

Човешки папилома вирусни
инфекции в аногениталната
област- клиника и лечение

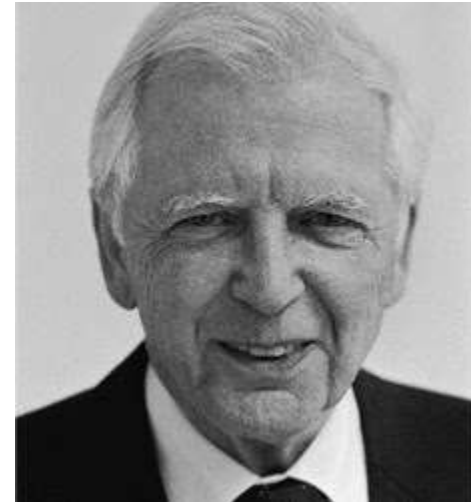
Проф. д-р Илко Бакърджиев, дм
Медицински колеж, МУ-Варна

HPV- Исторически Аспекти



Проф . Richard Shope
1933г. Откривател на
Заешкия папиломен вирус

Richard Shope, Nature, 29 october 1966



Проф. Harald zur Hausen
1972-1974 г. HPV и рак на
маточната шийка

Nobelprize.org

HPV- таксономия

- 2000 г. International Comitet of Taxonomy of Viruses отделя тези вируси в самостоятелно семейство *Papillomaviridae*.
- *PV* са разпределени в 16 рода (от алфа- до пи)
- Пет от тях са съставени от човешки и маймунски типове

α -HPV, наричани по-рано “генитални” или “мукозни”

β -HPV, асоциирани с *Epidermodysplasia verruciformis*

γ -HPV, свързани с доброкачествени кожни лезии, асимптомни инфекции

Род *Алфа Папиломен вирус*- най значим от клинична гледна точка

Заболжавания	Тип HPV	
	Често срещан тип HPV	Рядко срещан тип HPV
Обикновени кожни брадавици	1, 2	4, 26, 27, 29, 41*, 57, 65, 77
Дълбоки плантарни брадавици ("кокоши трън")	1, 2	4, 63
Плоски брадавици	3, 10	27, 38, 41*, 49, 75, 76
Epidermodysplasia verruciformis	2, 3, 5*, 8*, 9, 10, 12, 14*,15, 17*	19, 20*, 21-25, 36-38*, 47, 50
Condylomata acuminata	6, 11	30*, 42-45*, 51*, 54, 55, 70*
Интраепителиална неоплазия:		
Нискостепенна	6, 11	16*, 18*, 31*, 33*, 35*, 42-45*, 51*, 52*, 74
Високостепенна	16*, 18*	6, 11, 31*, 33*, 35*, 39*, 42, 44, 45*, 51*, 52*, 56*, 58*, 66*
Болест на Bowen	16*	31*, 34
Bowen- подобна папулоза	16*	34, 39*, 42, 45*
Цервикален рак	16*, 18*	31*, 33*, 35*, 39*, 45*, 51*, 52*, 56*, 58*, 59*, 66*, 68*, 70*
Респираторна папиломатоза (RRP)	6, 11	
Фокална епителна хиперплазия	13, 32	
Конюнктивална папиломатоза и конюнктивален карцином	6, 11, 16*	
Други (епидермоидни кисти,кератокантома,папиломатозана пикочния мехур и др.)		6, 11, 16*, 30*, 33*, 36, 37, 38* ,41, 48*, 60, 72, 73

Bonez 2002

Острите кондилони/генитални брадавици (Condylomata acuminata) са причинени главно от ниско рискови HPV генотипове 6 и 11 (95%), по-рядко 16,18,26-32,39-44,53-55,58,59,64,67

HPV

- Устойчивост на химични и физични въздействия
- Епидермотропни- за да се развие инфекцията е необходимо вирусът да проникне в базалните кератиноцити
- Вирусните геноми се реплицират средно на един клетъчен цикъл заедно с клетъчните хромозоми.
- Това осигурява поддържането на инфекцията в латентно състояние.

Рискови фактори

- Condylomata acuminata е едно от най-честите заболявания в кабинетите по полово предавани заболявания.
- Във висок процент в сексуалните партньори се откриват също кондиломи
- Най-разпространена вирусна полово предавана инфекция при двата пола
- **Рискови групи: полово активни индивиди (17-33-годишна възраст), над 4 пъти увеличена честота в последните 2 декади**

Рискови фактори

- Промискуитет
- Сексуално-активни млади хора с повече от 2 партньори, засяга хомо- и хетеросексуални
- Проституция
- Акцелерация- рано започване на полов живот, рисково сексуално поведение
- Анамнеза за допълнителни ППБ, лоша полова хигиена
- нециркумцизирани мъже
- Тютюнопушене, алкохолизъм, наркомании
- Различни имunosупресивни състояния, бременност, използване на орални контрацептиви , но не на презервативи
- Електрокоагулацията и лазертерапията са риск за оператора, тъй като HPV ДНК се открива в аерозолите, които се образуват по време на тези процедури.

СА -типове

- Островърхи
- Плоски
- Папулозни

Локализация на СА при мъжа

- У мъжа острите кондиломи се разполагат най-често по glans penis и preputium, но при 5% от случаите има уретрално засягане .
- В 90% те се разполагат по дисталната част на уретрата (в областта на glans penis), като обикновено се виждат по вътрешната повърхност на меатуса като папиломно образувание.

Bowenoid papulosis- HPV 16*34, 39*, 42, 45*

- Мъже - препуциум, гланс пенис, корпус пенис, скротум
- Жени - големи срамни устни / двустранно, симетрично/, перинеум, перианална зона (по-често в сравнение с мъжете)
- Множествени, меки, бързо нарастващи, надигнати или плоски червено-кафяви папули с d/2-10 mm, на места конфлуиращи, често хиперпигментирани, с “кадифена” или сквамозна повърхнос



Buschke-Löwenstein Tumour (BLT)

- Buschke(1896) и Löwenstein(1925), гигантски кондиломи, condylomata acuminata с малигнена трансформация, добре диференциран плоскоклетъчен карцином
- BLT се асоциира предимно с нискорисковите типове HPV 6 и 11, порядко с високорисковите HPV 16 и 18
- М:Ж- 3.5:1, 40-50г.
- Локализация: glans penis, ректум, скротум, уретрата, вулва, вагина, пикочен мехур (*Schistosoma haematobium*)
- Голяма екзофитна лезия, наподобяваща цветно зеле, бавно нарастване, но с локален, инвазивен и деструктивен растеж
- Перианална локализация: перианална туморна маса с /без засягане на аналния канал (47%), фистули или абсцеси (32%) и кървене (18

Jefferson F Nieves et al. Giant Condyloma Acuminata (Buschke-Lowenstein Tumor): Review of an Unusual Disease and Difficult to Manage Infect Dis Obstet Gynecol 2021 Jun 30;2021:9919446

Диагноза

- Анамнеза
- Клинични данни
- Тест с оцетна киселина(3-5%)
- Тест на Shiller
- Цитотодиагностика
- Хистологично изследване
- PCR- HPV 16 и 18 се изолират при 20% от “бенигнени” аногенитални лезии
- Скрининг за други полово предавани инфекции

Лечение

- **Локална терапия**

- Подофилин
- Подофилотоксин
- Трихлороцетна к-на
- Imiquimod
- INF- α

- **Деструктивна терапия**

- Криотерапия
- CO₂ лазер
- Електрокоагулация

- **Оперативно лечение**

- Ексцизия

- **Други възможности**

- Cidofovir
- Tazarotene
- Глициризинова киселина
- Фотодинамична терапия

Не съществува етиологично лечение на HPV инфекции

Лечение

Podophyllin

- Цитотоксични средства
- Podophyllin 15-25 % алкохолен екстракт (подофилинова смола)
- Малки лезии - 1-2/седмично. 4 часа след апликацията се отмива
- 0.5 мл/еднократно или третираната площ да е до 10 см² (системен ефект)
- Онкогенен и тератогенен

Podophyllotoxin

- Пречистен екстракт от подофилин - 0.5% разтвор (Condylin®) и крем 0.15%
- Единични и множество малки некератинизирани лезии по вулвата и пениса. Не се препоръчва използването му в областта на ануса
- 2 x дневно в три последователни дни → 4 дни почивка/ 4-8 седмици
- Локална токсичност, болка и еритем

- Пълният клирънс за пациенти, лекувани с подофилотоксин е 56% до 79%, с отчетени повторни рецидиви от 2% до 90%.

TCA

- Каустично средство - коагулира клетъчните протеини
- Малки лезии - 1 x седмично върху лезиите и малка част от заобикалящата ги кожа
- Силна пареща болка 10 мин.
- Предимства: лесна апликация, без системни странични реакции, ниска цена
- Няма противопоказания за използване по време на бременност
- *За лечение на кондиломи се използват класическите средства като, Ас. Salicylicum, Ас. aceticum glaciale, Ас. trichloroaceticum, Ас. Nitricum, Ас. carbolicum. Въздържане от широкото им приложение е са честите неконтролируеми увреждания на околните тъкани*

*Zeki M Tane et al. Therapeutic value of trichloroacetic acid in the treatment of isolated genital warts on the external female genitalia J Reprod Med
2007 Jun;52(6):521-5.*

Imiquimod (Aldara)

- Имуномодулатор - TLR-7 (Toll - подобен рецептор) агонист → индуцира продукцията на цитокини след локално приложение върху инфектираните кожни участъци
- Aldara[®] - 5% крем
- Външни гениталии и перианална област, лигавици и полулигавици
- 3 x седмично, преди лягане → измиване след 6-10 часа → 16 седмици (8 седмици)
- Не се препоръчва при бременни

Интерферон IFN – α и IFN- β

- Антипролиферативни и антивирусни свойства и подпомагат имунната реакция чрез активиране на лимфоцитната и макрофагоцитарната активност.
- Прилагат се системно, интралезионално и локално.
- Системния интерферон не се препоръчва като монотерапия на генитални кондилومي, които се появяват след аблационна терапия.
- Въпреки това, интралезионалното приложение на интерферон е значително по-ефективно ($p < 0.03$) в сравнение с плацебо. Като цяло, демонстрираната ефективност е противоречива и интерфероните следва да се разглеждат като втори избор на лечение.
- Приложението на интерфероните се препоръчва в случаи неповлияващи се от конвенционалната терапия

Walender CE, Homesley HD, Smiles KA et al. Intralesional interferon alpha 2b for the treatment of genital warts. Am J Obstet Gynecol 1990;162:348-354

Polyphenon E[®]: a new treatment for external anogenital warts

S. Tatti, E. Stockfleth, K.R. Beutner, H. Tawfik, U. Elsasser, P. Weyrauch and A. Mescheder

The Hospital Clinicas, Universidad de Buenos Aires, Av. Cordoba 2351, Buenos Aires 1120, Argentina

- FDA (2006 г.) за лечение на кондиломи в аногениталната област
- Смес от екстракти на зелен чай (катехини)
- 3 x дневно → 16 седмици
- По-добър ефект при жени
- Предимства: по-рядко дава рецидиви в сравнение с imiquimod (19%) и podophyllotoxin (38%)

Cidofovir

- Нуклеозиден аналог който инхибира вирусната DNA-полимераза на повече DNA- вируси
- Локално (1 –3% гел или крем) или интралезионално
- Ефективност при остри кондиломи: 90 – 100% (малки проучвания)
- Странични ефекти: пруритус, еритем, ерозии

5-fluoruracil - 5% крем

- - *5-fluoruracil* - 5% крем. Прилага се ежедневно 5 дни с 5 дни почивка за 1-2 месеца. Подходящ е при вулвовагинални и уретрални кондилломи.
- - *Ретиноиди* - Трансретиноинова киселина (Isotretinoin), ароматни ретиноиди (Etretinat, Acitretin). Използват се за локално и интралезионално лечение. Имат слаб ефект.

ГЛИЦИРРИЗИНОВАТА КИСЕЛИНА – АЛТЕРНАТИВЕН МЕТОД ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА CONDYLOMATA ACUMINATA

Колее Н.², И. Бакърджиев¹, Е. Ковачев², Ст. Иванов²

¹Медицински колеж, Медицински университет – Варна

²Катедра по акушерство и гинекология, Медицински университет – Варна

Резюме

Condylomata acuminata са доброкачествени пролиферации на кожата и лигавицата, причинени от човешки папилома вирус инфекция (наричано често HPV). Това е един от най-често срещаните полово предавани болести в света, чиято честота се е увеличила в последните три десетилетия. Настоящото лечение включва физическото унищожаване на заразените клетки. Фактът, че има много различни видове лечение показва, че нито едно от тях не е еднакво ефективно и директно антивирусно.

Ключови думи: HPV, Condylomata acuminata, лечение, глицирризиновата киселина

Glycyrrhizinic acid – an alternative treatment of anogenital warts during pregnancy



Nikoleta Nikolova^{1,*}, Nikolai Kolev¹, Ilko Bakardzhiev²

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University – Varna, Bulgaria

² Medical College, Medical University – Varna, Bulgaria

E-mail address: nikoletta8708@gmail.com (N. Nikolova).

Anogenital warts (also called condylomata acuminata) are one of the most common types of sexually transmitted infections. Condylomata acuminata are benign proliferations of skin and mucosa caused by human papilloma virus infection (HPV). HPV encompasses a family of over 150 subtypes of highly infectious viruses, some of which with varying malignant potential. Anogenital warts acquired during pregnancy tend to proliferate due to altered immunity and increased blood supply. Treatment of anogenital warts during pregnancy is aimed at assuring good pregnancy outcome and preventing viral transmission to the fetus.

Objective: To evaluate the effectiveness and safety of glycyrrhizinic acid when treating external anogenital warts in pregnant women.

Method: A prospective clinical study was performed from 05.2014 to 05.2015 in Varna, Bulgaria. A total of 40 pregnant women aged 18–36 years with anogenital warts were included and further subdivided into two groups based on size of the lesions – first group with lesion to 5 mm and second group with lesions over 5 mm. The

four times daily for three weeks.

Results: The lesions of 80% of the pregnant women from the first group disappeared completely after three weeks of treatment with glycyrrhizinic acid, while in the other 20% – the anogenital warts significantly decreased in size. In the second group of pregnant women, with anogenital warts over 5 mm in size, positive response to treatment was found in only 53.3% of the cases. No adverse reactions were observed during the clinical trial.

Conclusion: The glycyrrhizinic acid is a safe and effective treatment for the management of anogenital warts during pregnancy.

Лечение

Криотерапия

- Течен азот или криохирургични системи (N_2O или CO_2)
- Цитоллиза на ниво дермо- епидермална граница, некроза на HPV инфектираните кератиноцити, индукция на цитокини
- Cryo vs. Podox (79 vs. 41%)
Cryo vs. TCA (86 vs. 70%)
Cryo vs. Imiquimod (86 vs. 68%)
- Странични локални ефекти: болка, були, ерозии, улцерации
Предимство: лесна апликация, без странични системни ефекти, ниска цена

Електрокоагулация

- Монополярни/ биполярни методи- **висок процент на рецидиви**

Ексцизия

- Локална/обща анестезия

Лазер терапия

- Третиране на лезии с различна големина (екстензивни кондиломи) и локализация (анатомично по-трудно достъпни уретра и анус)
- При неуспех на друг вид лечение и масивно разпространение на лезиите
- Локална, регионална или обща анестезия

Н.В! Предпазни средства от медицинския персонал, както и подходящо отвеждане на образуваните по време на манипулацията аерозоли (HPV инфекции на респираторния тракт и очите)

TREATMENT OF CONDYLOMATA ACUMINATA AND BOWENOID PAPULOSIS WITH CO2 LASER AND IMIQUIMOD

Ilko Bakardzhiev¹, George Pehlivanov², Dinko Stransky², Michael Gonevski³

1) Medical College, Medical University of Varna, Bulgaria

2) Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Sofia, Bulgaria

3) Department of Internal Diseases, Medical University of Varna, Bulgaria

ABSTRACT

Some of the most common manifestation of Human Papilloma Virus (HPV) infection in venereology are Condylomata acuminata and Bowenoid Papulosis. These diseases are often difficult to diagnose by dermatologists, obstetricians, gynecologists and urologists. This article represents our entire clinical experience with the use of carbon dioxide (CO-2) laser in the treatment of 58 (40 male and 18 female) patients with Condylomata Acuminata after other treatments had failed. Successful eradication was accomplished in 53 patients with wide distribution of condylomatous lesions, with 88% per cent responding to a single laser treatment. In our experience there are no side effects, damage to the surrounding tissue is minimal and the lesions have not recurred. In 82.3% of the patients the treatment resulted in complete disappearance of the lesions, whereas in the other two to three percent treatments were required. The advantages of the laser treatment are discussed in this article.

Key words: Condylomata acuminata. Bowenoid

HPV infection is often the result of sexual intercourse in which the virus penetrates the epidermal basal cells. It activates the formation of proteins, which enhances cells proliferation, thickening of spinous layer and develops papillomatoses. The transmission of these infections occurs more frequently in sexually active individuals, with the use of oral contraceptives or in immunodeficiency states. Bowenoid papulosis (BP) of the genitalia, first described by Lloid and later by Wade, et al is a condition characterized by reddish, reddish-brown, brownish-violaceous discrete and confluent papules which resemble more seborrheic warts than condylomata acuminata.(25, 26) HPV serotypes 16, 18, 33, 34, 42, 55 have been identified in lesions of BP. In some cases the diagnosis of BP is difficult to establish, because it is rare and has a different clinical picture than that of Condylomata acuminata. Differential diagnosis of BP is made with Condylomata lata, Verruca seborrhoica, M. Bowen, Molluscum contagiosum, Lichen nitidus and neoplastic processes. Neoplastic lesions (e.g., verrucous carcinoma), inflammatory lesions (e.g., lichen nitidus), and normal physical findings (e.g., penile papules) can

Терапия при имуносупресия

- HIV и ятрогенна имуносупресия → увеличена честота на острите кондиломи, по-чести рецидиви

- Повлияване на 31-32 % от пациенти (HAART) с Imiquimod

Cusini M, Salmaso F, Zerboni R, et al. 5% imiquimod cream for external anogenital warts in HIV-infected patients under HAART therapy. Int J STD AIDS 2004;15:17-20

Saiag P, Bauhofer A, Bouscarat F, et al. Imiquimod 5% cream for external genital or perianal warts in human immunodeficiency virus-positive patients treated with highly active antiretroviral therapy: an open-label, noncomparitive study. Br J Dermatol 2009;161:904

- Комбинация от електрокоагулация / хирургична намеса и Imiquimod показват 100% ефективност

Viazis M, Vlachogiannakos J, Vasiliadis K, Theodoropoulos I, Saveriadis A, Karamanolis DG. Earlier eradication of intra-anal warts with argon plasma coagulator combined with imiquimod cream compared with argon plasma laser alone: a prospective, randomised trial. Dis Colon Rectum 2007;50:2173-9

Перорална имуноterapia:

- Biozin caps. -2X1 табл. за 2 мес.
- Isoprinosine® –При болни с нисък риск - 3x2 табл.дн. за 2 седмици. При болни с висок риск - 3x2 табл.дн.- 5 дни седмично, две последователни седмици в продължение на 3 месеца. Imunobor Cat's Claw/Samento, tabl. – Показан е при хронични инфекции- вирусни, бактериални и гъбични. Дозировка: 2x1 табл./дн. за 1-3 мес;
- › Viusid сашети – Стимулира клетъчния имунитет като увеличава синтеза на интерферон, има противовъзпалително действие като инхибира простагландин Е2 в увредената тъкан. Съдържа: Глициризинова к-на, Глюкозамин, Цинков сулфат, Аргинин, Глицин, Аскорбинова к-на, Vit B6, Vit.B12, Фолиева к-на и др. Препоръчва се в доза 3 сашета/дн за 1-3 мес.;
- › Coriolus-MRL – Имуностимулиращото действие на препарата се дължи на Полизахарид К и Полизахаропептид, които стимулират действието на клетките-убийци и спомагат увеличаване броя на Т-клетките. Съдържащите се също 10 КД пептид, протеаза, цитохром Р-450 намаляват оксидативния стрес, инхибират деленето на туморни клетки и имат фибринолитично и дезинтоксикационно действие. Препоръчва се в доза 3x2 табл./дн за 3-6 месеца.
- Циметидин, хистамин рецепторен антагонист- имуномодулиращ ефект

Имуностимулаторите се прилагат едновременно с локалното или хирургичното лечение. Най- често се прилагат следните:

Усложнения

- Психични и психо-сексуални проблеми
- Преканцерозни и неопластични промени

Профилактика

- Ваксинация
- Cervarix[®] (16,18), Gardasil[®] (6,11,16,18), Gardasil9[®] (6,11,16,18,31,33,45,52,58)

I прием- 11-12 год. възраст

II прием- 1-2 месеца след първия прием

III прием- 6 месеца след първия прием

Прогноза

- Рецидиви в 30-70%, в зависимост от приложената терапия
- Латентни HPV инфекции, локализирани във видимо непроменения епител съседен на третирания участък
- Рецидивите се срещат по-често при електрокоагулация и инсуфициентна криотерапия
- При недобър домашен режим на лечение, възстановяване и превенция от страна на пациента

Прогноза

- Отстраняването на верукозните образувания при терапията на кондиломите редуцира количеството на вируса, а оттам и възможността за предаване на инфекцията.
- Пациентите да се съветват да използват презервативи 3 месеца след отстраняване на кондиломите с оглед предпазване на партньора.
- Сексуалните партньори да бъдат прегледани и при липса на видими изменения да се приложат специалните методи на изследване:
 - колпоскопия;
 - туширане с 3% оцетна к-на;
 - ДНК тестове;
 - биопсия.

Препоръки

- Персистиращи кондиломни лезии, неотговарящи на приложеното медикаментозно или хирургично лечение изискват биопсиране и хистологично изследване
- Съседните участъци трябва да се изследват с оглед изключване на вулварна, пенилна или анална интраепителиална неоплазия или карцином
- При пациенти с рекурентни или персистиращи лезии- скрининг за HIV, диабет или съпътстващо аутоимунно заболяване

Библиография

- Проф. Д-р Сл. Георгиева, Дерматовирози, Медицина и физкултура, 1987
- Златков, Бонев, Пенев, Спиров, Димитров, Сексуално предавани болести, 1994
- Кълвачев З., Човешки папиломни вируси, 2006, Diagnosis press
- Драганов П., Матеев Г, Кълвачев З. , Доказване на множествена HPV инфекция в гигантски остри кондилиоми чрез полимеразна верижна реакция (PCR), Медицински преглед 2003, 39(4):77-79
- Карагъзов И., Дундаров С, Макавеева В, Димова Р., Генитални инфекции, причинени от човешки папиломен вирус, Медицина и физкултура, 1989
- Минчева А., Човешки папилома вируси в предракови и ракови лезии на женските гениталии, молекулно-генетични изследвания и диагностика чрез молекулна хибридизация, НЦЗПЗ, 1991, Дисертация Micali G, Innocenzi D, Nasca MR, Musumeci ML, Ferrau F, Greco M. Squamous cell carcinoma of the penis. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Sep. 35(3 Pt 1):432-51.
- N. Tsekova Traykovich, M. Georgiev, D. Mladenov, G. Pehlivanov. "Penile verrucous squamous cell carcinoma in patient with non-Hodgkin lymphoma and in association with HPV 6, 18, 16" *Urology Endourology* 3'15 vol. 21 no.3 pp. 51-54
- Henquet CJ. Anogenital malignancies and pre-malignancies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Aug. 25(8):885-95.
- Goette DK. Review of erythroplasia of Queyrat and its treatment. *Urology*. 1976 Oct. 8(4):311-5.
- Yan J, Chen SL et al. Meta analysis of 5% imiquimod and 0,5 podophylotoxin in the treatment of condylomata acuminata. *Dermatology*. 2006;213:218-223
- Kutlubay Z, Engin B, Zara T, Tüzün Y. Anogenital malignancies and premalignancies: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013 Jul-Aug. 31(4):362-73.
- Ruocco E, Brunetti G, Del Vecchio M, Ruocco V. The practical use of cytology for diagnosis in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Feb. 25(2):125-9.
- Wiedemann A, Diekmann WP, Holtmann G, Kracht H. Report of a case with giant condyloma (Buschke-Lowenstein tumor) localized in the bladder. *J Urol*. 1995 Apr. 153(4):1222-4.
- Dianzani C, Bucci M, Pierangeli A, Calvieri S, Degener AM. Association of human papillomavirus type 11 with carcinoma of the penis. *Urology*. 1998 Jun. 51(6):1046-8.
- Braga JC, Nadal SR, Stiepcich M, Framil VM, Muller H. Buschke -Loewenstein tumor: identification of HPV type 6 and 11. *An Bras Dermatol*. 2012 Jan-Feb. 87(1):131-4.
- Hans- Ulrich Bernard et al. Classification of Papillomaviruses (PVs) Based on 189 PV Types and Proposal of Taxonomic Amendments *Virology*. 2010 May25 ; 401 (1): 70-79
- Zeki M Tane et al. Therapeutic value of trichloroacetic acid in the treatment of isolated genital warts on the external female genitalia *J Reprod Med* 2007 Jun;52(6):521-5.
- Larry Napolitano, Liesl Schroedl, Alexander Kerman, and Christopher R Shea, Topical cidofovir for benign human papillomavirus-associated skin lesions. *Antiviral Therapy* 2021, Vol. 26(6-7-8) 141-146
- Richard Shope, *Nature*, 29 october 1966
- Jefferson F Nieves et al. Giant Condyloma Acuminata (Buschke-Lowenstein Tumor): Review of an Unusual Disease and Difficult to Manage *Infect Dis Obstet Gynecol* 2021 Jun 30;2021:9919446
- Batista CS, Atallah ÁN, Saconato H, da Silva EMK. 5-FU for genital warts in non-immunocompromised individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4. Art. No.: CD006562.