

e-ISSN: 2345-0592

**Online issue**

Indexed in *Index Copernicus*

**Medical Sciences**

Official website:

[www.medicisciences.com](http://www.medicisciences.com)



## Treatment of Condylomata Acuminata: a literature analysis

Paulina Tekoriutė<sup>1</sup>, Gabija Bagužytė<sup>1</sup>, Viktorija Vitkutė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas,*

*Lithuania*

### Abstract

Condylomata acuminata (CA) – are skin and mucosal lesions caused by human papillomavirus (HPV) also referred as anogenital warts. They occur in the form of papules, plaques in external genitals and anus area. It is one of the most common sexually transmitted diseases in Europe and in the world, with young people being most affected. The highest prevalence is in 20-24 years old female and 25 - 29 years old in men's age groups. Patients feel ashamed, their quality of life diminishes, and their self-esteem decreases, so it is important to start effective treatment on time. Anogenital warts are treated by a variety of physicians - general practitioners, dermatologists, obstetricians - gynecologists, urologists, so the article provides a comprehensive literature analysis of the disease and discusses possible treatment approaches to improve care for patients with this problem. **Aim:** To select and analyze expert recommendations for the treatment of anogenital warts and to review possible treatment methods for them. **Methods:** the review of the literature was conducted using the „PubMed“ medical database, selecting publications investigating treatment recommendations for anogenital warts. **Conclusions:** After analysis of the literature, possible treatments and algorithms for the treatment of anogenital warts are presented, which will help doctors of different fields to choose the most appropriate treatment method.

**Keywords:** anogenital warts, condylomata acuminata, human papillomavirus, sexually transmitted disease, treatment.

## Smaliagalių kondilomų gydymas: literatūros apžvalga

Paulina Tekoriutė<sup>1</sup>, Gabija Bagužytė<sup>1</sup>, Viktorija Vitkutė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas,

Lietuva

### Santrauka

Smaliagalės kondilomos (Condylomata acuminata) - tai žmogaus papilomos viruso (ŽPV) sukelti odos ir gleivinių pažeidimai, dar vadinami anogenitalinėmis karpomis. Jos pasireiškia papulėmis, plokštelėmis išorinių lytinių organų bei išangės srityje. Tai viena dažniausių lytiškai plintančių ligų Europoje ir pasaulyje, su kuria dažniausiai susiduria jauni asmenys. Didžiausias paplitimas nustatomas 20 – 24 m. moterų ir 25 – 29 m. vyrų amžiaus grupėse. Pacientai jaučia gėdą, prastėja jų gyvenimo kokybė, mažėja savivertė, todėl svarbu laiku pradėti efektyvų gydymą. Smaliagalės kondilomas gydo įvairių sričių gydytojai - bendrosios praktikos, dermatologai, akušeriai – ginekologai, urologai, todėl straipsnyje pateikiama išsami literatūrinė ligos analizė bei aptariami galimi gydymo metodai, padėsiantys gerinti su šia problema susiduriančių pacientų priežiūrą. **Tikslas:** atrinkti ir išanalizuoti ekspertų pateiktas smaliagalių kondilomų gydymo rekomendacijas ir apžvelgti galimus gydymo metodus. **Metodai:** literatūros apžvalga atlikta remiantis “PubMed” duomenų baze, atrenkant publikacijas, kuriose nagrinėjamos smaliagalių kondilomų gydymo rekomendacijos. **Išvados:** atlikus literatūros analizę pateikti galimi smaliagalių kondilomų gydymo būdai bei algoritmai, kurie padės įvairių sričių gydytojams pasirinkti tinkamiausią gydymo metodą.

**Raktažodžiai:** anogenitalinės karpos, smaliagalės kondilomos, žmogaus papilomos virusas, lytiškai plintanti liga, gydymas.

## **Įvadas**

Smailiagalės kondilomos (SK) – tai gerybiniai epitelio pažeidimai, sukeliama žmogaus papilomos viruso (toliau - ŽPV), kurie įprastai lokalizuojasi išorinių lytinių organų srityje (1, 2). Tai viena dažniausių lytiškai plintančių ligų Europoje (3). SK yra jaunu žmonių liga, 50 proc. naujų karpų atvejų diagnozuojama 16 – 24 m. amžiaus grupėje (4). Lytinių organų karpos nėra gyvybei pavojinga liga, tačiau ji gali būti susijusi su gėda, sumažėjusia saviverte, visuomenės stigma bei blogesne gyvenimo kokybe ir turėti neigiamos įtakos psichinei sveikatai (3, 4, 5), todėl svarbus savalaikis ir efektyvus šios ligos gydymas.

## **Etiologija, patogenezė**

ŽPV - tai dvigrandę DNR turintis virusas, perduodamas lytinių santykių metu (6). Žinoma apie 200 skirtingų ŽPV tipų, iš kurių 30-40 pažeidžia lytinius organus (7). Karpas dažniausiai sukelia 6 ir 11 ŽPV tipai, kurie yra susiję su 90 proc. ligos atvejų (1, 8, 9). Australijoje atliktame tyrime “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”, kuriame dalyvavo 8800 moterų, didžiajai daliai pacienčių, kurioms atsirado karpos, jos buvo susijusios su ŽPV 6 arba 11 tipu (10).

Karpos dažniausiai atsiranda vietose, artimai kontaktuojančiose lytinio akto metu (1, 8). Vidutinis išsivystymo laikas po užsikrėtimo 6 – 10 mėn. (svyruoja iki 18 mėn.), kitų šaltinių duomenimis – tai gali trukti nuo 3 savaičių iki 8 mėnesių (1, 11). Virusas taikinis – odos arba gleivinės pamatinio sluoksnio nediferencijuoti keratinocitai, į kuriuos patenka per mažus įtrūkimus (12, 13). ŽPV skatina ląstelių dauginimąsi, todėl storėja bazinis, dygluotasis bei grūdėtasis epidermio sluoksniai.

Odos ląstelių regeneracijos metu, virusas pereina visus odos sluoksnius ir išsiskiria į aplinką su negyvomis viršutinio sluoksnio ląstelėmis (7). ŽPV infekcija nesukelia stipraus imuninio atsako, todėl apsauga prieš pakartotinę infekciją yra minimali (13).

## **Rizikos veiksniai**

ŽPV perduodamas lytiniu keliu, todėl SK atsiradimas yra susijęs su pacientų lytine elgsena (14). Karpų išsivystymo riziką didina nauji lytiniai partneriai (12 mėn. iki karpų atsiradimo), hormoninių kontraceptinių priemonių naudojimas, rūkymas, kitos lytiškai plintančios ligos (chlamidiozė, gonorėja, trichomonozė, Herpes infekcija) anamnezėje (1, 15, 16). Ji taip pat didėja imunosupresinių būklių metu - pacientai po organų transplantacijos, infekuoti ŽIV (1).

## **Epidemiologija**

Tai yra viena dažniausių lytiniu keliu perduodamų ligų, kurios paplitimas siekia 1-5 proc., priklausomai nuo pasaulio regiono (2). Sisteminių apžvalgų duomenimis, karpų paplitimas pasaulyje svyruoja nuo 160 iki 289 atvejų 100 000 gyventojų per metus (11, 17). Paplitimą vertinti yra sudėtinga, kadangi tai nėra liga, apie kurią būtina pranešti. Jungtinėse Amerikos Valstijose anogenitalinių karpų paplitimas siekia 1,2 atvejo 1000 moterų per metus ir 1,1 atvejo 1000 vyrų per metus (6). Didžiausias sergamumas nustatytas 20 – 24 m. moterų ir 25 – 29 m. vyrų amžiaus grupėse (11, 17).

## **Klinika**

SK klinikinis pasireiškimas priklauso nuo užsikrėtusio žmogaus savybių, ŽPV genotipo, infekuoto epitelio charakteristikų bei aplinkos faktorių (13). Karpos paprastai pasireiškia išorinių lytinių organų srityje - ant varpos, kapšelio, ties

šlaplės anga, išangės srityje vyrams ir makšties įeigos, vulvos, tarpvietės bei perianalinėse srityse moterims. Retais atvejais vyrams karpos lokalizuojasi gaktos srityje, viršutinėse šlaunų dalyse, kirkšnies raukšlėse, o moterims – ant gimdos kaklelio ar makšties sienelių (1).

Smailialgalės kondilomos matomos kaip iškilusios 1-10 mm diametro papulės arba plokštelės, pažeidimai varijuoja nuo mažų, besimptomų, vos matomų iki didelių karpų, kurios gali trukdyti šlapinantis, tuštinantis ar lytinių santykių metu (1, 7, 18). Spalva gali būti įvairi - nuo kūno iki baltos, rausvos ar rudos (8). SK gali būti tiek pavienės, tiek daugybinės (nuo 5 iki 15 karpų) ar susiliejančios į didesnius pažeidimus (1, 6). Gigantiškosios kondilomos anogenitalinėje srityje dar vadinamos Buschke-Löwensteino tumorais (13).

Dažniausiai jos yra besimptomės, tačiau gali tapti skausmingos, kraujuoti, niežėti (6, 7). Karpos linkusios kartotis - maždaug pusei pacientų jos atsinaujina per pirmus metus po pašalinimo (1).

### Diagnostika

Karpos paprastai yra diagnozuojamos kliniškai (11). Jos gali būti randamos atsitiktinai, įprastinės ginekologinės apžiūros metu (6). Papildomi tyrimai dažniausiai nebūtini, tačiau gali būti naudojami siekiant palengvinti diagnostiką (1, 6).

Kolposkopija naudojama siekiant padidinti vaizdą, geriau vizualizuoti pažeidimus (6). ŽPV tipas įprastai nenustatinėjamas diagnozuojant anogenitalines karpas, tirti nerekomenduojama, nes negaunama jokios papildomos informacijos (1, 11). Biopsiją ir histologinį tyrimą rekomenduojama atlikti, kai įtariami piktybiniai pakitimai (pvz., invazinė plokščiųjų ląstelių karcinoma), kai pažeidimai yra netipiniai (pigmentuoti, kraujuojantys, išopėję), taip pat nesant atsako į gydymą ar gydymo metu ligai progresuojant (1, 11, 19).

### Gydymas

Gydymas turėtų būti individualiai parenkamas kiekvienam pacientui, pagal jo pageidavimus ir gydytojo patirtį, atsižvelgiant į karpų skaičių, jų lokalizaciją, dydį, morfologiją, anksčiau taikyto gydymo efektyvumą bei lydinčias aplinkybes (pvz., nėštumas, imunosupresinės būklės) (2, 8, 9). Maždaug trečdaliui sergančiųjų negydomos karpos išnyksta savaime, tačiau didžioji dalis pacientų nori nedelsiant jas pašalinti (8, 18).

Karpų gydymui skirtos priemonės skirstomos į skirtingas gydytis namuose, kurias taiko pats pacientas, bei gydymo įstaigose naudojamus gydymo būdus (19). Dauguma pacientų teikia pirmenybę savarankiškam gydymuisi namuose, nes tai yra patogiau ir taip išsaugomas jų privatumas, autonomija (8). SK gydymui naudojamų priemonių dozavimas ir vartojimo trukmė pateikti 1 lentelėje.

**1 lentelė.** SK gydymui naudojamos priemonės ir jų dozavimas (11).

Priemonė	Dozavimas
Imikvimodo 5 proc. kremas	Vietišškai kiekvieną vakarą prieš miegą, 3 k/sav., iki 16 sav.
Imikvimodo 3,75 proc. kremas	Vietišškai kiekvieną vakarą prieš miegą, iki 16 sav.
Podofilotoksino 0,5 proc. tirpalas arba gelis	Vietišškai 2 k/d., 3 d. iš eilės su keturių dienų pertrauka iki kito ciklo (ne daugiau 4 ciklų)
Sinekatechinų 15 proc. tepalas	Vietišškai 3 k/d., iki 16 sav.
Krioterapija	Vieną kartą kas 1-2 sav.
Chirurginė ekscizija	
Trichloracto rūgštis	Vieną kartą kas 1-2 sav.

**Priemonės, skirtos savarankiškam gydymuisi namuose**

**Imikvimodas** – tai imunomodulatorius, kuris tiesiogiai aktyvuoja imuninio atsako ląsteles per Tool – like 7 receptorius (20). Jis didina naviko nekrozės faktoriaus- $\alpha$ , interferono- $\alpha$ , - $\beta$ , ir - $\gamma$  gamybą, taip mažindamas ŽPV DNR/mRNR produkciją ir sąlygoja SK nykimą (21).

Tai vaistas, skirtas išorinių lytinių organų bei perianalinės srities karpų gydymui ir yra laikomas vienu pirmos eilės vaistų (22, 21). Prekyboje prieinamas 2,5, 3,75 ir 5 proc. kremas (22, 21). Imikvimodas gali būti susijęs su lokaliomis odos reakcijomis – paraudimu, niežuliu, deginimu, skausmu, kartais – erozijomis (8). Svarbu žmonėms paaiškinti, jog uždegimas rodo vietinį imuninį atsaką, kuris padeda šalinti infekciją. Pacientai, kurie naudoja imunosupresinius vaistus, imikvimodą turėtų vartoti atsargiai, kadangi šis vaistas stimuliuoja imuninę sistemą (1). Imikvimodu taip pat negalima gydyti pažeistų gleivinių (9). Visiškai pašalinti karpas pavyksta 45 –

56 proc. pacientų, pasikartojimo dažnis siekia 13 - 19 proc. (20, 22).

**Podofilotoksinas** - tai vaistas, slopinantis fermento topoizomerazės II aktyvumą, kuri dalyvauja DNR replikacijoje ir sustabdo ląstelės dalijimąsi metafazės stadijoje (1, 9). Prekyboje prieinamas 0,15 proc. kremas arba 0,5 proc. alkoholinis tirpalas. Lytinių organų ir išangės karpoms gydyti efektyvesnis 0.15 proc. kremas (23). Šis vaistas skirtas išorinių lytinių organų karpų gydymui (1). Dėl ardančio podofilotoksino poveikio ląstelėms, preparatas turėtų būti naudojamas tik pažeidimų vietose (1, 8). Podofilotoksinas kontraindikuotinas nėštumo metu, vaisingo amžiaus moterų gydymo metu turėtų naudoti kontracepcijos priemones (23). Bertolotti, A., Ferdynus, C., Milpied, B., Dupin, N., Huiart, L., & Derancourt, C., publikuotoje metaanalizėje “Local Management of Anogenital Warts in Non-Immunocompromised Adults: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Dermatology and Therapy*” nustatyta, jog efektyviausios gydymo priemonės skirtos naudojimui namuose buvo podofilotoksino

preparatai (2). Studijoje “Efficacy and Safety of Imiquimod Versus Podophyllotoxin in the Treatment of Anogenital Warts” kurioje lygintas podofilotoksino ir imikvimodo efektyvumas, visiškai karpų išnykimas pasiektas 72 ir 75 proc. pacientų, atitinkamose pacientų grupėse (24).

**Sinekatechinai** – tai žaliosios arbatos ekstraktas, SK gydymui naudojami 10 ir 15 proc. tepalai (11, 18, 21). Abi formos yra patvirtintos išorinių lytinių organų bei perianalinės srities karpų gydymui, pacientams, vyresniems nei 18 metų su normalia imunine sistema (21, 25). Tikslus vaisto mechanizmas nežinomas, tačiau manoma, jog sinekatechinai slopina viruso replikaciją, turi antioksidacinį, antivirusinį, priešnavikinį bei proliferaciją stabdantį poveikį (9, 18, 23). Gydymo efektyvumas siekia 47 – 59 proc. per 12-16 sav. Sinekatechinų taip pat nerekomenduojama naudoti nėštumo metu (23).

#### **Sveikatos priežiūros įstaigose naudojami gydymo metodai**

**Trichloracto rūgštis (TCR)** – karpų šalinimui paprastai naudojamas 80 – 90 proc. koncentracijos tirpalas, kuris sukelia cheminį audinių nudegimą (1, 8). TCR denatūruoja ląstelių baltymus ir sukelia ląstelių žūtį (1, 18). Preparatas rekomenduojamas mažų, gleivinėje esančių karpų gydymui, tačiau gali pažeisti sveiką odą, todėl yra netinkama naudojimui namuose (8, 9, 26). Gydymo efektyvumas siekia 64 - 88 proc., 36 proc. atvejų liga pasikartoja (18).

**Anglies dioksido lazerinė terapija** – rekomenduojama didelių ar sunkiai kitais gydymo metodais pasiekiamų karpų gydymui (pavyzdžiui, analinio kanalo ar šlaplės karpoms). Karpos deginamos naudojant koncentruotą infraraudonųjų spindulių energiją (1). Paprastai reikalinga vietinė nejautra, ypač didelių, storų pažeidimų atvejais (8). Šis gydymo metodas naudojamas palyginus retai, nes reikalinga speciali įranga, gydytojo patirtis, be

to, šis gydymo metodas yra brangesnis (9). Esant reikalui procedūrą galima kartoti (1). Procedūros efektyvumas siekia 95 proc. (1, 8).

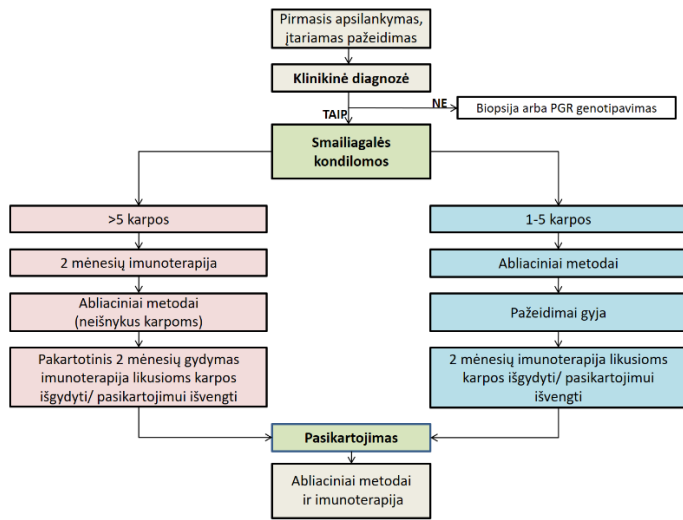
**Krioterapija** – tai karpų užšaldymas naudojant skystą azotą. Taip sukeliamas negrįžtamas odos ir kraujagyslių pažeidimas, sužadinamas imuninis atsakas, ląstelės nekrotizuoja ir pasišalina (1). Šis gydymo metodas rekomenduojamas gydant daugybines, mažas karpos, ypač ant varpos ar vulvos (1). Jis taip pat gali būti taikomas nėščioms moterims (9). Mahira Jahic atliktame tyrime “Cryotherapy of Genital Warts”, kuriame dalyvavo 50 moterų, pusei pacienčių SK pašalintos trijų procedūrų metu, visiškai jas pavyko pašalinti 78 proc. gydytų moterų (27). Kitų autorių duomenimis - procedūros efektyvumas siekia 71 -79 proc., karpos atsinaujina nuo 38 iki 73 proc. pacientų (18).

**Elektroterapija ir chirurginė ekscizija** yra vieni efektyviausių metodų, kuriais galima sėkmingai gydyti tiek gleivinėje, tiek ant odos esančias karpos (9). Elektroterapija dažnai derinama su ekscizija, gydant dideles karpos, esančias aplink išangę, vulvą, kurios atsparios vietiniam medikamentiniam gydymui (1). Procedūros gali būti skausmingos, todėl reikalinga vietinė arba bendrinė nejautra (1, 8, 18). Elektroterapija - ypač efektyvus metodas gydant mažesnes SK ant varpos, vulvos ar tiesiojoje žarnoje (1). Chirurginė ekscizija yra efektyvus gydymo metodas, tiek šalinant didelius pažeidimus, sukeliančius obstrukciją, tiek mažas kietas karpos, esančias gerai pasiekiamose vietose (1, 8). Taip pat tai yra vienintelis gydymo būdas, kuriuo galima pašalinti beveik 100 proc. karpų, juo pasiekiamas greitas rezultatas ir yra galimybė išsaugoti pašalintus audinius histologiniam tyrimui (6, 18). Karpų atsinaujinimo dažnis po elektroterapijos siekia 18 proc., o po chirurginės ekscizijos svyruoja nuo 19 iki 29 proc. (18). Trichloracto rūgštis, krioterapija bei chirurginis gydymas gali būti taikomas nėštumo metu (23).

**Gydymo pasirinkimas**

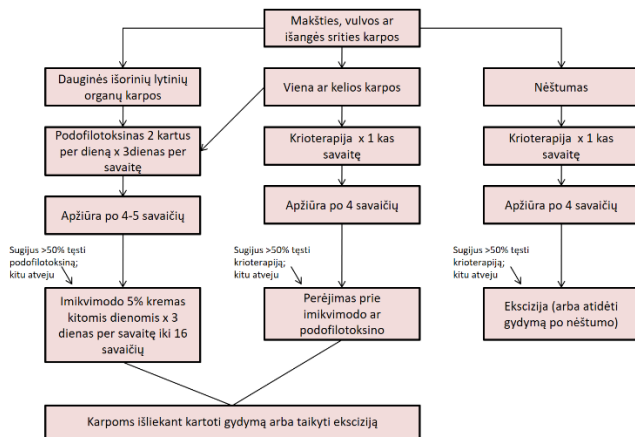
2019 m. paskelbtoje publikacijoje “Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts” pateikiamas supaprastintas gydymo algoritmas (žr. 1 schema). Gydymo taktika priklauso nuo karpų skaičiaus: 1-5 karpos gydomos abliaciniais metodais (TCR, krioterapija, lazeriu, elektroterapija arba ekscizija), pažeidimams sugijus

galima taikyti imunoterapiją imikvimodu likusių karpų šalinimui arba jų pasikartojimo profilaktikai. Kitais atvejais – jei karpų daugiau, arba jos per didelės lokaliai gydymui TCR ar krioterapija, rekomenduojama imunoterapija imikvimodu prieš taikant abliacinių/chirurginių gydymą. Po radikalaus karpų pašalinimo imikvimodas gali būti skiriamas atkryčio profilaktikai bei jų atsinaujinimo atvejais (8).



1 pav. SK gydymo algoritmas (8).

Tuo tarpu “British Association for Sexual Health and HIV” pateikiamose anogenitalinių karpų gydymo rekomendacijose – daugybines karpos rekomenduojama pradėti gydyti podofilotoksinu (žr. 2 schema). Jose papildomai pateikiamos SK gydymo rekomendacijos nėščiosioms bei vyrams. Vyrų gydymas tiek pavienių, tiek daugybinių karpų atvejais nesiskiria. Esant kondilomoms šlaplės angos srityje gydymas priklauso nuo to, ar matomas karpos pagrindas ar ne. Jei matomas – skiriamas toks pat gydymas kaip ir pavienių karpų atvejais, jei ne – taikoma krioterapija vieną kartą per savaitę, kreiptis į urologą rekomenduojama, jei po 2-3 procedūrų, gydymas nepakankamai efektyvus (28).



2 pav. SK gydymo algoritmas (28).

## Prevenција

Pagrindinės pirminės prevencijos priemonės – visuomenės švietimas, asmens higienos ugdymas ir vakcinacija (7). Šiuo metu prieinamos trys profilaktinės ŽPV vakcinos: divalentė Cervarix nukreipta prieš ŽPV 16 ir 18 tipus, keturvalentė Gardasil/Silgard prieš ŽPV 6, 11, 16, 18 tipus bei devynvalentė Gardasil 9 prieš ŽPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ir 58, kurios apsaugo nuo ŽPV tipų, sukeliančių lytinių organų karpas, gimdos kaklelio bei kitų tipų anogenitalinį ir burnos vėžį (8, 14).

2007 m. Australija tapo viena pirmųjų šalių, kurioje įdiegta nacionalinė vakcinacija keturvalente ŽPV vakcina mergaitėms ir jaunuoms moterims. 2013 m. paskelbtos publikacijos "Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data" duomenimis, sergamumas lytinių organų karpomis tarp jaunesnių nei 21 m. moterų nuo 2007 iki 2011 m. atitinkamai sumažėjo nuo 11.5 iki 0.85 proc., o 21-30 m. moterų tarpe - nuo 11,3 proc. iki 3,1 proc. (29).

2012 m. Anglijoje nacionalinė vakcinacijos programa divalente vakcina (ŽPV 16 ir 18) praplėsta iki keturvalentės. Tai lėmė, jog sergamumas anogenitalinėmis karpomis 15 – 17 m. moterų grupėje sumažėjo 82,3 proc., o to paties amžiaus heteroseksualių vyrų grupėje 67,7 proc. Šis sumažėjimas, atsižvelgiant į amžiaus grupę ir vakcinacijos apimtį tarp moterų šiuo periodu, yra susijęs su nacionaline vakcinacijos programa (30).

## Apibendrinimas

Smailiagalės kondilomos - yra viena dažniausių lytiškai plintančių ligų, ypač paplitusi tarp jaunų, lytiškai aktyvių asmenų. Šiuo metu prieinami įvairūs gydymo metodai, galimi įvairūs jų deriniai – tinkamiausią parenka gydantis gydytojas, atsižvelgdamas į klinikinę situaciją. Taip pat prieinamos vakcinos, galinčios efektyviai sumažinti

sergamumą lytinių organų karpomis. Šiuo metu nėra sudaryto standartizuoto smailiagalėlių kondilomų gydymo algoritmo, tačiau šioje literatūros analizėje apžvelgtos galimos gydymo priemonės bei jų taikymo algoritmai, galintys padėti įvairių sričių gydytojams kontroliuoti šią patologiją.

## Literatūros šaltiniai

1. Thurgar E, Barton S, Karner C, Edwards SJ, Thurgar E, Barton S, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for the treatment of anogenital warts: systematic review and economic evaluation. : NIHR Journals Library; 2016.
2. Bertolotti A, Milpied B, Fouéré S, Dupin N, Cabié A, Derancourt C. Local Management of Anogenital Warts in Non-immunocompromised Adults: A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2019 Dec;9(4):761-774.
3. Mortensen GL, Larsen HK. The quality of life of patients with genital warts: a qualitative study. *BMC public health* 2010 Mar 7;;10(1):113.
4. Widschwendter A, Böttcher B, Riedl D, Coban S, Mutz-Dehbalai I, Matteucci Gothe R, et al. Recurrence of genitals warts in pre-HPV vaccine era after laser treatment. *Arch Gynecol Obstet* 2019 Sep 1;;300(3):661-668.
5. Steben M, LaBelle D. Genital Warts: Canadians' Perception, Health-Related Behaviors, and Treatment Preferences. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2012 October;16(4):409-415.
6. Pennycook KB, McCready TA. Condyloma Acuminata. *StatPearls Treasure Island*



- (FL): StatPearls Publishing; 2020.
7. Costa-Silva M, Fernandes I, Rodrigues AG, Lisboa C. Anogenital warts in pediatric population. *Anais brasileiros de dermatologia* 2017 Sep;92(5):675-681.
  8. O'Mahony C, Gomberg M, Skerlev M, Alraddadi A, Heras-Alonso ME, Majewski S, et al. Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2019 Jun;33(6):1006-1019.
  9. Sarier M, Ceyhan AM, Sepin N, Ozel E, Inal MM, Kukul E, et al. HPV infection in urology practice. *International urology and nephrology* 2020 Jan;52(1):1-8.
  10. Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, Lu S, Railkar R, et al. 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 /03/15;199(6):805-814.
  11. Park IU, Introcaso C, Dunne EF. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis* 2015 /12/15;61(suppl\_8):S849-S855.
  12. Fathi R, MD, Tsoukas, Maria M., MD, PhD. Genital warts and other HPV infections: Established and novel therapies. *Clinics in Dermatology* 2014;32(2):299-306.
  13. Bravo IG, Félez-Sánchez M. Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evol Med Public Health* 2015 Jan 28;2015(1):32-51.
  14. Al-Awadhi R, Al-Mutairi N, Albatineh AN, Chehadeh W. Association of HPV genotypes with external anogenital warts: a cross sectional study. *BMC infectious diseases* 2019 May 2;19(1):375
  15. Hansen BT, Hagerup-Jenssen M, Kjær SK, Munk C, Tryggvadottir L, Sparén P, et al. Association between smoking and genital warts: longitudinal analysis. *Sexually Transmitted Infections* 2010 /08/01;86(4):258-262.
  16. Chelimo C, Wouldes TA, Cameron LD, Elwood JM. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *Journal of Infection* 2012;66(3):207-217.
  17. Barton S, Wakefield V, O'Mahony C, Edwards S. Effectiveness of topical and ablative therapies in treatment of anogenital warts: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2019 Oct;9(10):e027765.
  18. Karnes JB, Usatine R. Management of External Genital Warts. *AFP* 2014 /09/01;90(5):312-318.
  19. Anogenital Warts - 2015 STD Treatment Guidelines. 2019; Available at: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/warts.htm> . Accessed Feb 21, 2020.
  20. Yuan J, Ni G, Wang T, Mounsey K, Cavezza S, Pan X, et al. Genital warts treatment: Beyond imiquimod. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2018 Jul 3;14(7):1815-1819.
  21. Kollipara R, Ekhlassi E, Downing C, Guidry J, Lee M, Tying SK. Advancements in Pharmacotherapy for Noncancerous Manifestations of HPV. *Journal of Clinical Medicine* 2015 May;4(5):832.

22. Hanna E, Abadi R, Abbas O. Imiquimod in dermatology: an overview. *International Journal of Dermatology* 2016;55(8):831-844.
23. Bechtel MA, Trout W. Sexually Transmitted Diseases. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2015 March;58(1):172–184.
24. Komericki P, Akkilic-Materna M, Strimitzer T, Aberer W. Efficacy and Safety of Imiquimod Versus Podophyllotoxin in the Treatment of Anogenital Warts. *Sexually Transmitted Diseases* 2011 March;38(3):216–218.
25. Hoy, S.M. Polyphenon E 10% Ointment. *Am J Clin Dermatol* **13**, 275–281 (2012).  
<https://doi.org/10.2165/11209370-000000000-00000>
26. Banerjee S, Kaunelis D. Imiquimod for the Treatment of Genital Warts: A Review of Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017.
27. Jahic M. Cryotherapy of Genital Warts. *Materia Socio-Medica* 2019 September;31(3):212.
28. Kingston M, Radcliffe K, Daniels D, FitzGerald M, Lazaro N, McCarthy G, et al. British Association for Sexual Health and HIV: framework for guideline development and assessment. *International Journal of STD & AIDS* 2010 Jul;21(7):453-456.
29. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TRH, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013 Apr 18;;346:f2032.
30. Checchi M, Mesher D, Mohammed H, Soldan K. Declines in anogenital warts diagnoses since the change in 2012 to use the quadrivalent HPV vaccine in England: data to end 2017. *Sex Transm Infect* 2019 /08/01;95(5):368-373.