

# Genitalne HPV infekcije u trudnoći

---

Kovačević, Karla

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:450091>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-20**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Karla Kovačević**

# **Genitalne HPV infekcije u trudnoći**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Suzane Ljubojević Hadžavdić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Popis kratica:

HPV (eng. human papillomavirus) – humani papiloma virus

DNK- deoksiribonukleinska kiselina

RRP (eng. recurrent respiratory papillomatosis) - rekurentna respiratorna papilomatoza

CDC (eng. centers for disease control and prevention) - centar za kontrolu i prevenciju bolesti

PPD (eng. purified protein derivative) - pročišćeni proteinski derivat

SKG- skvamokolumnna granica

CIN (eng. cervical intraepithelial neoplasia) - cervikalna intraepitelna neoplazija

LSIL (eng. low-grade squamous intraepithelial lesion) - skvamozna intraepitelna lezija niskog stupnja

HSIL (eng. high-grade squamous intraepithelial lesion)- skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja

ASCUS (eng. atypical squamous cells of undetermined significance) - atipične skvamozne stanice neodređenog značenja

ASC-H (eng. atypical squamous cells, cannot rule out high-grade squamous intraepithelial lesion) - atipične skvamozne stanice kod kojih se ne može isključiti HSIL

AGC (eng. atypical glandular cells) - atipične željezdane stanice

AIS (eng. adenocarcinoma *in situ*) - adenokarcinom *in situ*

VIN (eng. vulvar intraepithelial neoplasia) - vulvarna intraepitelna neoplazija

ISSVD (eng. international society for the study of vulvovaginal disease) – Međunarodno društvo za vulvovaginalne bolesti

MBq (eng. megabecquerel) - megabekerel

$^{99m}\text{Tc}$  (eng. technetium-99m) - tehnećij 99-m

FIGO (eng. the international federation of gynecology and obstetrics) - Međunarodna ginekološko porodnička federacija za karcinom

## Sadržaj

Sažetak

Summary

Uvod.....	1
Prijenos HPV-a na novorođenče.....	2
Rekurentna respiratorna papilomatoza.....	4
Anogenitalni šiljasti kondilomi.....	6
Šiljasti kondilomi u trudnoći.....	7
Cervikalna intraepitelna neoplazija u trudnoći.....	9
Vulvarna intraepitelna neoplazija u trudnoći.....	11
Karcinom vulve u trudnoći.....	13
Karcinom cerviksa u trudnoći.....	14
Karcinom anusa u trudnoći.....	16
Zaključak.....	16
Zahvale.....	18
Literatura.....	19
Životopis.....	30

Sažetak

## Genitalne HPV infekcije u trudnoći

Karla Kovačević

Humani papiloma virusi (HPV) su mali, epitelotropni DNK virusi. Dosadašnji podaci ukazuju na postojanje više od dvjesto genotipova virusa, od kojih oko četrdeset uzrokuje infekcije genitalnog područja. S obzirom na onkogeni potencijal, razlikujemo genotipove visokog (HPV 16, HPV 18) i genotipove niskog rizika (HPV 6, HPV 11). Genitalni HPV najčešće se prenosi kontaktom s inficiranom kožom ili sluznicom. Ostali načini prijenosa uključuju neizravni kontakt s kontaminiranim predmetima te autoinokulaciju. HPV uzrokuje različite promjene genitalne regije poput kondiloma, intraepitelnih neoplazija i invazivnih karcinoma cerviksa, vulve, penisa ili anusa. Ne postoji suglasnost vezana uz prevalenciju HPV-a tijekom trudnoće, pa ona varira među različitim zemljama između 5.5% do 65%. Vertikalni prijenos HPV-a označava mogućnost prijenosa HPV-a s majke na dijete tijekom trudnoće. Do perikonceptualnog prijenosa HPV DNA dolazi u vrijeme fertilizacije, dok se prenatalni prijenos događa isključivo za vrijeme trudnoće. No, većina HPV infekcija novorođenčadi nastaje perinatalnim prijenosom tijekom poroda. Globalna incidencija anogenitalnih kondiloma u trudnoći iznosi između 11.6% do 28.2%. Oni predstavljaju rizik od kontaminacije novorođenčeta HPV-om tijekom poroda. Porastom učestalosti pojavljivanja anogenitalnih kondiloma u odraslih uočen je i usporedni porast incidencije anogenitalnih kondiloma u djece. HPV u djece može uzrokovati i rekurentnu respiratornu papilomatozu koju karakterizira nastajanje multiplih papiloma glasnica. Rijetko dolazi do totalne opstrukcije dišnog puta ili progresije u karcinom.

Ključne riječi: HPV, trudnoća, prijenos HPV u trudnoći

## Summary

### Genital HPV infections in pregnancy

Karla Kovačević

Human papillomaviruses (HPV) are small, epitheliotropic DNA viruses. More than two hundred different HPV genotypes are known today, from which around forty types cause genital infection. According to their oncogenic potential viruses are divided in high-risk HPV genotypes (HPV 16, HPV 18) and low-risk genotypes (HPV 6, HPV 11). Genital HPV is most frequently transmitted through contact with infected skin or mucous membranes. Other routes of transmission are via contaminated fomites and autoinoculation. HPV causes genital warts, intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma of cervix, vulva, penis or anus. There is no consensus regarding the prevalence of HPV during pregnancy, so it varies in different countries between 5.5% to 65%. Potential route of HPV transmission from mother to child during pregnancy is known as vertical transmission. Periconceptual transmission of HPV DNA occurs during fertilization, while prenatal transmission happens only during pregnancy. Most infant HPV infections occur via perinatal transmission during delivery. Global incidence of anogenital warts in pregnancy is between 11.6% and 28.2%. Anogenital warts increase the risk of infant HPV contamination during delivery. As incidence of anogenital warts increased in adults, increased incidence was also reported in children. HPV can cause recurrent respiratory papillomatosis in children, a disease characterized with laryngeal papillomatosis. In rare cases, total obstruction of airway or progression in carcinoma can occur.

Key words: HPV, pregnancy, routes of transmission of HPV in pregnancy



## UVOD

Humani papiloma virus (HPV) je mali DNK virus koji pripada porodici Papovaviridae, rodu Papillomavirus. Identificirano je preko dvjesto genotipova virusa, od koji više od četrdeset zahvaća genitalni trakt (1). Genotipovi visokog rizika (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 i 82) imaju sklonost perzistenciji i ugradnji u ljudski genom, dok genotipovi niskog rizika (6, 11, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81) imaju malen onkogeni potencijal (1). Genitalni HPV prenosi se intimnim kontaktom s inficiranom kožom ili sluznicom, neizravnim kontaktom s kontaminiranim predmetima, autoinokulacijom iz okolnih područja kože te prolaskom ploda kroz porođajni kanal inficirane majke (2). Virus se umnožava u bazalnom sloju stanica pločastog epitela cerviksa, vulve, penisa i perianalnog područja te na tim mjestima može uzrokovati cijeli spektar genitalnih promjena poput šiljastih, keratotičkih, ravnih i giganskih kondiloma, intraepitelnih neoplazija te invazivnih karcinoma. Infekcije često mogu biti i asimptomatske. Do sada nije otkriven antivirusni lijek koji bi mogao izliječiti HPV infekcije, no dostupna su cjepiva protiv određenih genotipova HPV-a koja su učinkovit način primarne prevencije.

Bolesti povezane s genitalnim HPV-om spadaju u najčešće spolno prenosive bolesti te predstavljaju sve veći epidemiološki i javnozdravstveni problem (1). Jedan od najvažnijih čimbenika rizika za obolijevanje od HPV infekcije je rizično spolno ponašanje što podrazumijeva često mijenjanje spolnih partnera. Pri jednom heteroseksualnom spolnom odnosu vjerojatnost za prijenos HPV-a iznosi između 28% do 60% (3, 4). Ukupna prevalencija HPV infekcija među ženama SAD-a starosti 14 do 59 godina iznosi 26,8%, te je najveća u dobnoj skupini 20-24 godine (5). Prevalencija HPV-a visokog rizika u Hrvatskoj je 36.3%, dok je prevalencija HPV-a niskog rizika 8.7% (6). Na prvom mjestu po učestalosti nalazi se HPV 16 (19.8%) kojeg slijede HPV 6/11 (8.7%) te HPV 31 (8.3%) (6). Većina istovremenih infekcija (10%) s više tipova HPV-a su uočene u žena mlađih od 25 godina (6).

Ne postoji suglasnost vezana uz prevalenciju HPV tijekom trudnoće. Dok jedni autori govore o povećanoj HPV prevalenciji u trudnica (7, 8), drugi smatraju da trudnoća ne utječe na povećanu učestalost otkrivanja HPV-a (9–11). Schmeink CE i sur. proveli su prospektivno kohortno istraživanje u kojem ne nalazi razliku u prevalenciji HPV-a između trudnica i njihovih kontrola tijekom prvog i drugog trimestra u usporedbi sa trećim trimestrom i postpartalnim razdobljem (12). Povećana prevalencija HPV-a tijekom trudnoće te regresija HPV-a postpartalno objašnjava se hipotezom o smanjenom imunom odgovoru protiv HPV-a za vrijeme prva dva trimestra (11, 13). Prevalencija HPV u trudnoći razlikuje se među različitim zemljama te iznosi od 5.5 do 65% (14).

## **PRIJENOS HPV-a NA NOVOROĐENČE**

Iako je HPV-infekcija najčešće posljedica spolnog kontakta sa zaraženom osobom do prijenosa HPV-a s majke na dijete može doći i za vrijeme trudnoće. Takvu vrstu vertikalnog prijenosa dijelimo u tri kategorije s obzirom na pretpostavljeno vrijeme prijenosa HPV: peri-konceptualni, prenatalni te perinatalni prijenos.

Za vrijeme fertilizacije postoji mogućnost peri-konceptualnog prijenosa HPV DNA preko inficiranog spermatozona. HPV DNA je identificiran u 8-64% sjemene tekućine u asimptomatskih muškaraca (15) te je isto tako nađena biopsijom vas deferensa (16).

Prenatalni prijenos HPV-a događa se za vrijeme same trudnoće. HPV DNA prisutna je u amnionskoj tekućini, placenti i krvi iz pupkovine (15). Prevalencija HPV DNA u krvi pupkovine varira između 0% i 13.5% (17–22), dok je detekcija HPV-a u amnionskoj tekućini od 15% do 65% (23–25). U *in vitro* uvjetima HPV-11, 16, 18 i 31 mogu završiti cijeli životni ciklus u stanicama trofoblasta (26–28). Upravo ta pojava podupire hipotezu koja govori o HPV infekciji kao mogućem uzroku spontanih pobačaja (26). Syrjanen S. navodi kako je

prevalencija HPV DNA u placenti tri puta veća među ženama koje su pušile u usporedbi sa nepušačicama (15).

Postoji i mogućnost ascendentnog širenja HPV infekcije iz genitalnog trakta majke kroz sitne otvore na fetalnoj membrani (15).

Većina HPV infekcije novorođenčadi nastaje vertikalnom transmisijom tijekom poroda (15). Kontaktom fetusa s inficiranim stanicama majke tijekom vaginalnog poroda ili carskog reza dolazi do perinatalnog prijenosa HPV infekcije. Faktori rizika za perinatalnu transmisiju su: virusni titar (29), lezije genitalnog trakta majke (30) te HPV infekcija s više različitih genotipova (31). Prijenos HPV-a na fetus u trudnica koje nisu imale kliničke znakove HPV infekcije je 1-18%, dok je prijenos u trudnica sa kliničkim znakovima HPV infekcije 5-72% (32). Madeiros LR i sur. su napravili meta analizu prospektivnih kohortnih istraživanja u kojima je prijenos HPV-a s majke na dijete razlikovao između 1.5 do 46.6% (14). Relativni rizik za prijenos HPV-a bio je 18% kod vaginalnog poroda u usporedbi s 8% kod carskog reza (14). Multiple infekcije HPV-om značajno povećavaju vjerojatnost prijenosa HPV-a na novorođenče (31). Kongenitalni kondilomi otkriveni su u novorođenčadi rođenih carskim rezom bez prijevremene rupture ovojnice, stoga porod carskim rezom ne eliminira u potpunosti mogućnost vertikalne transmisije HPV-a (33).

HPV DNA nalazi se unutar majčinog mlijeka u 2-8% (34–36), međutim do danas ne postoje dokazi o prijenosu HPV infekcije s majke na novorođenče dojenjem (37). Louvanto K. i sur. otkrili su značajnu povezanost između HPV-a majčinog mlijeka i HPV-a koji se nalazi u oralnoj sluznici supružnika te predlaže daljnja istraživanja takve povezanosti (37).

Podudarnost HPV genotipova između majki i novorođenčadi je 57-69% što ukazuje na mogućnost horizontalnog prijenosa HPV infekcije nakon poroda (33). Horizontalni prijenos HPV-a uključuje direktan kontakt djeteta sa osobom koji ima genitalne kondilome ili prijenos

putem predmeta kontaminiranih HPV-om (33). Posebnu pažnju treba posvetiti pojavi anogenitalnih HPV infekcija u djece koje mogu biti posljedica seksualnog zlostavljanja (38).

U istraživanju Casona J i sur. u 80% uzoraka zabilježena je perzistencija HPV-16 DNA do šestog mjeseca života novorođenčadi (39), dok su Kaye JN. i sur. dokazali da se HPV-16 može naći u uzorcima novorođenčadi u šestom tjednu te s dvije godine starosti (40). Istraživanje finskih obitelji bavilo se praćenjem perzistencije i regresije visokorizičnog HPV-a u 324 novorođenčadi (41). Pri porođaju 14% oralnih briseva bilo je pozitivno na visokorizični HPV, dok je u 26 mjesecu 10% novorođenčadi imalo trajno oralno kliconoštvo (41). Genitalni brisevi uzeti pri porodu porodu bili su pozitivni u 15% slučajeva, dok je u 26 mjesecu samo 1.5% novorođenčadi imalo perzistentni visokorizični genitalni HPV (41). Trajno oralno kliconoštvo povezano je s perzistentnom oralnom infekcijom HPV-a u roditelja te prisutnošću kondiloma na rukama majke (41). Rintala MAM. i sur. zaključuju kako su gingivalni đepovi zubi koji izbijaju glavni rezervoar oralnog HPV-a u novorođenčadi (42). Hyun P. i sur. nisu dokazali perzistentnu infekciju HPV-om u 6 mjesecu kod novorođenčadi koja su nakon poroda bila HPV pozitivna (31). Detekcija HPV-a odmah nakon poroda ne označava HPV infekciju novorođenčadi (mogućnost kontaminacije majčinim inficiranim stanicama) (31). Stoga se samo ponavljajuća detekcija HPV-a na istom području smatra perzistentom infekcijom (31).

## **REKURENTNA RESPIRATORNA PAPILOMATOZA**

Osim u odraslih, HPV uzrokuje brojne kožne i sluzničke infekcija u djece. Rekurentna respiratorna papilomatoza (RRP) agresivna je bolest uzrokovana HPV-om. Ima bimodalnu starosnu distribuciju te se javlja se kao adultni (između 20-40 godine) ili češći juvenilni oblik (prije 5 godine života) (43). Incidencija juvenilne RRP je oko 4 na 100.000, a adultne upola

manja (44–49). HPV-11 i HPV-16 stečeni za vrijeme trudnoće ili tijekom poroda uzrokuju većinu RRP (50–52). HPV-11 povezuje se s težim oblikom te ranijim početkom RRP (50–52). Rizični faktori povezani sa težim oblikom bolesti: su rana dob djeteta u vrijeme dijagnoze RRP, mlada majka (mlađa od 23 godine) pri porodu, prvorođena djeca te niži socioekonomski status (30, 51–53). Cervikalni i vulvarni kondilomi majke za vrijeme trudnoće i poroda glavni su prediktor težine bolesti (30). Prijenos HPV-a s majke na dijete te posljedični razvitak juvenilne RRP pojavljuje se s učestalošću od 1:80 do 1:1500 (55). Carski rez se ne radi u svrhu prevencije RRP zbog toga što se potencijalni kirurški rizik smatra većim nego korist u sprječavanju razvitka RRP (30). U sklopu RRP dolazi do razvitka multiplih papiloma na glasnicama koji se mogu proširiti na epiglotis, subglotičko područje te rjeđe na traheju ili čak bronhe (56–59). Ponekad može doći do totalne opstrukcije dišnog puta ili progresije u karcinom (51, 59, 60). Maligna transformacija je rijetkost (u 1% djece sa RRP) (62). Faktori koji potencijalno potiču malignu transformaciju u planocelularni karcinom su su: izloženost nikotinu, iradijacija te poremećaji imunskog sustava (43). Juvenilna RRP jedan je od najčešćih uzroka perzistentne dječje promuklosti (43). Od ostalih simptoma koji prate RRP česti su kronična dispneja, kašalj (15) i karakterističan inspiratorni stridor (43). RRP dijagnosticira se laringoskopijom, laringomikroskopijom te bronhoskopijom, a potvrđuje biopsijom (43). Od terapijskih metoda za liječenje RRP koristi se kirurški zahvat kojim se uklanjaju papilomatozne lezije uz maksimalno očuvanje zdravog tkiva (43). Postoji mogućnost intralezionalne primjene interferona ili cidofovira (63). Kod djece mlađe od 2 godine može doći do potrebe za traheotomijom zbog uskih dišnih puteva i brzo progredirajućeg oblika bolesti (64, 65). Tijek bolesti je nepredvidiv pa je tako prosjek broja kirurških intervencija po pacijentu između 10 i 20 (43), no zabilježeni su i slučajevi u kojima je provedeno više od 100 kirurških zahvata po djetetu (53, 66). S obzirom da su genitalne HPV infekcije česte, a juvenilna RRP rijetka, smatra se da genetski faktori samog domaćina

imaju važnu ulogu u razvoju bolesti. Istraživanja pokazuju da su određeni HLA aleli povezani s težim oblikom bolesti, dok postojanje receptora prirodnoubilačkih stanica sličnih imunoglobulinu pozitivno utječu na ishod bolesti (67, 68). Jedini način smanjenja učestalosti ove agresivne bolesti jest prevencija razvitka kondiloma u žena reproduktivne dobi što se može postići imunizacijskim programima koji bi pokrio djevojčice i mlade žene (69).

## **ANOGENITALNI ŠILJASTI KONDILOMI**

Anogenitalni šiljasti kondilomi mogu se pojaviti u novorođenčadi i djece majki zaraženih HPV-om, a najčešće nastaju između 2.8 do 5.6 godina djeteta (70). Često je vrlo teško odrediti način prijenosa HPV-a koji je uzrokovao genitalne bradavice u djece. Mehanizam prijenosa HPV infekcije na pedijatrijsku populaciju uključuje vertikalni put, horizontalni put ili preko zaraženih predmeta (70–74). Genitalni kondilomi mogu biti i posljedica seksualnog zlostavljanja djeteta (70), stoga je potrebno uzeti u obzir opširnu socijalnu anamnezu kako bi se moglo isključiti zanemarivanje i zlostavljanje djeteta. Bussen S. i sur. zaključuju da je u 57% djece s klinički manifestnim anogenitalnim bradavicama prijenos HPV-a bio ne-seksualnim putem (75). Usporedno sa epidemijom anogenitalnih kondiloma u odraslih, zabilježen je i porast incidencije anogenitalnog HPV-a u djece (76), no ipak ne postoje točni epidemiološki podaci vezani uz proširenost HPV-a među dječjom populacijom (77). Uočena je veća učestalost genitalnih kondiloma kod djevojčica nego u dječaka (omjer 3:1.7) (78). Genitalne bradavice izgledaju poput ružičasto-bijelih izraslina veličine 1-5 mm ili poput većih izraslina u obliku cvjetače koji mogu biti i do 5 cm u promjeru (79). Subjektivno mogu biti popraćeni svrbežom, mogu krvariti no obično su bezbolne na palpaciju (78).

Dijagnoza genitalnih bradavica se temelji prvenstveno na kliničkoj slici uz mogućnost korištenja kolposkopa za gledanje vulve (vulvoskopija), penisa (peniskopija), anusa (anoskopija), biopsije te histološkog pregleda (78, 80). Postoji vrlo malo podataka o

učinkovitoj terapiji anogenitalnih kondiloma u djece. Nakon kirurškog liječenja (krioterapija, laser vaporizacija, elektrokoagulacija, ekscizija) često dolazi do recidiva. Nekirurška terapija podofilatoksinom te imikvimod označuje manje invazivan pristup liječenju koji ne zahtijeva generalnu anesteziju (81). Najčešće se koristi sintetski imunomodulator, 5% imikvimod koji je u SAD-u odobren za liječenje djece starije od 12 godina (78, 81). Akpadjan F. opisuje slučaj rekurentnog vulvarnog kondiloma u novorođenčeta koji je uspješno liječen kirurškom ekscizijom te popratnom elektrokoagulacijom (82). Šikanić Dugić N i sur. objavljuje prikaz slučaja liječenja anogenitalnih bradavica djevojčice stare osamnaest mjeseci s 5% imikvimod kremom (81).

## **ŠILJASTI KONDILOMI U TRUDNOĆI**

Anogenitalne bradavice mogu biti smještene na labijama, vagini, uretri, oko anusa te na prepuciju, glansu penisa gdje rastu u toploj i vlažnoj okolini (1). Jedna od najčešćih kliničkih manifestacija infekcije HPV-om je šiljasti kondilom (lat. condyloma acuminatum). Šiljasti kondilomi su karakterizirani verukoznim papulama ružičaste, bijele ili smeđe boje. Subjektivno su asimptomatski, no mogu se pojaviti simptomi poput svrbeža, pečenja, osjetljivosti i bolnosti (1). Zbog čestih subkliničkih HPV infekcija ne postoje točni podaci o učestalosti kondiloma (83) pa globalna incidencija anogenitalnih kondiloma u trudnoći iznosi između 11.6% do 28.2% (84). Genitalni kondilomi su vrlo zarazni, najčešće se prenose spolnim putem (85) te su klinički vidljivi u oko 1% spolno aktivne populacije (86, 87). Anogenitalne bradavice često predstavljaju veliku psihološku traumu kod pacijentica zbog mogućnosti kontaminacije novorođenčeta HPV-om tijekom poroda (88, 89). Diferencijalno dijagnostički u obzir treba uzeti molluscum contagiosum, seboroičnu keratozu, te lichen planus (90). Šiljasti kondilomi pokazuju tendenciju prema proliferaciji tijekom trudnoće. Tada

dolazi do povećane vaskularizacije kondiloma i smanjenog staničnog imunskog odgovora koji omogućuje HPV replikaciju (91, 92). Liječenje šiljastih kondiloma u trudnoći zahtijeva posebnu pažnju. Odobrene vrste destruktivnog oblika liječenja uključuje krioterapiju tekućim dušikom, elektrokoagulaciju, lasersku ablaciju, kiruršku eksciziju te upotrebu trikloroctene kiseline (91, 93). Ove metode se često povezuju s recidivima kondiloma i povećanim rizikom od krvarenja (91, 94). Upotreba podofilina i podofilatoksina tijekom trudnoće je kontraindicirana zbog mogućeg teratogenog djelovanja na fetus (95). Topikalna primjena imikvimod 5% kreme kao terapijske opcije za liječenje vanjskih anogenitalnih bradavica u trudnoći je kontroverzna. Utjecaj imikvimod 5 % kreme na tijek trudnoće nije još u potpunosti jasan. Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) preporuča izbjegavanje korištenja imikvimoda za vrijeme trudnoće zbog manjka podataka o mogućim nuspojavama (96). Istraživanja na životinjama nisu pokazala teratogena ili toksična djelovanja imikvimoda na fetus (97, 98). Maw RD iznosi slučaj trudnice liječene imikvimodom u periodu od četiri tjedna nakon čega je postignuto potpuno izlječenje anogenitalnih kondiloma (99). Ciavattini A. i sur. opisuju potpuni odgovor, bez ozbiljnih nuspojava, na liječenje imikvimodom u 50% trudnih pacijentica (91). U istraživanju Audisio T. i sur. 12.5% trudnih pacijentica je nakon primjene imikvimoda imalo sistemske nuspojave poput teške glavobolje ili kontrakcija maternice, no nisu zabilježena oštećenja fetusa ili negativan utjecaj na trudnoću (100). U literaturi se opisuje i lokalna primjena molekula koje stimuliraju imunološki odgovor na HPV poput intralezijske injekcije antigena kandidate, mumpsa, trihofitona (101). Eassa BI i sur. su istraživali učinak intradermalne injekcije tuberkulinskog antigena (eng. PPD- pročišćeni proteinski derivat) u podlakticu trudnica sa dijagnosticiranim anogenitalnim bradavicama (93). Do potpunog izlječenja dolazi u 47.5% pacijentica, dok je 37.5% pacijentica imalo djelomični odgovor (93). Sistemske nuspojave nisu bile zabilježene. Točan mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen, no smatra se da PPD potiče jak odgovor citokina i T



stanica te tako jača imunski odgovor na HPV infekciju (93). Do 2003. godine nalaz anogenitalnih kondiloma kod trudnica bio je apsolutna indikacija za porod carskim rezom (1). Silverberg M i sur. te Smith E i sur. objavljuju 2003./2004. godine istraživanja koja dokazuju kako carski rez ne smanjuje mogućnost prijenosa HPV-a na novorođenče (102,103). Danas su indikacije za carski rez kondilomi koji mehanički priječe put novorođenčeta ili kondilomi koji mogu dovesti do obilnog krvarenja za vrijeme poroda (1). Liječenjem anogenitalnih kondiloma tijekom trudnoće ublažavaju se simptomi poput svrbeža i pečenja te se smanjuje rizik od obilnog krvarenja tijekom poroda. Međutim, anogenitalni kondilomi često spontano regresiraju u post-partalnom periodu zbog čega neki liječnici ne provode terapiju anogenitalnih kondiloma tijekom trudnoće (91).

## **CERVIKALNA INTRAEPITELNA NEOPLAZIJA U TRUDNOĆI**

Na egzocerviksu postoje dvije skvamokolumne granice (SKG). Primarna (rubna) SKG je mjesto na kojem se susreću jednoslojni cilindrični epitel endocerviksa s originalnim višeslojnim pločastim epitelom egzocerviksa. Sekundarna SKG je spoj cilindričnog epitela endocerviksa i metaplazijom nastalog pločastog epitela. Područje između dvije SKG naziva se zonom preobrazbe. U zoni preobrazbe nalazi se osjetljivi nezreli metaplastični epitel pa ovdje često dolazi do stvaranja primarnih žarišta cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN) koja predstavljaju predstadij karcinoma cerviksa. S obzirom na debljinu zahvaćenosti epitela, CIN se klasificira u tri stupnja. CIN I predstavlja najblaži oblik displazije. Histološki zahvaća donju trećinu epitela (mjereći od bazalne membrane). CIN II je srednje teški stupanj displazije s promjenama u donje dvije trećine epitela. CIN III označava tešku displaziju u kojoj su promjene vidljive u više od dvije trećine debljine epitela tj. u cijeloj debljini. „Bethesda“ sustav promjene s obilježjima CIN I naziva skvamozna intraepitelna lezija niskog stupnja (LSIL od engl. *low grade*), dok CIN II i CIN III promjene svrstava u skvamoznu intraepitelnu

leziju visokog stupnja (HSIL engl. *high grade*) (104). CIN se otkriva ginekološkim pregledom, u sklopu ciljanog probira PAPA testom. Dijagnostika CIN-a, osim PAPA testa, uključuje i kolposkopiju s ciljanom biopsijom i patohistološku analizu bioptata (105). HPV visokog rizika, posebice tipovi 16 i 18 najčešće uzrokuje promjene CIN II, CIN III i invazivni karcinom. U Sjedinjenim Američkim Državama CIN se godišnje dijagnosticira u 1% populacije trudnih žena koje su sudjelovale u probiru za karcinom cerviksa (106). Usporedbom prevalencije HPV-a u trudnica i njihovih kontrola koje nisu trudne dolazi se do zaključka kako trudnice nisu pod povećanim rizikom za razvoj CIN-a (107). Dijagnostički i terapijski postupci premalignih promjena cerviksa u trudnoći često predstavljaju veliki izazov kliničarima zbog straha od brojnih komplikacija poput krvarenja, infekcija i pobačaja (108). Kolposkopski pregled tijekom trudnoće može biti otežan brojim promjenama cerviksa poput edema i cijanoze te protruzijom zidova vagine (108). Pojačana proizvodnja guste cervikalne sluzi u vrijeme trudnoće može otežati vizualizaciju cerviksa (108). Kolposkopski pregled se ponavlja u drugom trimestru kada postoji veća mogućnost potpune vizualizacije cerviksa tj. SKG-a (108). Uzimanje biopsije cerviksa u trudnica je kontroverzno pitanje. Neki kliničari smatraju da postoji veliki rizik od iskrvarenja i pobačaja (109, 110), međutim ne postoje podatci o većem riziku pri cervikalnoj biopsiji kod trudnica u usporedbi sa ženama koje nisu trudne (111, 112). Jedina indikacija za biopsiju cerviksa tijekom trudnoće su lezije koje pri kolposkopskom pregledu upućuju na invazivni karcinom, dok je endocervikalna kiretaža strogo kontraindicirana u trudnica (113). Napredovanje CIN-a u invazivni karcinom tijekom trudnoće je izrazito rijeko (0% do 0.4% slučajeva) (108).

Spontana regresija CIN-a u trudnica pojavljuje se u 48% do 70% CIN II-III (114–117). Smatra se da tijekom vaginalnog poroda dolazi do cervikalne traume koja potiče mehanizme regeneracije epitela te tako dovodi do regresije CIN promjena (108). Međutim, Yost i sur. su zabilježili regresiju CIN II-III u 70% pacijentica bez obzira na način poroda iz čega je jasno

da postoje neslaganja među autorima vezano uz utjecaj načina poroda na regresiju CIN promjena. (114). Stav za dijagnoze i liječenja trudnica s abnormalnim nalazom PAPA testa je kontraverzan. Ako se iz PAPA nalaza može isključiti invazivni karcinom cerviksa, svi dijagnostički i terapijski postupci se obavljaju nakon poroda (118). Atipične skvamozne stanice neodređenog značenja (ASCUS , od engl. *atypical squamous cells of undetermined significance*) vrlo rijetko progrediraju u invazivni karcinom tijekom trudnoće, stoga je kolposkopski pregled potreban samo u slučaju atipičnih skvamoznih stanica kod kojih se ne može isključiti lezija visokog rizika (ACS-H) (108). Također, kolposkopski pregled se preporuča kod trudnica u čijem su nalazu PAPA testa vidljive atipične žljezdane stanice (AGC, od engl. *atypical glandular cells*) te kod adenokarcinoma *in situ* (AIS). Zbog rizika od mogućih komplikacija tijekom trudnoće poput pobačaja ili prijevremenog porođaja, jedina indikacija terapijskog postupka cervikalne displazije u trudnica je invazivni karcinom cerviksa (113). Ukoliko je PAPA testom i/ili kolposkopijom isključeno postojanje invazivnog karcinoma cerviksa, liječenje CIN-a započinje nakon poroda (119).

## **VULVARNA INTRAEPITELNA NEOPLAZIJA U TRUDNOĆI**

U preinvazivne intraepitelne promjene genitalnog područja osim CIN-a, pripada i vulvarna intraepitelna neoplazija (VIN) iz koje može nastati vulvarni invazivni karcinom pločastih stanica. U prošlosti VIN klasifikacija se sastojala od tri stupnja (VIN I-III), no 2004. godine ukida se podjela prema debljini zahvaćenog epitela te pojam VIN počinje označavati lezije visokog stupnja (120, 121). Promjene ranije označene pojmom VIN I sada označavaju ravni kondilom, dok se promjene tipa VIN II i VIN III označuju pojmom VIN (122). Prema preporukama međunarodnog društva za vulvovaginalne bolesti ISSVD ("International Society for the Study of Vulvovaginal Disease") među VIN lezijama razlikujemo dva oblika: obični

VIN ("usual type") te diferencirani VIN ("differentiated type") (121). Obični VIN nastaje kao posljedica HPV infekcije pa mu je incidencija viša u mlađih žena. Smanjeni imuni odgovor na HPV dovodi do multifokalnih lezija vulve, međutim lezije mogu zahvaćati i područje vagine, cerviksa te anusa (123–125). Lezije su najčešće elevirane, eritematozne i oštro ograničene od okolne kože. Diferencirani VIN nastaje u starijih pacijentica koje boluju od kroničnih vulvarnih dermatoza poput lichena sclerosusa i lichena planusa. Neoštro ograničeni hiperkeratotički plakovi koji ne odgovaraju dobro na terapiju upućuju na dijagnozu diferenciranih VIN lezija (121). Diferencirani tip VIN-a ima veći rizik progresije u invazivni karcinom u usporedbi s običnim VIN-om (121). Dijagnoza VIN-a postavlja se kliničkim i kolposkopskim pregledom vulve, a potvrđuje biopsijom lezija (te detekcijom HPV-a u slučaju običnog VIN-a) (121). Izbor terapijskog postupka ovisi o veličini i lokalizaciji lezije, zahvaćenosti susjednih struktura, dobi pacijentice, pridruženim bolestima (121). U liječenju se koristi lokalna kirurška ekscizija vulvarnih lezija skalpelom, laserom ili elektrokirurškom metodom (121). U liječenih pacijenata se preporuča doživotno praćenje zbog prevencije nastanka invazivnog karcinoma (121). Ponašanje VIN za vrijeme trudnoće još uvijek nije u potpunosti razjašnjeno. Smatra se da bi trudnoća mogla utjecati na spontanu regresiju VIN III lezija (126). Ogunleye D. i sur. opisuju ponovni nastanak VIN III lezije tijekom trudnoće samo jedanaest tjedana nakon resekcije vulvarnog karcinoma (127). Ta se pojava objašnjava mogućom imunosupresijom tijekom trudnoće koja omogućava brži napredak VIN-a u invazivni karcinom (128). U kliničkoj praksi trudnice s VIN lezijama su rijetke, pa upravo zato ne postoje standardi načina liječenja takvih pacijentica (126).

## KARCINOM VULVE U TRUDNOĆI

Invazivni karcinom vulve je rijetka bolest te čini svega 3-5% ginekoloških malignoma (129). Iako se najčešće pojavljuje u starijoj životnoj dobi, čak 15% slučajeva invazivnog karcinoma vulve nastaje u žena mlađih od 50 godina (130). Karcinom pločastog epitela je najčešći oblik primarnog karcinoma stidnice te se najčešće pojavljuje na velikim i malim usnama (131). Karcinom vulve je najčešće asimptomatski, no može biti popraćen subjektivnim osjećajem svrbeža i bolnosti uz postojanje iscjotka iz vulve. (131). Bolesnice često same primijete promjene na stidnici, no medicinsku pomoć najčešće zatraže tek kasnije, nerijetko i nakon godinu dana (105). Iz tog razloga vrlo je važno obavljati redovite ginekološke preglede te napraviti biopsiju svake sumnjive vulvarne lezije posebice ulceracije, tumorske promjene ili hiperkeratoze koje ne cijele i/ili se povećavaju (132). Etiologija karcinoma stidnice nije u potpunosti razjašnjena (133). Smatra se da je HPV povezan s intraepitelnom i invazivnom neoplazijom vulve (134, 135). Karcinom vulve u trudnoći je rijetka pojava, no vidljiv je porast incidencije karcinoma vulve zbog sve većeg broja žena s HPV infekcijom (136). Mnogi autori preporučuju obavljanje kirurškog liječenja karcinoma vulve u trudnica sve do 36 gestacijskog tjedna nakon čega slijedi porod vaginalnim putem u slučaju zacijeljena rana (137, 138). Kod tumora s invazijom strome većom od 1 mm preporuča se ingvino-femoralna limfadenektomija (132). Tijekom kirurškog zahvata za vrijeme trudnoće važno je obratiti pozornost na kvalitetnu hemostazu (139). U suprotnom može doći do velikih gubitaka krvi zbog hipervaskularizacije zdjelice tijekom trudnoće (139). Nijman TAJ i sur. opisuju prvu biopsiju sentinel limfnog čvora kod karcinoma vulve u trudnoći (139). Za identificiranje sentinel limfnog čvora koristili su limfoscintigrafiju s ukupnom dozom od 41.85 MBq  $^{99m}\text{Tc}$  ( MBq- megabekerel,  $^{99m}\text{Tc}$ - tehnecij 99-m) koja se smatra sigurnom za fetus (139). Ogunleye D. i sur. su zabilježili prvi slučaj ponovnog javljanja karcinoma vulve već 11 tjedana nakon kirurškog liječenja karcinoma (127). Smatraju da je do recidiva karcinoma vulve došlo zbog

imunosupresije za vrijeme trudnoće koja je dovela do progresije intraepitelne vulvarne neoplazije u invazivni karcinom pod utjecajem HPV-a (128, 134).

## **KARCINOM CERVKSA U TRUDNOĆI**

U Hrvatskoj je karcinom cerviksa treći po učestalosti svih karcinoma ženskog reproduktivnog sustava (105). Histološki se u 75-85% slučajeva radi se o karcinomu pločastih stanica (105). U 15-25% slučajeva nastaje adenokarcinom vrata maternice (105). Predisponirajući rizični čimbenici u nastanku planocelularnog cervikalnog karcinoma su: infekcija HPV-om, niži socijalno ekonomski status, rani prvi seksualni kontakt (<20 godina), rana dob prve trudnoće (<20 godina), veći broj porođaja, promiskuitet (105). HPV tipovi visokog rizika uzrokuju preko 99% slučajeva invazivnog karcinoma cerviksa (140). Međunarodna ginekološko porodnička federacija za karcinom („The International Federation of Gynecology and Obstetrics“- FIGO) razlikuje 4 stadija karcinoma vrata maternice (105). Stadij 0 označava karcinom *in situ*, dok je u stadiju I karcinom ograničen isključivo na vrat maternice (105). Širenje karcinoma u rodnicu (ali ne u distalnu trećinu) ili infiltracija parametrija (ali ne do zdjeličnog zida) je stadij II (105). U stadiju III dolazi da zahvaćanja distalne trećine rodnice ili infiltracije parametrija do zida zdjelice (105). Zahvaćanjem sluznice mokraćnog mjehura i/ili rektuma te metastaze izvan zdjelice upućuju na IV stadij bolesti (105). Pojava sukrvavog iscjetka iz rodnice koji nije vezan uz menstruacijski ciklus jedan je od prvih znakova karcinoma vrata maternice (105). Često dolazi do bezbolnog kontaktnog ili točkastog (eng. „spotting“) krvarenja tijekom spolnog odnosa. Pored ovih simptoma mogu se javiti bolovi u donjem dijelu trbuha koji se mogu širiti u različitim pravcima, obično u uznapredovanim stadijima sa zahvaćenošću susjednih organa. Incidencija karcinoma vrata maternice za vrijeme trudnoće varira između 1.6 do 10.6 na 10 000 trudnoća te se smatra jednim od

najčešćih zloćudnih bolesti u trudnica (141, 142). Karcinom cerviksa trudnica najčešće se dijagnosticira u trećem desetljeću života (143). Karcinom *in situ* cerviksa, najčešće se dijagnosticira abnormalnim nalazom PAPA testa, a potvrđuje biopsijom. *In situ* karcinom cerviksa napreduje u invazivni karcinom u 26-53% slučajeva (144, 145). Ackerman S. i sur. su tijekom postpartalnog razdoblja zabilježili progresiju karcinoma *in situ* u mikroinvazivni karcinom u 2.5% pacijentica (146). Regresija karcinoma *in situ* u postpartalnom razdoblju se dogodila u 33.4% bolesnica, dok je u 63.1% pacijentica nađena perzistentna bolest (146). Stoga se Ackerman S. i sur. odlučuju opservacijski pristup prema trudnicama s dijagnozom cervikalnog karcinoma *in situ* te naglašavaju važnost pažljive evaluacije tijekom postpartalnog razdoblja (146). Rezultati istraživanja Sood AK. I sur. ukazuju na povećani rizik ponovne pojave karcinoma cerviksa u žena koje su rodile vaginalnim putem u usporedbi s onima koje su rodile carskim rezom (147). Kod razmatranja načina liječenja trudnica s invazivnim karcinomom cerviksa u obzir treba uzeti klinički stadij bolesti, trajanje trudnoće i želju pacijentice za potomstvom (148). Najvažniji prognostički faktor bolesti je zahvaćenost zdjeličnih limfnih čvorova koja se tijekom trudnoće dokazuje disekcijom zdjeličnih limfnih čvorova (149). Smatra se da liječenje karcinoma cerviksa II ili višeg stadija ne bi trebalo biti odgođeno više od 6-8 tjedana nakon poroda (150). Neoadjuvantna kemoterapija smanjuje veličinu tumora i kontrolira mikrometastaze (148). Neoadjuvantna kemoterapija primjenjuje se kao početni način liječenja sa osnovnom svrhom smanjenja tumora (eng. „downstaging“) i prevođenja inicijalno neoparabilnog tumora u operabilno stanje, ali i u svrhu provođenja poštenijih operacija. Zbog mogućeg nastanka kongenitalnih malformacija, kemoterapija se koristi tek nakon 13. gestacijskog tjedna, kada je završena organogeneza fetusa. Stoga se neoadjuvantna kemoterapija može koristiti tijekom drugog i trećeg trimestra u trudnica s karcinomom cerviksa koji je lokalno napredovao (148, 151). Kod trudnica s invazivnim karcinomom u trećem trimestru trudnoća se dovršava carskim rezom te se u istom aktu učini

histerektomija (152). Konizacija i radikalna vaginalna trahelektomija su metode koje čuvaju reproduktivnu sposobnost pacijentica te se izvode u stadiju I karcinoma cerviksa (152).

## **KARCINOM ANUSA U TRUDNOĆI**

Karcinom anusa rijetka je bolest, no u razdoblju nakon 1975. godine primijećen je porast incidencije kod osoba koje prakticiraju analni spolni odnos te kod osoba koje imaju spolno prenosivu bolest poput HIV-a ili HPV-a (153, 154). U 80% ljudi s karcinomom anusa nađena je HPV infekcija analnog područja što nam ukazuje na usku povezanost onkogenih tipova HPV-a i nastanka analnog karcinoma (155). Karcinom anusa češći je u žena (155). Bolesnice s cervikalnom displazijom povezanom s HPV-om imaju veći rizik za razvoj analne intraepitelne neoplazije i karcinoma anusa (156, 157). Calore E. i sur. su u 59.2% žena s opisali koegzistenciju cervikalne analne displazije (158). Karcinom anusa najčešće se liječi kombinacijom kemoterapije i radioterapije (159). Takvim se pristupom smanjuje rizik od nuspojava. Povratak funkcije jajnika nakon radioterapije zdjelice rijetka je pojava kojoj mehanizam nije razjašnjen (159).

## **ZAKLJUČAK**

Bolesti povezane s genitalnim HPV-om spadaju u najčešće spolno prenosive bolesti današnjice te postaju sve veći javnozdravstveni problem. Porod carskim rezom ne eliminira mogućnost vertikalne transmisije HPV-a te se carski rez ne izvodi u svrhu prevencije RRP zbog toga što se potencijalni kirurški rizik smatra većim od koristi u sprječavanju rizika razvitka RRP. Jedini način smanjenja učestalosti ove bolesti jest prevencija razvitka genitalnih kondiloma u žena reproduktivne dobi.



Indikacije za carski rez su kondilomi koji mehanički priječe put novorođenčeta ili kondilomi koji mogu dovesti do obilnog krvarenja za vrijeme poroda.

Ne postoje točni podaci o proširenosti HPV-a među dječjom populacijom niti o njihovom učinkovitom liječenju. Stoga, liječenje šiljastih kondiloma u trudnoći zahtijeva posebnu pažnju. Treba napomenuti da je upotreba podofilina i podofilatoksina tijekom trudnoće strogo kontraindicirana zbog mogućeg teratogenog djelovanja na fetus.

Danas se zauzima konzervativni stav kod dijagnoze i liječenja trudnica s abnormalnim nalazom PAPA test. Ako se iz PAPA testa može isključiti invazivni karcinom cerviksa, svi dijagnostički i terapijski postupci se obavljaju nakon poroda. Jedina indikacija terapijskog postupka kod cervikalne displazije u trudnica je invazivni karcinom cerviksa. U kliničkoj praksi trudnice s VIN lezijama su rijetke, pa ne postoje standardi načina liječenja takvih pacijentica. Karcinom vulve u trudnoći također je rijetka pojava. Preporuča se obavljanje kirurškog liječenja sve do 36 gestacijskog tjedna.

Karcinom cerviksa smatra se jednim od najčešći zloćudnih bolesti u trudnica. U trudnica s dijagnozom cervikalnog karcinoma *in situ* najčešće se zauzima opservacijski pristup. Kod razmatranja načina liječenja trudnica s invazivnim karcinomom treba uzeti u obzir klinički stadij bolesti, trajanje trudnoće i želju pacijentice za potomstvom.

Karcinom anusa rijetka je bolest no pacijentice s dijagnozom cervikalne displazije uzrokovane HPV-om imaju veći rizik za razvoj analne intraepitelne neoplazije i karcinoma anusa.

## **ZAHVALE**

Zahvaljujem se svojoj obitelji na velikoj podršci tijekom studiranja. Veliko hvala i mojoj mentorici prof. Ljubojević Hadžavdić koja me stručno usmjeravala pri pisanju ovog diplomskog rada.

## LITERATURA

1. Karelović D. Infekcije u ginekologiji i perinatologiji. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
2. Sedlacek T. Advances in the diagnosis and treatment of human papillomavirus infections. *Clin Obstet Gynaecol.* 1999;42(2):206–20.
3. Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehtinen M GG. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Med.* 2006;3(5):e138.
4. Burchell AN, Richardson H, Mahmud SM, Trottier H, Tellier PP, Hanley J i sur. Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of young women in Montreal, Canada. *Am J Epidemiol.* 2006;163(6):534–43.
5. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M. United States Prevalence of HPV Infection Among Females in the. *JAMA.* 2007;297(8):813–9.
6. Sabol I, Milutin Gašperov N, Matovina M, Božinović K, Grubišić G, Fistončić I i sur. Cervical HPV type-specific pre-vaccination prevalence and age distribution in Croatia. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180480.
7. Hernández-Girón C, Smith JS, Lorincz A, Lazcano E, Hernández-Avila M SJ. High-risk human papillomavirus detection and related risk factors among pregnant and nonpregnant women in Mexico. *Sex Transm Dis.* 2005;32(10):613–8.
8. Fife KH, Katz BP, Roush J, Handy VD, Brown DR HR. Cancer-associated human papillomavirus types are selectively increased in the cervix of women in the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(5):1487–93.
9. Chang-Claude J, Schneider A, Smith E, Blettner M, Wahrendorf J TL. Longitudinal study of the effects of pregnancy and other factors on detection of HPV. *Gynecol Oncol.* 1996;60(3):355–62.
10. Chan PKS, Chang AR, Tam W-H, Cheung JLK, Cheng AF. Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus infection: Comparison between pregnant women and non-pregnant controls. *J Med Virol.* 2002;67(4):583–8.
11. Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, Van den Brule AJC, Rozendaal L, Bezemer PD, Voorhorst FJ i sur. High-risk human papillomavirus clearance in pregnant women: Trends for lower clearance during pregnancy with a catch-up postpartum. *Br J Cancer.* 2002;87(1):75–80.
12. Schmeink CE, Melchers WJG, Hendriks JCM, Quint WGV, Massuger LF, Bekkers RLM. Human Papillomavirus Detection in Pregnant Women: A Prospective Matched Cohort Study. *J Women's Heal.* 2012;21(12):1295–301.
13. Banura C, Franceschi S, van Doorn L-J, Arslan A, Kleter B, Wabwire-Mangen F i sur. Prevalence, incidence and clearance of human papillomavirus infection among young primiparous pregnant women in Kampala, Uganda. *Int J Cancer.* 2008;123(9):2180–7.
14. Medeiros LR, Ethur AB de M, Hilgert JB, Zanini RR, Berwanger O, Bozzetti MC i sur.

- Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. *Cad Saude Publica*. 2005;21(4):1006–15.
15. Syrjänen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS*. 2010;118(6–7):494–509.
  16. Rintala M, Pöllänen PP, Nikkanen VP, Grénman SE, Syrjänen SM. Human papillomavirus DNA is found in the vas deferens. *J Infect Dis*. 2002;185(11):1664–7.
  17. Tseng CJ, Lin CY, Wang RL, Chen LJ, Chang YL, Hsieh TT PC. Possible transplacental transmission of human papillomaviruses. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(1):35–40.
  18. Sarkola ME, Grénman SE, Rintala MAM, Syrjänen KJ, Syrjänen SM. Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(11):1181–8.
  19. Srinivas SK, Ma Y, Sammel MD, Chou D, McGrath C, Parry S i sur. Placental inflammation and viral infection are implicated in second trimester pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(3):797–802.
  20. Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. Transplacental transmission of human papillomavirus. *Virology*. 2008;5:106.
  21. Worda C, Huber A, Hudelist G, Schatten C, Leipold H, Czerwenka K EW. Prevalence of cervical and intrauterine human papillomavirus infection in the third trimester in asymptomatic women. *J Soc Gynecol Investig*. 2005;12(6):440–4.
  22. Gajewska M, Wielgos M, Kamiński P, Marianowski P, Malejczyk M, Majewski S ML. The occurrence of genital types of human papillomavirus in normal pregnancy and in pregnant renal transplant recipients. *Neuroendocrinol Lett*. 2006;27(4):529–34.
  23. Armbruster-Moraes E, Ioshimoto LM, Leão E ZM. Presence of human papillomavirus DNA in amniotic fluids of pregnant women with cervical lesions. *Gynecol Oncol*. 1994;54(2):152–8.
  24. Wang X, Zhu Q RH. Maternal-fetal transmission of human papillomavirus. *Chin Med J (Engl)*. 1998;111(8):726–7.
  25. Xu S, Liu L, Lu S RS. Clinical observation on vertical transmission of human papillomavirus. *Chin Med J (Engl)*. 1998;13(1):29–3.
  26. You H, Liu Y, Agrawal N, Prasad CK, Chiriva-Internati M, Lowery CL i sur. Infection, replication, and cytopathology of human papillomavirus type 31 in trophoblasts. *Virology*. 2003;316(2):281–9.
  27. You H, Liu Y, Agrawal N, Prasad CK, Edwards JL, Osborne AF i sur. Multiple Human Papillomavirus Types Replicate in 3A Trophoblasts. *Placenta*. 2008;29(1):30–8.
  28. Liu Y, You H, Chiriva-Internati M, Korourian S, Lowery CL, Carey MJ i sur. Display of complete life cycle of human papillomavirus type 16 in cultured placental trophoblasts. *Virology*. 2001;290(1):99–105.
  29. Kaye J, Cason J, Pakarian F, Jewers R, Kell B, Bible J i sur. Viral load as a determinant

- for transmission of human papillomavirus type 16 from mother to child. *J Med Virol.* 1994;44(4):415–21.
30. Rodier C, Lapointe A, Coutlee F, Mayrand M-H, Dal Soglio D, Roger M i sur. Juvenile Respiratory Papillomatosis: Risk Factors for Severity. *J Med Virol.* 2013;85:1447–14.
  31. Hyun P, SiWon L, InHo L, HyunMee R, AReum C, YongSoon K i sur. Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Virol J.* 2012;9(80):6–9.
  32. LaCour DE, Trimble C. Human Papillomavirus in Infants: Transmission, Prevalence, and Persistence. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012;25(2):93–7.
  33. Syrjänen S, Puranen M. Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000;11(2):259–74.
  34. Cazzaniga M, Gheit T, Casadio C, Khan N, MacIs D, Valenti F i sur. Analysis of the presence of cutaneous and mucosal papillomavirus types in ductal lavage fluid, milk and colostrum to evaluate its role in breast carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;114(3):599–605.
  35. Yoshida K, Furumoto H, Abe A, Kato T, Nishimura M, Kuwahara A i sur. The possibility of vertical transmission of human papillomavirus through maternal milk. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2011;31(6):503–6.
  36. Sarkola M, Rintala MAM, Grénman S SS. Human papillomavirus DNA detected in breast milk. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(6):557–8.
  37. Louvanto K, Sarkola M, Rintala M, Syrjänen K, Grenman S, Syrjänen S. Breast Milk Is a Potential Vehicle for Human Papillomavirus Transmission to Oral Mucosa of the Spouse. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(7):627–30.
  38. Siegfried E, Rasnick-Conley J, Cook S, Leonardi C MJ. Human papillomavirus screening in pediatric victims of sexual abuse. *Pediatrics.* 1998;101::43-7.
  39. Cason J, Kaye JN, Jewers RJ, Kambo PK, Bible JM, Kell B, Shergill B, Pakarian F, Raju KS BJ. Perinatal infection and persistence of human papillomavirus types 16 and 18 in infants. *J Med Virol.* 1995;47(3):209–18.
  40. Kaye JN, Starkey WG, Kell B, Biswas C, Raju KS, Best JM CJ. Human papillomavirus type 16 in infants: use of DNA sequence analyses to determine the source of infection. *J Gen Virol.* 1996;77:1139-43.
  41. Rintala MAM, Grénman SE, Järvenkylä ME, Syrjänen KJ SS. High-risk types of human papillomavirus (HPV) DNA in oral and genital mucosa of infants during their first 3 years of life: experience from the Finnish HPV Family Study. *Clin Infect Dis.* 2005;41(12):1728–33.
  42. Rintala MAM, Grénman SE, Puranen MH, Isolauri E, Ekblad U, Kero PO i sur. Transmission of High-Risk Human Papillomavirus ( HPV ) between Parents and Infant : a Prospective Study of HPV in Families in Finland Transmission of High-Risk Human Papillomavirus ( HPV ) between Parents and Infant : a Prospective Study of HPV in Familie. *J Clin Microbiol.* 2005;43(1):376–81.

43. Braut T, Popov N, Manestar D, Luštica I, Cvjetković N. Rekurentna respiratorna papilomatoza. *Medix*. 2005;11(58):82–4.
44. Armstrong LR, Derkay CS RW. Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. RRP Task Force. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125(7):743–8.
45. Murray LN MR. Recurrent respiratory papillomatosis. *J Louisiana State Med Soc*. 1998;150(10):456–9.
46. Doyle DJ, Gianoli GJ, Espinola T MR. Recurrent respiratory papillomatosis: juvenile versus adult forms. *Laryngoscope*. 1994;104:523–7.
47. Bauman NM SR. Recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Clin North Am*. 1996;43(6):1385–401.
48. Aaltonen LM, Rihkanen H VA. Human papilloma virus in larynx. *Laryngoscope*. 2002;112(4):700–7.
49. Kimberlin DW MD. Juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: possibilities for successful antiviral therapy. *Antiviral Res*. 2000;45:83–93.
50. Armstrong LR, Preston EJ, Reichert M, Phillips DL, Nisenbaum R, Todd NW i sur. Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle. *Clin Infect Dis*. 2000;31:107–9.
51. Mounts P, Shah KV KH. Viral etiology of juvenile- and adult-onset squamous papilloma of the larynx. *Proc Natl Acad Sci*. 1982;79(17):5425–9.
52. Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L. Recurrent respiratory papillomatosis: A longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope*. 2004;114(104):1–23.
53. Gabbott M, Cossart YE, Kan A, Konopka M, Chan R RB. Human papillomavirus and host variables as predictors of clinical course in patients with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *J Clin Microbiol*. 1997;35(12):3098–103.
54. Reeves WC, Ruparelia SS, Swanson KI, Derkay CS, Marcus A, Unger ER. National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(9):976–82.
55. Shah K, Kashima H, Polk BF, Shah F, Abbey H AA. Rarity of cesarean delivery in cases of juvenile-onset respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol*. 1986;68:795–7.
56. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: A review. *Laryngoscope*. 2008;118(7):1236–47.
57. Abramson AL, Steinberg BM WB. Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies. *Laryngoscope*. 1987;97(6):678–85.
58. Bomholt A. Juvenile laryngeal papillomatosis. An epidemiological study from the Copenhagen region. *Acta Otorhinolaryngol*. 1988;105(3–4):367–71.
59. Mahnake C, Frolich O, Lippert B, Werner J. Recurrent laryngeal papillomatosis.

- Retrospective analysis of 95 patients and review of the literature. *Polish Otolaryngol.* 1996;50(6):567–78.
60. Cook JR, Hill DA, Humphrey PA, Pfeifer JD, El-Mofty SK. Squamous cell carcinoma arising in recurrent respiratory papillomatosis with pulmonary involvement: Emerging common pattern of clinical features and human papillomavirus serotype association. *Mod Pathol.* 2000;13(8):914–8.
  61. Saumet L, Damay A, Jeziorski E, Cartier C, Rouleau C, Margueritte G i sur. Bronchopulmonary squamous cell carcinoma associated with HPV 11 in a 15-year-old girl with a history of severe recurrent respiratory papillomatosis: a case report. *Arch Pediatr.* 2011;18(7):754–7.
  62. Donne AJ, Hampson L, Homer JJ, Hampson IN. The role of HPV type in Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(1):7–14.
  63. Neumann K, Pudzuhn A, Welzel C, Bartel-Friedrich S PM. Intralesional cidofovir injections for recurrent laryngeal papillomatosis: first results. *Laryngorhinootologie.* 2003;82(10):700–6.
  64. Harries ML, Juman S BC. Recurrent respiratory papillomatosis in the larynx - emergence of clinical disease following surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1995;31:259-62.
  65. Mikkelsen P. Laryngeal papillomatosis with airway obstruction in an infant. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45(5):645–8.
  66. Derkay C. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121(12):1386–91.
  67. Bonagura VR, Vambutas A, DeVoti JA, Rosenthal DW, Steinberg BM, Abramson AL i sur. HLA alleles, IFN- $\gamma$  responses to HPV-11 E6, and disease severity in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Hum Immunol.* 2004;65(8):773–82.
  68. Bonagura VR, Du Z, Ashouri E, Luo L, Hatam LJ, DeVoti JA i sur. Activating killer cell immunoglobulin-like receptors 3DS1 and 2DS1 protect against developing the severe form of recurrent respiratory papillomatosis. *Hum Immunol.* 2009;71(2):212–9.
  69. Niyibizi J, Rodier C, Wassef M, Trottier H. Risk factors for the development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;78:186–97.
  70. Stefanaki C, Barkas G, Valari M, Bethimoutis G, Nicolaidou E, Vosynioti V i sur. Condylomata acuminata in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(4):422–4.
  71. Jayasinghe Y, Garland SM. Genital warts in children: What do they mean? *Arch Dis Child.* 2006;91(8):696–700.
  72. Marcoux D, Nadeau K, McCuaig C, Powell J, Oligny LL. Pediatric anogenital warts: A 7-year review of children referred to a tertiary-care hospital in Montreal, Canada. *Pediatr Dermatol.* 2006;23(3):199–207.
  73. Leclair E, Black A, Fleming N. Imiquimod 5% Cream Treatment for Rapidly Progressive Genital Condyloma in a 3-Year-Old Girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol.*

- 2012;25(6):e119-21.
74. Unger ER, Fajman NN, Maloney EM, Onyekwuluje J, Swan DC, Howard L i sur. Anogenital Human Papillomavirus in Sexually Abused and Nonabused Children: A Multicenter Study. *Pediatrics*. 2011;128(3):e658-65.
  75. Bussen S, Sütterlin M, Schmidt U, Bussen D. Anogenital warts in childhood - Always a marker for sexual abuse? *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2012;72(1):43-8.
  76. Campaner A, Santos R, Galvão M, Beznos G, Aoki T. Effectiveness of imiquimod 5% cream for treatment of extensive anogenital warts in seven-year-old child. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(3):265-6.
  77. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1):39.
  78. Culton DA, Morrell DS BC. The management of condyloma acuminata in the pediatric population. *Pediatr Ann*. 2009;38(7):368-72.
  79. Costa-Silva M, Fernandes I, Rodrigues AG, Lisboa C. Anogenital warts in pediatric population. *An Bras Dermatol*. 2017;92(5):675-81.
  80. Drezett J, Vasconcellos R de;, Daniela P, Blake M de T, Oliveira A de, Abreu L de. Transmission of anogenital warts in children and association with sexual abuse. *Rev bras crescimento desenvolv hum*. 2012;22(1):34-40.
  81. Šikanić Dugić N, Ljubojević Hadžavdić S, Pustišek N, Hiršl Heček V. Treatment of anogenital warts in 18-month-old girl with 5% imiquimod cream. *Acta Dermatovenerologica Croat*. 2014;22(1):40-3.
  82. Akpadjan F, Adégbidi H, Attinsounon CA, Koudoukpo C, Dégboé B, Agbessi N i sur. A case of reccuring giant condyloma of vulva in infant without sexual abuse successfully treated with electrocoagulation in Benin. *Pan Afr Med J*. 2017;27:2-6.
  83. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med*. 1997;102(5A):3-8.
  84. Kemp EA, Hakenewerth AM, Laurent SL, Gravitt PE, Stoerker J. Human papillomavirus prevalence in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1992;79(5):649-56.
  85. Oriel JD. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis*. 1971;47(1):1-13.
  86. Simms I, Fairley CK. Epidemiology of genital warts in England and Wales: 1971 to 1994. *Genitourin Med*. 1997;73(5):365-7.
  87. Beutner K, Reitano M, Richwald G, Wiley D. External genital warts: report of the American Medical Association Consensus Conference. *AMA Expert Panel on External Genital Warts*. *Clin Infect Dis*. 1998;27(4):796-806.
  88. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324(1):17-27.
  89. Diógenes MA, Barroso MG. Experiencing pregnancy with human papillomavirus: a case study. *Rev Gaúcha Enferm*. 2007;28(3):340-9.



90. Kurman JR. *Blausteins Pathology of the Female Genital Tract*. 5. izd. New York: Springer; 2002.
91. Ciavattini A, Tsioglou D, Vichi M, Di Giuseppe J, Cecchi S, Tranquilli AL. Topical Imiquimod 5% cream therapy for external anogenital warts in pregnant women: Report of four cases and review of the literature. *J Matern Neonatal Med*. 2012;25(7):873–6.
92. Garozzo G, Nuciforo G, Rocchi CM, Bonanno, N M, Sampugnaro EG, Piccione S, Di Stefano A i sur. Büschke-Lowenstein tumour in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;111(1):88–90.
93. 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(1):137–43.
94. Majewski S, Jablonska S. Immunology of HPV infection and HPV-associated tumors. *Int J Dermatol*. 1998;37(2):81–95.
95. von Krogh G, Longstaff E. Podophyllin office therapy against condyloma should be abandoned. *Sex Transm Infect*. 2001;77(6):409–12.
96. Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines* [Internet]. 2015. Available from: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/warts.htm>
97. Einarson A, Costei A, Kalra S, Rouleau M, Koren G. The use of topical 5% imiquimod during pregnancy: A case series. *Reprod Toxicol*. 2006;21(1):1–2.
98. Edwards L. Imiquimod in clinical practice. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(1 Pt 2):12–7.
99. Maw RD. Treatment of external genital warts with 5% imiquimod cream during pregnancy: a case report. *BJOG*. 2004;111(12):1475.
100. Audisio T, Roca FC, Piatti C. Topical imiquimod therapy for external anogenital warts in pregnant women. *Int J Gynecol Obstet*. 2008;100(3):275–6.
101. Horn TD, Johnson SM, Helm RM, Roberson PK. Intralesional immunotherapy of warts with mumps, candida, and trichophyton skin test Antigens. *Arch Dermatol*. 2005;141(5):589–94.
102. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah K V. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol*. 2003;101(4):645–52.
103. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, Swarnavel S, Wang D, Haugen TH i sur. Human Papillomavirus Prevalence and Types in Newborns and Parents: Concordance and Modes of Transmission. *Sex Transm Dis*. 2004;31(1):57–62.
104. Nguyen HN, Nordqvist SR. The Bethesda system and evaluation of abnormal pap smears. *Semin Surg Oncol*. 1999;16(3):217–21.
105. Šimunić V. *Ginekologija*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
106. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):105–13.

107. McIntyre-Seltman K, Lesnock JL. Cervical cancer screening in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2008;35(4):645–58.
108. Origoni M, Salvatore S, Perino A, Cucinella G, Candiani M. Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in pregnancy: The state of the art. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(6):851–60.
109. Morimura Y, Fujimori K, Soeda S, Hashimoto T, Takano Y, Yamada H i sur. Cervical cytology during pregnancy--comparison with non-pregnant women and management of pregnant women with abnormal cytology. Vol. 48, *Fukushima journal of medical science.* 2002. p. 27–37.
110. Stillson T, Knight AL, Elswick RKJ. The effectiveness and safety of two cervical cytologic techniques during pregnancy. *J Fam Pract.* 1997;45(2):159–63.
111. Michael CW, Esfahani FM. Pregnancy-related changes: a retrospective review of 278 cervical smears. *Diagn Cytopathol.* 1997;17(2):99–107.
112. Baldauf JJ, Dreyfus M, Gao J, Ritter J, Philippe E. Management of pregnant women with abnormal cervical smears. A series of 146 patients. *J Gynecol Obs Biol Reprod.* 1996;25(6):582–7.
113. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women With Abnormal Cervical Cancer Screening Tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(4):346–55.
114. Yost NP, Santoso JT, McIntire DD, Iliya FA. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol.* 1999;93(3):359–62.
115. Paraskevaïdis E, Koliopoulos, G Kalantaridou S, Pappa L, Navrozoglo I, Zikopoulos K, Lolis DE i sur. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;104(1):67–9.
116. Ahdoot D, Van Nostrand KM, Nguyen NJ, Tewari DS, Kurasaki T, DiSaia PJ i sur. The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(6):1116–20.
117. Coppolillo EF, De Ruda Vega HM, Brizuela J, Eliseth MC, Barata A, Perazzi BE. High-grade cervical neoplasia during pregnancy: Diagnosis, management and postpartum findings. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(3):293–7.
118. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M i sur. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4):829–46.
119. Mailath-Pokorny M, Schwameis R, Grimm C, Reinthaller A, Polterauer S. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: Postpartum histo-pathologic outcome and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16(1):1–6.
120. Wilkinson EJ, Kneale BL, Lynch FW. Report of the ISSVD Terminology Committee: VIN. *J Reprod Med.* 1986;31(10):973–4.

121. Preti M, Scurry J, Marchitelli CE, Micheletti L. Vulvar intraepithelial neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(7):1051–62.
122. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J i sur. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med*. 2005;50(11):807–10.
123. Hampl M, Deckers-Figiel S, Hampl JA, Rein D, Bender HG. New aspects of vulvar cancer: Changes in localization and age of onset. *Gynecol Oncol*. 2008;109(3):340–5.
124. De Bie RP, Van De Nieuwenhof HP, Bekkers RLM, Melchers WJG, Siebers AG, Bulten J i sur. Patients with usual vulvar intraepithelial neoplasia-related vulvar cancer have an increased risk of cervical abnormalities. *Br J Cancer*. 2009;101(1):27–31.
125. Nugent EK, Brooks RA, Barr CD, Case AS, Mutch DG, Massad LS. Clinical and pathologic features of vulvar intraepithelial neoplasia in premenopausal and postmenopausal women. *J Low Genit Tract Dis*. 2011;15(1):15–9.
126. Jerzak M, Nowakowski A, Kniotek M, Górski A, Baranowski W. Decreased NK cell activity after partial vulvectomy in pregnant patient with vulvar intraepithelial neoplasia 3 ( VIN3 ). *Ann Agric Env Med*. 2017;24(3):459–63.
127. Ogunleye D, Lewin SN, Huettner P, Herzog TJ. Recurrent vulvar carcinoma in pregnancy. *Gynecol Oncol*. 2004;95(2):400–1.
128. Carter J, Carlson J, Fowler J, Hartenbach E, Adcock L, Carson L i sur. Invasive vulvar tumors in young women: a disease of the immunosuppressed? *Gynecol Oncol*. 1993;51(3):307–10.
129. Sturgeon RS, Britton LA, Devesa SS, Kurman RJ. In situ and invasive vulvar cancer incidence trends (1973 to 1978). *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(5):1482–5.
130. De Hullu JA, Van der Zee AGJ. Surgery and radiotherapy in vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;60(1):38–58.
131. Rock JA, Thompson JD. *Te Linde's Operative Gynecology* 10th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2008.
132. Hasanzadeh M, Zamiri Akhlaghi A, Hassanpoor Moghaddam M, Shahidsales S. Vulvar carcinoma in pregnant women aged less than 40 years: Case report. *Iran J Cancer Prev*. 2014;7(3):175–8.
133. Di Saia PJ, Creasman WT. *Clinical Gynecologic oncology*. St. Louis: Mosby; 1997.
134. Carson LF, Twiggs LB, Okagaki T, Clark BA, Ostrow RS, Faras AJ. Human Papillomavirus DNA in Adenosquamous Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *Obstet Gynecol*. 1988;72(1):63–7.
135. Downey GO, Okagaki T, Ostrow R, Clark BA, Twiggs LB, Faras AJ. Condylomatous carcinoma of the vulva with special reference to human papillomavirus DNA. *Obstet Gynecol*. 1988;72(1):68–73.
136. Ghosh T, Banfield PJ. Carcinoma of the vulva in pregnancy. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2009;24(6):702–3.

137. Barclay JD. Surgery of the vulva, perineum and vagina in pregnancy. Philadelphia: W.B. Saunders; 1974.
138. Monaghan JM, Lindeque G. Vulvar carcinoma in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;93(8):785–6.
139. Nijman TAJ, Schutter EM, Amant F. Sentinel node procedure in vulvar carcinoma during pregnancy: A case report. *Gynecol Oncol Reports.* 2012;2(2):63–4.
140. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer.* 2006;118(12):3030–44.
141. Nguyen C, Montz FJ, Bristow RE. Management of stage I cervical cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2000;55(10):633–43.
142. Boyd A, Cowie V, Gourley C. The use of cisplatin to treat advanced-stage cervical cancer during pregnancy allows fetal development and prevents cancer progression: report of a case and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(2):273–6.
143. Jones WB, Shingleton HM, Russell A, Fremgen AM, Clive RE, Winchester DP i sur. Cervical carcinoma and pregnancy: A national patterns of care study of the American College of Surgeons. *Cancer.* 1996;77(8):1476–88.
144. Herbert A, Smith JA. Cervical intraepithelial neoplasia grade III (CIN III) and invasive cervical carcinoma: the yawning gap revisited and the treatment of risk. *Cytopathology.* 1999;10(3):161–70.
145. Boyes DA, Morrison B, Knox EG, Draper GJ, Miller AB. A cohort study of cervical cancer screening in British Columbia. *Clin Investig Med.* 1982;5(1):1–29.
146. Ackermann S, Gehrsitz C, Mehlhorn G, Beckmann MW. Management and course of histologically verified cervical carcinoma in situ during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(9):1134–7.
147. Sood AK, Sorosky JI, Mayr N, Anderson B, Buller RE, Niebyl J. Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: prognostic variables and delivery routes. *Obstet Gynecol.* 2000;95(6 Pt 1):832–8.
148. Li J, Wang L, Zhang B, Peng Y, Lin Z. Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel plus platinum for invasive cervical cancer in pregnancy: two case report and literature review. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284(3):779–83.
149. Ferrioli D, Buenerd A, Marchiolè P, Constantini S, Venturini PL, Mathevet P. Early Invasive Cervical Cancer During Pregnancy. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22(5):842–9.
150. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, Steffensen KD, Lok C, Van Calsteren K i sur. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(3):394–403.
151. Caluwaerts S, Van Calsteren K, Mertens L, Lagae L, Moerman P, Hanssens M i sur. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy for invasive cervical cancer diagnosed during pregnancy: report of a case and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(2):905–8.

152. Kärberg C, Holmberg E, Norström A. Support for down-staging of pregnancy-associated cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(6):654–9.
153. Chaves E, Folgieri H, Capp E, von Eye Corleta H. Prevalence of abnormal anal cytology in women infected with HIV. *J Med Virol.* 2012;84(9):1335–9.
154. Lammé J, Pattaratornkosohn T, Mercado-Abadie J, Alkhas A, Robinson A, Lanneau G. Concurrent anal human papillomavirus and abnormal anal cytology in women with known cervical dysplasia. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 PART1):242–8.
155. Wijesiri S, Orimogunje O, Bamigboye V, Kausha M. Anal Cancer In Pregnancy. *Internet J Gynecol Obstet.* 2010;15(2).
156. Valari O, Koliopoulos G, Karakitsos P, Valasoulis G, Founta C, Godevenos D i sur. Human papillomavirus DNA and mRNA positivity of the anal canal in women with lower genital tract HPV lesions: Predictors and clinical implications. *Gynecol Oncol.* 2011;122(3):505–8.
157. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine.* 2006;24(3):42–51.
158. Calore E, Giaccio C, Nadal S. Prevalence of anal cytological abnormalities in women with positive cervical cytology. *Diagn Cytopathol.* 2011;39(5):323–7.
159. Hürmüz P, Sebag-Montefiore D, Byrne P, Cooper R. Successful Spontaneous Pregnancy after Pelvic Chemoradiotherapy for Anal Cancer. *Clin Oncol.* 2012;24(6):455–7.

## Životopis

Rođena sam 1. travnja 1993. godine u Zagrebu gdje sam pohađala Osnovnu školu Petra Zrinskog, a nakon toga V. gimaziju. Osnovnu muzičku školu Blagoje Berse pohađala sam u periodu od 2000. do 2006. godine.

Medicinski fakultet u Zagrebu upisujem 2011. godine. Akademske godine 2015./2016. članica sam organizacijskog odbora Ljetne škole hitne medicine u Dubrovniku „Dubrovnik Summer School of Emergency Medicine“. Godine 2018. pasivno sudjelujem na međunarodnom znanstvenom kongresu studenata i mladih znanstvenika biomedicinskog područja- „Croatian Student Summit“. Tečno govorim engleski i njemački jezik.

Članica sam EMSA (European Medical Students' Association) i IFMSE (International Federation of Medical Students' Associations).