

Perspektywy immunoprofilaktyki HPV u kobiet po 40. roku życia

Perspectives of HPV immunoprophylaxis in women over forty

Tomasz Pertyński, Grzegorz Stachowiak, Agnieszka Zajęc

Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński

Przeгляд Menopausalny 2008; 5: 237-241

Streszczenie

Infekcje onkogennymi i nieonkogennymi typami HPV to problem nie tylko kobiet 20–30-letnich, lecz również starszych, po 40. roku życia. Z tego też powodu podejmowanie skutecznych działań profilaktycznych w grupie kobiet przedmenopauzalnych powinno obejmować nie tylko profilaktykę wtórną, lecz co bardzo istotne, także możliwie wszystkie elementy profilaktyki pierwotnej. Choć najważniejsza część tej profilaktyki w postaci szczepionek anty-HPV nie obejmuje obecnie kobiet ponad 40-letnich, to wstępne wyniki badania FUTURE III – świadczące o wysokiej skuteczności stosowania czterowalentnej szczepionki (HPV typ 6, 11, 16 i 18) w grupie kobiet 35–45-letnich – pozwalają przypuszczać, że w niedalekiej przyszłości efektywną immunoprofilaktykę przeciwko przewlekłym infekcjom HPV będzie można zastosować również w okresie przedmenopauzalnym.

Słowa kluczowe: HPV, immunoprofilaktyka, menopauza, rak szyjki macicy

Summary

Oncogenic and non-oncogenic HPV infections are a problem not only for women aged 20-30, but also for older ones, over forty. So, effective prophylactic actions in premenopausal women should include not only secondary prophylaxis, but also all possible elements of primary prophylaxis. Although the most important part of this prophylaxis – a HPV vaccine – does not apply at the moment to women over forty, the preliminary results of FUTURE III – testifying to the high efficacy of the quadrivalent vaccine (HPV 6, 11, 16 and 18) in the group of women aged 35-45 – allow us to presume that the administration of effective immunoprophylaxis in premenopausal women will be possible in the near future.

Key words: HPV, immunoprophylaxis, menopause, cervical carcinoma

Zakażenia wirusem HPV u kobiet są przyczyną występowania w narządach płciowych zarówno zmian o charakterze nienowotworowym (kłykciny kończyste, kłykciny olbrzymie Buschke-Loewensteina, *bowenoid papulosis*), jak i nowotworowym (rak pochwy, sromu, szyjki macicy). Spośród nich schorzeniem generującym największe problemy zdrowotne jest rak szyjki macicy – przewlekłe infekcje onkogennymi typami HPV są uważane za główne źródło tego nowotworu [1].

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) rak szyjki macicy jest w skali globalnej drugim co do częstości występowania (po raku piersi) nowotworem u kobiet oraz trzecią najczęstszą przyczyną ich śmierci [2, 3]. Ocenia się, że skutki kliniczne *carcinoma colli uteri* są bardzo poważne, gdyż szacunkowa, średnia utrata lat życia z powodu tego nowotworu to 25,9 roku (Stany Zjednoczone 2002 r.) – dla porównania kobiety,

które zmarły z powodu raka piersi lub jajnika, żyły krócej przeciętnie o odpowiednio 19 lat lub 17,4 roku [4]. Pomimo znaczącego spadku zachorowalności w ostatnich latach, Polska ma ciągle jeden z najwyższych wskaźników zachorowalności i umieralności na raka szyjki macicy wśród państw Unii Europejskiej. Rocznie w Polsce notuje się ok. 4 tys. nowych zachorowań, a z powodu tego nowotworu umiera ok. 2 tys. Polek. Niepokojący jest też duży odsetek chorych diagnozowanych w wysokich stopniach zaawansowania klinicznego oraz wzrost zachorowalności u kobiet w okresie menopauzalnym [5]. Według opinii ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG) obecna sytuacja epidemiologiczna dotycząca występowania raka szyjki macicy stawia Polskę na równi z państwami Trzeciego Świata.

Ocena współwystępowania przypadków zakażeń HPV i raka szyjki macicy w różnych grupach wiekowych,

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. **Tomasz Pertyński**, Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, e-mail: tpertynski@interia.pl

połączona z analizą częstości występowania nowych przypadków brodawek narządów płciowych wyraźnie świadczą o tym, że kobiety po 40. roku życia są grupą, dla której diagnostyka i profilaktyka infekcji onkogennymi i nieonkogennymi typami HPV to problem istotny (ryc. 1 i 2.) [6, 7].

Dane dotyczące przetrwałej infekcji HPV u kobiet po menopauzie mówią o tym, że liczba wyników seropozytywnych zwiększa się po 60. roku życia, kiedy to spada zarówno czułość cytodiagnostyki (wewnątrzkanałowa lokalizacja strefy przekształceń, rozmazy skąpokomórkowe), jak i zgłaszalność kobiet na badania przesiewowe. Wskazuje się, że cytologiczne cechy zakażenia w wieku pomenopauzalnym częściej są związane z infekcjami przetrwałymi. Zwiększa się w tym czasie ryzyko progresji i występują niesatysfakcjonujące obrazy kolposkopowe (niewidoczna granica międzynałonkowa). Wraz wiekiem wzrasta znaczenie genotypowania HPV i histopatologicznej weryfikacji materiału pobranego z kanału szyjki macicy (ang. *excochleatio canalis colli uteri* – ECC). W badaniu przeprowadzonym z udziałem prawie 2000

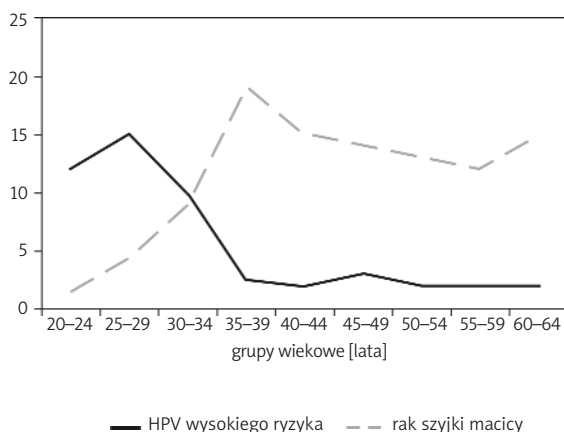
kobiet pomenopauzalnych w wieku 50–70 lat stwierdzono zwiększoną częstość występowania infekcji HPV o typie wysokiego ryzyka. Odnotowano także statystycznie częstsze występowanie zakażenia jednym typem HPV wysokiego ryzyka w stosunku do infekcji wieloważnej. Najczęściej był to typ HPV-16 [8]. Amerykańskie badania oceniają częstość przetrwałej infekcji HPV u kobiet między 50. a 69. rokiem życia na 36%, z czego 1/4 to zakażenia wysokiego ryzyka onkogenne: HPV-16 (72%) i HPV-31 (16%) [9]. Z punktu widzenia kobiet po menopauzie istotne jest także, czy stosowanie u nich terapii hormonalnej (ang. *hormonal therapy* – HT) jest związane ze zwiększonym występowaniem infekcji HPV wysokiego ryzyka. W badaniu przeprowadzonym z udziałem 429 pomenopauzalnych kobiet stosujących HT stwierdzono u 14% z nich infekcje HPV, z czego 4,4% było zarażonych typami onkogennymi. Nie odnotowano więc zwiększonego występowania infekcji HPV podczas stosowania HT. Zaobserwowano natomiast, że wraz z długością stosowania HT zwiększa się ryzyko chorób związanych z infekcją HPV (OR 1,5/rok, 95% CI 1,0–2,3) [10].

DNA HPV wykrywa się w prawie wszystkich przypadkach inwazyjnej postaci raka szyjki macicy [11], a przypadki raka niezwiązane z obecnością HPV występują niezmiernie rzadko [12]. Zakażenia HPV przebiegają najczęściej bezobjawowo, mają zwykle charakter przejściowy (ponad 80% przypadków) i szybko ustępują (w ciągu kilku miesięcy), a zwalczone przez układ odpornościowy organizmu nie pozostawiają wykrywalnych zmian. W pozostałych 20% przypadków rozwija się zakażenie przewlekłe, wywołujące początkowo zmiany o typie CIN, co w dalszym etapie wiąże się z dużym prawdopodobieństwem rozwoju raka szyjki macicy [12, 13].

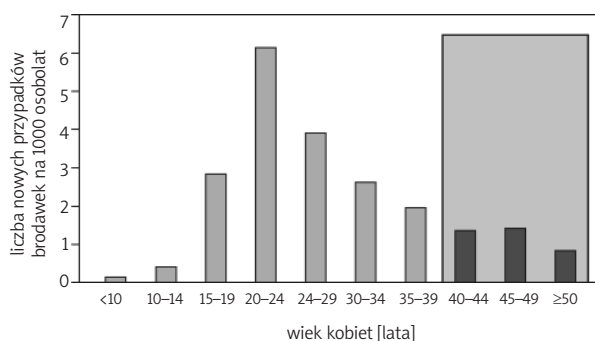
Spośród prawie 200 odkrytych dotąd typów wirusa HPV, typ 38 wykazuje powinowactwo do nabłonka okolic odbytu i narządów płciowych. Praktycznie we wszystkich przypadkach raka szyjki macicy wykrywa się jego onkogenne typy, z czego w ok. 70% przypadków są to szczepy 16, 18, 45 i 56 HPV. Dwa najczęstsze typy to – oczywiście – HPV-18 i HPV-16, z których pierwszy wiąże się z występowaniem *adenocarcinoma colli uteri*, drugi zaś stwierdzany jest częściej w komórkach raka płaskonabłonkowego [14, 15].

Wykrywanie HPV stało się możliwe dopiero po wprowadzeniu metod molekularnych, a zwłaszcza techniki reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. *polymerase chain reaction* – PCR). Niektórzy badacze uważają test wykrywania HPV za narzędzie przesiewowe pierwszego rzutu dla raka szyjki macicy i wykonują badania cytologiczne tylko wtedy, gdy w pochwie kobiet jest stwierdzana obecność typów HPV o wysokim potencjale onkogenym [16].

Carcinoma colli uteri to jeden z najlepiej zbadanych nowotworów złośliwych kobiet, o dobrze udokumentowanym pochodzeniu, co stwarza możliwości nie tylko efektywnego leczenia, ale i – co ważniejsze – **skutecznej profilaktyki**. Powszechnie znany jest fakt, że nowotwór



Ryc. 1. Zakażenia HPV a występowanie raka szyjki macicy w zależności od wieku [6]



Ryc. 2. Częstość występowania nowych przypadków brodawek narządów płciowych w różnych grupach wiekowych kobiet w Stanach Zjednoczonych [7]

ten jest związany z niskim statusem społeczno-ekonomicznym kobiet, brakiem dostępu do opieki medycznej, paleniem papierosów, alkoholizmem, wczesnym rozpoczęciem współżycia seksualnego (i posiadaniem wielu partnerów oraz chorobami przenoszonymi drogą płciową), ciążami w zbyt młodym wieku, patologicznym przebiegiem ciąż i porodów (szczególnie przedwczesnych), brakiem lub skróceniem laktacji [17]. Wszystkie z powyższych czynników dotyczą w sposób oczywisty również kobiet w okresie menopauzalnym.

Do głównych czynników ryzyka rozwoju raka szyjki macicy zalicza się obecnie:

- przewlekłe zakażenie HPV typu 16 i 18 lub innymi typami wysokoonkogennymi,
- wiek,
- wczesne rozpoczęcie współżycia,
- dużą liczbę partnerów płciowych,
- dużą liczbę porodów,
- wieloletnie palenie tytoniu,
- niski status socjoekonomiczny,
- śródnamionkową neoplazję szyjki (CIN) w wywiadzie [5, 18, 19].

Prawdopodobnymi czynnikami rozwoju tego nowotworu są natomiast:

- wieloletnie stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych,
- dieta uboga w antyoksydanty,
- zakażenie HIV,
- częste i nieleczone stany zapalne pochwy (m.in. *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*).

By móc zapobiegać głównej przyczynie raka szyjki macicy u kobiet menopauzalnych, czyli przewlekłym infekcjom onkogennymi typami HPV, należy znać mechanizmy szerzenia się zakażenia oraz stosować środki skutecznie ograniczające rozprzestrzenianie się wirusów.

Mechanizmy przenoszenia i drogi zakażenia HPV u kobiet w okresie okołomenopauzalnym to przede wszystkim:

- kontakty seksualne – stosunek seksualny genitalno-genitalny, manualno-genitalny, oralno-genitalny; infekcja genitalna wirusem HPV u dziewic jest rzadka, ale może być wynikiem kontaktu seksualnego bez penetracji, natomiast prezerwatywa zmniejsza ryzyko zakażenia, choć nie daje pełnej ochrony [20–23],
- drogi nieseksualne – przeniesienie zakażenia przez bieliznę, rękawice chirurgiczne, kleszczyki biopsyjne [24–26].

Obecnie za najskuteczniejsze metody zapobiegania zakażeniom HPV w okresie menopauzy uważa się [27]:

- całkowitą abstynencję od kontaktów płciowych – najskuteczniejszą metodę zapobiegania HPV,
- trwałą obopólną monogamię – jeżeli jeden z partnerów nie okazał się monogamiczny, obie strony są zagrożone,
- stosowanie prezerwatyw, które mogą zmniejszyć ryzyko, ale nie zapewniają pełnej ochrony (ryzyko zakażenia HPV jest mniejsze u mężczyzn obrzezanych),

- przestrzeganie zasad higieny osobistej oraz aseptyki medycznej.

Choć eksperci PTG zwracają uwagę na rosnącą rolę prewencji pierwotnej (tu: immunoprofilaktyki) raka szyjki macicy w postaci szczepień przeciwko HPV szczepionkami dwu- lub czterowalentnymi, to obecnie nie dotyczy ona (jeszcze) bezpośrednio kobiet menopauzalnych. Z pewnością wprowadzenie powszechnej i skutecznej profilaktyki pierwotnej jako elementu profilaktyki raka szyjki macicy (zaleca się obecnie, by populacyjnym szczepieniem profilaktycznym poddawać dziewczęta między 12. a 15. rokiem życia) uchroni przyszłą populację kobiet menopauzalnych przed zakażeniem i rozwojem przetrwałego zakażenia onkogennymi typami HPV. Dotychczasowe wyniki badań wskazują na 100-procentową skuteczność użycia tych szczepionek w grupie kobiet młodych (do 26. roku życia) w przeciwdziałaniu rozwojowi przewlekłego zakażenia wywołanego przez HPV-16 i HPV-18, a w konsekwencji powstaniu na bazie zakażenia wirusowego śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy. Według *evidence based medicine* szczepionki przeciwko wirusom HPV są całkowicie bezpieczne z punktu widzenia standardów wakcynologicznych, charakteryzując się bardzo wysoką skutecznością przy jednoczesnym braku poważnych działań ubocznych.

Co jednak począć z kobietami, które obecnie są w okresie przedmenopauzalnym lub weń wchodzi? Czy mają być one pozbawione niezwykle skutecznego środka profilaktycznego w postaci szczepień przeciwko onkogennym (i nieonkogennym) typom HPV? Sytuację tę mogą zmienić wyniki badania FUTURE III, którego charakterystykę i wstępne wyniki zaprezentowano poniżej. Dane pochodzące z tego badania zostały przedstawione podczas 24th *International Papillomavirus Congress*, który odbył się w Pekinie (Chiny) 3–9 listopada 2007 r. [28]. Było to pierwsze doniesienie o skuteczności szczepień przeciwko HPV w grupie kobiet powyżej 26. roku życia. Badanie to zakończy się w styczniu 2009 r.

FUTURE III – badanie nad zastosowaniem szczepionki przeciwko HPV u kobiet w średnim wieku

Celem tego wielośrodowego, międzynarodowego badania jest ocena skuteczności, tolerancji i immunogenności czterowalentnej szczepionki HPV u kobiet w wieku 24–45 lat. Bierze w nim udział 3817 kobiet, które zrandomizowano (w stosunku 1:1) do grupy *placebo* lub otrzymującej szczepionkę; kryterium wieku pozwoliło wyodrębnić podgrupy kobiet w wieku 24–34 oraz 35–45 lat. Charakterystykę badanej populacji przedstawiono w tab. I i II.

Do badania zakwalifikowano pacjentki, u których:

- nie wykonano histerektomii lub LEEP,
- nie potwierdzono biopsją schorzenia HPV szyjki macicy (w ciągu ostatnich 5 lat),
- nie stwierdzono brodawek narządów płciowych w wywiadzie.

Jest to szczepionka profilaktyczna, a nie terapeutyczna, dlatego do badania zakwalifikowano tylko te kobiety, które nie zostały wcześniej zakażone żadnym z czterech typów wirusa obecnych w szczepionce i pozostały wolne od zakażenia przez pół roku, do zakończenia cyklu trzech szczepień szczepionką lub *placebo*.

Zastosowano czterowalentną szczepionkę przeciw typom 6, 11, 16 i 18 HPV. U każdej kobiety co 6 mies. pobierano PAP oraz wycinki z szyjki macicy i pochwy,

a w przypadkach ASC-US (i większej patologii) wykonywano kolposkopię.

W badaniu analizowano przypadki przetrwałej infekcji, dysplazji szyjki macicy i zewnętrznych brodawek płciowych powodowanych przez typy HPV-6, -11, -16 i -18, jak również zmian chorobowych wywołanych tylko przez typy HPV-16 i HPV-18.

W grupie przyjmującej *placebo* wykryto 41 nowych przypadków przetrwałej infekcji HPV, dysplazji szyjki macicy, brodawek płciowych lub zmian chorobowych pochwy i sromu wywołanych przez typy wirusa 6, 11, 16 i 18. W grupie przyjmującej szczepionkę odnotowano natomiast 4 przypadki takich zmian po przeszło półtorarocznej obserwacji (1,65 roku).

Obliczono, że całkowita skuteczność czterowalentnej szczepionki w zapobieganiu chorobom związanym z infekcjami typami 6, 11, 16 i 18 HPV w badanej grupie kobiet w średnim wieku wynosi 91%, z czego w grupie kobiet młodszych (24–34 lat) jest nieco większa – redukcja zachorowań o 92% – niż w grupie kobiet starszych (35–45 lat), w której stwierdzana redukcja zachorowań jest nadal wysoka i wynosi 89%. Gdy pod uwagę brano natomiast osobno schorzenia wywołane przez typy onkogenne i nieonkogenne HPV, stwierdzono, że czterowalentna szczepionka jest skuteczna w 83% (4 nowe przypadki w grupie zaszczepionych i 23 nowe przypadki w grupie otrzymującej *placebo*) w zapobieganiu przetrwałym infekcjom HPV typami 16 i 18 i w 100% w zapobieganiu zakażeniom nieonkogennymi szczepami HPV-6 i HPV-11 (tab. III).

W trakcie badania obserwowano wysoki poziom serokonwersji poszczepiennej (w 7. mies.) zarówno w grupie kobiet 24–34-letnich, jak i – co bardzo ważne w tym kontekście – w grupie kobiet starszych, 35–45-letnich (tab. IV).

W podsumowaniu powyższego doniesienia autorzy stwierdzają, że:

- profilaktyczne podawanie czterowalentnej szczepionki jest wysoce skuteczne w zapobieganiu przetrwałym infekcjom typami 6, 11, 16 i 18 HPV oraz chorobom sromu, pochwy i szyjki macicy wywołanymi przez ww. wirusy,
- szczepionka ta indukuje silną, neutralizującą odpowiedź immunologiczną w stosunku do ww. patogenów u kobiet 35–45-letnich,
- szczepionka jest dobrze tolerowana przez pacjentki.

Wstępne wyniki badania FUTURE III świadczą o tym, że w niedalekiej już przyszłości skuteczną immunoprofilaktykę HPV będzie można oficjalnie zastosować również w grupie kobiet starszych, w tym przedmenopauzalnych.

Należy jednak pamiętać, że wprowadzenie masowych szczepień przeciwko wirusom HPV nie stanowi podstawy do zmian obowiązujących zasad prowadzenia skryningu cytologicznego raka szyjki macicy i nie zwalnia kobiet zaszczepionych z obowiązku korzystania z oferty bezpłatnych, wykonywanych co 3 lata badań cytologicznych [29].

Tab. I. Pochodzenie kobiet w badaniu FUTURE III

Parametr	Grupa ze szczepionką (n=1911)	Grupa <i>placebo</i> (n=1908)
Etniczność:		
azjatycka	31%	31%
afrykańska	5%	4%
latynoamerykańska	43%	43%
rasa biała	20%	21%
inna	1%	1%
Kraj pochodzenia:		
Kolumbia	804	806
Tajlandia	391	391
Stany Zjednoczone	271	274
Filipiny	200	200
Niemcy	156	155
Francja	56	50
Hiszpania	33	31

Tab. II. Seksualność i status małżeński kobiet w badaniu FUTURE III

Parametr	Grupa ze szczepionką (n=1911)	Grupa <i>placebo</i> (n=1908)
% dziewic	0%	0%
średni wiek (lata) rozpoczęcia współżycia płciowego		
	18 (5–39)	18 (4–39)
liczba partnerów seksualnych		
0–2	58%	58%
2–4	19%	19%
5 lub więcej	23%	23%
status małżeński		
nigdy niezamężne	18%	18%
w separacji/rozwidzione	8%	7%
wdowy	1%	1%
w stałym związku	28%	27%
zamężne – pierwsze małżeństwo	40%	42%
zamężne – drugie lub kolejne małżeństwo	5%	6%

Tab. III. Skuteczność czterowalentnej szczepionki w zapobieganiu infekcjom typami 6, 11, 16 i 18 HPV

Infekcje HPV	Grupa zaszczepiona		Grupa placebo		Redukcja o	95% CI	p
	liczba nowych przypadków	PYR	liczba nowych przypadków	PYR			
typy 6/11/16/18	4	2721	41	2654	91%	74,98	<0,001
typy 16/18	4	2700	23	2621	83%	51,96	<0,001
typy 6/11	0	2243	19	2204	100%	79,10	<0,001

PYR – ang. person years at risk

Tab. IV. Seropozytywność w grupie zaszczepionej w 7. mies. badania

Kategoria wiekowa	% serokonwersji (obecność przeciwciał anty-HPV) (95% CI)			
	typ 6 HPV	typ 11 HPV	typ 16 HPV	typ 18 HPV
24–34 lat (n=953)	99 (97,99)	99 (97,99)	100 (99,1)	98 (97,99)
35–45 lat (n=957)	98 (97,99)	98 (96,99)	98 (97,99)	96 (95,98)

Piśmiennictwo

- Cogliano V, Grosse I, Baan R. et al. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncol* 2005; 6: 552-3.
- Światowa Organizacja Zdrowia. World Health Organization; Genewa, Szwajcaria 2003; 1-74.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Lyon, France: IARC Press; 2004.
- Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2002, National Cancer Institute. Bethesda 2005.
- Zieliński J, Rokosz M. Rak szyjki macicy – czy można zmniejszyć śmiertelność z powodu tej choroby w Polsce. *Współcz Onkol* 2000; 4: 216-7.
- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-65.
- Insinga RP, Dasbach EJ, Myers ER. The health and economic burden of genital warts in a set of private health plans in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1397-403.
- Baay MF, Smits E, Tjalma WA, Lardon F, et al. Can cervical cancer screening be stopped at 50? The prevalence of HPV in elderly women. *Int J Cancer* 2004; 108: 258-61.
- Smith EM, Johnson SR, Ritchie JM, et al. Persistent HPV infection in post-menopausal age women. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 87: 131-7.
- Smith EM, Levy BT, Ritchie JM, et al. Is use of hormone replacement therapy associated with increased detection of human papillomavirus and potential risk of HPV-related genital cancers? *Eur J Cancer Prev* 2002; 11: 295-305.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-9.
- Kirvan JJ, Herington CS. Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego a rak szyjki macicy. *Med Prakt Gin Pol* 2002; 5–6: 36-45.
- Kessel K, Koutsky L. Szczepionka przeciw HPV – czy dojdzie kiedyś do likwidacji raka szyjki macicy? *Ginekologia po Dyplomie* 2004; 9: 72-6.
- Clifford CM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papilloma virus types invasive cervical cancer worldwide meta analysis. *Br J Cancer* 2003; 88: 63-73.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.11.
- Sherlaw-Johnson C, Gallivans S, Jenkins D. Evaluating cervical cancer screening programmes for developing countries. *Int Cancer* 1997; 72: 210-6.
- Klimek R, Madej JM, Sieroń A. Rak – nowotwory a choroby nowotworowe. RK, Kraków 2006.
- Altekrufs SF, Lacey JV, Brinton LA. Comparison of human papilloma virus genotypes, sexual and reproductive risk factors of cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. Northeastern United States. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 657-63.
- Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Diagnostyka, profilaktyka i wczesne wykrywanie raka szyjki macicy. *Ginekologia po Dyplomie* 2006; 8: 88-92.
- Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ, et al. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 101-6.
- Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 218-26.
- Fairley CK, Gay NJ, Forbes A, et al. Hand-genital transmission of genital warts? An analysis of prevalence data. *Epidemiol Infect* 1995; 115: 169-76.
- Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1772-83.
- Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, et al. Human papillomavirus prevalence and types in newborns and parents: concordance and modes of transmission. *Sex Transm Dis* 2004; 31: 57-62.
- Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM. Human papillomavirus DNA in fomites on objects used for the management of patients with genital human papillomavirus infections. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 950-4.
- Roden RB, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus is resistant to desiccation. *J Infect Dis* 1997; 176: 1076-9.
- Anhang R, Goodman A, Goldie SJ. HPV communication: review of existing research and recommendations for patient education. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 248-59.
- Luna J, Saah A, Hood S, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine (Gardasil™) in women aged 24-45. 24th International Papillomavirus Congress, November 3-9, 2007, Beijing, China 2007.
- Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące diagnostyki, profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy. *Prz Menopauz* 2006; 4: 198-201.