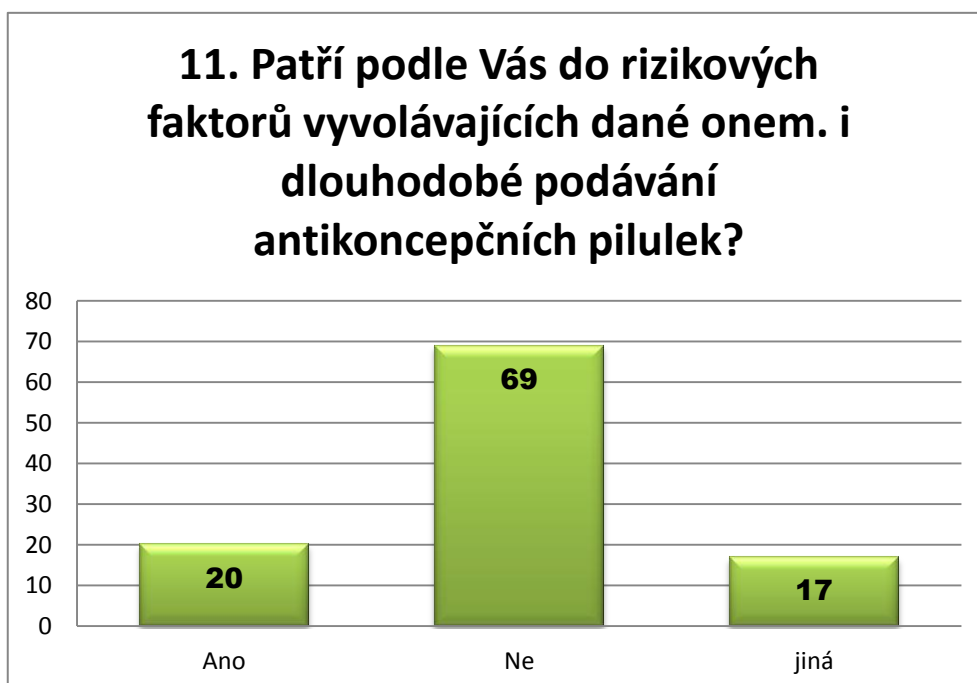
**Graf 10-** Grafické znázornění odpovědi lékařů na otázku č. 10

#### Jiná

- Pro homosexuální páry
- Silgard pro chlapce do 15 let
- Dosud nebyl prokázán efekt

### Otázka č. 11: Patří podle Vás do rizikových faktorů vyvolávajících dané onemocnění i dlouhodobé podávání antikoncepčních přípravků?

Podle 19 % lékařů patří dlouhodobé podávání antikoncepčních přípravků mezi rizikové faktory, které spolupůsobí na vzniku karcinomu děložního čípku. 65 % lékařů nepřipouští, že by dlouhodobé podávání antikoncepčních přípravků patřilo mezi rizikové faktory vzniku rakoviny děložního čípku. 16 % lékařů má jiný pohled na danou otázku. Odpovědi všech dotázaných lékařů jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 11**



**Graf 11-** Grafické znázornění odpovědi lékařů na otázku č. 11

#### Jiná

- Nejde o rizikový faktor, ale ženy používající antikoncepci dlouhodobě mají větší výskyt prekanceróz, což může souviset s vyšší promiskuitou
- Jakákoliv antikoncepce vede ke snížení bariérového styku a tím možnosti vzniku HPV infekce
- Nepřímo – zvyšuje eventuální promiskuitu
- Není prokázáno

**Otázka č. 12: Je tu zvýšené riziko pro dcery matek, kterým byla diagnostikována rakovina děložního čípku?**

26 % lékařů se domnívá, že dcery matek, kterým byla diagnostikována rakovina děložního čípku, mají zvýšené riziko vzniku rakoviny. 74 % lékařů se přiklonilo k názoru, že u těchto dívek není riziko vzniku rakoviny nijak velké. Rakovina děložního čípku není dědičné onemocnění. Člověk se musí nakazit lidským papilomavirem. Odpovědi všech dotázaných lékařů jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 12**



**Graf 12-** Grafické znázornění odpovědi lékařů na otázku č. 12

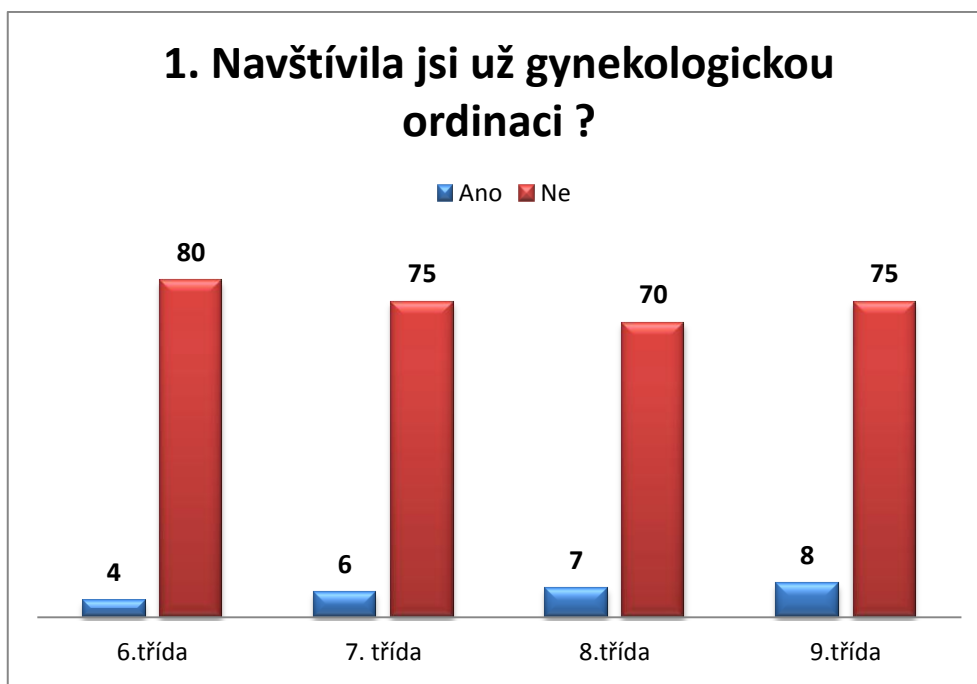
## 5.2 Dotazníky pro dívky

Třída: 6. - 9.

Věk: 11 - 15

### Otázka č. 1: Navštívila jsi už gynekologickou ordinaci?

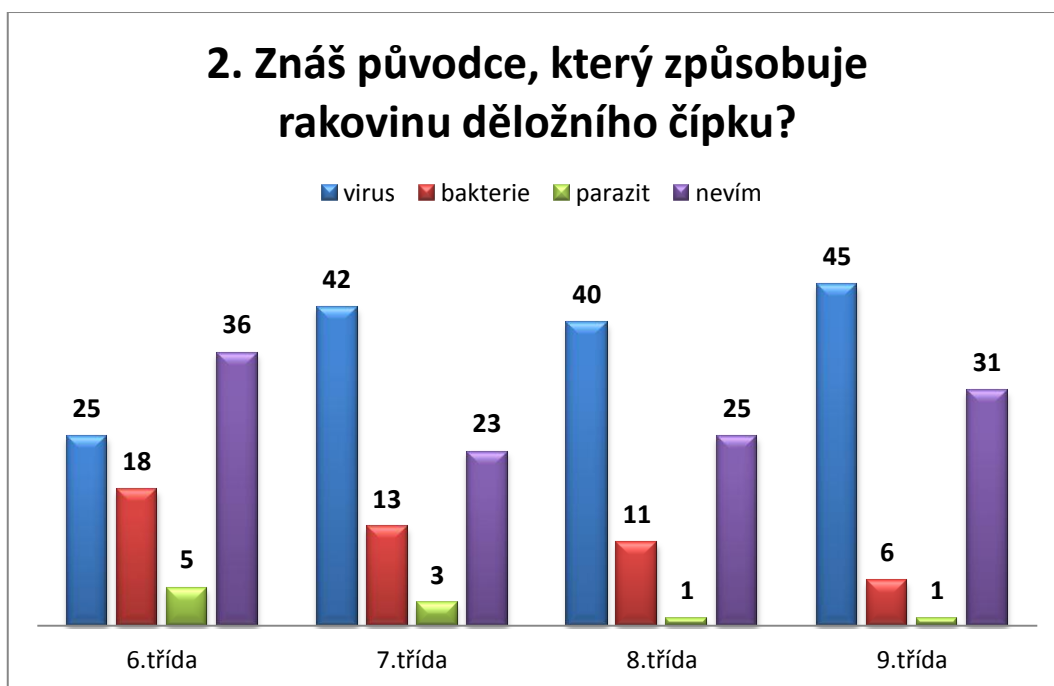
95 % dívek z 6. tříd nenavštívilo dosud gynekologickou ordinaci. Pouhých 5 % dívek z 6. tříd gynekologickou ordinaci navštívilo. V 7. třídách nenavštívilo gynekologa 93 % dívek. Gynekologickou ordinaci navštívilo pouze 7 % dívek ze 7. tříd. Z 8. tříd navštívilo gynekologa 9 % dívek a z 9. tříd to bylo 10 % dívek. 91 % dívek z 8. tříd a 90 % dívek z 9. tříd doposud gynekologickou ordinaci nenavštívilo. Odpovědi všech dotázaných dívek jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 13**



**Graf 13-** Grafické znázornění odpovědi dívek 2. stupně na otázku č. 1

## Otázka č. 2: Znáš původce, který způsobuje rakovinu děložního čípku?

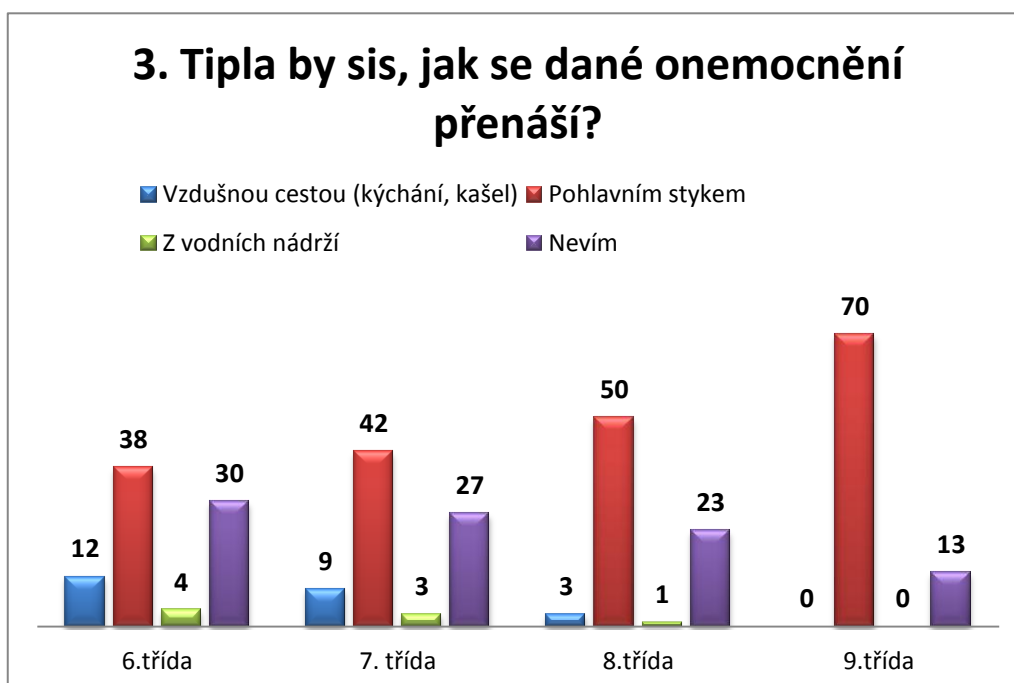
Pouhých 30 % dívek z 6. tříd znalo původce karcinomu děložního čípku. Dívky ve vyšších ročnících měly již lepší znalosti. V 7. třídách znalo původce tohoto onemocnění 52 % dívek stejně jako v 8. třídách. 55 % dívek z 9. tříd vědělo o původci tohoto onemocnění. Odpovědi všech dotázaných dívek jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 14**



**Graf 14-** Grafické znázornění odpovědi dívek 2. stupně na otázku č. 2

### Otázka č. 3: Tipla by sis, jak se dané onemocnění přenáší?

V této otázce se dívky z 8. a 9. tříd moc nepletly. Z 8. tříd odpovědělo správně 65 % dotázaných a z 9. tříd to bylo 84 % dotázaných. Mladší ročníky na tom byly hůře. 45 % dívek z 6. tříd a 52 % dívek ze 7. tříd odpovědělo na danou otázku správně. 14 % dívek z 6. tříd a 11 % dívek ze 7. tříd se domnívalo, že se může nakazit vzdušnou cestou. 5 % dívek z 6. tříd a 4 % dívek ze 7. tříd si myslí, že se onemocnění přenáší z vodních nádrží. 36 % dívek z 6. tříd a 33 % dívek ze 7. tříd odpovědělo, že netuší, jak se dané onemocnění přenáší. Odpovědi všech dotázaných dívek jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 15**

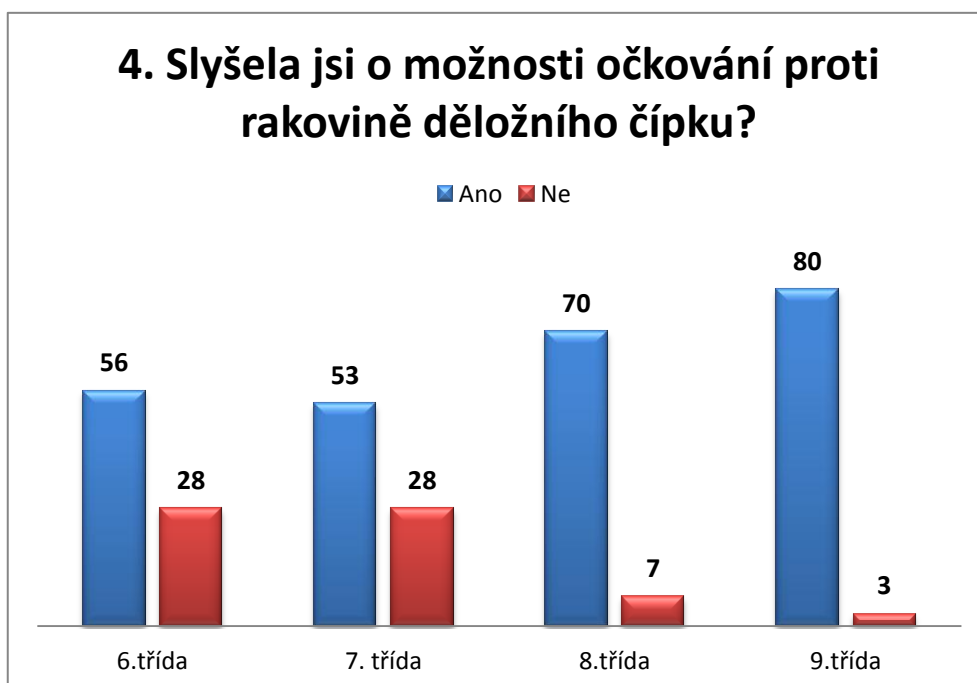


**Graf 15-** Grafické znázornění odpovědi dívek 2. stupně na otázku č. 3



#### Otázka č. 4: Slyšela jsi o možnosti očkování proti rakovině děložního čípku?

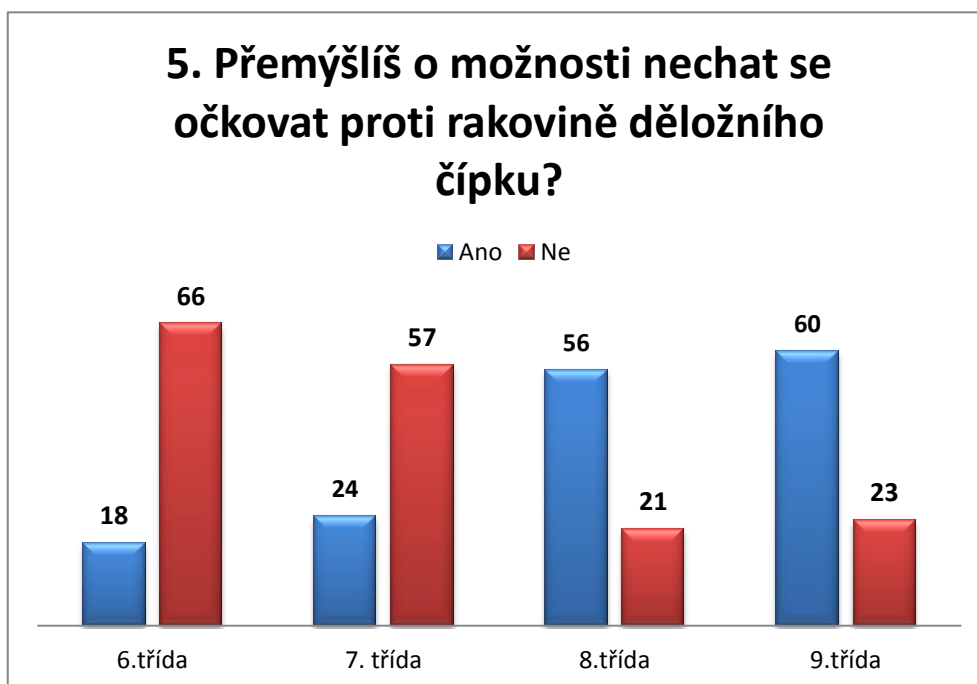
67 % dívek z 6. tříd slyšelo o možnosti očkování proti rakovině děložního čípku. 33 % dívek z 6. tříd neslyšelo o možnosti se nechat naočkovat. 65 % dívek ze 7. tříd slyšelo o možnosti očkování. 35 % dívek ze 7. tříd neslyšelo o možnosti se očkovat. Větší procento dívek, které o očkování slyšely, najdeme v 8. a 9. třídě. 91 % dívek z 8. tříd a 96 % dívek z 9. tříd slyšelo o očkování. Pouhých 9 % z 8. tříd a 4 % z 9. třídy neslyšelo o možnosti očkování. Odpovědi všech dotázaných dívek jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 16**



**Graf 16-** Grafické znázornění odpovědi dívek 2. stupně na otázku č. 4

### Otázka č. 5: Přemýšlíš o možnosti nechat se očkovat proti rakovině děložního čípku?

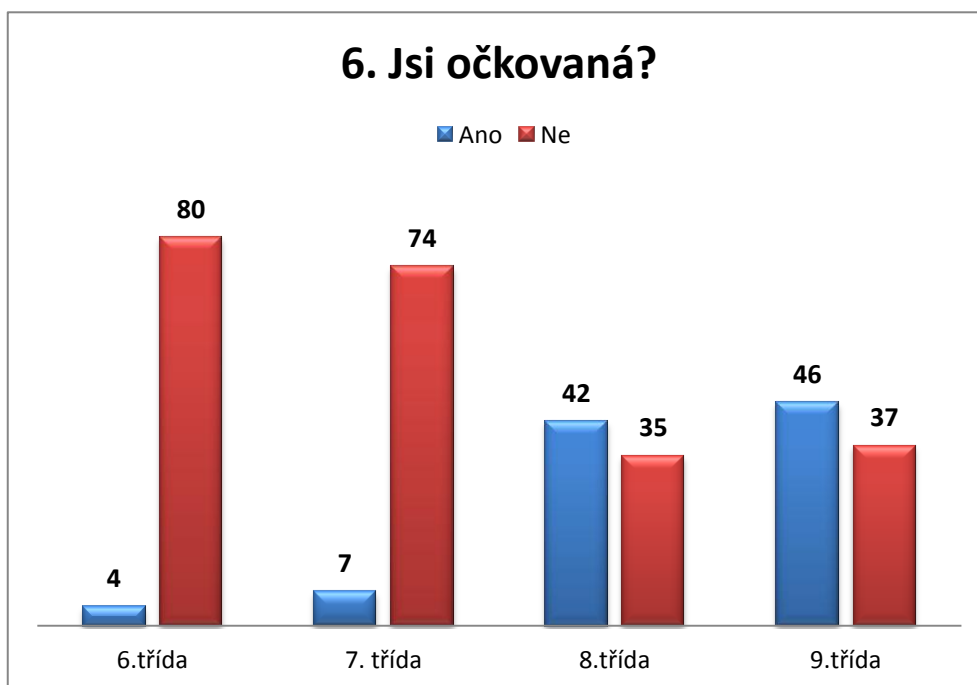
Dívek z 6. tříd, které přemýšlejí o možnosti nechat se naočkovat je 21 %. Ostatní, což je 79 % o této možnosti nepřemýšlí. U dívek ze 7. tříd je to jen o něco lepší, zde 30 % přemýšlí o možnosti nechat se naočkovat a 70 % dívek o této možnosti nepřemýšlí. Větší procento dívek, které přemýšlí o očkování proti rakovině děložního čípku, nacházíme v 8. a 9. třídách. Přesněji z 8. tříd přemýšlí o očkování 73 % a pouhých 27 % nepřemýšlí. Podobné je to i u dívek z 9. tříd. Zde přemýšlí o možnosti nechat se očkovat 72 % a 28 % dívek o této možnosti nepřemýšlí. Odpovědi všech dotázaných dívek jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 17**



**Graf 17-** Grafické znázornění odpovědi dívek 2. stupně na otázku č. 5

### Otázka č. 6: Jsi očkována ?

V 6. a v 7. třídách je malé procento očkových dívek. Přesněji v 6. třídách není očkováno 95 % dívek, a v 7. třídách je to 91 % nenačkovaných dívek. Oproti těmto číslům, mají dívky v 8. a 9. třídách lepší statistiku. V 8. třídách je očkováno 55 % dívek a v 9. třídách také. Odpovědi všech dotázaných dívek jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 18**



**Graf 18-** Grafické znázornění odpovědi dívek 2. stupně na otázku č. 6

### Otázka č. 7: Jestli ANO, jaká vakcína ti byla aplikována?

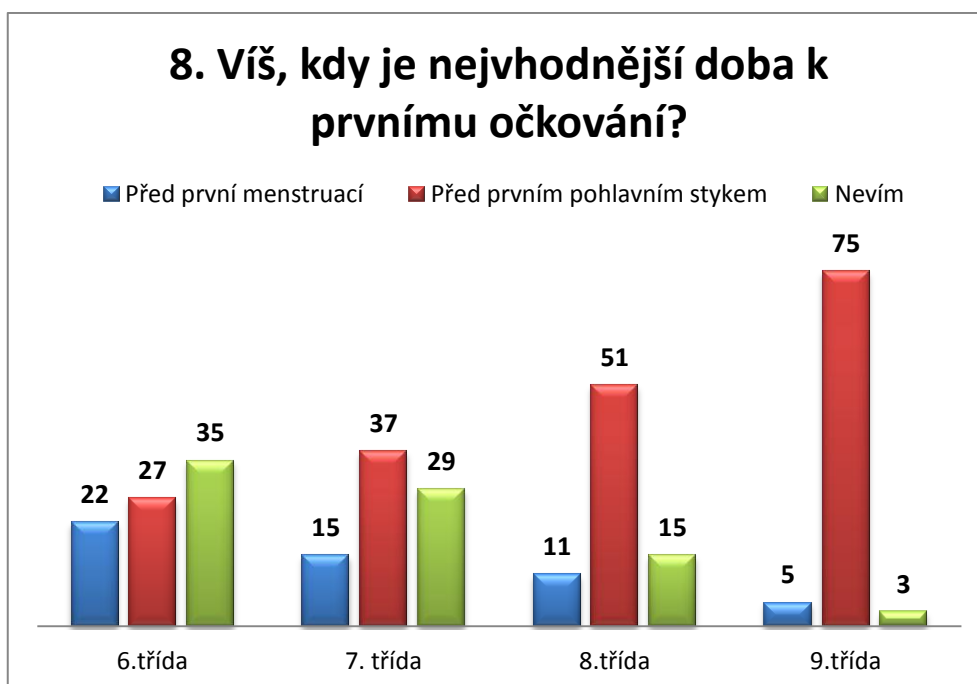
Tento dotaz byl určen pro dívky, které odpověděly v předešlé otázce kladně. Z odpovědí vyplývá, že 100 % dívek z 6. a 7. tříd, které jsou očkovány, neví, jaká vakcína jim byla aplikována. Oproti tomu dívky z 8. a 9. tříd chtějí znát, jaká látka jim byla aplikována. 79 % dívek z 8. tříd a 61 % dívek z 9. tříd odpovědělo, že jim byla aplikována vakcína Cervarix. 10 % dívek z 8. tříd a 13 % dívek z 9. tříd odpovědělo, že jim byla podána očkovací látka Silgard. 11 % dívek z 8. tříd a 26 % z 9. tříd nevědělo, jaká vakcína jim byla aplikována. Odpovědi všech dotázaných dívek jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 19**



**Graf 19-** Grafické znázornění odpovědi dívek 2. stupně na otázku č. 7

### Otázka č. 8: Víš, kdy je nejvhodnější doba k prvnímu očkování?

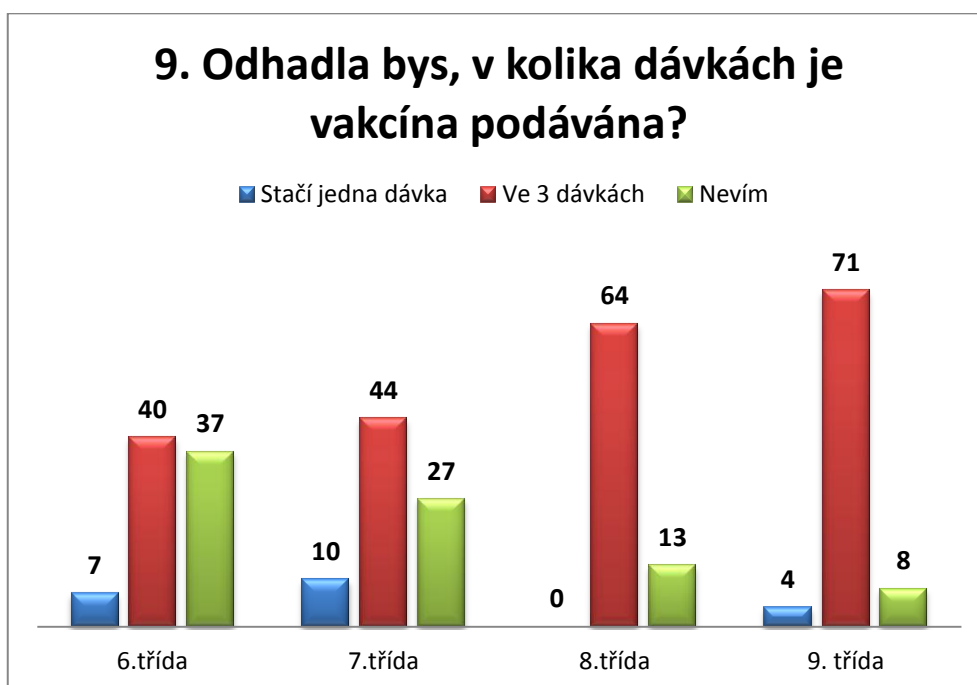
Podle 26 % dívek z 6. tříd je nejvhodnější doba k prvnímu očkování před první menstruací. 32 % dívek z 6. tříd odpovědělo, že nejvhodnější doba je před prvním pohlavním stykem. 43 % dívek z 6. tříd nevědělo, kdy je nejlepší se nechat naočkovat. U dívek ze 7. tříd nevědělo, kdy je nejvhodnější doba k očkování 36 % dívek. 46 % dívek ze 7. tříd vědělo, že nejvhodnější doba je před prvním pohlavním stykem. 19 % dívek ze 7. tříd si myslí, že nejvhodnější doba k očkování je před první menstruací. U dívek z 8. a 9. tříd jsou vědomosti lepší. 66 % dívek z 8. tříd a 91 % dívek z 9. tříd odpovědělo, že nejvhodnější doba k prvnímu očkování je před prvním pohlavním stykem. 14 % dívek z 8. tříd a 5 % dívek z 9. tříd si myslí, že nejvhodnější doba k prvnímu očkování je před první menstruací. 20 % dívek z 8. tříd a 4 % dívek z 9. tříd netušilo, kdy je nejlepší doba k prvnímu očkování. Odpovědi všech dotázaných dívek jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 20**



**Graf 20-** Grafické znázornění odpovědi dívek 2. stupně na otázku č. 8

### Otázka č. 9: Odhadla bys, v kolika dávkách je vakcína podávána?

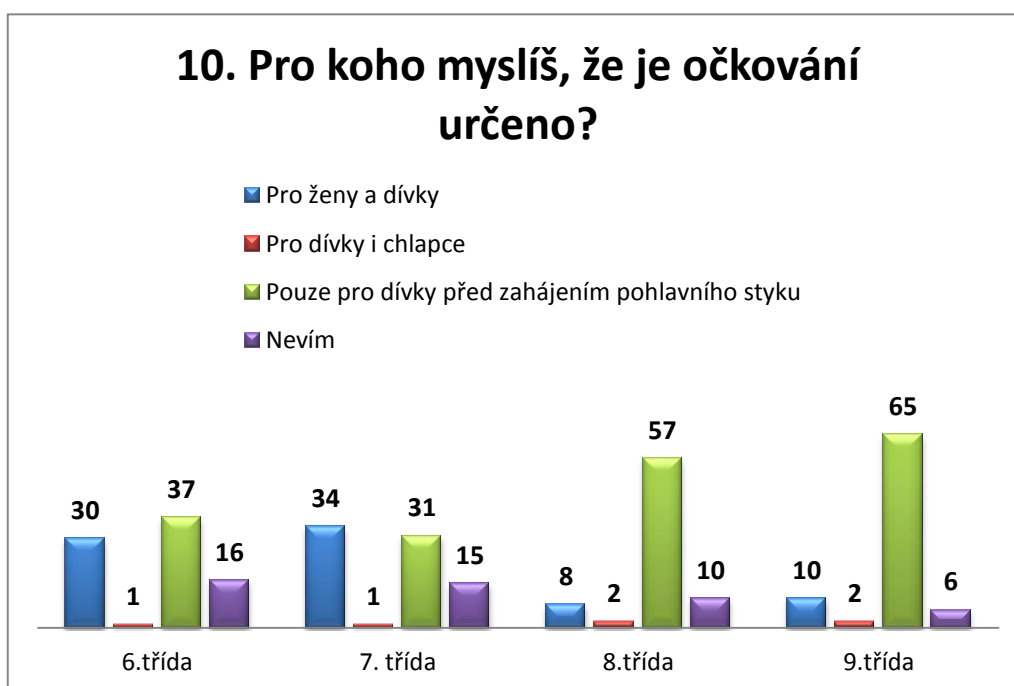
Dívky, kterým již byla aplikována vakcína, s touto odpovědí neměly problém. Z 6. tříd to bylo 48 %, ze 7. tříd, 54 %, z 8. tříd 83 % a z 9. tříd 86 % dívek. Dívek, které si myslely, že je vakcína podávána jen jedenkrát, bylo v 6. třídách 8 %, v 7. třídách 11 %, v 8. třídách 0 % a v 9. třídách 5 %. Dívky, které nevěděly, v kolika dávkách je vakcína aplikována bylo v 6. třídách 44 %, v 7. třídách 33 %, v 8. třídách 17 % a v 9. třídách 10 %. Odpovědi všech dotázaných dívek jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 21**



**Graf 21-** Grafické znázornění odpovědí dívek 2. stupně na otázku č. 9

### Otázka č. 10: Pro koho myslíš, že je očkování určeno?

Dívek, které si myslí, že očkování je určeno jen pro ženy či dívky bylo v 6. třídách 56 %. V 7. třídách 42 %, v 8. třídách 10 % a v 9. třídách 12 %. Dívky, které si myslí, že očkování je určené jak pro dívky, tak i chlapce bylo v 6. třídách 1 %, v 7. třídách 1 %, v 8. třídách 3 %, a v 9. třídách 2 %. Některé dívky se domnívají, že je očkování určené pouze pro dívky před zahájením pohlavního styku. Tuto variantu zaškrtnulo 44 % dívek z 6. tříd, 38 % dívek ze 7. tříd, 74 % dívek z 8. tříd a 78 % dívek z 9. tříd. Dívky, které nevěděly, komu je očkování určeno bylo v 6. třídách 19 %, v 7. třídách 19 %, v 8. třídách 13 % a v 9. třídách 7 %. Odpovědi všech dotázaných dívek jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 22**



**Graf 22-** Grafické znázornění odpovědi dívek 2. stupně na otázku č. 10

### 5.3 Dotazníky pro matky

#### Otázka č. 1: Chodíte pravidelně na gynekologické prohlídky?

Z dotázaných 150 matek se 85 % snaží chodit na pravidelné preventivní gynekologické prohlídky. Pouhých 15 % matek na preventivní gynekologické prohlídky nechodí. Odpovědi všech dotázaných matek jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 23**



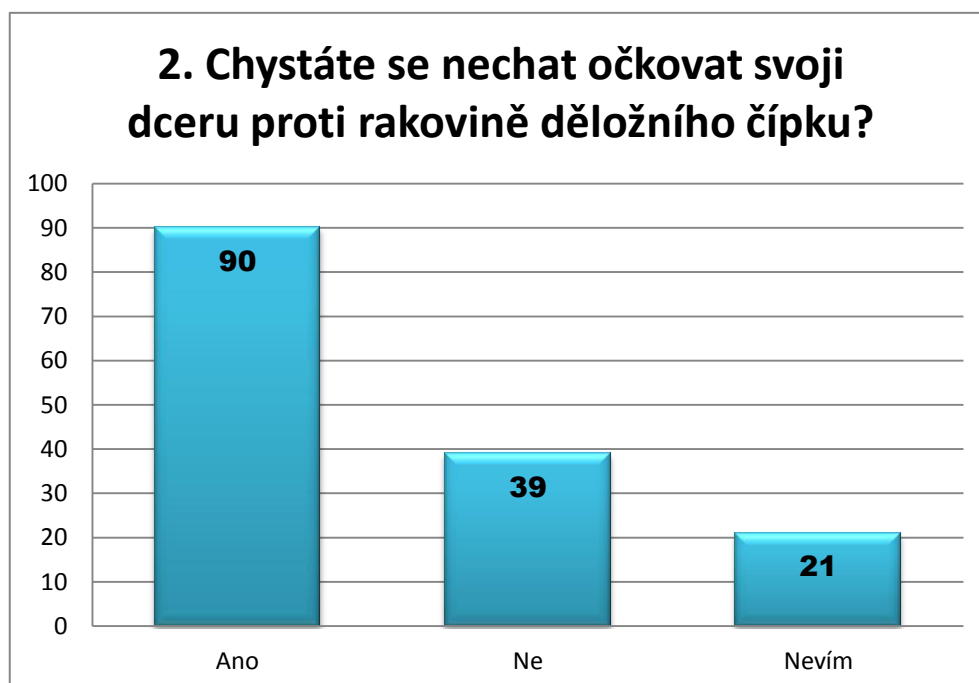
**Graf 23-** Grafické znázornění odpovědi matek na otázku č. 1



## Otázka č. 2: Chystáte se nechat očkovat svoji dceru proti rakovině děložního čípku?

60 % dotázaných matek nechá svoji dceru očkovat. 26 % matek je zcela proti tomu, nechat svoji dceru očkovat. 14 % matek neví, zda nechají svoji dceru očkovat. Odpovědi všech dotázaných matek jsou uvedeny v následujícím grafu.

**Graf 24**

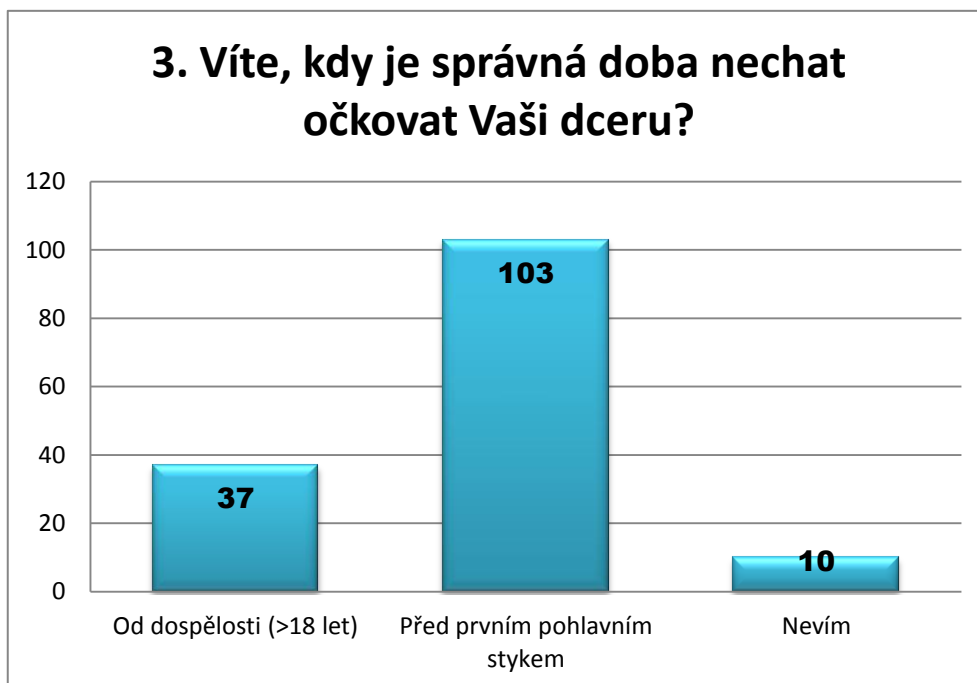


**Graf 24-** Grafické znázornění odpovědi matek na otázku č. 2

### Otázka č. 3: Víte, kdy je správná doba nechat očkovat Vaši dceru?

Z informovanosti matek zjišťuji, že 69 % matek ví, kdy je správná doba nechat dceru naočkovat. 25 % matek se domnívá, že očkování je až pro starší dívky. 6 % dotázaných matek netuší, kdy je správná doba nechat svoji dceru očkovat. Odpovědi všech dotázaných matek jsou uvedeny v následujícím grafu.

**Graf 25**

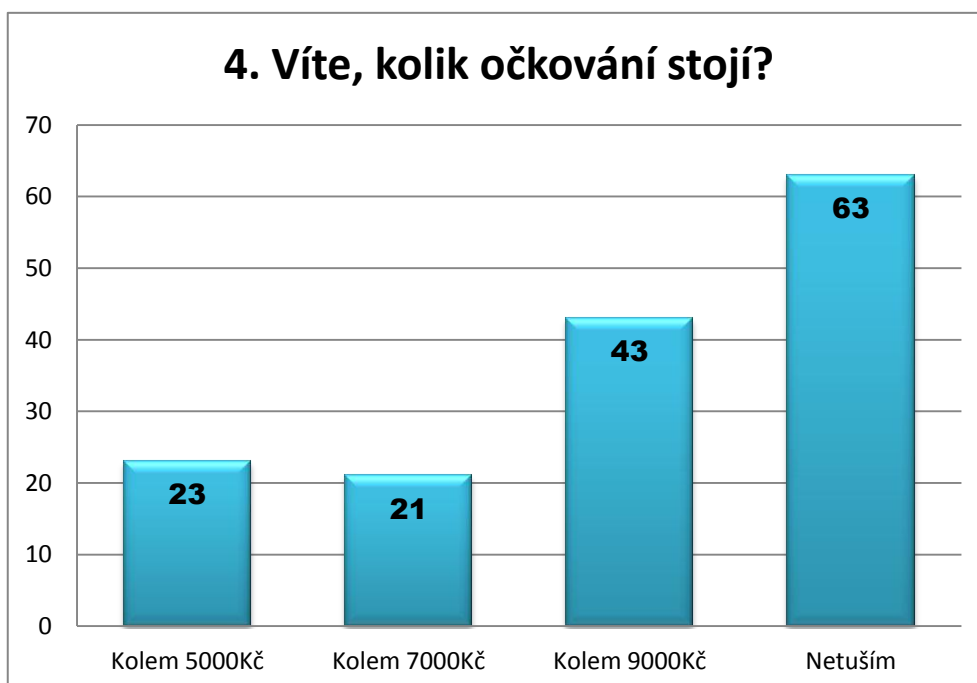


**Graf 25-** Grafické znázornění odpovědi matek na otázku č. 3

#### Otázka č. 4: Víte, kolik očkování stojí?

Tato informace je v současné době trochu nepodstatná, protože očkování pro dívky ve věku 13 – 14 let proplácení pojišťovny. Pouhých 29 % matek ví, kolik by za dané očkování zaplatilo, kdyby nebylo hrazené pojišťovny, nebo kdyby jejich dcery měly již vyšší věk. 15 % matek si myslí, že by zaplatily pouze 5 000 Kč, 14 % matek by zaplatilo 7 000 Kč. 42 % matek netuší, kolik dané očkování stojí. Odpovědi všech dotázaných matek jsou uvedeny v následujícím grafu.

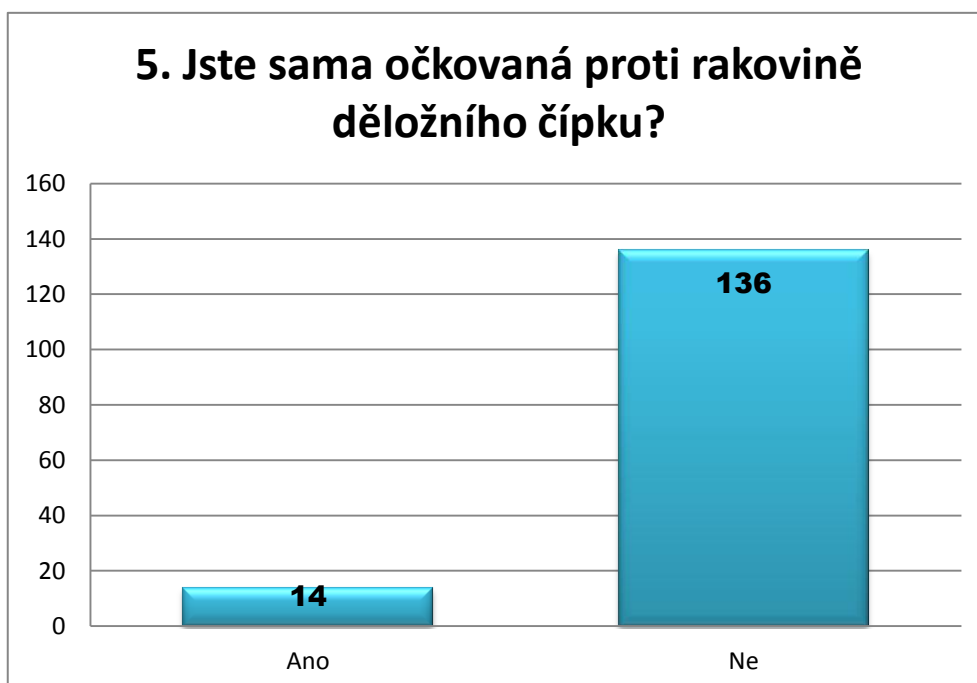
**Graf 26**



**Graf 26-** Grafické znázornění odpovědi matek na otázku č. 4

### Otázka č. 5: Jste sama očkovaná proti rakovině děložního čípku?

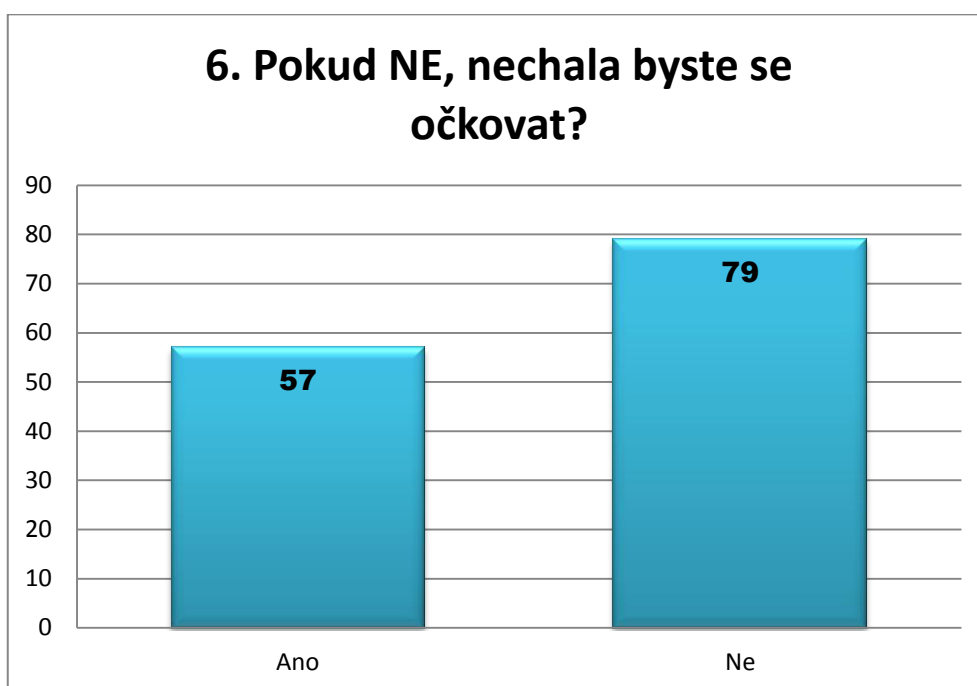
Na otázku, zda jsou samy naočkované, odpovědělo pouze 9 % matek, že ano. Zbýlých 91 % matek není naočkováno proti karcinomu děložního čípku. Odpovědi všech dotázaných matek jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 27**



**Graf 27-** Grafické znázornění odpovědi matek na otázku č. 5

### Otázka č. 6: Pokud NE, nechala byste se očkovat?

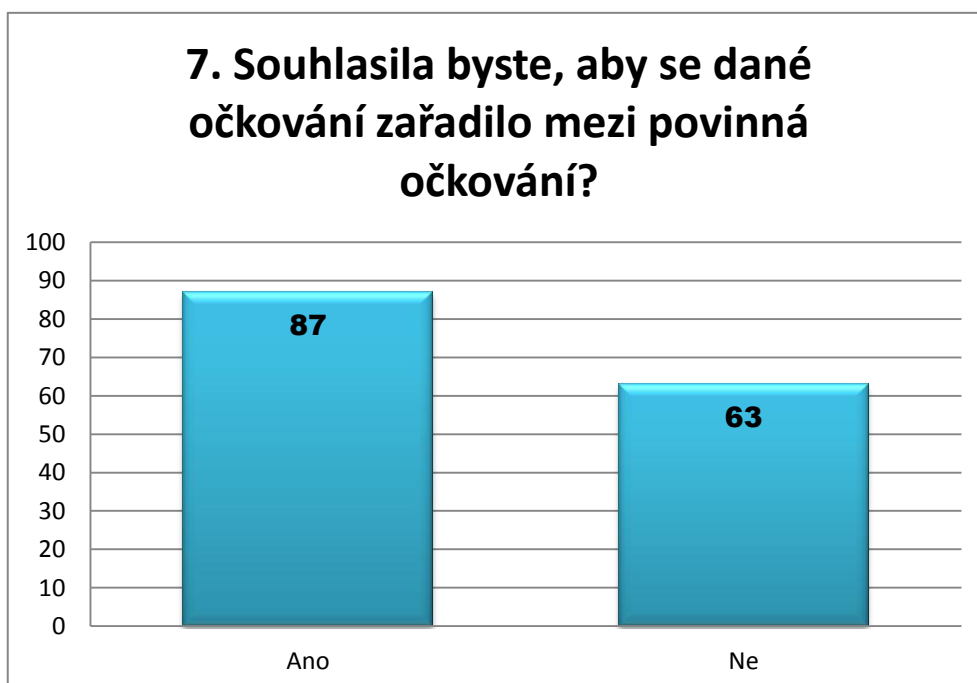
Tato otázka směřovala k matkám, které odpověděly na předešlou otázku záporně. Matek, které odpověděly záporně, bylo 136. Z těchto dotázaných odpovědělo 42 %, že by se nechalo očkovat, 58 % matek by se nedalo očkovat, zdálo se jim to zbytečné. Odpovědi všech dotázaných matek jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 28**



**Graf 28-** Grafické znázornění odpovědi matek na otázku č. 6

### Otázka č. 7: Souhlasila byste, aby se dané očkování zařadilo mezi povinná očkování?

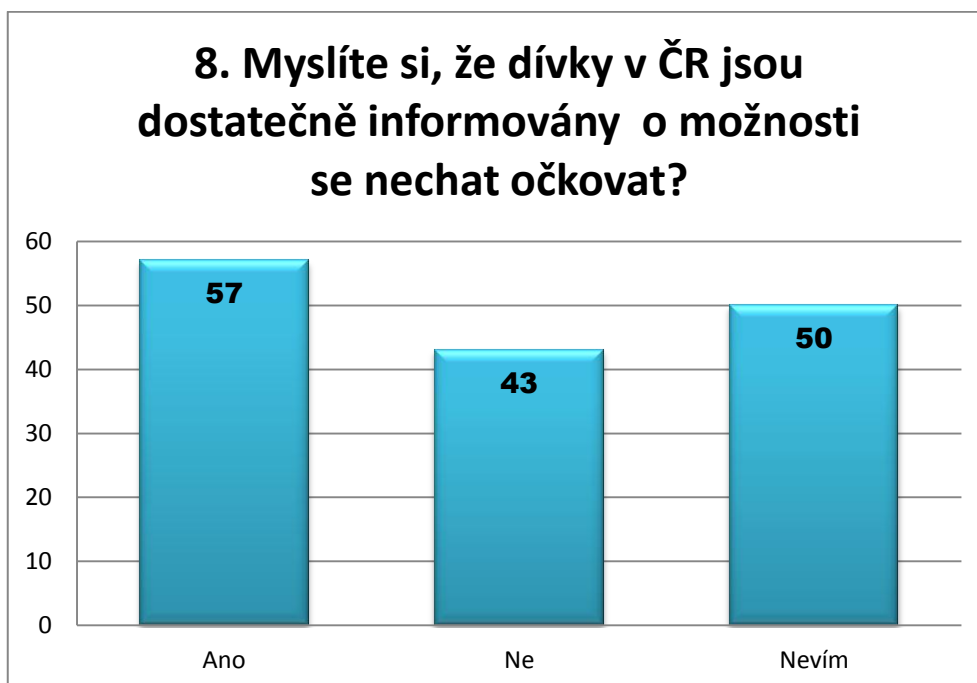
Na tuto otázku odpovědělo 54 % matek kladně. 42 % matek by se zařazením tohoto očkování mezi povinná nesouhlasilo. Od roku 2014 je očkování proti rakovině děložního čípku zařazeno do očkovacího kalendáře, ale pouze jako doporučené očkování, nikoliv povinné. Odpovědi všech dotázaných matek jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 29**



**Graf 29-** Grafické znázornění odpovědi matek na otázku č. 7

**Otázka č. 8: Myslíte si, že dívky v ČR jsou dostatečně informovány o možnosti se nechat očkovat?**

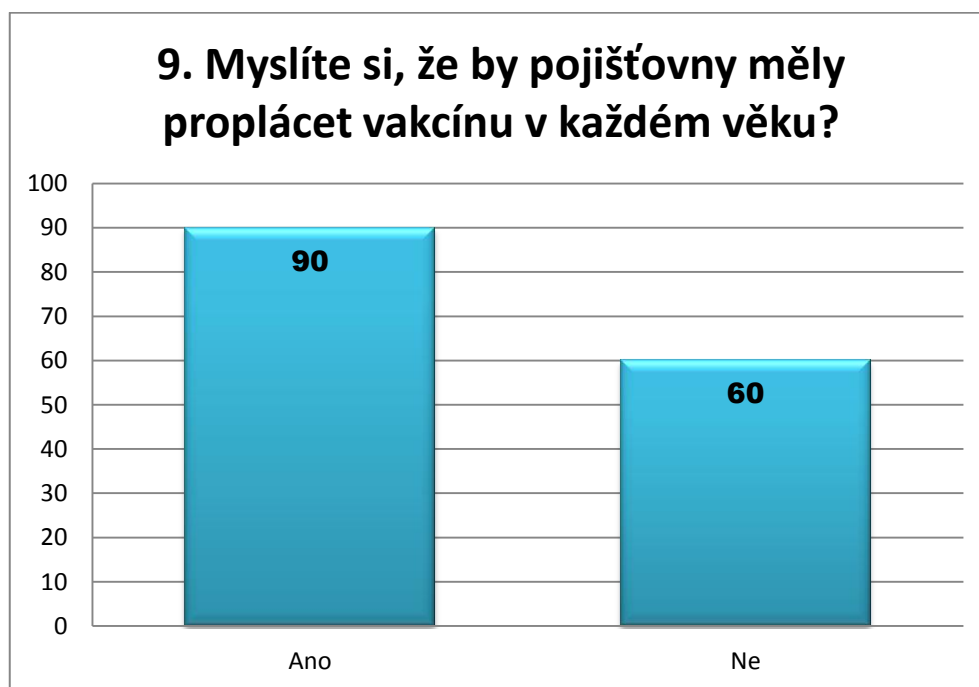
V této otázce se odpovědi matek rozcházejí. 38 % matek se domnívá, že dívky mají dostatek informací o očkování. 29 % matek si myslí, že dívky nejsou dostatečně informované o tomto očkování. 33 % matek nemá zdání, zda jejich dcery jsou dostatečně informované o tomto očkování. Odpovědi všech dotázaných matek jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 30**



**Graf 30-** Grafické znázornění odpovědi matek na otázku č. 8

**Otázka č. 9: Myslíte si, že by pojišťovny měly proplácet vakcínu v každém věku?**

60 % matek si myslí, že by pojišťovny měly proplácet vakcínu v každém věku, protože některé starší ženy od očkování odradí jeho vyšší cena. 40 % matek si myslí, že by pojišťovny vakcínu proplácet neměly. Odpovědi všech dotázaných matek jsou uvedeny v následujícím grafu. **Graf 31**



**Graf 31-** Grafické znázornění odpovědi matek na otázku č. 9



## 6 Diskuze

Rakovina děložního čípku je druhým nejčastějším onemocněním u žen hned po karcinomu prsu. Na celém světě je diagnostikováno 500 000 nových případů a 250 000 úmrtí za rok. V EU se každoročně nakazí 31 000 žen a 14 000 žen rakovině podlehnou. V ČR se diagnostikuje každoročně 1 000 – 1 100 nových případů a z toho 400 žen zemře (Chlíbek a kol., 2010).

Ze studie vyplývá, že 91 % gynekologů informuje své pacientky o možnosti nechat se očkovat proti rakovině děložního čípku. 81 % gynekologů potvrdilo, že se nechávají očkovat spíše mladší dívky, především ve věku 12 – 15 let. Výjimkou nejsou ani starší dívky nad 15 let, které ještě nezačaly sexuální aktivitu.

66 % gynekologů se domnívá, že v ČR má rakovina děložního čípku zvyšující se incidenci, což je potvrzeno statisticky. To, že gynekologové mladým dívkám předávají potřebné informace a ty se nechávají očkovat, by mělo postupem času snížit incidenci rakoviny děložního čípku v ČR. Očkování nemá 100 % účinnost, a proto by ženy a dívky neměly podceňovat pravidelné každoroční preventivní prohlídky u svého gynekologa.

Z vakcín, které se používají k primární prevenci proti karcinomu děložního čípku, jsou v ČR registrované 2, a to Silgard a Cervarix. 62 % lékařů preferuje vakcínu Cervarix a pouhých 21 % doporučuje vakcínu Silgard.

Lidský papilomavirus, který způsobuje rakovinu děložního čípku, se přenáší při sexuálních aktivitách, a tím mohou být infikováni i muži. U mužů způsobuje karcinom orofaryngu. Jestliže očkování chrání ženy proti karcinomu děložního čípku, proč se neočkují i muži, kteří by tím byli chráněni před karcinomem orofaryngu? 86 % lékařů se přiklonilo k názoru, že očkování mužů by mělo smysl. Někteří lékařům se to zdálo zbytečné a jiní by toto očkování navrhovali pouze pro určité skupiny. Prozatím ale nejsou známy žádné indicie, které by nasvědčovaly tomu, že by v brzké době mělo k takovému očkování dojít.

Některá literatura uvádí mezi rizikové faktory dlouhodobé používání antikoncepčních pilulek (Assi et al., 2014; Laco, 2012; Cibula a kol., 2009). Položila jsem proto tuto otázku gynekologům a z jejich odpovědí vyplynulo následující. Podle 19 % lékařů se může dlouhodobé užívání antikoncepčních

pilulek podílet na rakovině děložního čípku. 65 % lékařů si nemyslí, že by dlouhodobé podávání antikoncepčních pilulek mělo souvislost se vznikem rakoviny. Při dlouhodobém užívání antikoncepčních pilulek se zvyšuje pH a mění se konzistence hlenu. V dnešní době je trendem plánované rodičovství. Některé dívky berou antikoncepci již od mladého věku, třeba i několik let.

74 % lékařů je toho názoru, že rakovina děložního čípku není dědičné onemocnění. 26 % lékařů se domnívá, že tyto dívky mají zvýšené riziko vzniku rakoviny děložního čípku. Dívky mohou mít stejný životní styl jako jejich matky a tudíž i vyšší riziko vzniku karcinomu děložního čípku. Tyto dívky by pouze měly chodit na pravidelné preventivní kontroly. Gynekologové posoudí podle rodinné anamnézy případné riziko a více se na tyto dívky v rámci prevence zaměří.

Rakovina děložního čípku probíhá skrytě a žena zjistí příznaky, až v pokročilejším stádiu rakoviny, které je špatně léčitelné. Tato teorie byla potvrzena v mé studii, kde 100 % lékařů potvrzuje, že žena nemůže sama zjistit prvotní příznaky.

97 % lékařů popřelo, že by očkování bylo spojeno s rizikem vzniku rakoviny. 3 % lékařů se domnívají, že očkování může zvýšit riziko rakoviny.

Aplikace očkovacích látek je bezpečná a nebývá spojena s těžkými vedlejšími nežádoucími účinky. 96 % lékařů dané tvrzení potvrdilo. Pouhé 4 % lékařů si myslí, že po aplikaci mohou vzniknout těžké vedlejší nežádoucí příznaky. Tito lékaři se setkali po aplikaci s těžkými alergickými nebo neurologickými reakcemi. Např: 14 dní po aplikaci vakcíny pacientka ochrnula a měla problémy s viděním.

U dívek z 2. stupně ZŠ jsem se zajímala, jestli již navštívily gynekologickou ordinaci.

Z dotazníku vyplynulo, že dívek z 6. tříd, které navštívily gynekologickou ordinaci, bylo pouhých 5 %, v 7. třídě 7 %, v 8. třídě 9 % a v 9. třídě 10%. Podle těchto informací pozorujeme mírný nárůst návštěvnosti gynekologické ordinace od 6. tříd k 9. třídám. Podle mého názoru, je tento počet nedostatečný, hlavně u dívek z 9. tříd, kde pouhých 10 % navštívilo gynekologickou ordinaci a 90 % nikoliv.

Dívky by měly navštívit gynekologickou ordinaci ještě předtím, než u nich dojde k prvnímu pohlavnímu styku.

U dívek na 2. stupni základní školy, jsem se zaměřila na jejich vědomosti o rakovině děložního čípku. Původce tohoto onemocnění znalo v 6. třídách 30 %, v 7. třídách 52 % a v 8. a 9. třídách to bylo 55 % dívek. Naproti tomu většina dívek věděla, jakým způsobem se virus přenáší. Přesněji to bylo 45 % dívek z 6. tříd, 52 % dívek ze 7. tříd, 65 % dívek z 8. tříd a 84 % dívek z 9. tříd.

Poté jsem se v dotazníku zaměřila na to, zda dívky slyšely o možnosti očkování proti rakovině děložního čípku. O možnosti očkování slyšelo 67 % dívek z 6. tříd, 65 % dívek ze 7. tříd, 91 % dívek z 8. tříd a 96 % dívek z 9. tříd. Z toho vyplynulo, že dívky jsou informovány o možnosti ochrany proti rakovině děložního čípku.

Kolik dívek ze ZŠ je již očkovaných? U dívek z 6. a 7. tříd je to velmi malé procento. Pouhých 5 % dívek z 6. tříd a 9 % dívek ze 7. tříd je očkovaných. Očkovaných dívek v 8. a 9. třídách je statisticky víc. V 8. a 9. třídách je očkovaných 55 % dívek.

U těchto dívek byla většinou aplikována vakcína Cervarix. U 79 % dívek z 8. tříd a u 61 % dívek z 9. tříd byla aplikována vakcína Cervarix. Vakcína Silgard byla aplikována u 10 % dívek z 8. tříd a 13 % dívek z 9. tříd. Ostatní očkované dívky nevěděly, jaká vakcína jim byla aplikována.

O tom, kdy je nejvhodnější doba k očkování dívky mají povědomí. A to především dívky z 9. tříd. Z dotazníku vyplynulo, že 32 % dívek z 6. tříd, 46 % dívek ze 7. tříd, 66 % dívek z 8. tříd a 91 % dívek z 9. tříd ví, kdy je nejvhodnější doba k očkování. Vakcína je určena pro dívky i chlapce, ale z dotazníkové studie vyplynulo, že dívky o možnosti očkovat chlapce nevědí.

U matek jsem se zaměřila na to, zda ony samy chodí na preventivní prohlídky ke svému gynekologovi. Až na pár výjimek většina dotázaných matek chodí, nebo se snaží chodit na preventivní prohlídky a tím pečují o své zdraví.

Z dotazníkové studie jsem chtěla zjistit, zda se matky chystají nebo už se rozhodly nechat svoji dceru očkovat. Pouze 60 % dotázaných matek je rozhodnuto nechat svoji dceru očkovat. Některým matkám se zdá očkování zbytečné.

Chtěla jsem zjistit, zda jsou i matky informovány o správném čase a aplikaci očkovacích látek. 69 % matek vědělo, kdy je správná doba nechat své dcery očkovat. V dnešní době otázka finanční náročnosti již ustoupila. Dívkám ve věku 13 – 14 let všechny 3 očkovací dávky platí pojišťovna. Pokud se rozhodne starší dívka, že se nechá očkovat, pak přijde jedna dávka na 3 000 Kč, což dělá dohromady 9 000 Kč. Proto některé starší dívky a ženy může odradit od tohoto očkování jeho cena. Neměly by pojišťovny plně hradit tuto vakcínu všem dívkám a ženám? 60 % matek je toho názoru, že by pojišťovny měly proplácet vakcínu v každém věku. Zatímco 40 % matek se domnívá, že by tuto vakcínu proplácet neměly. Očkovací látky byly zavedeny v roce 2007 v ČR, většina starších matek proto nemůže být očkována. Což moje studie potvrdila. 91 % matek není očkovaných. Z matek, které nejsou očkované, by se 42 % očkovat nechalo. 58 % matek se zdá spíše zbytečné nechat se očkovat. Jsou přesvědčeny, že ony nemohou onemocnět karcinomem děložního čípku. Dané onemocnění má delší dobu latence. Vakcína nechrání pouze proti rakovině děložního čípku, ale taky proti jiným onemocněním způsobených HPV virem.

Na otázku, zda by souhlasily se zařazením těchto vakcín mezi povinná očkování, 54 % matek odpovědělo, že by souhlasily, ostatní nikoliv. Toto je téma, které se neustále probírá i u jiných očkovacích látek. Na otázku, zda si myslí, že jsou jejich dcery dostatečně informovány o možném očkování, odpověděly, že ano. Z dotazníků vyplynulo, že se školy i lékaři snaží dívkám poskytnout informace o daném onemocnění i o tom, jaká je možnost ochrany.

### **Opatření Ministerstva zdravotnictví ČR**

Vzhledem ke zvyšujícímu se výskytu zhoubných nádorů v ČR, Ministerstvo připravilo program: “SYSTÉM PODPORY PREVENCE VYBRANÝCH NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ V ČR - SCREENINGOVÉ PROGRAMY“. Tento projekt byl zahájen v lednu 2014 a účastní se ho všechny pojišťovny. Ty vyzývají své klienty k účasti na preventivním screeningovém vyšetření. Klientům budou posílány pozvánky s výzvou k účasti na preventivní screeningové vyšetření. Jestliže se klient nedostaví na vyšetření po obdržení první výzvy, pojišťovna tohoto klienta osloví opakovaně (Ministerstvo zdravotnictví, 2010).

Projekt se zaměřuje na rakovinu prsu u žen od 45 - 70 let, rakovinu děložního hrdla u žen ve věku 25 - 70 let, rakovinu kolorekta u mužů i žen ve věku 50 – 70 let (Ministerstvo zdravotnictví, 2010).

Projekt bude trvat rok a půl a bude osloveno kolem 1 850 000 pojištěnců. Cílem je upozornit na nutnost péče o své zdraví. Projekt bude ukončen 30. 6. 2015. Celý projekt bude stát 107 mil. Kč. Z 85 % bude financován z evropských zdrojů, přesněji z Evropského fondu pro regionální rozvoj. Pouze na adresné zvaní bude zapotřebí kolem 62 mil. Kč (Ministerstvo zdravotnictví, 2010).

Po celé republice proběhla informační kampaň prostřednictvím televizních a rozhlasových spotů, v čekárnách zdravotnických zařízení se promítal krátký vzdělávací film. V televizních spotech se objevily osobnosti českého šoubyznysu, které mají s rakovinou (prsu, tlustého střeva, děložního čípku) osobní zkušenost. Např. herečka Ilona Svobodová upozorňovala na nutnost prevence. Má totiž osobní zkušenost s léčbou rakoviny děložního čípku. Nabádala proto ženy, aby nebyly lhostejné ke svému zdraví a chodily na preventivní prohlídky. Byla také zřízena internetová stránka projektu, na které jsou k nalezení jak informace o samotném onemocnění, tak i odkazy na současné oficiální webové portály.

Pro rakovinu prsu [www.mamo.cz](http://www.mamo.cz)

Pro karcinom děložního hrdla [www.cervix.cz](http://www.cervix.cz)

Pro kolorektální karcinom [www.kolorektum.cz](http://www.kolorektum.cz)

Tento projekt si klade za cíl zvýšení návštěvnosti screeningových programů v ČR. Díky tomu by mělo dojít ke snížení výskytu karcinomů v pozdních stádiích a snížení úmrtnosti. Screeningové vyšetření dokáže včas zachytit onemocnění v raném stádiu, kdy prognóza na vyléčení je mnohonásobně vyšší než při zjištění v pokročilé fázi onemocnění. Tato kampaň má přispět ke zvýšení zájmu obyvatel ČR o prevenci nádorových onemocnění a k zodpovědnějšímu přístupu k vlastnímu zdraví (Ministerstvo zdravotnictví, 2010).

Vedoucí programu screeningu karcinomu děložního čípku MUDr. Vladimír Dvořák řekl: „Tento nádor a stavy, které mu předcházejí, postihuje i mladé ženy.

Je způsoben infekcí rizikovými typy lidských papilomavirů. S touto infekcí se během života setká asi 80 % žen i mužů. Ve většině případů naštěstí samovolně odezní. Pokud ale infekce v těle přetrvává, může se začít tvořit nádor, který v počátečních fázích nezpůsobuje žádné potíže, a tak může být odhalen jen při pravidelných preventivních gynekologických prohlídkách, které v současnosti navštěvuje jen něco málo přes 50 % žen“ (Ministerstvo zdravotnictví, 2010).

V ČR se pravidelných screeningových vyšetření neúčastní dostatečné množství obyvatel, kteří spadají do cílové skupiny. V roce 2010 se zúčastnilo screeningu karcinomu děložního hrdla asi 55 % cílové populace. V západních zemích Evropské unie se po zavedení adresného pozvání zvedla účast na více než 70 %. Ve Velké Británii a v Severním Irsku se zúčastnilo screeninového vyšetření v roce 2006 80 % cílových pacientů (Ministerstvo zdravotnictví, 2010).

Evropská asociace pro prevenci rakoviny chce zvýšit informovanost obyvatel o karcinomu děložního čípku, a možnosti prevence. V evropských zemích se každý rok zjistí 60 000 případů karcinomu děložního čípku a z toho 30 000 žen umírá. Na území Evropy žije 225 000 žen s karcinomem děložního čípku, ať už o tom ženy vědí a léčí se nebo ne. Zavedením screeningových a očkovacích programů v Evropě by bylo možné předejít tomuto onemocnění (ECCA, 2014).

Od **1. 4. 2012** je zákonem **č. 48/1997 Sb.** o veřejném zdravotním pojištění hrazeno očkování proti HPV. Platí pro dívky, které se nechají očkovat od dovršení 13. do dovršení 14. roku (Ministerstvo zdravotnictví, 2010).

## 7 Závěr

Primární prevencí proti rakovině děložního čípku je očkování. V ČR jsou registrované 2 vakcíny – Silgard a Cervarix.

Práce potvrdila všeobecnou informovanost dívek o původci onemocnění, možnosti přenosu a také o prevenci proti rakovině děložního čípku. Očkování je určeno pro dívky ve věku 13 – 14 let. Očkované jsou dívky především v 8. a 9. třídách.

Ze studie vyplynulo, že většina lékařů dané očkování doporučuje a informuje dívky i ženy o možnosti nechat se očkovat. Ve většině případů aplikují vakcínu Cervarix. Lékaři potvrzují zvyšující incidenci tohoto onemocnění v ČR. Vlivem očkování by měla incidence časem klesnout. Lékaři by doporučovali očkování i u mužů.

Matky se snaží chodit na pravidelné gynekologické preventivní prohlídky a také chtějí nechat očkovat svoji dceru. Většina by se ale sama naočkovat nenechala.

Ženy a dívky by neměly podceňovat pravidelné vyšetření u gynekologa. I když se cítí zdravé a v pořádku, tak to neznamená, že se v jejich těle nemůže ukrývat lidský papilomavirus. Každá žena by si měla najít čas a jednou za rok navštívit svého gynekologa. Dívky a mladé ženy si mohou nechat aplikovat vakcínu a tím snížit riziko HPV infekce. Také ony by neměly zapomínat na gynekologické prohlídky. I když jsou očkované, neznamená to, že jsou 100 % chráněné.

## 8 Příloha

### 8.1 Dotazník pro lékaře

**Otázka č. 1:** Informujete Vaše pacientky o možnosti nechat se očkovat proti karcinomu děložního čípku?

- Ano  Ne  Jiná

**Otázka č. 2:** V kolika letech je nejlepší se nechat očkovat?

- 9 -12  >15  Jiný

**Otázka č. 3:** Jakou vakcínu preferujete?

- Silgard  Cervarix  Jiná

**Otázka č. 4:** Nechávací se ženy očkovat?

- Ano, dívky (12-15) i starší ženy (>15 let)  
 Ne  Jiná

**Otázka č. 5:** Má onemocnění způsobené HPV zvýšenou incidenci u žen v ČR?

- Ano  Ne  Nevím

**Otázka č. 6:** Může žena sama zjistit první příznaky tohoto onemocnění nebo probíhá skrytě?

- Ano  Ne, probíhá skrytě

**Otázka č. 7:** Jaká věková skupina je nejčastěji ohrožena karcinomem děložního čípku?

- 20 – 25 let  25 – 40 let  40 – 60 let  50 – 60 let

**Otázka č. 8:** Je očkování spojeno s rizikem vzniku rakoviny samotné?

- Ano  Ne

**Otázka č. 9:** Je očkování spojeno s těžkými vedlejšími nežádoucími příznaky?

- Ano  Ne



**Otázka č. 10:** Myslíte si, že by daná vakcína byla vhodná i pro muže?

- Ano, smysl by to mělo
- Ne
- Jiná

**Otázka č. 11:** Patří podle Vás do rizikových faktorů vyvolávajících dané onemocnění i dlouhodobé podávání antikoncepčních přípravků?

- Ano
- Ne
- Jiná

**Otázka č. 12:** Je tu zvýšené riziko pro dcery matek, kterým byla diagnostikována rakovina děložního čípku?

- Ano
- Ne, není dědičné onemocnění

## 8.2 Dotazník pro dívky

**Otázka č. 1:** Navštívila jsi už gynekologickou ordinaci?

- Ano  Ne

**Otázka č. 2:** Znáš původce, který způsobuje rakovinu děložního čípku?

- Virus  Bakterie  
 Parazit  Nevím

**Otázka č. 3:** Tipla by sis, jak se dané onemocnění přenáší?

- Vzdušnou cestou (kýchání, kašel)  Z vodních nádrží  
 Pohlavním stykem  Nevím

**Otázka č. 4:** Slyšela jsi o možnosti očkování proti rakovině děložního čípku?

- Ano  Ne

**Otázka č. 5:** Přemýšlíš o možnosti nechat se očkovat proti rakovině děložního čípku?

- Ano  Ne

**Otázka č. 6:** Jsi očkovaná?

- Ano  Ne

**Otázka č. 7:** Jestli ANO, jaká vakcína Ti byla aplikována?

- Silgard  Cervarix  Nevím

**Otázka č. 8:** Víš, kdy je nejvhodnější doba k prvnímu očkování?

- Před první menstruací  
 Před prvním pohlavním stykem  Nevím

**Otázka č. 9:** Odhadla bys v kolika dávkách je vakcína podávána?

- Stačí 1 dávka  Nevím  
 Ve 3 dávkách

**Otázka č. 10:** Pro koho myslíš, že je očkování určeno?

- Pro ženy a dívky
- Pouze pro dívky před zahájením prvního pohlavního styku
- Pro dívky i chlapce
- Nevím

### 8.3 Dotazník pro matky

**Otázka č. 1:** Chodíte pravidelně na gynekologické prohlídky?

- Ano  Ne

**Otázka č. 2:** Chystáte se nechat očkovat svoji dceru proti rakovině děložního čípku?

- Ano  Ne  Nevím

**Otázka č. 3:** Víte, kdy je správná doba nechat očkovat Vaši dceru?

- Od dospělosti (>18 let)  
 Před prvním pohlavním stykem  Nevím

**Otázka č. 4:** Víte, kolik očkování stojí?

- Kolem 5000 Kč  Kolem 7000 Kč  
 Kolem 9000 Kč  Netuším

**Otázka č. 5:** Jste sama očkovaná proti rakovině děložního čípku?

- Ano  Ne

**Otázka č. 6:** Pokud NE, nechala byste se očkovat?

- Ano  Ne

**Otázka č. 7:** Souhlasila byste, aby se dané očkování zařadilo mezi povinná očkování?

- Ano  Ne

**Otázka č. 8:** Myslíte si, že dívky v ČR jsou dostatečně informovány o možnosti se nechat očkovat?

- Ano  Ne  Nevím

**Otázka č. 9:** Myslíte si, že by pojišťovny měly proplácet vakcínu v každém věku?

- Ano  Ne

## 9 Seznam obrázků

Obrázek 1 -Virové partikule v elektronovém mikroskopu .....	16
Obrázek 2 - Životní cyklus HPV ve vztahu k morfolonii dlaždicového epitelu ..	21
Obrázek 3 - Interakce HPV proteinů E6, E7 s antionkogeny p53 a Rb hostitelské buňky.....	22
Obrázek 4 - Vznik rakoviny děložního čípku .....	24
Obrázek 5 - Lokalizace děložního čípku .....	25
Obrázek 6 - Srovnání výskytu rakoviny děložního hrdla v ČR s ostatními zeměmi světa .....	32
Obrázek 7 - Srovnání výskytu rakoviny děložního hrdla v ČR se státy v Evropě .....	33
Obrázek 8 - Vývoj incidence a mortality karcinomu děložního hrdla v ČR od roku 1977 .....	34
Obrázek 9 - Růst incidence karcinomu děložního čípku od roku 1977 v ČR....	34
Obrázek 10 - Silgard .....	47
Obrázek 11 - Cervarix .....	49

## 10 Seznam grafů

Graf 1- Grafické znázornění odpovědi u lékařů na otázku č. 1 .....	57
Graf 2- Grafické znázornění odpovědi lékařů na otázku č. 2 .....	58
Graf 3- Grafické znázornění odpovědi lékařů na otázku č. 3 .....	59
Graf 4- Grafické znázornění odpovědi lékařů na otázku č. 4 .....	60
Graf 5- Grafické znázornění odpovědi lékařů na otázku č.5 .....	61
Graf 6- Grafické znázornění odpovědi lékařů na otázku č. 6 .....	62
Graf 7- Grafické znázornění odpovědi lékařů na otázku č. 7 .....	63
Graf 8- Grafické znázornění odpovědi lékařů na otázku č. 8 .....	64
Graf 9- Grafické znázornění odpovědi lékařů na otázku č. 9 .....	65
Graf 10- Grafické znázornění odpovědi lékařů na otázku č. 10.....	66
Graf 11- Grafické znázornění odpovědi lékařů na otázku č. 11.....	67
Graf 12- Grafické znázornění odpovědi lékařů na otázku č. 12.....	68
Graf 13- Grafické znázornění odpovědi dívek 2. stupně na otázku č. 1 .....	69
Graf 14- Grafické znázornění odpovědi dívek 2. stupně na otázku č. 2 .....	70
Graf 15- Grafické znázornění odpovědi dívek 2. stupně na otázku č. 3 .....	71
Graf 16- Grafické znázornění odpovědi dívek 2. stupně na otázku č. 4 .....	72
Graf 17- Grafické znázornění odpovědi dívek 2. stupně na otázku č. 5 .....	73
Graf 18- Grafické znázornění odpovědi dívek 2. stupně na otázku č. 6 .....	74
Graf 19- Grafické znázornění odpovědi dívek 2. stupně na otázku č. 7 .....	75
Graf 20- Grafické znázornění odpovědi dívek 2. stupně na otázku č. 8 .....	76
Graf 21- Grafické znázornění odpovědi dívek 2. stupně na otázku č. 9.....	77
Graf 22- Grafické znázornění odpovědi dívek 2. stupně na otázku č. 10.....	78
Graf 23- Grafické znázornění odpovědi matek na otázku č. 1.....	79
Graf 24- Grafické znázornění odpovědi matek na otázku č. 2.....	80
Graf 25- Grafické znázornění odpovědi matek na otázku č. 3.....	81
Graf 26- Grafické znázornění odpovědi matek na otázku č. 4.....	82
Graf 27- Grafické znázornění odpovědi matek na otázku č. 5.....	83
Graf 28- Grafické znázornění odpovědi matek na otázku č. 6.....	84
Graf 29- Grafické znázornění odpovědi matek na otázku č. 7.....	85
Graf 30- Grafické znázornění odpovědi matek na otázku č. 8.....	86
Graf 31- Grafické znázornění odpovědi matek na otázku č. 9.....	87

## 11 Seznam tabulek

Tabulka 1 - Rozdělení HPV podle onkogenního potenciálu .....	13
Tabulka 2 - Nejčastější manifestace nákaz HPV.....	14
Tabulka 3 - Incidence a mortalita karcinomu děložního čípku na 100 000 ob..	35
Tabulka 4 - Výsledky z děložního stěru.....	37
Tabulka 5 - Výsledky biopsie.....	38

## 12 Seznam literatury

1. **ASSI R., REDDY V., EINARSDOTTIR H., LONGO WE.,** *Anorectal Human Papillomavirus: Current Concepts*. Yale J Biol Med. 2014 Dec 12;87(4):537-547
2. **AURORA: Cervical Cancer Screening** [online]. © 2015 [cit. 2015-4-1] <<http://www.aurora-project.eu/en/web/cervical-cancer-screening-608>>
3. **BEDNÁŘ M., FRAŇKOVÁ V., SCHINDLER J., SOUČEK A., VÁVRA J.,** *Lékařská mikrobiologie*, 1. vydání, Marvil, Praha, 1996, str. 413 - 415
4. **BERAN J., HAVLÍK J., A KOL.,** *Lexikon očkování*, 1. vydání, Maxdorf, Praha, 2008, str. 16 - 18, str. 170-178, ISBN:978-80-7345-164-6
5. **CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: HPV Vaccine - Questions & Answers; What is HPV** [online]. © 2015 [cit. 2015-4-1] <<http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/hpv/vac-faqs.htm>> <<http://www.cdc.gov/hpv/whatishpv.html>>
6. **CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: FDA Licensure of Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV2, Cervarix) for Use in Females and Updated HPV Vaccination Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)** [online]. © 2015 [cit. 2015-4-1], MMWR 2010; 59(20):626–629. Retrieved December 27, 2011. <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5920a4.htm>>
7. **CERVARIX: Jak se chránit proti rakovině děložního čípku** [online]. © 2012 [cit. 2015-4-1] <<https://www.cervarix.cz/jak-se-chranit/>>
8. **CERVIX: Rakovina děložního čípku- úvod; léčba; základní pojmy** [online]. © 2015 [cit. 2015-4-1]



<http://www.cervix.cz/index.php?pg=pro-verejnost--rakovina-delozniho-cipku>>

<http://www.cervix.cz/index.php?pg=pro-verejnost--rakovina-delozniho-cipku--lecba>>

<http://www.cervix.cz/index.php?pg=pro-verejnost--rakovina-delozniho-cipku--zakladni-pojmy#radioterapie>>

9. **CIBULA D., PETRUŽELKA L., A KOL.,** *Onkogynekologie*, 1. vydání, Grada, Praha, 2009, str. 61 - 62, 393 - 450, ISBN:978-80-247-2665-6
10. **ČESKÁ VAKCINOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČLS JEP:** *Souhrn údajů o přípravku Silgard* [online]. © 2012 [cit. 2015-4-1]  
<http://www.vakcinace.eu/data/files/vakciny/silgard.pdf>>
11. **ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČLS JEP:** *Zhoubné nádory děložního hrdla* [online]. © 2015 [cit. 2015-4-1]  
<http://www.linkos.cz/gynekologicke-nadory-c51-54-c56-57/zhoubne-nadory-delozniho-hrdla-cipku/>>
12. **DAMM O., NOCON M., ROLL S., VAUTH CH., WILICH S., GREINER W.,** *Human papillomavirus (HPV) vaccination for the prevention of HPV 16/18 induced cervical cancer and its precursors*, GMS Health Technol Assess 2009 Mar 11;5: Doc04
13. **DOMINIÁK-FELDEN G., COHET C., ATRUS-TALLAU S., GILET H., TRISTRAM A., FIANDER A.,** *Impact of human papillomavirus-related genital diseases on quality of life and psychosocial wellbeing: results of an observational, health-related quality of life study in the UK*, BMC Public Health. 2013 Nov 12;13:1065
14. **EUROPEAN CERVICAL CANCER ASSOCIATION:** *Sledování a léčba žen s abnormálním cytologickým nálezem na děložním čípku; Děložní čípek – příznaky; Úvod* [online]. © 2013 [cit. 2015-4-1]  
[http://papillomavirus.cz/laicka/ECCA\\_FOLLOW-UP\\_CZ4.pdf](http://papillomavirus.cz/laicka/ECCA_FOLLOW-UP_CZ4.pdf)>  
<http://www.ecca.info/cs/delozni-cipek/karcinom-delozniho-cipku/priznaky/>>

<http://www.ecca.info/cs/>

15. **FAIT, T. A KOL.**, *Očkování proti lidským papilomavirům*, 1. vydání, Maxdorf, Praha, 2009, str. 11 - 20, 46 - 90, ISBN: 978-80-7345-204-9
16. **FOOD AND DRUG ADMINISTRATION U.S.**: *FDA approves Gardasil 9 for prevention of certain cancers caused by five additional types of HPV* [online]. © 2014 [cit. 2015-4-1]  
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm426485.htm>
17. **HERBECK GEORG, ONDRUŠ J., DVOŘÁK VI., MORTAKIS A.**, *Atlas kolposkopie*, 1. vydání, Maxdorf, Praha, 2011, str. 27 - 28, ISBN: 978-80-7345-249-0
18. **HPV- COLLEGE**: *Co je HPV* [online]. © 2010-2015 [cit. 2015-4-1]  
<http://www.hpv-guide.cz/hpv-krok-po-kroku/co-je-hpv>
19. **CHLÍBEK ROMAN, SMETANA J., KOSINA P.**, *LEXIKON očkovacích látek dostupných v ČR*, 1. vydání, Solen, Olomouc, 2010, str. 39 - 44, ISBN: 978-80-87327-28-9
20. **INSTITUT JULES BORDET**: *The History of Cancer* [online]. © 2005 [cit. 2015-4-1]  
[http://www.bordet.be/en/presentation/history/cancer\\_e/cancer1.htm](http://www.bordet.be/en/presentation/history/cancer_e/cancer1.htm)
21. **LACO JAN**, *Lidské papilomaviry a jejich úloha v etiopatogenezi dlaždicobuněčného karcinomu dutiny ústní a orofaryngu*, 1. vydání, Galén, Praha, 2012, str. 49 - 62, 78, ISBN: 978-80-7262-874-2
22. **MARIANI L., VICI P., SULIGOI B., CHECCUCCI-LISI G., DRURY R.**, *Early Direct and Indirect Impact of Quadrivalent HPV (4HPV) Vaccine on Genital Warts: a Systematic Review*, *Adv Ther.* 2015 Jan 27; 32:10-30
23. **MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV**: *Nádory děložního čípku* [online]. © 2009 - 2014 [cit. 2015-4-1]  
<https://www.mou.cz/nadory-delozniho-cipku/t2158>

24. **MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČESKÉ REPUBLIKY:** *Tisková zpráva: Ministerstvo zdravotnictví upozorňuje veřejnou diskuzí na problematiku očkování proti rakovině děložního čípku; Projekt zvýšení návštěvnosti preventivních screeningových vyšetření a zahájení celorepublikové informační kampaně* [online]. © 2010 [cit. 2015-4-1]  
<[http://www.mzcr.cz/dokumenty/tiskova-zprava-ministerstvo-zdravotnictvi-upozornuje-verejnou-diskuzi-na-problematiku-ockovani-proti-rakovine-delozniho-cipku\\_1424\\_868\\_1.html](http://www.mzcr.cz/dokumenty/tiskova-zprava-ministerstvo-zdravotnictvi-upozornuje-verejnou-diskuzi-na-problematiku-ockovani-proti-rakovine-delozniho-cipku_1424_868_1.html)>  
  
<[http://www.mzcr.cz/dokumenty/projekt-zvyseni-navstevnosti-preventivnich-screeningovych-vysetreni-a-zahajeni-c\\_8766\\_3030\\_1.html](http://www.mzcr.cz/dokumenty/projekt-zvyseni-navstevnosti-preventivnich-screeningovych-vysetreni-a-zahajeni-c_8766_3030_1.html)>
25. **ONDRUŠ J., DVOŘÁK VL., DUŠEK L., MÁJEK O.,** *Screening karcinomu děložního hrdla*, 1. vydání, Maxdorf, Praha, 2013, str. 7 - 8, ISBN: 978-80-7345-322-0
26. **ONDRUŠ J., DVOŘÁK V., ROKYTA Z., SVOBODA B.,** *Rakovina děložního hrdla*, 21. číslo odborné edice, Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky, Praha, 2004, str. 3-13
27. **PETROSKY E., BOCCHINI JA JR., HARIRI S., CHESSON H., CURTIS CR., SARAIYA M., UNGER ER., MARKOWITZ LE.,** *Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices.* *Morb Mortal Wkly Rep.* 2015 Mar 27;64(11):300-4.
28. **REMSCHMIDT C., FESENFELD M., KAUFMANN AM., DELERÉ Y.,** *Sexual behavior and factors associated with young age at first intercourse and HPV vaccine uptake among young women in Germany: implications for HPV vaccination policies.* *BMC Public Health.* 2014 Dec 5;14:1248
29. **ROB L., MARTAN A., CITTERBART K., ET AL.,** *Gynekologie*, 2. vydání, Galen, Praha, 2012, str. 188 - 199 , ISBN: 978-80-7262-501-7

30. **SOLEN MEDICAL EDUCATION:** *Lidský papilomavirus* [online]. © 2009 [cit. 2015-4-1]  
<<http://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-200805-0010.php>>
31. **STANLEY MARGARET,** *HPV – immune response to infection and vaccination*, *Infect Agent Cancer*. 2010 Oct 20; 5:19
32. **STANLEY MARGARET,** *Pathology and epidemiology of HPV infection in females*, *Gynecol Oncol*. 2010 May 117; 5-10
33. **TAYLOR JL., ZIMET GD., DONAHUE KL., ALEXANDER AB., SHEW ML., STUPIANSKY NW.,** *Vaccinating Sons against HPV: Results from a U.S. National Survey of Parents*. *PLoS One*. 2014 Dec26;9(12):e115154
34. **TURYNA RADOVAN, SLÁMA JIŘÍ,** *Koloskopie děložního hrdla*, 1. vydání, GALEN, Praha, 2010, str. 14 - 19, ISBN: 978-80-7262-679-3
35. **VAKCINY.CZ:** *HPV* [online]. © 2013 [cit. 2015-4-1]  
<<http://www.vakciny.cz/dospivajici/1014-let/hpv-divky/>>
36. **VAKCINY.NET:** *Očkování proti lidským papilomavirům* [online]. © 2010 [cit. 2015-4-1]  
<[http://www.vakciny.net/doporucene\\_ockovani/HPV.html](http://www.vakciny.net/doporucene_ockovani/HPV.html)>
37. **VELENTZIS LS., SITAS F., O CONNELL DL., BROWN J., EGGER S., SINHA R., BANKS E., RAZER IH., CANFELL K.,** *Human papillomavirus 16/18 seroprevalence in unvaccinated women over 30 years with normal cytology and wit high grade cervical abnormalities in Australia: results from an observational study*. *BMC Infect Dis*. 2014 Dec 21;14(1):676
38. **VITALION:** *Rakovina děložního čípku* [online]. © 2015 [cit. 2015-4-1]  
<<http://nemoci.vitalion.cz/rakovina-delozniho-cipku/>>
39. **VOTAVA M. a kol.,** *Lékařská mikrobiologie speciální*, 1. vydání, Neptun, Praha, 2006, str. 336 - 337, ISBN: 80-902896-6-5
40. **WHO:** *Human papillomavirus and cervical cancer* [online]. © 2015 [cit. 2015-4-1]  
<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>>