

## Historie cytologie

Daniel Driák, Borek Sehnal

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a FN Na Bulovce, Praha 8

Korespondenční adresa: MUDr. Daniel Driák, Ph.D., Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK, FN Na Bulovce, Budínova 2, 180 81 Praha 8, tel.: +420 266 083 232, fax: +420 283 840 507, e-mail: driak@seznam.cz

Publikováno: 3. 5. 2011

Přijato: 10. 3. 2011

Akceptováno: 20. 4. 2011

Actual Gyn 2011, 3, 5-11

ISSN 1803-9588

© 2009, Aprofema s.r.o.

Článek lze stáhnout z [www.actualgyn.com](http://www.actualgyn.com)



Citujte tento článek jako: Driák D, Sehnal B. Historie cytologie. Actual Gyn. 2011;3:5-11

## HISTORY OF CYTOLOGY

### Review article

#### Abstract

Despite hesitating implementation of cytology into the routine diagnostic process in the 1940s-1960s, at present, cytology is a stable and important method in human medicine. In gynaecology, its greatest significance lies in early detection of cancerous changes in cervix.

**Key words:** history, cytology, cervical cancer

## Přehledový článek

#### Abstrakt

Přes váhavé zavádění do rutinních diagnostických postupů v 40.-60. letech 20. století je cytologie v současnosti stabilní a důležitou metodou humánní medicíny. Její největší význam v gynekologii spočívá v časně detekci nádorových změn děložního čípku

**Klíčová slova:** historie, cytologie, karcinom děložního čípku

## Úvod

Cytologie, věda zabývající se studiem buněk, zkoumá jejich tvary, složení, funkce a změny za fyziologických a patologických podmínek. Její vznik byl podmíněn vývojem mikroskopu a je úzce svázán s dalšími biologickými obory, jako je mikrobiologie, histologie, biochemie a molekulární biologie. Název pochází z řeckého *kytos* = buňka a latinského *logos* = věda. Začátky rutinního klinického využití cytologie na vědeckých podkladech nebyly jednoduché, avšak v současnosti má cytologie velký význam v mnoha oborech lékařství. Cytologicky lze vyšetřovat materiál tekutý (např. moč, likvor, výpotek, výplach, obsah cyst aj.), stěr ze slizničního povrchu nebo buňky aspirované tenkou jehlou (např. ze štítné žlázy, prsu, hmatného ložiska nebo pod kontrolou ultrazvuku, event. CT). Výhodami cytologie je, že získání vzorku je méně zatěžující pro pacientku než biopsie, zpracování vzorků je jednodušší a výsledky rychlejší. Nevýhodou však může být méně přesná diagnóza vzhledem ke ztrátě integrity tkáně a limitace u některých diagnóz. K upřesnění diagnózy lze zařadit další metody, např. imunocytochemie.

V gynekologii se jako prebiopická metoda uplatňuje především v časně detekci předrakovinných a rakovinných změn děložního hrdla. Cytologická diagnostika vyžaduje odběr buněk z ektocervixu a cervikálního kanálu (endocervixu). Provádí se dvěma instrumenty – vatovou štětičkou z ektocervixu a kartáčkem (broom, brush technique) z endocervixu nebo jedním speciálně upraveným instrumentem – cervical/endocervical sampler. Materiál se natírá na sklíčko, neprodleně fixuje a posléze barví a hodnotí pod světelným mikroskopem. Omezení konvenční cytologie představuje až 30% falešná pozitivita a 15–50% falešná negativita, kdy cytologické nálezy nekorespondují s histologickou verifikací. Možnosti zlepšení spočívají ve využití cytologie v tekutém médiu (liquid based cytology, LBC), v automatizaci zpracování a v kombinaci cytologie s HPV-testací. Při použití „liquid based“ cytologie se kartáček s odebraným stěrem vkládá do tekutého média a v něm se odesílá do laboratoře. V laboratoři je vzorek automaticky zpracován, buňky jsou odděleny centrifugací nebo sedimentací s užitím filtrů, očištěny od krve, hlenu a dalších příměsí a očištěné buňky přeneseny na sklíčko; poté pokračuje standardní postup fixace a barvení. Výsledkem je minimalizace buněčných ztrát (při konvenčním stěru je pouze část získaných buněk přenesena na sklíčko), stejnoměrná tenká vrstva buněk (tenkovrstevná cytologie) s lépe zachovanými morfologickými detaily. Snižuje se tak počet nevyhovujících preparátů. Ze stejného vzorku lze provést i HPV-testaci. Vyšší senzitivita LBC ve srovnání s konvenčními stěry však nebyla jednoznačně prokázána a pro většinu laboratoří je metoda cytologie v tekutém médiu pro rutinní použití finančně nedostupná (1).

Na světě je ročně diagnostikováno kolem 500 000 nových případů cervikálního karcinomu, umírá na něj 280 000 žen a v rozvojových zemích je zřejmě tento druh rakoviny u žen nejčastějším. Např. na východním pobřeží Afriky, západním pobřeží Jižní Ameriky a v Mexiku incidence dosahuje až 90/100 000 žen a rok (2, 3). V Mexiku na tuto diagnózu umírá průměrně jedna žena každé 2 hodiny (4). Incidence cervikálního karcinomu v ČR po desítky let stagnuje kolem 19–22/100 000 žen za rok,

ročně je zjištěno 1000–1200 nových případů a navzdory pokrokům v onkologické terapii umírá kolem 450 žen. Organizovaný screening byl u nás zahájen na začátku roku 2008. Naproti tomu průměrná incidence v zemích EU před přijetím nových členů činila kolem 9/100 000, nejnižší je v Lucembursku a Finsku 2–4/100 000, nejvyšší v Německu 14/100 000. V EU se po začlenění tzv. postkomunistických států incidence zvýšila na 13/100 000. Státy jako Polsko, Maďarsko, Slovensko a pobaltské republiky jsou na tom podobně jako ČR (5).

Systématickým cytologickým screeninem lze snížit úmrtnost na karcinom děložního hrdla až o 80 %. Návrhy k prodloužení screeningového intervalu na 3–5 (event. 10) let v západoevropských zemích se zdají být v případě ČR kontraproduktivní, avšak při vyrovnání kvality cytologických laboratoří a převážně dobré kolposkopické erudici českých gynekologů jsou přijatelné. Lze očekávat, že stejně jako v ostatních zemích se zavedeným organizovaným screeninem, se i v ČR během několika let incidence cervikálního karcinomu výrazně sníží. Vhodným propojením screeningu a plošné profylaktické vakcinace proti HPV by bylo možné během několika desítek let tuto, v zásadě sexuálním stykem přenosnou nemoc, eradikovat (6). O ekonomické efektivitě a indikacích k plošnému očkování proti HPV se ve světě stále diskutuje.

## Vynález mikroskopu

Dějiny cytologie se odvíjejí 350 let a jsou spjaty s objevením mikroskopu. V dílech římských filosofů Lucia Annaea Seneky (Seneca mladší, 4 př. n. l. – 65) a Plinia Staršího (Gaius Plinius Secundus, 23–79) z 1. století n. l. jsou zmínky o „zvětšovacíh a zápalných sklech“. Vynález brýlí („čoček“ podle tvaru luštěniny) se datuje na konec 13. století. V roce 1303 francouzský lékař Bernard z Gordonu popsal jejich použití k léčbě dalekozrakosti. Italští mniši ve 14. století zvládali techniku broušení čoček do brýlí. Následně optici objevili, že zařazením dvou čoček lze vidět věci zvětšeně. První mikroskop zřejmě sestrojil nizozemský brusič čoček a výrobce brýlí Zacharias Janssen (1580–1638) s pomocí svého otce Hanse Janssena v roce 1595. Italský astronom Galileo Galilei (1564–1642) kolem roku 1610 vylepšil Janssenův vynález a použil ho k pozorování mravenčího oka. Antony van Leeuwenhoek, jako učeň ve skladu s látkami, se setkal se zvětšovacími skly používanými k počítání nití v látce. Sám se naučil čočky brousit a leštit, posléze si sestrojil primitivní mikroskopy, které prokazatelně zvětšovaly až 270x, podle spekulací mohly zvětšovat i 500x. V roce 1665 si vyrobil složený mikroskop s více čočkami Robert Hooke.

K dramatickému rozvoji mikroskopu v 19. století přispěl Němec Carl Friedrich Zeiss (1816–1888) z Jeny, zakladatel firmy Carl Zeiss, Inc., která se stala jedním z vedoucích producentů optických přístrojů na světě. Zeiss začal jako první od roku 1847 vyrábět zpočátku jednoduché mikroskopy. Během let 1847–1857 intenzivní práce dospěl k sestrojení prvního složitějšího přístroje nazvaného Stand I, který byl v prodeji od roku 1857. Zeiss postrádal teoretické vzdělání v optice a v roce 1866 zaměstnal jako výzkumníka jenského matematika dr. Ernsta Abbe (1840–1905), který v roce 1872 odvodil vlnovou teorii mikroskopického zobrazování. V roce

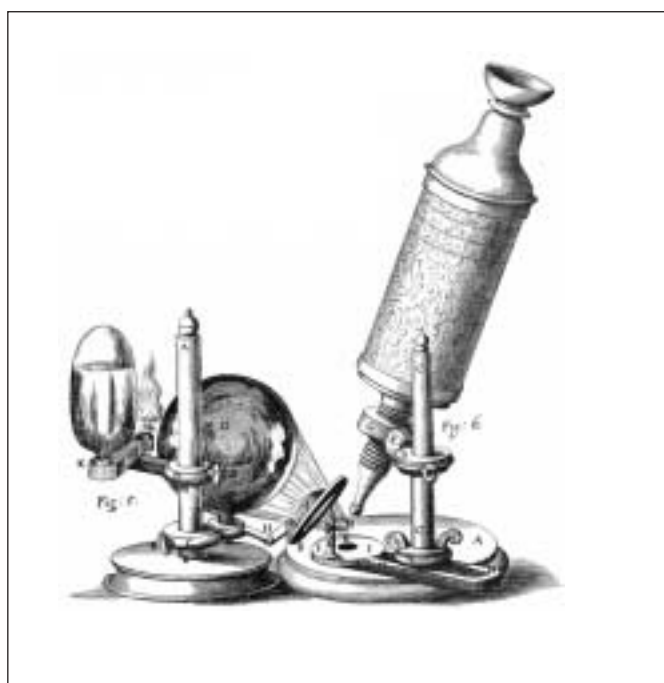
1881 se s nimi ještě spojil sklářský chemik dr. Otto Schott (1851–1935), pro něhož Zeiss postavil novou laboratoř určenou pro výzkum optického skla.

### Počátky cytologie

Základy cytologie spadají do 17. století. V roce 1665 britský fyzik a všestranný vědec **Robert Hooke** (1635–1703) (**obr. 1**) publikoval knihu *Micrographia* obsahující popis konstrukce mikroskopu, jakož i četné makro- a mikroskopické popisky. Pod primitivním mikroskopem vlastní výroby (**obr. 2**) Hooke jako první pozoroval strukturu korku a prázdné dutinky připomínající buňky včelích plástů nazval „*cellulae*“ (latinsky buňky, komůrky).



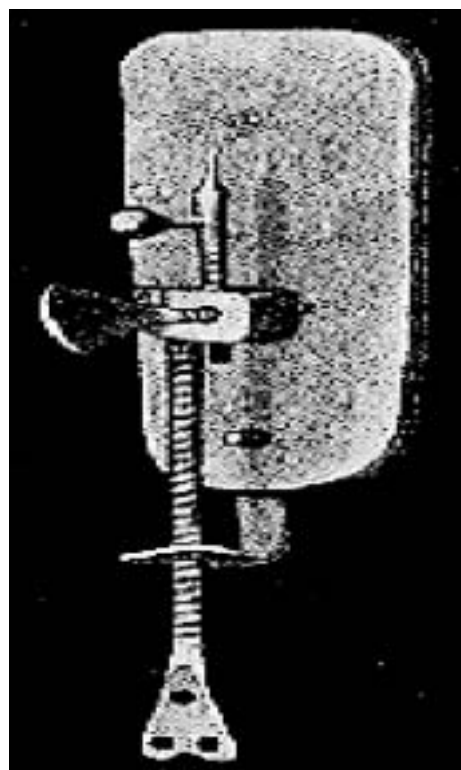
**Obr. 1** Robert Hooke (1635–1703)



**Obr. 2** Hookeův mikroskop



**Obr. 3** Antony van Leeuwenhoek (1632–1723)



**Obr. 4** Leeuwenhoekův mikroskop

Počátky cytologie jsou nerozlučně spjaty se jménem nizozemského obchodníka s textilem z Delftu. **Antony van Leeuwenhoek** (1632–1723) (**obr. 3**), vědecky nevzdělaný soukeník jako nadšený samouk, si sám brousil čočky a metodou pokus-omyl vyráběl mikroskopy převyšující všechny soudobé přístroje (**obr. 4**). Mikroskopoval takřka vše, co mu přišlo pod ruku: textilní vlák-



**Obr. 5** Felice Fontana (1730–1805)

na, krev, sliny, ejakuláty, kůži, vlasy, pepřový nálev, hnijící dešťovou vodu, hmyz, listy. Jako první člověk na světě spatřil v roce 1661 červené krvinky, v roce 1675 nálevníky, v roce 1676 bakterie. V roce 1677 spolu s medikem Johanem Hamem z Arnheimu pozoroval spermie ve zvířecím a lidském ejakulátu, které považovali za produkty



**Obr. 6**  
Jan Evangelista  
Purkyně  
(1787–1869)

**Obr. 7** Alfred François  
Donné (1801–1878)



hnutí. V roce 1681 pozorováním vzorku vlastní stolice, když onemocněl průjmem, Leeuwenhoek poprvé uviděl prvoka *Giardia lamblia*.

K prvopočátkům cytologie přispěl italský opat a přírodovědec **Felice Fontana** (1730–1805) (**obr. 5**), který v roce 1767 vydal práci *Ricerche fisiche sopra il veleno della vispera*, kde popsal a nakreslil izolované buňky v krvi zmije (7). Francouzský překlad *Traité sur le vénin de la vipere*;... vyšel v roce 1781 a anglický *Treatise on the venom of the viper*;... v roce 1795.

### Cytologie 19. století

Český fyziolog **Jan Evangelista Purkyně** (1787–1869) (**obr. 6**) v roce 1825 zveřejnil první popis jádra živočišné buňky, svůj nejvýznamnější objev prezentoval v roce 1837 na sjezdu německých přírodovědců a lékařů v pražském Karolinu. Francouzský bakteriolog, přednosta pařížské kliniky **Alfred François Donné** (1801–1878) (**obr. 7**) v roce 1831 objevil v purulentním poševním sekretu bičíkovce *Trichomonas vaginalis*. Donné byl původním povoláním právník, avšak nadšení pro mikroskop jej přivedlo k medicíně; kromě trichomonády přispěl popisem leukémie a společně se svým asistentem fyzikem Jeanem Bernardem Léonem Foucaultem (1819–1868) objevil fotoelektrický mikroskop.

Francouzský biolog **Félix-Archimède Pouchet** (1800–1872) (**obr. 8**) v roce 1847 v Paříži jako první popsal buňky v poševním sekretu při menstruačním cyklu a uvedl jejich rytmické změny (*Théorie positive de l'ovulation spontanée et de la fécondation des mammifères et de l'espèce humaine, basée sur l'observation de toute la série animale*). Jeho pozorování se shledala s porozuměním až o 70 let později.

Německý lékař **Gottlieb Théophile Gluge** (1812–1898) byl první lékař, který mikroskopicky vyšetřoval nemocné tkáně a hledal tak prvotní příčinu nemocí. Ve své dvoudílné monografii *Atlas der Pathologischen Anatomie* z let 1843–1850 popsal nádorové buňky. Gluge objevil v rybě zvané koljuška obecná (*Gasterosteus aculeatus*) podivného parazita, kterého pojmenoval *Glugea microspora*. Dalším českým lékařem, který přispěl k rozvoji cytologie byl **Vilém Dušan Lambl** (1824–1895) (**obr. 9**). Všestranně aktivní Lambl od studentských let publikoval vědecké i národopisné články v různých časopisech, překládal z jihoslovanských jazyků, studoval přírodovědu a medicínu. V roce 1856 diagnostikoval z moči papilom a karcinom močového měchýře, upozornil na obtíže způsobené artefakty v přítomnosti zánětu a autolýzy. Jako první publikoval 5 případů rakovinných buněk děložního nádoru prorůstajícího do močového měchýře. Své cytologické nálezy porovnával s histologickými a dokumentoval je velmi zdařilými ilustracemi, které předčily i pozdější publikace (8). V roce 1859 objevil a popsal ve stolici dětí postižených dysentérií bičíkovce *Cercominas intestinalis*. Prvoka na počest Lambla v roce 1888 francouzský parazitolog Raphael Anatole Émile Blanchard (1857–1919) označil názvem *Lamblia intestinalis* a v roce 1915 americký lékař Charles Wardell Stiles (1867–1941) názvem *Giardia lamblia*. K Lamblovým dalším objevům patří výrůstky na srdečních chlopních a kosterní abnormality pánve. Lambl byl docentem patologické anatomie a histologie na Karlově univerzitě v Praze a stal se profesorem v Charkově a Varšavě. Kromě významného půso-



**Obr. 8**  
Félix-Archimède  
Pouchet  
(1800–1872)

bení lékaře a vědce byl velmi činorodý i ve společenském a osobním životě.

### Gynekologická cytologie 20. století

Na začátku 20. století se význam cytologie začal uplatňovat v gynekologii, konkrétně v diagnostice karcinomu děložního hrdla. Od roku 1917 C. R. Stockard a G. N. Papanicolaou ke studiu cyklických změn vaginální sliznice prováděli stěry buněk z pochvy u morčat, od roku 1920 u žen. V roce 1923 Papanicolaou řekl nevěřícímu lékařskému publiku o neinvazivní metodě získávání buněčných zbytků z poševního epitelu a nátěru na podložní sklíčko k mikroskopickému vyšetření jako způsobu detekce cervikální rakoviny. V roce 1925 vyšlo Papanicolaouovo první předběžné sdělení o cyklických změnách vaginálních stěrů. Jeho nálezy v témže roce potvrdil Allen a srovnal je s nálezy u nižších savců. V roce 1926 Murphey, Frey a Metzger popsali cyklické změny vaginálních stěrů u krav. V roce 1928 E. Ramirez popsal systematicky, ale nepřesně, pět druhů vaginálních buněk v závislosti na menstruačním cyklu a těhotenství (9).

**George Nicholas Papanicolaou** (1883–1962) (**obr. 10**), nejprve zoolog a posléze gynekolog řeckého původu, zjistil rakovinné buňky v poševních stěrech u žen s karcinomem čípku a zavedl k časně diagnostice metodu

vaginálního stěru k cytologickému rozboru. Papanicolaou vystudoval medicínu v Athénách a v roce 1913 emigroval do USA, kde začal pracovat na oddělení patologie v Cornell University Medical School v New Yorku. V roce 1928 Papanicolaou prezentoval své výsledky na 3. konferenci Race Betterment v Battle Creeku v Michiganu. Zaměření konference však tématicky neodpovídalo jeho přednášce *New cancer diagnosis*, abstrakt přednášky byl zatížen řadou tiskových chyb a u lékařské veřejnosti se neseťkal s pochopením (10). Nezávisle na Papanicolaouovi v roce 1926 vyvinuli metodu stěru buněk z děložního čípku platinovou kličkou a cytologickou diagnostiku rakoviny děložního hrdla rumunští autoři, patolog **Aurel A. Babeş** (1886–1961) a gynekolog **Constantin Daniel** (1876–1973). Stejně jako práce Papanicolaoua, jejich přednášky pro Bucharest Gynaecology Society v roce 1927 (11, 12), ani článek *Diagnostic du cancer du col utérin par les frottis* ve francouzském časopise *Presse Médicale* v roce 1928 nevzbudily žádnou pozornost gynekologů (13). Babešův článek z roku 1928 a jeho další článek *Sur le cancer superficiel du col utérin* z roku 1931 (14) jsou první cytologické práce ve francouzské literatuře, které byly věnovány pozorování buněčných změn cervixu při zhoubném bujení (8). Ostatní kolegové preferovali metody kolposkopie a přímé biopsie, které v roce 1924 vynalezl a v roce 1925 zavedl hamburský gynekolog Hans Hinselmann (1884–1959). Teprve v roce 1941 Papanicolaou zveřejnil společně s americkým patologem Herbertem Frederickem Trautem v *American Journal of Obstetrics and Gynecology* článek o významu vaginálního stěru (*The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus*) (15), což znamenalo vědecký převrat v diagnostice rakoviny děložního čípku. V roce 1943 vyšla Papanicolaouova stěžejní práce *Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear* (16) a v roce 1954 byl vydán *Atlas of Exfoliative Cytology*.

V roce 1945 byl screening Papanicolaouovou metodou (PAP testem) poprvé proveden v Massachusetts



**Obr. 9** Vilém Dušan Lambl (1824–1895)



**Obr. 10** George Nicholas Papanicolaou (1883–1962)

a v roce 1948 American Cancer Society uspořádala konferenci o výsledcích screeningu v Bostonu, kde se význam PAP stěrů v prevenci karcinomu cervixu potvrdil. V Papanicolaouově laboratoři v New Yorku bylo zřízeno mezinárodní výukové centrum pro cytodiagnostiku a díky školícím kursům se metoda začala rozšiřovat po celém světě. Především evropští patologové však k metodě neměli důvěru a pochybovali o možnosti stanovit diagnózu z jednotlivých buněk. Berlínský profesor gynekologie a porodnictví W. Stoeckel v roce 1947 gynekologickou cytologii odmítal s tím, že vyšetření nekrotických a deskvamovaných buněk nemůže diagnostikovat patologie cervixu (7). V roce 1951 přednosta gynekologické kliniky v Kolíně nad Rýnem H. K. Zinser vydal monografii *Zytodiagnostik in der Gynäkologie* a cytodiagnostiku propagoval rovněž profesor gynekologie a porodnictví a patologie Georg L. Wied, který v Berlíně vybudoval středisko pro detekci zhoubného bujení. Wied se stal nejbližším spolupracovníkem Papanicolaoua a v roce 1953 odešel do Chicaga, kde vytvořil mezinárodní výukové cytologické centrum (8). V roce 1955 **Hinselmann** uznal cytologii jako doplňkovou metodu a doporučil používat obě prebioptické metody při gynekologickém vyšetření (17). V roce 1961 Papanicolaou přesídlil na Floridu do Miami, aby zde rozvinul Papanicolaou Cancer Research Institute, avšak v roce 1962 zemřel ještě před jeho otevřením.

Práce Papanicolaoua znamenaly obrovský průnik cytodiagnostiky nejen do oboru ženského lékařství, ale i do ostatních oborů klinické medicíny, jako např. gastroenterologie, urologie, pneumologie a senologie (8). PAP-stěr, jako populační screeningový test k detekci cervikálního karcinomu, patří k nejefektivnějším příspěvkům veřejného zdraví, které kdy byly do humánní medicíny zavedeny (18).

Se získáváním poznatků o interpretaci cytologických nálezů a jejich korelaci s histologickými výsledky se postupně měnila i nomenklatura. Papanicolaouova cytologická klasifikace ze 40. let byla nahrazena Mnichovskými nomenklaturami (19). Ve Velké Británii je běžné hodnocení dyskaryóza - lehká, střední a těžká. Nový klasifikační systém pro popis cytologických stěrů z oblasti ženského genitálu byl přijat v roce 1988 v National Cancer Institute v Bethesda v Marylandu (The Bethesda System, TBS, Bethesda I). V roce 2001 proběhla v Bethesda další diskuse, z níž vyplynuly změny zakotvené v poslední přijaté terminologii označované jako Bethesda II (20).

### Vývoj československé cytologie

První výzkumnické počiny jsou spojeny se jménem doc. Lamba, který v roce 1856 diagnostikoval rakovinu močového měchýře z exfoliovaných epitelů, aniž by tušil, že sleduje rakovinu dělohy prorůstající do močového měchýře (21). V roce 1936 profesor gynekologie a porodnictví Jiří Trapl popsal hormonální změny v poševním epitelu. Do klinické praxe byla cytodiagnostika u nás zavedena v letech 1947–1950. V roce 1947 doc. M. Vojta vyzdvihl význam cytologie. V roce 1951 vydal první cytologickou práci založenou na vlastní praxi prof. Vendelín Čunderlík (cytologii k diagnostice zhoubného bujení zavedl v roce 1947) v Bratislavských listech. Nadšení propagátoři klinické cytologie František Luksch

(1915–1966) a doc. Jan Herold (1915–1975) vedli první střediska a laboratoře vznikající od roku 1947 na I. a II. gynekologicko-porodnické klinice v Praze (22). Luksch vydal první cytologickou monografii *Úvod do poševní cytologie* v roce 1953 (9), publikaci vybavil vlastnoručními barevnými nákresey buněk. Herold a Luksch společně vydali monografii *Cytodiagnostika rakoviny rodidel* v roce 1954 (23). Přibližně ve stejné době na ženské klinice v Hradci Králové propagoval cytologii prof. Otakar Nyklíček, jehož první práce o funkční hormonální cytodiagnostice vyšly v roce 1950 v Praktickém lékaři a Časopise lékařů českých. V roce 1960 prof. Nyklíček vydal monografii *Poševní cytologie těhotenství, porodu a šestinedělí* (21). Prof. Nyklíček byl organizátorem schůzky v roce 1959 v Praze, kde byla ustanovena cytologická komise v rámci Gynekologické a porodnické společnosti. Komise se v roce 1962 stala řádným členem Mezinárodní cytologické akademie. Oficiálním časopisem společnosti jsou Acta Cytologica. V roce 1966 byly zahájeny depistážní akce, jejichž základem byla cytodiagnostika a kolposkopie. V roce 1970 v Praze byla založena Federace evropských cytologických společností (J. Židovský, A. Magát, J. Kobilková, A. Králová, J. Siracký). V roce 1984 byla vybudována centra onkologické gynekologické prevence (Ministerstvo zdravotnictví, prof. Alfred Kotásek, prof. Jiří Kaňka aj.), v nichž byla vytvořena cytologická centra (22). Československo bylo pověřeno organizací kongresu evropských cytologických společností v roce 1981, kde byl prezidentem zvolen prof. J. Židovský a generálním sekretářem prof. Jitka Kobilková. V roce 1984 autoři J. Kobilková a J. Siracký vydali publikaci *Cytodiagnostika v gynekologii*, v roce 1990 vyšlo druhé, přepracované vydání (21). Zatím poslední monografií na dané téma je *Gynekologická cytodiagnostika* z roku 2006, autoři J. Kobilková, Z. Lojda, J. Ondruš, A. Beková (24).

### Závěr

Od prvních stěrů Papanicolaoua po systém Bethesda II uplynulo 80 let, během nichž si cytologie vydobyla pevné místo mezi prebioptickými metodami. Cytologické vyšetření ke zjištění premaligních a maligních změn na čípku je základem screeningových programů v mnoha zemích světa.

### Seznam vyobrazení

Obr. 1 Robert Hooke

[http://en.wikipedia.org/wiki/File:13\\_Portrait\\_of\\_Robert\\_Hooke.JPG](http://en.wikipedia.org/wiki/File:13_Portrait_of_Robert_Hooke.JPG)

Obr. 2 Hookeův mikroskop

<http://en.wikipedia.org/wiki/File:Hooke-microscope.png>

Obr. 3 Antony van Leeuwenhoek

[http://cs.wikipedia.org/wiki/Soubor:Antoni\\_van\\_Leeuwenhoek.png](http://cs.wikipedia.org/wiki/Soubor:Antoni_van_Leeuwenhoek.png)

Obr. 4 Leeuwenhoekův mikroskop

<http://www.ucmp.berkeley.edu/history/leeuwen/leeuw-micro.gif>

Obr. 5 Felice Fontana

<http://www.liveinternet.ru/users/kakula/post161554588/>

Obr. 6 Jan Evangelista Purkyně  
[http://cs.wikipedia.org/wiki/Soubor:Jan\\_Vil%C3%ADmek\\_-\\_Jan\\_Evangelista\\_Purkyn%C4%9B.jpg](http://cs.wikipedia.org/wiki/Soubor:Jan_Vil%C3%ADmek_-_Jan_Evangelista_Purkyn%C4%9B.jpg)

Obr. 7 Alfred François Donn e  
<http://sti.bmj.com/content/50/5/377.full.pdf+html>

Obr. 8 Félix-Archim ede Pouchet  
<http://www.svt.ac-aix-marseille.fr/outils/experimentation/p2.htm>

Obr. 9 Vilém Duřan Lambl  
[http://cs.wikisource.org/wiki/Soubor:Vilem\\_Dusan\\_Lambl\\_1895.png](http://cs.wikisource.org/wiki/Soubor:Vilem_Dusan_Lambl_1895.png)

Obr. 10 George Nicholas Papanicolaou  
[http://en.wikipedia.org/wiki/File:Papanikolaou\\_Georgios.JPG](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Papanikolaou_Georgios.JPG)

## Literatura

- Fait T, Dvoř ak V, Skřiv anek A, et al. Almanach ambulantn  gynekologie. Praha: Maxdorf; 2009
- Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncol.* 2007;107:S2-S5
- Tatti S. HPV vaccines – a new challenge. 7th Congress of the ICGI & Ambulatory Gynaecology, Praha, 2006, present.
- Corona Gutierrez CM, Tinoco A, Navarro T, et al. Therapeutic vaccination with MVA E2 can eliminate precancerous lesions (CIN I, CIN 2, and CIN 3) associated with infection by oncogenic human papillomavirus. *Hum Gene Ther.* 2004;15:421-431
- Rob L. Zhoubn e n dory d lořn ho hrdla ( ipku). *Farmakoter rev.* 2007;7-11
- Dri ak D, Dyrhonov  M, Tachezy R. Vakcinace proti lidsk m papilomavir m a jej  kontroverze. - III.  ast. *Gynekolog.* 2009;18:214-220
- Kobilková J. Cytologie v gynekologii. *Mod Gynek Prood.* 2005;14:492-501
- Kobilková J, Nykl  ek O. Historie klinické cytodiagnostiky I. * asopis l kař   esk ch.* 1995;134:88-89
- Luksch F.  vod do pořevn  cytologie. Praha: St tn  zdravotnick  nakladatelstv ; 1953
- Papanicolaou GN. New cancer diagnosis. Proc. of 3rd Race Betterment Conference, Battle Creek, Michigan, 1928;528-534
- Daniel C, Babeř A. Diagnosticul cancerului colului uterin prin frotiu. Proc. of Bucharest Gynecology Society. 1927;23
- Daniel C, Babeř A. Posibilitatea diagnosticului cancerului cu ajutorul frotiului. Proc. of Bucharest Gynecology Society. 1927;55
- Babeř A. Diagnostic du cancer du col utérin par les frottis. *Presse M d.* 1928;36:451-545
- Babeř A. Sur le cancer superficiel du col uterin. *Gyn col obst t.* 1931;23:451-456
- Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1941;42:193-205
- Papanicolaou GN, Traut HF. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. New York: Commonwealth Fund; 1943
- Turyna R, Sl ma J. Kolposkopie d lořn ho hrdla. Praha: Galán; 2010
- Wied GL. Clinical cytology: Past, present and Future. *Beitr Onkol.* 1990;38:1-58
- M nchner nomenklatur II für die gyn kologische Zytodiagnostik. *Acta Cytol.* 1990;34:900-901
- Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda system. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002;287:2114-2119
- Kobilková J, Siracký J. Cytodiagnostika v gynekologii. Praha: Avicenum; 1990
- Kobilková J, Nyklíček O. Historie klinick  cytodiagnostiky II. * asopis lékařů  esk ch.* 1995;134:151-154
- Herold J, Luksch F. Cytodiagnostika rakoviny rodidel. Praha: Státní zdravotnick  nakladatelství; 1954
- Kobilková J, Lojda Z, Ondruř J, et al. Gynekologick  cytodiagnostika. Praha: Galén; 2006