

## Brodawki wirusowe odbytu – aktualne możliwości terapeutyczne

Viral anal warts – current therapeutic options

Department of General, Vascular and Oncologic Surgery, Czerniakowski Hospital in Warsaw  
Head of Department: Professor Mariusz Frączek, MD, PhD

### Streszczenie

Zakażenie wirusem HPV jest szeroko rozpowszechnioną chorobą weneryczną. Badanie fizykalne w większości przypadków jest wystarczające do rozpoznania brodawek wirusowych i rozpoczęcia leczenia. Metodę terapeutyczną dostosowujemy do zakresu i wielkości zmian oraz do preferencji pacjenta. Jako metody pierwszej linii terapeutycznej stosuje się leczenie zachowawcze: imikwimod, podofilotoksyna, sinekatechina, kwas trichlorooctowy. W przypadku nieskuteczności leczenia zachowawczego lub rozległości zmian stosuje się krioterapię, laseroterapię lub wycięcie chirurgiczne brodawek. Zmiany zlokalizowane w kanale odbytu wymagają postępowania zabiegowego. Przy braku skuteczności leczenia należy zastosować terapię łączoną, a w dalszej kolejności inne metody. Szczególną sytuację kliniczną stanowią kobiety ciężarne i osoby z obniżoną odpornością. W pierwszej grupie pewne metody leczenia są przeciwwskazane. Współistnienie stanów obniżenia odporności związane jest z obniżoną skutecznością terapii i częstymi nawrotami brodawek. U osób zakażonych wirusem HIV i leczonych immunosupresyjnie należy zwrócić szczególną uwagę na zmiany podejrzane o przemianę nowotworową i w każdym takim przypadku dokonać weryfikacji histopatologicznej. W postępowaniu z pacjentem zakażonym wirusem brodawczaka ludzkiego równie ważna co terapia jest edukacja, mająca duże znaczenie dla poprawy efektywności leczenia i ograniczenia dalszego rozprzestrzeniania się wirusa.

### Summary

HPV infection is a common sexually transmitted disease. Physical examination is usually sufficient to identify viral warts and initiate treatment. The treatment method is adjusted to the extent and size of lesions as well as patient's preferences. Conservative treatment, i.e. imiquimod, podophyllotoxin, sinecatechin, trichloroacetic acid, is usually used as first-line therapy. In the case of ineffective conservative therapy or extensive lesions, cryotherapy, laser therapy or surgical excision is used. Lesions located in the anal canal require surgical intervention. In the absence of treatment efficacy, combined treatment followed by other methods should be implemented. Pregnant and immunocompromised patients are a special clinical group. Some treatment methods are contraindicated in the first group of patients. A coexisting

### Słowa kluczowe

brodawki wirusowe,  
wirus brodawczaka ludzkiego,  
HPV, imikwimod, podofilotoksyna,  
krioterapia

### Keywords

viral warts, human papillomavirus,  
HPV, imiquimod, podophyllotoxin,  
cryotherapy

immune deficiency is associated with reduced therapeutic efficacy and frequent wart recurrence. Particular attention should be paid to lesions suspected of malignancy in HIV-positive patients and those receiving immunosuppressive treatment. In each such case, histopathological verification should be performed. Education, which improves treatment efficacy and limits further virus spread, is no less important than therapy in the management of patients infected with human papillomavirus.

Chirurg koloproktolog jest obok wenerologa, dermatologa i ginekologa kolejnym specjalistą, do którego zgłaszają się pacjenci z dolegliwościami wywołanymi chorobami wenerycznymi. Patogeny je powodujące obejmują zarówno bakterie, jak i wirusy, pierwotniaki, grzyby i pasożyty. Ta niejednorodna grupa chorób może doprowadzić do uszkodzenia wielu narządów i układów. Wirus brodawczaka ludzkiego (ang. *human papillomavirus* – HPV) przenosi się poprzez kontakt bezpośredni (skóry do skóry lub błony śluzowej do błony śluzowej) najczęściej podczas stosunków płciowych i utrzymuje się w keratynocytach. Najważniejszymi spośród czynników zwiększających ryzyko zachorowania są niestosowanie prezerwatyw i duża liczba partnerów seksualnych. Objawy proktologiczne dotyczą pacjentów obu płci, stosujących różne praktyki seksualne, w tym stosunki analne. U pacjenta z kłykcinami istnieje możliwość współistnienia kilku, nie zawsze dających objawy, chorób wenerycznych, w związku z tym wskazane jest wykonanie testów serologicznych w kierunku obecności wirusów HIV, WZW B, C i kiły. Dobrą praktyką jest poradnictwo z zakresu profilaktyki chorób wenerycznych, konieczności diagnostyki i badania partnerów seksualnych. Wskazane jest odnotowanie w dokumentacji medycznej faktu przekazania tych informacji.

Zakażenie wirusem HPV jest najbardziej rozpowszechnioną chorobą przenoszoną drogą płciową. W populacji osób aktywnych seksualnie obecność wirusa notowana jest nawet u 86% (1). Tylko u 10% z nich dojdzie do pojawienia się brodawek. Poza łatwym rozpowszechnianiem patogenu, zagrożenie stanowi również jego potencjał onkogenny. 80% przypadków raka odbytu rozwija się na podłożu infekcji HPV (2). Spośród ponad 100 serotypów wirusa najbardziej karcenogenny dla pacjentów ze zmianami w okolicy odbytu jest HPV16 (3). Wyższą zapadalność na raka odbytu odnotowuje się w grupie homoseksualnych mężczyzn zakażonych wirusem HIV (46/100 000), w porównaniu z osobami seronegatywnymi (5/100 000) (4).

## DIAGNOSTYKA

Choroba jest najczęściej rozpoznawana na podstawie badania klinicznego. Pojawieniu się makroskopowych zmian często towarzyszą: świąd, pieczenie, rzadziej bóle, uczucie wilgotnego odbytu czy plamienie krwią. Badanie fizykalne powinno rozpocząć się od badania jamy brzusznej i okolic pachwinowych. Oprócz oglądania okolic narządów płciowych i odbytu konieczne są badanie palcem przez odbyt i anoskopia. Pojedyncze lub mnogie zmiany grudkowe, brodawkowate, ze skłonnością do zlewania, czasami łuszczące się, umiejscowione w okolicy narządów płciowych i/lub odbytu to typowy objaw infekcji HPV. Biopsja i badanie

Similarly to venereologists, dermatologists and gynaecologists, a coloproctologist surgeon is also a specialist dealing with patients affected by sexually transmitted diseases. The responsible pathogens include bacteria, viruses, protozoa, fungi and parasites. This heterogeneous group of diseases can damage many organs and systems. The human papillomavirus (HPV) is transmitted through direct skin-to-skin or mucosa-to-mucosa contact, most often during sexual intercourse, to later persist in keratinocytes. The most important risk factors include non-use of condoms and a large number of sexual partners. Proctological symptoms may occur in patients of both sexes, who are involved in different sexual practices, including anal sex. A patient presenting with genital warts may suffer from several coexisting venereal diseases, which are not always symptomatic; therefore serological testing for HIV, HBV/HCV and syphilis is advisable. Advice on the prevention of sexually transmitted infections, the need for diagnosis and treatment of sexual partners is also a good practice. It should be reported in medical documentation that this information has been provided.

HPV infection is the most common sexually transmitted disease. Up to 86% of sexually active people may be infected by the virus (1). Warts develop in only 10% of these people. The pathogen not only easily spreads, but it shows cancerogenic potential. Up to 80% of anal cancers are caused by HPV infection (2). Of the more than 100 serotypes of the virus, HPV16 is most cancerogenic for patients with perianal lesions (3). Higher rates of anal cancer are reported for homosexual men with HIV infection (46/100,000) compared to seronegative individuals (5/100,000) (4).

## DIAGNOSIS

The disease is usually diagnosed based on clinical evaluation. Macroscopic lesions are often accompanied by pruritus, burning sensation, less commonly by pain, wet feeling in the anus or blood staining. Physical examination should begin with abdominal and inguinal evaluation. Visual inspection of the genitals and the anus should be supplemented with anal palpation and anoscopy. Single or multiple papular, papillous lesions with a tendency to merge into one another, which may exfoliate and are located in the genital or anal area, are a typical symptom of HPV infection. Although biopsy and histopathological examination are not required to confirm the diagnosis, they become necessary in the case of atypical lesions, ulcerations, bleeding and tissue discolouration, as

histopatologiczne nie są wymagane do potwierdzenia rozpoznania. Stają się konieczne, gdy widoczne zmiany są atypowe, występują owrzodzenia, krwawienia i przebarwienia tkanek, a także u pacjentów z obniżoną odpornością. Na dalszych etapach weryfikację histopatologiczną należy rozważyć w sytuacji braku poprawy po leczeniu lub w razie pogorszenia obrazu klinicznego podczas leczenia. U każdej pacjentki z brodawkami wirusowymi odbytu należy zalecić konsultację ginekologiczną i badanie cytologiczne.

## LECZENIE

Wystąpienie objawów może nastąpić po wielu miesiącach od zakażenia. U ok. 1/3 pacjentów może nastąpić samoistne ustąpienie objawów w okresie 4 miesięcy, w pozostałych przypadkach obraz choroby pozostanie stabilny lub dojdzie do pojawienia się licznych nowych zmian (5). Wobec braku możliwości oszacowania, który pacjent należy do pierwszej grupy, wszystkim należy zaproponować leczenie (6). Brak widocznych oznak infekcji nie oznacza braku zakaźności. Uznaje się, że przez 6 miesięcy od ustąpienia dolegliwości istnieje możliwość zarażenia wirusem partnera seksualnego. Pacjenta należy także uprzedzić, że objawy chorobowe mogą w przyszłości nawracać, szczególnie w okresach obniżonej odporności (w związku z infekcją, nadmiernym wysiłkiem fizycznym lub ekspozycją na słońce).

Terapia brodawek wirusowych obejmuje chemiczną destrukcję, chirurgiczne zniszczenie i immunoterapię. Wybór metody leczenia zależy m.in. od wielkości i zasięgu zmian, współistnienia chorób dodatkowych, preferencji pacjenta i jego akceptacji dla proponowanej terapii. W tym zakresie istotne są zarówno możliwość i systematyczność aplikacji miejscowej leków, jak i cierpliwość w oczekiwaniu na ustąpienie widocznych brodawek oraz wiedza nt. możliwości powikłań zastosowanej metody. Obecność rozległych, zlewających się ze sobą zmian w okolicy odbytu czy też w kanale odbytu jest wskazaniem do leczenia zabiegowego. W dalszej części tekstu omówione zostaną sposoby leczenia zakażenia wirusem HPV, rozpoczynając od metod stanowiących pierwszą linię terapeutyczną.

Imikwimod jest substancją, której skuteczność wynika przede wszystkim z modulacji odpowiedzi immunologicznej przez pobudzenie makrofagów i monocytów do produkcji interferonu  $\alpha$  i cytokin – głównie IL-12 i TNF- $\alpha$ . Najczęściej stosowany jest w postaci 5% kremu (Aldara) lub 3,75% (Zyclara). 5% krem należy aplikować 3 razy w tygodniu, na noc, bezpośrednio na zmianę, a po upływie 6-10 godzin resztki kremu usuwa się pod bieżącą wodą. Taka terapia trwa do 16 tygodni lub do zniknięcia brodawek. Preparat o niższym stężeniu wymaga codziennego zastosowania przez okres do 8 tygodni. Skuteczność 5% kremu wynosi 35-75%, odsetek nawrotów objawów – 6-26% (7, 8). Wykazana w badaniach skuteczność 3,75% kremu wydaje się być niższa, choć jego przewagą pozostaje krótszy czas terapii (9). Lek wywołuje szereg miejscowych skutków ubocznych, takich jak: zaczerwienienie, podrażnienie, nadżerki i owrzodzenia. Przerwa w leczeniu zwykle powoduje ustąpienie dolegliwości, umożliwiając ponowne podjęcie terapii. Poza objawami miejscowymi pojawić

well as in immunocompromised patients. Histopathological verification should be also contemplated at further stages, in the absence of improvement or clinical picture deterioration despite treatment. Gynaecological consultation and cytology should be recommended in each woman with viral anal warts.

## TREATMENT

The onset of symptoms may occur many months after exposure. In about 1/3 of patients, symptoms may resolve spontaneously within 4 months, whereas in other cases the disease remains stable or multiple new lesions develop (5). Since it is impossible to estimate which patients are classified into the first group, treatment should be offered to all patients (6). Absence of evident symptoms does not indicate the lack of infectiousness. It is estimated that the risk of infecting a sexual partner persists for 6 months after symptom resolution. The patient should be also warned that the symptoms may recur, particularly during periods of reduced immunity (due to infection, increased physical exercise or sunlight exposure).

The treatment of viral warts involves chemical and surgical destruction as well as immune therapy. The choice of method depends on, among other things, the size and extent of lesions, comorbidities, patient's preferences and consent to the proposed therapy. In this regard, both the possibility and regularity of local application of medications as well as patience in waiting for the disappearance of warts and knowledge of the potential complications of method used are also important. Extensive, merging lesions located in the perianal region or in the anal canal are an indication for surgical treatment. Further part of the paper describes different methods for the treatment of HPV infection, starting from first-line therapies.

Imiquimod is a substance whose efficacy is mainly due to modulatory effects on the immune response by stimulating macrophages and monocytes to produce interferon  $\alpha$  and cytokines, mainly IL-12 and TNF- $\alpha$ . It is usually used as 5% (Aldara) or 3.75% cream (Zyclara). The 5% imiquimod cream is applied 3 times a week prior to normal sleeping hours. The cream should be left on for 6 to 10 hours and then removed by washing with water. The therapy should be continued for 16 weeks or until warts disappear. The lower concentration formulation is to be used daily for 8 weeks. The efficacy of 5% imiquimod cream is 35-75%, with recurrence rates of 6-26% (7, 8). Although studies indicate lower efficacy of the 3.75% cream, shorter treatment duration is its advantage (9). The medication causes a number of local adverse effects, such as reddening, irritation, erosions and ulceration. These symptoms usually resolve after treatment discontinuation, allowing the patient to resume the therapy. Local symptoms may be accompanied by flu-like manifesta-

się mogą także objawy grypopodobne. W okresie aplikacji krem może zmniejszać skuteczność miejscowych środków antykoncepcyjnych.

Podofilotoksyna w postaciach 0,5% płynu (Condyline) i 0,15% kremu (Wartec) wykazuje działania antymitotyczne. Preparat aplikuje się 2 razy dziennie w ciągu kolejnych 3 dni. Po 4 godzinach pozostałość leku należy zmyć. Po kolejnych 4 dniach przerwy trzeba ponowić 3-dniowy kurs, co można powtarzać czterokrotnie. Skórę wokół zmian należy chronić przed kontaktem z substancją czynną, smarując narażone tkanki np. wazeliną. Podczas terapii należy zaniechać stosunków płciowych. Przegląd systematyczny piśmiennictwa podaje skuteczność podofilotoksyny w postaci płynnej i w kremie odpowiednio 45-83% i 43-70% (7). Miejscowe objawy podrażnienia występują częściej i mogą być bardziej nasilone niż w przypadku imikwimodu. Nasilenie dolegliwości jest największe w pierwszym okresie stosowania leku. Podofilotoksyna często powoduje bóle głowy.

Sinecatechina stosowana w postaci 10 lub 15% maści (Veregen) jest substancją o działaniu m.in. przeciwwirusowym, uzyskiwaną z wyciągu z zielonej herbaty. Działanie jej wynika najpewniej z wpływu na proces apoptozy i geny, których produkty modulują odpowiedź na wirusa. Pacjent smaruje zmienioną chorobowo anodermę 3 razy dziennie, bez konieczności usuwania pozostałości preparatu przed kolejnym zastosowaniem. Wykazana w randomizowanych badaniach skuteczność maści (10 i 15%) w leczeniu brodawek wirusowych zewnętrznych narządów płciowych i okolicy odbytu jest wysoka – 58% w całej grupie (co zaskakujące, wyższa w grupie kobiet – 65%), przy jednocześnie niewielkich miejscowych objawach niepożądanych (10, 11). Wadą preparatu pozostaje konieczność długotrwałego stosowania (12).

Kwas trichlorooctowy (Undofen) poprzez chemiczne uszkodzenie błony komórkowej doprowadza do martwicy komórek. Wymaga precyzyjnej aplikacji na widoczne zmiany raz w tygodniu przez okres ok. miesiąca lub co 2 tygodnie przez 8-10 tygodni. W nielicznych przypadkach dochodzi do ustąpienia dolegliwości już po pierwszym zastosowaniu. Widoczne bezpośrednio po zabiegu zbieżenie tkanek jest wynikiem denaturacji białek. Najczęściej odczuwane przez pacjentów jest pieczenie, niekiedy dochodzi do powstania owrzodzenia lub strupa martwiczego w miejscu aplikacji. W terapii brodawek narządów płciowych metoda wykazuje skuteczność do 70-80%, a notowana częstość nawrotów choroby wynosi 36% (13). W nowszym piśmiennictwie skuteczność metody w leczeniu brodawek okolicy anogenitalnej oceniana jest na 56-80% (7).

Krioterapia poprzez precyzyjne, miejscowe zastosowanie niskiej temperatury, uzyskiwanej dzięki ciekłemu azotowi, doprowadza do trwałego uszkodzenia komórek oraz pobudza układ odpornościowy, co dodatkowo potęguje efekt terapeutyczny. Metoda ta jest najbardziej skuteczna w leczeniu niewielkich, pojedynczych lub wielogniskowych brodawek, bez wpływu na subkliniczne zmiany rozwijające się w otoczeniu (14, 15). Strumień ciekłego azotu kierowany jest na widoczne brodawki z objęciem 1 mm marginesu zdrowej skóry. Zabieg powtarza się co 2 tygodnie w okresie do 10 tygodni. Według piśmiennictwa skuteczność metody

jest wysoka. Krem może zmniejszać skuteczność lub miejscowe środki antykoncepcyjne podczas aplikacji.

Podofilotoksyna w postaci 0,5% roztworu (Condyline) i 0,15% kremu (Wartec) ma działanie antymitotyczne. Preparat aplikuje się 2 razy dziennie przez 3 dni. Resztki leku należy zmyć po 4 godzinach. Cykl leczenia 3-dniowy należy powtórzyć po 4-dniowej przerwie, co można powtarzać czterokrotnie. Skórę wokół zmian należy chronić przed kontaktem z substancją czynną, smarując narażone tkanki np. wazeliną. Podczas terapii należy zaniechać stosunków płciowych. Przegląd literatury podaje skuteczność podofilotoksyny w postaci roztworu i kremu odpowiednio 45-83% i 43-70%, odpowiednio (7). Lokalny podrażnienie jest częściej i może być bardziej nasilone niż w przypadku imikwimodu. Objawy są najbardziej nasilone w pierwszym okresie leczenia. Podofilotoksyna często powoduje bóle głowy.

Sinecatechin stosowany w postaci 10 lub 15% maści (Veregen) jest substancją o działaniu przeciwwirusowym, uzyskiwaną z wyciągu z zielonej herbaty. Działanie jej wynika najpewniej z wpływu na proces apoptozy i geny, których produkty modulują odpowiedź na wirusa. Pacjent smaruje zmienioną chorobowo anodermę 3 razy dziennie, bez konieczności usuwania pozostałości preparatu przed kolejnym zastosowaniem. Wykazana w randomizowanych badaniach skuteczność maści (10 i 15%) w leczeniu brodawek wirusowych zewnętrznych narządów płciowych i okolicy odbytu jest wysoka – 58% w całej grupie (co zaskakujące, wyższa w grupie kobiet – 65%), przy jednocześnie niewielkich miejscowych objawach niepożądanych (10, 11). Wadą preparatu pozostaje konieczność długotrwałego stosowania (12).

Kwas trichlorooctowy (Undofen) poprzez chemiczne uszkodzenie błony komórkowej doprowadza do martwicy komórek. Wymaga precyzyjnej aplikacji na widoczne zmiany raz w tygodniu przez okres ok. miesiąca lub co 2 tygodnie przez 8-10 tygodni. W nielicznych przypadkach dochodzi do ustąpienia dolegliwości już po pierwszym zastosowaniu. Widoczne bezpośrednio po zabiegu zbieżenie tkanek jest wynikiem denaturacji białek. Najczęściej odczuwane przez pacjentów jest pieczenie, niekiedy dochodzi do powstania owrzodzenia lub strupa martwiczego w miejscu aplikacji. W terapii brodawek narządów płciowych metoda wykazuje skuteczność do 70-80%, a notowana częstość nawrotów choroby wynosi 36% (13). W nowszym piśmiennictwie skuteczność metody w leczeniu brodawek okolicy anogenitalnej oceniana jest na 56-80% (7).

Krioterapia, która polega na miejscowym zastosowaniu niskiej temperatury, uzyskiwanej dzięki ciekłemu azotowi, doprowadza do trwałego uszkodzenia komórek oraz pobudza układ odpornościowy, co dodatkowo potęguje efekt terapeutyczny. Metoda ta jest najbardziej skuteczna w leczeniu niewielkich, pojedynczych lub wielogniskowych brodawek, bez wpływu na subkliniczne zmiany rozwijające się w otoczeniu (14, 15). Strumień ciekłego azotu kierowany jest na widoczne brodawki z objęciem 1 mm marginesu zdrowej skóry. Zabieg powtarza się co 2 tygodnie w okresie do 10 tygodni. Według piśmiennictwa skuteczność metody

oceniono wysoko – do 88% po kilku sesjach, przy nawrotach sięgających 40% (7). Wśród działań niepożądanych wymienić należy: przejściowe dolegliwości w postaci bólu, niedoczulicy, przeczulicy, pęcherzy, owrzodzeń, możliwych wtórnych infekcji. Trwałe efekty niepożądane obejmują przebarwienia i bliznowacenie. Krioterapia ma zastosowanie również w połączeniu z podofilotoksyną i sinekatechiną.

Postępowanie chirurgiczne – zarówno wycięcie chirurgiczne (skalpelem, nożyczkami), jak i ścięcie przy pomocy pętli diatermicznej to metody dobrze sprawdzające się w przypadkach rozległych zmian zlokalizowanych w okolicy odbytu i wszystkich przypadków brodawek kanału odbytu. Elektrokoagulacja brodawek zewnętrznych bywa łączona z ich tyżeczkowaniem. Zabieg wykonuje się w znieczuleniu nasiękowym, a przy bardziej rozległych zmianach – krótkim dożylnym lub podpajęczynówkowym. Podczas zabiegu z użyciem elektrokoagulacji należy zachować ostrożność, aby ograniczyć termiczne uszkodzenie tkanek, szczególnie jeśli zmiany dotyczą kanału odbytu, co skutkować może uszkodzeniem zwieraczy, powstaniem szczeliny i bolesnymi wypróżnieniami (16). Ścięcie brodawek do powierzchownej warstwy skóry właściwej jest wystarczające (17).

Zarówno elektrokoagulacja, jak i wycięcie związane są z dolegliwościami bólowymi po zabiegu. Krwawienie, niekiedy wymagające rewizji w warunkach bloku operacyjnego, bywa powikłaniem rozległego zabiegu. Chirurgiczne wycięcie dużych, „kalafiorowatych” kłykcin kończystych (guz Buschkego-Löwensteina) może doprowadzić do wytworzenia blizn zniekształcających lub zwężających odbyt. Według niektórych autorów uzasadnia to jednoczesne wykonanie plastyki kanału odbytu (płaty skórno-mięśniowe, wolne, plastyka V-Y) (18-20). Inni podkreślają, prewencyjne w tym zakresie, znaczenie delikatnej i przede wszystkim oszczędzającej zdrową anodermę techniki operacyjnej oraz właściwej pielęgnacji gojących się ran. Dbłość o te elementy pozwala na zminimalizowanie ryzyka zwężenia odbytu (21, 22). Wśród skutków odległych poza bliznami należy wymienić przebarwienia. Skuteczność terapii chirurgicznej jest wysoka i wynosi od 94 do 100% (7). U 1/3 pacjentów dochodzi do nawrotu objawów (23).

Niepodważalnymi zaletami terapii chirurgicznej są, często oczekiwany przez pacjenta, natychmiastowy efekt oraz możliwość uzyskania materiału do diagnostyki histopatologicznej i molekularnej. U pacjentów z występującymi histopatologicznymi cechami atypii zastosowanie ma również chirurgia mikrograficzna Mohsa, jednak postępowanie to nie jest rutynowo stosowane m.in. z uwagi na wysoki koszt.

Laser – najwięcej badań dotyczy zastosowania lasera CO<sub>2</sub>. Energia światła podczerwonego jest absorbowana przez cząsteczki wody zawarte w komórkach, doprowadzając do odparowania tkanek, bez widocznego krwawienia. Zabieg wykonuje się w znieczuleniu, w zależności od wielkości zmian: miejscowym, przewodowym lub ogólnym dożylnym. Wśród możliwych komplikacji wymienić należy: bóle, blizny i ryzyko powstania szczelin. Zabiegi z użyciem lasera mają zastosowanie zarówno przy niewielkich zmianach, jak i rozległych, zlewających się kłykcinach kończystych. Skuteczność metody pozostaje niższa niż leczenia chirurgicznego. Ponadto

a healthy skin margin of 1 mm. The procedure is repeated every 2 weeks for up to 10 weeks. According to literature, the estimated efficacy of the method is up to 88% after several sessions, with recurrence rate of 40% (7). Adverse effects include transient pain, hypoesthesia, hyperaesthesia, blisters, ulcerations, potential secondary infections. Permanent adverse effects include discolouration and scarring. Cryotherapy can be also combined with podophyllotoxin and sinecatechin.

Surgical management, such as excision (using scalpel or scissors) or removal with a diathermy loop, is an effective method in cases of extensive perianal lesions as well as warts located in the anal canal. Electrocoagulation of external warts can be combined with their curettage. The procedure is performed under infiltration anaesthesia or short-term intravenous or spinal anaesthesia in the case of more extensive lesions. Electrocoagulation should be performed with caution to limit thermal damage of tissues, particularly in the case of lesions located in the anal canal, which may cause sphincter damage, anal fissure formation and painful bowel movements (16). Cutting the warts off to the level of the superficial layer of the dermis is sufficient (17).

Both electrocoagulation and excision are associated with pain after surgery. Bleeding, which may in some cases require surgical revision, may occur as a complication of extensive surgery. Surgical excision of large, cauliflower-like genital warts (Buschke-Löwenstein tumour) may result in deforming scars or anal stricture. According to some authors, this justifies simultaneous anal canal plasty (cutaneous-muscular and free flaps, V-Y plasty) (18-20). Others emphasise the preventive role of gentle and, most of all, healthy anoderm-sparing surgical technique as well as proper care of healing wounds. These elements allow to minimise the risk of anal stricture (21, 22). Distant effects include scarring and discolouration. The efficacy of surgical treatment is high, ranging between 94 and 100% (7).

Symptom recurrence is observed in 1/3 of patients (3).

An immediate effect, which is often expected by the patient, as well as the possibility to obtain samples for histopathological and molecular diagnosis are indisputable advantages of surgical therapy. Mohs micrographic surgery may be also used in patients with histopathological features of atypia; however, this is not a routine procedure due to, among other things, its high costs.

As for laser therapy, most studies relate to CO<sub>2</sub> laser treatment. The infrared light energy is absorbed by water molecules contained in the cells, leading to tissue evaporation without evident bleeding. The procedure is performed under local, conduction or general intravenous anaesthesia, depending on the size of lesions. Possible complications include pain, scarring and the risk of fissure. Laser proce-

w grupie pacjentów seropozytywnych efekty terapii są gorsze niż u zdrowych osób (24). Wewnątrzodbytowe umiejscowienie zmian stanowi czynnik ryzyka nawrotu choroby. W piśmiennictwie odnaleźć można prace oceniające skuteczność innych typów laserów w terapii brodawek głównie układu moczowo-płciowego, tj. lasera neodymowo-yagowego, helowo-neonowego czy talowego (25-28). Obok krioterapii terapia z użyciem lasera jest kolejną, którą próbuje się łączyć z innymi. Według piśmiennictwa połączenie działania lasera CO<sub>2</sub> z substancjami fotoczułującymi przynosi pozytywne efekty przy niewielkich działaniach niepożądanych (29, 30).

W przypadku działań chirurgicznych, krioterapii i terapii laserem przez lata istniała wątpliwość dotycząca bezpieczeństwa zabiegów dla personelu medycznego. Istnieją doniesienia wykazujące, że obecność widocznego dymu mogącego zawierać cząsteczki wirusa nie zwiększa ryzyka rozwoju nosogardłowej postaci infekcji HPV, a zastosowanie zwykłej maseczki chirurgicznej skutecznie blokuje inhalowanie cząstek patogennych (31). Brakuje jednak dużych, randomizowanych badań w tym zakresie, dlatego zastosowanie masek z filtrem, okularów ochronnych czy odciągów gazów na sali operacyjnej nie jest przesadną ostrożnością (32, 33).

Kolejna grupa substancji terapeutycznych mimo pewnej skuteczności, przy znaczącym ryzyku działań niepożądanych, nie należy do rekomendowanej na pierwszym etapie leczenia. Wśród wymienianych specyfików są podofilina, będąca mieszaniną różnych substancji żywicznych otrzymanych z kłaczy stopowca, oraz 5-fluorouracyl w postaci preparatów przeznaczonych do miejscowego stosowania (34, 35).

Pacjentów, u których nie uzyskano remisji objawów, poddaje się terapii łączonej, np. krioterapii wraz ze środkiem stosowanym miejscowo w okresach między zabiegami. Dalszym krokiem może być też zastosowanie cidofowiru (Vistide) – substancji, której działanie opiera się na inhibicji polimerazy wirusa. W badaniu randomizowanym z użyciem 1% kremu z cidofowirem wykazano 47% skuteczność (36). Lek ten znajduje zastosowanie także w terapii brodawek u osób seropozytywnych (37). Interferon alfa jest kolejną substancją mającą swoje miejsce w drugiej linii terapeutycznej (38). Bywa zalecany w postaci maści lub wstrzyknięć oraz ogólnoustrojowo doustnie i domięśniowo. W badaniu porównującym miejscowe zastosowanie interferonu z placebo osiągnięto skuteczność 44 vs. 16% w grupie kontrolnej. Jednocześnie nie wykazano przewagi ogólnoustrojowej terapii interferonem (39). Rozważając tę opcję terapeutyczną, należy wspomnieć o wysokich kosztach preparatów oraz o ryzyku nieprzyjemnych i poważnych skutków ubocznych. Wymienić należy miejscowe objawy podrażnienia, grypopodobne, trombocytopenię, leukopenię, a także reakcje depresyjne. Spośród innych substancji o działaniu ogólnoustrojowym znaczenie mają izotretynoina i cyklofosfamid (40-43).

Kolejnym krokiem w przypadku pacjentów z przetrwałą chorobą jest pogłębienie diagnostyki (o badanie histopatologiczne i diagnostykę niedoborów odporności) oraz zastosowanie jednej z mniej przebadanych metod, wśród których wymienia się:

dures are used in both small and extensive lesions as well as merging genital warts. The efficacy is lower compared to surgical treatment. Furthermore, therapy effects in seropositive patients are worse compared to healthy individuals (24). Intra-anal location of lesions is a risk factor for recurrence. Papers assessing the efficacy of other types of lasers, such as Nd-Yag laser, helium-neon laser or thallium laser, in the treatment of genitourinary warts may be found in the literature (25-28). As in the case of cryotherapy, attempts are made to combine laser treatment with other therapies. According to literature, CO<sub>2</sub> laser combined with photosensitising agents shows positive effects, with only minor adverse reactions (29, 30).

For years, the use of surgical treatment, cryotherapy and laser treatment has been associated with concerns over the safety of medical personnel. There are reports indicating that the presence of smoke that may contain viral particles does not increase the risk of nasopharyngeal HPV infection, and the use of a conventional surgical mask effectively prevents inhalation of pathogenic molecules (31). However, large randomised studies in this field are lacking, therefore the use of surgery masks with a filter, protective eyewear or gas evacuation systems is not an exaggerated caution (32, 33).

Another group of therapeutic substances, despite some efficacy, is not recommended at the first stage of treatment due to significant risk of adverse effects. The group includes podophyllin, which is a mixture of various resin substances derived from Podophyllum roots and 5-fluorouracil in the form of preparations for local administration (34, 35).

Patients without symptom remission receive combined therapy, e.g. cryotherapy supplemented with a local agent administered between procedures. The next step may involve the use of cidofovir (Vistide), a substance that inhibits viral polymerase. A randomised trial using 1% cidofovir cream showed an efficacy of 47% (36). The medication is also used for the treatment of warts in seropositive patients (37). Interferon alpha is another second-line substance (38). It is recommended in the form of ointment or injections as well as for systemic oral or intramuscular administration. A study comparing locally administered interferon and placebo showed an efficacy of 44 vs. 16% in the control group. At the same time, no superiority of systemic interferon therapy was demonstrated (39). When contemplating this therapeutic option, high costs and the risk of serious adverse effects should be considered. These include local irritation, flu-like symptoms, thrombocytopenia, leukopenia as well as depressive reactions. Other systemic substances include isotretinoin and cyclophosphamide (40-43).

Another step in patients with persistent disease is to extend diagnosis (histopathology and immunodeficiency diagnosis) and include one of the less tested methods, such as:

- terapię fotodynamiczną opierającą się na połączeniu fotouczulającego działania miejscowo zastosowanego kwasu aminolewulinowego i fototoksycznego działania lasera (44, 45),
- miejscową immunoterapię z użyciem antygenów świniki morskiej i drożdżaków stosowanych w testach skórnych, a w przypadkach przetrwałych zmian także białka wykorzystywanego w próbie tuberkulinowej (46, 47),
- wodorotlenek potasu w połączeniu z innymi terapeutykami (48)
- hipertermię,
- radioterapię (49),
- połączenie azotanu sodu z kwasem cytrynowym (50).

Przedstawione powyżej opcje terapeutyczne ujęto w schematycznym, proponowanym algorytmie postępowania, dotyczącym osób bez współistniejących deficytów odporności (ryc. 1).

Szczególną grupę pacjentów stanowią kobiety ciężarne. W okresie ciąży możliwości działań są ograniczone i obejmują: chirurgiczne wycięcie lub elektrokoagulację zmian, krioterapię, zastosowanie lasera, kwas trichlorooctowy, miejscową immunoterapię z zastosowaniem antygenu gruźlicy oraz terapię fotodynamiczną.

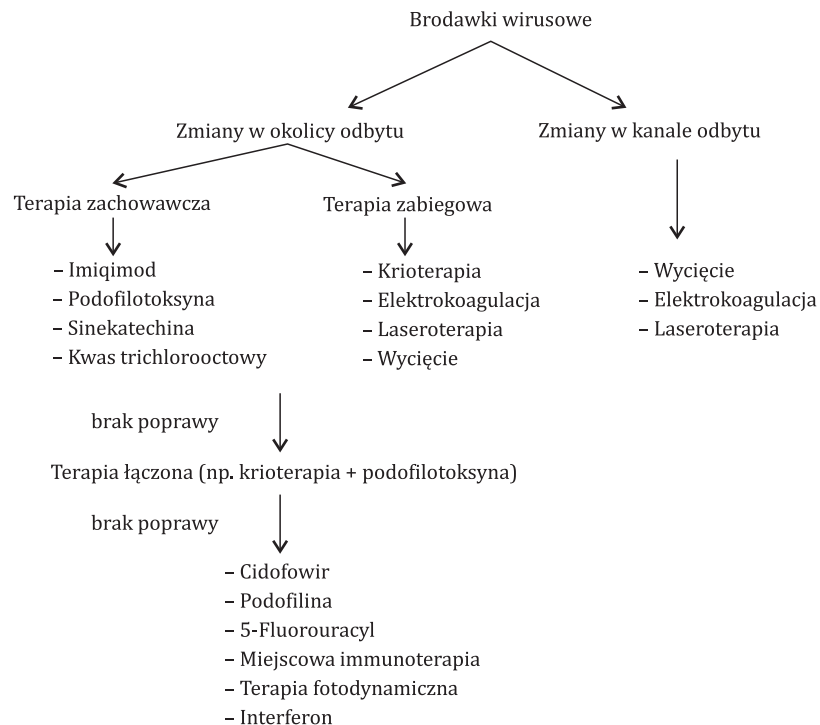
W grupie pacjentów z defektem immunologicznym (zwłaszcza leczonych immunosupresyjnie lub ze współistniejącym zakażeniem wirusem HIV) należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko rozwoju raka odbytu. Rozróżnienie brodawki wirusowej od zmiany o typie neoplazji śródna-błonkowej, będącej prekursorem raka, jest często niemożliwe. W każdym przypadku podejrzanym o istnienie zmian przedrakowych lub raka płaskonabłonkowego oczekiwany

- photodynamic therapy, which combines photosensitising effects of locally administered aminolevulinic acid and phototoxic effects of laser (44, 45),
- local immunotherapy using guinea pig and *Candida albicans* antigens, which are used in skin prick tests, as well as a protein used in tuberculosis skin test in persistent cases (46, 47),
- potassium hydroxide combined with other therapeutics (48),
- hyperthermia,
- radiation therapy (49),
- combination of sodium nitrate and citric acid (50).

These therapeutic options have been included in a schematic management algorithm proposed for patients without coexisting immunodeficiency (fig. 1).

Pregnant women are a special group of patients. During pregnancy, the therapeutic options are limited and include: surgical excision or electrocoagulation, cryotherapy, the use of laser, trichloroacetic acid, local immunotherapy using tuberculosis antigen and photodynamic therapy.

Particular attention should be paid to the risk of anal cancer in immunocompromised patients (particularly those receiving immunosuppressive treatment or with coexistent HIV infection). Differentiation between viral warts and intraepithelial neoplasia, which is a precursor of cancer, is impossible in many cases. Each case of suspected precancerous lesions or squamous cell carcinoma



Ryc. 1. Algorytm terapii brodawek wirusowych

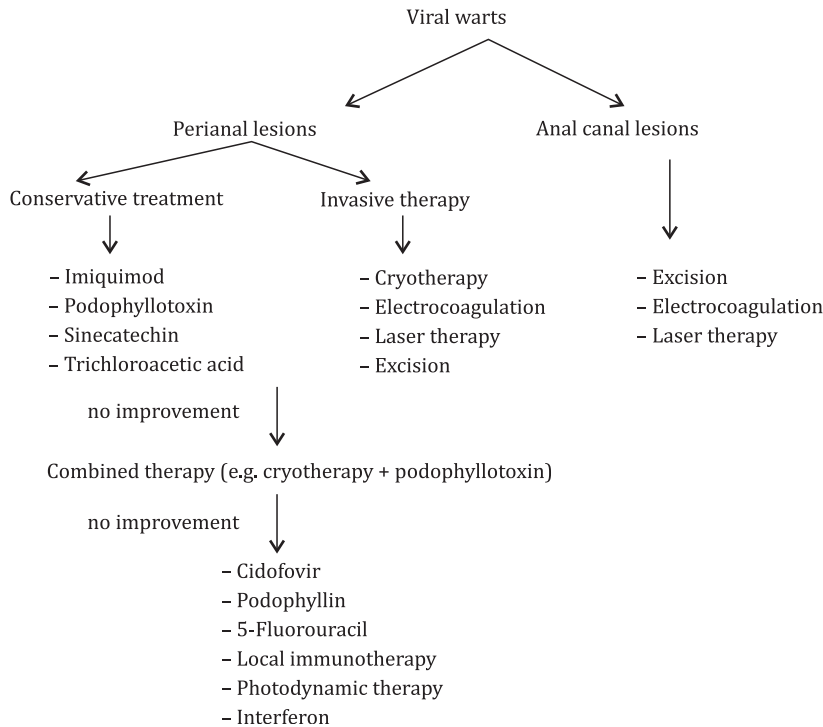


Fig. 1. Viral warts treatment algorithm

postępowaniem będzie bezzwłoczne pobranie materiału do badania histopatologicznego. Badania skuteczności dostępnych metod leczenia brodawek wirusowych u pacjentów immunokompetentnych nie są możliwe do powtórzenia na tej grupie chorych, z uwagi na jej ograniczoną liczebność. Jak dotychczas potwierdzono skuteczność imikwimodu i elektrokoagulacji, szczególnie w przypadku neoplazji śródnałnkowej. Dowody o mniejszej sile uzyskano w badaniach nad cidofowirem i 5-fluorouracylem (51). Z powodu wysokiego ryzyka nawrotu brodawek zasadne są badania kontrolne wraz z anoskopią oraz samokontrola pacjenta.

## PODSUMOWANIE

Zakażenie wirusem HPV jest najczęstszą chorobą weneryczną. W wielu przypadkach pozostaje skąpoobjawowe, co opóźnia wizytę u lekarza. Poza łatwością transmisji zakażenia, także potencjał onkogenny wybranych jego typów, szczególnie u osób ze współistniejącym zakażeniem wirusem HIV, nakazuje niezwłoczne rozpoczęcie terapii. Diagnostyka obejmuje dokładne badanie kliniczne i w wybranych przypadkach pobranie materiału do badania histopatologicznego. Wskazane jest też wykluczenie innych chorób wenerycznych (zakażenia HIV, HBV, HCV, kiły, rzeżączki) oraz dodatkowo u pacjentek konsultacja ginekologiczna wraz z badaniem cytologicznym. Terapię należy rozpocząć od metod posiadających dobre badania, w zależności od lokalizacji brodawek terapeutykami aplikowanymi przez pacjenta lub jednej z technik zabiegowych. Przy braku poprawy wskazane jest podjęcie terapii łączonej, a w dalszych etapach zastosowanie metod o mniejszej skuteczności lub mniej przebadanych. Brak poprawy

requires immediate collection of material for histopathological examination. Studies on the efficacy of the available methods for the treatment of viral warts in immunocompetent patients cannot be conducted in this patient population due to its limited size. So far, the efficacy of imiquimod and electrocoagulation has been confirmed, particularly in intraepithelial neoplasia. Evidence of lower strength was obtained in studies investigating cidofovir and 5-fluorouracil (51). A follow-up with anoscopy and patient self-monitoring are recommended due to the high risk of wart recurrence.

## CONCLUSIONS

HPV infection is the most common sexually transmitted disease. The infection is oligosymptomatic in many patients, which delays medical consultation. Easy transmission as well as the oncogenic potential of some HPV strains, particularly in HIV-positive patients, require immediate therapy initiation. The diagnosis includes clinical examination and histopathology in selected cases. Exclusion of other sexually transmitted diseases (HIV, HBV, HCV, syphilis, gonorrhoea) as well as gynaecological consultation with cytology in female patients are also important. First-line therapy should include well-tested methods, depending on wart location, using therapeutic agents or one of invasive methods. In the absence of improvement, combination therapy should be included. Further treatment stages may involve the use of less effective or less tested alternatives. The lack of clinical



klinicznej powinien nasuwać podejrzenie współistnienia dysfunkcji układu immunologicznego u pacjenta.

W każdym przypadku ogromne znaczenie w uzyskaniu dobrej współpracy między chorym a lekarzem ma informacja o możliwych skutkach ubocznych zastosowanych terapii i o przewidywanym czasie uzyskania widocznych efektów leczenia. Podkreślenia wymaga konieczność edukacji pacjenta w zakresie dróg transmisji wirusa, okresu zakaźności oraz możliwości współistnienia innych chorób wenerycznych. W tej grupie chorób stanowi to nie mniej istotny niż decyzje terapeutyczne element postępowania z pacjentem.

improvement may suggest a coexistence of immune dysfunction.

Informing the patient on the possible adverse effects of the therapy as well as the expected time-to-treatment effects is crucial for good cooperation between the patient and the doctor. Furthermore, patients should be educated on the routes of viral transmission, the period of infectivity as well as the possible coexistence with other sexually transmitted diseases. In this group of diseases, this element of patient management is no less important than therapeutic decisions.

#### Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów  
None

#### Adres do korespondencji Correspondence

\*Aneta Obcowska-Hamerska  
Klinika Chirurgii Ogólnej,  
Naczyniowej i Onkologicznej  
Szpital Czerniakowski Sp. z o.o.  
w Warszawie  
ul. Stępińska 19/25, 00-739 Warszawa  
tel. +48 (22) 318-63-35  
aneta\_w@poczta.onet.pl

#### Piśmiennictwo/References

1. Stier EA, Sebring MC, Mendez AE et al.: Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV-related disorders in women: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(3): 278-309.
2. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC et al.: 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.
3. Ln C, Franceschi S, Clifford GM: Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis. *GM Lancet Infect Dis* 2017 Nov 17. pii: S1473-3099(17)30653-9. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30653-9.
4. Tian T, Mijiti P, Bingxue H et al.: Prevalence and risk factors of anal human papillomavirus infection among HIV-negative men who have sex with men in Urumqi city of Xinjiang Uyghur Autonomous Region, China. *PLoS One* 2017; 12(11): e0187928. DOI: 10.1371/journal.pone.0187928. eCollection 2017.
5. Yanofsky VR, Patel RV, Goldenberg G: Genital warts: a comprehensive review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5: 25-36.
6. Vender R, Bourcier M, Bhatia N, Lynde C: Therapeutic options for external genital warts. *J Cutan Med Surg* 2013; 17 (suppl. 2): 61-67.
7. Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J: 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 263-270.
8. Komericki P, Akkicic-Materna M, Strimitzer T, Aberer W: Efficacy and safety of imiquimod versus podophylotoxin in the treatment of anogenital warts. *Sex Transm Dis* 2011; 38: 216.
9. Rosen T, Nelson A, Ault K: Imiquimod cream 2.5% and 3.75% applied once daily to treat external genital warts in men. *Cutis* 2015; 96: 277.
10. Stockfleth E, Beti H, Orasan R et al.: Topical Polyphenon E in the treatment of external genital and perianal warts: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1329-1338.
11. Tatti S, Swinehart JM, Thielert C et al.: Sin catechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1371-1379.
12. Meltzer SM, Monk BJ, Tewari KS: Green tea catechins for treatment of external genital warts. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(3): 233.e1-7.
13. Godley MJ, Bradbeer DS, Gellan M, Thin RNT: Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Genitourin Med* 1987; 63: 390-392.
14. Damstra RJ, van Vloten WA: Cryotherapy in the treatment of condylomata acuminata: a controlled study of 64 patients. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17: 273.
15. Sonnex C, Lacey CJ: The treatment of human papillomavirus lesions of the lower genital tract. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15: 801-816.
16. Ammori BJ, Ausobsky JR: Electrocoagulation of perianal warts: a word of caution. *Dig Surg* 2000; 17: 296-297.

17. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64: 1-137.
18. De Toma G, Cavallaro G, Bitonti A et al.: Surgical management of perianal giant condyloma acuminatum (Buschke-Lowenstein tumor). Report of three cases. *Eur Surg Res* 2006; 38: 418-422.
19. Trombetta LJ, Place RJ: Giant condyloma acuminatum of the anorectum: trends in epidemiology and management: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1878-1886.
20. Oh C, Albanese C: S-plasty for various anal lesions. *Am J Surg* 1992; 163: 606-608.
21. Wroński K, Bocian R: Surgical excision of extensive anal condylomata is a safe operation without risk of anal stenosis. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2012; 66: 153-157.
22. Klaristenfeld D, Israelit S, Beart RW et al.: Surgical excision of extensive anal condylomata not associated with risk of anal stenosis. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23(9): 853-856.
23. Jensen SL: Comparison of podophyllin application with simple surgical excision in clearance and recurrence of perianal condylomata acuminata. *Lancet* 1985; 2: 1146-1148.
24. Carrozza PM, Merlani GM, Burg G, Hafner J: CO<sub>2</sub> laser surgery for extensive, cauliflower-like anogenital condylomata acuminata: retrospective long-term study on 19 HIV-positive and 45 HIV-negative men. *Dermatology* 2002; 205: 255-259.
25. Hsu VM, Aldahan AS, Tsatalis JP et al.: Efficacy of Nd:YAG laser therapy for the treatment of verrucae: a literature review. *Lasers Med Sci* 2017; 32(5): 1207-1211.
26. Blokker RS, Lock TM, de Boorder T: Comparing thulium laser and Nd:YAG laser in the treatment of genital and urethral condylomata acuminata in male patients. *Lasers Surg Med* 2013; 45: 582-588.
27. Komericki P, Akkiliç M, Kopera D: Pulsed dye laser treatment of genital warts. *Lasers Surg Med* 2006; 38: 273-276.
28. Volz LR, Carpiniello VL, Malloy TR: Laser treatment of urethral condyloma: a five-year experience. *Urology* 1994; 43: 81-83.
29. Huang J, Zeng Q, Zuo C et al.: The combination of CO<sub>2</sub> laser vaporation and photodynamic therapy in treatment of condylomata acuminata. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2014; 11: 130-133.
30. Chen K, Chang BZ, Ju M et al.: Comparative study of photodynamic therapy vs CO<sub>2</sub> laser vaporization in treatment of condylomata acuminata: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 2007; 156(3): 516-520.
31. Kofoed K, Norrbom C, Forslund O et al.: Low prevalence of oral and nasal human papillomavirus in employees performing CO<sub>2</sub>-laser evaporation of genital warts or loop electrode excision procedure of cervical dysplasia. *Acta Derm Venereol* 2015; 95(2): 173-176.
32. Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM: Human papillomavirus DNA in CO<sub>2</sub> laser-generated plume of smoke and its consequences to the surgeon. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 114-118.
33. Ilmarinen T, Auvinen E, Hiltunen-Back E et al.: Transmission of human papillomavirus DNA from patient to surgical masks, gloves and oral mucosa of medical personnel during treatment of laryngeal papillomas and genital warts. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269: 2367-2371.
34. Lacey CJ, Goodall RL, Tennvall GR et al.: Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllotoxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllin in the treatment of genital warts. *Sex Transm Infect* 2003; 79: 270-275.
35. Batista CS, Atallah AN, Saconato H, da Silva EM: 5-FU for genital warts in non-immunocompromised individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 14;(4):CD006562.
36. Snoeck R, Bossens M, Parent D et al.: Phase II double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of cidofovir topical gel for the treatment of patients with human papillomavirus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 597-602.
37. Matteelli A, Beltrame A, Graifemberghi S et al.: Efficacy and tolerability of topical 1% cidofovir cream for the treatment of external anogenital warts in HIV-infected persons. *Sex Transm Dis* 2001; 28: 343-346.

38. Yang J, Pu YG, Zeng ZM et al.: Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 156.
39. Reichman RC, Oakes D, Bonnez W et al.: Treatment of condyloma acuminatum with three different interferon-alpha preparations administered parenterally: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect* 1990; 162(6): 1270-1276.
40. Pasmatzi E, Kapranos N, Monastirli A et al.: Large benign condyloma acuminatum: successful treatment with isotretinoin and interferon alpha. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 249-250.
41. Yew YW, Pan JY: Complete remission of recalcitrant genital warts with a combination approach of surgical debulking and oral isotretinoin in a patient with systemic lupus erythematosus. *Dermatol Ther* 2014; 27: 79-82.
42. Zhao J, Zeng W, Cao Y et al.: Immunotherapy of HPV infection-caused genital warts using low dose cyclophosphamide. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10: 791-799.
43. Zhang Y, Duan Y, Zhao J et al.: Low-dose oral cyclophosphamide therapy is effective for condylomata acuminata. *Chin Med J* 2013; 126: 3198-3199.
44. Ying Z, Li X, Dang H: 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for the treatment of condylomata acuminata in Chinese patients: a meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013; 29: 149-159.
45. Liang J, Lu XN, Tang H et al.: Evaluation of photodynamic therapy using topical aminolevulinic acid hydrochloride in the treatment of condylomata acuminata: a comparative, randomized clinical trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009; 25: 293-297.
46. Eassa BI, Abou-Bakr AA, El-Khalawany MA: Intradermal injection of PPD as a novel approach of immunotherapy in anogenital warts in pregnant women. *Dermatol Ther* 2011; 24: 137-143.
47. Jardine D, Lu J, Pang J et al.: A randomized trial of immunotherapy for persistent genital warts. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8: 623-629.
48. Işık S, Koca R, Sarici G, Altinyazar HC: A comparison of a 5% potassium hydroxide solution with a 5-fluorouracil and salicylic acid combination in the treatment of patients with anogenital warts: a randomized, open-label clinical trial. *Int J Dermatol* 2014; 53(9): 1145-1150.
49. Dhadda AS, Anand A, Boynton C, Chan S: External beam radiotherapy for extensive genital condyloma acuminatum: a role in selected patients? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008; 20: 91-92.
50. Ormerod AD, van Voorst Vader PC, Majewski S et al.: Evaluation of the Efficacy, Safety, and Tolerability of 3 Dose Regimens of Topical Sodium Nitrite With Citric Acid in Patients With Anogenital Warts: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 854-861.
51. Werner RN, Westfechtel L, Dressler C, Nast A: Anogenital warts and other HPV-associated anogenital lesions in the HIV-positive patient: a systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of interventions assessed in controlled clinical trials. *Sex Transm Infect* 2017; 93: 543-550.

**nadesłano/submitted:**

06.07.2017

**zaakceptowano do druku/accepted:**

27.07.2017