

# Kłykciny kończyste – nowości w leczeniu

## Anogenital warts – the new treatment options

Joanna Salomon, Jacek Szepietowski

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Przeł Derm 2014, 101, 211–216  
DOI: 10.5114/dr.2014.43813

### SŁOWA KLUCZOWE:

kłykciny kończyste, brodawki płciowe, sinecatechina, leczenie, HPV.

### KEY WORDS:

anogenital warts, condylomata acuminata, sinecatechin, treatment, HPV.

### STRESZCZENIE

Kłykciny kończyste to łagodne zmiany proliferacyjne w okolicy anogenitalnej, powstałe w wyniku infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. *human papilloma virus* – HPV). Brodawki płciowe to najczęstszy kliniczny objaw zakażenia HPV. W ponad 95% przypadków kłykciny kończyste znajdują się typy 6 i 11 HPV, których obecność nie wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia kancerogenezy. W niektórych przypadkach brodawek płciowych potwierdza się współwystępowanie typów HPV uznawanych za onkogenne. Istnieje wiele metod leczenia kłykciny kończyste, jednak żadna z nich nie daje gwarancji, że nie będzie nawrotu zmian. Dostępne metody można podzielić na takie, które pacjent może przeprowadzać samodzielnie w warunkach domowych, oraz na te wykorzystywane tylko w lecznictwie ambulatoryjnym. Do leków stosowanych samodzielnie należą podofilotoksyna, imikwimod oraz najnowsza opcja terapeutyczna – sinecatechina. Jest to preparat będący silnym przeciwutleniaczem, związkami działającym antyproliferacyjnie, immunomodulującym i mającym właściwości przeciwnowotworowe i przeciwwirusowe. Dokładny mechanizm działania w leczeniu kłykciny kończyste nie jest znany. Skuteczność sinecatechiny w terapii brodawek okolicy anogenitalnej wykazano w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych w bardzo dużej grupie pacjentów. We wszystkich badaniach stwierdzono bardzo mały odsetek nawrotów. Tolerancja stosowanego leczenia była dobra. W Polsce zarejestrowano preparat sinecatechiny w postaci maści o stężeniu 10%. Maść aplikuje się na brodawki 3 razy dziennie aż do całkowitego ustąpienia wykwitów. Maksymalny czas leczenia wynosi 16 tygodni. Do metod terapii stosowanych ambulatoryjnie zalicza się: krioterapię, aplikację kwasu trójchlorooctowego i metody chirurgiczne.

### ABSTRACT

Anogenital warts are hyperproliferating skin changes resulting from human papilloma virus (HPV) infection. This is the most common clinical manifestation of this infection. In over 95% of cases, HPV types 6 and 11 are isolated from the lesions, which are not regarded to be oncogenic types, but in some patients coexistence of oncogenic types of HPV is observed. There are many treatment modalities that are used to treat anogenital warts, but none of them prevents relapses. The available therapeutic methods may be used by the patient at home or may be performed in outpatient care units. The home options are podophyllotoxin, imiquimod and sinecatechin. Sinecatechin, the newest topical agent, is an antioxidant with antiproliferative, immunomodulatory, antiviral and anticancer properties. The efficacy of sinecatechin was proved in

### ADRES DO KORESPONDENCJI:

Joanna Salomon MD  
Katedra i Klinika Dermatologii,  
Wenerologii i Alergologii  
Uniwersytet Medyczny  
we Wrocławiu  
ul. Chałubińskiego 1  
50-368 Wrocław  
tel.: +48 784 22 86  
e-mail: jsalomon@op.pl

three randomized clinical trials with a large number of patients. The reported recurrence rate was very low. The tolerance of the treatment was reported to be very good. In Poland an ointment with 10% sinecatechin extract is registered. The preparation should be applied three times daily, until complete resolution of skin changes. The duration of treatment may last up to 16 weeks. The ambulatory care treatment options are cryotherapy, trichloroacetic acid application and surgical methods.

## EPIDEMIOLOGIA

Kłykciny kończyste to łagodne zmiany proliferacyjne w okolicy anogenitalnej, powstałe w wyniku infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. *human papilloma virus* - HPV). Obecnie za pomocą badań molekularnych zidentyfikowano ponad 70 typów HPV, nie wszystkie jednak mają znaczenie w infekcjach skóry i błon śluzowych. W ponad 95% przypadków kłykciny kończyste znajdują się typy 6 i 11 HPV, których obecność nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem kancerogenezy [1, 2]. W niektórych przypadkach brodawki płciowe potwierdza się współwystępowanie typów HPV uznawanych za onkogenne, np. HPV 16 czy 18 [2].

Zachowania seksualne są najistotniejszym czynnikiem wpływającym na rozprzestrzenianie się zakażenia. Ocenia się, że zakaźność pomiędzy partnerami seksualnymi wynosi około 60% [3]. Większość osób aktywnych seksualnie nabywa w swoim życiu infekcję HPV, jednak najczęściej jest to infekcja przejściowa, niedająca żadnych objawów subiektywnych [4]. Brodawki płciowe to najczęstszy kliniczny objaw zakażenia HPV, częstość ich występowania wynosi około 1-3% w populacji ogólnej [4, 5].

## OBRAZ KLINICZNY

Najczęściej zmiany skórne pojawiają się w miejscach mikrourazów powstałych podczas stosunku płciowego. U większości pacjentów wykwyty są mnogie, wielkości kilku milimetrów, z czasem zlewające się w większe twory. Pojedyncze zmiany to płaskie grudki koloru różowego, łososiowego lub brunatnego, z czasem widoczne są nitkowate wypustki lub charakterystyczna brodawkowata powierzchnia. Starsze zmiany mogą przybierać kształt większych, kalafiorowatych mas. U mężczyzn kłykciny najczęściej są zlokalizowane na żołądździ, wędzidełku napletka, wewnętrznej blaszce napletka i w rowku zażołądździ. Zmiany mogą też występować w ujściu cewki moczowej, w pachwinach, na mosznie, w okolicy okołodbytniczej i w kanale odbytu. U kobiet zmiany usytuowane są głównie na

wargach sromowych, w przedsionku pochwy, ujściu cewki moczowej, w okolicy odbytu, a także w pochwie i części pochwowej szyjki macicy. U pacjentów w immunosupresji lub chorujących na cukrzycę wykwyty mogą się szerzyć łatwiej i być rozleglejsze.

Kłykcynom kończystym rzadko towarzyszą objawy subiektywne, takie jak świąd czy bolesność. Zdarza się, że ze względu na wielkość zmian albo ich specyficzne usytuowanie mogą pojawiać się zaburzenia funkcjonalne układu moczowo-płciowego, np. zwężenie ujścia cewki moczowej. Obecność kłykciny kończyste jest często przyczyną niepokoju pacjenta, poczucia wstydu i wpływa negatywnie na życie seksualne. Wielu pacjentów ma obawy związane z wpływem zmian skórnych na płodność lub rozwój zmian rakowych.

## RYZYKO WYSTĄPIENIA KANCEROGENEZY

Zakażenie HPV typami 6 i 11 nie niesie zwiększonego ryzyka wystąpienia onkogenezy, jednak w obrębie typowych kłykciny kończyste zdarza się współwystępowanie innych typów wirusa. Za typy onkogenne uznaje się HPV 16, 18, 31-35, 39, 42, 51-54. Wykazano, że znaczna część nowotworów występujących w okolicy anogenitalnej ma ścisły związek z infekcjami HPV. Takie powiązania zauważa się w 40-51% przypadków raka sromu, 40-64% raków pochwy, 36-40% raków prącia, w około 90% raków odbytu i we wszystkich przypadkach raka szyjki macicy [4]. Zmiany przednowotworowe i nowotworowe mogą pojawiać się w obrębie kłykciny kończyste lub współlistnieć z nimi. Czasami zdarzają się też błędy diagnostyczne i zmiany, które od początku mają charakter zmian dysplastycznych, rozpoznawane są jako brodawki płciowe. Najczęściej mylone są wykwyty w przebiegu *bowenoid papulosis* (BP), które wiążą się z występowaniem onkogennych typów HPV, zwykle HPV 16. Zmiany w BP mają charakter mnogich grudek o gładkiej powierzchni, często z tendencją do hiperpigmentacji. Procesy nowotworowe należy podejrzewać w przypadku krwawienia ze zmian, obecności owrzodzeń, nacieku u podstawy zmian bądź nieregularnej pigmentacji.

Typy 6 i 11 HPV mogą powodować gigantyczne kłykcinę Bushke-Lowensteina. Jest to w zasadzie odmiana raka brodawkowego, cechującego się miejscową inwazją, bardzo rzadko dająca przerzuty.

## DIAGNOSTYKA

Większość przypadków rozpoznaje się na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego. Bardzo ważne jest dokładne obejrzenie chorego, nie tylko skóry okolic narządów płciowych, lecz także okolic odbytu, pachwin i całej okolicy łonowej. Ponieważ wykwyty mogą również występować w miejscach trudnych do oceny podczas rutynowego badania, u wszystkich pacjentów należy wykonać proktoskopię, a u kobiet obowiązkowo badanie ginekologiczne z użyciem wziernika w celu oceny kanału pochwy i szyjki macicy. Przydatne jest także badanie kolposkopowe. Około 1/4 kobiet z brodawkami płciowymi zewnętrznymi narządów płciowych ma także zmiany w pochwie lub na szyjce macicy [6].

W typowych przypadkach biopsja nie jest potrzebna, szczególnie u pacjentów poniżej 35. roku życia [7]. Biopsję wykonuje się w przypadkach niejednoznacznych klinicznie lub w celu wykluczenia występowania zmian przednowotworowych i nowotworowych [8]. Według aktualnych wytycznych europejskich nie rekomenduje się rutynowego wykonywania oznaczeń typów wirusa, ponieważ badanie to nie wnosi żadnych istotnych informacji rzutujących na postępowanie terapeutyczne [8]. W wątpliwość podaje się także wartość diagnostyczną próby z kwasem octowym, którą niektórzy klinicyści stosują w celu uwidocznienia mało widocznych wykwitów [8].

## LECZENIE

W leczeniu kłykcin kończystych stosowanych jest wiele metod, jednak żadna z nich nie daje gwarancji, że nie będzie nawrotu zmian. Odsetek nawrotów brodawek płciowych po leczeniu – zarówno w okolicach leczonych, jak i w nowych lokalizacjach – może wynosić nawet 20–40% i więcej, w zależności od metody terapeutycznej [9, 10]. Najwyższą skutecznością cechują się metody chirurgiczne. Wszystkie dostępne opcje terapeutyczne są związane z pewnego stopnia dyskomfortem – wywołują bolesność, świąd, pieczenie i nadżerki. Wybór metody leczniczej zależy od rozległości zmian oraz preferencji pacjenta i lekarza. Dostępne metody można podzielić na takie, które pacjent może przeprowadzać samodzielnie w warunkach domowych, oraz na te wykorzystywane tylko w lecznictwie ambulatoryjnym.

## Metody lecznicze do stosowania samodzielnego

*Podofilotoksyna.* Jest to wyciąg z roślin iglastych i berberysowatych, będący silnym środkiem antymitotycznym, który powoduje martwicę komórek nabłonka. Podofilotoksyna jest dostępna w postaci 0,5% roztworu oraz 0,15% kremu. Lek przeznaczony jest wyłącznie do stosowania miejscowego. W typowym schemacie dawkowania pacjent samodzielnie aplikuje sobie lek bezpośrednio na wykwyty 2 razy dziennie przez 3 następujące po sobie dni tygodnia, a następnie przez 4 dni następuje przerwa w stosowaniu. Leczenie trwa kilka tygodni.

Odsetek wyleczeń przy stosowaniu podofilotoksyny przez 3–6 tygodni wynosi 43–83% [8, 11–13]. Wydaje się, że skuteczność leczenia jest niższa u kobiet. Nawrotowość zmian jest stosunkowo duża i w różnych doniesieniach wynosiła od kilku do nawet 100% w ciągu 8–21 tygodni po wyleczeniu [8, 11, 12]. Większość pacjentów doświadcza objawów niepożądanych w postaci pieczenia, bolesności, zmian rumieniowych i nadżerkowych, zwłaszcza w okresie, w którym brodawki ulegają martwicy. Lek jest przeciwwskazany w ciąży.

*Imikwimod.* Lek jest modulatorem odpowiedzi immunologicznej i powoduje pobudzenie syntezy i wydzielanie cytokin prozapalnych, w tym interferonu  $\alpha$ , co skutkuje wyeliminowaniem komórek zainfekowanych HPV. Preparat jest dostępny w postaci 5% kremu i przeznaczony wyłącznie do leczenia miejscowego. Pacjent powinien stosować lek na brodawki 3 razy w tygodniu wieczorem, a następnie zmywać rano. Terapię można kontynuować przez 16 tygodni. W trakcie leczenia zazwyczaj pojawia się reakcja podrażnieniowa, rzadziej widoczny jest silny stan zapalny, uniemożliwiający kontynuowanie kuracji.

Wyleczenie zmian skórnych uzyskuje się w 35–68% przypadków [13–16]. U kobiet wycofanie się wykwitów obserwuje się częściej oraz zwykle po krótszym czasie leczenia. Odsetek nawrotów po osiągnięciu wyleczenia jest stosunkowo niski i wynosi 6–26% [8, 16]. Na podstawie dostępnych danych wydaje się, że stosowanie imikwimodu w ciąży jest bezpieczne, nadal jednak potrzebne są dodatkowe badania potwierdzające tę hipotezę [17].

Nowością jest preparat imikwimodu o stężeniu 3,75%, który dostępny jest jedynie w Stanach Zjednoczonych. Lek stosuje się na 8 godzin codziennie w 2-tygodniowych cyklach rozdzielonych 2-tygodniową przerwą w aplikacji [18, 19]. Cechuje się on nieco mniejszą skutecznością niż imikwimod o stężeniu 5%, zaletą jest jednak krótszy czas terapii i mniej działań niepożądanych.

*Sinekatechina (Polifenon E).* Jest to nowa i obiecująca opcja terapeutyczna, niedawno zarejestrowana w Polsce do leczenia kłykcin kończystych, dlatego w obecnej publikacji zawarto szerszą in-

formację na jej temat. Preparat to wyciąg z zielonej herbaty (*Camellia sinensis*), zawierający katechiny, głównie galusanepigalokatechiny (EGCG). Katechiny są silnymi przeciwutleniaczami, związkami działającymi antyproliferacyjnie, immunomodulującymi i mającymi właściwości przeciwnowotworowe i przeciwwirusowe. Dokładny mechanizm działania w terapii kłykcin kończystych nie jest znany.

Skuteczność sinekatechiny w leczeniu brodawek okolicy anogenitalnej wykazano w trzech wieloosrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z użyciem placebo [20–22]. W badaniach oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję sinekatechiny o stężeniu 10% i 15% w leczeniu kłykcin kończystych. Do wszystkich trzech badań zrekrutowano ogółem 1247 pacjentów dorosłych z kłykcina-ami kończystymi okolicy anogenitalnej, bez obecności wykwitów wewnętrznych. W badanych grupach znalazło się 660 mężczyzn i 587 kobiet. W badaniu Grossa i wsp. [20] leczenie prowadzono przez 12 tygodni, a następnie pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję zmian, obserwowano przez kolejne 12 tygodni. W pozostałych dwóch badaniach terapię stosowano przez 16 tygodni, z 12-tygodniowym czasem obserwacji po leczeniu [21, 22]. We wszystkich badaniach oceniano odsetek całkowitych remisji, który wynosił 48–70,1%. Zauważono porównywalną skuteczność preparatów o stężeniach 10% i 15%. Odsetek wyleczeń był wyższy u kobiet niż u mężczyzn. We wszystkich badaniach stwierdzono bardzo niski odsetek nawrotów, który wynosił 1–11,8%. Tolerancja stosowanego leczenia była dobra. Odsetek miejscowych reakcji był wyższy w grupie leczonej lekiem aktywnym niż placebo, jednak większość objawów miała łagodny charakter. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były rumień i świąd, a w dalszej kolejności obrzęk i pojawienie się nadżerek. Szczyt nasilenia objawów niepożądanych występował pomiędzy 2. i 4. tygodniem leczenia, co również pokrywało się z początkiem działania leczniczego preparatu. Autorzy prac sugerują, że odczuwane objawy wiążą się z lokalną stymulacją komórek układu immunologicznego i wzrostem uwalniania cytokin prozapalnych [20–23]. Miejscowa reakcja zapalna jest prawdopodobnie wskaźnikiem skuteczności leczenia i okazuje się niezbędna do uzyskania efektu terapeutycznego. W jednym z badań wykazano, że u pacjentów dobrze odpowiadających na terapię stwierdzano częściej nasiloną reakcję zapalną w miejscu aplikacji niż u pacjentów, u których leczenie nie było skuteczne [20]. Wykazana różnica była istotna statystycznie.

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań są zachęcające – wykazują wyższą skuteczność preparatów sinekatechiny w leczeniu kłykcin kończystych niż placebo. Dodatkowo odnotowano stosunkowo

niski wskaźnik nawrotowości zmian w porównaniu z innymi metodami leczniczymi. Być może preparat sinekatechiny działa również na subkliniczne zmiany spowodowane zakażeniem HPV [23]. Obserwowano bardzo dobrą współpracę pacjentów podczas leczenia, co może być związane z dobrą tolerancją terapii i niskim wskaźnikiem występowania poważnych działań niepożądanych. Wciąż nie ma badań porównawczych, w których można by było ocenić efekty stosowania sinekatechiny w porównaniu z innymi metodami terapeutycznymi. Dotychczasowe wyniki badań wystarczyły jednak, aby sinekatechina została włączona do standardów leczenia kłykcin kończystych, zwłaszcza że wykazano, iż jest to metoda tańsza niż terapia imikwimodem [8, 24].

W Polsce zarejestrowano sinekatechinę w postaci maści o stężeniu 10%. Preparat o stężeniu 15% dostępny jest jedynie w Stanach Zjednoczonych. Wskazaniem do stosowania leku jest miejscowe leczenie brodawek wirusowych okolicy anogenitalnej u pacjentów dorosłych bez zaburzeń odporności. Maść aplikuje się na brodawki 3 razy dziennie aż do całkowitego ustąpienia wykwitów. Maksymalny czas terapii wynosi 16 tygodni. Preparat nie jest przeznaczony do leczenia kobiet w ciąży.

### Metody lecznicze stosowane ambulatoryjnie

**Krioterapia.** Krioterapię za pomocą ciekłego azotu można wykonywać metodą bezdotykową („spray”) lub dotykową. Zazwyczaj mrozi się zmiany skórne przez 20 sekund lub do chwili, gdy pojawi się wyraźna zmiana koloru dookoła mrożonej zmiany. Ta metoda lecznicza jest trudna do standaryzacji i sposób wykonywania procedury często zależy od doświadczenia lekarza. Krioterapię zwykle wykonuje się w odstępach tygodniowych, jednak nie przeprowadzono badań, w których oceniano inny schemat wykonywania tych procedur. Krioterapia rzadko jest powodem występowania działań niepożądanych, takich jak przebarwienia czy bliznowacenie. Jest to metoda bezpieczna dla kobiet w ciąży. Odsetek wyleczeń kłykcin kończystych przy zastosowaniu krioterapii szacuje się na 44–75% [10, 25]. Niestety nawrotowość po 1–3 miesiącach od wyleczenia wynosi 20–42% [10, 25].

**Kwas trójchlorooctowy (TCA, roztwór 80–90%).** Jest to środek żrący, powodujący martwicę tkanek. Preparat stosuje się za pomocą bawełnianego aplikatora bezpośrednio na wykwit, zwykle w odstępach tygodniowych. Najwyższą skuteczność osiąga się przy małych zmianach. Należy pamiętać, że zbyt obfite użycie preparatu może powodować głębokie owrzodzenia i blizny. Prawidłowo użyty TCA powoduje powstawanie płytkich ubytków tkanki, które goją się bez bliznowacenia. Skuteczność tej metody leczniczej wynosi 56–81%, natomiast nawrotowość 36% [10, 26]. Metoda może być stosowana w ciąży.

**Leczenie chirurgiczne.** Do metod chirurgicznych zalicza się łyżeczkowanie zmian, metodę elektrochirurgiczną, laseroterapię i wycięcie chirurgiczne zmian. Postępowanie takie wymaga zazwyczaj znieczulenia miejscowego, w wyjątkowych przypadkach zabieg wykonuje się w znieczuleniu ogólnym. Zasadą wszystkich metod chirurgicznych jest usunięcie lub zniszczenie tkanki kłykin kończystych. Leczenie chirurgiczne cechuje się najwyższym odsetkiem wyleczeń, wynoszącym 89–100% [27, 28]. Nawrotowość zmian chorobowych jest na poziomie 19–29% [25, 27, 28]. W trakcie leczenia metodą elektrochirurgii lub laserową personel powinien nosić maseczki oraz pracować przy włączonym wyciągu.

### Leczenie specyficznych grup pacjentów

U kobiet w ciąży brodawki płciowe mogą się szybko rozprzestrzeniać i trudniej poddawać leczeniu. Uważa się, że obecność brodawek wirusowych narządów płciowych podczas porodu sprzyja rozwojowi brodawczaków krtani u dziecka [29]. Z tego względu zaleca się leczenie kłykin kończystych w ciąży, chociaż nie ma ewidentnych dowodów na to, że terapia zmniejsza ryzyko transmisji wirusa na dziecko. Leczenie powinno się odbywać we współpracy z ginekologiem.

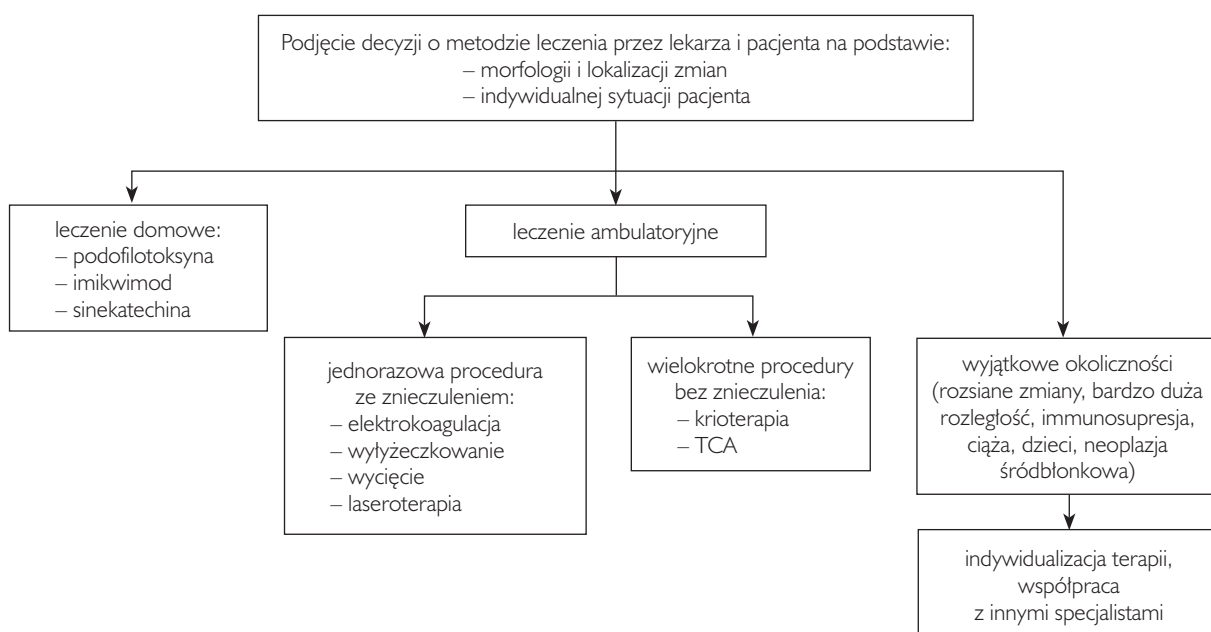
U pacjentów w immunosupresji występuje większe ryzyko rozwoju kłykin kończystych. Odpowiedź na terapię u tych pacjentów jest gorsza niż w populacji ogólnej. Wyższa jest również nawrotowość zmian po leczeniu. U pacjentów z HIV stwierdzono dużą skuteczność skojarzonej terapii chirurgicznej z następczym leczeniem imikwimodem [30].

### Inne rodzaje terapii

W piśmiennictwie pojawiają się doniesienia o skuteczności terapii fotodynamicznej z zastosowaniem kwasu 5-aminolewulinowego (ALA) [31, 32]. Opisywano zastosowanie tej metody zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z laseroterapią, łyżeczkowaniem i krioterapią. Satysfakcja pacjentów była dobra, objawy niepożądane obejmowały głównie uczucie pieczenia skóry objętej leczeniem. Terapia fotodynamiczna nie znalazła się jednak w algorytmie postępowania w aktualnych wytycznych europejskich dotyczących leczenia kłykin kończystych [8]. Nie rekomenduje się stosowania podofiliny i preparatów interferonów w terapii brodawek płciowych. Uproszczony algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z kłykinami kończystymi zaproponowany przez ekspertów europejskich przedstawiono na rycinie 1. [8].

### POSTĘPOWANIE DODATKOWE

Każdego pacjenta po leczeniu kłykin kończystych należy kontrolować pod kątem wystąpienia nawrotu zmian bądź pojawienia się nowych wykwitów. Zaleca się przeprowadzać kontrolę co 4 tygodnie przez wiele miesięcy. Pacjentom ze zdiagnozowanymi brodawkami płciowymi powinno się proponować badania przesiewowe w kierunku innych chorób przenoszonych drogą płciową. Kontrolne badanie dermatologiczne lub ginekologiczne należy przeprowadzić u partnerów pacjentów z kłykinami kończystymi. Zarówno pacjentom, jak i ich partnerom powinno się zaoferować pomoc w zakresie edukacji dotyczącej za-



Rycina 1. Schemat postępowania terapeutycznego u pacjentów z kłykinami kończystymi wg [8]

Figure 1. Management of patients with anogenital warts according to [8]

pobiegania rozprzestrzenianiu się chorób przenoszonych drogą płciową. Występowanie kłykcin kończyjących u dzieci często wiąże się z transmisją wirusa na rękach opiekunów. Zawsze jednak należy rozpatrzyć, czy istnieje uzasadnione podejrzenie wykorzystywania seksualnego nieletnich pacjentów.

## Piśmiennictwo

- Meyer T., Arndt R., Christophers E., Beckmann E.R., Schröder S., Gissmann L. i inni: Association of rare human papillomavirus types with genital premalignant and malignant lesions. *J Infect Dis* 1998, 178, 252-255.
- Brown D.R., Schroeder J.M., Bryan J.M., Stoler M.H., Fife K.H.: Detection of multiple human papillomavirus types in condylomata acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients. *J Clin Microbiol* 1999, 37, 3316-3322.
- Oriel J.D.: Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* 1971, 47, 1-13.
- Nvitray A.G., Iannacone M.R.: The epidemiology of human papillomaviruses. *Curr Probl Dermatol* 2014, 45, 75-91.
- Patel H., Wagner M., Singhal P., Kothari S.: Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis* 2013, 25, 13-39.
- Syrjänen K.J.: Long term consequences of genital HPV infections in women. *Ann Med* 1992, 24, 233-245.
- von Krogh G., Lacey C.J.N., Gross G., Barrasso R., Schneider A.: European course on HPV associated pathology: guidelines for primary-care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Inf* 2000, 76, 162-168.
- Lacey C.J.N., Woodhall S.C., Wikstrom A., Ross J.: 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *JEADV* 2013, 27, e263-270.
- D'Ambrogio A., Yerly S., Sahli R., Bouzourene H., Demartines N., Cotton M. i inni: Human papilloma virus type and recurrence rate after surgical clearance of anal condylomata acuminata. *Sex Transm Dis* 2009, 36, 536-540.
- Godley M.J., Bradbeer C.S., Gellan M., Thin R.N.: Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Genitourin Med* 1987, 63, 390-392.
- Kirby P., Dunne A., King D.H., Corey L.: Double-blind randomized clinical trial of self-administered podofilox solution versus vehicle in the treatment of genital warts. *Am J Med* 1990, 88, 465-470.
- Lacey C.J., Goodall R.L., Ragnarson T., Maw R., Kinghorn G., Fisk P. i inni: 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.
- Komericki P., Akkilić-Materna M., Strimitzer T., Aberer W.: Efficacy and safety of imiquimod versus podophyllotoxin in the treatment of genital warts. *Sex Transm Dis* 2011, 38, 216-218.
- Fife K.H., Ferenczy A., Douglas J.M.: Treatment of external genital warts in men using 5% imiquimod cream applied three times a week, once daily, twice daily, or three times a day. *Sex Transm Dis* 2001, 28, 226-231.
- Garland S.M., Wadell R., Mindel A., Denham I.M., McCloskey J.C.: An open-label phase II pilot study investigating the optimal duration of imiquimod 5% cream for the treatment of external genital warts in women. *Int J STD AIDS* 2006, 17, 448-452.
- Arican O., Guneri F., Bilgic K., Karaoglu A.: Topical imiquimod 5% cream in external anogenital warts: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol* 2004, 31, 627-631.
- Einarson E., Costei A., Kalra S., Rouleau M., Koren M.: The use of topical 5% imiquimod during pregnancy: a case series. *Reprod Toxicol* 2006, 21, 1-2.
- Baker D.A., Ferris D.G., Martens M.G., Fife K.H., Tyring S.K., Edwards L. i inni: Imiquimod 3.75% cream applied daily to treat anogenital warts: combined results from women in two randomized, placebo-controlled studies. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011, 2011, 806105.
- Scheinfeld N.: Update on the treatment of genital warts. *Dermatol Online J* 2013, 19, 18559.
- Gross G., Meyer K.G., Pres H., Thielert C., Tawfik H., Mescheder A.: A randomized, double-blind, four-arm parallel-group, placebo-controlled phase II/III study to investigate the clinical efficacy of two galenic formulations of Polyphenon E in the treatment of external genital warts. *JEADV* 2007, 21, 1404-1412.
- Stockfleth E., Beti H., Orasan R., Grigorian F., Mescheder A., Tawfik H. i inni: Topical Polyphenon E in the treatment of external genital and perianal warts: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008, 158, 1329-1338.
- Tatti S., Stockfleth E., Beutner K.R., Tawfik H., Elsasser U., Weyrauch P. i inni: Polyphenon E: a new treatment for external anogenital warts. *Br J Dermatol* 2010, 162, 176-184.
- Tzellos T.G., Sardeli C., Lallas A., Papazisis G., Chourdakis M., Kouvelas D.: Efficacy, safety and tolerability of green tea catechins in the treatment of external anogenital warts: a systematic review and meta-analysis. *JEADV* 2010, 25, 345-353.
- Dunne E.F., Friedman A., Datta S.D., Markowitz L.E., Workowski K.A.: Updates on human papillomavirus and genital warts and counseling messages from the 2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis* 2011, 53 (Suppl 3), S143-S152.
- Stone K.M., Becker T.M., Hagdu A., Kraus S.J.: Treatment of external genital warts: a randomized clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy and electrodesiccation. *Genitourin Med* 1990, 66, 16-19.
- Sherrard J., Riddell L.: Comparison of the effectiveness of commonly used clinic-based treatments for external genital warts. *Int J STD AIDS* 2007, 18, 365-368.
- Panici P.B., Scambia G., Baiocchi G., Perrone L., Pintus C., Mancuso S.: Randomized clinical trial comparing systemic interferon with diathermocoagulation in primary multiple and widespread anogenital condyloma. *Obstet Gynecol* 1989, 74, 393-397.
- Khawaja H.T.: Podophyllin versus scissor excision in the treatment of perianal condylomata acuminata: a prospective study. *Br J Surg* 1989, 76, 1067-1068.
- Khawaja H.T., Shah K.: Recurrent respiratory papillomatosis: clinical overview and management principles. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987, 14, 581-588.
- Viazis N., Vlachogiannakos J., Vasiliadis K., Theodoropoulos I., Saveriadis A., Karamanolis D.G.: Earlier eradication of intra-anal warts with argon plasma coagulator combined with imiquimod cream compared with argon plasma laser alone: a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2007, 50, 2173-2179.
- Zhu X., Chen H., Cai L., Yu Z., Cai L.: Decrease recurrence rate of condylomata acuminata by photodynamic therapy combined with CO2 laser in mainland China: a meta-analysis. *Dermatology* 2012, 225, 364-370.
- Li X., Wang X., Gu J., Ma Y., Liu Z., Shi Y.: Needle-free injection of 5-aminolevulinic acid in photodynamic therapy for the treatment of condylomata acuminata. *Exp Ther Med* 2013, 6, 236-240.

Otrzymano: 6 V 2014 r.  
Zaakceptowano: 4 VI 2014 r.