

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD
Ústav porodní asistence

Miroslava Kotková

HPV infekce

Bakalářská práce

Vedoucí práce: doc. PhDr. Yveta Vrublová, Ph.D.

Olomouc 2018

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

Olomouc 30. dubna 2018

Miroslava Kotková

Poděkování

Děkuji paní doc. PhDr. Yvettě Vrublové, PhD., za odborné vedení bakalářské práce a poskytnutí cenných rad.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: Bakalářská práce

Téma práce: HPV infekce

Název práce: HPV infekce

Název práce v AJ: HPV infection

Datum zadání: 2018-01-31

Datum odevzdání: 2018-04-30

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav porodní asistence

Autor práce: Kotková Miroslava

Vedoucí práce: doc. PhDr. Yveta Vrublová, Ph.D.

Oponent práce: Mgr. Renata Hrubá

Abstrakt v ČJ: Přehledová bakalářská práce je zaměřena na problematiku HPV infekce, která se řadí k nejčastějším sexuálně přenosným nemocem. Cílem práce je předložit aktuální dohledané poznatky o vlivu HPV na děložní hrdlo, vulvu, vaginu a anus. Dále práce sumarizuje získané poznatky o možnostech prevence a očkování proti HPV infekci. Informace byly čerpány z databází: Medvik, PubMed, ResearchGate a Googlescholar.

Abstrakt v AJ: This summarizing bachelor thesis is focused on HPV infection., which is one of the most common sexually transmitted diseases. The aim of the work is to present the actual information about the influence of HPV on the cervix, vulva, vagina and anus. Further, the work summarizes the acquired information about the possibilities of prevention and vaccination against HPV infection. The information was drawn from the databases: Medvik, PubMed, ResearchGate and Googlescholar.

Klíčová slova v ČJ: HPV infekce, lidský papilomavirus, anální krajina, zevní genitál, vagina, rakovina děložního čípku, genitální bradavice, prekancerózy, očkování, prevence

Klíčová slova v AJ: HPV infection, human papillomavirus, anal area, external genital tract, vagina, cervical cancer, condylomata accuminata, genital warts, precancerous, vaccination, prevention

Rozsah: 37 stran/ 0 příloh

Obsah

Úvod	7
1 Popis rešeršní strategie	10
2 Poznatky o lidském papilomaviru a jeho vlivu na vznik karcinomu děložního čípku.....	12
2.1 Vliv HPV na vznik karcinomu v oblasti vulvy, pochvy a anální oblasti.....	16
2.2 Vliv HPV na vznik genitálních bradavic	18
3 Možnosti prevence proti HPV	22
4 Význam a limitace dohledaných poznatků.....	29
5 Doporučení pro praxi	30
Závěr.....	31
Referenční seznam.....	33
Seznam zkratk.....	37

Úvod

Rod papilomavirů byl dříve řazen do čeledi Papovaviridae, ale od roku 2000 tvoří samostatnou čeleď Papillomaviridae. Výskyt papilomavirů je zaznamenán u všech obratlovců, u nichž tyto viry vykazují druhovou specifitu (Driák, 2013, s. 14). Lidský papilomavirus (Human papilloma virus, HPV) reprezentuje skupinu DNA virů, které jsou si fylogeneticky podobné a zahrnuje kmeny s neonkogenním i onkogenním potenciálem (Bendová, 2012, s. 7). Zhruba polovina HPV infekcí je onkogenního charakteru a odhaduje se, že asi 5, 2 % všech genitálních karcinomů je spojeno s infekcí onkogenními papilomaviry. Infekce způsobená HPV je jednou z nejčastějších sexuálně přenosných infekcí (Driák, 2013, s. 14). HPV má výlučně intraepiteliální infekční cyklus a infikuje jak kožní, tak slizniční dlaždicový epitel (Bansal et al., 2016, s. 84). U žen má HPV vazbu na vznik cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN), vulvární intraepiteliální neoplazie (VIN), vaginální intraepiteliální neoplazie (VaIN) a anální intraepiteliální neoplazie (AIN) (Práznovec et al., 2017, s. 18). Dnes je známo a popsáno více než 200 kmenů tohoto viru, z nichž asi 30 má vztah k epitelům ženského genitálu, na němž působí největší potíže (Mladěnka et al., 2016, s. 369). Životní cyklus HPV probíhá v epitelu infikovaného orgánu a není provázen virémií (Sehnal et al., 2014, s. 60).

Rakovina děložního hrdla je zdaleka nejčastějším onemocněním souvisejícím s HPV (WHO, 2016). Dle schopnosti vyvolat onemocnění lze HPV rozdělit na dvě skupiny. Typy HPV s vysokým rizikem pro vznik karcinomu, a to nejčastěji typy HPV 16, 18, 31, 33 a 45 (Bendová, 2012, s. 7). Ke genotypům nízké rizikové patří především typy HPV 6 a 11, které nevyvolávají karcinomy, ale mohou způsobit lehké prekancerózy a zapříčinit vznik genitálních bradavic (Kubečková et al., 2013, s. 59). Trvalá infekce organismu onkogenními typy HPV je předpokladem pro vývoj rakoviny děložního čípku, která každoročně zasáhne asi 528 000 žen a způsobuje 266 000 úmrtí celosvětově (WHO, 2017). HPV se mimo vzniku karcinomu děložního hrdla podílí i na vzniku karcinomu vulvy z 60 %, karcinomu pochvy ze 70 % a karcinomu anální oblasti až z 93 % (Mladěnka, 2016, s. 372). V posledních několika desetiletích bylo zaznamenáno zvýšení výskytu relativně méně časté rakoviny anální oblasti (Bansal et al., 2016, s. 87). V 96 % se na případech análního karcinomu podílí především typ HPV 16 a HPV 18.

Jelikož je HPV infekce rozvinutá, je nutno klást důraz na primární i sekundární prevenci proti této infekci. Primární prevencí je praktikování bezpečného pohlavního styku a především využití profylaktických vakcín proti HPV (Driák, 2013, s. 14–18). V současné době jsou k dispozici tři profylaktické HPV vakcíny zaměřené proti HPV a jsou aplikované

v mnoha zemích po celém světě za účelem prevence onemocnění souvisejících s HPV. Do 31. března 2017 celosvětově 71 zemí (37 %) zavedlo vakcínu HPV do svých národních imunizačních programů pro dívky a 11 zemí (6 %) i pro chlapce (WHO, 2017). V sekundární prevenci se uplatňuje vyhledávání prekanceróz pomocí screeningu s využitím onkologické cytologie a kolposkopie (Kubečková et al., 2013, s. 63). České ženy se účastní gynekologické prevence pouze v 50 % (Čadílek, 2012, s. 206).

Hlavní cíl bakalářské práce:

Hlavním cílem bakalářské práce bylo sumarizovat dohledané poznatky týkající se problematiky lidského papilomaviru (HPV), jeho vlivu na anogenitální trakt a sumarizovat aktuální možnosti prevence proti tomuto viru. **Hlavní otázka tedy zní:** „Jaké existují aktuální dohledané poznatky o HPV infekci, která se týká ano-genitální problematiky, a jaké jsou aktuální možnosti její prevence?“

Hlavní cíl práce byl specifikován v dílčích cílech:

CÍL 1: Sumarizovat dohledané poznatky týkající se HPV a jejich vlivu na vznik karcinomu děložního čípku.

CÍL 2: Sumarizovat dohledané poznatky týkající se vlivu HPV na vznik rakoviny v oblasti vulvy, pochvy a anální krajiny.

CÍL 3: Sumarizovat dohledané poznatky týkající se vlivu HPV na vznik genitálních bradavic.

CÍL 4: Sumarizovat dohledané poznatky o možnostech prevence proti HPV infekci.

Použitá vstupní literatura:

CIBULA, D. a L. PETRUŽELKA. 2009 *Onkogynekologie*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-2665-6.

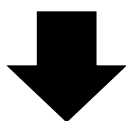
PILKA, R. a M. PROCHÁZKA. 2017. *Gynekologie*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. ISBN 978-80-244-3019-5.

ROZTOČIL, A. a P. BARTOŠ. 2011. *Moderní gynekologie*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-2832-2.

1 Popis rešeršní strategie

VYHLEDÁVACÍ KRITÉRIA

- **Klíčová slova v ČJ:** HPV infekce, lidský papilomavirus, anální krajina, zevní genitál, vagina, rakovina děložního čípku, genitální bradavice, prekancerózy, očkování, prevence
- **Klíčová slova v AJ:** HPV infection, human papillomavirus, anal area, external genital tract, vagina, cervical cancer, condylomata accuminata, genital warts, precancerous, vaccination, prevention
- **Jazyk:** český, slovenský, anglický
- **Období:** 2009 – 2017 (1 článek z roku 2002)



DATABÁZE

PubMed, Medvik, GOOGLE scholar, ResearchGate



NALEZENO: 112 článků



VYŘAZUJÍCÍ KRITÉRIA

- Duplicitní články
- Kvalifikační práce
- Články, které nesplnily kritéria

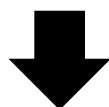


SUMARIZACE VYUŽITÝCH DATABÁZÍ A DOHLEDANÝCH DOKUMENTŮ

- Medvik – 28 článků
- PubMed – 6 článků
- GOOGLE scholar – 6 článků
- ResearchGate – 3 články

SUMARIZACE DOHLEDANÝCH PERIODIK A DOKUMENTŮ

- Acta medicinae	2 články
- Aktuální gynekologie a porodnictví	1 článek
- BMC Infectious Diseases	1 článek
- Central European Journal of Public Health	1 článek
- Česká dermatovenerologie	1 článek
- Česká gynekologie	7 článků
- Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství	1 článek
- Diagnóza v ošetrovatelství	2 články
- Drugs	1 článek
- International Journal of Applied	1 článek
- International Journal of Infectious Diseases	1 článek
- International Journal of Cancer	2 články
- Journal of Clinical Pathology	1 článek
- Journal of Clinical Virology	1 článek
- Labor Aktuell	1 článek
- Očkování a cestovní medicína	1 článek
- Onkologická revue	2 články
- Pediatrie pro praxi	2 články
- Postgraduální medicína	2 články
- Praktická gynekologie	4 články
- Praktické lékařství	1 článek
- Remedia	1 článek
- Urologie pro praxi	1 článek
- Vakcinologie	1 článek
- Viruses	1 článek
- Webové stránky WHO	3 články



Pro tvorbu bakalářské práce bylo použito 43 dohledaných dokumentů

2 Poznatky o lidském papilomaviru a jeho vlivu na vznik karcinomu děložního čípku

Lidský papilomavirus (Human papilloma virus, HPV) způsobuje rakovinu děložního hrdla, jež patří ke globálním problémům vzhledem ke své incidenci a mortalitě (Kubečková et al., 2013, s. 59). Rakovina děložního hrdla patří k nejčastějším rakovinám u žen na celém světě, ačkoli se teoreticky jedná o nemoc preventivní (Bosch et al., 2002, s. 244).

První zmínka o vztahu mezi pohlavním životem a rozvojem karcinomu cervixu se objevila již v roce 1847. Rigoni Stern vyzoroval, že se onemocnění děložního čípku častěji vyskytuje u žen, které mají nebo měly muže. Ženy v kláštrech onemocněním netrpěly. Dříve se předpokládalo, že infekčním agens pro přenos nákazy způsobující karcinom cervixu je syfilis, gonorea, chlamydie, HIV či herpes virus. V osmdesátých letech minulého století dva němečtí virologové Dürst a zur Hausen objevili v biopsiích děložního hrdla přítomnost papilomavirové DNA. Na základě několika studií bylo během devadesátých let minulého století stanoveno, že perzistující infekce onkogenním HPV hraje důležitou roli v kancerogenezi děložního hrdla a profesor Harald zur Hausen obdržel v roce 2008 za své výzkumy Nobelovu cenu (Driák, 2013, s. 17). Tento významný objev změnil pohled na kancerogenezi děložního hrdla a umožnil postupné zavedení účinného screeningu a vývoj několika profylaktických vakcín proti HPV (Kubečková et al., 2013, s. 59).

HPV lze z hlediska rizika, které vyvolávají, rozdělit na dvě skupiny. První skupinou jsou typy HPV s vysokým rizikem (HR, high-risk) pro vznik karcinomu, nejčastěji typy HPV 16, 18, 31, 33 a 45 (Bendová, 2012, s. 7). Vysoce rizikové typy HPV 16 a 18 jsou odpovědné za více než 70 % případů vzniku karcinomu děložního hrdla, kromě toho jsou také spojeny s velkou částí karcinomů vulvy, vaginy, anální oblasti a penisu u mužů (Driák, 2013, s. 14). Za vznik karcinomů jsou odpovědné i další typy HPV 51, 52, 53, 56, 58, 59, 68, 73, a 82, jejichž výskyt je méně častý (Bendová, 2012, s. 7). Druhou skupinou jsou nízké rizikové genotypy (LR, low-risk), patří sem především typy HPV 6 a 11 (méně časté jsou HPV 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 a 81), které nevyvolávají karcinomy, ale jsou původci low-grade lézí (tzv. lehkých prekanceróz) a mohou zapříčinit vznik kondylomat (Kubečková et al., 2013, s. 59).

Z hlediska veřejného zdraví je zjištění vlivu HPV na anogenitální oblast stejně důležité, jako zjištění souvislosti mezi kouřením cigaret a rakovinou plic (Bosch, 2002, s. 244). Kancerogeny v cigaretovém kouři zvyšují virovou zátěž, stejně jako pravděpodobnost

rakovinné transformace epitelálních buněk infikovaných HPV (Shanmugasundaram and You, 2017, s. 1). Infekce způsobená HPV je jednou z nejčastějších sexuálně přenosných infekcí (Driák, 2013, s. 14).

HPV infekce se přenáší především pohlavním stykem, ale také orogenitálně a genitoanálně (Bendová, 2012, s. 7). Pro přenos je potřebný přímý kontakt s infikovaným epitelem cervixu (Kubečková et al., 2013, s. 59). Přenos HPV z cervixu na penis je zřejmě 4krát častější než přenos infekce z penisu na cervix (Rob et al., 2012, s. 214).

V roce 2012 zemřelo na rakovinu děložního hrdla zhruba 270 000 žen (WHO, 2016). V tomto roce představovala rakovina děložního hrdla 7,9 % všech rakovin a byla čtvrtou nejčastější rakovinou u žen na celém světě ihned za rakovinou prsu, kolorektálním a plicním karcinomem. Proto je genitální HPV infekce považována za vážný zdravotní problém na celém světě (McCormack, 2014, s. 1254). V zemích Evropské unie bylo v roce 2012 nahlášeno 33 679 diagnostikovaných karcinomů děložního hrdla, 13 117 žen na toto onemocnění zemřelo. V tomto období bylo v ČR hlášeno 1 016 nových případů a 315 úmrtí, v SR 607 nových případů a 232 úmrtí (Švihrová et al., 2015, s. 182). Rakovina děložního hrdla odhaluje 527 600 nových případů a 265 700 úmrtí ročně (Hang et al., 2017, s. 1). Incidence onemocnění je různá, od 48,2/100 000 v Kolumbii po 3,8/100 000 v Izraeli (Roztočil et al., 2011, s. 336). Problematika karcinomu cervixu se týká především rozvojových zemí, a to východního pobřeží Afriky, západního pobřeží Jižní Ameriky a Mexika, kde je karcinom cervixu nejčastější příčinou úmrtí žen (Driák, 2013, s. 17). V těchto zemích rakovina děložního hrdla způsobuje 85 % úmrtí a celkem 13 % všech rakovinných onemocnění ženské populace (WHO, 2010). Rumunsko se řadí mezi první v Evropě, pokud se jedná o mortalitu způsobenou rakovinou děložního hrdla, zaznamenalo 6,3x více úmrtí než je průměr v zemích EU (Voidăzan et al., 2016, s. 29). V ČR je karcinom cervixu druhým nejčastějším maligním nádorem reprodukčních orgánů a nejčastěji se u žen vyskytuje ve věkovém rozmezí 30–40 let (Bendová, 2012, s. 7). V incidenci zhoubných nádorů cervixu obsazuje ČR 107. místo ve světě a 13. místo v Evropě, v mortalitě zhoubných nádorů cervixu se řadí na 137. místo ve světě a na 18. místo v Evropě (Práznovec et al., 2017, s. 18). Každým rokem je v naší zemi nově zjištěno asi 1 100 nových karcinomů cervixu a přibližně 400 žen na tuto diagnózu umírá (Driák, 2013, s. 16).

Dysplastické změny epitelů anogenitální oblasti jsou nejčastěji diagnostikovány u žen ve věku 25–35 let a karcinomy děložního hrdla ve věkové kategorii 45–54 let (Roztočil et al., 2011, s. 337). Nejčastějším místem vzniku dysplastických změn je transformační zóna děložního hrdla (Práznovec et al., 2017, s. 18). Zhruba 50 % případů karcinomů je zachyceno

v operabilním stádiu s dobrou šancí na vyléčení a přežití ženy. Pacientky s časným stádiem karcinomu děložního hrdla je třeba co nejdříve operovat a z histopatologického vyšetření odebrané tkáně je nutno získat přesné informace o rozsahu onemocnění. U karcinomu děložního hrdla, který je v pokročilém stádiu a provedení operace je již technicky nemožné, lze využít kurabilních efektů radioterapie a také užití chemoterapie (Roztočil et al., 2011, s. 341–343). Z hrubých odhadů, které jsou založeny na empirickém pozorování, vyplývá, že doba vývoje karcinomu děložního čípku vlivem působení HPV infekce trvá průměrně 5–10 let. Byly však popsány i případy s rychlým průběhem vzniku a rozvoje invazivního karcinomu od prokazatelné negativity (Bendová, 2012, s. 7).

Zatímco většina infekcí způsobených HPV je v průběhu několika let po expozici přechodná a vyčištěná, 10–20 % infekcí přetrvává latentně, což vede k progresi onemocnění a ke vzniku různých forem karcinomu (Shanmugasundaram, You, 2017, s. 1). Samotná infekce lidskými papilomaviry nepostačuje na to, aby způsobila rakovinu cervixu. Zásadní podmínkou pro vznik karcinomu je perzistence virů (Švihrová et al., 2015, s. 182). Pacienti s perzistující infekcí HPV mají větší šanci na získání epiteliálních buněčných abnormalit a následně na rozvoj rakovinných onemocnění (Shanmugasundaram, You, 2017, s. 1). Ke vzniku a vývoji karcinomu přispívají také některé rizikové faktory, které ovlivňují senzitivitu organismu k viru, infekčnost a perzistenci viru. Mezi nejrizikovější faktory vzniku rakoviny děložního hrdla patří: brzké zahájení sexuálního života, rizikové sexuální chování (vyšší počet sexuálních partnerů, častá frekvence pohlavního styku, nechráněný pohlavní styk, kontakt s infikovanou osobou), alkohol, kouření, imunosuprese, mechanické poškození epitelu nebo koinfekce dalších sexuálně přenosných infekcí u pacienta. Sexuální styk s více než deseti partnery znamená až 70% riziko aktivace některého z typů HPV (Driák, 2013, s. 15–16). Imunitní systém člověka se dokáže mobilizovat a detekovatelné infekci se ubránit, ale dosažená hladina protilátek není hladinou protektivní (Bendová, 2012, s. 7). Riziko nákazy alespoň jedním typem HPV pro sexuálně aktivní ženu či muže během jejich života dosahuje 70–80 %. Prevalence je nevyšší ve skupině mladých sexuálně aktivních dívek ve věku 18–25 let, kde dosahuje až 40 %. Do tří let od koitarché je HPV infekce prokazatelná až u 50 % dívek. S narůstajícím věkem se riziko přenosu infekce vlivem nižší sexuální aktivity snižuje.

Inkubační doba HPV infekce trvá obvykle od 6 týdnů do 8 měsíců, nejčastěji 3–6 měsíců. U 70 % infekcí dojde k jejich vyčištění (clearing time) během jednoho roku. Během dvou let virus vymizí až u 90 % infikovaných, aniž by záleželo na tom, zda organismus vytvoří, či nevytvoří protilátky. Clearing time infekce se většinou pohybuje mezi

7–24 měsíci. Průměrná doba vymizení LR HPV infekce je 7 měsíců, u HR HPV 9 měsíců (Driák, 2013, s. 15). Zhruba u 20 % infikované populace dochází k perzistenci HPV infekce, která vede k buněčným změnám na epiteliích genitálu a možnému vzniku onkogenního procesu (Bendová, 2012, s. 7).

Nejčastějším karcinomem děložního hrdla je spinocelulární karcinom. Spinocelulární karcinomy děložního hrdla jsou s HR HPV infekcí spojeny v 99,7 %, dále adenokarcinomy v 56–94 % (Driák, 2013, s. 17). HPV 16 lze detekovat u 50–60 % cervikálních karcinomů a je celosvětově nejrozšířenější. HPV 18 je nejčastějším typem u adenokarcinomů, což se vysvětluje zvláštní afinitou k cylindrickému epitelu. Všeobecně se uvádí podíl mezi spinocelulárními karcinomy a adenokarcinomy 5:1, ale v posledních letech množství adenokarcinomů vzrůstá. Za více než 90 % adenokarcinomů zodpovídají HPV 16, 18, 45 a 31. Ročně je na celém světě diagnostikováno 530 000 HPV malignit a 270 000 postižených na onemocnění zemře. Zastoupení genotypů HPV se v různých částech světa liší, například v Asii je častý výskyt HPV 52 a 58, v Africe HPV 45 a v Americe HPV 39 a 59. Celosvětově však v patogenezi spinocelulárního karcinomu děložního hrdla dominují genotypy HPV 16 (46–63 %), 18 (10–14 %), 31 (2–7 %), 45 (2–7 %) a 33 (3–5 %). U adenokarcinomu děložního hrdla je nález obdobný a převažuje výskyt genotypů HPV 18 (37–41 %), 16 (26–36 %) a 45 (5–7 %) (Kubečková et al., 2013, s. 62).

Z cytologického hlediska je typickým projevem HPV infekce buňka se zvětšeným jádrem (koilocyt), které je obklopeno bílým okolím (Roztočil et al., 2011, s. 337). Nepřítomnost koilocytu však neznamená nepřítomnost viru HPV. Symptomy a subjektivní i objektivní projevy rakoviny děložního hrdla se obvykle objevují až v pokročilém stádiu rakoviny a mohou zahrnovat: nepravidelné, intermenstruační nebo abnormální vaginální krvácení po pohlavním styku, vaginální dyskomfort, bolesti zad a nohou nebo pánve, únavu, ztrátu hmotnosti nebo ztrátu chuti k jídlu (WHO, 2016). Eštoková a Jakubenkova uvádí, že k nejčastějším příznakům karcinomu děložního čípku patří drobné postkoitální krvácení, krvavý výtok a později se mohou vyskytovat obtíže v oblasti rekta a močového měchýře (Eštoková, Jakubenkova, 2014, s. 3).

Mezi protektivní faktory vzniku a šíření HPV infekce patří: pozdější zahájení pohlavního života, zdrženlivé sexuální chování, užívání bariérových ochranných metod a vakcinace (Rob et al., 2012, s. 213–214).

Ze všech zhoubných nádorů je karcinom děložního čípku nejlépe detekovatelný, a proto je důležitý pravidelný screening na onkologickou cytologii (Švihrová et al., 2015, s. 187). Děložní čípek je velmi dobře dostupný orgán k vyšetření a kvalitní sekundární prevence by mohla vysoký stav úmrtní zvrátit, ale není tomu tak (Čadílek, 2012, s. 206).

2.1 Vliv HPV na vznik karcinomu v oblasti vulvy, pochvy a anální oblasti

HPV se mimo vzniku obávaného karcinomu děložního hrdla podílí i na vzniku karcinomu vulvy z 60 %, karcinomu pochvy ze 70 % a karcinomu anální oblasti až z 93 % (Mladěnka, 2016, s. 372).

Vulvární karcinomy představují 3–4 % všech gynekologických karcinomů a 65 % těchto karcinomů je diagnostikováno u žen nad 70 let (Driák, 2013, s. 18). Druhou skupinou, jež je tímto karcinomem postižena, jsou ženy (často kuřačky) ve věku 35–65 let. Nejčastějším typem karcinomu vulvy je spinocelulární karcinom a nejvíce případů je způsobeno HPV 16, 18 a 33 (Kubečková et al., 2013, s. 61). Asociace HR HPV s karcinomem vulvy se vyskytuje ve 40 %. V ČR je ročně objeveno asi 180 nových případů a incidence má rostoucí charakter. Narůstá i počet vulvárních prekancerózních změn. Klasifikace z roku 2004 dělí vulvární prekancerózy na dva typy – vulvární intraepiteliální neoplazii (VIN) asociovanou s HPV a VIN neasociovanou s HPV. VIN asociovaná s HPV tvoří více než 90 % prekanceróz vulvy a často se vyskytuje v kombinaci s kondylomaty. VIN neasociovaná s HPV tvoří méně než 10 % vulvárních prekanceróz (Driák, 2013, s. 18). Pětileté přežití se u všech spinocelulárních karcinomů vulvy udává 77 % (Kubečková et al., 2013, s. 61).

Karcinom pochvy je vzácné onemocnění, tvoří 0,4–2 % gynekologických nádorů a postihuje ženy kolem 70. roku života (Driák, 2013, s. 18). Prekancerózy malignizují jen asi v 5 % (Mladěnka, 2016, s. 372). V ČR je ročně objeveno asi 50 nových případů a více než 95 % tvoří spinocelulární karcinom, jenž se vyvíjí přes vaginální intraepiteliální neoplazie (VaIN). Nejčastějšími typy HPV, které infekci vulvy vyvolávají, jsou HPV 16 a 18 a v prekancerózách vulvy se nacházejí v 70 % případů. Asociace HR HPV s karcinomem pochvy se vyskytuje v 50 % případů (Driák, 2013, s. 17–18). VaIN a jejich problematika je podobná problematice cervikálních prekanceróz a většina žen s prekancerózou pochvy měla nebo má lézi na cervixu (Rob et al., 2012, s. 11). Pětileté přežití se udává 63 % v primárním stádiu onemocnění (Kubečková et al., 2013, s. 62).

Karcinomy anu nepatří k častým onemocněním, vliv HPV na rozvoj maligního onemocnění anu není však z onkologického hlediska zanedbatelný (Bendová, 2012, s. 7).

Zvýšení výskytu této relativně méně časté rakoviny bylo zaznamenáno v posledních několika desetiletích (Bansal et al., 2016, s. 87). Více než 90 % případů onemocnění anální oblasti je způsobeno HR HPV (Sehnal et al., 2013, s. 18). Zvýšené riziko vzniku análního karcinomu bylo hlášeno u homosexuálních mužů a HIV pozitivních skupin populace (Bansal et al., 2016, s. 87). Analýzy této rakoviny jsou však také zjištěny u významné části obecně zdravé a HIV negativní populace. Výskyt análních nádorů je navíc výrazně vyšší u žen než u mužů. V USA bylo v roce 2012 odhadováno 6 230 nových případů rakoviny konečníku, z nichž se 3 980 případů vyskytlo právě u žen. V ČR bylo v roce 2010 zjištěno 130 nových případů této rakoviny a 85 případů se týkalo žen, přičemž podíl HIV pozitivních žen byl méně než 3 %. Rozdíl mezi počtem výskytu rakoviny konečníku mezi muži a ženami nebyl dosud zcela objasněn, ačkoli byla jako možná riziková fakta stanovena cervikální intraepiteliální neoplazie a rakovina děložního hrdla (Sehnal et al., 2013, s. 18–19). V 96 % se na případech análního karcinomu podílí především typ HPV 16 a HPV 18 (Driák, 2013, s. 17–18). V absolutních počtech onemocnělo na infekci HPV anální oblasti v ČR v roce 2008 celkem 84 žen a 43 z nich na onemocnění zemřelo. V ČR se incidence análního karcinomu za posledních 10 let výrazně neměnila. Z histologického hlediska jsou patogeneze análních malignit podobné jako u cervikálních karcinomů se vznikem prekanceróz a následnou regresí k invazivním karcinomům (Sehnal et al., 2012, s. 210–213). Vysoký podíl HPV infekce na rozvoji karcinomů cervixu a anu má jejich podobná anatomická stavba, včetně přítomnosti transformační zóny mezi epitelem dlaždicovým a cylindrickým, kde nejčastěji dochází k průniku viru (Sehnal et al., 2014, s. 60). U žen s karcinomem anální oblasti je vyšší prevalence HR HPV infekce, a to až v 90,8 %. Hlavními rizikovými faktory pro vznik karcinomu anu jsou: kouření, přítomnost různého stupně CIN a cervikálního karcinomu spojené s HPV, vysoký počet sexuálních partnerů a anální sexuální koitus, který je primární cestou vzniku anální infekce. Vysokou prevalenci anální HPV infekce popisuje řada studií u HIV pozitivní populace. U HIV infikovaných jedinců je HPV infekce detekována zhruba 2krát častěji než u zdravé populace. Asi 87 % análních HPV infekcí ve zdravé populaci vymizí během 1 roku, průměrně během 5 měsíců, zatímco průměrné vymizení cervikální HPV infekce se pohybuje v rozmezí 8–20 měsíců (Sehnal et al., 2012, s. 213). Ženy, u nichž se vyskytla cervikální HPV infekce v anamnéze, mají až 3krát větší riziko vzniku anální HR HPV infekce. Z výsledků studie Sehnala et al. je patrné, že výskyt cervikální a anální infekce je velmi provázaný. Z celkového počtu 272 žen, z nichž u 172 byl prokázán HR HPV a u 100 žen LR HPV, byl výskyt anální infekce prokázán u 42,4 % zúčastněných žen s diagnostikovanou závažnou CIN nebo mikroinvazivním karcinomem cervixu. CIN 1 byla

spojena se souběžnou anální HPV infekcí v 15,8 % případů, CIN 2 ve 27,8 % případů, CIN 3 ve 48,5 % případů a mikroinvazivní cervikální karcinom v 55,5 % případů (Sehnal et al., 2013, s. 19–23). Nárůst nemocí spojených s HPV infekcí je pravděpodobně také následkem změněného sexuálního chování člověka a nárůstu homosexuální části populace (Hamšíková et al., 2014, s. 233). Homosexuální jedinci, kteří jsou HIV pozitivní, představují vysokorizikovou skupinu i pro vznik AIN a invazivní anální rakoviny u mužů. Ve studii Alemany et al. je pozorován významný příspěvek HPV k análním prekancerózám a rakovinovým lézím, což naznačuje nutnou roli HPV v etiologii análních nádorů. Nejběžnějším typem u invazivních análních nádorů byl HPV 16, v menší míře následován HPV 18, který celkově představoval 84,3 % HPV DNA pozitivních případů análního karcinomu. Výsledky této studie naznačují, že jak ženy, tak muži by měli prospěch z HPV očkování. Očkování proti HPV pomocí současně licencovaných HPV profylaktických vakcín by mohlo potenciálně zabránit 84,3 % anální rakoviny a 75,4 % lézí AIN (Alemany et al., 2014, s. 106).

2.2 Vliv HPV na vznik genitálních bradavic

Genitální bradavice (condylomata accuminata, fičky, genital warts) jsou benigní epitelální nádory způsobené nízkorizikovými (LR, low risk) lidskými papilomaviry nejčastěji typu 6 či 11 (Fait et al., 2012, s. 360–363). LR HPV jsou odolnější a snadno infikují i neporušený vícevrstevný epitel, proto je možná nákaza i během pettingu (Rob et al., 2012, s. 212–219). V 90 % jsou kondylomata způsobena dvěma typy HPV, a to zejména HPV 6 a 11 (Petráš, Adámková, 2015, s. 29). Projevy tohoto onemocnění lze najít v celé anogenitální oblasti (Roztočil et al., 2011, s. 189). Nejčastěji se kondylomata vyskytují v oblasti zadní komisury malých lábií, dále na neochlupené kůži zevního genitálu, hráze, perianálně a na vaginální či cervikální sliznici (Kubečková et al., 2013, s. 60).

Jejich klinický vzhled a lokalizace většinou postačuje k určení správné diagnózy. Pokud kondylomata krvácejí, ulcerují, nereagují na léčbu či dochází k jejich progresi, je nutné provést odběr vzorku na histopatologické vyšetření, při projevu kondylomat na cervixu se odběr vzorku provádí vždy (Rob et al., 2012, s. 212–219). Kondylomata mohou působit dyskomfort spojený s výrazným pruritem, krvácením a vznikem sekundární infekce po poškrábání (Kubečková et al., 2013, s. 60).

Nejčastější cestou přenosu je genitální a anální styk. Kožní typy HPV lze transmitovat mikrotraumaty v kůži. HPV lze přenést i během porodu z matky na plod, při průchodu plodu infikovanými porodními cestami (Driák, 2013, s. 15–16).

Projevy infekce mohou být latentní, subklinické a manifestní (Roztočil et al., 2011, s. 189). Latentní infekce může v těle přetrvávat po dobu až 5 let a manifestovat se při menším oslabení imunitního systému (Kubečková et al., 2013, s. 60). Rekurence tohoto viru může postihnout i imunologicky zdravé jedince, neboť HPV mohou v kůži perzistovat (Rob et al., 2012, s. 212–219). Klinicky patrná kondylomata jsou nakažlivější než subklinické formy. Subklinická forma kondylomat však může perzistovat a vést k opakovaným atakám. Kondylomata se na sliznicích a kůži vyskytují nejčastěji ve špičatých formách. Dále se mohou vyskytovat jako: papulózní bradavice, květákovitá nodula, keratotické bradavice nebo obří bradavice (Roztočil et al., 2011, s. 189). Na děložním hrdle jsou nejčastější formou kondylomové plaky. Všechny tyto útvary mají barvu kůže nebo jsou světlejší či tmavší, závisí také na pigmentaci pacienta. Buschke–Lowensteinovy tumory (obrovská kondylomata) jsou invazivním karcinomem nízkého stupně malignity, nejčastěji způsobené typy HPV 6 a HPV 11 (Rob et al., 2012, s. 214–216).

Vlivem těhotenství může dojít k nárůstu kondylomat důsledkem zvýšené vaskularizace a snížené imunitní odpovědi těhotné ženy. Při vaginálním porodu může dojít k jejich poškození a následnému krvácení. U dětí jsou krvácející kondylomata matky rizikovým faktorem pro vznik laryngeální papilomatózy, a lze proto uvažovat o provedení císařského řezu (SC) (Rob et al., 2012, s. 218). Riziko vertikální přenosu z rodičky na dítě je asi 2,8 % (Kubečková et al., 2013, s. 59). Transplacentární přenos se děje přes placentární mikrotraumata a HPV lze prokázat i v pupečnickové krvi (Mladěnka et al., 2016, s. 370). Role primárního císařského řezu v prevenci přenosu infekce není známa a až na výjimky obrovských kondylomat, která by tvořila porodní překážku, se SC nedoporučuje (Rob et al., 2012, s. 212–219).

Inkubační doba je dlouhá, od několika týdnů po měsíce (Roztočil et al., 2011, s. 189). Kubečková et al. uvádějí průměrnou inkubační dobu od primární nákazy 3 měsíce (Kubečková et al., 2013, s. 60–61).

Při určení rozsahu infekce HPV může lékaři pomoci aplikace roztoku 3–5% kyseliny octové, po jejíž aplikaci by měl povrch kondylomu zbělat. U cervikálních kondylomat je vhodné provedení cytologického vyšetření (Rob et al., 2012, s. 215). Genitální bradavice lze léčit konzervativně podáním podofylinu, který se v 0,15–0,5% roztoku aplikuje na postižené místo 1krát týdně. Eroze, které mohou po kondylomatu zůstat, se vyhojí během 3–4 týdnů.

Nevýhodou je značný dyskomfort, který podofylin působí při aplikaci na postižené místo. Léčba je úspěšná v 80–93 % a riziko rekurence kondylomat je udáváno mezi 23–65 %. Na menší kondylomata lze aplikovat kyselinu trichloroctovou a dobrý léčebný efekt má i lokální 5% 5-fluorouracil v gelové formě či čištěný extrakt ze zeleného čaje. V posledních letech se osvědčilo podávání imunomodulátoru imiquimodu. Krém se aplikuje na kondylomata na dobu 3–10 hodin a poté se důkladně omyje vodou. Léčebné metody dokáží kondylomata eradikovat, s výjimkou imiquimodu však mají jen omezenou roli v prevenci rekurence onemocnění (Kubečková et al., 2013, s. 60–61). Dle různých studií je účinnost imiquimodu 56–84 % a rekurence je uváděna ve 20 % případů. V případě selhání konzervativních léčebných postupů se přistupuje k chirurgické léčbě a ablačním technikám. Elektrokauterizace je účinnou metodou v 60–90 %, ale je velmi bolestivá. Ablační lasery jsou přesné a omezují poškození okolní tkáně. Výhodou laserů je také nízká rekurence kondylomat, cena tohoto ošetření je však příliš vysoká. Výhodou chirurgického odstranění kondylomat je zkrácení celého léčebného procesu a úspěšnost chirurgické léčby je asi 80 %, s rekurencí u jedné čtvrtiny pacientů (Rob et al., 2012, s. 212–219). Po odstranění kondylomat by měly následovat kontroly v intervalu 4–6 měsíců. Sledování pacienta lze ukončit, pokud je pacient rok bez klinických projevů onemocnění, avšak preventivní prohlídky jsou nutností.

Výběr léčby kondylomat je řízen zkušenostmi lékaře a preferencemi pacienta. Žádná léčebná metoda není 100% kurativní a bez rizika rekurence onemocnění (Poršová et al., 2015, s. 118–119). Úplná eradikace kondylomat způsobených HPV není dosud možná. Cílem léčby je odstranění kondylomat, zmírnění jejich klinických příznaků, omezení přenosu HPV infekce a zlepšení sebevědomí pacienta. Ke spontánní regresi kondylomat dochází zhruba v 10–30 % případů do tří měsíců od prvních projevů. Tento proces je umožněn buněčnou imunitou (Rob et al., 2012, s. 212–219).

Fait et al. vytvořili studii, jejímž primárním cílem bylo zjistit prevalenci genitálních bradavic v populaci žen v ČR. V dalších cílech byly hodnoceny rizikové faktory pro výskyt onemocnění, povědomí žen o daném onemocnění či míra jeho rekurence. Studie probíhala v šestiměsíčním období roku 2010 ve 20 gynekologických ambulancích ve všech krajích České republiky s pokrytím měst i venkova. Zahrnovala ženy s výskytem genitálních bradavic ve věku od 15 do 50 let. Celkem bylo zařazeno 637 pacientek. 95 % postižených žen nebylo očkováno proti HPV, ale 91 % z nich mělo povědomí o existenci očkování proti HPV. V anamnéze 227 žen (36 %) bylo ošetření cervikální léze, a to v 88 % excizní technikou. U 57 % žen šlo o CIN II, u 20 % o CIN III a u 11 % o CIN I. U 292 (46 %) žen byl již v anamnéze záznam o předchozím výskytu kondylomat. Nejčastěji byly bradavice ošetřeny

chirurgickým snesením (29 %), podophylinem (28 %), podporou imunity hlívu ústřičnou (12 %) a imiquimodem (7 %), u 19 % nebylo provedeno žádné ošetření. Z 595 pacientek, které přišly na kontrolu po léčbě, jich 346 (59 %) mělo rekurentní výsev kondylomat. Studie zachytila prevalenci kondylomat na úrovni 0,89 % v populaci žen ve věku 15–50 let.

Genitální bradavice vznikají již několik měsíců po infekci a jejich léčba lokální destrukcí je sice relativně snadná, ale tendence k rekurenci je vysoká. Genitální bradavice nejsou pouhým kosmetickým problémem, jelikož častá rekurence a dyskomfort při onemocnění jsou pro pacienty velice nepříjemné a mají významný dopad na jejich sexualitu a sebehodnocení (Fait et al., 2012, s. 360–363). Psychologická stránka onemocnění má mnohdy závažnější důsledky než onemocnění samotné. Podle mezinárodního průzkumu má 95 % žen výskyt kondylomat spojený s vyšším rizikem cervikálního nebo jiného karcinomu. Až 40 % žen, jež se s kondylomaty setkaly, uvádí, že po výsevu kondylomat způsobených HPV infekcí změnily svůj sexuální život nebo nemají pohlavní styk vůbec (Kubečková et al., 2013, s. 61). V USA postihují kondylomata asi 1 % sexuálně aktivních žen mezi 15. a 45. rokem života a dle odhadů je každoročně diagnostikováno milion nových případů (Driák, 2013, s. 20). Odhadované celoživotní riziko výsevu je asi 10 %.

Ačkoliv se jedná o benigní útvary, jsou kondylomata poměrně vysoce infekční a k přenosu dochází v 65 % (Fait et al., 2012, s. 360–363). Během života se jimi infikuje až 70 % populace. Příznaky se projeví pouze u 1–2 % nakažených osob (s maximem mezi 20. a 24. rokem života), jelikož většina infekcí probíhá bezpříznakově. Vzhledem ke snížené buněčné imunitě je vznik kondylomat častější u imunosuprimovaných pacientů. U těchto pacientů je třeba mít na paměti, že kondylomata mohou dorůst velkých rozměrů a rekurence onemocnění je pravděpodobná.

Při plošném očkování populace se dá v budoucnosti očekávat snížení výskytu genitálních bradavic (Rob et al., 2012, s. 212–219).

3 Možnosti prevence proti HPV

HPV hraje významnou roli v patogenezi velkého množství prekanceróz anogenitálního traktu, k němuž patří děložní hrdlo, pochva, vulva a oblast anu. Incidence je za posledních 30 let stále vysoká a pohybuje se mezi 19–20/100 000 žen s mortalitou 6–7/100 000 žen. Tento fakt je důkazem neefektivní screeningové strategie. Organismus ve většině případů dokáže infekci eliminovat a pouze malá část cervikálních karcinomů vzniká bez přítomnosti onkogenních HPV (Rob et al., 2012, s. 9–12). Zda se infekce způsobená HPV rozvine, závisí na vnímavosti hostitele, délce kontaktu a dávce HPV. K přenosu HPV je potřebné porušení integrity orgánového povrchu. Především u jedince se slabým imunitním systémem se HR HPV zabudují do genomu buněk hostitele, kde odstartují vznik prekanceróz a nádorového bujení (Kuglík et al., 2013, s. 53–54).

Cílovou skupinou primární prevence je zdravá populace. Sekundární prevence se uplatňuje v bezpříznakovém období nebo v období s minimálními příznaky. Terciální onkologická prevence zjišťuje místa rozšíření nádoru a kvarterní prevence spočívá v léčbě onemocnění, která se snaží oddálit smrt (Vráželová, 2012, s. 26). České ženy se účastní gynekologické prevence pouze v 50 %, zatímco například ženy v Británii v 85 % (Čadílek, 2012, s. 206).

Primární prevencí je praktikování bezpečného pohlavního styku a především využití profylaktických vakcín proti HPV, jež jsou přelomem v lidské onkologii. Kondom snižuje riziko přenosu HPV pouze o 60–70 % (Driák, 2013, s. 14–15). Objev virových infekcí spustil vývoj preventivních vakcín (Eštoková, Jakuběnková, 2014, s. 3). Principem profylaktických vakcín je schopnost organismu vytvořit paměťové buňky proti virům. U žen starších 25 let je vyšší pravděpodobnost výskytu perzistentní infekce a progresu onemocnění ve srovnání s mladšími dívkami (Fait, 2012, s. 241). Vakcinace podporuje imunitní systém ve tvorbě protilátek, jejichž hladina je mnohonásobně vyšší než při přirozené infekci. Čím je hladina protilátek proti HPV vyšší, tím je zajišťována vyšší ochrana organismu. Nejlepší výsledky z hlediska přetrvávání a navození výšky hladiny protilátek v organismu se dosahují u takové populace, která doposud neměla pohlavní styk a jejíž tělo je tzv. naivní vůči HPV. V dnešní době je na trhu několik účinných vakcín proti HPV s antigem proti HR HPV 16 a 18 a neonkogenním typům LR HPV 6 a 11 (Bendová, 2012, s. 7). Vakcíny proti HPV využívají určitý protein (rekombinantní protein L1), který vytváří struktury identické s HPV kapsidami, ale na rozdíl od nich neobsahují virovou DNA (Kubečková et al., 2013, s. 63). Jedná se tedy

o vakcíny se schopností navodit tvorbu protilátek proti vakcinačním kmenům HPV, bez možnosti infikovat příjemce (Bendová, 2012, s. 7).

Nyní jsou na českém trhu dostupné 3 vakcíny proti HPV (Dražan, 2016, s. 122). Bivalentní vakcína Cervarix, kvadrivalentní vakcína Silgard (v některých zemích pod názvem Gardasil) a nonavalentní vakcína Gardasil9. Kvadrivalentní vakcína byla poprvé uvedena v roce 2006, bivalentní očkovací látka v roce 2007 a nonavalentní očkovací látka v roce 2014 (WHO, 2017). Všechny vakcíny prokázaly minimum nežádoucích účinků a jsou jednoznačně bezpečné (Rob et al., 2012, s. 13–14). Bivalentní vakcína je určena k prevenci infekce HPV typu 16 a 18 a díky zkřížené protekci i proti příbuzným typům HPV 31, 33 a 45 (Fait, 2012, s. 239–242). Přípravek Cervarix je registrován ve 115 zemích světa a bylo již aplikováno přes 30 milionů dávek. Po aplikaci této vakcíny je hladina protilátek i po uplynutí devíti let stále dostatečně vysoká a protektivní (Čadílek, 2012, s. 207). Kvadrivalentní vakcína Silgard je určena k prevenci premaligních genitálních lézí karcinomu cervixu a kondylomat, které jsou způsobeny některými typy HPV. Díky svému složení vykazují vakcíny širší spektrum profylaktické účinnosti, než se původně předpokládalo (Sehnal, 2013, s. 24). Na konci roku 2010 bylo v ČR naočkováno 145 000 žen, což je asi 12 % z cílové skupiny žen ve věku 9–26 let, 71 % z nich si vybralo vakcínu Silgard a zbylých 29 % vakcínu Cervarix (Fait, 2012, s. 239–242). Dle některých studií očkování vakcínou Silgard v populaci HPV naivních žen snižuje vznik high–grade lézí bez ohledu na vyvolávající typ HPV o 42,7 % a při očkování vakcínou Cervarix o 64,9 %. Při zhodnocení nejzávažnějších high–grade lézí očkování vakcínou Silgard redukuje vznik lézí o 43,0 % a vakcína Cervarix dokonce o 93,2 %. Silgard vede také ke snížení incidence kondylomat o 82,8 %. High–grade léze je většinou nutné řešit pomocí konizace (Sehnal, 2013, s. 25). Konizaci v ČR podstoupí ročně zhruba 12 000 žen (Čadílek, 2012, s. 206). Provedení konizace se s očkováním vakcínou Silgard snižuje o 41,9 % a s vakcínou Cervarix o 70,2 % (Sehnal, 2013, s. 25). Vakcíny Silgard a Cervarix díky zkřížené protektivě umožňují ochranu i proti dalším typům HPV, tato složka obrany však velmi rychle klesá, proto byla vyvinuta nonavalentní vakcína Gardasil9 (Fait et al., 2015, s. 397).

Gardasil9 nabízí ochranu proti 9 nejčastějším typům HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58), jež způsobují asi 90 % karcinomů (Fait et al., 2016, s. 401). Vakcína Silgard chrání organismus před čtyřmi typy HPV (6, 11, 16, 18) (Driák et al., 2014, s. 66). V nonavalentní vakcíně proti HPV bylo navýšeno množství antigenu stávajících HPV 6, 11, 16 a 18 a přidáno dalších pět, mezi které patří: HPV 31, 33, 45, 52 a 58 (Fait et al., 2015, s. 397). Nonavalentní vakcína může zvýšit potenciál prevence dosažený kvadrivalentní vakcínou Silgard ze 70 % na

90 % pro karcinom děložního hrdla a pokrývá 85–95 % karcinomů závislých na HPV z oblasti vulvy, vaginy a anální oblasti (Fait, 2016, s. 401). Na základě epidemiologických dat ČR bylo vypočítáno, že při 90 % prevenci karcinomu cervixu nonavalentní vakcínou by její použití v populaci se současnou proočkovaností 65 % snížilo za 100 let výskyt karcinomu cervixu o 74 %, zatímco s kvadrivalentní vakcínou Silgard jen o 62 %. Účinnost nonavalentní vakcíny proti lézím spojených s HPV 31,33, 45, 52, a 58 je 97 %. Díky rozšíření a pokrytí více HPV je v literatuře označována jako HPV vakcína druhé generace (Fait et al., 2015, s. 398–400).

Kvadrivalentní a nonavalentní očkovací látky jsou díky průkazu účinnosti vakcíny na genitální bradavice a anální léze indikovány i k podání u mladých mužů (Fait, 2012, s. 241). Změnou v očkovacím kalendáři z roku 2015 je přechod z třídávkového schématu očkování proti HPV na schéma dvoudávkové u 13letých dívek. Schéma podání vakcíny Cervarix i Silgard je 0–6 měsíců. Důvodem schválení dvoudávkového schématu bylo dvojnásobně vyšší množství protilátek u mladých dívek po očkování vakcínou proti HPV v porovnání s mladými dospělými ženami. Byla prokázána nejen dostatečná protilátková, ale také buněčná odpověď a kvalita imunitní odpovědi již po druhé dávce vakcíny. Výsledky hodnocení možného dvoudávkového schématu pro vakcínu Gardasil9 ještě nejsou k dispozici. Přechod z třídávkového schématu na dvoudávkové vede k poklesu nákladů na očkování a zároveň by mohl zvýšit zájem o tuto vakcinaci (Chlíbek et al., 2016, s. 279).

Očkování představuje velmi účinný nástroj v prevenci HPV infekce. Cílem primární prevence je předejít vzniku onemocnění spojeného s HPV. Mezi formy primární prevence vzniku tohoto onemocnění patří také výchova ke zdraví či rodinná výchova (Švihrová et al., 2015, s. 181–187). Od dubna 2012 jsou v naší zemi vakcíny pro dívky mezi 13. a 14. rokem života plně hrazeny pojišťovny. Aby měla dívka vakcínu zcela zdarma, musí dostat první dávku vakcíny před dovršením 14. rokem života (Rob et al., 2012, s. 217). V ČR se jako první chopili očkování proti HPV infekci gynekologové, ale postupem času se očkování dostalo i do ordinací praktických lékařů pro děti a dorost (Šebková, 2017, s. 35). Až 8,2 % 15letých dívek v Čechách již uvádí nějakou zkušenost s pohlavním životem (Sehnal, 2013, s. 24). Obecně se doporučuje, aby byla HPV vakcína podána od 9 let, dříve než se subjekty stanou sexuálně aktivními (McCormack, 2014, s. 1255).

Očkování proti HPV je klíčovou strategií komplexní kontroly a prevence rakoviny děložního hrdla. Světová zdravotnická organizace (WHO) doporučuje jako součást komplexní strategie kontroly rakoviny děložního hrdla očkování pro dívky ve věku 9–13 let jako nejúčinnější opatření veřejného zdraví proti rakovině děložního čípku. Do konce roku 2015 zavedlo více než 65 zemí vakcínu proti HPV do svých národních imunizačních

programů (WHO, 2016). Do 31. března 2017 celosvětově 71 zemí (37 %) zavedlo vakcínu proti HPV do svých národních imunizačních programů pro dívky a 11 zemí (6 %) i pro chlapce (WHO, 2017). V ČR je od dubna roku 2012 vakcinace proti HPV zařazena do národního imunizačního programu k doporučeným očkováním (Švihrová et al., 2015, s. 181–187). Nejedná se o očkování proti diagnóze, ale proti infekčnímu agens, s nímž má nádorové onemocnění příčinnou souvislost (Šebková, 2017, s. 35). Výsledky některých klinických studií, týkajících se dostupných vakcín, naznačují, že ženy, které jsou v době aplikace vakcíny infikovány některým typem HPV obsaženým ve vakcíně, jsou ohroženy sníženou účinností vakcíny, jelikož vakcíny jako preventivní nástroj ochrany před infekcí nejsou schopny přílišnou infekci rozluštit a v případě perzistujícího HPV hrozí ženě riziko vzniku onemocnění (Hamšíková et al., 2014, s. 234). Plošná vakcinace dívek ve věku 13–14 let by mohla v budoucnu významně snížit počet prekanceróz a především i počet invazivních karcinomů (Rob et al., 2012, s. 13–14). Z celospolečenského hlediska má vakcinace význam pouze při celoplošné proočkovanosti populace. Význam pro reprodukční zdraví a kvalitu života jednotlivce je však nesporný (Aksamítová, 2014, s. 211). Protivirová léčba proti HPV doposud neexistuje, proto je důraz kladen na prevenci HPV infekce. Objev HPV vakcinace otevřel nové možnosti v primární prevenci benigních, premaligních a maligních onemocnění ženského genitálu (Mladěnka et al., 2016, s. 375). Vakcinace pokrývá 80 % HPV infekcí spojených s nádorem cervixu, absolvování preventivních prohlídek však zůstává stále velmi důležité (Fait, 2012, s. 239–242).

Další doporučené preventivní intervence pro chlapce a dívky jsou: vzdělávání o bezpečném pohlavním styku, včetně zpožděného zahájení sexuální aktivity, propagace a poskytování bariérových ochranných metod pro osoby, které se již zabývají sexuální činností, upozornění na užívání tabáku, které často začíná v období dospívání, což je důležitý rizikový faktor pro karcinom děložního hrdla i jiného karcinomu. Ženy, které jsou sexuálně aktivní, by měly být pravidelně vyšetřovány na abnormální cervikální buňky a prekancerózní léze (WHO, 2016).

V sekundární prevenci se uplatňuje vyhledávání prekanceróz pomocí screeningu s využitím onkologické cytologie a kolposkopie (Kubečková et al., 2013, s. 63). K detekci předrakovinových lézí může dojít i u žen, jež nemají žádné příznaky a mohou se cítit dokonale zdravé. Když screening tyto léze včas detekuje, lze je snadno léčit a vyhnout se vzniku karcinomu (WHO, 2016). Organizovaný screening zahrnující pravidelné preventivní gynekologické prohlídky v intervalu dvanáct měsíců byl u nás zaveden až prvního ledna 2009 (Driák, 2013, s. 16). Kvalitní cytologický screening založený na vyhodnocení

onkologické cytologie hraje velmi důležitou roli v sekundární prevenci karcinomu děložního hrdla a snižuje mortalitu žen o 80 %. Správný systematický cytologický screening odhalí a podchytí velkou část počínajících patologií, jejichž nejčastějším řešením je konizace (Bendová, 2012, s. 7). Při správném a pravidelném cytologickém screeningu se snižuje incidence karcinomu děložního hrdla a tím i morbidita a mortalita nemoci až o 70 % (Eštoková a Jakubenkova, 2014, s. 3). Ani cytologický screening však nemusí včas odhalit veškeré patologie děložního hrdla. Příčinou může být technická chyba v odběru cytologického stěru, chyby ve vyhodnocení onkologické cytologie či nepravidelné návštěvy gynekologa (Bendová, 2012, s. 7). Účast žen ve screeningu není zcela uspokojivá, nicméně každým rokem procento zapojených žen do tohoto programu vzrůstá (Kinkorová Luňáčková, 2013, s. 157). Problematikou cervikální cytologie je vysoká míra falešné negativity, která je udávána u 15–35 % CIN třetího stupně a karcinomu cervixu. Metody založené na detekci HPV DNA jsou mnohem efektivnější a jsou schopné zachytit přes 99 % prekanceróz a nádorů (Ondryášová et al., 2013, s. 290).

K novým možnostem ve screeningu rakoviny děložního čípku patří tzv. Liquid based cytologie (LBC) s využitím imunohistochemických a genetických metod k detekci prekanceróz. LBC je metoda, při které je odebraný buněčný materiál na sklíčku ihned vložen do lahvičky s fixační tekutinou, jež brání autolýze buněk, dle kterých cytomorfológové hodnotí změny typické pro dysplazie či malignity. Lahvičky obsahují i tekutinu, která obsahuje mukolytické a hemolytické agens, jež rozpouští hlen a omezuje množství krve na pozadí skla. Buňky jsou na sklíčku rozprostřeny v tenké vrstvě s minimem překrytí. Metoda LBC umožňuje cytomorfológům lepší přehlednost a zachovalost jaderných buněk. Při jednom odběru pro LBC je odebráno řádově statisíce buněk, které jsou v tekutině chráněny po dobu 6 týdnů. Lze provést větší množství vyšetření, aniž by se žena musela na odběr dostavit vícekrát. Nejčastěji je tato možnost využita ke stanovení přítomnosti HR HPV infekce. K hodnocení LBC se využívá počítačová technika, která vede ke zpřesnění diagnostiky a omezení pozitivně negativních výsledků a zvyšuje senzitivitu vyšetření (Kinkorová Luňáčková, 2013, s. 157–159).

Ve Slovenské republice ročně absolvuje preventivní gynekologickou prohlídku pouze 20 % žen, zatímco v ČR se jedná o 50–55 % žen. Z jedné studie projektu Aurora, který je zaměřen na propagaci prevence rakoviny děložního čípku, vyplývá, že až 49 % ze zúčastněných žen nemá dostatečné znalosti, týkající se problematiky HPV infekce (Švihrová et al., 2015, s. 181–187). Projekt adresného zvaní pacientek ke gynekologickému vyšetření, který se týká prevence rakoviny děložního hrdla byl v ČR zaveden v roce 2014. V období od

ledna do prosince roku 2014 bylo do programu screeningu nádorů děložního hrdla pozváno přes 596 000 žen z cílové populace ve věku 25 až 70 let. Z téměř 3,4 milionů českých žen jich bylo na screening karcinomu děložního hrdla pozváno 14,8 %. Za období leden–červen 2014 byla míra účasti žen 8,1 % (Májek et al., 2015). Ze studie Goka et al. vyplynulo, že ženy, jež odmítají preventivní gynekologické vyšetření, preferují možnost samoodběru na testaci HPV. Ženám neúčastnícím se screeningových programů byla poslána samoodběrová souprava na cytologické vyšetření sestávající se z písemných pokynů týkajících se postupu a odběru materiálu, kartáčku pro samoodběr vzorku, sběrné lahvičky obsahující 1,5 ml univerzálního sběrného média, informovaného formuláře k souhlasu a obálky pro návrat odebraného vzorku. Dle výsledků 89 % žen, jejichž odeslaný vzorek byl následně vyhodnocen jako HR HPV pozitivní, navštívilo po této informaci svého gynekologa, který provedl screening na onkologickou cytologii (Gok et al., 2012, s. 1128–1135). Ze studií na samoodběrové soupravě je zřejmé, že by zaslání samoodběrových sad ženám, které neabsolvuji pravidelný screening, pomohlo výrazně zvýšit záchyt prekanceróz a malignit vyskytujících se v genitálním traktu žen. Ondryášová et al., provedla pilotní studii, jejímž hlavním cílem bylo ověření potenciálu samoodběru v kombinaci s molekulárním vyšetřením na HPV za účelem zvýšení zájmu českých žen o screeningový program týkající se rakoviny děložního čípku. Pilotní skupině šedesáti žen věkové kategorie 19–75 let, které projevíly zájem znát svůj HPV status, byly poštou rozeslány samoodběrové sady, jež si objednaly na internetových stránkách: <http://www.vecverejna-cz.eu>, které se zabývají rakovinou. K odběrové sadě byly přiloženy i dotazníky týkající se spokojenosti žen s odběrovou soupravou. Z počtu 215 odeslaných samoodběrových souprav bylo následně doručeno poštou do Ústavu molekulární a translační medicíny LF UPOL 174 odebraných cervikovaginálních vzorků (81 %) k podrobné analýze. Všechny vzorky byly testovány na přítomnost HPV 16 a HPV 18 a dalších 12 HR HPV systémem Cobas 4800 HPV Test. Z celkem 174 testovaných vzorků bylo 125 (72 %) HPV negativních, u 4 vzorků byl detekován LR HPV (2 %) a 45 vzorků (26 %) bylo HR HPV pozitivních. Výsledky dotazníkového šetření ukázaly až 98% spokojenost se samoodběrovou soupravou. Ze závěru pilotní studie vyplývá, že vzorky, které byly odebrány ženami, byly dostatečné pro genotypizaci HPV a většina žen by dala přednost samoodběru před odběrem v gynekologické ambulanci, který provádí lékař (Ondryášová et al., 2015, s. 436–442). Přístroj Cobas 4 800 HPV Test byl oceněn Galénovou cenou, coby nejlepší diagnostický nástroj (Labor Aktuell, 2013, s. 18).

Klasické strategie prevence rakoviny děložního čípku, které se spoléhají na pravidelné testy dle Papanicolaou (Pap) a sledování abnormálních výsledků, jsou omezeny nízkou

citlivostí Pap testů na detekci těžkých dysplazií. Z hlediska omezení Pap testů a významu HPV infekce ve vývoji rakoviny děložního čípku vyšetřovatelé zkoumali, zda by testy HPV DNA měly být začleněny do programů screeningu rakoviny děložního čípku. Uvádí se, že testování HPV DNA může být použito jako doplněk k Pap testu u žen s atypickými skvamózními nedefinovatelnými buňkami a jako alternativa k testování Pap v rámci sledování vybraných žen s CIN (Kahn et al., 2005, s. 408).

Hlavním cílem boje proti karcinomu v anogenitální oblasti je zapojení co největšího počtu žen do programu pravidelných preventivních vyšetření a vakcinace mladých žen proti HPV (Kinkorová Luňáčková, 2013, s. 157).

4 Význam a limitace dohledaných poznatků

HPV infekce a její následky představují globální problém, jelikož lidské papilomaviry mají vliv na vznik prekanceróz a karcinomů v anogenitální oblasti. Objev etiopatogeneze HPV infekce a jejího onkogenního potenciálu umožnil velký pokrok v primární i sekundární prevenci prekanceróz a maligních onemocnění, především děložního čípku. Zavedení celoplošného screeningu výrazně snížilo incidenci i mortalitu žen na karcinom děložního čípku. ČR však stále patří ke státům s nedostatečně funkčním screeningovým programem a polovina žen nenavštěvuje gynekologickou ambulanci, aby jim byl preventivní screening proveden. Řešením, pro tyto ženy, by mohlo být použití samoodběrových souprav, místo klasického stěru na onkologickou cytologii, jež provádí v ordinaci lékař. V ČR jsou samoodběrové soupravy popisovány prozatím v pilotních studiích. Ze studií, jež se zabývají problematikou HPV infekce, vyplývá, že incidence onemocnění spojovaných s HPV infekcí by měla klesat v závislosti na zvyšujícím se počtu proočkovaných žen v populaci. Očkování proti HPV infekci je prakticky novinkou na očkovacím trhu. Jeho účinnost bude zjištěna za několik let, až se cílová proočkovaná populace dožije vyššího věku, ve kterém se manifestuje největší množství rakovinného bujení.

5 Doporučení pro praxi

Ačkoli je HPV infekce velmi rozšířená, můžeme se proti ní účinně bránit. Diagnózu HPV infekce stanoví lékař, široké spektrum působnosti má v životě ženy i porodní asistentka. Práce porodní asistentky však nesouvisí pouze s těhotenstvím, porodem a šestinedělím, je rádkyní žen ve všech stádiích jejich života. Přichází do styku s novorozenci, dětmi, dospívajícími, dospělými i seniory, má možnost informovat ženu o HPV infekci a její prevenci. Z bakalářské práce vyplývají tyto nejdůležitější body:

- Dohledávání aktuálních informací o HPV infekci a její prevenci;
- Šíření informací o HPV infekci a její prevenci (reklamy, internet, brožury apod.):
 - Informování rodičů dětí v dospívajícím věku;
 - Informování dětí v dospívajícím věku;
- Praktikování bezpečného pohlavního styku se současným využitím profylaktických vakcín proti HPV:
 - Využití vakcín před zahájením pohlavního života;
 - Možnost výběru vakcíny;
 - Aplikace profylaktických vakcín zdarma;
- Absolvování preventivních gynekologických prohlídek:
 - Možnost výběru gynekologické ambulance;
- Aktivní vyhledávání předrakovinných změn během pravidelných gynekologických prohlídek;
- Kvalitní cytologická a kolposkopická vyšetření;
- Profesionální péče o ženu ve všech stádiích jejího života.

Závěr

Bakalářská práce byla zaměřena na problematiku HPV infekce, která v současnosti patří k nejvíce rozšířeným sexuálně přenosným nemocem. Cílem práce bylo dohledat a sumarizovat aktuální poznatky o daném tématu a vytvořit přehledovou práci.

Hlavní otázka bakalářské práce zní: „Jaké existují aktuální dohledané poznatky o HPV infekci, která se týká anogenitální problematiky a jaké jsou aktuální možnosti její prevence?“

Následně byly stanoveny 4 dílčí cíle, kterými se bakalářská práce zabývá.

Prvním cílem bylo sumarizovat dohledané poznatky týkající se HPV a jejich vlivu na vznik karcinomu děložního čípku. Rakovina děložního hrdla, jež je způsobena HPV, patří ke globálním problémům vzhledem ke své incidenci i mortalitě. HPV lze z hlediska rizika, které vyvolávají, rozdělit na dvě skupiny. K typům HPV s vysokým rizikem pro vznik rakoviny patří především HPV 16 a HPV 18. K typům HPV s nízkým rizikem, které způsobují výskyt genitálních bradavic, se řadí především HPV 6 a HPV 11. Pro přenos HPV infekce je potřebný přímý kontakt s infikovaným epitelem a přenáší se nejen pohlavním stykem, ale také orogenitálně a genitoanálně. Nejčastějším typem karcinomu děložního hrdla je spinocelulární karcinom. Dle WHO zemřelo v roce 2012 na rakovinu děložního hrdla 270 000 žen. V tomto období bylo v ČR hlášeno 1 016 nových případů a 315 úmrtí. V incidenci zhoubných nádorů děložního čípku obsazuje ČR 107. místo ve světě a 13. místo v Evropě. Mezi nejrizikovější faktory, které se podílí na vzniku rakoviny děložního hrdla, patří brzké zahájení sexuálního života a rizikové sexuální chování. **Cíl 1 byl splněn.**

Druhým cílem bylo předložit dohledané poznatky týkající se vlivu HPV na vznik rakoviny v oblasti vulvy, pochvy a anální krajiny. HPV se podílí na vzniku karcinomu vulvy z 60 %, karcinomu pochvy ze 70 % a karcinomu anální oblasti až z 93 %. Nejčastějším typem karcinomu vulvy i pochvy je spinocelulární karcinom, který nejčastěji způsobují typy HPV 16, 18 a 33. Karcinom anu nepatří k častým onemocněním, ale rozvoj tohoto onemocnění není zanedbatelný. Většina případů onemocnění anální oblasti je způsobena HR HPV. V 96 % se na případech análního karcinu podílí především typ HPV 16 a HPV 18. Hlavními rizikovými faktory pro vznik karcinomu anu jsou: kouření, přítomnost různého stupně CIN a cervikálního karcinomu spojených s HPV, vysoký počet sexuálních partnerů a anální sexuální koitus, který je primární cestou vzniku anální infekce. **Cíl 2 byl splněn.**

Třetím cílem bylo předložit dohledané poznatky týkající se vlivu HPV na vznik genitálních bradavic. Genitální bradavice jsou způsobené LR HPV nejčastěji typu HPV 6 a HPV 11. Nejčastěji se kondylomata vyskytují v oblasti zadní komisury malých lábií, dále na

neochlupené kůži zevního genitálu, hráze, perianálně a na vaginální či cervikální sliznici. Tyto benigní léze nejsou pouhým kosmetickým problémem, mohou také působit dyskomfort spojený s pruritem, krvácením a vznikem sekundární infekce po poškrábání. Podle mezinárodního průzkumu má 95 % žen výskyt kondylomat spojený s vyšším rizikem cervikálního nebo jiného karcinomu. Až 40 % žen, jež se s kondylomaty setkalo, uvádí, že po výsevu kondylomat způsobených HPV infekcí změnily svůj sexuální život nebo nemají pohlavní styk vůbec. **Cíl 3 byl splněn.**

Čtvrtým cílem bylo sumarizovat dohledané poznatky o možnostech prevence proti HPV infekci. Mezi protektivní faktory vzniku a šíření HPV infekce patří: pozdější zahájení pohlavního života, zdrženlivé sexuální chování, užívání bariérových ochranných metod a využití profylaktických vakcín. V dnešní době jsou na trhu dostupné 3 vakcíny proti HPV (bivalentní vakcína Cervarix, kvadrivalentní vakcína Silgard a nonavaletní vakcína Gardasil9). Očkování představuje velmi účinný nástroj v prevenci HPV infekce, jejímž cílem je předejít vzniku onemocnění. Dle WHO zavedlo celosvětově 71 (37 %) zemí vakcínu proti HPV do svých národních imunizačních programů pro dívky a 11 zemí (6 %) i pro chlapce. V sekundární prevenci se uplatňuje vyhledávání prekanceróz pomocí screeningu s využitím onkologické cytologie a kolposkopie. V ČR absolvuje preventivní gynekologické prohlídky pouze polovina žen. Ze studie Goka a kolektivu vyplynulo, že by možným řešením mohlo být rozeslání samoodběrových sad ženám, které se nechtějí účastnit gynekologických vyšetření. Hlavním cílem prevence proti HPV je zapojení co největšího počtu žen do screeningových programů a vakcinace proti HPV. **Cíl 4 byl splněn.**

Referenční seznam

- AKSAMÍTOVÁ, H. 2014. Virové bradavice a jejich terapie. *Praktické lékařství*. Roč. 10, č. 6, s. 210–212. ISSN 1801-2434
- ALEMANY, L. et al. 2015. HPV DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *International journal of cancer* [online]. Roč. 136, č. 1, s. 98–107 [cit. 2017-10-17]. DOI: 10.1002/ijc.28963
- BANSAL, A. et al. 2016. Human papillomavirus-associated cancers: A growing global problem. *International Journal of Applied* [online]. Roč. 6, č. 2, s. 84–89 [cit. 2017-10-17]. DOI: 10.4103/2229-516X.179027
- BENDOVIÁ, M. 2012. Prevence cervikálního karcinomu v ambulanci praktického lékaře. *Očkování a cestovní medicína*. Roč. 3, č. 1, s. 7-10. ISSN 1804-493x.
- Bosch, FX et al. 2002. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology* [online]. Roč. 55, č. 4, s. 244–265 [cit. 2017-10-17]. Dostupné z: <http://jcp.bmj.com/content/55/4/244.long>
- CIBULA, D. a L. PETRUŽELKA. 2009. *Onkogynekologie*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-2665-6.
- ČADÍLEK, H. 2012. Karcinom děložního čípku a HPV vakcinace: odpovědi na nejčastější otázky v ordinaci praktického dětského lékaře. *Pediatric pro praxi (Print)*. Roč. 13, č. 3, s. 206–207. ISSN 1213-0494.
- DRAŽAN, D. a K. HAVLÍKOVÁ. 2016. Co nového nám přináší 9valentní HPV vakcína. *Vakcinologie (Praha)*. Roč. 10, č. 3, s. 120–122. ISSN 1802-3150.
- DRIÁK, D. 2013. Lidské papilomaviry a možnosti prevence. *Acta medicae*. Roč. 2, č. 4, s. 14–25. ISSN 1805-398X.
- EŠTOKOVÁ, M. a J. JAKUBEKOVÁ. 2012. Prevencia karcinómu krčka maternice. *Diagnóza v ošetrovatelství: Supplementum*. Roč. 8, č. 2, s. 3–5. ISSN 1801-1349.
- FAIT, T. 2012. Úloha pediatra v prevenci karcinomu děložního čípku. *Pediatric pro praxi (Print)*. Roč. 13, č. 4, s. 239–242. ISSN 1213-0494.
- FAIT, T. et al. 2012. Epidemiologie genitálních bradavic mezi ženami v České republice. *Česká gynekologie*. Roč. 77, č. 4, s. 360–363. ISSN 1210-7832.

- FAIT, T. et al. 2015. Nonavalentní HPV vakcína – nová generace očkování proti HPV. *Česká gynekologie*. Roč. 80, č. 6, s. 397–400. ISSN 1210-7832.
- FAIT, T. 2016. Nonavalentní vakcína proti HPV - konec diskuse o účinnosti. *Postgraduální medicína*. Roč. 18, č. 4, s. 401–404. ISSN 1212-4184.
- GÖK, M. et al. 2012. Experience with high-risk human papillomavirus testing on vaginal brush-based self-samples of non-attendees of the cervical screening program. *International Journal of Cancer* [online]. Roč. 130, č. 5, s. 1128–1135 [cit. 2017-10-17]. DOI: 10.1002/ijc.26128
- HAMŠÍKOVÁ, E et al. 2014. Očkování žen proti lidským papilomavirům: výsledky studie v České republice (vstupní data). *Praktická gynekologie*. Roč. 18, č. 4, s. 230–235. ISSN 1211-6645. Číslo grantové zprávy NT12372.
- HANG, D. et al. 2017. Independent prognostic role of human papillomavirus genotype in cervical cancer. *BMC Infectious Diseases* [online]. Roč. 17, č. 1, s. 391 [cit. 2017-10-17]. DOI: 10.1186/s12879-017-2465-y
- CHLÍBEK, R. et al. 2016. Novinky v očkovacím kalendáři. *Remedia (Praha)*. Roč. 26, č. 3, s. 278–281. ISSN 0862-8947.
- KINKOROVÁ LUŇÁČKOVÁ, I. 2013. Nové možnosti ve screeningu karcinomu děložního hrdla (ThinPrep Pap test). *Praktická gynekologie*. Roč. 17, č. 2, s. 157–160. ISSN 1211-6645.
- KUBEČKOVÁ, A. et al. 2013. Papilomavirové infekce v gynekologii. *Aktuální gynekologie a porodnictví*. Roč. 2013, č. 5, s. 58–64. ISSN 1803-9588.
- KUGLÍK, P. et al. 2013. Molekulární cytogenetika v diagnostice genetických abnormalit u karcinomu děložního hrdla. *Praktická gynekologie (Print)*. Roč. 17, č. 1, s. 53–57. ISSN 1211-6645. Číslo grantové zprávy: NT11089.
- Labor Aktuell. 2013. cecobas® 4800 HPV Test získal Galénovu cenu (Prix Galien) Řecka 2013 jakožto nejlepší diagnostický nástroj. *Labor Aktuell*. Č. 1, s. 18. ISSN 1214-7672.
- MÁJEK, O. et al. 2015. Metodika a první výsledky adresného zvaní českých občanů do programů screeningu zhoubných nádorů. *Postgraduální medicína*. Roč. 17, č. 2, s. 189–195. ISSN 1212-4184.
- MCCORMACK, P. 2014. Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (Gardasil): A Review of Its Use in the Prevention of Premalignant

- Anogenital Lesions, Cervical and Anal Cancers, and Genital Warts. *Drugs* [online]. Roč. 74, č. 11, s. 1253–1283 [cit. 2017-10-17]. ISSN 00126667. DOI: 10.1007/s40265-014-0255-z
- MLADĚNKA, A. et al. 2016. Aktuální poznatky o HPV infekci. *Česká gynekologie*. Roč. 81, č. 5, s. 369–375. ISSN 1210-7832.
- ONDRYÁŠOVÁ, H. et al. 2013. Karcinom cervixu – možnosti detekce lidského papilomaviru. *Česká gynekologie*. Roč. 78, č. 3, s. 289–294. ISSN 1210-7832.
- ONDRYÁŠOVÁ, H. et al. 2015. Pilotní studie pro využití samoodběrové soupravy a molekulární diagnostiky HPV infekce pro skrínink karcinomu děložního čípku. *Česká gynekologie*. Roč. 80, č. 6, s. 436–443. ISSN 1210-7832.
- PETRÁŠ, M. a V. ADÁMKOVÁ. 2015. Rates and predictors of genital warts burden in the Czech population. *International journal of infectious diseases*. Roč. 35, s. 29–33. ISSN 1201-9712.
- PILKA, R. a M. PROCHÁZKA. 2017. *Gynekologie*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. ISBN 978-80-244-3019-5.
- PORŠOVÁ, M. et al. 2015. Lidský papillomavirus. *Urologie pro praxi (Print)*. Roč. 16, č. 3, s. 116–120. ISSN 1213-1768.
- PRÁZNOVEC, I. et al. 2017. Role lidských papilomavirů v etiopatogenezi nádorů anogenitální oblasti. *Onkologická revue*. Roč. 2017, č. 1, s. 18–20. ISSN 978-80-260-5860-1.
- ROB, F. et al. 2012. Condylomata acuminata. *Česká dermatovenerologie*. Roč. 2, č. 4, s. 212–219. ISSN 1805-0611.
- ROB, L. et al. 2012. Gynekologické prekancerózy z pohledu klinika dnes a zítra. *Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství*. Roč. 48-57, č. 1, s. 9–14. ISSN 1210-7875.
- ROZTOČIL, A. a P. BARTOŠ. 2011. *Moderní gynekologie*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-2832-2.
- SEHNAL, B. et al. 2012. Prevalence anální HPV infekce u žen a její vztah k cervikální HPV infekci. *Česká gynekologie*. Roč. 77, č. 3, s. 210–214. ISSN 1210-7832.
- SEHNAL, B. 2013. Nové poznatky o účinnosti HPV vakcinace. *Acta medicae*. Roč. 2, č. 6, s. 24–26. ISSN 1805-398X.
- SEHNAL, B. et al. 2014. Spojitost anální a cervikální HPV-infekce u rizikových žen. *Praktická gynekologie (Print)*. Roč. 18, č. 1, s. 60–63. ISSN 1211-6645.

- SEHNAL, B. 2014. The relationship between the cervical and anal HPV infection in women with cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of clinical virology* [online]. Roč. 59, č. 1, s. 18–23 [cit. 2017-10-17]. ISSN 1386-6532. DOI: 10.1016/j.jcv.2013.11.004
- SHANMUGASUNDARAM, S. a J. YOU. 2017. Targeting Persistent Human Papillomavirus Infection. *Viruses (1999-4915)* [online]. Roč. 9, č. 8, s. 1–14 [cit. 2017-10-17]. ISSN 19994915. DOI: 10.3390/v9080229.
- ŠEBKOVÁ, A. 2017. Očkování proti lidskému papilomaviru v ordinaci praktického lékaře pro děti a dorost. *Onkologická revue*. Roč. 2017, č. 1, s. 34–37. ISSN 978-80-260-5860-1.
- ŠVIHROVÁ, V. et al. 2015. Vedomosti respondentov na Slovensku a v Čechách o karcinóme cervixu – projekt Aurora. *Česká gynekologie*. Roč. 80, č. 3, s. 181–188. ISSN 1210-7832.
- VOIDĂZAN, S. et al. 2016. Human Papillomavirusvaccine - knowledge and attitudes among parents of children aged 10-14 years: a cross-sectional study, Tîrgu Mureş, Romania. *Central European journal of public health* [online]. Roč. 24, č. 1, s. 29–38 [cit. 2017-10-17]. ISSN 1210-7778. DOI: 10.21101/cejph.a4287.
- VRÁŽELOVÁ, K. 2012 Nedostatečné znalosti mladých dívek o HPV infekci. *Diagnóza v ošetrovatelství*. Roč. 8, č. 4, s. 26. ISSN 1801-1349.
- WHO, 2010. Human papillomavirus (HPV). *Who.int* [online]. 2010 [cit. 2018-02-08]. Dostupné z: <http://www.who.int/immunization/topics/hpv/en/>
- WHO, 2016. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. *Who.int* [online]. 2016 [cit. 2018-02-08]. Dostupné z: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>
- WHO, 2017. Summary of the WHO Position Paper on Vaccines against Human Papillomavirus (HPV), May 2017. *Who.int* [online]. 2017 [cit. 2018-02-08]. Dostupné z: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/pp_hpv_may2017_summary.pdf?ua=1

Seznam zkratek

AIN	Anální intraepiteliální neoplazie
CIN	Cervikální intraepiteliální neoplazie
ČR	Česká republika
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
EU	Evropská unie
HIV	Virus lidské imunitní nedostatečnosti
HPV	Lidský papilomavirus
HR HPV	HPV typy s vysokým rizikem
LBC	Liquid based cytologie
LF UPOL	Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
LR HPV	HPV typy s nízkým rizikem
Pap test	test dle Papanicolaoua
SC	Císařský řez
SR	Slovenská republika
USA	Spojené státy americké
VaIN	Vaginální intraepiteliální neoplazie
VIN	Vulvární intraepiteliální neoplazie
WHO	Světová zdravotnická organizace