

Dnešní situace v boji s HPV infekcí

doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Lidské papilomaviry (HPV) jsou nejvýznamnějším příčinným faktorem vzniku karcinomu hrdla děložního, ale i dalších maligních i benigních lézí ženského i mužského genitálu a částečně i dalších oblastí přechodu dlaždicového a cylindrického epitelu. Zabránění získání této infekce je ve svém důsledku primární prevencí všech těchto lézí. Primární prevence očkováním kvadrivalentní, bivalentní a nejnověji nonavalentní HPV vakcínou prokazuje vysokou účinnost proti obsaženým typům HPV a výbornou bezpečnost. Také populační data ukazují snížení HPV asociovaných lézí po zahájení očkování. Dvoudávková schémata, zavedení částečné úhrady nonavalentní vakcíny a genderové vyrovnání chlapců snad pomůže dosáhnout v České republice vyššího pokrytí cílové populace.

Klíčová slova: lidské papilomaviry, HPV asociované nádory, HPV vakcína, očkování chlapců.

Current situation in fighting HPV infection

Human papillomaviruses (HPVs) are the most significant causative factor in the development of cervical cancer as well as other malignant and benign lesions of the female and male genital organs and, in part, of other transition zones between squamous and columnar epithelia. Prevention of acquiring this infection ultimately results in primary prevention of all these lesions. Primary prevention by means of vaccination with quadrivalent, bivalent, and, most recently, nonavalent HPV vaccine exhibits high efficacy against the types of HPV included as well as excellent safety. Moreover, population-based data show a reduction in HPV-associated lesions after vaccination initiation. Two-dose schedules, provision of partial reimbursement for the nonavalent vaccine, and gender equalization of boys might help achieve a higher coverage of the target population in the Czech Republic.

Key words: human papillomaviruses, HPV-associated cancers, HPV vaccine, vaccination of boys.

Úvod

Zavedení vakcinace proti lidským papilomavirům (HPV) do praxe v roce 2006 přineslo obecné zvýšení zájmu o tuto pohlavně přenosnou infekci. Do povědomí laické i odborné veřejnosti se dostala informace, že HPV je pohlavně přenosná infekce s vysokou prevalencí, která při své perzistenci ohrožuje ženy, muže i děti. Po 10 letech od začátku očkování se do klinické praxe dostala nonavalentní vakcína.

Od 1. 9. 2017 je u nás schválena její částečná úhrada pro dívky ve věku 13 let a od 1. 1. 2018 i shodná úhrada HPV očkování pro chlapce ve stejné věkové kategorii.

To by mohlo posílit celkovou kolektivní imunitu a zvýšit proočkovanost kohorty sta-

novené v České republice od 13 do 14 let. S malým příplatkem mohou adolescenti získat nejmodernější nonavalentní vakcínu, která chrání před 90 % případů všech karcinomů i dalších změn (zejména genitálních bradavic) spojených s HPV infekcí. Přesto tuto možnost využívá jen zhruba 60 % dívek a 25 % chlapců. To nestačí, aby se na populační úrovni něco zásadně změnilo.

Ani nejvýraznější propagátoři očkování proti HPV nepopírají, že dosud má dominantní vliv na snížení incidence karcinomu hrdla děložního v České republice screening tohoto onemocnění. Ostatní HPV asociované nádory však svoji incidenci dokonce lehce zvyšují (graf 1, 2) a chybí pro ně screeningové programy (1).

Lidské papilomaviry (HPV)

Papilomaviry jsou tvořeny dvoušroubovicí DNA, která kóduje až 8 časných (E) a 2 pozdní (L) proteiny, které se skládají do virové kapsidy. Z pohledu lidského zdraví má význam 40 typů, které infikují epitel kůže a sliznic, zejména anogenitální oblasti. Dle onkogenního potenciálu se dělí na vysoce rizikové (HR) a nízké rizikové (LR) (tabulka 1).

Nejnovějším k infekci je oblast přechodu dlaždicového a cylindrického epitelu (hrdlo děložní, anus, pharynx), kde viry napadají nezralé

Tab. 1. Maligní potenciál HPV virů

HR HPV	16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82
LR HPV	6, 11, 42, 40, 43, 44, 54, 61, 72, 81



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D., tfait@seznam.cz

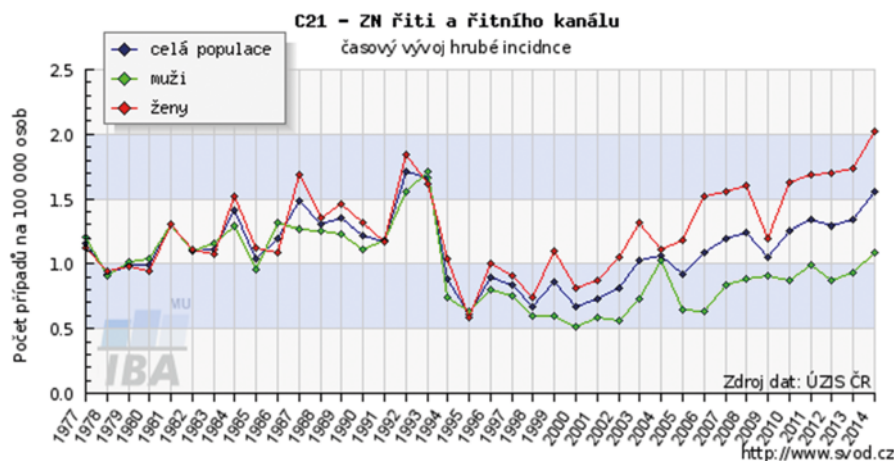
Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Med. praxi 2020; 17(4): 253–257

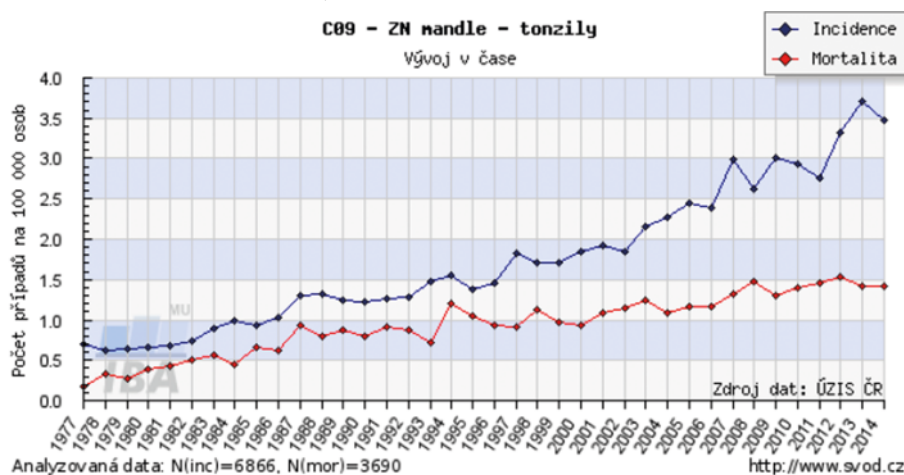
Článek přijat redakcí: 12. 3. 2020

Článek přijat k publikaci: 27. 4. 2020

Graf 1. Incidence karcinomu řiti v ČR



Graf 2. Incidence nádorů oblasti hlavy a krku v ČR



keratinocyty, ke kterým pronikají přes mikro-traumata.

Přenos je prakticky výhradně sexuálním stykem, méně často z matky na dítě či pouhým kožním kontaktem.

Jedná se o nejčastější pohlavně přenosnou infekci s celoživotním rizikem infekce až 70 %, při prevalenci 14–40 % s maximem mezi 18. a 25. rokem. Naštěstí u 80 % infikovaných dochází k vymizení infekce. Za měsíc po infekci se aktivuje nejprve buněčná a později protilátková imunita, která se však vyvíjí pouze u 54–69 % infikovaných. Perzistující (přetrvávající) infekce je spojena s klinickými projevy typickými pro jednotlivé skupiny HPV.

LR HPV se projevují genitálními bradavicemi a laryngeálními papilomy (rekurentní respirační papilomatóza, RRP). Z nich více jak 90 % je spojeno s typy 6 a 11. Částečně se projevují i iniciálními změnami na hrdle děložního a vulvě.

HR HPV za současného působení dalších rizikových faktorů (časné koitarché, promiskuita,

kouření, multiparita, dlouhodobé užívání hormonální antikoncepce, další sexuálně přenosné choroby) vedou k rozvoji karcinomu hrdla děložního (2, 3, 4).

Historie screeningu karcinomu hrdla děložního

Karcinom děložního hrdla je tak častý, že se vyplatí hradit jeho vyhledávání (screening) celé populaci. Druhou jeho „výhodou“ je, že se vyvíjí roky z odhalitelných a ošetřitelných přednádorových stavů. Třetí pak to, že jasně známe jeho příčinu a tou jsou lidské papilomaviry, proti kterým dokonce existuje očkování. Zdánlivě tedy není důvod, aby na tento nádor v naší zemi zemřela jediná žena.

Přesto stále i 60 let od zavedení screeningu a 14 let od první možnosti se očkovat proti HPV je v České republice ročně zachyceno zhruba 1 000 nových karcinomů hrdla děložního a 400 žen na tento nádor umírá. Incidence nádoru je tedy 14 ze 100 000 žen.

Od roku 1960 má každá žena v ČR možnost zdarma, respektive v rámci zdravotního pojištění, podstoupit odběr buněk z hrdla děložního, tedy tak zvanou cervikální cytologii (používají se i označení onkogynekologická cytologie, stěr z čípku, PAP smear...). To vedlo k snížení výskytu karcinomu hrdla děložního z 32 na 27 ze 100 000 žen.

Vytvoření sítě „obvodních“ gynekologů po roce 1966 s metodickým doporučením provádět cytologii jednou ročně všem ženám, které již zahájily pohlavní život až do 65. roku věku v kombinaci s kolposkopickým vyšetřením vedlo k dalšímu snížení incidence na 21.

Od roku 1983 byl systém zdokonalen o vytvoření sítě pracovišť, kam byly odesílány pacientky s pozitivními nálezy – centra onkologické prevence (COP), a oddělením cytologických laboratoří od běžných patologických pracovišť. Problematiku nadměrného počtu cytologických pracovišť diskutabilní kvality a ročního počtu vyšetření vyřešil v roce 2008 zavedený systém akreditací cytologických laboratoří. Samozřejmě může za některými případy selhání screeningu stát i chyba odebírajícího lékaře či laboratoře (5).

Základním problémem je nízká účast na programu. Jen asi polovina žen navštěvuje preventivní gynekologické prohlídky (www.svod.cz). Pojišťovny investovaly nemalé prostředky do cíleného písemného zvaní žen, které vyšetření neabsolvovaly. Od ledna 2014 do prosince 2017 bylo rozesláno více než 6 milionů pozvánek a byly tak osloveny přibližně 3 miliony osob. Míra účasti po prvním pozvání dosahovala u těchto žen 15,5 % (6, 7).

Vyšší efektivitu by měla přinést kombinace cytologického screeningu s HPV typizací.

Výsledky screeningu

Výsledky cytologického vyšetření zachycují postupný vývoj změn buněk pod vlivem infekce HPV. Tyto změny pak v nepřímé úměře k jejich pokročilosti může organismus i spontánně vyhojit.

To platí i pro infekci HPV. V životě se s ní setká 70–80 % z nás, ale 90 % infikovaných osob virus dokáže z těla eliminovat (vypudit) silou vlastní imunity.

Ve světě i u nás se nyní používá hodnocení označované jako Bethesda, které nahradilo dřívější hodnocení PAP. Zatímco hodnocení

PAP používalo stupně od I pro zcela normální buňky po IV pro nádorové, je systém Bethesda pro laika ještě tajuplnější. Nicméně pro jeho výsledky jsou vypracovány přesné postupy (www.kolposkopie.eu).

Pokud je cytologie zcela v pořádku, je někdy používána zkratka **NILM** (negative for intraepithelial lesions or malignity). Nejnižší stupeň změny mnohdy způsobený i jen dysmikrobií poševní bez účasti HPV je **ASC-US** (abnormální změny dlaždicového epitelu, atypia squamous cells of undetermined significance). Jsou to morfologické změny buněk, které nepostačují pro definitivní diagnózu. Nesmí mezi nimi být buňky jasně změněné HPV infekcí zvané koilocyty. Zde se kontrola doporučuje po léčbě zánětu a/nebo v odstupu 6 měsíců.

Následuje mezistupeň zvaný **ASC-H** (atypia squamous cells cannot exclude HSIL), tedy buněčné změny, které nemohou vyloučit vyšší stupeň. U něj je kontrola doporučena již po 3 měsících.

První opravdu přednádorový stupeň změn buněk je označován **LSIL** (low grade squamous intraepithelial lesion, nízký stupeň dlaždicové intraepitelové léze). Při tomto nálezů čekáme na jeho vývoj, kontrola je prováděna za 6 měsíců. Víme, že zhruba v 8–10 % se nález zhorší do vyššího stupně, přibližně ve 40 % se zlepší – dojde ke zhojení a ve zbylých 50 % bude stejný.

HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion, vysoký stupeň dlaždicové intraepitelové léze) je těžší stupeň přednádorových změn. Buněčná jádra jsou nejen velká, ale také nepravidelná a silně se barví. Tento nález je již vhodné vždy ověřit odběrem vzorku tkáně. Míra aktivity v ošetřování léze je dána i věkem nemocné – mladší ženy mají vyšší šanci, že dojde ke spontánnímu zhojení, jejími reprodukčními plány – případná konizace a zejména opakovaná může ovlivnit schopnost otěhotnět a úspěšně donosit, i přítomností HPV infekce, která je však v tomto stadiu již velmi častá (8, 9).

Nečinné čekání na kontrolu?

Samořejmě existují správné rady, obecně podpořit imunitu a přestat kouřit. Kouření je významný kofaktor umožňující HPV infekci rozvoj. Obecná podpora imunity je již trochu méně ověřený postup. Bylo zkoumáno celkové podávání interferonu, betakarotenu, kolostra, imunoglobulinů z hlívy, indolkarbinolu z kapusty, ale výsledky

nejsou přesvědčivé a zkoumané soubory jsou poměrně malé. Opět velmi malé (co do počtu pacientek) studie ukázaly na možný vliv lokálně podávaného kolostra nebo myrty. Nadějně se zdají studie se zdravotnickými prostředky ve formě vaginálních gelů – Papilocare® s patentovaným obsahem 7 účinných složek v aplikační formě niosomů a fytosomů, zejména extraktu Outkovky pestré a kyseliny hyaluronové – Defagyn® s mikronizovaným oxidem křemičitým (SiO₂) a patentovanou kombinací biologicky aktivního selenu a kyseliny citronové (10, 11).

Kdo dosud nebyl očkovan, překvapivě se může očkovat i dodatečně, aby snížil riziko reinfekce, ale samozřejmě HPV zabudované v buňkách již takto neodstraní. Nicméně existující doporučení je očkovat ženy po konizaci, které již prokázaly nedostatečnost vlastní imunity k zabránění recidivy (12, 13).

Genitální bradavice (kondylomata)

Genitální bradavice jsou ve více jak 90 % způsobovány LR HPV typu 6 a 11. Jejich prevalence v populaci se pohybuje kolem 1 % s mírným trvalým nárůstem. Přestože se jedná o benigní onemocnění, má významný vliv na kvalitu života pacientů díky významné tendenci k rekurenci. Náklady na léčbu genitálních bradavic v Anglii jsou považovány za jeden z důvodů změny zvolené vakcíny v plošném očkování proti HPV v roce 2012 z bivalentní na kvadrivalentní (14, 15, 16).

Rekurentní respirační papilomatóza (RRP)

Benigní papilomy dýchacích cest ve formě rekurentní respirační papilomatózy jsou prakticky ve 100 % spojovány s infekcí HPV 6 a 11. Za důsledek peripartální a perinatální infekce je považována forma JORP (juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis) s maximem výskytu ve věku 2–4 roky s incidencí 4,3 případu na 100 000, druhý vrchol výskytu ve formě AORRP (adult-onset recurrent respiratory papillomatosis) u jedinců ve věku 20–40 let je spojován s infekcí při orálním sexu. Tendence k rekurenci je vysoká. Vzhledem k neuspokojivému spektru léčby doporučují někteří autoři očkování proti HPV 6 a 11 v prevenci RRP, a to i po ošetření lézí (17).

Nádory hlavy a krku

V těchto nádorech je sice zastoupení HPV zejména typu 16 již jen asi 20 %, ale přesto je

očkování proti HPV jedna z mála možných cest primární prevence.

Ostatně v nádorech orofaryngu, které tvoří 23 % všech nádorů hlavy a krku, je HPV přítomno v 75–80 % případů.

Incidence nádorů hlavy a krku narůstá, u mužů je to 30 případů na 100 000, u žen jen kolem 9. Nejčastější jsou nádory dutiny ústní (26 %), hrtanu (25 %) a orofaryngu (23 %).

Vysoký počet sexuálních partnerů pro vaginální (26 a více, OR 3,1) i orální (více jak 6, OR 3,4) sex významně zvyšuje riziko orofaryngeálních karcinomů ($p = 0,002$, resp. $0,009$). HPV 16 infekce vede ve spojení s kouřením a abúzem alkoholu k OR 19,4, nicméně tyto faktory se jeví jako nezávislé. Prevalence HPV v orální oblasti je vyšší u mužů než u žen a stále se zvyšuje (18).

Karcinom penisu

Karcinom penisu má incidenci menší než 1 na 100 000 mužů a z toho 47 % případů je HPV pozitivních. Tvoří tak 0,5 % karcinomů v mužské populaci.

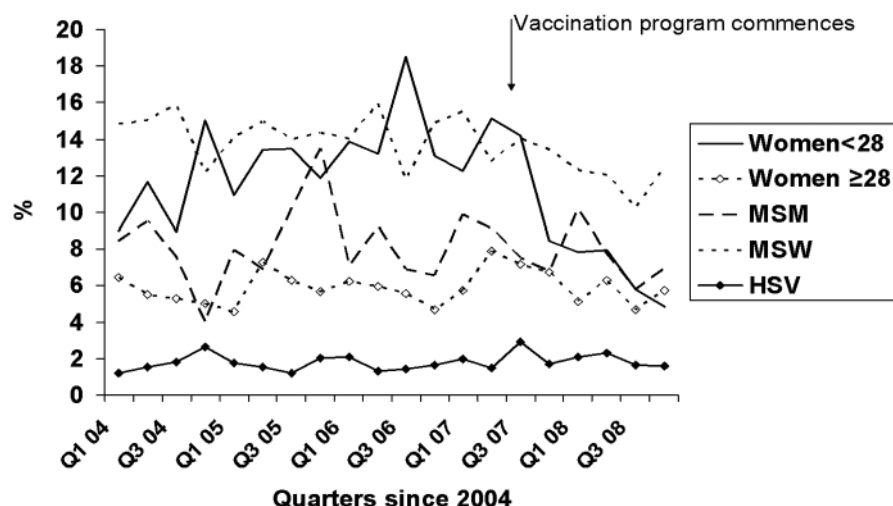
Anální karcinom

Incidence análního karcinomu (karcinomu řiti) v populaci je 1,2 na 100 000. V 71 % je spojen s HPV infekcí. Výskyt automaticky neznamená anamnézu análního styku, ale ten vzhledem k snadné zranitelnosti sliznice anu při této aktivitě a tím existenci vstupní brány infekce významně zvyšuje riziko. Homosexuální muži mají incidenci 5,1/100 000 a HIV pozitivní homosexuální muži dokonce 45,9/100 000. Prekurzorem análního karcinomu je anální intraepiteliální neoplázie (AIN) (19).

Bezpečnostní obavy z očkování nepotvrzeny

V průběhu více jak dekády klinických zkušeností s očkováním nebyl prokázán zvýšený výskyt neurodegenerativních a autoimunitních chorob, které jsou častým argumentem odpůrců všech očkování. Obavy z obecných rizik očkování, zejména rozvoje autismu, jsou považovány za vyvrácené.

Dle dostupných údajů není těhotenství očkováním ohroženo (během vývojového programu s vakcínou Gardasil 3 819 žen uvedlo alespoň jedno těhotenství), ale vzhledem k neexistenci studií, se doporučuje očkování při

Graf 3. Vývoj incidence genitálních bradavic v Melbourne Sexual Health Centre**Tab. 2.** Pokles prevalence genitálních bradavic v australské populaci po zavedení očkování kvadrivalentní vakcínou: srovnání období 2004–2006 a 2007–2011

	Ženy	Heterosexuálních mužů	Homosexuální muži
Mladší 21 let	92,6 %	81,8 %	0 %
21–30 let	72,6 %	51,1 %	0 %
Starší 30 let	0 %	15,3 %	0 %

známém těhotenství odložit. Ve studiích fertility prováděných na zvířatech nebyly zjištěny žádné přímé nebo nepřímé účinky na reprodukci. Rovněž při kojení nebylo zjištěno vyšší ohrožení kojence ve srovnání s placebem.

Obavy z nahrazení neočkovacími typy HPV

Teoretické obavy vyplývaly z představy, že uvolněné místo očkováním potlačených typů HPV nahradí typy jiné. To se naštěstí nepotvrdilo.

Sledování z Austrálie popisují prakticky vymizení genitálních bradavic i dalších lézí ve věkové kohortě očkovanych a tento trend potvrzují i studie z Belgie, Švédska či Kalifornie.

Při dostatečném pokrytí cílové populace dívek z tohoto očkování profitují i heterosexuální muži, jak ukazují data z Austrálie. V Austrálii byl v roce 2007 zahájen školní očkovací program pro dívky ve věku 12–13 let, do konce roku 2009 se mohly zdarma očkovat kvadrivalentní vakcínou také dívky ve věku 13–18 let a v komunitním systému i ženy ve věku 18–26 let. Bylo dosaženo

pokrytí 83 % cílové populace. Již po roce od zahájení očkování byl sledován významný pokles případů genitálních bradavic nejen u dívek, ale i u heterosexuálních mužů (graf 3), vedoucí až k praktickému vymizení genitálních bradavic u očkovanych žen po 3 letech od zahájení očkování (tabulka 2).

Četné národní studie z Austrálie, USA, Kanady či severní Evropy prokazují již také pokles počtu cervikálních lézí nižších stupňů a prevalence HPV infekce v populaci (20).

Nonavaletní vakcína

První generace vakcín proti HPV – bivalentní a kvadrivalentní – se vzájemně lišila zejména ochranou před benigními lézemi při jinak vysoké účinnosti i bezpečnosti. V nonavaletní vakcíně je oproti kvadrivalentní vakcíně počet HPV 6/11/16/18 navýšen o pět onkogenních typů, konkrétně o HPV 31/33/45/52/58 typy. Nonavaletní vakcína může zvýšit potenciál prevence dosažený bivalentní, resp. kvadrivalentní vakcínou ze 70 % na 90 % pro karcinom

hrdla děložního, navíc pokrývá 85–95 % karcinomů závislých na HPV z oblasti vulvy, vagíny a anu. Účinnost proti lézím spojeným s HPV 31/33/45/52/58 je 97 % (21).

Zastánci bivalentní vakcíny, která neposkytuje žádnou ochranu proti low risk typům HPV, argumentují při srovnávání zkříženou protekcí proti dalším typům HPV (22), která pak dosahuje v oblasti karcinomu hrdla děložního výsledků srovnatelných s nonavaletní vakcínou. Bohužel zkřížená protekce má pouze krátké trvání (23).

Dvoudávková očkovací schémata

Na základě výsledků studií hodnotících imunitní odpověď a bezpečnost dvoudávkového schématu v populaci ve věku 9–13 let pro kvadrivalentní vakcínu, resp. ve věku 9–14 let pro bivalentní i nonavaletní vakcíny, je u těchto vakcín schváleno i dvoudávkové schéma aplikace. Imunitní odpověď u jedinců v uvedeném věku po dvou dávkách není horší než po třech dávkách u starší populace dívek ve věku 15–25 let a kvalita imunitní odpovědi je srovnatelná s třídávkovým schématem. Bezpečnostní profil je stejný jako u třídávkového schématu.

Závěr

Očkování proti HPV v klinické praxi prokázalo svoji bezpečnost i účinnost v očkované populaci nejen v oblasti genitálních bradavic, ale i cervikálních lézí a prevalence HPV infekce obecně.

Je v podstatě jen otázkou času, kdy se podobná data ukáží i ve výskytu HPV asociovaných nádorových lézí všech lokalizací.

Pro adolescenty jsou pro všechny tři existující vakcíny schválena dvoudávková očkovací schémata, což významně zlevňuje očkovací programy.

Většina očkovacích programů preferuje současnou ochranu i proti low risk HPV (6, 11) typům, resp. jejich projevům.

Kvalitativní skok znamená i zavedení nonavaletní vakcíny, která rozšiřuje pokrytí prevence dosažené bivalentní, resp. kvadrivalentní vakcínou.

LITERATURA

1. Bosch FX, Castellsague X, Sanjosé S. HPV and cervical cancer: screening or vaccination. Br J of Cancer 2008; 98: 15–21.
2. Fait T, Vrablík M, Češka R, a kol. Preventivní medicína. Praha: Maxdorf Jessenius 2008: s. 554.

3. Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. Arch Pathol Lab Med. 2003; 127: 930–934.
4. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? Int J Cancer. 2004; 111: 278–285.

5. Piňos I. Nejčastější příčiny selhání v prevenci karcinomu děložního hrdla a její následky. Gyn por 2017; 5: 283–284.
6. Sláma J. Současné limity prevence karcinomu děložního hrdla v České republice. Čes. Gynek. 2017; 82(6): 482–486.
7. Ngo O, Chloupková R, Ambrožová M, a kol. Vyhodnocení

adresného zvaní českých občanů do screeningových programů. Čas lek čes 2019; 158(3–4): 147–150.

8. Herbeck G, Ondruš J, Dvořák V, Mortakis A. Atlas kolposkopie. Maxdorf 2011: 514 s.

9. Syrjänen KJ. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 65(1): 45–53.

10. Wong JH, Sze SCW, Ng TB, et al. Apoptosis and Anti-cancer Drug Discovery: The Power of Medicinal Fungi and Plants. Curr Med Chem. 2018; 25(40): 5613–5630.

11. Palacios S, Losa F, Dexeus D, Cortés J. Beneficial effects of a Coriolus versicolor-based vaginal gel on cervical epithelization, vaginal microbiota and vaginal health: a pilot study in asymptomatic women. BMC Womens Health. 2017; 17(1): 21–27.

12. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with Q-HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective

in preventing recurrence in patients with high grade CIN? Gynecol Oncol 2013; 130: 264–268.

13. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, et al. SPERANZA project. Gynecol Oncol 2018; 151: 229–234.

14. Fait T, Dvořák V, Skřivánek A, et al. Epidemiologie genitálních bradavic mezi ženami v České republice. Čes Gynek 2012; 77(4): 360–363.

15. Grennan D. Genital warts. JAMA 2019; 321(5): 520.

16. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, et al. External genital warts: diagnosis, treatment and prevention. Clin Infect Dis 2002; 35(Suppl. 2): S210–S224.

17. Gallagher TQ, Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 16: 645–655.

18. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009–2010. JAMA 2012; 15; 307(7): 693–703.

19. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. N Engl J Med 2011; 365: 1567–1585.

20. Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, et al. Rapid decline in presentation of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. Sex Transm Infect 2009; 85: 499–502.

21. Fait T, Pilka R, Dvořák V. Nonavalentní HPV vakcína – nová generace očkování proti HPV. Čes Gynek 2015; 80(6): 397–400.

22. Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. Lancet Oncol. 2012; 13(1): 100–110.

23. Malagón T, Drolet M, Boily MC, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2012; 12(10): 781–789.