

Inimese papilloomiviirusega nakatunud patsientide ravi ja jälgimine

Marge Uibu¹, Ilse Kõiv¹, Mart Kull², Ilmi Reinmaa¹, Ursula Klaar¹ – ¹TÜ Kliinikumi naistekliinik, ²TÜ Kliinikumi kõrvakliinik

inimese papilloomiviirus, ravi ja jälgimine

Inimese papilloomiviirusega nakatunud patsientide ravi ja jälgimine on keeruline ning aeganõudev. Puudub spetsiifiline ravi. Ravimeetodeid on palju, kuid nende efektiivsus on limiteeritud ja võimalikud on sagedased haiguse retsidiivid. Iga konkreetse patsiendi raviplaan on individuaalne.

Inimese papilloomiviirusega (HPV) nakatunud patsientide ravi ja jälgimine on sageli keeruline ja aeganõudev. Papilloomiviiruse spetsiifiline ravi puudub ning praegu kasutusel olevate ravimeetoditega eemaldatakse vaid kliinilised ja subkliinilised avaldusvormid. Latentset infektsiooni ei ole võimalik ravida. Ravi alustamise või võimaliku spontaanse regressiooni ootamise üle otsustamisel on määravaks pahaloomulise haigusprotsessi olemaolu või puudumine. Jälgimise eelduseks on patsiendi motiveeritus ja koostöösoov (1).

1. Jälgimine (vt jn 1)

Tavaliste nahatüügaste ja kondüloomide korral võib patsiendi soovil esialgu piirduda jälgimisega ning oodata võimalikku iseeneslikku paranemist. Sõltudes organismi hormonaalsest ja immuunoloogilisest seisundist, on nii taandareng kui ka retsidiivide esinemine alati individuaalne ning ettearvatu. Ravist loobumine või selle edasilükkamine suurendab infektsiooni levikut, võib soodustada kondüloomide laialdasemat vohamist ning seetõttu raskendada edasist ravi. Nähtavad lesioonid ei ole enamikule patsientidest ka psühholoogiliselt vastuvõetavad. Kliiniliselt peamiselt healoomuliselt kulgevate haigusvormide ravi eesmärgiks on patsiendi heaolu ja viiruse leviku vähendamine (2, 3).

Keerulisem on olukord emakakaela intraepiteelialsete muutuste korral. Praegu arvatakse,

et paljud LGSIL (*Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion* - madala riskiastme lamerakuline intraepiteelialne lesioon) muutused taandarenevad, osa jäävad püsima ning ülejäänud arenevad edasi. Kahjuks ei ole usaldusväärset võimalust nende variantide eristamiseks.

Jälgimisperioodil on lesiooni laienemine või tsütoloogiliste muutuste süvenemine näidustuseks, et teha kolposkoopiline ja histoloogiline uuring ning alustada ravi. Regressioon toimub enamikul juhtudest esimese kahe aasta jooksul (4). Progresseeruda võib protsess eriti 20–29aastastel ja naistel, kellel on emakakaela tsütoloogilised muutused püsinud üle kolme aasta (5).

HPV-positiivseid patsiente, kellel ei ole kliinilist ega subkliinilist haigust (nn latentne infektsioon), peaks tsütoloogiliselt uurima korrapärase intervallidega. HPV onkogeense tüübi puhul soovitatakse tsütoloogilist uuringut kuue kuu ja mitteonkogeense tüübi korral ühe aasta möödudes.

ASCUS (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance* - määratlemata tähendusega atüüpilised lameepiteelirakud) või reaktiivsete muutuste korral tsütoloogilises äiges soovitatakse kõigepealt välistada kõik teised suguelundite infektsioonid, võimalikud hormonaalsed muutused (näiteks atroofiline vaginiit) ning muud uuringutulemust mõjutavad tegurid (emakasisene vahend (ESV), kemoterapia jt) ning korjata uuringut kolme kuni kuue kuu möödudes.

Tihendatud jälgimise võib lõpetada, kui kolmel järjestikusel korral on tsütoloogilise uuringu vastus olnud normaalne. LGSIL või HGSIL (*High Grade Squamous Intraepithelial Lesion* – kõrge riskiastme lamerakuline intraepiteeliline lesioon) muutuste korral ning ASCUS muutuste püsidel on järgmisteks uuringuteks kolposkoopia koos sihtbiopsiaga, histoloogiline uuring ning HPV-test.

Kui histoloogiline vastus on LGSIL või leid on normaalne, soovitatakse järgnevat tsütoloogilised uuringud teha iga kuue kuu tagant. Tsütoloogilise uuringu intervalli võib pikendada aastani, kui uuringul on kolm korda järjest olnud normaalne leid. Histoloogilise vastuse HGSIL-tüüpi muutuste korral tuleks valida sobiv ravimeetod. HPV onkogeense tüübi puhul oleks õige otsustada ravi alustamise kasuks. Mitteenkogeense HPV-tüübi korral võib sõltuvalt patohistoloogilisest vastusest, kliinilisest pildist ning patsiendipoolsetest teguritest seisundit jälgida kuuekuulise intervalliga. LGSIL raskusastme tsütoloogiliste muutuste püsimisel tuleks kolposkoopilist ning histoloogilist uuringut korrata vähemalt kahe aasta möödudes (3, 4, 6–12).

AGUS (*Atypical Glandular Cells of Undertermined Significance* – määratlemata tähendusega atüüpilised glandulaarsed rakud) hõlmab suure hulga koemuutusi alates healoomulistest reaktiivsetest muutustest kuni endotservikaalse *adenocarcinoma in situ*-ni. AGUS ja lameepiteeli (LGSIL/HGSIL) muutused esinevad sageli koos. HPV DNAd (eriti HPV 18) on kirjanduse andmetel väga harva leitud madala riskiastme glandulaarsetest lesioonidest, seevastu 40–70%-l *adenocarcinoma in situ* proovidest. Osas uuringutest on esitatud teooria kahest epidemioloogiliselt erinevast glandulaarsest muutusest. Atüüpilisi endotservikaalseid rakke peaks püüdma võimaluse piires klassifitseerida kui healoomulistele reaktiivsetele muutustele või pahaloomulisele protsessile viitavaid. AGUS-vastuse, kuid negatiivse kolposkoopilise ning endotservikaalse abrasiooni leiu korral soovitatakse jälgida patsienti 4–6kuuliste intervallidega kuni 4 järjestikust PAP-vastust on

negatiivsed. Reaktiivsete muutuste püsimisel soovitatakse lisaks kolposkoopiale (võimalik kaasnev SIL – *Squamous Intraepithelial Lesion*), sihtbiopsiale ning endotservikaalsele abrasioonile ka konisatsioonibiopsiat, mille teisest küljest võib olla ebasoovitatav mõju hilisemale rasedusele. Pahaloomuliste muutuste kahtlusel on uuringuteks kolposkoopia, sihtbiopsia, endotservikaalne abrasioon, endomeetriumbiopsia (eriti postmenopausaalsetel naistel), vahel ka hüsteroskoopia, sõltuvalt leiust endomeetriumi küretaap ja konisatsioonibiopsia. Ravi sõltub histoloogilisest vastusest, kliinilisest pildist ning raviks on kas emakakaela konisatsioon või hüsterektoomia (10, 13, 14).

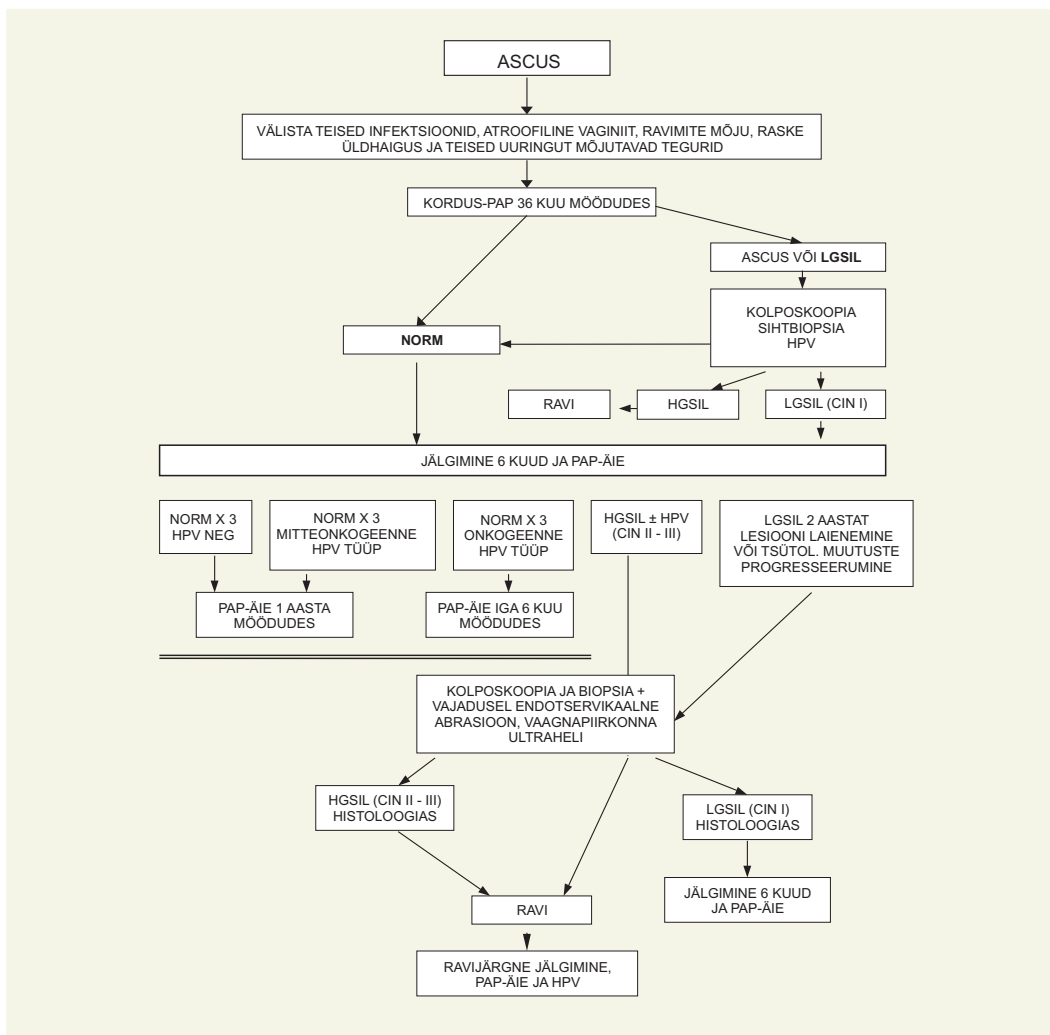
2. Ravimeetodid

Tänapäeval tuntud ravimeetodid võib jaotada kemoterapeutilisteks, kirurgilisteks, kombineerituteks ja alternatiivseteks. Ravimeetodit soovitatakse vahetada, kui lesioon püsib muutumatuna kuus nädalat, patsient pole oluliselt paranenud pärast arsti poolt tehtud kolme ravikuuri või kui lesioonid pole täielikult kadunud kuuenta ravikuuri järel. Ravi ajal uute lesioonide tekkides peetakse neile sobivaks sama ravimeetodit. Alati tuleks hinnata ravimeetodi riski ja kasu suhet (2, 15).

2.1. Kemoterapeutilised meetodid

Kasutusel on erinevad antimitootilised, mutageensed, antiproliferatiivsed ained ning immuunvastuse modulaatorid. Oluline on ravimi efektiivne kontratseptsioon. Trikloor- ja bikloor-äädikhapet võib ainsana kasutada ka imetavatel emadel ja rasedatel.

2.1.1 Trikloor- ja biklooratseethappe (TCA ja BCA) lahus. Lahuste kontsentratsioon pole standardiseeritud, kirjeldatud on TCA 10–95% lahuse kasutamist, sagedamini kasutatakse siiski 50–85% lahust (1, 2, 3, 16). Lahus pannakse otse kondüloomile 1–2nädalaste intervallidega, kuni nähtavad lesioonid kaovad. Soovitatav on lokaalne anesteesia. Ravimit võib kasutada tupes



Joonis 1. Jälgimisskeem emakakaela ASCUS, LGSIL ja HGSIL patoloogia ning HPV infektsiooni korral, modifitseeritud Kurman et al. 1994 ja Kaufman et al. 1997 järgi (9, 10).

ja emakakaelal. Meetod ei sobi korraga suurte pindadel kasutamiseks. Vaginaalsel manustamisel on oht striktuuride tekkeks (ei sobi kogu tupe ravimiseks). Enne ravimi kasutamist tuleks patsienti hoiatada võimalike armistumiste ja haavandumiste eest. Suhteliselt turvaline on see meetod raseduse ajal, sest ravim ei ole toksiline. TCA raviefekt on suurema kontsentratsiooniga lahuste kasutamisel võrdne krüoterapiaga (varieerub 20–81%, retsidiive 36–70%).

2.1.2. Podofüllotoksiin (0,5% lahus või 0,15% kreem). Toimemehhanismilt on podofüllotoksiin antimitootiline aine, mis põhjustab lokaalselt koe nekroosi. Peamiselt kasutatakse ravimit väliste kondüloomide lokaalseks raviks. Podofüllotoksiini võib patsient arsti juhendusel kasutada ka iseseisvalt. Ravim ei sobi sisemiste kondüloomide puhul tupest, emakakaelal, uretras, anaalkanalis ja lesiooni korral üle 10 cm² alal ning on täielikult vastunäidustatud raseduse ja imetamise ajal. Ravi ajal on oluline efektiivne

kontratseptsioon. Päevas võib ravimit kasutada maksimaalselt 0,5 ml (2, 3).

Efektiivsus varieerub 45–82%, retsidiive esineb 30–60%. Kõrvaltoimena on sagedasemad punetus, ärritus, valu, kipitus, põletus, haavandumine (16).

2.1.3. Imiquimod (Aldara, 5% kreem).

Imiquimod on lokaalselt kasutatav immuunvastuse modulaator, mis stimuleerib interferooni ja teiste endogeensete tsütokiinide tootmist. Täpne toimemehhanism on teadmata. Ravitulemused on paremad pikemaajasetel ravikuuridel 5% kreemiga. Efektiivsus varieerub 14–72%, retsidiive umbes 10%. Sagedaseks kõrvalnähuks on lokaalne põletus, punetus, ärritus, valu, kipitus, haavandumine. Ravim ei sobi imetavatele emadele ja rasedatele. Imiquimodi võib patsient arsti juhendusel kasutada ka iseseisvalt (2, 17). Imiquimod ei ole kasutatav emakakaela lesioonide raviks.

2.1.4. Interferoonidest kasutatakse papilloomiviruste ravis α - ja β -interferoone, rekombinantseid α -interferoone ja inimese loomlikku α -n3-interferooni (*natural interferon alfa-n-3*) (18). Kanadas on kasutusel veel INF α -n1 (*human lymphoblastoid interferon*). Lähtudes INF- α ja INF- γ sünergistlikust efektist *in vitro*, on alustatud kliinilisi uuringuid ka INF-g kasutamiseks papilloomivirusinfektsiooni ravis. Interferoonide omavahelised kombinatsioonid pole esialgsel andmetel monoterapiast efektiivsemad (19).

Interferoone kasutatakse peamiselt süstituna lesioonisiselt (intradermaalselt) subepiteeliasse sidekoesse, kuid ka üldravina (subkutaanselt või intramuskulaarselt) (18). Kõrvaltoimed on märkimisväärsed ja väga sagedad (54–100%), sõltudes kasutatavast interferoonist, annusest ja manustamisviisist. Kõrvaltoimed on väiksemad intradermaalsel süstimisel ja väiksemate dooside korral (20). Interferoone ei soovitata esmase valiku ravimiks ega rutiinseks kasutamiseks nii hinna kui ka ebamugava valuliku süstimise tõttu, pigem jäävad nad üheks võimaluseks raviresistentsetel juhtudel ning tormilise kuluga juveniilse larüngeaalse

papillomatoosi ravis (15). Interferoonravi on vastunäidustatud raseduse ning imetamise ajal.

2.1.5. Retinoidhape (süsteemselt või toopiliselt) on andnud positiivse efekti vulva- ja päraku-lesioonide raviresistentsetel juhtudel (1, 22).

2.1.6. Bleomütsiini on kasutatud lesioonisiseseks infiltratsiooniks küüneümbruse, samuti peopesas ning tallal olevatele keratiniseerunud käsnaadele (23).

2.1.7. Idoksüüridiini 0,5% (*idoxyuridine*) on kasutatud peenise- ja vulvaanaalkonduloomide raviks (16).

2.1.8. Podofüllüüliini ei peeta üldjoontes arenenud maades rutiinseks kasutamiseks sobivaks. Lahuse stabiilsus on kõikuv ja seetõttu efektiivsus ning toksilisus varieeruvad. On esinenud surmajuhumeid (1, 2, 3, 16, 24).

2.2. Kirurgilised meetodid

Kirurgilised koedestruktiivsed meetodid sobivad üldjoontes krooniliste ja keratiniseerunud konduloomide või intraepiteeliasete düsplaasiate raviks. Laserkirurgia on valikmeetodiks larüngeaalse haigusprotsessi korral.

Ühtegi emakakaela ektisiooni või destruktsiooni meetodit ei lubata kasutada ilma eelneva kolposkoopilise uuringuta. Kõikidel emakakaela ravimeetoditel võib olla negatiivne järelmõju hilisemale fertiilsusele, samuti raseduse ja sünnituse kulule (25). Kirjeldatud on munasarjade düsfunktsiooni sekundaarsest infektsioonist, koe resektsioonist tulenevat emakakaelakanali-lima vähenemist, emakakaela puudulikkust, emakakaelakanali stenoosi. Pärast protseduure soovitatakse hoiduda seksuaalast ja tampoonide kasutamisest vähemalt 4 nädalat.

Ablatiivsete meetodite kasutamisel pole saadav biopstaat tavaliselt sobiv histopatoloogiliseks uuringuks.

2.2.1. LLETZ (*Large loop excision of the entire transformation zone*, transformatsioonitsooni ekstsisioon linguga) ja LEEP (*Loop electrosurgery excision fulguration procedure*, elektrodiatermiline ekstsisioon linguga). LEEP võimaldab suurte eksofüütsete kondüloomide elektrodiatermist lingekstsisiooni ning ka emakakaela konisatsiooni. Armistumise vältimiseks on oluline sügavuse täpne kontroll. Raviefekt korduvate protseduuridega on kirjanduse andmetel umbes 76%, retsidiive esineb 25%-l juhtudest. Kasutatakse laialdaselt Ameerika Ühendriikides.

LLETZ-meetodit kasutatakse emakakaela haigusprotsesside diagnostikas ja ravis. Meetodi eesmärgiks on transformatsioonitsoon täies ulatuses eemaldada. Raviprotseduur toimub kolposkoobi kontrolli all ning selle tarvis on vaja hea väljaõppega kogunud kolposkopisti. Laialdaselt on kasutusel Inglismaal.

Meetodit peetakse sobivaks HGSIL-muutuste (k.a mikroinvasiooni kahtlusel), glandulaarse intaepiteeliaalse patoloogia, üle 12 kuu püsinud LGSIL korral ning polüüptide eemaldamiseks. LGSIL-muutuste korral on üleravimise oht (30). Positiivne ravitulemus saavutatakse umbes 90%-l juhtudest. Saadav koepreparaat on tavaliselt sobiv histopatoloogiliseks uuringuks, kuigi mõne uuringu andmetel on terminisi artefakte 38–48% (8). Edasine ravi planeeritakse sõltuvalt patohistoloogilisest vastusest.

LLETZ eeliseks peetakse täpsust, vähest kudede terminisi kahjustust. LLETZ ei mõjuta hilisemat fertiilsust, raseduse ja sünnituse kulgu (24, 25). Siiski on võimalikuks komplikatsiooniks emakakaelakanali stenoos. Elektro- ja krüokauterisatsioon seevastu põhjustavad terminisi kahjustust, samuti puudub kontroll tekkiva koekahjustuse üle ning oht armide tekkeks on tunduvalt suurem. LLETZ-meetodi suhteliseks vastunäidustuseks peetakse rasedust (komplikaatsiooniks verejooks, enneaegne sünnitus), noort iga, teisi infektsioone, atroofilisi limaskestamuutusi.

2.2.2. Laserravi. Laserravi eelistatakse tavaliselt laialdaste mitmekordeliste protsesside, eriti larüngaalsete papillomatooside korral. Meetod sobib kolposkoobi kontrolli all ka emakakaela,

emakakaelakanalisse ulatuvate lesioonide laservaporisatsiooniks ning emakakaela laserkonisatsiooniks (laserekstsisioon). Emakakaelaraviks sobib laservaporisatsioon ablatiivse tehnikana juhul, kui lesiooni piirjooned on nähtavad ja puuduvad invasiivse kartsinoomi tunnused. Ravida tuleb kogu transformatsioonitsooni, mitte ainult üksikut lesiooni. Konisatsioonibiopsiat soovitatakse teha, kui kõik lesiooni piirjooned pole nähtavad või on tegemist keskmise või raske astme düskarüootiliste muutustega. Laserravi on kasutatav ka kusitiis, vulval, tupes ning päarakukanalis (30). Küllaldased andmed mõjust fertiilsusele ning raseduse ja sünnituse kulule puuduvad (25). Eemaldatava koe väiksema hulga tõttu on laserkonisatsioon tõenäoliselt vähem kahjustav kui külmkonisatsioon. Pärast laserablatsiooni ei ole võimalik hinnata ravitud ala piirjoonte nn haigusvabadust, konisatsioonibiopsia preparaati peetakse sobivaks patohistoloogiliseks uuringuks, kuigi võib esineda terminisi kahjustusi. Laserravi efektiivsus on 67–90%, retsidiive tekib 7–72%-l juhtudest.

Laserravi komplikatsioonid on postoperatiivne valu, pseudohüperpüreaksia, vaginaalne voolus, sekundaarne infektsioon, postoperatiivne verejooks 10–14 päeva möödudes, emakakaelakanali stenoos, armistumine, vulva turse, düspareunia (2, 24).

2.2.3. Krüoteraapia. Krüoteraapias kasutatakse vedelat lämmastikku, süsinikdioksiidi või lämmastikoksiidi. Eelistatud on meetod silmalaugude, nina- ja küünevallikäsnae ravis. Esmase meetodina kasutamiseks soovitatakse krüoteraapiat vaid juhul, kui on tegemist üksiku lesiooniga, keratiniseerunud lesioonidega või väga suurte lesioonidega, millest on vaja kiiresti vabaneda.

Krüoteraapiat võib kasutada mitterasedatel patsientidel emakakaela raviks, kuid siinjuures on vajalik eriväljaõpe ning täpne meetodika (temperatuur, krüosondi suurus ja kuju, rõhk süsteemis jne). Vastasel korral on ravimeetod vähe efektiivne, komplikatsioonid sagedased ning oht üle- või alaravimiseks. LGSIL ravis on krüoteraapia

efekt võrreldav laserteraapiaga. Krüoteraapiat ei peaks kasutama HGSIL ravis üle poole emakakaelast haarava lesiooni korral. Ravitulemus on uuringute andmetel juba halvem neljandikku emakakaelast haarava lesiooni puhul. Emakakaela- ja tupeprotseduuridega kaasneb alati ka koenekroosist tulenev halvalõhnaline voolus (3–4 nädalat). Haavad paranevad üldjuhul 12 nädala jooksul. Armistumine on tavaliselt vähene. Fertiilsusele on ohtlikud võimalikud sekundaarsed infektsioonid ja emakakaelakanali stenoos. Rasedusel võib krüoteraapiat kasutada üksikute väliste anogenitaalkondüloomide raviks (27). Krüoteraapia üldine raviefekt varieerub 50–95%, emakakaelaprotsesside puhul 80–95%. Retsidiive on 30–45% (2, 3, 24, 26, 28).

2.2.4. Elektrokoagulatsiooni diatermia.

Elektrokoagulatsiooni diatermia ei sobi emakakaela raviks, kui patoloogia ulatub emakakaelakanalisse, tegemist on kõrge riskiastme lesiooniga (HGSIL) või on mikroinvasiivse protsessi, adenokartsinoomi kahtlus. Mõjust fertiilsusele on vähe andmeid (25).

2.2.5. Külmkonisatsioon. Külmkonisatsiooni peetakse kirjanduses LGSIL ravis aegunud meetodiks. Meetod on sobiv endotservikaalse glandulaarse düsplaasia korral ning on eelistatud, kui lesioon ulatub tservikaalkanalisse, transformatsioonitsoon pole nähtav või on invasiivse protsessi kahtlus. Meetod on lõikusjoone ja sügavuse suhtes ebatäpne, sest konisatsioon tehakse tavaliselt ilma kolposkoobi kontrollita nn pimemeetodil (29). Hilisema raseduse korral võib esineda oht enneaegseks (alla 37 nädalat) sünnituseks. Raseduse katkemist, enneaegset sünnitust ja komplikatsioone hilisemate sünnituste ajal on täheldatud eriti naistel, kellel emakakaela konisatsioon on tehtud enne esimest sünnitust (30).

2.2.6. Ekstsioon skalpelli või kääridega, küreetaap. Konventsionaalset kirurgiat kasutatakse peamiselt perianaalsete kondüloomide

eemaldamiseks. Küreetaap sobib sügavatele plantaarkäsnadele. Retsidiive on umbes kolmandikul patsientidest ning armistumine on sage komplikatsioon (2, 3).

2.3. Alternatiivsed ravimeetodid

Papilloomiviirusinfektsioonide raviks on kasutatud ravimtaimi, hõbenitraati, kaaliumhüdrosiidi, dinitroklorobenseeni, intralesionaalset tuberkuliini, adhesiivset plaastrit, psühhoteraapiat, röntgenkiirgust jt (3). Profülaktilised ja terapeutilised vaktsiinid on kliinilises uuringufaasis.

3. Ravisoovitused

Raviefekti mõjutab oluliselt kahjustuse ulatus, haige vanus, kahjustuse lokalisatsioon, immuunsüsteemi seisukord, patsiendi motiveeritus, elustiil, samuti raviarsti kogemus ja võimalused (1–3, 6, 8, 15–18, 20, 24, 28, 29).

3.1. Esmased, varem ravimata HPV-lesioonid.

Välise üksikute anogenitaalsete lesioonide puhul soovitatakse kasutada tsütotoksilisi ja keratolüütilisi ravimeid (0,5% podofüllotoksiini lahus või 0,15% kreem mittekeratiniseerunud pindadele, imiquimodi 1% või 5% kreem, 50–80% triklooräädikhape) või krüo- ja laserteraapiat ning kirurgilist eemaldamist (elektrokirurgia, küreetaap, skalpelli või kääridega eemaldamine). Eksofüütsete kondüloomide raviefekt varieerub 22–94%. Retsidiivid on sagedased, kolme esimese kuu jooksul umbes 25%.

Emakakaela ja vulva intraepiteliaalsete neoplaasiate korral soovitatakse kasutada LEEP/LLETZ-meetodeid, laser- või krüoteraapiat. Ravitulemuste efektiivsus sõltub protseduuride arvust ning arsti kogemusest (80–95%).

Vulva intraepiteliaalse neoplaasia ravis eelistatakse sageli laservaporisatsiooni. Kasutada ei soovitata 5-FU kreemi, nitroklorobenseeni, krüoteraapiat, sest nimetatud meetodid ei mõju 4–5 mm sügavusele või põhjustavad komplikatsioone. Ülaltoodu kehtib ka anaalkanali intraepiteliaalse neoplaasia puhul. Vulva, emakakaela ja anaalse

lokalisatsiooniga kondüloomide korral võib kasutada ka triklooräädikhapet.

Subkliiniliste avaldumisvormide ravis on määravaks düsplaasia aste. Soovitatakse elektrodiatermist ekstsiooni linguga (LEEP/LLETZ), laser- ja krüoterapiat, lesioonisest interferooni. Subkliiniliste lesioonide puhul on laserteraapia ja LEEP/LLETZ sümptomaatiliselt efektiivne 90%-l, interferoon 80%-l juhtudest. Tugeva lokaalse reaktsiooni ja sageli tekkiva ulatusliku nekroosi tõttu on vastunäidustatud 5-FU kreem.

Vaginaalsete kondüloomide raviks tuleks võimalusel eelistada toopiliselt trikloor- või biklooräädikhapet, kirurgilistest meetoditest CO₂-laservaporisatsiooni või LEEP/LLETZ protseduuri. Alternatiiviks on krüoterapia (krüosondi mitte kasutada, sest on oht perforatsiooniks ja fistulite moodustamiseks). 5-FU 5% kreem põhjustab tupes keemilist vaginiiti ja adenoosi ning pole raviks kõige sobivam.

Ureetra välisava kondüloomidele soovitatakse 5-fluorouratsiili 5% kreemi (efektiivsus 55–90%), 0,5% podofüllotoksiini, laserteraapiat, krüoterapiat vedela lämmastikuga.

Meestele ei sobi hästi krüoterapia valu, armistumise ja hüpopigmentatsiooni tõttu. Soovitav on kasutada 1% 5-FU kreemi, podofüllotoksiini, immuunterapiat või nende kombinatsioone. Podofülliin ei sobi lamedatele ja papuloossetele kondüloomidele.

Bowenoidse papuloosi ravis on efektiivne olnud 5-fluorouratsiili (5-FU). Ravi on enamasti kirurgiline.

Hingamis- ja seedetrakti HPV patoloogiate korral eelistatakse kirurgilist eemaldamist, sagedamini CO₂-laserravi või endoskoopilist krüoterapiat. Hulgaliste lesioonide korral kasutatakse ka süsteemset interferoonravi. INF kasutamisest võib loota efekti esimese kuu kuu jooksul. Suuõõnes võib kasutada krüoterapiat vedela lämmastikuga, elektrokirurgiat, kirurgilist ekstsiooni.

Ulatuslike kahjustuste korral soovitatakse süsinikdioksiidlaser- ja tavalist kirurgilist ravi.

3.2. Retsidiivide ravi. Üksikute lesioonide retsidiivide korral või toopilisele kemoterapiale mitteallumisel kasutatakse krüoterapiat, laservaporisatsiooni, diatermist ekstsiooni linguga (LEEP) ja seejärel vajadusel lesioonisest interferooni.

Anogenitaaltrakti lameepiteeli retsidiiveervaid lesioone ja intaeepiteliaalset neoplaasiaid ravitakse destruktiivsete meetoditega, kuhu kuuluvad krüoterapia, LEEP-meetod ja CO₂-laservaporisatsioon. Hea kvalifikatsiooniga teostuse korral on kõikide nende meetodite ravitulemused sarnased.

Pikaaegsed, rohked, retsidiiveervad, erineva lokaliseerumisega HPV-lesioonid.

Raviks soovitatakse kirurgilisi meetodeid, samuti krüo- või elektrodiatermist koagulatsiooni kombineerituna 5-FU või podofülliiniga. Retsidiiveervate vaginaalsete kondüloomide korral eelistatakse laserravi kombinatsioonis podofüllotoksiiniga. Äärmiselt refraktaarsete ja retsidiiveervate haigusprotsesside ravis kasutatakse interferoone kombinatsioonis muu lokaalse raviga, vahel ka retinoide. Interferoone on kasutatud lesioonisest laservaporisatsiooni järel tekkinud retsidiivide korral.

3.3. Rasedusaegsed HPV-infektsioonid.

Rasedusaja emakakaela intraepiteliaalsete neoplaasiate ja *carcinoma in situ* astme lesioonidel on uuringute andmetel kõrge persisterumise ning progresseerumise aste. Lesioonidest regresseeruvad sünnitusjärgselt umbes 12%. Esialgusel kolposkoopilisel uuringul tavaliselt alahinnatakse protsessi raskust. Kondüloomide kasv raseduse ajal on kiire, tavaliselt laialdane ja difuusne ning retsidiivid sagedased. Üksikute lesioonide raviks võib kasutada 50% trikloor- või biklooräädikhappelahust, keratiniseerunud pindadele krüoterapiat vedela lämmastikuga, samuti abalatiivset kirurgiat (1, 15). Protseduuride tegemisel tuleb arvestada kergemini tekkivate verejooksudega. Laserkirurgia on näidustatud verejooksude ohu tõttu vaid refraktaarsete,

retsidgeeruvate, laialdaste kondüloomide puhul. Võimalusel soovitatakse raviprotseduure teha raseduse teises trimestris. Vasopressiini ja adrenaliini kasutamisel halveneb uteroplatsentaarne verevarustus (5).

4. Ravijärgne jälgimine

Retsidiive esineb kõige sagedamini (50%) esimese 3 kuu jooksul. Hilisema jälgimise lihtsustamiseks on iga ravikuuri lõppedes oluline joonistada lesiooniskeem.

Perianaalsete, ja anaalsete lesioonide remissiooni järel soovitatakse kontrolli 3–6- või 4–8kuuliste intervallidega, patsienti tuleb julgustada retsidiivi märgates kohe arsti poole pöörduma. Väliste kondüloomidega patsient ei vaja emakakaela normaalse seisundi korral PAP-uuringut sagedamini kui kord aastas. Pärakust võetakse tsütoloogiat aastase intervalliga.

Emakakaelaprotsesside kirurgilise ravi järgi tehakse kontrolltsütoloogiline uuring 4 kuu möödudes, sest varem võivad reaktiivsed või reparatiivsed muutused põhjustada vale diagnoosi. Järgmine tsütoloogiline äie võetakse 8 kuu möödudes protseduurist. Vajadusel kasutatakse endotservikaalset abrasiooni. Kui mõlema tsütoloogilise uuringu leid on negatiivne, soovitatakse jätkata üheaastase jälgimisintervalliga. Pato-

loogilise vastuse korral soovitatakse uut kolposkoopilist uuringut ja sihtbiopsiat. Pärast emakakaela konisatsiooni soovitatakse kolposkoopilist uuringut vähemalt ühel esimestest kontrollvisiitidest. Rasedusest oleks soovitatav hoiduda 3–6 kuud pärast emakakaela tsütoloogilise äie normaliseerumist (8, 27).

Ebapiisava ulatusega konisatsiooni korral, s.t kui konisatsioon ei ole haaranud terve koe piiri, jälgitakse (eeldusel, et puudub invasiivne vähk) patsienti 3–6 kuud, seejärel teostatakse uus tsütoloogiline uuring või/ja endotservikaalne abrasioon ning kolposkoopiline uuring. Patoloogilise vastuse korral tehakse uus konisatsioonibiopsia või teatud näidustustel hüsterektoomia.

Kokkuvõte

Efektiivne ja turvaline viirusevastane ravi praegu puudub ja nakatunud kude eemaldatakse kas keemiliselt või füüsiliselt. Ravimeetodeid on palju, kuid nende efektiivsus on piiratud ja retsidiivide arv suur, kõrvaltoimed sagedased ja võimalikud komplikatsioonid tõsised. Patsiendi raviplaan on individuaalne. Invasiivse emakakaelavähi teket saab vältida õigeaegse seksuaalkasvatuse, vähieelastmete varajase avastamise, diagnoosimise ning raviga.

Kirjandus

1. Ferenczy A. Epidemiology and clinical pathophysiology of condyloma acuminata, *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1331–9.
2. Evans MR, Wiley D, eds. External genital warts. Diagnosis and treatment. American Medical Association. 1997.
3. Reichman CR, Bonnez W. Papillomaviruses. In: G Mandell, editor. Principles and practice of infectious diseases. 3rd ed. New York 1990. p.1191–9.
4. Kiviat N. Natural history of cervical neoplasia: overview and update *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1099–104.
5. Coppola A, Sorosky J, Casper R, Anderson B, Buller RE. The clinical course of cervical carcinoma in situ diagnosed during pregnancy. *Gynecol Oncol* 1997; 67:162–5.
6. Cox JT. Management of cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1999;353:857–9.
7. Gram IT, Macaluso M, Stalsberg H. Incidence of cervical intraepithelial neoplasia grade III, and cancer of the cervix uteri following a negative PAP-smear in an opportunistic screening. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:228–32.
8. Jones WH. Cervical intraepithelial neoplasia. *Bailliere's Clin Obstet Gynecol* 1995;9:1–240.
9. Kaufman RH, Adam E, Icenogle J, Reeves WC. Human papillomavirus testing as triage for atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesions: Sensitivity, specificity, and cost effectiveness. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 930–6.

10. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman M. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. *JAMA* 1994;271:1866-9.
11. Risberg B, Andersson A, Lie AK, Nordin B, Zetterberg C. Histology corresponding to mildly dyskaryotic smears - a study of 190 laser cone biopsied patients. *Gynecol Oncol* 1998; 68:193-7.
12. Soutter WP, de Barros AL, Fletcher A, Monaghan JM, Duncan ID, Paraskevaidis E, Kitchener HC. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997;349:978-80.
13. Anderson MC. Glandular lesions of the cervix. Diagnostic and therapeutic dilemmas. *Bailliére's clinical obstetrics and gynecology*. 1995;9:105-19.
14. Duska RL, Flynn FC, Chen A, Strojwas-Whall D, Goodman A. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 1998;91:278-82.
15. Centers for Disease Control and Prevention. 1998. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998 ;47:88-98.
16. Von Krogh G. Topical treatment of outer genital warts. *Cervix Lower Fem Gen Tract* 1992;10:125-31.
17. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens LM, Fax LT, et al and the HPV Study Group. Self-administered topical 5% Imiquimod cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998; 134:25-30.
18. Gall A S. Human papillomavirus infection and therapy with interferon. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1354-9.
19. Trizna Z, Evans T, Bruce S, Hatch K and Tying KS. A randomized phase II study comparing four different interferon therapies in patients with recalcitrant condylomata acuminata. *Sex Trans Dis* 1998;25:361-5.
20. Friedman-Kien A. Management of condylomata acuminata with Alferon N injection, interferon alfa-n3 (human leukocyte derived). *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1359-68.
21. Davila WG, Shroyer KR. Topical 5-Fluorouracil in the treatment of cervical human papillomavirus infection. *Gynecol Obstet Invest* 1996;41:275-7.
22. Priore Del G., Herron Montoney M. Retinoids for vulvar dysplasia in the HIV-infected patient. *Int J Gynecol Obstet* 1996;55:77-8.
23. Munn ES, Higgins E, Marshall M., Clement M. A new method of intralesional bleomycin therapy in the treatment of recalcitrant warts. *Br J Dermatol* 1996:135:969-71.
24. Hatch DK. Clinical appearance and treatment strategies for human papillomavirus: A gynecologic perspective. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1340-4.
25. Montz FJ. Impact of therapy for cervical intraepithelial neoplasia on fertility. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175: 1129-36.
26. Monk A, Pushkin FS, Nelson LA, Gunning EJ. Conservative management options for patients with dysplasia involving endocervical margins of cervical cone biopsy specimens. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1695-700.
27. Hatch DK. Cryotherapy. *Bailliére's Clin Obstet Gynecol* 1995; 9:133-43.
28. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, Whittaker L, Rhodes-Morris H, Silva E. A randomized clinical trial of cryotherapy, loop elektrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 1998;92:737-44.
29. Duggan DB, Felix CJ, Munderspach IL, Gebhardt AJ, Grosher S, Morrow CP, Roman DL. Cold -knife conization versus conization by the loop elektrosurgical excision procedure: a randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:276-82.
30. Bandieramonte G, Lomonico S, Quattrone P, Stefanon B, Merola M, Bucci A. Laser Conization assisted by crypt visualization for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1998;91:263-9.

Summary

Treatment and follow-up of patients with Human papilloma virus

Safe effective treatment of HPV infections is currently not available. Most therapeutic modalities consist in the physical or chemical destruction of clinical or subclinical lesions. There is no specific antiviral treatment.

Health education and early detection, as well as the diagnosis and treatment of premalignancies is essential

for prevention of cervical cancer. Clinical guidelines are given for follow-up and treatment.

Ilse Köiv
07 448 990