

# HPV ENFEKSİYONU VE ANOGENİTAL PREİNVAZİV VE İNVAZİV LEZYONLAR

Dr. Faruk Abike, Dr. İlkan Dünder

## ÖZET

Dünyada en sık saptanan seksüel geçişli hastalık HPV enfeksiyonudur. HPV deri ve mukozalarda bazal membrana yakın olan hücreleri enfekte eden DNA virusudur. HPV, cilt ve mukoz membranları enfekte eder ve lokal epitelyal proliferasyona sebep olur. HPV epidemiyolojisi, bölgesel olarak ve yaş gruplarına göre farklılıklar göstermektedir. HPV, servikal kanser dışında anüs, vulva, vagina, penis, baş boyun kanserlerinden, anogenital kondilomalar ve rekürren respiratuar papillomatozisden sorumludur. Genital HPV enfeksiyonu, dünyada en sık rastlanan cinsel yolla bulaşan hastalık olup tüm servikal kanser olgularının % 99,8’de HPV varlığı tespit edilmiştir. HPV enfeksiyonu, anogenital bölgede hemen tüm bölgenin preinvaziv ve invaziv lezyonlarıyla ilişkili olup, günümüzde en sık rastlanan seksüel geçişli olması nedeniyle ciddi bir toplum problem oluşturmaktadır. Çoğu HPV enfeksiyonu asemptomatik seyretmesi ve tanısının zor olması nedeniyle HPV enfeksiyonundan korunmak çok daha fazla önem kazanmıştır. Uygun aşılama ve eğitim planlamaları ile HPV enfeksiyonundan korunma ve ilgili preinvaziv ve invaziv hastalıkların önlenmesi mümkün olabilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** HPV; Servikal Kanseri; Preinvaziv Lezyonlar; Vulva Kanseri; Vajinal Kanseri; Anogenital Kanserler.

## ABSTRACT

HPV infection was the most common sexually transmitted disease in the world. HPV infects the skin and mucous membranes and can cause local epithelial proliferation. HPV epidemiology, regional and vary according to age groups. HPV is responsible for cervical cancer, anal, vulva, vagina, penis, head and neck cancers, and recurrent respiratory papillomatosis and anogenitale condylomas. Genital HPV infection is 99.8% of all cervical cancer cases in the presence of HPV have been identified. HPV infection, preinvasive and invasive lesions of the anogenital region is associated with almost all of the region, today is the most common sexually transmitted constitutes a serious problem in society. Most HPV infection is asymptomatic and the diagnosis is much more difficult to prevent due to HPV infection has gained importance. With the appropriate vaccination and education programs related to HPV infection and preinvasive and invasive disease prevention and protection will be possible.

**Key Words:** HPV; Cervical Cancer; Preinvasive Lesions; Vulvar Cancer; Vaginal Cancer; Anogenital Cancers.

Geliş tarihi: 07/02/2013

Kabul tarihi: 09/03/2013

Florence Nightingale Group Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İSTANBUL

İletişim: Dr. Faruk AKBİKE

Florence Nightingale Group Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İSTANBUL

Tel: 0533 638 51 68

E-mail: farukabike@gmail.com

HPV enfeksiyonu yılda yaklaşık 500,000 servikal kanser ve 275,000 buna bağlı ölümlerden sorumludur. HPV, servikal kanser dışında anüs, vulva, vagina, penis, baş boyun kanserlerinden, anogenital kondilomalar ve rekürren respiratuar papillomatosisden sorumludur. Genital HPV enfeksiyonu, dünyada en sık rastlanan cinsel yolla bulaşan hastalık olup tüm servikal kanser olgularının %99,8'de HPV varlığı tespit edilmiştir. HPV enfeksiyonu kadınlarda invaziv kanserlerden dışında preinvaziv lezyonlara da sebep olur (1-7). HPV direkt veya indirekt temas ile bulaşabilir. Epitelyal bariyerde travma veya maserasyon sonucu disfonksiyon oluşan alanlardan, cild bütünlüğü bozulan alanlardan virus ile enfekte olur. İnokülasyondan 3hafta ile 8 ay gibi değişen periyotta inkübe olur (8). 200'ün üzerinde HPV subtipinin tespit edilmiştir ve yaklaşık 40 subtipin genital bölgeye yerleştiği gösterilmiştir. HPV subtipleri anogenital karnalda yüksek dereceli lezyon ve invaziv karsinom potansiyellerine göre, düşük riskli onkojenik (LR HPV) ve yüksek riskli onkojenik (HR HPV) olarak sınıflandırılır. HPV'nin 15 subtipinin (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66...) servikal ve diğer kanserlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (5,6,9-13).

Papilloma viruslar, 50-55 nm büyüklüğünde, Papoviridae virus familyasından DNA virüsleridir. HPV, ikosehedral çift sarmal DNA'ya sahip olup 8000 baz çiftinden oluşur. Viral DNA'da histon benzeri proteinler bulunur kapsomerde L1 ve L2 antijenik yapılarını barındırır. Virus insane dışında kedi, tavşan ve insan dışındaki primatlarda da enfeksiyona yol açabilir (14). HPV deri ve mukozalarda bazal membrana yakın olan hücreleri enfekte eden DNA virusudur. HPV, cilt ve mukoz membranları enfekte eder ve lokal epitelyal proliferasyona sebep olur. Farklı HPV subtipleri, farklı hücre tiplerine tropizm göstermektedir (15-17). HPV üzerinde 8 tane erken (E-early) ve 2 adet geç (L-late) antijenleri bulunur. E1 ve E2; DNA transkripsiyonu ve replikasyondan, E4 maturasyon ve viral partiküllerin salınımından, E5 hücre transformasyonundan ve E6/E7 ise immortalizasyondan sorumludur ve malign lezyonlarla ilişkilidir (18). Bu proteinler p53 ve Retinablastom genleri ile etkileşerek keratinositlerde displazik değişimlere ve kontrolsüz bölünmeye sebep olur. L1 ve L2 antijenleri ise immünojenik kapsid antijenleridir (19).

HPV enfeksiyonu sonucu, epitelde sitolojik değişiklikler gözlenebilir. Bu sitolojik değişimler; koilositoz, nuklear atipi, gecikmiş maturasyon, hiperkeratoz ve parakeratoz görülebilir. PAP smear testinin servikal sitoloji tarama testi olarak kullanıma başlaması ile servikal kansere bağlı mortalite %40 oranında azalmıştır. Servikal taramada HPV ye bağlı sitopatik değişimler yada servikal displazik değişimler tespiti durumunda yakın servikal sitolojik tarama ve uygun endikasyonlarda kolposkopi yapılmalıdır (20). Likid bazlı sitolojik taramalar, HPV ilişkili değişimlerin incelenmesi açısından daha sensitive olup HPV tanısı için en uygun teknik polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HPV DNA'nın izolasyonu ve subtipin belirlenmesi önemlidir (21,22). Kolposkopik incelemede asetowhite alan, mozaizm, punktuasyon ve atipik damarlanma tespit edilebilir ve şüpheli alanlardan biopsi yapılabilir. HPV ilişkili servikal lezyon varlığında, anogenital bölgeler dikkatle incelenmeli ve bu alanlarda HPV ilişkili lezyon dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır. Vulvar lezyonlar kolaylıkla saptanabilir ve sıklıkla multifokaldır, genellikle labia minörler, intraitus, periklitoral ve perianal bölgede saptanır. Vajinal lezyonlar da multifokal olmakla beraber genellikle düz, keskin sınırlı olup lezyonların tespitinde vaginal asetik asit uygulaması faydalıdır. (20,23,24).

Dünyada en sık saptanan seksüel geçişli hastalık HPV enfeksiyonudur. HPV epidemiyolojisi, bölgesel olarak ve yaş gruplarına göre farklılıklar göstermektedir. Amerika'da, 14-59 yaş arası kadınlarda %26,8 oranında saptanmış ve en sık tespit edilen HPV subtipi Tip 6 (%1,3) olarak bildirilmiştir. Buna karşın İspanya'da ise %17 HPV pozitifliği saptanmış ve en sık Tip 16 ve 18 tespit edilmiştir. Ayrıca, Hindistan'da %7,6 ve en sık tip 16 (%11), Danimarka'da %26,4 ve tip 16 en sık tespit edilen subtip olarak bildirilmiştir (4,9,25,26).

Genital kondilomalar, vulva, vajina, serviks, perine, penis ve perianal-anal bölgede oluşabilir. Yüzeyden kabarık, pediküllü, papüllamatöz olabileceği gibi düz plak şeklinde de (flat kondiloma) olabilir. Benign nitelikte olup sıklıkla multifokaldır. Flat kondilomalar sıklıkla vajina ve peniste görülür. Kondilomalar tedavi edilmeden bırakılırsa, spontan gerileyebilir, persiste kalabilir veya büyüyebilir. Genital kondilomaların HPV enfeksiyonu ortaya çıkan benign lezyonlar olup, cerrahi olarak çıkarılmasının HPV enfeksiyonunun eradikasyonu için çok sınırlı bir etkisi vardır. Kondilomalar çıkarılsa bile HPV enfeksiyonu devam etmektedir. Tedavide amaç, HPV enfeksiyonuna bağ-

lı klinik manifestasyonları ortadan kaldırmak, kozmetik ve hastanın psikolojik durumunu düzeltmek. Tedavide esas olarak kondilomun tamamen çıkarılması veya mümkün olabildiği kadar eksizyonudur. Ancak tüm tedavilerde rekürrens oranları değişmektedir. Literatürde tedavi şekillerini karşılaştıran plasebo kontrollü çalışma yoktur. Klinik deneyimler, genital kondilomların olabildiğince çıkarılmasını ve takiben immun sistemi uyaran tedavilerin rekürrensleri azalttığını göstermiştir. Genital kondilomların cerrahi yada kimyasal destrüksiyonu dışında immunomodulator (imiquimod), interferonlar ve antiviral etkili sitokinler de tedavilerde etkin olarak kullanılmaktadır. Genital kondilomların tedavi sonrası rekürrensi siktir. Özellikle sigara, HPV enfeksiyonu ilişkili intraepitelial displazi progresyonunda önemli bir ko-karsinojen olup, bu konuda danışmanlık verilmelidir (27-31).

Bowenoid papülozis, in situ skuamöz hücreli kansere benzeyen, multifokal papüler lezyonlardır. Özellikle seksüel aktif genç yaş grubunda, anogenital bölgede kahverengimsi eritematöz lezyonlarla karakterizedir. Bowenoid papülozis, HPV tip 16 ile ilişkili bir lezyondur. Klinik olarak seboreik keratozis, melanositik nevus ve kondilomlardan ayırd edilmelidir (32). Özellikle HR HPV ile ilişkili ve histolojik atipi görülse bile genellikle benign lezyonlardır ve spontan regrese olurlar. Yaşlı ve immune yetmezliği olan hastalarda daha agresif seyredebilir. Ayrıca HPV tip 18, 31 ve 35 ile de ilişkili bulunmuştur (33).

Atypical squamous cells-undetermined significance (ASCUS) en sık saptanan servikal sitolojik anormali (%39) olmakla beraber, sadece %10 hastada SIL veya servikal kansere rastlanılmaktadır. Düşük dereceli SIL (LSIL) yaklaşık %10 oranında malignite progresyonu olan ve HPV enfeksiyonu ile yakın ilişkili servikal lezyondur. HSIL ise yüksek oranda malign potansiyel taşır ve olguların %30'u invaziv servikal kansere ilerlerken, sadece %17'si regrese olabilir ve hemen tüm olgular HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir (31,34,37). Ankara bölgesinde yapılan bir çalışmada ise 122 anormal servikal sitolojili hastada, en sık rastlanan HPV subtipi Tip 16 olarak saptanmış, LSIL olgularında %60, HSIL olgularında %83 oranında HPV enfeksiyonu tespit edilmiştir (34). Yapılan geniş tabanlı bir derlemede, CIN 1 lezyonlarda en sık HPV 16, 31, 66, 52 ve 51 tespit edilmiştir ve multityp HPV enfeksiyonu olguların %10'undan fazlasında saptan-

mıştır. HPV tip 16, CIN 1 olgularında en sık tespit edilen subtip olmuştur. CIN 2/3 lezyonlarda ise en sık saptanan subtipler HPV 16, 31, 18, 33 ve 35 olup, olguların %0-14'ünde multipl HPV enfeksiyonu saptanmıştır. CIN 2/3 olgularının %53,8' inde HPV tip 16 tespit edilmiştir. İnvaziv servikal skuamöz karsinom olgularında en sık saptanan HPV subtipleri HPV 16, 18, 33 ve 31 olurken, servikal adenokarsinomlarda en sık HPV 16, 18, 45, 33 ve 31 tespit edilmiştir. (5). Türkiye'de yapılan bir çalışmada, ASCUS ve SIL saptanan hastalarda, en sık rastlanan HPV subtipleri 16 (%41) ve 18 (%21) olarak bildirilmiş olup, diğer tiplerin dağılımı ise Tip 6 (%11), tip 31 (%4,9), tip 11 (%3,8), tip 52 (%2,4) ve tip 33, 51, 59 (%1,2) olarak saptanmıştır (3). İzmir bölgesinde yapılan 644 HPV pozitif hastanın değerlendirilmesini içeren bir çalışmada, 546 olguda normal servikal sitoloji, 96 hastada anormal servikal sitoloji tespit edilmiş ve HSIL olgularında %78,3 HPV enfeksiyon varlığı bildirilmiştir (36).

Vulvar karsinom insidansı 2-7/100,000 kadın ve vaginal kanserler 0.6-1/100,000 kadında saptanır. Vulva kanserinin ortalama görülme yaşı 72, vaginal kanserler de ise 74'dür. 50 yaş altında görülen vulvar ve vaginal kanserler HPV ile ilişkili olup olguların %20'sinde servikal ve anal kanserler eşlik etmektedir (37). Vulva kanserlerinde risk faktörleri yaşa göre değişiklik göstermektedir. İleri yaş vulva kanserlerinde bile, olguların yaklaşık %15'inde HPV enfeksiyonu gösterilmiştir (38-42). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, VIN 2/3 olgularında %85,3 ve vulvar karsinomalarda %40,4 oranında HPV pozitifliği saptanmıştır. VIN 2/3 ve vulvar karsinomlarda en sık saptanan tip 16 (%71,9 ; %32,2) olup, tip 18 ve 33 ile beraber yaklaşık olguların %90'nundan sorumlu olduğu bildirilmiştir. VIN 1 lezyonlarda ise en sık saptanan HPV tip 6 (%61,3) olmuştur (5,43-46). VIN 1 olgularında en sık saptanan HPV subtipleri HPV 6, 11, 68, 16 ve 51 olup, multiple HPV enfeksiyonu oranı %18,2 olarak saptanmıştır. VIN 1 olgularının %29,5'inde HPV tip 6 sorumlu tutulmuştur. VIN 3 tanısı alan hastalarda en sık rastlanan HPV subtipleri ise, HPV 16, 18, 33,45, 35, 31 ve 52 olmakla beraber, Tip 16 tüm olguların %77,7'sinden sorumlu olduğu gösterilmiştir. İnvaziv vulvar kanser vakalarında en sık rastlanan HPV subtipleri HPV 16, 33, 6, 18 ve 31 olup multipl HPV ile enfeksiyon oranı %5,8 olarak bildirilmiştir (5).

Vaginal kanserler nadir görülen jinekolojik kanserlerden olup, tüm dünyada 0,3-1,5 /100.000 oranında görülmektedir. En sık görülen histolojik tip skuamöz hücreli vaginal karsinoma olup, HPV ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Vulvar ve vaginal skuamöz hücreli kanserlerin %65-70'inde HPV izole edilmiştir (5,47-50). International Agency for Research on Cancer tarafından yayınlanan meta-analizde, VAIN lezyonlarda HPV prevalansı %93,7 olduğu ve yüksek viral yükü olan HPV pozitif olgularda VAIN riskinin 126 kat arttığı belirtilmiştir (51). Skuamöz hücreli vaginal kanserlerde ise servikal kanserler benzer şekilde HPV tip 16 %63,2 oranında izole edilmiştir. Pek çok çalışmada tip 16 ve 18, vulvar kanserlerin %50'sinden , vaginal kanserlerin ise %70'inden fazlasında HPV tespit edilmiştir (38,39). Yapılan geniş çaplı bir meta-analizde; CIN 1'de %15,3 , CIN 2/3' de %61,9 , servikal kanser olgularının %79,2'sinde, VIN 1 olgularının %41,7'sinde, VIN2/3' de %84, vulvar kanser olgularının %55,5' inde, VAIN 3 olgularının %65,1'inde ve vaginal kanserlerin %72, 7'sinde HPV pozitifliği saptanmıştır. (51) .

Anogenital intraepitelyal neoplaziler ve karsinomalarda HR HPV DNA' sı %70-100 oranında , invaziv penil karsinomalarda %40-50 oranında tespit edilmiştir. Ayrıca anogenital kanalda yavaş büyüyen ancak nadiren metastaz yapan verrüköz karsinoma tip 6 ve 11 ile ilişkili, bowenoid papülozis olguları ile HR HPV subtiplerinin ilişkili olduğu bildirilmiştir (11,51). ABD'de yıllık yaklaşık 2000 yeni HPV ilişkili anal kanser tanısı konulmaktadır. Anal preinvaziv lezyonlar ile HPV ilişkisi de gösterilmiştir ve ilgili HPV subtipleri servikal lezyonla benzerdir (40). HPV'nin servikal kanserlerin hemen hemen %100'ünden sorumlu olmakla beraber, HPV ile skuamöz anal karsinomalarla ilişkisi de gösterilmiş ve olguların %93'ünde HPV izole edilmiş olup, anal karsinomalarda en önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir (52).

HPV enfeksiyonu, anogenital bölgede hemen tüm bölgenin preinvaziv ve invaziv lezyonlarıyla ilişkili olup, günümüzde en sık rastlanan seksüel geçişli olması nedeniyle ciddi bir toplum problem oluşturmaktadır. Çoğu HPV enfeksiyonu asemptomatik seyretmesi ve tanısının zor olması nedeniyle HPV enfeksiyonundan korunmak çok daha fazla önem kazanmıştır. Günümüzde HPV için bivalan ve kuadrivalan aşı geliştirilmiş ve onaylanmış, tüm dünyada klinik kullanımdadır. HPV aşısı, virusun L1 majör kapsid

antijenine karşı hazırlanmıştır. Profektik aşılama ile HPV enfeksiyonu ve ilişkili kanserlerin insidansında azalma beklenmektedir. Dünya sağlık örgütü (WHO) uygun popülasyona HPV aşılama programını önermektedir. Persistan HPV enfeksiyonu sonucu servikal kanser ve preinvaziv lezyonlara yol açan gelişimine sebep olan karsinojenik 15-20 HPV subtipi bulunmaktadır. Dünyadaki tüm servikal kanser olgularının %70'inden Tip 16 ve 18 sorumlu olup, uygun aşılama ile servikal kanser ciddi oranda azaltılabilir. HPV enfeksiyonunu ve ilişkili hastalıkların önlenmesi için, hastaların yeterli bilgilendirilmesi ve korunma yöntemlerinin detaylı anlatılması çok önemlidir. Toplum koruyucu sağlık hizmetleri önem kazanmaktadır. Uygun aşılama ve eğitim planlamaları ile HPV enfeksiyonundan korunma ve ilgili preinvaziv ve invaziv hastalıkların önlenmesi mümkün olabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM (2001) GLOBOCAN 2000:cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version IARC Press, Lyon.
2. Schiffman M, Castle PE (2003) Human papillomavirus: epidemiology and public health. Arch Pathol Lab Med 127 (8):930-934.
3. Bingöl B, Abike F, Türkmen İ, Büyükdoğan M, Dündür İ. Servikal intraepitelyal neoplazilerde HPV subtiplerinin araştırılması. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2011-2, Sayfa 45-50.
4. Bhatla N, Dar L, Rajkumar Patro A, Kumar P, Pati SK, Kriplani A, Gulati A, Broor S, Iyer VK, Mathur S, Shah KV, Gravitt PE. Human papillomavirus-type distribution in women with and without cervical neoplasia in north India. Int J Gynecol Pathol. 2008 Jul;27 (3):426-30.
5. Insinga RP, Liaw KL, Johnson LG, Madeleine M M A Systematic Review of the Prevalence and Attribution of Human Papillomavirus Types Among Cervical, Vaginal and Vulvar Precancers and Cancers in the United States. . Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008 July ; 17 (7): 1611-1622.
6. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. Int J Cancer 2006; 118:3030-44.
7. U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999-2002 Incidence and Mortality Web-based Report. U.S.Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; Atlanta: 2005. Available at: [www.cdc.gov/cancer/npcr/uscs](http://www.cdc.gov/cancer/npcr/uscs). 3-21-2007.

8. Jablonska S, Majewski S, Obalek S, Orth, G. Cutaneous wart. *Clin Dermatol.* 1997;15:309-19.
9. Moscicki AB, Palefsky J, Smith G, et al. Variability of human papillomavirus DNA testing in a longitudinal cohort of young women. *Obstet Gynecol* 1993; 82:578-585.
10. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* Sep 8;2007 370 (9590):890-907.
11. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, et al. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 205 (suppl):189-193.
12. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* Aug 1;2007 121 (3):621-32.
13. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89 (1):101-105.
14. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004;324:17-27.
15. Chew GK, Cruickshank ME, Rooney PH, Miller ID, Parkin DE, Murray GI. Human papillomavirus 16 infection in adenocarcinoma of the cervix. *Br J Cancer* 2005;93:1301-4.
16. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* Feb 2003; 348 (6):518-27.
17. Abike F, Bingöl B, Kılıç GS, Dünder İ, Tapisız OL. Servikal kanser ve tümör belirteçleri. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 2011-1, Sayfa 1-9.
18. Syrjanen SM, Syrjanen KJ. New concepts on the role of human papillomaviruses in cell cycle regulation. *Ann Med.* 1999;31:175-87.
19. Orth G, Favre M. Human papillomaviruses. *Biochemical and biologic properties.* *Clin Dermatol.* 1985;3:27-42.
20. Wallin KL, Wiklund F, Angstrom T, et al. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 341:1633-1638.
21. Nuovo GJ, Blanco JS, Leipzig S, Smith D. Human papillomavirus detection in cervical lesions nondiagnostic for cervical intraepithelial neoplasia: correlation with Papanicolaou smear, colposcopy, and occurrence of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 1990;75:1006-1011.
22. Jacobs MV, Snijders PJ, Voorhorst FJ. Reliable high risk HPV DNA testing by polymerase chain reaction: an intermethod and intramethod comparison. *J Clin Pathol.* 1999;52:498-503.
23. Nobbenhuis MAE, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999;354:20-25.
24. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Edwards BK, editors. *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1995.* Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1998.
25. Bernal M, Burillo I, Mayordomo JI, Moros M, Benito R, Gil J. Human papillomavirus (HPV) infection and intraepithelial neoplasia and invasive cancer of the uterine cervix: a case-control study in Zaragoza, Spain. *Infect Agent Cancer.* 2008 May 29;3:8.
26. Kjaer SK, Breugelmans G, Munk C, Junge J, Watson M, Iftner T. Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int J Cancer.* 2008 Oct 15;123 (8):1864-70.
27. Gollnick H, Barasso R, Jappe U, et al. Safety and efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of penile genital warts in uncircumcised men when applied three times weekly or once per day. *Int J STD AIDS* 2001; 12:22-28.
28. Beutner KR, Tyring SK, Trofatter KF Jr, et al. Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:789-794.
29. Davis G, Wentworth J, Richard J. Self-administered topical imiquimod treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. A report of four cases. *J Reprod Med* 2000; 45:619-623.
30. Kerby PK, Kiviat N, Beckman A, Wells D, Sherwin S, Corey L. Tolerance and efficacy of recombinant human interferon-gamma in the treatment of refractory genital warts. *Am J Med* 1988; 85:183-188.
31. Kraus SJ, Stone KM. Management of genital infection caused by human papillomavirus. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (suppl 6):620-632.
32. Majewski S, Jablonska S. Human papillomaviruses-associated tumors of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:658-9.
33. Hama N, Ohtsuka T, Yamazaki S. Detection of mucosal human papilloma virus DNA in Bowenoid papulosis, Bowen's disease and squamous cell carcinoma of the skin. *J Dermatol.* 2006; 33:331-7.
34. Abike F, Engin AB, Dunder I, Tapisız OL, Aslan C, Kutluay L. Human papilloma virus persistence and neopterin, folate and homocysteine levels in cervical dysplasias. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284 (1):209-14.

35. ASCUS-LSIL Traige Study (ALTS) Group (2003) A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 188 (6):1393–1400.
36. Kasap B, Yetimalar H, Keklik A, Yildiz A, Cukurova K, Soyly F. Prevalence and risk factors for human papillomavirus DNA in cervical cytology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Nov;159 (1):168-71.
37. Dittmer C, Katalinic A, Mundhenke C, Thill M, Fischer D. Epidemiology of vulvar and vaginal cancer in Germany. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Jul;284 (1):169-74.
38. Brown DR, Schroeder JM, Bryan JT, Stoler MH, Fife KH. Detection of multiple human papillomavirus types in Condylomata acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients. *J Clin Microbiol* 1999;37 (10):3316–3322.
39. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol* 1995;33 (8):2058–2063.
40. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118:3030-44.
41. Evi F, Randimbison L, Lavecchia C: Descriptive epidemiology of vulvar and vaginal cancers in Vaud, Switzerland, 1974–1994. *Ann Oncol* 1998, 9:1229-1232.
42. Sasco AJ, Gendre I: Current epidemiology of vulvar cancer. *Contracept Fertil Sex* 1998, 26:858-864.
43. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004; 68: 362-372.
44. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124: 1626-1636.
45. Flores YN, Bishai DM, Shah KV, Lazcano-Ponce E, Lörincz A, Hernández M, et al. Risk factors for cervical cancer among HPV positive women in Mexico. *Salud Publica Mex* 2008; 50: 49-58.
46. Li H, Guo Y, Zhang J, Qiao J And Geng L. Risk factors for the development of vaginal intraepithelial neoplasia. *Chinese Medical Journal* 2012;125 (7):1219-1223.
47. Sturgeon SR, Curtis RE, Johnson K, Ries L, Brinton LA: Second primary cancers after vulvar and vaginal cancers. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 174:929-933.
48. Merino MJ: Vaginal cancer: the role of infectious and environmental factors. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 165:1255-1262.
49. Brinton LA, Nasca PC, Mallin K, Schairer C, Rosenthal J, Rothenberg R, Yordan E Jr, Richart RM: Case-control study of in situ and invasive carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol* 1990, 38:49-54.
50. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, Shera KA, Carter JJ, McKnight B, Porter PL, Galloway DA, McDougall JK, Tamimi H: A populationbased study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 2002, 84:263-270.
51. Zanotti KM, Belinson J. Update on the diagnosis and treatment of human papillomavirus infection. *Cleve Clin J Med.* 2002 Dec;69 (12):948, 951-5.
52. Joseph DA, Miller JW, Wu X et al. Understanding the burden of human papillomavirus-associated anal cancers in the US. *Cancer* 2008; 113 (S10):2892-900.