

Vakcína proti lidským papillomavirům: co jí předcházelo, jaká je a co nás čeká v budoucnosti

RNDr. Eva Hamšíková

Oddělení experimentální virologie, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Výsledky epidemiologického, molekulárně-biologického a imunologického výzkumu prokázaly, že onkogenní typy lidských papillomavirů (HPV) jsou etiologickým faktorem vzniku karcinomu děložního hrdla (KDH) a nezanedbatelného podílu karcinomů v anogenitální oblasti a nádorů hlavy a krku. Preventivní vakcíny proti HPV, dostupné od roku 2006, jsou schopné zabránit perzistentní infekci vakcinačními typy HPV a rovněž vzniku lézí s těmito typy spojených, přičemž nejvyšší účinnost mají u dětí, které se s příslušnou HPV infekcí dosud nesetkaly. Přestože významné snížení četnosti výskytu KDH a zřejmě dalších nádorů se v případě plošné vakcinace projeví až za několik desítek let, v době daleko kratší by mohlo dojít ke snížení výskytu lézí vyvolaných vakcinačními typy HPV, a tím ke snížení četnosti výkonů k jejich odstranění a samozřejmě nákladů na jejich léčbu.

Klíčová slova: papillomaviry, vakcíny proti HPV.

HPV vaccines: history, current experiences and future

Results of epidemiological, molecular-biological, and immunological research identified oncogenic types of human papillomaviruses (HPV) as an etiological factor for cervical cancer (CC) and a significant portion of malignancies in anogenital region and head and neck cancers. Prophylactic HPV vaccines, available since 2006, prevent persistent infection with vaccinal HPV types as well as development of associated lesions with maximal efficacy in HPV naive children. Though the significant drop of CC incidence might be anticipated in population with high coverage of HPV vaccination in tens of years, in much shorter horizon the decrease of vaccinal HPV types-linked lesions incidence, frequency of surgical procedures and associated health care costs could be expected.

Key words: papillomaviruses, HPV vaccines.

Pediatr. prax, 2014, 15(5): 198–201

Úvod

Lidské papillomaviry (HPV, human papillomaviruses), malé neobalené viry s genetickou informací ve formě dvouvláknové kruhové DNA, provázejí člověka po celou dobu jeho vývoje. Až do 80. let minulého století byly spojovány sice s obtížnými, nicméně život neohrožujícími klinickými projevy, jako jsou bradavice na kůži nebo na sliznicích, především v genitální oblasti, které znali lékaři již v dobách Hippokratových (460–377 před n. l.). Od antických dob byly genitální bradavice spojovány s promiskuitním sexuálním chováním člověka, především s „nepřirozenými“ sexuálními praktikami – postihovaly totiž především homosexuální muže. Morfologicky odlišné typy kožních bradavic popsal Celsus počátkem našeho letopočtu. Infekční povahu bradavic kožních i genitálních popsali badatelé na přelomu 19. a 20. století a virové partikule byly pomocí elektronové mikroskopie identifikovány v polovině 20. století. V polovině 19. století si italský lékař Rigoni-Stern při analýze úmrtních listů žen, které zemřely ve Veroně v období téměř 80 let, všiml, že úmrtí na „rakovinu dělohy“ (většinou karcinom děložního hrdla, KDH) byla velice vzácná u jeptišek a panen ve srovnání s vdánými ženami a vdovami a svou analýzu

popsal. Výsledky řady epidemiologických studií provedených až o století později potvrdily souvislost mezi nemocí a stylem sexuálního života a vedly k hypotéze, že KDH je infekčního původu a předpokládané infekční agens je sexuálně přenosné. První podezření na HPV jako etiologické agens vzniku KDH vyslovil v polovině 70. let profesor Harald zur Hausen a v roce 1983/1984 on a jeho spolupracovníci prokázali v buňkách KDH nové typy HPV – HPV16 a HPV18. V dalších letech byly jejich výsledky potvrzeny v řadě dalších laboratoří a nových typů HPV začalo velice rychle přibývat. V roce 1995 byly HPV16 a HPV18 prohlášeny jako kancerogeny a ve stejném roce započaly první studie na vývoji očkovacích látek. V roce 2006/2007 se staly komerčně dostupnými dvě profylaktické vakcíny a v roce 2008 dostal profesor zur Hausen za objasnění role HPV v patogenezi KDH Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu.

Papillomaviry

Rozsáhlý výzkum v oblasti papillomavirů (PV) umožnil rychlý rozvoj molekulárně-biologických metod ve druhé polovině minulého století. Papillomaviry totiž nelze pěstovat v běžných tkáňových kulturách, jsou druhově

specifické a tak ani výzkum jejich biologických vlastností ani případný vývoj vakcíny by klasickými virologickými metodami nebyl možný. V současné době známe více než 400 typů PV, člověka infikuje kolem 200 z nich. Papillomaviry jsou tkáňově specifické, dělíme je na kožní a slizniční a podle schopnosti vyvolat vznik nádorů je dělíme na vysoko- (high-risk, HR) a nízkorizikové (low-risk, LR). Infikují výhradně buňky v bazální vrstvě epitelu a jejich infekční cyklus je striktně vázán na diferenciací program buňky. Kapsidové proteiny a kompletní viriony se tvoří až v diferencovaných buňkách v horních vrstvách epitelu a infekční částice se uvolňují z terminálně diferencovaných povrchových buněk, naprogramovaných k buněčné smrti.

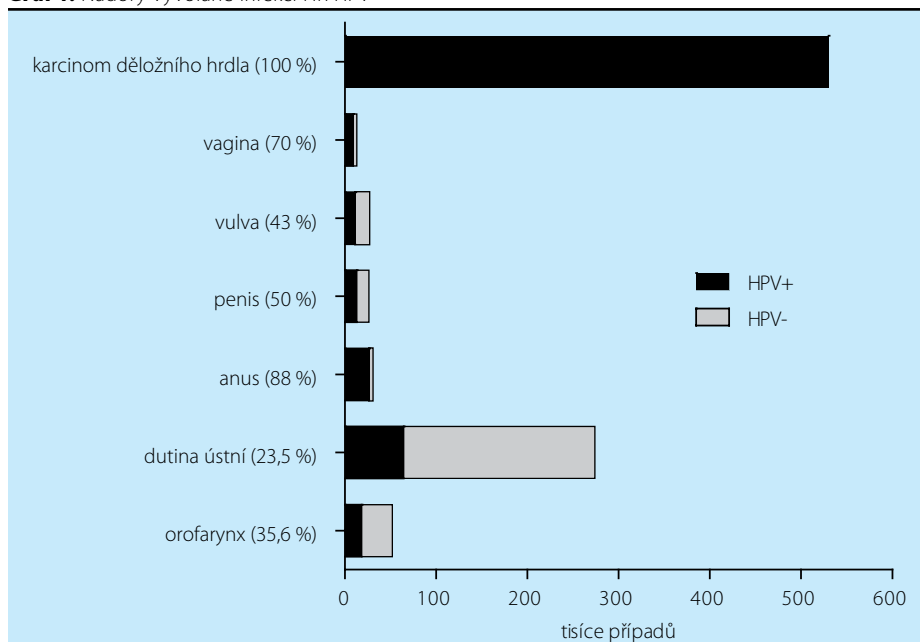
Papillomaviry jsou v populaci velice rozšířené a v současné době jsou typy HPV, které infikují genitální trakt (asi 40 typů), nejčastěji sexuálně přenosným virovým agens. V průběhu života se s touto infekcí setká až 80 % sexuálně aktivních žen a mužů, přičemž k primoinfekci dojde velice záhy po zahájení pohlavního života. Ve většině případů je infekce přechodná a proběhne bez klinických příznaků. Lze ji prokázat pouze molekulárně-biologickými metodami a v téměř 90 % případů se organizmus viru

zbaví (1). Typickým klinickým prejavom infekcie LR typu HPV, predvážne typy 6 a 11, jsou genitální bradavice a rekurentní laryngeální papilomatóza. Vysokorizikové typy HPV jsou etiologickým agens téměř 100 % KDH, nezanedbatelné části nádorů v anogenitální oblasti (karcinomy vulvy, vaginy, konečníku a penisu) a přibližně čtvrtiny nádorů hlavy a krku (graf 1). Vznik nádorového onemocnění předchází poměrně dlouhé období charakterizované lézemi, vyvolanými infekcí HPV, které lze v případě genitálních nálezů chirurgicky odstranit. Pro progresi klinických nálezů do maligního fenotypu je nezbytnou podmínkou perzistentní infekce HR HPV (2). Nejvíce prozkoumanou nemocí je KDH, kdy se díky preventivním programům, založeným na cytologickém vyšetření stěru z děložního hrdla, podařilo snížit incidenci tohoto závažného onemocnění především v zemích, kde se takových programů účastní významná část ženské populace (více než 70 %). Zatímco lehké léze (cervikální intraepiteliální léze, CIN1), které mohou se značnou pravděpodobností spontánně vymizet, jsou vyvolány infekcí celého spektra nízké- i vysokorizikových typů HPV, se stoupající závažností onemocnění (CIN2, CIN3, KDH) se spektrum přítomných virů zužuje a v KDH jsou pravidelně nacházeny onkogenní typy HPV. Nejčastěji nacházený typ HPV16 je celosvětově zodpovědný za 62,6 %, následovaný HPV18 s 15,7 % a HPV45 s 5,5 % případů KDH (3).

Preventivní HPV vakcíny

Vzhledem k tomu, že se podařilo prokázat etiologický vztah mezi HPV infekcí a vznikem KDH, bylo nasnadě pokusit se vyvinout vakcínu,

Graf 1. Nádory vyvolané infekcí HR HPV



Dle De Martel C et al, Lancet Oncol 2012; 13: 607–615 a WHO/ICO Information Centre, HPV and Related Cancers, Summary Report Update, 2010

kteřá by snížila výskyt v globálním měřítku třetího nádorového onemocnění u žen. Vývoj preventivní vakcíny byl iniciován pozorováním, že při vysoké expresi kapsidového proteinu HPV L1 v rekombinantních systémech jsou jednotlivé molekuly proteinu schopné tvořit tzv. částice podobné virům (virus-like particles, VLP), které jsou v elektronovém mikroskopu morfologicky nerozeznatelné od infekčních virionů. Na zvířecích modelech se VLP ukázaly jako velice účinný imunogen a očkováná zvířata byla imunní k infekci vysokými dávkami stejného typu viru (4, 5). První klinické studie, které měly ukázat

neškodnost experimentálních VLP vakcín, započaly v polovině 90. let minulého století a v roce 2006 byla schválena ke klinickému použití první a v roce 2007 druhá preventivní HPV vakcína. Vlastnosti obou vakcín jsou shrnuty v tabulce 1.

Cílem klinických studií bylo zjistit, zda jsou vakcíny bezpečné, schopné vyvolat tvorbu protilátek proti antigenům v nich obsaženým a dále sledovat účinnost vakcín v ochraně proti perzistentní infekci, definované jako opakovaný nález HPV DNA stejného typu v šesti, respektive dvanáctiměsíčním intervalu a v ochraně proti vzniku klinických nálezů spojených s infekcí typu

Tabulka 1. Vlastnosti preventivních HPV vakcín (Česká republika)

Název Výrobce	Gardasil/Silgard Merck Sharp & Dohme Corp.	Cervarix GlaxoSmithKline Biologicals SA
HPV VLP	6, 11, 16, 18	16, 18
Množství antigenu	20/40/40/20 µg	20/20 µg
Rekombinantní DNA technologie	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CANADE 3C–5	baculoviry/Hi-5 Rix4446 <i>Trichoplusia ni</i>
Adjuvans	AAHS 225 µg aluminium hydroxyfosfát sulfát	AS04 50 µg monofosforyl lipid A 500 µg aluminium hydroxid
Registrace	2006 FDA, EMA	2007 EMA, 2009 FDA
Vakcinační schéma	d1, m2, m6 4 měsíce – 1 rok	d1, m1, m6 5 měsíců – 1 rok
Terapeutická indikace Prevence	9 let – dívky, ženy do 45 let chlapci, muži do 26 let ■ premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních) a cervikálního karcinomu v příčinné souvislosti s jistými onkogenními typy lidského papillomaviru (HPV) ■ bradavic genitálu (condyloma acuminata) v souvislosti se specifickými typy HPV	9 let – dívky, ženy do 25 let* ■ premaligních cervikálních lézí a cervikálního karcinomu, které jsou způsobeny určitými onkogenními typy lidských papillomavirů (HPV)

*u žen ve věku 26–55 let byla prokázána po očkování tvorba vysokých hladin protilátek proti oběma antigenům obsaženým ve vakcíně

Tabulka 2. Účinnost HPV vakcín

	kvadrivalentní – Gardasil/Silgard			bivalentní – Cervarix		
	vakcína*	kontrola*	účinnost %	vakcína*	kontrola*	účinnost %
Perzistentní infekce HPV16/18						
skupina A	2/235	46/233	95,8**	35/5427	521/5399	93,7#
skupina B	4/256	58/254	93,5**	504/8863	1227/8870	60,9#
CIN2+ HPV16/18						
skupina A	2/8493	112/8464	98,2##	1/5466	97/5452	99,0#
skupina B	146/9836	303/9904	51,8##	90/8694	228/8708	60,7#
CIN2+ bez ohledu na typ HPV						
skupina A	77/4616	136/4680	42,7\$	61/5466	172/5452	64,9#
skupina B	421/8652	520/8598	19,0\$	287/8694	428/8708	33,1#

*počet případů/celkový počet
 **sledování průměrně 5 let, perzistence infekce ≥ 4 měsíce (Villa LL et al, Br J Cancer 2006; 95: 1459–1466)
 #sledování průměrně 3,6 roku, perzistence infekce 6 měsíců (Lehtinen M et al, Lancet Oncol 2012; 13: 89–99)
 ##http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111274.pdf, tabulka 22
 \$sledování průměrně 3,6 roku (7)

HPV, obsaženými ve vakcínách, v různých anatomických lokalitách.

Získané výsledky klinických studií I. až III. fáze ukázaly, že vakcíny jsou bezpečné. U prakticky všech očkováných indukují tvorbu vysokých hladin protilátek, které vrcholí jeden měsíc po podání 3. dávky vakcíny, poté poklesnou a od přibližně 18. měsíce po první dávce je jejich hladina prakticky stálá. Pro bivalentní vakcínu jsou titry protilátek proti HPV16/HPV18 měsíc po podání 3. dávky ve srovnání s hladinami protilátek po přirozené infekci 124x/107x a po 6,4 letech jsou stále 11x/5x vyšší. Pro kvadrivalentní vakcínu byla úroveň odpovídajících hladin proti HPV16/HPV18 měsíc po 3. dávce 104x/27x vyšší a po 5 letech 10x/nad úrovní hladin po přirozené infekci. Děti ve věku 9–15 let vytvořily ve srovnání s dospělými ve věku 16–26 let vyšší hladiny protilátek proti všem antigenům, obsaženým v příslušné vakcíně. Podání další dávky vakcíny po více než pěti letech po základním očkování vyvolalo vysokou anamnestickou odpověď – vyšší, než byly hladiny protilátek dosažené jeden měsíc po 3. dávce, a to také u osob, které byly při podání této dávky séronegativní proti HPV18.

Při stanovení účinnosti HPV vakcín byly analyzovány dvě hlavní skupiny žen (mužů). Jednak to byla skupina osob, kterou bychom mohli považovat za populaci dívek/chlapců před započatím sexuálního života, kteří se s HPV infekcí ještě nesetkali (skupina A), charakterizovaná absencí infekce příslušnými typy HPV, obsaženými ve vakcíně a zároveň protilátek proti těmto typům, a dále skupina, která je obrazem obecné populace (skupina B), to znamená, že do analýzy byli zahrnuti také jedinci, kteří byli při aplikaci první dávky pozitivní na přítomnost

příslušné virové infekce a/nebo měli protilátky proti těmto typům HPV. Konečné analýzy účinnosti obou vakcín v klinických studiích III. fáze u žen byly provedeny po přibližně 4 letech sledování, nicméně dlouhodobé sledování dívek ze skupiny A vakcinovaných v rámci III. fáze klinické studie kvadrivalentní vakcíny probíhá nadále na základě registrů v severských zemích Evropy (Dánsko, Island, Norsko a Švédsko).

Srovnání účinnosti obou vakcín je shrnuto v tabulce 2. Obě vakcíny se příliš nelišily v prevenci perzistentní infekce ani v prevenci cervikálních lézí spojených s typy HPV16/18. Bivalentní vakcína byla mnohem účinnější v prevenci cervikálních lézí, které byly vyvolány příbuznými typy HPV. Zkřížená protekce jak proti perzistentní infekci, tak rozvoj CIN2+ lézí byla pozorována pro HR typy HPV33, 31, 45 a 51. Účinnost bivalentní vakcíny proti vzniku CIN2/CIN3 vyvolaných nevakcinačními HR typy HPV byla ve skupině A 17,1%/81,9%, v případě koinfekce HPV16/18 je odpovídající redukce 56,2%/91,4% (CIN2/CIN3) (6). Účinnost proti vzniku externích genitálních lézí byla stanovena pro kvadrivalentní vakcínu. Ve skupině A zabránila aplikace vakcíny v 94,9% a ve skupině B v 87,9% vzniku závažných vulvárních a vaginálních lézí (VIN 2/3, VaIN 2/3) spojených s HPV16/18. Vznik genitálních bradavic spojených se všemi čtyřmi typy HPV, obsaženými ve vakcíně, byl snížen ve skupině A o 96,4% a ve skupině B o 79,5% (7).

Klinické testování imunogenních vlastností a účinnosti HPV vakcíny u mužů bylo provedeno pouze s kvadrivalentní vakcínou. Očkování chlapců a mužů vyvolalo tvorbu specifických protilátek a ochránilo muže proti vzniku perzistentních infekcí a externích genitálních lézí

včetně genitálních bradavic spojených s vakcinačními typy HPV podobně jako v populaci stejně starých dívek/žen (8). Jako u ženské populace byla účinnost vakcinace vždy vyšší ve skupině A, která nebyla dosud vystavena HPV infekci. Pro stoupající incidenci análních karcinomů především u homosexuálních mužů byla samostatně analyzována získaná data u HIV negativní skupiny mužů této sexuální orientace se zřetelem na infekce/léze v análním kanálu. Ze získaných výsledků vyplývá, že očkování kvadrivalentní vakcínou snížilo ve skupině A vznik análních intraepiteliálních lézí spojených s HPV6/11/16/18 o 77,5%, ve skupině B o 50,3% (9).

Závěr

Z výsledků klinických studií je zjevné, že aplikace preventivních HPV vakcín má největší význam u populace, která s touto infekcí dosud nepřišla do kontaktu. Protože se jedná o infekci přenosnou převážně pohlavním stykem, je jasné, že by měly být vakcinovány především dívky ve věku 12–14 let. Samozřejmě vliv očkování na vznik KDH bude zřejmý až za dlouhou dobu, neboť inkubační doba od infekce ke vzniku tohoto onemocnění může být až desítky let. V horizontu daleko bližším je však možné očekávat snížení výskytu lézí, které rozvoji KDH předcházejí, a v případě kvadrivalentní vakcíny snížení incidence genitálních bradavic, kde je inkubační doba významně kratší – v řádu měsíců. V celonárodním měřítku však takové snížení bude pozorovatelné pouze v případě, že se podaří proočkovat významnou část populace. V opačném případě bude očkování proti HPV pouze individuálním benefitem. V Austrálii, kde zahájili plošnou vakcinaci u 12- až 18letých dívek kvadrivalentní vakcínou v roce 2007 a kde se podařilo proočkovat více než 70% dívek, pozorovali po čtyřech letech dramatický pokles výskytu genitálních bradavic nejen u dívek mladších 21 let, ale i u stejně starých heterosexuálních chlapců, s největší pravděpodobností díky komunitní imunitě (10). Podobně se v Austrálii snížil ve srovnání s obdobím 2003–2007 výskyt závažných cervikálních nálezů u dívek mladších 18 let (11). Podstatné snížení výskytu genitálních bradavic u dívek pozorovali také ve Švédsku v průběhu asi 4 let po zavedení očkování kvadrivalentní vakcínou. Nejúčinnější bylo očkování dívek mladších 14 let, se stoupajícím věkem při podání 1. dávky vakcíny je pokles incidence menší.

Dnes je již jasné, že obě vakcíny jsou schopné zabránit perzistentní infekci HPV, která je nezbytnou podmínkou vzniku lézí s HPV spojených. Pokud bychom pak mohli předpokládat, že vy-

soké hladiny protilátok zabráni vstupu viru do organizmu bez ohľadu na anatomicke lokalizaci, zásadne by se zmenily modely výpočtu ekonomické výhodnosti očkování. Původní modely totiž zahrnovaly do výpočtu pouze KDH a byly soustředěny pouze na ženy. S epidemickým nárůstem HPV infekcí a rozšiřujícím se spektrem onemocnění s touto infekcí spojených je zřejmé, že zdravotní náklady na jejich léčbu jsou mnohem vyšší, a to nejen u žen, ale také u mužů. Přibližně 30 % nádorových onemocnění spojených s HPV, která jsou ročně diagnostikována v Evropě, připadá na muže. Podobně jako v populaci žen jsou nádory, převážně v oblasti hlavy a krku, vyvolány typy HPV16 a HPV18, benigní léze vyvolané HPV jsou téměř výlučně spojeny s LR typy HPV6 a HPV11 (12). Pro nádory vyvolané HPV v dalších anatomických lokalitách na rozdíl od KDH neexistují preventivní screeningové programy a pacienti přicházejí k lékařům již pokročilým onemocněním. Jediná možnost prevence by tedy mohlo být právě očkování proti HPV, přičemž vakcinační programy zaměřené pouze na dívky by mohly chlapce/muže ochránit pouze na bázi komunitní imunity, což ovšem vyžaduje vysoké pokrytí ženské populace. Při nízkém pokrytí populace dívek je pro prevenci chorob spojených s HPV u mužů potřebné očkovat i chlapce. Nejlepší účinnosti HPV vakcín v celoplošném měřítku by se podařilo dosáhnout při přibližně devadesáti-procentním pokrytí populace za podmínky, že by byly očkovány HPV naivní děti. V České republice by zavedení plošné vakcinace proti HPV zabránilo více než 75 % KDH, 33 % CIN1, 43 % CIN2 a 71 % CIN3 spojených s HPV16/18 a v důsledku zkrácené protekce by tato čísla byla ještě vyšší (13). KDH je ve většině případů spojen s HPV typy 16

a 18, nicméně určitá část případů je vyvolána dalšími HR typy, a proto je nezbytně nutné, aby ženy pokračovaly v preventivních prohlídkách. V klinickém zkoušení III. fáze je nyní nonavalentní HPV vakcína, kdy je spektrum HR HPV rozšířeno o dalších 5 typů. V případě, že bude tato vakcína uvolněna pro komerční použití, předpokládá se, že by mohla zabránit až 90 % případů KDH (14).

Vývoj HPV vakcín není zdaleka ukončen. Kromě zdokonalení současně dostupných vakcín ve smyslu ochrany proti širšímu spektru HR typů HPV je třeba pokračovat ve vývoji vakcín terapeutických, které by byly schopné eliminovat infekci/onemocnění. I po zavedení plošné vakcinace preventivními vakcínami bude totiž v populaci mnoho žen infikovaných HR typy HPV a ohrožených vznikem KDH. Terapeutické vakcíny založené na časných virově specifických antigenech by mohly toto riziko významně snížit.

*Práce byla podporována grantem
IGA ČR NT/12372.*

Literatura

1. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 513–517.
2. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 315–324.
3. Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer* 2012; 131: 2349–2359.
4. Suzich JA, Ghim SJ, Palmer-Hill FJ, et al. Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 11553–11557.
5. Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL, et al. Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol* 1995; 69: 3959–3963.

6. Wheeler CM, Castellsague 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: 100–110.
7. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV) -6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 325–339.
8. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011; 364: 401–411.
9. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011; 365: 1576–1585.
10. Read TR, Hocking JS, Chen MY, et al. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2011; 87: 544–547.
11. Brotherton JM, Fridman M, May CL, et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 2011; 377: 2085–2092.
12. Hartwig S, Syrjanen S, Dominiak-Felden G, et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer* 2012; 12: 30.
13. Tachezy R, Smahelova J, Salakova M, et al. Human papillomavirus genotype distribution in Czech women and men with diseases etiologically linked to HPV. *PLoS One* 2011; 6: e21913.
14. Serrano B, Alemany L, Tous S, et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer* 2012; 7: 38.

*Článok bol prevzatý z
Pediatri. praxi 2013; 14(2): 109–113.*

RNDr. Eva Hamšíková

*Oddelení experimentální virologie,
Ústav hematologie a krevní transfuze
U Nemocnice 1, 128 20 Praha 2
Eva.Hamsikova@uhkt.cz*