

# Liječenje genitalnih HPV infekcija

---

**Tomić, Lucija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*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:105:969156>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-25**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Lucija Tomić**

**LIJEČENJE GENITALNIH HPV INFEKCIJA**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za dermatovenerologiju Kliničkog bolničkog centra i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Suzane Ljubojević Hadžavdić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

Mentor rada: prof. dr. sc. Suzana Ljubojević Hadžavdić

## **POPIS KRATICA**

AIN- analna intraepitelna neoplazija

CIN- cervikalna intraepitelna neoplazija

CMV- citomegalovirus

DNK- deoksiribonukleinska kiselina, engl. deoxyribonucleic acid

HPV- humani papilomavirus

HSV- herpes simplex virus

IARC- engl. International Agency of Research on cancer

IN- intraepitelna neoplazija

MSM- engl. men who have sex with men

NZC- engl. nitric zinc complex

OHK- oralna hormonska kontracepcija

PAIN- perinealna intraepitelna neoplazija

PCR- engl. polymerase chain reaction

PeIN- perinealna intraepitelna lezija

PIN- penilna intraepitelna neoplazija

SIN- skrotalna intraepitelna neoplazija

STI- engl. sexually transmitted infection

TLR- engl. toll like receptors

VAIN- vaginalna intraepitelna neoplazija

VIN- vulvarna intraepitelna neoplazija

VLP- engl. virus like particles

<b>1. SAŽETAK</b>	
<b>2. SUMMARY</b>	
<b>3. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>4. ETIOLOGIJA</b> .....	<b>1</b>
<b>5. STRUKTURA, REPLIKACIJA I PATOGENEZA</b> .....	<b>2</b>
<b>6. EPIDEMIOLOGIJA</b> .....	<b>3</b>
<b>6.1. NAČIN PRIJENOSA</b> .....	<b>4</b>
<b>6.2. RIZIČNI ČIMBENICI</b> .....	<b>4</b>
<b>7. KLINIČKA SLIKA</b> .....	<b>6</b>
<b>7.1. ŠILJASTI KONDILOMI – CONDYLMATA ACCUMINATA</b> .....	<b>7</b>
<b>7.2. RAVNI KONDILOMI – CONDYLOMATA PLANA</b> .....	<b>9</b>
<b>7.3. GIGANTSKI KONDILOM BUSCHKE-LÖWENSTEIN</b> .....	<b>9</b>
<b>7.4. BOWENOIDNA PAPULOZA – PAPULOSIS BOWENOIDES</b> .....	<b>9</b>
<b>7.5. SUPKLINIČKE I LATENTNE HPV GENITALNE INFEKCIJE</b> .....	<b>10</b>
<b>8. DIJAGNOZA</b> .....	<b>10</b>
<b>9. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA</b> .....	<b>12</b>
<b>10. LIJEČENJE GENITALNIH HPV INFEKCIJA</b> .....	<b>13</b>
<b>10.1. ABLATIVNE TEHNIKE</b> .....	<b>15</b>
10.1.1. KRIOTERAPIJA.....	16
10.1.2. ELEKTROKAUTERIZACIJA .....	17
10.1.3. KIRURŠKA TERAPIJA .....	17
10.1.4. CO <sub>2</sub> i Nd: YAG LASER .....	17
10.1.5. TRIKLOR OCTENA KISELINA.....	18
<b>10.2. IMUNOTERAPIJA</b> .....	<b>18</b>
10.2.1. IMIKVIMOD .....	19
10.2.2. SINEKATEHINI.....	20
<b>10.3. DRUGA TOPIKALNA TERAPIJA</b> .....	<b>21</b>
10.3.1. PODOFILOTOKSIN.....	21
10.3.2. DUŠIČNI-CINKOV KOMPLEKS .....	22
10.3.3. PODOFILIN .....	23
<b>11. ANOGENITALNE BRADAVICE U TRUDNOĆI</b> .....	<b>26</b>
<b>12. PRAĆENJE HPV GENITALNE INFEKCIJE</b> .....	<b>26</b>
<b>13. PREVENCIJA</b> .....	<b>27</b>
<b>14. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>29</b>
<b>15. ZAHVALE</b> .....	<b>30</b>
<b>16. LITERATURA</b> .....	<b>31</b>
<b>17. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>47</b>

# 1. SAŽETAK

## LIJEČENJE GENITALNIH HPV INFEKCIJA

Lucija Tomić

Incidencija infekcije humanim papiloma virusom (HPV) u stalnom je porastu, te se smatra najčešćom virusnom spolno prenosivom bolešću. Pretpostavka je kako će se 80% seksualno aktivnih muškaraca i žena u nekom trenutku u životu zaraziti HPV-om. U većini zapadnih zemalja incidencija HPV genitalnih infekcija najviša je u dobi od 15. do 25. godine, odnosno tijekom desetljeća nakon prvog spolnog odnosa, te značajno opada nakon 40. godine života. Poznato je više od 100 tipova HPV-a, od kojih otprilike 30 tipova ima onkogeni potencijal i povezani su s povećanim rizikom razvoja karcinoma. Većina HPV infekcija je samolimitirajuća, no visokorizični HPV genotipovi mogu perzistirati i uzrokovati karcinom. Niskorizični HPV genotipovi, od kojih su najpoznatiji tip 6 i tip 11, uzrokuju anogenitalne bradavice. Genitalne infekcije uzrokovane HPV-om, manifestiraju se različitim kliničkim entitetima, od šiljastih kondilomi-*condilomata acuminata*, ravnih kondiloma-*condylomata plana*, gigantski kondilom *Buschke-Löwenstein*, *papulosis Bowenoides*, kao i brojne kliničke manifestacije intraepitelnih lezija (IN) vanjskog genitalnog sustava. Liječenje genitalnih HPV infekcija predstavlja velik izazov, etiološka terapija HPV-a još uvijek ne postoji, a recidivi bolesti su česti. Postoji nekoliko terapija za topikalno liječenje HPV infekcije, od kojih ni jedna za sada nije zlatan standard. Budući da je terapija ponekad neugodna i bolna, a recidivi su česti, liječenje predstavlja izazov kako za pacijenta tako i za liječnika. S obzirom na sve navedeno, te na dostupnost cjepiva protiv HPV-a, logično je kako je cjepivo suvremena strategija za prevenciju HPV uzrokovanih bolesti.

Ključne riječi: spolno prenosive bolesti, humani papiloma virus, liječenje, HPV cjepivo

## 2. SUMMARY

### **THE TREATMENT OF HPV GENITAL INFECTION**

Lucija Tomić

The incidence of human papilloma virus (HPV) infection is increasing, and it is considered to be the most common viral sexually transmitted disease. It is estimated that 80% of sexually active men and women will become infected with HPV at some point in their lives. In most Western countries, the incidence of HPV genital infections is highest between the ages of 15 and 25, or during the decade after the first sexual intercourse, and significantly decreases after the age of 40. More than a 100 types of HPV are known, of which approximately 30 types have an oncogenic potential and are associated with an increased risk of developing cancer. Most HPV infections are self-limiting. However, high-risk HPV genotypes can persist and eventually become cancerogenic. Low-risk HPV genotypes, among which type 6 and 11 are most common, can cause the occurrence of anogenital warts. Genital infections caused by HPV, are manifested by various clinical entities, from condylomata acuminata, flat warts-condylomata plana, giant condyloma Buschke-Löwenstein, papulosis Bowenoides, as well as some clinical manifestations of intraepithelial lesions (IN) of the genital area. The treatment of genital HPV infection is considered to be a major challenge, the etiological therapy of HPV does still not exist, and the recurrence rate of the disease is common. There are several therapies for the topical treatment of HPV infections, none of which are currently the first line treatment. Since the therapy is sometimes uncomfortable and painful, the recurrence rate is common, treatment is challenging for both the patient and the physician. Given all, and the availability of HPV vaccine, it is logical that the vaccine is a modern strategy for the prevention of HPV related diseases.

Key words: sexually transmitted diseases, human papilloma virus, treatment, HPV vaccine

### 3. UVOD

Incidencija infekcija genitalnim humanim papilomavirusom (HPV) u zadnjih 30 godina je u stalnom porastu, te se smatra najčešćom spolno prenosivom bolešću (eng. sexually transmitted disease STD) (1). Humani papilomavirus uzročnik je brojnih bolesti u ljudi, od benignih bradavica, šiljastih i ravnih kondiloma, sve do cervikalnih, vulvarnih, penilnih i analnih neoplazija (2). Poznato je više od 100 tipova HPV-a, od kojih otprilike 30 tipova ima onkogeni potencijal i povezani su s povećanim rizikom za razvoj karcinoma (3). Većina HPV infekcija je samolimitirajuća, no visokorizični HPV genotipovi mogu perzistirati i uzrokovati karcinom (3). Niskorizični HPV genotipovi, od kojih su najpoznatiji tip 6 i 11 uzrokuju anogenitalne bradavice. Unatoč tome što su benigne, predstavljaju izrazit psihološki teret za pacijenta i znatan trošak za zdravstveni sustav(4,5). Prevalencija HPV infekcije najveća je u dobi od 15. do 25. godine s početkom spolnih odnosa, a u dobi između 25. do 40. godine dolazi do značajnog smanjenja nakon čega se prevalencija stabilizira (6).

### 4. ETIOLOGIJA

Virusi porodice Papillomaviridae, kojih je rod Humani papilomavirus, su DNK virusi s dvolančanom kružnom DNK. Vrsno su specifični, dio papilomavirusa su humani patogeni, a dio su patogeni u različitim životinja. Također, osim što su specifični za vrstu, specifični su i za epitelne stanice, kožu i sluznice (7). Postoji više od 200 genotipova HPV-a, koji se mogu podijeliti prema tropizmu na kutane i mukozne tipove (8). Mukozni HPV- tipovi imaju tropizam prema neoroženom mnogoslojnom pločastom epitelu te inficiraju sluznice aerodigestivnog i genitalnog trakta, a kutani HPV-tipovi imaju tropizam prema oroženom mnogoslojnom pločastom epitelu te inficiraju kožni epitel (7). Također, HPV-tipovi dijele se prema onkogenom potencijalu, na HPV genotipove niskog i visokog rizika. HPV genotipovi niskog rizika su 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 i 81 (2). Prema međunarodnoj agenciji za



istraživanje raka (IARC engl. International Agency of Research on cancer) HPV genotipovi visokog rizika su 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59 (9).

## 5. STRUKTURA, REPLIKACIJA I PATOGENEZA

Humani papilomavirusi promjera 45-55nm, mali su DNK virusi (10). Genom im čini kružna, dvolančana DNK, s osam kilobaznih parova, koja kodira 7-8 ranih gena E1- E8 (E-engl. early) i 2 kasna gena L1 i L2 (L-engl. late) (8,10). Genom virusa podijeljen je na 3 područja. Područje L (engl. late) sadrži zapise za proteine kapsida, područje E sadrži zapise za proteine koji su odgovorni za umnožavanje virusa i onkogeni potencijal virusa, te područje R (engl. regulatory) koje sadrži zapis za regulacijske proteine koji sudjeluju u procesu umnožavanja virusa (10). Niskorizični HPV genotipovi se ne ugrađuju u genom domaćina, te se repliciraju odvojeno od domaćina (11). Replikacijski ciklus virusa povezan je sa stanicama domaćina-epidermisom. Epidermis se sastoji od bazalnoga, nazubljenog, zrnatoga i rožnatoga sloja. HPV infekcija uvijek započinje u stanicama bazalnog sloja pločastog epitela (7). Infekcija započinje nakon mikrotraume epitela, prilikom spolnog kontakta (7). Virusne čestice invadiraju stanice bazalnog epitela prihvaćajući se na njih pomoću tkivno specifičnih heparan sulfat proteoglikana (12). U stanicama bazalnog sloja pločastog epitela, pronađeni su kružni izvankromosomski dijelovi virusne DNK – episomi. Episomi prisutni u bazalnim stanicama predstavljaju latentnu HPV infekciju (10). Životni ciklus HPV-a također je povezan s diferencijacijom stanica epidermisa. Neke stanice epidermisa se dijele i migriraju u više slojeve, a ostale ostaju u bazalnom sloju i predstavljaju rezervoar HPV infekcije (7).

Prilikom nastanka tumora pločastog epitela, infekcija HPV-om ima drugačiji tijek. Visokorizični genotipovi HPV-a imaju sposobnost ugradnje virusne DNK u genom domaćina (11). Virusni genom se otvori i izravna prilikom ugradnje u genom domaćina. Taj prekid genoma događa se u području E2, koje je zaslužno za inhibiciju aktivnosti prepisivanja područja

E6 i E7. Posljedično, dolazi do nagomilavanja virusnih proteina E6 i E7 koji se vežu na tumor supresorske gene p53 i RB, te ih inaktiviraju. Nastaje nekontrolirana proliferacije stanica, odnosno tumor (10). Takav mehanizam poznat je u nastanku cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN), no također se opisuje i kod nastanka tumora na vanjskim genitalnim organima u oba spola (13). Kliničke manifestacije intraepitelnih neoplazija (IN) mogu biti vulvarne (VIN), analne (AIN), vaginalne (VAIN), skrotalne (SIN), penilne (PIN) i perinealne (PeIN) (13). Imunološki odgovor na HPV virus se najviše pripisuje stanično posredovanom imunološkom odgovoru. Nakon što antigen prezentirajuće stanice prezentiraju virusne proteine E2 i E6 pomagačkim limfocitima T ( $T_H$  engl. *T-helper*), oni aktiviraju citotoksične T limfocite. Važan je i humoralni imunološki odgovor na L1 protein virusa, no u puno manjem opsegu (14).

## 6. EPIDEMIOLOGIJA

Epidemiološki gledano HPV anogenitalna infekcija najčešća je virusno spolno prenosiva bolest u svijetu. Procjenjuje se da je 291 milijuna žena u svijetu zaraženo HPV-om, a oko 105 milijuna žena zaraženo je visokorizičnim HPV genotipovima 16 i 18, barem jednom tijekom spolnog života (15). U većini zapadnih zemalja incidencija HPV genitalnih infekcija najviša je u dobi od 15. do 25. godine, odnosno tijekom desetljeća nakon prvog spolnog odnosa, te značajno opada nakon 40. godine života (8,16). Pretpostavka je kako će se 80% seksualno aktivnih muškaraca i žena u nekom trenutku u životu zaraziti HPV-om (17). Sukladno tome u nekim zemljama Europe, prevalencija visokorizične HPV infekcije prelazi 15% u žena (18). Vjeruje se kako je HPV zaslužan za 5% svih tumora u muškaraca i 10% svih tumora u žena (19). Prije uvođenja cjepiva protiv HPV-a, godišnje se u Europi dijagnosticiralo više od 50 000 novih slučajeva tumora povezanih s HVP-om (2003-2007) (20). Perzistentna infekcija visokorizičnim HPV tipovima odgovorna je za gotovo 100% karcinoma vrata maternice, 70% vaginalnih, 40% vulvarnih, 29% penilnih 87% analnih i 20% orofaringealnih karcinoma u Europi (20). Od

navedenih visokorizičnih HPV tipova, tip 16 i 18 su uzročni faktor u većine karcinoma (73-94%), dok su HPV tipovi 16 i 18 zajedno s pet ostalih visokorizičnih HPV tipova (31, 33, 45, 52 i 58) odgovorni za 98% svih karcinoma (20). HPV genotipovi 16 i 18 uzrokuju preko 70% slučajeva cervikalnog karcinoma, a HPV genotipovi 31, 33, 45, 52 i 58 su zaslužni za preostalih 20% (20).

Također, ne treba zanemariti utjecaj HPV-a na anogenitalne bradavice. Prije uvođenja cjepiva protiv HPV-a, svake je godine u Europi dijagnosticirano otprilike između 700 000 i 900 000 novih slučajeva HPV anogenitalnih bradavica (20). Procjenjuje se da je rizik od razvoja genitalnih bradavica tijekom života veći od 10% (21). Genitalne bradavice uzrokuju HPV tipovi niskog rizika, od kojih su HPV tip 6 i 11 odgovorni za 85% genitalnih bradavica (22).

## 6.1. NAČIN PRIJENOSA

Najčešći put prijenosa HPV-a je spolnim putem, koji uključuje i vaginalni i analni (15,16). HPV infekcija pronađena je i kod djevice, novorođenčadi i djece, te ukazuje da postoje i drugi putovi prijenosa (23). Nespolni način prijenosa uključuje vertikalni prijenos, autoinokulaciju, heteroinokulaciju s bradavica na ruci, te prenošenje putem kirurških instrumenata (7). Vertikalni prijenos, s majke na dijete prilikom vaginalnog poroda, najčešće se pojavljuje u obliku orofaringealnih i genitalnih promjena (24). Unatoč tome što stalna i ispravna upotreba kondoma smanjuje rizik od zaraze HPV-om (25), poznato je kako kondomi ne štite u potpunosti, jer je dovoljan kontakt kože na kožu da se ostvari zaraza HPV-om (8).

## 6.2. RIZIČNI ČIMBENICI

Brojni su rizični čimbenici koji imaju utjecaj na nastanak promjena povezanih s HPV infekcijom. Najznačajniji rizični čimbenik je imunološko stanje organizma pojedinca, te o njemu ovisi razvoj, progresija i recidivi cervikalnih i analnih kondiloma i neoplazija genitalnog

sustava (2). Poznavanje obrasca spolnog ponašanja i spolnog umrežavanja populacije, od presudne je važnosti za razumijevanje dinamike prijenosa HPV-a (26). U mnogim su zapadnim zemljama stavovi o spolnom ponašanju postali popustljiviji nego što su bili u prošlosti. Stajališta spolnog ponašanja utječu na mogućnost i vjerojatnost susreta s partnerom koji je zaražen HPV-om (15). Poznato je kako prvi spolni odnos u ranijoj životnoj dobi povećava rizik od infekcije HPV-om (16). Prema rezultatima nekoliko presječnih istraživanja, prvi spolni odnos u ranijoj životnoj dobi i kraći razmak između prvog spolnog odnosa i menarhe predstavljaju značajan rizik za perzistentnu HPV infekciju (27). Nakon menarhe, cerviks adolescentica je fiziološki nezreo, te je stoga posebno ranjiv za HPV infekciju (28). Također se smatra, kako prvi spolni odnos u ranijoj životnoj dobi dovodi do većeg broja spolnih partnera, te samim time i do veće mogućnosti zaraze. Sukladno tome, višebrojni spolni partneri predstavljaju rizik za razvoj HPV infekcije. HPV infekcija i broj spolnih partnera tijekom života imaju snažnu prediktivnu vrijednost za regresiju CIN-a. Žene koje su imale 5 ili manje spolnih partnera, imale su veći postotak regresije CIN-a, nego žene koje su imale više od 5 partnera (29). Također rizik predstavljaju udaja i rađanje u ranoj životnoj dobi, porodi većeg broja djece, te niski socioekonomski status (7). Još jedan značajan rizični čimbenik koji se dovodi u vezu s infekcijom HPV-om je upotreba oralne hormonske kontracepcije (OHK) prije 15. godine života. Prilikom korištenja OHK-a u ranijoj životnoj dobi, smanjena je upotreba kondoma te je broj spolnih partnera veći nego što je to uobičajeno za tu životnu dob (2). Drugi potencijalni rizični čimbenici su životne navike, koje uključuju pušenje, konzumaciju alkohola i nedostatak vitamina (7). Povezanost između pušenja i infekcije HPV-om pripisuje se činjenici da nikotin oslabljuje imunološki sustav pojedinca, te činjenicom da pušenje može biti povezano s različitim rizičnim seksualnim ponašanjem (30). Druge spolne bolesti također mogu biti kofaktor zaraze HPV-om. To uključuje bakterijske spolno prenosive bolesti (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*), virusne

spolno prenosive bolesti (herpes simplex virus-HSV i citomegalovirus-CMV) te infekcija s *Trichomonas vaginalis* (7).

Što se tiče rizičnih čimbenika u muškaraca, u vezu se dovodi: rani prvi spolni odnos, spolni promiskuitet, obrezivanje, upotreba kondoma, pušenje cigareta i obrazovanje (31,32). Istraživanja su dokazala kako je promiskuitet rizičan čimbenik za zarazu HPV-om (31,32) te kako starija životna dob prilikom prvog spolnog odnosa značajno smanjuje rizik od zaraze (33). Drugi potencijalan rizični čimbenik odnosi se na cirkumciziju. Neobrezani muškarci imaju višu prevalenciju HPV infekcije i veći rizik od infekcije onkogenim tipom HPV-a i infekcije s istovremeno više tipova HPV-a (32). Obrezivanje prepucija smanjuje mogućnost zaraze HPV-om, zbog toga što se zahvatom uklanja infekciji sklon neoroženi epitel (34). Stoga obrezani muškarci, čije partnerice imaju CIN, imaju trostruko nižu stopu PIN-a, te manju prevalenciju supkliničke bolesti jer je ona najčešće lokalizirana upravo na prepuciju (35). Kao i kod žena, pušenje također negativno utječe na zarazu HPV-om. Dokazano je kako pušenje povećava rizik od zaraze bilo kojim tipom HPV-a (32). Važno je naglasiti kako je muškarac, zbog čestih supkliničkih znakova bolesti, mogući rezervoar virusa i potencijalni vektor infekcije, te zbog toga predstavlja bitnu ulogu u transmisiji HPV-a (2).

## 7. KLINIČKA SLIKA

Virusne čestice mogu prodrijeti kroz oštećenu kožu ili mukozu, čije oštećenje nastaje prilikom spolnog odnosa. HPV penetrira kroz mikroskopska oštećenja kože ili sluznice, te jednom kada virus uđe u stanice, aktivira se period latencije u trajanju od par mjeseci pa sve do par godina (2). Inkubacija genitalnih HPV infekcija traje od 2 do 9 mjeseci, a katkad i dulje (36). Stoga zaražene osobe koje su u periodu inkubacije, ne znajući da su zaražene, predstavljaju značajan izvor infekcije i širenja bolesti unutar populacije. Kliničke infekcije HPV-om javljaju se u 3 različita oblika infekcije: klinička, supklinička i latentna infekcija (7). Kliničke infekcije

vidljive su unutar 3 tjedna do 8 mjeseci od trenutka zaraze, te unatoč tome što su najčešće asimptomatske, neke od njih mogu maligno alterirati tijekom godina ili desetljeća (37). Kliničke infekcije su vidljive pri pregledu „golim“ okom, dok se supkliničke i latentne infekcije ne mogu vidjeti prilikom pregleda. Supkliničke infekcije postaju vidljive nakon premazivanja 3-5%-tnom octenom kiselinom uz primjenu kolposkopske tehnike. Latentna infekcija je ona prilikom koje je u tkivu prisutan HPV DNK, ali ga se ne može dokazati histološkim i kolposkopskim tehnikama, već se otkriva HPV genotipizacijskim metodama (38,39).

Što se tiče kliničkih promjena koje uzrokuje HPV, one mogu biti raznolike. Najčešće su to izrasline na koži ili sluznicama koje se nazivaju kondilomi ili spolne bradavice. Kondilomi mogu biti šiljasti (*condylomata acuminata*), ravni (*condylomata plana*), papularni (*condylomata papulosa*) i gigantski kondilom Buschke-Löwenstein. Drugi oblici HPV infekcije su morbus Bowen, bovenoidna papuloza (*papulosis bowenoides*) i erythroplasia Queyrat koje se ubrajaju karcinome *in situ*. Važno je naglasiti da je HPV uzročnik intraepitelnih neoplazija uključujući cervikalnu intraepitelnu neoplaziju (CIN), vaginalnu intraepitelnu neoplaziju (VAIN), vulvarnu intraepitelnu neoplaziju (VIN), analnu i perianalnu intraepitelnu neoplaziju (AIN), penilnu intraepitelnu neoplaziju (PIN) i perinealnu intraepitelnu neoplaziju (PeIN). Također HPV može uzrokovati karcinom spolnih organa (7,16).

Genitalne bradavice koje se nalaze na vanjskim spolnim organima, najčešće su lokalizirane na vulvi, penisu, perineumu, perianalno, suprapubično i na preponama.

### 7.1. ŠILJASTI KONDILOMI – CONDYLMATA ACCUMINATA

Šiljasti kondilomi su najčešći klinički oblik HPV infekcije. Oni su najčešće (u 90% slučajeva) uzrokovani HPV genotipovima niskog rizika, 6 i 11, no mogu se izolirati i visokorizični HPV tipovi, te također može biti i miješana infekcija (40). To su nodozne, papulozne, papilarne ili keratotičke izrasline (7). Šiljasti kondilomi mogu biti solitarni ili multipli, poput cvjetače,

filiformni, gljivasti, lobularni ili verukozni. Boja kondiloma može varirati od bijele, boje poput kože, ružičaste do crvene ili smeđe pigmentirane. Što se tiče veličine kondiloma, ona također može varirati od svega nekoliko milimetara pa do više od par centimetara u promjeru (41). Vrlo rijetko se nalaze kao pojedinačne promjene, češće međusobno konfluiraju (7).

Kod muškaraca su najčešće lokalizirani na distalnom dijelu korpusa penisa ili na prepuciju, a u žena na vulvi, ili u oba spola oko anusa (36). Također moguće su i druge lokalizacije na vanjskim genitalnim organima oba spola. U muškaraca ih nalazimo skrotalno, na glaviću penisa, u pubičnoj regiji, perianalno i u analnom kanalu, te na koroni glandis. U žena ih nalazimo na malim i velikim usnama, u pubičnoj regiji, oko uretralnog ušća, perianalno i u analnom kanalu, te oko vaginalnog ušća, u vagini i na egzocerviksu (42).

Kondilomi su najčešće asimptomatski, no ponekad mogu uzrokovati svrbež, osjećaj pečenja i bolnosti, te krvarenje prilikom spolnog odnosa. Ukoliko su kondilomi smješteni intrauretralno, mogu opstruirati urinarni trakt (7). Kondilomi na toj lokalizaciji sve se više dovode u vezu s pojavom karcinoma mokraćnog mjehura i prostate, zbog mogućnosti prijenosa HPV-a u unutrašnje dijelove mokraćnog sustava (43,44).

Ne smijemo zanemariti psihološki učinak kojeg nose anogenitalne bradavice. Pacijenti s kondilomima su često stigmatizirani u društvu, podliježu socijalnoj izolaciji zbog srama, anksioznim i depresivnim epizodama, strahu i krivnji, te zabrinutosti oko svoje plodnosti i rizika od razvoja karcinoma (42,45).

Iako su šiljasti kondilomi najčešće uzrokovani HPV-om tip 6 i 11, moguća je koinfekcija s visokorizičnim HPV tipovima koji uzrokuju karcinom anogenitalnog područja (46). Danska studija provedena na 16155 muškaraca i 32933 žena kojima su dijagnosticirani šiljasti kondilomi, u razdoblju od 1978. do 2008. godine, pronašla je povećan rizik za razvoj anogenitalnih karcinoma i karcinoma glave i vrata kod osoba koje su bile inficirane

visokorizičnim tipovima HPV-a (47). Maligna promjena šiljastih kondiloma je rijetka, no ipak moguća.

## 7.2. RAVNI KONDILOMI – CONDYLOMATA PLANA

Ravni kondilomi su u prošlosti bili svrstani zajedno sa šiljastim kondilomima, no zbog drugačijeg oblika i značajno većeg malignog potencijala, izdvojeni su u zaseban entitet. Najčešće su uzrokovani HPV tipovima 16, 18, 31 i 33. Ravni kondilomi su papilomatozne tvorbe ravnog oblika (16). Genitalne infekcije vrata maternice i neke asimptomatske promjene kod muškaraca pojavljuju se u obliku ravnih kondiloma (48,49).

## 7.3. GIGANTSKI KONDILOM BUSCHKE-LÖWENSTEIN

Buschke-Löwensteinov divovski kondilom masivna je tumorska lezija anogenitalne regije (16). To je rijetka klinička manifestacija genitalne HPV infekcije i češće se pojavljuje u imunokompromitiranih bolesnika. Prezentira se kao sporo rastuća masa oblika cvjetače, koja može dosegnuti veličinu od 10 do 15 cm, a i više (50). Najčešće nastaje iz perzistentnog šiljastog kondiloma, u trajanju od prosječno 2.8 do 9.6 godina (51). Iako se benigni tipovi HPV-a 6 i 11, dovode u vezu s Buschke-Löwensteinovim divovskim kondilomom, nepoznato je što potiče transformaciju iz benignog kondiloma u lokalno invazivni tumor. Histološki je tumor benignan, te se promjene prepoznaju kao papilomatoza, epitelna hiperplazija i koilocitoza (50). S obzirom da Buschke-Löwensteinov divovski kondilom može maligno alterirati, rana dijagnoza i liječenje su iznimno bitni.

## 7.4. BOWENOIDNA PAPULOZA – PAPULOSIS BOWENOIDES

Bowenoidna papuloza je HPV klinički entitet, koji se očituje crvenkasto-smeđkastim tvorbama sastavljenim od multiplih papula ili konfluirajućih plakova. Najčešće su lokalizirane na



vanjskim spolnim organima, perinealno i perianalno (7,16). Klinički su slične genitalnim bradavicama, ali se histološki nalaze znakovi stanične atipije, koji podsjećaju na Bowenovu bolest ili planocelularni karcinom. Iz bowenoidne papuloze je najčešće izoliran HPV tip 16 (36), no moguće je pronaći i HPV tip 18, 34, 39, 42 i 45 (16).

#### 7.5. SUPKLINIČKE I LATENTNE HPV GENITALNE INFEKCIJE

Supkliničke i latentne HPV infekcije nisu vidljive „golim“ okom pri pregledu. Otkrivaju se pomoću kolposkopske tehnike. Kolposkopski pregled penisa naziva se peniskopija, vulve vulvoskopija, perineuma perineoskopija, a anusa anoskopija (52). Supkliničke lezije vidljive kolposkopom dijele se na: ravne – acetobijele makule, papularne – blago uzdignute od kože, papilarne – tvorba iznad kože koja stvara papilom, klasični kondilom – naglašeno i uzdignuto acetobijelo područje s crvenkastim punktacijama, te nespecifične promjene (52).

Latentne HPV infekcije se dokazuju tehnikama molekularne dijagnostike, koje uključuju: lančanu reakciju polimerazom (PCR), hibridizaciju HPV DNA i *in situ* hibridizaciju (52).

### 8. DIJAGNOZA

Dijagnoza HPV infekcije se postavlja na temelju anamneze i kliničkog pregleda. Anamnezom je potrebno saznati o životnim i spolnim navikama bolesnika, te o spolnom partneru (36). Klinički pregled je osnova za postavljanje dijagnoze (7). U većini slučajeva kliničari koji su upoznati s izgledom anogenitalnih bradavica mogu postaviti dijagnozu temeljem kliničkog pregleda (41). Tijekom pregleda treba pregledati cijelu anogenitalnu regiju, uz pomoć jakog svjetla i povećala (7). Pacijent se postavlja u ležeći položaj (litotomijski položaj) na ginekološki stolac, ili na ležaj kako bi se omogućujući kliničaru bolji pogled (2). Klinička slika koja sugerira da se radi o kondilomima je nalaz pojedinačnih ili multiplih mekih, glatkih ili papilarnih, papula ili plakova koji se nalaze u anogenitalnoj regiji. Pacijenti mogu imati infekciju

genitalnog, ali i perianalnog područja. Stoga treba detaljno pregledati vulvu, penis, perineum, perianalnu kožu, kožu na donjem dijelu abdomena, mons pubis, velike i male usne. Također treba pažljivo pregledati penis ukoliko je on neobrezan, te područja prekrivena dlakama (41). Dijagnoza postavljena klinički, ne zahtjeva histološku potvrdu (4). No ako je dijagnoza nejasna, ako kondilomi ne odgovaraju na terapiju, treba napraviti biopsiju (41). Također treba napraviti biopsiju kod atipičnih promjena: induracije, fiksacije na podležee strukture, krvarenja, atipičnih pigmentacija ili ulceracije (53). Histološke karakteristike šiljastih kondiloma su: akantoza, papilomatoza, parakeratoza i zadebljanje parabazalnog sloja, koji sadrži koilocite. Ravni kondilomi imaju sličnu histološku sliku kao i šiljasti, ali nemaju papilomatozu (54). HPV testiranje se ne radi rutinski kod anogenitalnih bradavica, zato što testovi nisu potvrdni i ne mijenjaju način liječenja anogenitalnih bradavica (55).

Supklinički oblik bolesti predstavlja problem za dijagnozu s obzirom da te promjene nisu vidljive prilikom kliničkog pregleda. Supkliničke promjene postaju vidljive tek nakon premazivanja 3-5%-tnom octenom kiselinom i primjenom kolposkopa (16). Octena kiselina koagulira citoplazmu i nuklearne proteine zaražene epitelne stanice, te je oboji bijelo (56). Time zaražene stanice poprime drugačiju boju od okolnog zdravog tkiva i promjena uzrokovana HPV virusom postaje vidljiva. U žena se promjena boje tkiva pojavljuje nakon 10 do 30 sekundi od aplikacije octene kiseline, a nestaje 30 do 40 sekundi kasnije. Kod muškaraca to duže traje (57). Pozitivna reakcija na primjenu octene kiseline, ne mora nužno značiti da se radi o HPV infekciji. Lažno pozitivni nalazi se mogu pojaviti kod upalnih stanja, folikulitisa, lichen planusa, psorijaze, kontaktnog alergijskog ili iritativnog dermatitisa, genitalnog herpesa, kandidijaze ili trihomonijaze (58). Također, mogu nastati od mikrotrauma uzrokovanih nedavnim spolnim odnosom (58). Pacijenti koji imaju lažno pozitivne nalaze, često se žale na pečenje i svrbež mjesta na koje je nanosena octena kiselina. Ti simptomi nestanu kada se koža ispere običnom vodom (59). Biopsijom se može histopatološki potvrditi prisutnost HPV

infekcije u supkliničkim promjenama (60,61). Histološki su za HPV stanice karakteristični koilociti. Koilociti su stanice koje su inficirane HPV-om i morfološki promijenjene, te se javljaju u slučaju produktivne infekcije - viralne replikacije (7). Morfološke promjene karakterizira perinuklearna vakuolizacija citoplazme i uvećana stanična jezgra (10).

Druga mogućnost za dokazivanje HPV infekcije je elektronskim mikroskopom i imunohistokemijskim metodama, no one se rijetko koriste (10).

Važno je napomenuti kako ni jedna od prethodno navedenih metoda ne dokazuje prisutnost virusa i ne omogućuje HPV genotipizaciju (16,36). Metode izbora za detekciju infekcije HPV-om su metode molekularne dijagnostike. To su amplifikacijske metode (PCR metoda) i hibridizacija nukleinskih kiselina (*in situ* hibridizacija, Southern blot hibridizacija, dot blot hibridizacija) (10). Od svih metoda najosjetljivija i najspecifičnija je metoda umnožavanja DNK lančanom reakcijom polimerazom (PCR engl. polymerase chain reaction). Posebno je korisna kod otkrivanja asimptomatske HPV infekcije (62,63).

Kod nekih pacijenata potrebno je učiniti dodatnu obradu. Kod pacijentica se može napraviti vaginalni pregled u spekulima i/ili kolposkopija ukoliko postoji sumnja na genitalne bradavice u vagini ili na cerviksu, te anoskopija ukoliko postoji sumnja na anogenitalne bradavice u analnom kanalu. Kod homoseksualnih muškaraca (MSM-engl. men who have sex with men) i heteroseksualnih partnera koji imaju simptomske perianalne bradavice (iritacija ili krvarenje) također je potrebno napraviti anoskopiju visoke rezolucije (17).

## 9. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze brojna stanja. Šiljasti kondilomi koji su veličine do 0,3 mm, mogu se zamijeniti s hipertrofičnim lojnim žlijezdama, koje su normalna pojava na koži. Hipertrofične lojne žlijezde se nalaze na prepuciju u muškaraca, a u žena na vulvi i velikim usnama. Također se mogu zamijeniti i s angiofibromima koji se najčešće nalaze na coroni

glandis penisa kod muškaraca (papille coronae glandis ili engl. pearly penile papules) i s papilomatoznim promjenama vulve u žene (papillae vestibularis). Neke spolno prenosive bolesti mogu nalikovati anogenitalnim bradavicama. Sifilis se klinički može pojaviti u obliku bezbolnih papula na mukoznim plakovima, te može sličiti anogenitalnim bradavicama (condylomata lata). Molloscum contagiosum se tipično manifestira u obliku malih umbiliciranih eritmeatoznih papula, najčešće lokalizirane pubično i na velikim usnama kod žena, na korpusu penisa kod muškaraca i na perineumu i perianalno kod oba spola. Upalna stanja poput lichen planusa mogu predstavljati diferencijalno dijagnostički problem. Lichen planus se klinički očituje u obliku papuloskvamoznih lezija ili bjelkastih, fino retikuliranih papula na glansu i korpusu penisa. Premaligne i maligne promjene koje mogu sličiti anogenitalnim bradavicama su Bowenove papule (fokalna epidermalna displazija, koja se manifestira u obliku multiplih crveno-smečkastih papula) (36,41,64,65).

## 10. LIJEČENJE GENITALNIH HPV INFEKCIJA

Ciljevi liječenja anogenitalnih HPV infekcija su: brz nastup učinka terapije, eliminacija simptoma, održivi i dugoročni nestanak bradavica s niskim rizikom od recidiva, smanjenje aktivnih virusnih čestica, a idealno eradikcija samog virusa kako bi se spriječile dugotrajne posljedice (maligne promjene). Zatim učinkovito liječenje malih i supkliničkih bradavica i prekid daljnje transmisije HPV infekcije (7,17). Valja napomenuti kako ne postoji specifično protuvirusno liječenje HPV genitalnih infekcija, te da se ono odnosi na uklanjanje promjena koje je uzrokovao HPV, a ne na samu eradikciju virusa (36). Iako neke anogenitalne bradavice mogu spontano regredirati, moguća je i perzistencija bolesti koja može dovesti do progresije u malignu bolest. 10-20% bradavica spontano nestane tijekom 3-4 mjeseca, a 30-67% ih se vrati bez obzira na način liječenja (39,66). Recidiv HPV infekcije može nastati zbog dugotrajne inkubacije HPV virusa, zbog ponovne infekcije od spolnog partnera ili zbog

prisutnosti virusa u okolnoj koži (2). Terapija se u pravilu svodi na mehaničko odstranjenje klinički vidljivih promjena HPV genitalne infekcije, ostavljajući time supkliničke i latentne infekcije mogućim izvorom vraćanja bolesti i daljnje transmisije virusa. No ipak terapijom se smanjuje količina virusa u tkivu, te time i aktivna infekcija (67).

Liječenje genitalnih HPV infekcija mora biti individualno za svakog pacijenta. Izbor terapije ovisi o kliničkim promjenama, iskustvu liječnika i stavu bolesnika (16). Što se tiče kliničkih promjena, terapija ovisi o broju, veličini, morfologiji, lokalizaciji i keratinizaciji genitalnih bradavica, te o tome jesu li se pojavile prvi put ili su recidivi bolesti (68,69). Potrebno je uzeti u obzir i površinu bradavica. Bradavice koje su manje površine (2-19 mm<sup>2</sup>) liječe se s manjim brojem posjeta liječniku i potrebno je kraće vrijeme da se odstrane, u odnosu na bradavice veće površine (100-1038 mm<sup>2</sup>) (70). Također liječnik bi trebao procijeniti ozbiljnost bolesti i učinak genitalnih bradavica na psihosocijalno stanje bolesnika. Za procjenu psihosocijalnog utjecaja genitalnih bradavica utvrđena je analogna ljestvica od 1 do 10, gdje 1 znači da pacijent ne brine o HPV nastalim promjenama i da ga ne smetaju u svakodnevnom životu, a 10 da pacijent ima izrazite simptome i psihološke tegobe te smatra bolest iznimnim teretom. Bolest se može podijeliti na blagu i umjereno do tešku. Pod blagim oblikom bolesti smatra se: 1-3 kondiloma, ravne, glatke i mekane površine, koji se nalaze na jednoj lokalizaciji, prvi put su se pojavili u trajanju manje od 8 tjedana, te bolesnik navodi da je psihološki učinak od 1 do 3 na analognoj skali, tj. da ga ne smetaju u svakodnevnom životu (17). Umjeren do teški oblik bolesti smatra se kada je prisutno više od 3 kondiloma, grube, verukozne i tvrde površine, koji su multicentrični i multifokalni u trajanju više od 8 tjedana, te čine pacijenta uplašenim, zabrinutim i anksioznim (analogna skala 4-10) (17). Uz procjenu ozbiljnosti bolesti, važno je uzeti u razmatranje stavove pacijenta o liječenju. Na njih često utječu prijašnja iskustva s određenim načinom liječenja (ako ih je bilo), želja za brzim nestankom kliničkih promjena i simptoma, strah od mogućih nuspojava liječenja (bol, ožiljci), mogućnost dolaska u liječničku ordinaciju,

te lokalizacija bradavica o kojima ovisi može li se pacijent sam liječiti kod kuće (17). Često pacijenti daju prednost liječenju kod kuće jer ono osigurava privatnost (68).

Prije samog početka liječenja potrebno je raspraviti s pacijentom koje su mogućnosti za liječenje. Kod ženskih pacijenata treba razgovarati o mogućnosti trudnoće (neki oblici liječenja su kontraindicirani u trudnoći) i upotrebe kontracepcije. Kod svih pacijenata treba posumnjati na druge spolno prenosive infekcije (STI-engl. sexually transmitted infection), te testirati pacijente na njih. Potrebno je identificirati visokorizične pacijente: one koji imaju više spolnih partnera, koji imaju rizičnog spolnog partnera, imunodeficijentne pacijente, te pušače. Također treba uzeti u razmatranje evaluaciju i liječenje spolnog partnera pacijenta (17,65).

Mogućnost liječenja može se podijeliti na terapiju koju primjenjuje sam pacijent i terapiju koju provodi liječnik. Kada terapiju provodi liječnik najčešće dolazi do brzog terapijskog uspjeha, ali su visoke stope recidiva (71). Kod samostalnog liječenja potrebno je duže vrijeme kako bi bradavice nestale, ali su određene terapijske opcije poput sinekatehina i imikvimoda pokazale niže stope recidiva (69,72,73). No kombinacija oba pristupa, prvo liječenje od strane liječnika i naknadna terapija koju aplicira sam pacijent, obećava brzo nestajanje promjena i nisku stopu recidiva (17).

U terapiju koju provodi liječnik ubrajaju se ablativne metode: krioterpija, laser, elektrokauterizacija, kirurško odstranjenje bradavica i primjena triklor octene kiseline. Liječenje koje primjenjuju sami pacijenti odnosi se na lijekove koji se primjenjuju lokalno i sadrže sljedeće aktivne tvari: imikvimod, ekstrakt od lišća zelenog čaja (sinekatehini) i podofilotoksin (69,74,75).

## 10.1. ABLATIVNE TEHNIKE

Ablativne tehnike su lokalno destruktivne metode, koje provodi liječnik najčešće ambulantno. Njima se postiže brzo uklanjanje genitalnih bradavica, ali su povezane s visokom stopom

recidiva (17). Zbog visoke stope recidiva potrebni su češći dolasci liječniku zbog daljnjih terapijskih postupaka. Također, često su neugodne i bolne za pacijente s brojnim nuspojavama uključujući krvarenje, ožiljke, polagano cijeljenje tkiva i destrukcija okolnog tkiva (76,77).

#### 10.1.1. KRIOTERAPIJA

Krioterapija je minimalno invazivna, jednostavna i jeftina metoda, kojom se primjenom hlađenja liječe promjene na koži. U povijesti su se koristili razni oblici hlađenja, a danas je najpoznatija upotreba tekućeg dušika (-196 °C). Krioterapijom se provodi kontrolirana smrt stanica smrzavanjem. Smrt stanice se događi nakon nekoliko dana, uz upalni odgovor okolnog tkiva (36). Ona nastupa rupturom stanične membrane i intracelularnom dehidracijom (78). Ovaj oblik terapije se često koristi prilikom prvog posjeta liječniku. Može se ponavljati jednom tjedno, svaka dva ili svaka tri tjedna (4). Kondilomi na tijelu penisa i vulvi dobro odgovaraju na liječenje krioterapijom, dok oni koji su lokalizirani u analnom kanalu nisu pogodni za taj oblik liječenja, jer krioterapija izaziva jaku bolnost u analnom kanalu i manje je uspješna. Krioterapija je također pogodna za liječenje kondiloma u trudnica (2). Lokalna anestezija se može aplicirati prije krioterapije, kako bi se smanjila bolnost samog postupka ukoliko su kondilomi multipli i na različitim mjestima ili su jako veliki na malom području. Nuspojave krioterapije su bolnost i nekroza tkiva (55). Uspješnost krioterapije je u 46-96% slučajeva, a postotak recidiva anogenitalnih bradavica je 18-39% (76,79). Prednosti liječenja krioterapijom su brzi rezultati u nekih pacijenata i minimalna dodatna edukacija liječnika za izvedbu postupka. Nedostaci su visok postotak recidiva, potreba za više dolazaka kod liječnika na liječenje, bol, nekroza i ponekad hipopigmentacija na mjestu primjene terapije (češće u crne rase) (17,76,79–82).

### 10.1.2. ELEKTROKAUTERIZACIJA

Elektrokauterizacija koristi visokofrekventnu izmjeničnu struju koja ulazi u organizam i u dodiru s tkivom producira određeni efekt, a povratnom elektrodom izlazi iz pacijenta (36). Prilikom uklanjanja anogenitalnih bradavica primjenjuje se lokalna anestezija na željeno područje. Također, bitno je i iskustvo liječnika (17,69). Tijekom elektrokauterizacije potrebno je koristiti zaštitnu masku i naočale, te evakuator dima. Evakuator dima evakuira dim koji nastaje tijekom postupka, a sadrži dijelove stanica, čestice HPV virusa i druge infektivne i karcinogene tvari (36). Uspješnost elektrokauterizacije je u 35-94% slučajeva, a postotak recidiva anogenitalnih bradavica je 20-25% (82,83). Prednosti elektrokauterizacije su brzi rezultati, a nedostaci su visoki postotak recidiva, više posjeta liječniku, potrebno iskustvo liječnika (17,69,82,83).

### 10.1.3. KIRURŠKA TERAPIJA

Operacija je indicirana za velike anogenitalne bradavice koje uzrokuju opstrukciju određenog područja, npr. meatusa uretre. Operacija se izvodi koristeći škare ili skalpel, pod lokalnom ili općom anestezijom. Kirurško odstranjenje je izrazito korisno kada je potrebno napraviti patohistološku analizu tkiva (kod sumnje na malignitet) (84). Terapijski uspjeh operacije je 89-93%, a postotak recidiva od 18 do 65%. Prednosti operacije su brzi rezultati i mogućnost odstranjenja velikih lezija. Nedostaci su visok postotak recidiva, bol i ožiljci, te potrebno iskustvo terapeuta (85–87).

### 10.1.4. CO<sub>2</sub> i Nd: YAG LASER

Lasersko uklanjanje genitalnih HPV promjena je učinkovita, ali skupa metoda. Laser pomoću infracrvene svjetlosne energije vaporizira zaražene lezije. Koristan je u liječenju velikih promjena, njegova preciznost šteti zdravo okolno tkivo, ostavljajući dobar kozmetički rezultat.



Potrebna je lokalna anestezija, pogotovo za velike i debele promjene koje mogu penetrirati duboko u tkivo. No lasersko uklanjanje anogenitalnih bradavica je kompleksnije i skuplje od elektrokauterizacije i krioterapije, te zahtjeva posebnu edukaciju i iskustvo liječnika, stoga se ono puno rjeđe koristi (84). Unatoč tomu, postotak izlječenja je visok, te iznosi do 95% (80,81,84). Prednosti liječenja laserom su brzi rezultati i efikasnost uklanjanja debljih promjena. Nedostatci su visok postotak recidiva (2,5-77%), skupa oprema, više posjeta liječniku, potrebna posebna edukacija liječnika i evakuator dima (17,81,84).

#### 10.1.5. TRIKLOR OCTENA KISELINA

Triklor octena kiselina je kaustično sredstvo koje uništava bradavice kemijskom koagulacijom proteina (55). Terapiju triklor octenom kiselinom provodi liječnik. Može se primjenjivati do tri puta tjedno, dok bradavice ne nestanu (4). Potreban je oprez prilikom primjenjivanja. Triklor octena kiselina ima nisku viskoznost u odnosu na vodu, stoga se može brzo razliti i oštetiti okolno tkivo. Prilikom primjene mala količina kiseline se aplicira isključivo na bradavicu i ostavi da se osuši na zraku prije nego što pacijent sjedne ili ustane. Ukoliko primjena triklor octene kiseline uzrokuje bol kod pacijenta ili se razlije po okolnom tkivu, može se isprati s tekućim sapunom ili neutralizirati sa sodom bikarbonom ili talkom (55). Nuspojave su lokalna nelagoda, pečenje i ulceracije (76,79,80,86,88,89). Terapijski uspjeh liječenja triklor octenom kiselinom iznosi od 70 do 100%, a postotak recidiva je 18-36%. Prednosti liječenja triklor octenom kiselinom su brzi rezultati, mogućnost primjene u trudnica i djece kada su drugi režimi kontraindicirani, te činjenica da je primjerena za liječenje malih lezija. Nedostatci su recidivi, više posjeta liječniku, povremene senzacije pečenja i moguće nuspojave (2,17,79,80,88).

#### 10.2. IMUNOTERAPIJA

Imunoterapija stimulira imunološki sustav pacijenta kako bi se sam borio protiv infekcije (4).

### 10.2.1. IMIKVIMOD

Imikvimod je lijek koji modificira imunološki odgovor organizma i ima antiviralno djelovanje (4). Agonist je toll-like receptora (TLR), dominantno TLR-7, ali i TLR-8 (90). Veže se na TLR koji se nalaze na površini antigen prezentirajuće stanice (monociti, makrofagi, dendritičke stanice), te inducira proizvodnju citokina, koji pojačavaju sposobnost antigen prezentirajućih stanica da predstavljaju virusne antigene reaktivnim T limfocitima (91–93). Imikvimod 5%-tnu kremu aplicira sam pacijent tri puta tjedno prije spavanja kroz razdoblje do 16 tjedana. Ako nije došlo do poboljšanja nakon 4 do 6 tjedana, imikvimod se može aplicirati svaki dan (4). Imikvimod 3,75% krema se aplicira svaku večer u razdoblju do 8 tjedana (4). S bilo kojim oblikom lijeka, liječeno područje treba oprati sa sapunom i vodom 6 do 10 sati nakon primjene (55). Nuspojave primjene imikvimoda su lokalne kožne reakcije poput: svrbeža, eritema, pečenja, boli, iritacije, induracije, te ponekad erozija ili ulceracija (4,55). Imikvimod 3,75%-tni preparat je podnošljiviji za primjenu. Također kraće razdoblje korištenja i jednostavnije doziranje 3,75%-tnog imikvimoda, čini ga prihvatljivijim kod pacijenata (94). 5%-tni imikvimod u odnosu na 3,75%-tni imikvimod ima češće lokalne (upala i depigmentacija) i sistemske (simptomi slični gripu) nuspojave (95), ali ima bolji terapijski uspjeh u usporedbi s 3,75%-tnim imikvimodom (96).

Terapijski uspjeh 5%-tnim imikvimodom je 35-75%, a stopa recidiva je 6% (17,97–105). Prednosti liječenja 5%-tnim imikvimodom su: jednostavna samostalna primjena i režim, uspješnost, manje stope recidiva u odnosu na ablativne tehnike, te upalne reakcije koje prelaze granice primjene kreme ukazujući na ostalo inficirano područje. Nedostatci terapije imikvimodom 5% su: upalna reakcija okolnog tkiva, mogući spori odgovor kliničkih promjena na lijek, manji stopa uspješnosti terapije u odnosu na ablativne tehnike i rijetko depigmentacija poput vitiliga (17,91,103–106,93,96–102).

Uspješnost primjene imikvimoda 3,75%-tnog je 19-37%, a stopa recidiva je 15-19% (94,99,107). Prednosti liječenja je također jednostavna samostalna primjena i kraći režim, a nedostaci su lokalna upala okolnog tkiva i mogući spori odgovor kliničkih promjena na lijek (17,94,99,107).

### 10.2.2. SINEKATEHINI

Sinekatehini su standardizirani ekstrakt od listova zelenog čaja iz vrste *Camellia sinensis*, porodice Theaceae, koja sadrži polifenole čaja, posebno katehine. Glavni i najviše biološki aktivan katehin u sinekatehin masti je (-)-epigallocatechin-3-gallate (17). Katehini imaju brojne biološke učinke od kojih su najznačajniji: protuupalni, antiproliferativni, proapoptotički, i antiviralni učinak (95,108). Dolaze u obliku 10%-tne i 15%-tne masti, koju pacijent sam aplicira, tri puta dnevno s razmakom od 8 sati, u razdoblju do 16 tjedana (95). Nanosi se prstom na svaku bradavicu, u tankom sloju do 0,5 cm. Mast se ne ispiru nakon primjene, te se treba izbjegavati bilo kakav spolni kontakt (genitalni, analni ili oralni) dok je mast na kliničkim promjenama. Najčešće nuspojave sinekatehina su svrbež, pečenje, eritem, bol, ulceracije, edem, induracije, vezikularni osip. Sinekatehini se ne preporučaju kod HIV pacijenata ili bilo kojeg drugog imunokompromitirajućeg stanja, kod pacijenata koji istovremeno imaju genitalni herpes ili kod trudnoće, zbog toga što sigurnost i učinkovitost terapije nije dovoljno proučena (55).

Kod upotrebe sinekatehina treba obratiti pozornost na suradljivost pacijenta oko primjene terapije. U usporedbi s 5%-tnim imikvimodom koji se primjenjuje tri puta tjedno, sinekatehinska mast se primjenjuje tri puta dnevno, svaki dan. Time, češći režim apliciranja sinekatehina može dovesti do slabije suradljivosti pacijenta. Još jedan razlog koji može smanjiti suradljivost pacijenta je činjenica da je sinekatehinska mast smeđe boje i može obojati odjeću i posteljinu (108,109).

Primjenom sinekatehina stopa povlačenja virusa (engl. clearance rate) je između 40-81%, s usporedivom razlikom u odgovoru na terapiju između 10%-tne i 15%-tne sinekatehinske masti (95,110–112). Stopa recidiva je 7-12% (17,95,108,110–112). Prednosti upotrebe sinekatehina su: djelotvornost, primjena od strane pacijenta i manja stopa recidiva u odnosu na ablativne tehnike. Nedostatci su lokalne nuspojave primjene lijeka, manja stopa nestanka bradavica u odnosu na ablativne tehnike, primjena tri puta dnevno svaki dan (smanjuje suradljivost pacijenta) i potreba nošenja uložaka (zbog mogućeg obojenja donjeg rublja) (17,95,108,110–112).

### 10.3. DRUGA TOPIKALNA TERAPIJA

#### 10.3.1. PODOFILOTOKSIN

Podofilotoksin ili podofiloks je pročišćeni oblik alkoholnog ekstrakta podofilinske smole (16). Zaustavlja mitotičku diobu zaraženih stanica i time uzrokuje nekrozu tkiva (17,95,113). Dolazi u obliku 0,15%-tne kreme ili gela i 0,5%-tne alkoholne otopine. Podofilotoksin otopina primjenjuje se pomoću pamučnog štapića, a gel/krema se nanosi prstom na genitalne bradavice, dva puta dnevno tijekom tri dana, te nakon toga slijedi četiri dana pauze. Ciklus se može ponoviti do 4 puta, ukoliko je potrebno. Ukupna površina genitalnih bradavica koje se tretiraju ne smije prelaziti 10 cm<sup>2</sup>, a volumen podofilotoksina mora biti ograničen na 0,5 mL dnevno (55). Pacijenti trebaju oprezno primjenjivati podofilotoksin kako bi izbjegli kontakt s okolnom kožom (4). Nuspojave primjene podofilotoksina su lokalne, a uključuju: iritaciju kože, svrbež, senzacije pečenja i blagu do umjerenu bolnost (11,55). Uspješnost primjene podofilotoksina iznosi između 45 i 94%, a stopa recidiva je 11-100% (17,77,120,121,95,113–119). Prednosti liječenja podofilotoksinom su efikasnost u uklanjanju bradavica i primjena od strane pacijenta, a nedostatci su visoka stopa recidiva, komplicirani režim primjene i intenzivne nuspojave na mjestu primjene (17,77,120,121,95,113–119).

### 10.3.2. DUŠIČNI-CINKOV KOMPLEKS

Dušični-cinkov kompleks (NZC-engl. nitric zinc complex) je otopina za topikalnu primjenu koja se sastoji od 65%-tne nitratne kiseline kao glavni spoj, male količine metalnih iona (cink i bakar) i organskih kiselina (mliječne, oksalne i octene, svaka 8,6%) (122). Uzrokuje kaustičan učinak na bradavicama, hidrolizom peptidnih veza stanica i devitalizacijom tkivnih proteina (122). Specifična kombinacija sastojaka NZC održava aktivnu koncentraciju nitrita u otopini, a nitratna kiselina stvara kemijsku fiksaciju na tkivu bradavice denaturacijom proteina i mumificiranjem tretiranog područja (123). Za razliku od krioterapije, NZC pokazuje antivirusne učinke smanjujući HPV DNK u stanicama (123), koji se može pripisati djelovanju dušične kiseline koja denaturira proteina DNK HPV-a (122). Otopina se primjenjuje topički jednom ili do četiri puta u dvotjednim intervalima, dok se bradavice potpuno ne povuku. Primjenjuje se pomoću 30 mikrolitara kapilarne tube na svaku leziju dok se ne pojavi reakcija bijele boje. Provedeno je malo istraživanja o učinkovitosti NZC-a. Ciccarese i suradnici su istraživanje proveli na 100 pacijenata s anogenitalnim bradavicama (122). Primjenom NZC-a, stopa izlječenja je (engl. cure rate) 92% slučajeva u  $\leq 4$  ciklusa terapije, a stopa povlačenja virusa (engl. clearance rate) u 84% (122). Recidiv bolesti se pojavio u 29% pacijenata u razdoblju praćenja od 3 mjeseca, a u 5% u 6 mjeseci (122). Cusini i suradnici su evaluirali 37 pacijenata sa sveukupno 55 genitalnih, plantarnih i periungualnih bradavica, te bradavica na ruci (124). Potpuno izlječenje je potvrđeno u 90% pacijenata nakon 1 do 4 ciklusa primjene NZC-a (124). Rozas-Munoz i suradnici su opisali 15 pacijenata s ukupno 128 genitalnih, plantarnih i periungualnih bradavica, s potpunim izlječenjem u 88,3% slučajeva i parcijalnim izlječenjem u 11,7% slučajeva (125). Također su potvrdili da u tromjesečnom praćenju pacijenata nije došlo do recidiva bolesti (125). Kelati i suradnici su evaluirali 11 pacijenata s anogenitalnim bradavicama, koji su bili rezistentni na prijašnje načine liječenja uključujući krioterapiju i/ili imikvimod (126). Sve lezije su u potpunosti nestale nakon jedne aplikacije

NZC-a i samo je jedan pacijent imao recidiv bolesti unutar 6 mjeseci praćenja (126). Uzevši u obzir samo bradavice genitalnog područja, u istraživanju provedenom od Cusinija i suradnika, 30 od 37 pacijenata su imali genitalne bradavice, te je potpuno izlječenje postignuto u 87% pacijenata, što je slično studiji provedenoj od Ciccarese i suradnika, gdje je izlječenje postignuto u 84% pacijenata (122,124). Rozas-Munoz i suradnici nisu specificirali o kojoj je točno lokalizaciji bradavica riječ, te su uočili potpuni nestanak bradavica u svih pacijenata (100%) liječenih NZC-om nakon 4 ciklusa (125). Rezultati su slični kod Ciccarese i suradnika, koji tvrde kako je došlo do potpune regresije bradavica u 92% pacijenata nakon 4 ciklusa terapije (122,124,125). Iz svega navedenog vidljivo je kako su potrebne daljnje studije o učinkovitosti NZC-a, te usporedba s drugim oblicima liječenja.

### 10.3.3. PODOFILIN

Podofilin je jedan od najstarijih lijekova koji se primjenjuju u liječenju HPV genitalnih bradavica. Podofilin je alkoholni ekstrakt od lišća biljke *podophyllum emodi* ili *podophyllum peltatum* (11). Uzrokuje nekrozu i regresiju bradavica zaustavljanjem stanične mitoze (113). Otopinu 20% podofilina aplicira liječnik na bradavice jednom tjedno kroz 3 do 6 tjedana (113). Zbog toksičnosti, ograničena je upotreba podofilina na manje od 10 cm<sup>2</sup> površine i na manje od 0,5 mL otopine po jednom postupku (127). Otopina se ostavi od jedan do četiri sata, a potom se ispere (127). Kontraindiciran je u trudnoći i može izazvati izrazite toksične učinke ako se ne primjenjuje i uklanja s oprezom (113). Istraživanja su pokazala kako podofilin ima niže stope izlječenja u odnosu na podofilotoksin i ablativne tehnike (128). U mnogim zemljama više ne preporučuju upotrebu podofilina, jer nije primjeren za samostalnu upotrebu i ima potencijalno karcinogene učinke (17).

Postoje i drugi lijekovi koji se koriste za liječenje anogenitalnih HPV bradavica, no više se ne preporučuju zbog manje povoljne stope korist - rizik. To su 5-fluorouracil i interferon, koji se primjenjuju lokalno na bradavice od strane liječnika (42,69).

Ni jedan od navedenih načina liječenja ne pruža liječniku mogućnost da postigne sve ciljeve liječenja. Ablativne tehnike pružaju brzi početak učinka, brzo uklanjanje bradavica i smanjuju količinu virusa, ali imaju visoku stopu recidiva 20-77% (17). Što se tiče topikalnih preparata koje primjenjuju sami pacijenti, potrebno je duže vrijeme kako bi došlo do željenog nestanka bradavica, ali imikvimod i sinekatehini imaju manju stopu recidiva i bolju podnošljivost u odnosu na ablativne tehnike (17).

Sukladno tomu, neki liječnici primjenjuju prvo ablativne metode kako bi brzo postigli uklanjanje bradavica, a zatim pacijent sam nastavlja s imunoterapijom kako bi se postiglo dugotrajno uklanjanje bradavica. Takav pristup se naziva proaktivna sekvencijska terapija, te se smatra najpovoljnijom za smanjenje rizika od ponovnog nastanka bradavica i stalnog prenošenja HPV infekcije na spolne partnere (17). U praksi liječnik primjenjuje neku od ablativnih metoda sve dok ne nestanu sve vidljive kliničke promjene. Nakon što tkivo zacijeli, što u prosjeku traje 3 do 5 dana, pacijent sam primjenjuje topikalnu imunomodulatornu terapiju kroz razdoblje od 12 do 16 tjedana (17). Istraživanja su pokazala kako su topikalni imunomodulatori, imikvimod i sinekatehini, najbolji za proaktivnu sekvencijsku terapiju (95,129). S obzirom na nisku razinu dokaza, korist od proaktivne sekvencijske terapije još uvijek treba potvrditi u prospektivnim kliničkim ispitivanjima (17). Istraživanje provedeno od Juhl i suradnika, u kojem je 27 pacijenata liječeno 15% sinekatehin masti nakon destruktivne metode s krioterapijom i podofilinom, pokazalo je kako je stopa izlječenja bila 96,3%, a stopa recidiva 7,4% (130). Ti rezultati su značajno bolji u usporedbi s jednim modalitetom liječenja, npr. podofilotoksin: stopa izlječenja 45-77%, a stopa recidiva 38-65% (131); sinekatehini stopa

izlječenja 51-57%, a stopa recidiva 4-8% (95,112); krioterapija stopa izlječenja 79-88%, a stopa recidiva 25-39% (84). Također, u algoritmu kojeg su predložili O'Mahony i suradnici primjenjuje se proaktivna sekvencijska terapija (4). Oni su predložili algoritam koji se prvenstveno odnosi na broj bradavica. Kod pacijenata kojima je potvrđena klinička dijagnoza anogenitalnih bradavica i imaju 1-5 bradavica inicijalno liječenje se započinje s ablativnim metodama. Kada lezije zacijele (potrebno je nekoliko dana), pacijent nastavlja samostalno s imunoterapijom kod kuće, kako bi uklonio preostale bradavice (ako ih ima) i prevenirao recidiv bolesti. O ablativnoj metodi, odlučuje sam liječnik, ovisno o iskustvu i lokalizaciji bradavica. Ukoliko pacijent ima više od 5 bradavica, preporuka liječnika je da pacijent prvo sam primjenjuje imunoterapiju kroz dva mjeseca, kako bi se vidjelo ima li imunološkog odgovora organizma. Ako su bradavice i dalje prisutne nakon 2 mjeseca imunoterapije, pristupa se uklanjanju ablativnim metodama. Nakon ablativnih metoda, slijedi opet ciklus primjene imunoterapije od dva mjeseca (4).

Kod iznimno velikih anogenitalnih bradavica (one koje su prevelike za liječenje triklor octenom kiselinom i krioterapijom) preporuča se primjena imunoterapije u razdoblju do 16 tjedana, kako bi se stimulirao imunološki sustav i time smanjio rizik od recidiva bolesti. Nakon imunoterapije slijedi kirurško odstranjenje bradavica. Ukoliko nakon operacije ostanu vidljive HPV promjene, pacijent treba opet primjenjivati imunoterapiju (4).

Većina anogenitalnih bradavica nestane nakon 3mjeseca terapije. Faktori koji mogu utjecati na odgovor na terapiju uključuju: imunosupresiju i pridržavanje pacijenata danoj terapiji. Bradavice koje su lokalizirane na vlažnom ili na intertriginoznom području najbolje odgovaraju na terapiju (55).

Treba napomenuti da se kod liječenja bradavica u djece primjenjuje krioterapija nakon lokalne anestezije ili ekcizija bradavica. Ne preporuča se upotreba podofilotoksina, imikvimoda ili sinekatehina (17). Što se tiče bradavica na meatusu uretre, također se liječe krioterapijom, a



ukoliko cijelu bradavicu nije moguće ukloniti krioterapijom, pacijenta je potrebno uputiti urologu (17).

S obzirom na sve navedeno, liječenje HPV genitalnih infekcija može biti frustrirajuće kako za samog pacijenta, tako i za liječnika. Liječenje genitalnih bradavica je iznimno važno, zato što ne liječene bradavice predstavljaju stalan izvor infekcije, zbog svoje visoke infektivnosti.

## 11. ANOGENITALNE BRADAVICE U TRUDNOĆI

Anogenitalnim bradavicama u trudnoći potrebno je posebno pristupiti s obzirom da su neki lijekovi koji se primjenjuju u liječenju kontraindicirani u trudnoći. Podofilotoksin, podofilin i sinekatehini se ne bi trebali koristiti u trudnoći. Imikvimod ima mali rizik u trudnoći, ali također treba izbjegavati njegovu primjenu, dok istraživanja ne pokažu drukčije (55). Odstranjenje bradavica u trudnoći može se uzeti u obzir, ali rijetko kad rezultira potpunim nestankom bradavica. Kod trudnoće se preporuča uklanjanje bradavice isključivo krioterapijom (17). Ukoliko promjene ne nestanu nakon nekoliko tretmana u tjednim intervalima, onda se produžuje liječenje krioterapijom ili se bradavice odstranjuju kirurški, a može se uzeti u obzir i liječenje tek nakon poroda (17). Rijetko HPV tip 6 i 11 mogu uzrokovati respiratornu papilomatozu u novorođenčadi i djece, iako način prijenosa nije do kraja razjašnjen. Također, ne zna se prevenira li carski rez respiratornu papilomatozu, stoga ga ne treba raditi kako bi spriječili transmisiju HPV infekcije s majke na novorođenče (132). Carski rez je indiciran kada su genitalne bradavice toliko velike da opstruiraju porođajni kanal ili kada bi vaginalni porođaj rezultirao masivnim krvarenjem (55).

## 12. PRAĆENJE HPV GENITALNE INFEKCIJE

Preporuča se praćenje u trajanju od minimalno 6 mjeseci, kod onih pacijenata kod kojih su bradavice nestale u potpunosti, kako bi se na vrijeme liječili mogući recidivi bolesti (17).

### 13. PREVENCIJA

U odsustvu idealnog lijeka za uklanjanje anogenitalnih bradavica, prevencija bi mogla biti najbolja opcija. Postoji nekoliko vrsta HPV cjepiva: bivalentno – prevenira infekcije HPV tipovima 16 i 18; kvadrivalentno – prevenira infekcije HPV tipovima 6, 11, 16 i 18; i devetvalentno – prevenira infekcije HPV tipovima 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58 (55). Cjepivo protiv HPV-a je već godinama uvršteno u kalendare cjepiva brojnih zemalja. Otkako je u upotrebi, više od 170 milijuna doza cjepiva je dano od njegovog licenciranja (133). U Hrvatskoj je cjepivo protiv HPV-a registrirano, no nije u obveznom kalendaru cijepjenja. Primjenjuje se četverovalentno i devetvalentno cjepivo. Cjepivo se preporuča kod žena i djevojaka, te mladića i muškaraca u dobi od 9 godina nadalje. Dječaci i djevojčice u dobi do uključivo 14 godina primaju dvije doze cjepiva u razmaku od 6 mjeseci (0, 6-12 mjeseci). Ukoliko su stariji od 15 godina, primaju tri doze cjepiva (razmak od 2 mjeseca između prve i druge doze, te četiri mjeseca između druge i treće doze) (134). Optimalno je primiti cjepivo u dobi od 9 do 14 godina, zato što je cjepivo manje efikasno nakon početka spolnih odnosa i izloženosti HPV-u (135). Osim toga, imunogeni odgovor na cjepivo se povećava kod mlađih pojedinaca (136,137). Sva cjepiva se sastoje od virusu slične čestice (VLP – engl. virus like particles) koje imaju sličnost s HPV-om, ali nemaju virusnu DNK i nisu zarazne. Za razvoj cjepiva koristi se HPV L1 kapsidni protein koji se eksprimira u stanicama kvasca, a zatim se samostalno sastavlja u VLP (14). Virusu slične čestice izazivaju jači humoralni odgovor organizma protiv L1 kapsidnog proteina, nego što to čini prirodna HPV infekcija. Stopa serokonverzije protiv HPV tipova koji se nalaze u cjepivu iznosi gotovo 100% unutar mjesec dana (138–140). Nakon što HPV uđe u bazalne stanice kroz mikroabrazije na epitelu, humoralni imunski odgovor posredovan anti-L1 imunoglobulinima G, veže se za L1 protein virusa, te time prevenira ulazak virusa u stanice (141). Anti L1 protutijela su specifična za HPV tipove, odnosno virusu slične čestice određenog tipa koji se nalaze u cjepivu, no istraživanja su pokazala kako cjepivo štiti i

od drugih sličnih HPV tipova koji se ne nalaze u cjepivu (138). Učinkovitost cjepiva je temeljito ispitivana u nekoliko velikih randomiziranih kliničkih istraživanja s preko 70 000 sudionika (14). Što se tiče anogenitalnih bradavica, učinkovitost četverovalentnog i devetvalentnog HPV cjepiva protiv HPV tipova 6 i 11 je 97% u žena (142) i 89% u muškaraca (143), koji nisu prije bili u doticaju s HPV-om. Bivalentno cjepivo nije učinkovito protiv HPV genitalnih bradavica (14). Učinkovitost dvovalentnog i četverovalentnog cjepiva protiv incidentne HPV 16 i 18 infekcije je do 87% u žena koje nisu bile zaražene HPV-om, dok je učinkovitost protiv perzistentne HPV 16 i 18 infekcije (>6 mjeseci) 94% (144). Kod devetvalentnog cjepiva, smanjenje rizika od perzistentne HPV infekcije s dodatnih pet genotipova, u usporedbi s četverovalentnim cjepivom je bilo preko 95% (138).

Drugi mogući način prevencije HPV infekcije je konstantna i ispravna upotreba kondoma. Kondomi mogu smanjiti rizik od zaraze HPV infekcijom, no s obzirom da HPV može inficirati područja koja nisu prekrivena kondomom, oni nisu potpuna zaštita (55). Još jedna metoda prevencije može biti ograničavanje broja spolnih partnera, no ni ona nije učinkovita s obzirom da je dovoljan jedan zaraženi spolni partner kako bi se prenijela HPV infekcija. Na kraju, najučinkovitija metoda za prevenciju HPV infekcije je apstinencija od spolnih odnosa (55).

## 14. ZAKLJUČAK

Liječenje genitalnih HPV infekcija predstavlja velik izazov, etiološka terapija HPV-a još uvijek ne postoji, a recidivi bolesti su česti. Kako bi se postigao najvažniji cilj terapije, brzo i trajno uklanjanje HPV kliničkih promjena, jedan terapijski režim najčešće nije dovoljan. Postoji nekoliko terapija za topikalno liječenje HPV infekcije, od kojih ni jedna za sada nije zlatan standard. Budući da je terapija ponekad neugodna i bolna, a recidivi su česti, liječenje predstavlja izazov kako za pacijenta tako i za liječnika. Iako većina neliječenih HPV genitalnih infekcija spontano regradira, supkliničke i latentne infekcije mogu perzistirati, ali i progredirati u prekanceroze i karcinom genitalnog područja. S obzirom da su istraživanja pokazala kako su HPV genotipovi 16 i 18, zajedno s pet ostalih visokorizičnih HPV tipova, odgovorni za 98% svih HPV uzrokovanih karcinoma, logično je kako je devetvalentno cjepivo suvremena strategija za prevenciju HPV uzrokovanih bolesti. HPV infekcija veliki je problem današnjeg društva, ne samo zbog kliničke slike koju uzrokuje, već i zbog psiholoških i onkoloških posljedica koje ostavlja.

## 15. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Suzani Ljubojević Hadžavdić što mi je pružila priliku i predložila temu za diplomski rad. Zahvaljujem joj i na trudu oko pomoći u izradi ovog rada.

Hvala mojoj obitelji i prijateljima na neizmjerne i bezuvjetnoj podršci, te na strpljenju tijekom čitavog studija. Posebno zahvaljujem mami, koja mi je uvijek bila potpora, oslonac i vjetar u leđa.

## 16. LITERATURA

1. Pinto PA, Mellinger BC. HPV in the male patient. *Urol Clin North Am.* 1999;26(4):797–807.
2. Ljubojević S, Lipozenčić J, Grgec DL, Prstačić R, Skerlev M, Mokos ZB. Human papilloma virus associated genital infection. *Coll Antropol.* 2008;32(3):989–97.
3. Rodríguez-Alvarez MI, Gómez-Urquiza JL, Husein-El Ahmed H, Albendín-García L, Gómez-Salgado J, Cañadas-De la Fuente GA. Prevalence and Risk Factors of Human Papillomavirus in Male Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(10):1–12.
4. O'Mahony C, Gomberg M, Skerlev M, Alraddadi A, de las Heras-Alonso ME, Majewski S, i sur. Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2019;33(6):1006–19.
5. Raymakers AJN, Sadatsafavi M, Marra F, Marra CA. Economic and humanistic burden of external genital warts. *Pharmacoeconomics.* 2012;30(1):1–16.
6. Aghakhani A, Mamishi S, Sabeti S, Bidari-Zerehpooch F, Banifazl M, Bavand A, i sur. Gender and age-specific seroprevalence of human papillomavirus 16 and 18 in general population in Tehran, Iran. *Med Microbiol Immunol.* 2017;206(2):105–10.
7. Ljubojević S, Lipozenčić J, Skerlev M. Genitalne infekcije humanim papilomavirusom. *Medicus.* 2007;16(1):51–7.
8. Palefsky JM. Human papillomavirus infections: Epidemiology and disease associations - UpToDate 2019 str. 1–9. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-infections-epidemiology-and-disease-associations?search=human-papillomavirusincidence&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H746595](https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-infections-epidemiology-and-disease-associations?search=human-papillomavirusincidence&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H746595) (zadnje pristupljeno 17.4.2020)
9. IARC. Biological agents: a review of human carcinogenesis. IARC Monogr Identif

- Carcinog HAZARDS TO HUMANS. 2012;100 B:1–475.
10. Presečki V, Presečki-Stanko A. Papilomavirusi i poliomavirusi. U: Kalenić S, ur. Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. Str. 359-64.
  11. Leszczyszyn J, Łebksi I, Łysenko L, Hirnle L, Gerber H. Anal warts (Condylomata Acuminata) - Current issues and treatment modalities. *Adv Clin Exp Med*. 2014;23(2):307–11.
  12. Johnson KM, Kines RC, Roberts JN, Lowy DR, Schiller JT, Day PM. Role of Heparan Sulfate in Attachment to and Infection of the Murine Female Genital Tract by Human Papillomavirus. *J Virol*. 2009;83(5):2067–74.
  13. Daling JR, Sherman KJ. Relationship between human papillomavirus infection and tumours of anogenital sites other than the cervix. *IARC Sci Publ*. 1992;(119):223—241.
  14. Athanasiou A, Bowden S, Paraskevaidi M, Fotopoulou C, Martin-Hirsch P, Paraskevaidis E, i sur. HPV vaccination and cancer prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;65:10924.
  15. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006;24(SUPPL 3):S3/52-61.
  16. Skerlev M, Ljubojević S. Posebnosti genitalnih infekcija humanim papiloma virusom u muškaraca. *Med Glas*. 2010;7(2):89–95.
  17. Schöfer H, Tatti S, Lynde CW, Skerlev M, Hercogová J, Rotaru M, i sur. Sinecatechins and imiquimod as proactive sequential therapy of external genital and perianal warts in adults. *Int J STD AIDS*. 2017;28(14):1433–43.
  18. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2632–9.
  19. Lehtinen M, Dillner J. Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(7):400–10.

20. Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, Alemany L, De Sanjosé S. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agent Cancer*. 2017;12(19).
21. Kjær SK, Tran TN, Sparen P, Tryggvadottir L, Munk C, Dasbach E, i sur. The Burden of Genital Warts: A Study of Nearly 70,000 Women from the General Female Population in the 4 Nordic Countries. *J Infect Dis*. 2007;196(10):1447–54.
22. Joura EA, Pils S. Vaccines against human papillomavirus infections: protection against cancer, genital warts or both? *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(Suppl 5):S125–7.
23. Czeglédy J. Sexual and non-sexual transmission of human papillomavirus (a short review). *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2001;48(3–4):511–7.
24. Tseng CJ, Liang CC, Soong YK, Pao CC. Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: Relationship between infection rate and mode of delivery. *Obstet Gynecol*. 1998;91(1):92–6.
25. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O’ Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, i sur. Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women. *N Engl J Med*. 2006;354(25):2645–54.
26. Doherty IA, Padian NS, Marlow C, Aral SO. Determinants and Consequences of Sexual Networks as They Affect the Spread of Sexually Transmitted Infections. *J Infect Dis*. 2005;191(Suppl 1):S42-54.
27. Kahn JA, Rosenthal SL, Succop PA, Ho GYF, Burk RD. The interval between menarche and age of first sexual intercourse as a risk factor for subsequent HPV infection in adolescent and young adult women. *J Pediatr*. 2002;141(5):718–23.
28. Shew ML, Fortenberry JD, Miles P, Amortegui AJ. Interval between menarche and first sexual intercourse, related to risk of human papillomavirus infection. *J Pediatr*.



- 1994;125(4):661–6.
29. Chan JK, Monk BJ, Brewer C, Keefe KA, Osann K, McMeekin S, i sur. HPV infection and number of lifetime sexual partners are strong predictors for „natural“ regression of CIN 2 and 3. *Br J Cancer*. 2003;89(6):1062–6.
  30. Hansen BT, Hagerup-Jenssen M, Kjær SK, Munk C, Tryggvadottir L, Sparén P, i sur. Association between smoking and genital warts: Longitudinal analysis. *Sex Transm Infect*. 2010;86(4):258–62.
  31. Lu B, Wu Y, Nielson CM, Flores R, Abrahamsen M, Papenfuss M, i sur. Factors Associated with Acquisition and Clearance of Human Papillomavirus Infection in a Cohort of US Men: A Prospective Study. *J Infect Dis*. 2009;199(3):362–71.
  32. Nielson CM, Harris RB, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Flores R, i sur. Risk Factors for Anogenital Human Papillomavirus Infection in Men. *J Infect Dis*. 2007;196(8):1137–45.
  33. Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH, i sur. Circumcision and sexual behavior: Factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *Int J Cancer*. 2009;124(6):1251–7.
  34. Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: Epidemiology and Public Health. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127(8):930–4.
  35. Barrasso R, de Brux J, Croissant O, Orth G. High Prevalence of Papillomavirus-Associated Penile Intraepithelial Neoplasia in Sexual Partners of Women With Cervical Intraepithelial Neoplasia. *N Engl J Med*. 1987;317(15):916–23.
  36. Skerlev M, Ljubojević-Hadžavdić S. Genitalne infekcije uzrokovane humanim papilomavirusom (HPV). U: Basta-Juzbašić A, ur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 792-98.

37. Sanclemente G, Gill DK. Human papillomavirus molecular biology and pathogenesis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2002;16(3):231–40.
38. Ling MR. Therapy of Genital Human Papillomavirus Infections. Part I: Indications for and Justification of Therapy. *Int J Dermatol.* 1992;31(10):682–6.
39. Ferenczy A, Mitao M, Nagai N, Silverstein SJ, Crum CP. Latent Papillomavirus and recurring genital warts. *N Engl J Med.* 1985;313(13):784–8.
40. Skerlev M, Grce M, Sirotković-Skerlev M, Husnjak K, Lipozenčić J. Human Papillomavirus Male Genital Infections: Clinical Variations and the Significance of DNA Typing. *Clin Dermatol.* 2002;20(2):173–8.
41. Rosen T. Condylomata acuminata (anogenital warts) in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical features, and diagnosis - UpToDate. 2017.1–33. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/condylomata-acuminata-anogenital-warts-in-adults-epidemiology-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?search=hpv-epidemiology&source=search\\_result&selectedTitle=7~150&usage\\_type=default&display\\_rank=7](https://www.uptodate.com/contents/condylomata-acuminata-anogenital-warts-in-adults-epidemiology-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?search=hpv-epidemiology&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7) (zadnje pristupljeno 26.4.2020)
42. Lacey CJN, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2013;27(3):263–70.
43. Scholefield JH, Hickson WGE, Smith JHF, Rogers K, Sharp F. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. *Lancet.* 1992;340(8830):1271–3.
44. Masih AS, Stoler MH, Farrow GM, Wooldridge TN, Johansson SL. Penile verrucous carcinoma: a clinicopathologic, human papillomavirus typing and flow cytometric analysis. *Mod Pathol.* 1992;5(1):48—55.
45. Lawrence S, Walzman M, Sheppard S, Natin D. The psychological impact caused by genital warts: Has the Department of Health’s choice of vaccination missed the

- opportunity to prevent such morbidity? *Int J STD AIDS*. 2009;20(10):696–700.
46. Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, Lu S, Railkar R, i sur. Natural History of Genital Warts: Analysis of the Placebo Arm of 2 Randomized Phase III Trials of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine. *J Infect Dis*. 2009;199(6):805–14.
  47. Blomberg M, Friis S, Munk C, Bautz A, Kjaer SK. Genital warts and risk of cancer: A Danish study of nearly 50000 patients with genital warts. *J Infect Dis*. 2012;205(10):1544–53.
  48. Oriel JD. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis*. 1971;47(1):1–13.
  49. zur Hausen H, De Villiers E-M. Human Papilloma Viruses. *Annu Rev Microbiol*. 1994;48(1):427–47.
  50. Bastola S, Halalau A, Kc O, Adhikari A. A Gigantic Anal Mass: Buschke–Löwenstein Tumor in a Patient with Controlled HIV Infection with Fatal Outcome. Sv. 7267213, *Case Reports in Infectious Diseases*. 2018. str. 1–3.
  51. Chu QD, Vezeridis MP, Libbey NP, Wanebo HJ. Giant condyloma acuminatum (Buschke-Lowenstein tumor) of the anorectal and perianal regions. Analysis of 42 cases. *Dis Colon Rectum*. 1994;37(9):950–7.
  52. Ljubojević S, Lipozenčić J. Subclinical and latent HPV genital infections (Supkliničke i latentne HPV-genitalne infekcije). *Medicus*. 2009;18(1):55–8.
  53. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *Recomm Rep*. 2015;64(RR03):1–137.
  54. Jukić D, Križanac Š, Damjanov I. Bolesti kože. U: Damjanov I, Seiwert S, Jukić S, Nola M, ur. *Patologija*. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 697-728.

55. Human Papillomavirus (HPV) Infection. 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/hpv.htm>. (Zadnje prestupljeno: 30.5.2020.)
56. Maddox P, Szarewski A, Dyson J, Cuzick J. Cytokeratin expression and acetowhite change in cervical epithelium. *J Clin Pathol*. 1994;47(1):15–7.
57. Nicolau SM, Martins N valente, Ferraz PE, Stávale JN, Gonçalves WJ, Baracat EC, i sur. Importance of peniscopy, oncologic cytology and histopathology in the diagnosis of penile infection by human papillomavirus. *São Paulo Med J*. 1997;115(1):1330–5.
58. Hippelainen M, Yliskoski M, Saarikoski S, Syrjanen S, Syrjanen K. Genital human papillomavirus lesions of the male sexual partners: the diagnostic accuracy of peniscopy. *Genitourin Med*. 1991;67(4):291–6.
59. Schultz RE, Skelton HG. Value of acetic acid screening for flat genital condylomata in men. *J Urol*. 1988;139(4):777–9.
60. Kumar B, Gupta S. The acetowhite test in genital human papillomavirus infection in men: What does it add? *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2001;15(1):27–9.
61. Schultz RE, Miller JW, MacDonald GR, Auman JR, Peterson NR, Ward BE, i sur. Clinical and molecular evaluation of acetowhite genital lesions in men. *J Urol* 1990;143(5):920–3.
62. Koutsky L. Epidemiology of Genital Human Papillomavirus Infection. *Am J Med*. 1997;102(5A):3–8.
63. Trofatter KFJ. Diagnosis of Human Papillomavirus Genital Tract Infection. *Am J Med*. 1997;102(5A):21–7.
64. Lynde C, Vender R, Bourcier M, Bhatia N. Clinical Features of External Genital Warts. *J Cutan Med Surg*. 2013;17(Suppl 2):55–60.
65. Lopaschuk CC. New approach to managing genital warts. *Can Fam Physician*.

- 2013;59(7):731–6.
66. Laurent R. Genital papillomavirus infections. *Rev Prat.* 1996;46(16):1961–8.
  67. Wilson J. Treatment of genital warts - What's the evidence? *Int J STD AIDS.* 2002;13(4):216–22.
  68. Bourcier M, Bhatia N, Lynde C, Vender R. Managing External Genital Warts: Practical Aspects of Treatment and Prevention. *J Cutan Med Surg.* 2013;17(Suppl 2):S68–75.
  69. Vender R, Bourcier M, Bhatia N, Lynde C. Therapeutic Options for External Genital Warts. *J Cutan Med Surg.* 2013;17(Suppl 2):S61–7.
  70. Wilson JD, Brown CB, Walker PP. Factors involved in clearance of genital warts. *Int J STD AIDS.* 2001;12(12):789–92.
  71. von Krogh G, Lacey CJN, 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 Infect.* 2000;76(3):162–8.
  72. Aldara 5% Cream - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc). Dostupno na: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/823/smpc> (zadnje pristupljeno 20.4.2020)
  73. Meltzer SM, Monk BJ, Tewari KS. Green tea catechins for treatment of external genital warts. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(3):233.e1-233.e7.
  74. Gilson R, Nathan M, Sonnex C, Lazaro N, Keirs T. UK National Guidelines on the Management of Anogenital Warts. *Bashh.* 2015. Str. 1–24.
  75. Nguyen HP, Ramírez-Fort MK, Rady PL. The biology of human papillomaviruses. *Curr Probl Dermatol.* 2014;45:19–32.
  76. Damstra RJ, van Vloten WA. Cryotherapy in the Treatment of Condylomata Acuminata: A Controlled Study of 64 Patients. *J Dermatol Surg Oncol.* 1991;17(3):273–6.
  77. Kirby P, Dunne A, King DH, 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(5):465–9.
78. Ling MR. Therapy of Genital Human Papillomavirus Infections. Part II: Methods of Treatment. *Int J Dermatol*. 1992;31(11):769–76.
  79. Godley MJ, Bradbeer CS, Gellan M, Thin RNT. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Genitourin Med*. 1987;63(6):390–2.
  80. Abdullah A, Walzman M, Wade A. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. *Sex Transm Dis*. 1993;20(6):344–5.
  81. Azizjalali M, Ghaffarpour GH, Mousavifard B. CO2 laser therapy versus cryotherapy in treatment of genital warts; a randomized controlled trial (RCT). *Iran J Microbiol*. 2012;4(4):187–90.
  82. Stone KM, Becker TM, Hadgu A, Kraus SJ. Treatment of external genital warts: A randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. *Genitourin Med*. 1990;66(1):16–9.
  83. Benedetti Panici P, 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(3 Pt1):393—397.
  84. Scheinfeld N, Lehman D. An evidence-based review of medical and surgical treatments of genital warts. *Dermatol Online J*. 2006;12(3):5.
  85. Jensen SL. Comparison of podophyllin application with simple surgical excision in clearance and recurrence of perianal condylomata acuminata. *Lancet*. 1985;326(8465):1146–8.
  86. Khawaja HT. Podophyllin versus scissor excision in the treatment of perianal condylomata acuminata: A prospective study. *Br J Surg*. 1989;76(10):1067–8.

87. Carrasco D, vander Straten M, Tyring SK. Treatment of anogenital warts with imiquimod 5% cream followed by surgical excision of residual lesions. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(4 Suppl):S212–6.
88. Taner Z, Taskiran C, Onan A, Gursoy R, Himmetoglu O. Therapeutic value of trichloroacetic acid in the treatment of isolated genital warts on the external female genitalia. *J Reprod Med.* 2007;52(6):521–5.
89. Schöfer H. Evaluation of imiquimod for the therapy of external genital and anal warts in comparison with destructive therapies. *Br J Dermatol.* 2007;157(Suppl. 2):52–5.
90. Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, et al. Small-antiviral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol.* 2002;3(2):196–200.
91. Sauder DN. Immunomodulatory and pharmacologic properties of imiquimod. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(1):6–11.
92. Werner RN, Westfechtel L, Dressler C, Nast A. Self-administered interventions for anogenital warts in immunocompetent patients: A systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2017;93(3):155–61.
93. Gaspari A. Mechanism of action and other potential roles of an immune response modifier. *Cutis.* 2007;79(4 Suppl):36–45.
94. Berman B, Wolf J. The role of imiquimod 3.75% cream in the treatment of external genital warts. *Skin Therapy Lett.* 2012;17(4):5–7.
95. Stockfleth E, Meyer T. Sinecatechins (Polyphenon E) ointment for treatment of external genital warts and possible future indications. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(7):1033–43.
96. Garland SM, Sellors JW, Wikstrom A, Petersen CS, Aranda C, Aractingi S, et al. Imiquimod 5% cream is a safe and effective self-applied treatment for anogenital warts

- results of an open-label, multicentre phase IIIB trial. *Int J STD AIDS*. 2001;12(11):722–9.
97. Beutner KR, Tyring SK, Trofatter KF, Douglas JM, Spruance S, Owens ML, *i sur*. Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(4):789–94.
98. Komericki P, Akkilic-Materna M, Strimitzer T, Aberer W. Efficacy and safety of imiquimod versus podophyllotoxin in the treatment of anogenital warts. *Sex Transm Dis*. 2011;38(3):216–8.
99. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL, *i sur*. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol*. 1998;134(1):25–30.
100. Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ, Fox TL, Owens ML, Douglas J. Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(2):230–9.
101. Gollnick H, Barasso R, Jappe U, Ward K, Eul A, Carey-Yard M, *i sur*. Safety and efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of penile genital warts in uncircumcised men when applied three times weekly or once per day. *Int J STD AIDS*. 2001;12(1):22–8.
102. Fife KH, Ferenczy A, Douglas JM, Brown DR, Smith M, Owens ML. 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(4):226–31.
103. 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(8):627–31.



104. Garland SM, Waddell R, Mindel A, Denham M, McCloskey JC. 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(7):448–52.
105. Schöfer H, Van Ophoven A, Henke U, Lenz T, Eul A. Randomized, comparative trial on the sustained efficacy of topical imiquimod 5% cream versus conventional ablative methods in external anogenital warts. *Eur J dermatology*. 2006;16(6):642–8.
106. Vilata J-J, Badia X, ESCCRIM group. Effectiveness, satisfaction and compliance with imiquimod in the treatment of external anogenital warts. *Int J STD AIDS*. 2003;14(1):11—17.
107. Rosen T, Nelson A, Ault K. Imiquimod cream 2.5% and 3.75% applied once daily to treat external genital warts in men. *Cutis*. 2015;96(4):277–82.
108. Gupta AK, Daigle D. Sinecatechins 10% Ointment: A Green Tea Extract for the Treatment of External Genital Warts. *Skin Therapy Lett*. 2015;20(1):6–8.
109. Scheinfeld N. Update on the treatment of genital warts. *Dermatol Online J*. 2013;19(6):18559.
110. Gross G, Meyer KG, 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. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2007;21(10):1404–12.
111. Stockfleth E, Beti H, Orasan R, Grigorian F, Mescheder A, Tawfik H, i sur. Topical Polyphenon® E in the treatment of external genital and perianal warts: A randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008;158(6):1329–38.
112. Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A, Beutner KR. Sinecatechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;111(6):1371–9.

113. Karnes JB, Usatine RP. Management of external genital warts. *Am Fam Physician*. 2014;90(5):312–8.
114. Petersen CS, Agner T, Ottevanger V, Larsen J, Ravnborg L. A single-blind study of podophyllotoxin cream 0.5% and podophyllotoxin solution 0.5% in male patients with genital warts. *Genitourin Med*. 1995;71(6):391–2.
115. Hellberg D, Svarrer T, Nilsson S, Valentin J. Self-treatment of female external genital warts with 0.5% Podophyllotoxin cream (Condylin®) vs weekly applications of 20% Podophyllin Solution. *Int J STD AIDS*. 1995;6(4):257–61.
116. Kinghorn GR, McMillan A, Mulcahy F, Drake S, Lacey C, Bingham JS. An open, comparative, study of the efficacy of 0.5% podophyllotoxin lotion and 25% podophyllotoxin solution in the treatment of condylomata acuminata in males and females. *Int J STD AIDS*. 1993;4(4):194–9.
117. von Krogh G, Szpak E, Andersson M, Bergelin I. Self-treatment using 0.25%-0.50% podophyllotoxin-ethanol solutions against penile condylomata acuminata: A placebo-controlled comparative study. *Genitourin Med*. 1994;70(2):105–9.
118. Greenberg MD, Rutledge LH, Reid R, Berman NR, Precop SL, Elswick RK. A double-blind, randomized trial of 0.5% podofilox and placebo for the treatment of genital warts in women. *Obstet Gynecol*. 1991;77(5):735-9.
119. von Krogh G, Hellberg D. Self-treatment using a 0.5% podophyllotoxin cream of external genital condylomata acuminata in women. A placebo-controlled, double-blind study. *Sex Transm Dis*. 1992;19(3):170–4.
120. Beutner K, Conant M, Friedman-Kien A, Al. E. Patient-applied podofilox for treatment of genital warts. *Lancet*. 1989;1(8642):831–4.
121. Edwards A, Atma-Ram A, Thin RN. Podophyllintoxin 0.5% v podophyllin 20% to treat penile warts. *Genitourin Med*. 1988;64(4):263–5.

122. Ciccarese G, Drago F, Granger C, Parodi A. Efficacy Assessment of a Topically Applied Nitric–Zinc Complex Solution for the Treatment of External Anogenital Warts in 100 Patients. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019;9(2):327–35.
123. Viennet C, Gheit T, Muret P, Aubin F, Cabou J, Marchal A, i sur. Assessment of the efficacy of a new formulation for plantar wart mummification: New experimental design and human papillomavirus identification. *Clin Exp Dermatol*. 2012;38(1):85–8.
124. Cusini M, Micali G, Lacarrubba F, Puviani M, Barcella A, Milani M. Efficacy and tolerability of nitric-zinc complex in the treatment of external genital warts and „difficult-to-treat“ warts: A „proof of concept“, prospective, multicentre, open study. *G Ital di Dermatologia e Venereol*. 2015;150(6):643–8.
125. Rozas-Muñoz E, Mir-Bonafé J, Piquero-Casals J. Refractory warts successfully treated with a nitric–zinc complex solution. *J Dermatol*. 2019;46(7):250–1.
126. Kelati A, Khemis A, Montaudié H, Lacour J-P, Passeron T. Successful treatment of resistant condylomas with nitrizinc complex solution: a retrospective study in 11 patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2019;33(2):e88–9.
127. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Reports*. 2015;64(3):1–138.
128. Woodhall SC, Lacey CJN. Systematic review of treatments for anogenital warts. *J For Res*. 2011;51(1):660–5.
129. Schäfer T, Schnoor M. Medication-based self-treatment of condylomata acuminata. *J Ger Soc Dermatology*. 2014;62:200–5.
130. Juhl ME, Seferovic V, Antonijevic S, Kronic A. Combined treatment of anogenital HPV infection with cryodestruction, podophyllin 25% and post-ablation immunomodulation with sinecatechins 15% ointment – a retrospective analysis. *Int J STD AIDS*. 2016;27(12):1071–8.

131. Lacey CJN, Goodall RL, Tennvall RG, Maw R, Kinghorn GR, Fisk PG, i sur. Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllotoxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllin in the treatment of genital warts. *Sex Transm Dis.* 2003;79(4):270–5.
132. 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.
133. Da Costa Nunes JF, Pires S, Chade DC. Human papillomavirus vaccination and prevention of intraepithelial neoplasia and penile cancer: review article. *Curr Opin Urol.* 2020;30(2):208–12.
134. HZJZ. Poziv na cijepljenje devetvalentnim cjepivom protiv humanog papiloma virusa. 2019. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/cijepljenje-protiv-humanog-papiloma-virusa-hpv-2018-2019/>. (Zadnje pristupljeno: 30.5.2020.)
135. Szarewski A, Poppe WAJ, Skinner SR, Wheeler CM, Paavonen J, Naud P, i sur. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18. *Int J Cancer.* 2012;131(1):106–16.
136. Sow PS, Watson-Jones D, Kiviat N, Chagalucha J, Mbaye KD, Brown J, i sur. Safety and immunogenicity of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: A randomized trial in 10-25-year-old HIV-seronegative African girls and young women. *J Infect Dis.* 2013;207(11):1753–63.
137. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokephaibulkit K, i sur. Immunogenicity of the 9-valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys Vs A 3-Dose Regimen in Women. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;316(22):2411–21.
138. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, i sur. A 9-valent

- HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015;372(8):711–23.
139. Romanowski B, Colares de Borba P, Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, i sur. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet*. 2009;374(9706):1975–85.
140. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, i sur. Comparison of the Immunogenicity and Safety of Cervical Cancer Vaccines in Healthy Women Aged 18 – 45 Years. *Hum Vaccin Immunother*. 2009;5(10):705–19.
141. Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):215–22.
142. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, i sur. Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(5):325–39.
143. Giuliano A, Palefsky J, Goldstone S, Al. E. Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males. *N Engl J Med*. 2011;364(5):401–11.
144. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch P. Prophylactic vaccination against human papillomavirus to prevent cervical cancer and its precursors. Sv. 5, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. 1–236 str.

## 17. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 29. kolovoza 1994. godine u Zagrebu, gdje sam završila Osnovnu školu Pavleka Miškine, te zatim i V. gimnaziju. Nakon završene gimnazije, upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2014. godine. Tijekom studija bila sam demonstrator na Katedri za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju, te na Katedri za pedijatriju.

Tečno govorim engleski i njemački jezik. Aktivno sam se bavila natjecateljskim skijanjem 12 godina, te sam certificirani učitelj skijanja.