

Kliniczne postacie zakażeń HPV

Clinical manifestations of HPV infections

Nowakowski Andrzej, Kotarski Jan

I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, Akademia Medyczna im. Prof. Feliksa Skubiszewskiego w Lublinie

Streszczenie

Zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego HPV (human papilloma virus) są przyczyną wielu jednostek chorobowych o przebiegu łagodnym oraz stanów przednowotworowych i nowotworów złośliwych o różnych lokalizacjach.

Zależność przyczynowo-skutkowa pomiędzy zakażeniem HPV a rozwojem zmian chorobowych jest różna i osiąga wartość 100% w przypadku raka szyjki macicy. Niskoonkogenne wirusy HPV powodują rozwój zmian brodawkowatych pobudzając komórki nabłonkowe do nadmiernej proliferacji natomiast wirusy wysokoonkogenne są w stanie doprowadzić do transformacji nowotworowej. W niniejszym artykule omówiono wybrane postacie kliniczne zakażeń HPV i ich skutki.

Słowa kluczowe: **papillomaviridae – epidemiologia / papillomaviridae – klasyfikacja / papillomaviridae – chorobotwórczość / zakażenia papillomawirusowe – zapobieganie i kontrola / zakażenia papillomawirusowe – diagnostyka / zakażenie papillomawirusowe – powikłania / nowotwory szyjki macicy /**

Abstract

Human papillomavirus (HPV) infections are the causal factors of benign diseases, precancerous lesions and malignancies of various locations.

The degree of causality between HPV infections and the development of these disorders varies and reaches 100% in cervical cancer. Low risk HPVs stimulate epithelial cells to excessive proliferation, causing warty lesions, whereas high risk types also possess carcinogenic potential. In this article selected clinical manifestations of HPV infections and their effects have been discussed.

Key words: **papillomavirus infections – classification / papillomavirus infections – epidemiology / papillomavirus infections – prevention and control / papillomavirus infections – complications / cervical intraepithelial neoplasia – virology /**

Adres do korespondencji:

Andrzej Nowakowski
I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii,
Akademia Medyczna im. Prof. Feliksa Skubiszewskiego w Lublinie
ul. Staszica 16, 20-081 Lublin
e-mail: andynowak@neostrada.pl

Otrzymano: 10.07.2007
Zaakceptowano do druku: 10.08.2007

Wstęp

Spektrum chorób wywołanych przez zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego jest bardzo szerokie i obejmuje jednostki nozologiczne, które są przedmiotem zainteresowania: dermatologów-wenerologów, ginekologów, ginekologów-onkologów, onkologów, laryngologów i chirurgów onkologów. Manifestacje kliniczne zakażeń HPV obejmują łagodne zmiany nabłonkowe, stany przedrakowe oraz nowotwory złośliwe o różnych lokalizacjach. Część jednostek chorobowych związanych etiologicznie z zakażeniem wirusem HPV stanowi duży problem kliniczny ze względu na nawroty i trudności w leczeniu. Niektóre z chorób HPV-zależnych pomimo, iż nie stanowią bezpośredniego zagrożenia dla życia pacjentów to są źródłem dużego obciążenia psychicznego i niepokoju. Jednakże duży odsetek jednostek chorobowych związanych z zakażeniami HPV stanowi wyzwanie dla systemów opieki zdrowotnej na całym świecie ze względu na olbrzymie koszty wykrywania i leczenia.

Wirusy HPV

Wirusy HPV należą do szerszej rodziny wirusów *Papovaviridae*, które zawierają DNA jako materiał informacyjny. U człowieka zidentyfikowano ok. 120 typów, które posiadają powinowactwo do nabłonka błon śluzowych i naskórka [1]. Wirusy HPV zawierają podwójną nić DNA o długości około 8000 par zasad otoczoną kapsydem zbudowanym z 72 kapsomerów i mogą pozostawać zakaźne w środowisku wilgotnym przez miesiące [2]. Zakażenie następuje głównie przez bezpośredni kontakt. Zakażenia genitalnymi typami HPV są najczęstszymi infekcjami przenoszonymi drogą płciową u kobiet [3] a ryzyko przeniesienia zakażenia wirusami HPV 6,11 w związku partnerskim wynosi ok. 65% [4]. HPV powodują lokalne infekcje w obrębie nabłonka bez wywoływania stanu zapalnego, nasilonej odpowiedzi immunologicznej, wirerii i rozprzestrzeniania się infekcji do odległych narządów. Reakcje immunologiczne organizmu obejmują swoistą i nie swoistą odpowiedź immunologiczną. Możliwe są mnogie reinfekcje gdyż przebycie zakażenia nie pozostawia trwałej odporności.

Pod względem objawów, zakażenia HPV można podzielić na: klinicznie jawne, subkliniczne lub latentne (utajone), natomiast pod względem czasu trwania na przejściowe (przygodne) i przetrwałe [5].

Łagodne choroby wywołwane zakażeniami HPV

Kłykciny kończyste okolicy anogenitalnej są związane w ok. 90-100% z zakażeniem wirusami HPV 6 i 11, ale 20-50% spośród tych zmian może zawierać także inne typy wirusa [1].

Pomimo iż, bardzo rzadko stanowią zagrożenie dla życia pacjenta w wyniku transformacji nowotworowej to są źródłem niepokoju ze względu na lokalizację w okolicy narządów płciowych, trudności w leczeniu i częste nawroty. Okres inkubacji zakażenia do chwili powstania zmiany na skórze wynosi od 3 tygodni do 8 miesięcy [4], chociaż u części zainfekowanych osób nigdy nie dochodzi do ich rozwoju. Ryzyko zakażenia u kobiet wzrasta u palaczek tytoniu, stosujących doustne środki antykoncepcyjne oraz przy kontakcie z nowym partnerem seksualnym [6].

Tak jak w przypadku zakażeń innymi typami HPV, ryzyko klinicznie jawnej infekcji i pojawienia się zmian brodawkowatych wzrasta u osób z zaburzeniami odporności. Osoby poddane immunosupresji po przeszczepach, chore na cukrzycę, nosiciele wirusa HIV, pacjenci poddani sterydo- i chemioterapii są bardziej narażeni na rozwój postaci jawnych klinicznie [7]. Wirus dostaje się do warstwy podstawnej naskórka poprzez mikrouszkodzenia jego powierzchni infekując keratynocyty, które pobudza do proliferacji. W głębokich warstwach komórek bazalnych wirus nie ulega intensywnej replikacji i nie prowadzi do lizy komórek, co powoduje brak prezentacji antygenów wirusowych komórkom Langerhansa skóry. Brak jest także reakcji zapalnej w miejscu infekcji, uwalniania prozapalnych cytokin, które mogłyby stymulować aktywację komórek prezentujących antygen oraz komórkową odpowiedź immunologiczną. W wyniku złuszczenia keratynocytów następuje uwalnianie dużej ilości zakaźnych cząstek wirusowych.

Nadmierna proliferacja powoduje akumulację komórek naskórka, które są widoczne w postaci brodawek. Klon pojedynczej komórki zainfekowanej HPV może rozprzestrzenić się na powierzchnię 2-3mm². Większość powstałych brodawek nie ulega zmianie przez długi czas, w części przypadków dochodzi do rozwoju nowych o różnych rozmiarach i w innych lokalizacjach a u 5-20% pacjentów mogą one ulegać samoistnej regresji [4].

Ocenia się, że na całym świecie ok. 1% ludzi ma kłykciny kończyste [8]. W Zjednoczonym Królestwie (ZK) liczba odnotowywanych przypadków wzrosła pięciokrotnie u mężczyzn i ośmiokrotnie u kobiet pomiędzy 1972 a 2005 [9]. W 2005 w ZK zdiagnozowano 81137 przypadków kłykciny co stanowiło ok. 10% wszystkich chorób przenoszonych drogą płciową [9]. Dane z USA mówią o około 350 000 pierwszorazowych wizytach lekarskich z powodu kłykciny w 2005 roku [10].

Leczenie kłykciny kończyste jest trudne, kosztowne i często nieskuteczne. Nawroty są częste i mogą występować nawet u 67% pacjentów [4], co podnosi koszty leczenia i często jest źródłem pretensji pacjentów do lekarzy o nieumiejętność leczenia.

Nawracająca brodawczakowość krtani i dróg oddechowych (Recurrent Respiratory Papillomatosis, RRP) jest rzadkim stanem chorobowym o etiologii HPV6 i 11.

Zmiany brodawkowate występują głównie w krtani ale mogą pojawiać się także na innych piętrach drzewa oskrzelowego. Wyróżnia się postać występującą u dzieci i dorosłych. Najczęstszymi objawami są chrypka oraz trudności w oddychaniu. Chociaż w większości przypadków zmiany brodawkowate są łagodne to mają one tendencję do nawrotów po leczeniu i rozsiewu w drzewie oskrzelowym. Zapadalność na RRP wynosi ok. 4,3/100000 u dzieci i około 1,8/100000 u dorosłych [11]. Leczenie RRP jest złożone i często nieskuteczne. Niektórzy pacjenci wymagają wielokrotnego powtarzania zabiegów ablacyjnych w ciągu życia.

Występowanie RRP u niemowląt i dzieci (prawdopodobnie także u części dorosłych) może być związane z zakażeniem w czasie porodu podczas przechodzenia płodu przez kanał rodny zainfekowanej matki. Silverberg i wsp. wykazał, iż ryzyko rozwoju RRP jest istotnie wyższe u dzieci matek z kłykcynami kończystymi [12].

Kliniczne postacie zakażeń HPV.

Jednakże obecność niewielkich kłykcin jest dyskusyjnym wskazaniem do rozwiązania ciąży drogą cięcia cesarskiego, gdyż noworodek może zarazić się HPV także w trakcie tego zabiegu [13]. Poza tym większość dzieci chorujących na RRP rodzi się od matek bez kłykcin kończących w czasie ciąży. Prawdopodobnie kobiety te mają subkliniczne infekcje HVP narządu płciowego lub dziecko zaraża się wirusem po porodzie.

Brodawki skórne są wywołane przez zakażenie typami HPV 1-4, 7, 10, 26-29, 41, 48, 49, 57, 60, 63, 65. Ich powstawanie jest związane z lokalnym pobudzeniem komórek naskórka do proliferacji. Lokalizacja zmian może być bardzo różna. Okres wylęgania waha się w granicach od kilku do kilkunastu tygodni. W większości są to zmiany niebolesne chociaż brodawki okołopaznokciowe i podeszwowe mogą dawać objawy bólowe. Część zmian może ulegać samoistnej regresji. Zdarza się to m.in. po usunięciu jednej zmiany.

Choroby nowotworowe i stany przedrakowe związane etiologicznie z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego

Rocznie na świecie notuje się ok. 10,6mln nowych zachorowań na nowotwory złośliwe. Około 17,8% wszystkich przypadków chorób nowotworowych jest związane przyczynowo z czynnikami zakaźnymi (bakterie, wirusy, pierwotniaki, itd.). Wirusy HPV są odpowiedzialne za ok. 5,2% (około 0,56mln przypadków) wszystkich notowanych rocznie zachorowań na nowotwory złośliwe [14].

Stopień zależności przyczynowo-skutkowej pomiędzy zakażeniem wirusem HPV a rozwojem różnych typów nowotworów różni się i jest oceniany na 100% (rak szyjki macicy) do 3% przypadków (niektóre typy raków głowy i szyi).

Niezbędnym czynnikiem rozwoju **raka szyjki macicy** jest zakażenie onkogenym typem HPV. Aktualnie potwierdzono onkogenność typów 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 a typy 26, 53, 66, 68, 73, 82 uznaje się za prawdopodobnie onkogenne [15]. Rozwój raka szyjki macicy jest poprzedzony rozwojem stanów przedrakowych czyli dysplazji (CIN, *Cervical Intraepithelial Neoplasia* – śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy) nabłonka szyjki macicy o rosnącym nasileniu od CIN1 do CIN3/CIS aczkolwiek ostatnio zaczyna dominować pogląd, iż prawdziwym prekursorem raka szyjki są zmiany CIN2+ (CIN2,3 i CIS; *carcinoma in situ*) jako że CIN1 może być wywołana wirusami LR HPV, które nie są w stanie indukować karcinogenezy. Chociaż ostateczną i skrajną postacią zakażenia HR HPV w nabłonku szyjki macicy jest powstanie raka inwazyjnego to znanych jest szereg wcześniejszych postaci klinicznych w obrębie tego narządu.

Stadia manifestacji klinicznych zakażenia HPV w obrębie szyjki macicy można śledzić przy zastosowaniu badania kolposkopowego, rozmazów cytologicznych i badania histopatologicznego wycinków z szyjki macicy.

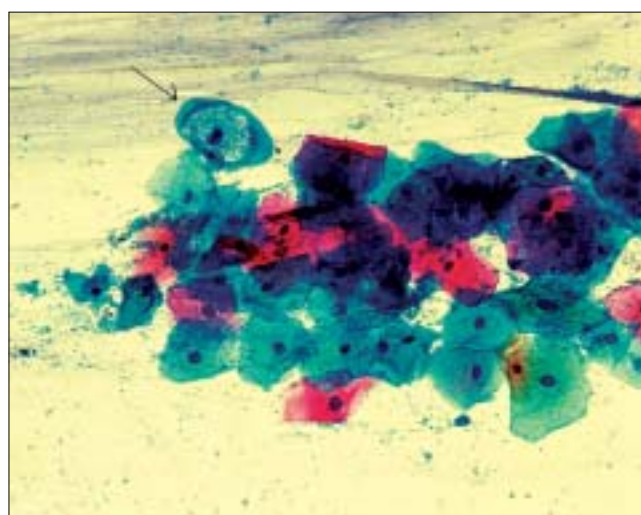
Klasyfikacja kolposkopowych objawów zakażenia HPV w obrębie szyjki macicy wg Basty została przedstawiona w tabeli I [16]. Jednym z pierwszych wykładników zakażenia wirusem HPV w obrębie nabłonka wielowarstwowego płaskiego szyjki macicy jest koilocytoza w badaniu cytologicznym. (Rycina 3).



Rycina 1. Zbieleń okolicy ust gruczołowych – dyskretne cechy infekcji HPV w badaniu kolposkopowym.

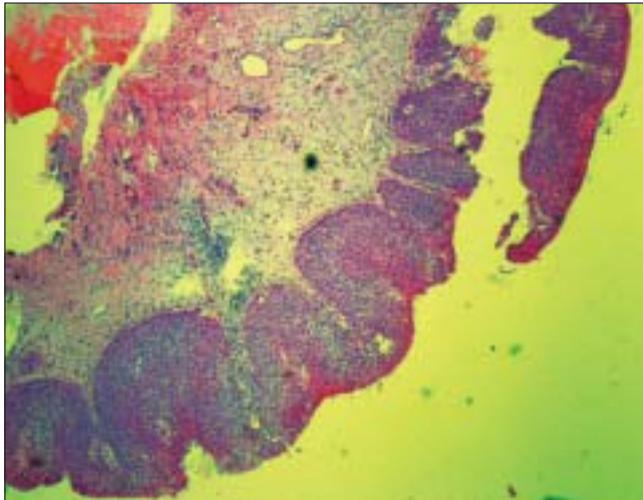


Rycina 2. Obraz kolposkopowy CIN 1 – nieregularne zbieleń nabłonka po próbie z 3% kwasem octowym.



Rycina 3. Koilocyt w badaniu cytologicznym wymazy z szyjki macicy. Barwienie metodą Papanicolaou.

Nowakowski A, et al.



Rycina 4. Rak przedinwazyjny szyjki macicy w badaniu histopatologicznym.



Rycina 5. Nieprawidłowe rogowacenie widoczne w okolicy ujścia kanału szyjki macicy. Na godz. 1 widoczny także obraz grubej mozaiki (*coarse mosaic*).



Rycina 6. Niewielkie zmiany brodawczakowate w pochwie.

Tabela I. Klasyfikacja kolposkopowych objawów zakażenia wirusem HPV w obrębie szyjki macicy wg Basty.

I. Utajona	Brak kolposkopowych i cytologicznych wykładników infekcji, potwierdzona molekularnie obecność DNA HPV
II. Subkliniczna	Wtórne zbielenia
	Wtórne poletkowanie płaskie
	Wtórne punkcikowanie płaskie
	Zbielenie okolonych ujść gruczołowych (Rycina 1)
III. Klinicznie jawna	Typowe brodawczaki i kłykciny kończyste
	Atypowe brodawczaki
	Mikrobrodawczaki
	Leukoplakia
IV. Towarzysząca CIN i rakowi inwazyjnemu (Rycina 2)	

Koilocyty są komórkami warstwy pośredniej nabłonka ze zmianami degeneracyjnymi w cytoplazmie w postaci wakuolizacji okołojądrowej. Szczególną ich cechą jest charakterystyczne przejaśnienie cytoplazmy wokół powiększonego jądra i zagęszczenie cytoplazmy na obwodzie komórki. Dodatkowo koilocytom mogą towarzyszyć dyskeratocyty czyli małe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego wykazujące przedwczesne rogowacenie [17]. Nasilenie i progresja zmian indukowanych zakażeniem w nabłonku wielowarstwowym płaskim prowadzi do zaburzeń w morfologii komórek jak i architektoniki histologicznej nabłonka. W materiale cytologicznym objawia się to występowaniem komórek dysplastycznych o indeksie jądro/cytoplazmatycznym przesuniętym na korzyść jądra oraz innych cechach. Należą do nich: obecność dwu lub więcej jąder komórkowych (*polinucleosis*) i ich różnokształtność (*heteronucleosis*), różny kształt i wielkość komórek pochodzących z tej samej warstwy nabłonka (*heterocytosis*), nadbarwność chromatyny (*hyperchromatosis*).

W badaniu histopatologicznym obserwuje się zatarcie układu warstwowego komórek nabłonka oraz zastępowanie warstw prawidłowych komórek nabłonka przez komórki dysplastyczne od 1/3 grubości nabłonka w przypadku CIN1, poprzez 2/3 w przypadkach CIN2 do całej grubości nabłonka w zmianach CIN3/CIS. (Rycina 4).

Uchwycenie prawdziwej przemiany nowotworowej od CIN3/CIS do raka inwazyjnego tylko na podstawie morfologii komórek jest trudne lub niemożliwe. Pierwszym wykładnikiem inwazji jest obecność palczastych wypustek i gniazd atypowych komórek nabłonkowych sięgających poniżej błony podstawnej do podścieliska.

Zakażenie HPV w obrębie nabłonka szyjki macicy może objawiać się także nieprawidłowym rogowaceniem. (Rycina 5).

Są to zmiany widoczne w badaniu kolposkopowym pod postacią leukoplakii i mogą świadczyć zarówno o stanach przedrakowych jak i raku inwazyjnym.

Rak sromu jest rzadziej występującym nowotworem żeńskich narządów płciowych. Najczęstszym typem histologicznym jest rak płaskonabłonkowy. Inne typy obejmują raka brodawczakowatego i bazaloidalnego, które są w istotny sposób związane etiologicznie z zakażeniem HPV.

Kliniczne postaci zakażeń HPV.

Rozwijają się one na podłożu zmian dysplastycznych VIN (*Vulvar Intraepithelial Neoplasia*) i występują częściej u młodszych kobiet niż typowe płaskonabłonkowe raki rogowaciejące, które powstają na podłożu przewlekłych zmian zapalnych u kobiet starszych. Niektóre dane wskazują, iż progresja VIN3 do raka inwazyjnego sromu wynosi średnio 4 lata i jest zdecydowanie szybsza niż progresja CIN3 do inwazyjnego raka szyjki macicy.

W badaniach opartych o detekcję DNA wirusów HPV metodą PCR stwierdzono jego obecność w 20 do 50% przypadków raka sromu; w 75-100% przypadków raka brodawczakowatego, bazaloidalnego oraz VIN w 2-23% płaskonabłonkowych raków rogowaciejących [18].

Podsumowując, ocenia się że ok. 40% wszystkich złośliwych nowotworów sromu jest etiologicznie związanych z zakażeniem wirusem HPV [14].

Pierwotny **rak pochwy** jest najrzadszym schorzeniem nowotworowym żeńskiego narządu płciowego. Do jego prekursorów zalicza się dysplazję nabłonka pochwy VaIN (*Vaginal Intraepithelial Neoplasia*). Występowanie wirusa HPV w pierwotnym raku pochwy ocenia się na ok. 60-65% [19].

W pochwie mogą się także lokalizować łagodne zmiany brodawczakowate o etiologii HPV. (Rycina 6).

Rak prącia stanowi poniżej 0,5% nowotworów złośliwych u mężczyzn. Geograficzna korelacja częstości występowania raka prącia i szyjki macicy oraz korelacja występowania tych jednostek chorobowych u par małżeńskich sugeruje ten sam czynnik etiologiczny ich rozwoju [19]. DNA HPV wykrywa się nawet w 30 do 90% przypadków raków prącia a najczęstszymi typami są HPV 16 i 18 [20, 21].

Parkin i wsp. oceniają, iż ok. 40% zachorowań na raka prącia jest związanych HPV [18]. Rozwój rak następuje najczęściej w obrębie nabłonka dysplastycznego PIN (*Penile Intraepithelial Neoplasia*).

Około 90% przypadków **raka odbytu** ma tło etiologiczne związane z zakażeniem wirusem HPV [18]. Nowotwór ten rozwija się w strefie przejściowej nabłonka wielowarstwowego płaskiego i nabłonka jelitowego, która przypomina strefę transformacji nabłonków na szyjce macicy. Rozwój raka odbytu jest poprzedzony dysplastycznymi zmianami przedrakowymi AIN (*Anal Intraepithelial Neoplasia*). Zapadalność na raka odbytu w kohortach homoseksualnych mężczyzn zakażonych HIV, którzy utrzymują doodbytnicze stosunki płciowe (np. San Francisco) jest kilkadziesiąt razy większa niż średnio w populacji [22].

Także grupa tzw. **raków głowy i szyi oraz stanów przednowotworowych** wykazuje pewien związek z zakażeniami HPV. Parkin i wsp. oceniają, iż przyczyną ok. 3% raków jamy ustnej i 12% raków jamy nosowo-gardłowej jest zakażenie HPV [18].

Syrjanen i wsp. dokonali kompleksowego przeglądu piśmiennictwa i stwierdzili częstość występowania wirusów HPV od 21,7% w przypadku płaskonabłonkowego raka jamy nosa i zatok do 55,7% w przypadku raka płaskonabłonkowego jamy ustnej. Częstość detekcji HPV w poszczególnych typach raków głowy i szyi przedstawiono w tabeli II.

Tabela II. Częstość detekcji wirusów HPV w leukoplakii i rakach głowy i szyi o różnej lokalizacji na podstawie Syrjanen. [23]

Leukoplakia jamy ustnej	26,8%-25,4%
Rak brodawczakowaty jamy ustnej	31,3%-36,6%
Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej	31,3%-55,7%
Płaskonabłonkowy rak migdałków	51,0%
Rak jamy nosowej i zatok	21,7%
Płaskonabłonkowy rak krtani	25,0%

Należy jednak podkreślić, iż częstość wykrywania genomu wirusów HPV w niektórych nowotworach może być większa niż stopień zależności przyczynowo-skutkowej pomiędzy zakażeniem HPV a rozwojem danego typu nowotworu. Duża część wykrytych zakażeń to infekcje przemijające, przygodne lub kontaminacje, które nie są bezpośrednią przyczyną karcinogenezy

Epidermodysplasia verruciformis jest bardzo rzadką chorobą uwarunkowaną genetycznie o dziedziczeniu autosomalnym. Patogeneza choroby polega na nadmiernej podatności chorych na zakażenia wirusami HPV, głównie 5, 8 i 14, które wywołują mnogie zmiany w postaci płaskich brodawek i plam pojawiających się od dzieciństwa na nieosłoniętych powierzchniach skóry narażonych na działanie promieni UV.

U części chorych dochodzi do rozwoju podstawnocomórkowych raków skóry o złośliwości miejscowej.

U około 10% pacjentów rozwijają się dające przerzuty raki kolczystokomórkowe.

Piśmiennictwo

- de Villiers E, Fauquet C, Broker T, [et al.]. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004, 324, 17-27.
- Pfister H, Fuchs P. Anatomy, taxonomy and evolution of papillomaviruses. *Intervirol*. 1994, 37, 143-149.
- Aral S, Holmes K. Social and behavioral determinants of epidemiology of STDs: industrialized and developing countries. In: Holes K, Maradh P, Sparling P. Sexually transmitted disease. New York: McGraw-Hill, 1999, 39-76.
- Lacey C. Therapy for genital human papillomavirus-related disease. *J Clin Virol*. 2005, 32 suppl 1, S82-S90.
- Scheurer M, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int J Gynecol Cancer*. 2005, 15, 727-746.
- Winer R, Lee S, Hughes J, [et al.]. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003, 157, 218-226.
- Kataja V, Syrjanen S, Yliskoski M, [et al.]. Risk factors associated with cervical human papillomavirus infections: a case-control study. *Am J Epidemiol*. 1993, 138, 735-745.
- Koutsky L, Galloway D, Holmes K. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev*. 1988, 10, 122-163.
- The Health Protection Agency. 2007.08.20. http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/hiv_and_sti/sti-warts/epidemiology.htm
- Centers for Disease Control and Prevention. 2007.08.20. <http://www.cdc.gov/std/stats/slides.htm>
- Derkey C. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995, 121, 1386-1391.
- Silverberg M, Thorsen P, Lindeberg H, [et al.]. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis in Danish children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004, 130, 711-716.
- Shah K, Unger E, Derkey C, [et al.]. Recurrent respiratory papillomatosis: bright prospects for vaccine-based prevention. *Papillomavirus Rep*. 2005, 16, 333-338.

Nowakowski A, et al.

14. Parkin D. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006, 118, 3030-3044.
15. Munoz N, Bosch F, Castellsague X, [et al.]. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer*. 2004, 111, 278-285.
16. Basta A. Rola infekcji wirusowych w etiopatogenezie raka szyjki macicy W: Rak szyjki macicy. Pod red. Markowska J. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1999.
17. Malarewicz A, Florczak K. Cytologia fazowo-kontrastowa w diagnostyce ginekologicznej. Gdańsk: *Digital Medicine in the Future*, 2006.
18. Parkin D, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006, 24, suppl 3, S11-S25.
19. Smith P, Kinlen L, White G, [et al.]. Mortality of wives of men dying with cancer of the penis. *Br J Cancer*. 1980, 41, 422-428.
20. Cupp M, Malek R, Goellner J. The detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in intraepithelial, in situ, verrucous and invasive carcinoma of the penis. *J Urol*. 1995, 154, 1024-1029.
21. Bezerra A, Lopes A, Landman G, [et al.]. Clinicopathologic features and human papillomavirus dna prevalence of warty and squamous cell carcinoma of the penis. *Am J Surg Pathol*. 2001, 25, 673-678.
22. Daling J, Madeleine M, Johnson L, [et al.]. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004, 101, 270-280.
23. Syrjanen S. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. *J Clin Virol*. 2005, 32, suppl 1, S59-S66.