

Rekomendacje diagnostyki i leczenia infekcji HPV układu płciowego.

(oryg. *Recommendations for the Diagnosis and Treatment
of HPV Infections of the Female Tract*)

E.R. Weissenbacher, A. Schneider, L. Gissmann, G. Gross, J. Heinrich,
P. Hillemanns, M. Link, K.U. Petry, P. Schneede, H. Spitzbart
from

Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie in der Gynäkologie
und Geburtshilfe der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
(AGII der DGGG)

European Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynaecology
(ESIDOG)

International Infectious Disease Society in Obstetrics and Gynecology - Europe
(I-IDSOG-EUROPE)

Współpraca:

- Deutsche STD-Gesellschaft (DSTDG)
- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
- AG Zervixpathologie und Kolposkopie einer Sektion der DGGG

Proposed valid date: March 1, 2003

Tłumaczenie (wybrane fragmenty): Nucleagena Sp. z o.o.

Źródło: <http://www.cervical-cancer.de/HPVenglisch.html>

I. Dane epidemiologiczne

Szczyt częstości zakażenia wirusem HPV przypada pomiędzy 20 a 25 rokiem życia. Spośród kobiet z pozytywnym wynikiem HPV, zmiany patologiczne obserwowane w materiale cytologicznym stwierdza się u 5- 10%. Wykrywalność HPV spada wraz z wiekiem. U większości kobiet (80%) infekcja HPV ustępuje samoistnie. U pozostałych 20% infekcja przechodzi w stan przewlekły, którego następstwem klinicznym może być powstawanie zmian nowotorowych. Ocenia się, że immunosupresja, HIV, palenie tytoniu, infekcje wywołane przez Chlamydia, czynniki genetyczne mogą uniemożliwić układowi odpornościowemu zahamowanie i zwalczenie infekcji wywołanej wirusem HPV. Istnieją pośrednie dowody na istnienie utajonej formy zakażenia wirusem HPV, która to pod wpływem dysfunkcji układu odpornościowego wykazuje zdolność do ponownej aktywacji wirusa.

II. Obraz kliniczny

W wyniku zakażenia wirusem HPV dochodzi do następujących zmian w obrazie klinicznym:

- kłykciny kończyste sromu, pochwy, okolic szyjki, zmiany na zewnętrznych narządach płciowych w okolicy odbytu oraz sporadycznie cewki moczowej (1-3%),
- stany przedrakowe szyjki macicy (dysplazja, CIN1-3), rak szyjki macicy,
- śródbłonkowa neoplazja sromu (VIN, brodawki – bowenoid papulosis, choroba Bowen'a), do raka sromu i raka brodawkowego (Buschke-Löwenstein).
- okołodbytnicze (PAIN) i odbytnicze śródbłonkowe neoplazje (AIN), do raka inwazyjnego,
- brodawczak krtaniowy u nowonarodzonych dzieci oraz noworodków.

Kłykciny kończyste (CA).

Ze względu na długi okres inkubacji (3 tygodnie do 8 miesięcy), nie jest możliwe dokładne określenie czasu infekcji. Makroskopowo kłykciny obserwuje się u mniej niż 1% wszystkich zakażonych wirusem HPV kobiet.

Kłykciny kończyste diagnozowane są przez ocenę sromu, pochwy, szyjki, odbytnicy i odbytu. Proktoskopie zaleca się w przypadku zmian wewnątrzodbytnicznych i odbytnicznych kłykcin kończystych. Stosowanie kolposkopii (przy zastosowaniu 3-5% kwasu octowego) stosowane jest w badaniu fizykalnym. Syfilis lub HIV potwierdza się wykorzystując powszechnie stosowane badania serologiczne. W przypadku zakażenia wirusem HPV należy przeprowadzić również badanie partnerów seksualnych zakażonej kobiety. Syfilis, VIN, brodawki odbytnicy, odbytu oraz polipy powinny być przekazane do badania histopatologicznego.

Występowanie kłykcin kończystych u ciężarnych kobiet wiąże się, w nielicznych przypadkach, z późnym pojawieniem się brodawek krtaniowych u dzieci. U pierworódek, poniżej 20 roku życia, wzrasta ryzyko zakażenia wirusem HPV nowonarodzonego dziecka. Wskazanie do pierwszego cesarskiego cięcia rozpatruje się jedynie u kobiet, u których kanał rodny został zablokowany przez kłykciny. Meodą terapeutyczną u kobiet ciężarnych jest stosowanie TCA, waporyzacji laserowej oraz krioterapii. Optymalny czas podjęcia leczenia jest nieznany, wydaje się właściwym, aby rozpoczęcie leczenia miało miejsce poza przedwczesnym okresem porodu: infekcja powierzchni ran mogłaby prowadzić do wstępującej infekcji z przedwczesnymi bólami porodowymi lub przerwaniem błony płodowej.

Neoplazja śródbłonkowa.

Neoplazje śródbłonkowe sromu (VIN) są lekko wzniesione i multicentryczne. Podobne zmiany w pochwie są rzadkie (VAIN) ale mogą być łatwo pominięte (3,5% kwas octowy, test Lugola). Neoplazje śródbłonkowe pochwy i szyjki mogą być stwierdzone dokładnie tylko przez badanie z użyciem kolposkopu.

III. Diagnostyka

Cytologia

Badanie cytologiczne nie jest odpowiednią metodą do wykrywania HPV. Koilocyty i dyskeratocyty są markerami tylko dla infekcji bakteryjnych, natomiast większość infekcji wywołanych HPV nie może być wykryta tą techniką. Dokładność badań cytologicznych przy diagnostyce HPV szacuje się na jedynie 15%.

Kolposkopia

Ocena sieci naczyniowej z zastosowaniem zielonego filtra, badania kontrastujące powierzchnie nabłonka z zastosowaniem 3% kwasu octowego i płynu Lugola.

Detekcja HPV w laboratorium

Techniki detekcji różnią się swoją czułością. Doświadczenie laboratorium w diagnostyce HPV jest bardzo istotne, zwłaszcza przy zastosowaniu techniki PCR.

Klasyczne metody takie jak mikroskopia elektronowa, hodowla komórkowa i niektóre metody immunologiczne nie są odpowiednimi do diagnostyki HPV. Wirus ten nie może być hodowany w hodowlach komórkowych. Najbardziej odpowiednimi metodami do rutynowej detekcji wirusa HPV są:

- reakcja łańcuchowa polimerazy PCR
- hybrid capture (HC II)

Wskazania dla testu na HPV

1. Profilaktyka nowotworowa wraz z cytologią.
2. Nieprzekonywujące wyniki badań cytologicznych.
3. Łagodne, umiarkowane stany przedrakowe dla oceny tendencji do regresji, utrzymywania się lub progresji.
4. Diagnostyka po konizacji.

Ad. 1. Test ten może być przeprowadzany w ramach profilaktyki wraz z badaniami cytologicznymi lub jako ich alternatywa. Negatywny wynik obecności genotypów wysokiego ryzyka HPV (HR HPV) wskazuje na bardzo małe ryzyko zajęcia zmian rakowych.

Ad. 2. Większość kobiet z małymi zmianami (Pap class I IW or I IK, ASCUS, AGUS, and CIN 1) ma dobre wyniki badań lub zmiany patologiczne z dużym prawdopodobieństwem regresji (CIN 1), CIN 2 lub CIN 3 może być wykryty podczas badań cytologicznych u 5 – 20% tych kobiet. Wartość testu na HPV dla klasyfikacji kobiet z (Pap class I IW lub I IK) dla CIN 2/3 jest bardzo duża i powinna być przesłanką do powtórzenia badań cytologicznych.

Ad. 3. Do 70% wczesnej dysplazji lub CIN 1 cofa się w przeciągu 5 lat. Powtarzające się negatywne wyniki testu PCR nie identyfikujące HR HPV wskazuje na duże prawdopodobieństwo cofnięcia się zaistniałych zmian.

Ad. 4. u około 10-15% kobiet obserwuje się nawrót po usunięciu CIN. Powstanie inwazyjnej formy raka u kobiet, których CIN 3 był usunięty w wyniku konizacji jest 1 na 1000 na rok. Zaleca się wykonanie testu na obecność HR HPV u kobiet z utrzymującym się lub nawracającym CIN.

Wskazania do kolposkopii

Każda kobieta z podejrzeniem infekcji HPV powinna poddać się kolposkopii. Ponieważ fałszywe negatywne wyniki cytologiczne (do 20% przypadków) są spowodowane błędami przy pobieraniu wymazu, zaleca się kolposkopię zmian dysplastycznych. W przypadku pacjentek z niepewnym wynikiem cytologii, konieczne jest dokonanie oceny obrazu kolposkopowego.

Zakres dalszej diagnostyki

Partner kobiety powinien zostać przebadany, jeżeli posiada kłykciny na genitaliach wraz z leczeniem w przypadku widocznych kłykcin i zmian patologicznych związanych z HPV.

Dla powtarzających się CIN, VIN, VAIN, lub PIN diagnostyka partnera jest również zalecana.

W celu wykluczenia innych chorób przenoszonych drogą płciową również wskazana jest diagnostyka partnera kobiety zakażonej wirusem HPV.

IV. Leczenie

Zalecenia dla VIN (śródbłonkowe neoplastyczne zmiany sromu)

VIN1 i VIN2- zniszczenie błony śluzowej (waporyzacja laserowa) w czasie kolposkopii po uprzedniej właściwej weryfikacji histopatologicznej.

VIN3- wycięcie chirurgiczne w granicach zdrowej tkanki.

Rozległe obszary: waporyzacja laserowa po wyłączeniu histologicznym inwazyjnej zmiany, wycięcie sromu.

Zalecenia dla CIN (zmiany dysplastyczne szyjki macicy)

1. Zniszczenie błony śluzowej:

Metoda: laser CO₂, zastosowanie kolposkopu z mikromanipulatorem

Wskazania:

- łagodne zmiany (brodawki), CIN1 lub CIN2 dotyczące części pochwowej szyjki, całkowicie widoczne, po uprzedniej biopsji,
- CIN2-3 (HGSIL) indywidualnie rozpatrzone przez ekspertów tylko z wielokrotną biopsją.

2. Leczenie przez resekcję (wycięcie):

Elektrochirurgia - wycięcie pętlą lub konizacja (LLETZ)

Wskazania: przewlekłe CIN2-3 (HGSIL)

Konizacja (terapeutyczna konizacja opiera się na histologii materiału biopsyjnego)

Metoda: pętla lub laserowa konizacja, skalpel

Wskazania: - CIN2 (wewnątrzszyjkowy), CIN3, adenokarcinoma in situ

- Przewlekłe CIN1 i CIN2 (wewnątrzszyjkowy)

Leczenie partnera

Nie odnotowano pozytywnego wpływu stosowania prezerwatyw na ochronę przed zakażeniem HPV. Stosowanie prezerwatyw jest wskazaniem w przypadku istnienia i leczenia pozostałych lub równoległe występujących chorób przenoszonych drogą płciową.

Preparaty na receptę

Leczenie prowadzone przez lekarza

| | |
|--|---|
| Podophyllotoxin (0.15% krem, 0.5% roztwór); (Ib, A) | Kwas trójchlorooctowy Krioterapia Elektrochirurgia (Ib, A) / laser (IIb, B) |
| Imiquimod cream (5% krem); (Ib, A) | usunięcie / wyłyżczkowanie |
| (Interferon beta żel (0.1 million IU/g) | |

Preparaty na receptę

Podophyllotoxin 0.5% roztwór, 0.15% krem

Podophyllotoxin 0.5% roztwór jest nakładany na brodawki płciowe przy użyciu bawełnianego patyczka i Podophyllotoxin 0.15% krem smarować palcem dwa razy dziennie przez 3 dni. Po tym następuje 4 dniowa przerwa. Leczenie jest powtarzane przez maksimum 4 cykle. Maksymalne leczenie okolicy brodawki: 10cm² , maksymalna dawka dzienna: 0.5ml.

Podophyllotoxin 0.15% krem został dopuszczony do leczenia zewnętrznych brodawek płciowych u kobiet oraz mężczyzn. Podophyllotoxin 0.5% roztwór został dopuszczony do stosowania tylko u mężczyzn.

Imiquimod % Krem (Aldara®)

Imiquimod jest pierwszym na rynku immunostymulującym środkiem do stosowania zewnętrznego. Terapia brodawek płciowych zalecana jest 3 razy w tygodniu na noc, przez okres co najwyżej 16 tygodni. Zaleca się umycie miejsca zmienionego chorobowo- 6 do 10 godzin po zastosowaniu leku. Jeśli pierwsza odpowiedź na leczenie była pozytywna, ponowne stosowanie imiquimodu daje niską liczbę nawrotów przy ponownym zastosowaniu.

Środek wspomagający, do miejscowego stosowania - Interferon beta żel, terapia po usunięciu brodawek odbytowo-płciowych

Terapia miejscowa po usunięciu zewnętrznych brodawek odbytowo-płciowych z zastosowaniem lasera składa się z 5 aplikacji interferonu beta żel (0.1 million IU/g

żelu) na dzień przez okres 4 tygodni. Maksymalny obszar leczenia brodawek to < 10cm².

Samoleczenie ze wskazanymi lekami jest generalnie zalecane w przypadku nowych zmianach z małym rogowaceniem. Niepowodzenie w leczeniu rogowacenia oraz z powodu niewystarczającego przeniknięcia substancji zdarzają się dosyć często. Dlatego też substancje zostały zatwierdzone jedynie do leczenia zewnętrznych narządów płciowych.

Bezwzględny przeciwwskazaniem do stosowania Podophyllotoxinu, imiquimodu oraz interferonu beta jest ciąża, zmiany występujące na błonach śluzowych oraz dla pacjenci poddani immunosupresji.

Leczenie prowadzone przez lekarza

Kwas trójchlorooctowy (do 85%).

Podawanie kwasu trójchlorooctowego prowadzi do nekrozy komórki. Kwas trójchlorooctowy jest nakładany na brodawki przy użyciu aplikatora. Bardzo dobre wyniki terapii osiągnane są w małych, nie rogowaciejących kłykciach kończystych występujących w okolicy błon śluzowych. Leczenie jest powtarzane z tygodniowymi przerwami.

Wada: pieczenie i ból.

Zalety: wyleczenie nie pozostawiające blizn. Bezpieczne podczas ciąży. Stosowane tylko w małych ilościach. Neutralizacja z węglanem sodu jest konieczna w przypadku przedawkowania. Otaczający nabłonek może być pokryty białą maścią mocznikową, ale tylko w niezbędnych przypadkach.

Krioterapia

Zastosowanie nieskiej temperatury, ciekłego azotu w otwartych procedurach (spryskiwanie, waciki bawełniane) lub jako krioterapia kontaktowa (zamknięte procedury – krioprobówki z CO₂, NO₂, N₂). Zabiegi powtarzane co tydzień lub dwa razy w tygodniu.

Zalety: niski koszt, prosta procedura, praktycznie żadnych odległych powikłań.

Wady: lokalne komplikacje, niska skuteczność manifestująca się częstymi nawrotami (nawet do 75%).

Metody chirurgiczne

Usunięcie przez wycięcie nożyczkami lub ostrą łyżką, wyskrobanie, elektrokoagulacja lub CO2 laser / Nd-YAG laser. Metody chirurgiczne mogą być stosowane jako podstawowe leczenie. W przypadku tego rodzaju leczenia niezbędne jest zastosowanie miejscowego znieczulenia. Leczenie z użyciem elektrokoagulacji lub lasera wskazane jest przy rozległych, nawracających, początkowo zróżnicowanych brodawkach.

Zalety: natychmiastowy efekt.

Wady: Powstawanie dymu mogącego zawierać cząsteczki wirusa. Konieczne stosowanie masek i okularów połączone z filtracją dymu.

Zalecane leczenie dla brodawek genitaliów z lokalizacją w kanale odbytniczym.

Krioterapia z użyciem ciekłego azotu, kwasu trójchlorooctowego (tylko w przypadku małych candyłomata acuminata) lub metod chirurgicznych (CO2 -/Nd-YAG laser lub elektrowypalanie).

Pochwa

Krioterapia (ciekły azot, kriosondy niewskazane), kwas trójchlorooctowy, lub metody chirurgiczne (CO2 laser lub elektrowypalanie).

Szyjka macicy

Laser CO.

V. Szczepienie

Udział HPV w etiologii raka szyjki macicy i zapadalność na infekcje nim wywołane u kobiet, wskazuje na konieczność poszukiwania szczepionek profilaktycznych i terapeutycznych. Cząstki wirusa pozbawione DNA (VLP), które były już testowane na zwierzętach, opracowano w celu immunoprofilaktycznym. Ponieważ są one wysoce specyficzne należy uwzględnić wiele typów wirusa. Szczepionki, które stymulują układ odpornościowy do odrzucenia HPV pozytywnych komórek, mogą być stosowane do leczenia istniejących już zmian. Ponieważ taki rodzaj reakcji jest prawdopodobnie zależny od typu wirusa, należy wykonać odpowiednią diagnostykę (technikami PCR).

Referencje

1. Livengood Ch, Hoyme UB. IDSOG Task Team Report: Management of Genital Human Papillomavirus (HPV) Infection. 2000.
2. Krogh, G von, Lacey CfN, Gross, G, Barasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sexual transmitted Infections* 2000; 76: 162 - 168.
3. Schneede P, Hofstetter A. Diagnostic Procedures and Treatment of Genital Diseases Caused by Human Papillomaviruses (HPV). Guidelines of the German Society for Urology 2001.
4. Guidelines for the Clinical Picture of Condylomata in the Anorectal Region. Guidelines of the German Dermatological Society 2000.
5. Condylomata acuminata and other HPV-associated Clinical Pictures of the Genitalia and Urethra. Guidelines of the German STD Society 2000.
6. Prevention of Genital HPV Infection and Sequelae: Report of an external consultants' Meeting. CDC Division of STD Prevention 12/1999
7. Schneider A, Hoyer H, Dürst M. Importance of the Detection of Human Papillomaviruses (HPV) in Screening. *Deutsches Ärzteblatt* 2001.
8. Diagnostic and Therapeutic Standards in Intraepithelial Neoplasia and Early Invasive Carcinomas of the Female Genital Tract. AG-CPC of the DGGG 2000.
9. Solomon D, Schiffmann M, Tarone R (for the ALTS Group). Comparison of three management strategies for patients with a typical squamous cells of undetermined significance: Baseline results from a randomized trial. *J Nat Cancer Inst* February 21, 2001; 93/4: 293-299.
10. Harro CD et al. Safety and Immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Nat Cancer Inst* February 21, 2001; 93/4: 284-292.
11. Schneider A, Wagner D. Infections of Women with Genital Human Papillomavirus. *Dt Ärztebl* 1993; 90: 730-732.
12. Schneider A., Wagner D. Recommendations for the Diagnosis and Treatment of HPV Infections and Precancerous States of the Lower Genital Tract. *Frauenarzt* 1994; 35: 1057-1065.
13. Schneider A. Sponsoring group "Papillomavirus Infections in Man and Animals." Approach in a Pathological Cervical Smear. *Frauenarzt* 1995; 36: 704-707.
14. Thaler C. personal communication

Załącznik (wesja anglojęzyczna)

Evidence Evaluation (stages I-IV) and Grading (A-C) of Treatment Recommendations of Relevance to the Guidelines:

Literature sources with evidence degree A and evidence evaluation stage Ib were used for the guidelines, i.e., evidence based on controlled, randomized studies. Meta-analysis-controlled, randomized studies (degree A, stage Ia) were not available. The evaluation of laser therapy was possible only based on studies of evidence stage IIa (degree B), i.e., expertly designed scientific studies with no randomization. Expertly designed quasi-experimental studies (IIb, B), nonexperimental descriptive studies (comparison studies, correlation studies, and case studies) (degree B, stage III), and expert opinions (degree C, stage IV) were basically not considered.

Skróty (wesja anglojęzyczna)

AG-CPC Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Zytologie der DGGG [Study Group on Cervical Pathology and Cytology of the DGGG]
AGII Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infektionsimmunologie der DGGG [Study Group on Infectology and Infectious Immunology of the DGGG]
AIN Anal intraepithelial neoplasia
AGUS Atypical glandular cells of undetermined significance
ASCUS Atypical squamous cells of undetermined significance
CIN Cervical intraepithelial neoplasia
DGGG Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe [German Society for Obstetrics and Gynecology]
DNA Desoxyribonucleic acid
HC II Hybrid capture II
HPV Human papillomavirus
HR HPV High-risk HPV
HGSIL High-grade squamous intraepithelial lesion
LLETZ Large-loop-excision of the transformation zone
LR HPV Low-risk HPV
LGSIL Low-grade squamous intraepithelial lesion
PCR Polymerase chain reaction
PIN Penile intraepithelial neoplasia
TCA Trichloroacetic acid
VAIN Vaginal intraepithelial neoplasia
VIN Vulvar intraepithelial neoplasia
VLP Virus-like particles