



prof. dr hab. n. med.
Magdalena Czarnecka-Operacz^{1,2}
dr n. med. Anna Sadowska-Przytocka¹

¹ Katedra i Klinika Dermatologii UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry i Kliniki:

prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

² Pracownia Diagnostyki Chorób Alergicznych UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Pracowni: prof. dr hab. n. med.
Magdalena Czarnecka-Operacz

Metody leczenia kłykcin kończystych

Kłykciny kończyste (*condylomata acuminata*, genital warts) to łagodne zmiany proliferacyjne okolicy anogenitalnej, które powstają w wyniku infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus* – HPV). Uznaje się, że jest to najczęstszy kliniczny objaw zakażenia HPV. Obecnie dostępnych jest wiele metod leczenia kłykcin kończystych, jednak jak dotychczas nie ma skutecznego sposobu, aby zapobiegać nawrotom choroby. W większości przypadków za powstanie objawów odpowiedzialne są serotypy 6 i 11 HPV, co nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia kancerogenezy. Należy pamiętać jednak o występowaniu również onkogennych serotypów HPV.

Epidemiologia

Najistotniejszym czynnikiem rozwoju i rozprzestrzeniania się choroby są stosunki seksualne. Według badań większość osób aktywnych seksualnie nabywa infekcję HPV, jednak najczęściej jest to infekcja niepowodująca żadnych objawów klinicznych. Częstość występowania brodawek płciowych wynosi około 1-3% populacji ogólnej^[1]. Obraz kliniczny kłykcin kończystych jest różnorodny. Najczęściej obserwuje się grudki, guzki oraz struktury kalafiorowate.

Obraz kliniczny

Pojedyncze zmiany chorobowe mają charakter grudek koloru różowego, brązowego, które z czasem stają się nitkowate lub przybierają postać guzków o brodawkowatej powierzchni. Dłużej utrzymujące się wykwity przypominają struktury kalafiorowate. U mężczyzn charakterystycznymi lokalizacjami są: żołądek, wędzidełko napletka, wewnętrzna błaszka napletka oraz rowek zażołądny. Z kolei w przypadku kobiet typową lokalizacją dla kłykcin kończystych są wargi sromowe, przedsionek pochwy, ujście cewki mo-

czowej, okolica odbytu, pochwa i część pochwowa szyjki macicy. W niektórych przypadkach objawom klinicznym kłykcin mogą towarzyszyć świąd lub dolegliwości bólowe.

Diagnostyka

Obraz kliniczny kłykcin kończystych jest bardzo charakterystyczny, stąd też rozpoznanie choroby nie jest trudne. Konieczne jest oczywiście dokładne badanie przedmiotowe. Z uwagi na możliwość występowania zmian chorobowych w miejscach trudnych do oceny klinicznej, u mężczyzn zaleca się wykonanie proktoskopii, a u kobiet konieczne jest badanie ginekologiczne z użyciem wziernika. Przydatne jest również badanie kolposkopowe. Badanie histologiczne zaleca się w przypadkach niejednoznacznych klinicznie lub celem wykluczenia zmian przednowotworowych lub nowotworowych. Według wytycznych europejskich nie rekomenduje się natomiast rutynowego wykonywania oznaczeń serotypów wirusa. Również nie jest zalecana próba octowa polegająca na aplikacji na powierzchnię wykwitów 5% roztworu kwasu octowego, prowadząc do zbielenia kłykcin kończystych^[2].

Leczenie

W leczeniu kłykcin kończystych, jak już wspomniano, możliwe jest wykorzystanie wielu metod terapeutycznych, jednak żadna nie gwarantuje trwałego wyleczenia. Odsetek nawrotów brodawek płciowych po leczeniu jest relatywnie wysoki i może wynosić nawet powyżej 40%^[3-4]. Za najbardziej skuteczną metodę leczenia kłykcin kończystych uznaje się chirurgiczne ich usunięcie. Oczywiście wybór metody zależy od lokalizacji i rozległości zmian oraz preferencji pacjenta i lekarza. W przypadku wyboru leku miejscowego lekarz powinien być pewny zrozumienia istoty choroby przez pacjenta

i zasady stosowania preparatu. Niestety każda metoda terapeutyczna może wiązać się z dolegliwościami bólowymi, pieczeniem, powstaniem nadżerek pokrywających obszary poddane leczeniu, sączeniem i w końcowym etapie powstaniem strupów.

Leczenie miejscowe

Podofilotoksyna

Jest to wyciąg z roślin iglastych i berberysowatych, będący silnym środkiem antymitycznym, który powoduje martwicę komórek nabłonka. Preparat jest dostępny w postaci 0,5% roztworu oraz 0,15% kremu. Zaleca się aplikowanie leku bezpośrednio na powierzchnię zmian chorobowych 2 razy dziennie przez 3 następujące po sobie dni tygodnia, by następnie zrobić 4-dniową przerwę. Leczenie trwa kilka tygodni, a odsetek wyleczeń przy stosowaniu podofilotoksyny przez 3-6 tygodni wynosi 43-83%^[5]. Tendencje do nawrotów kłykcin kończystych po zastosowaniu wspomnianego leku obserwowano nawet u 100% leczonych po 8-21 tygodniach od ich ustąpienia. Lek jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży.

Imikwimod

Jest to modulator odpowiedzi immunologicznej, odpowiedzialny za pobudzenie syntezy i wydzielania cytokin prozapalnych, takich jak np. interferon α , czego efektem jest zniszczenie komórek objętych infekcją HPV. Preparat dostępny jest w postaci 5% kremu. Zaleca się stosowanie preparatu 3 razy w tygodniu zazwyczaj na noc, a następnie rano usunięcie kremu z powierzchni skóry. Leczenie można kontynuować przez 16 tygodni. Ustąpienie zmian chorobowych obserwowano u 35-68% pacjentów, a odsetek nawrotów po ustąpieniu zmian chorobowych określono na 6-

16%^[6]. Bezwzględnie konieczne są jednak dalsze badania, które potwierdzą bezpieczeństwo stosowania leku u kobiet w ciąży.

Sinekatechina

Jest to relatywnie nowa opcja terapeutyczna, która uzyskała rejestrację do stosowania w miejscowym leczeniu kłykcin kończystych. Jest to wyciąg z zielonej herbaty (*Camellia sinensis*), który zawiera katechiny. Związki te są antyutleniaczami, które działają antyproliferacyjnie i immunomodulująco, jak również przeciwnowotworowo i przeciwwirusowo. W Polsce preparat jest dostępny w postaci 10% maści, którą należy stosować 3 razy dziennie do czasu ustąpienia zmian chorobowych przez okres do 16 tygodni. Lek charakteryzuje się dużą skutecznością kliniczną. Ustępowanie zmian obserwuje się u 48-70% leczonych przez okres 12-16 tygodni. Zarejestrowany odsetek nawrotów wynosił 1-12% w zakresie czasowym 12 tygodniach obserwacji. Preparatu nie zaleca się osobom poniżej 18. roku życia oraz kobietom w ciąży.

Skuteczność sinkatechiny w leczeniu brodawek okolicy anogenitalnej potwierdzono w wielu badaniach, również randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z użyciem placebo. W badaniach tych oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję substancji o stężeniu 10 i 15% w terapii kłykcin kończystych. Odsetek wyleczeń był porównywalny u kobiet i u mężczyzn. Objawami niepożądanymi zgłaszanymi przez chorych był rumień, uczucie świądu, obrzęk i pojawianie się nadżerek. Najczęściej objawy niepożądane miały łagodny charakter i nie wymagały natychmiastowego odstawienia leku. Ciekawe są również wyniki badań porównujące poniesione koszty leczenia. Stosowanie sinkatechiny okazało się być zdecydowanie tańszym sposobem walki z kłykcinami koń-

czystymi w porównaniu z imiquimodem. Badanie Butler i wsp. wskazało na protekcyjną rolę substancji pochodzących z zielonej herbaty na ryzyko rozwoju raka jajnika i endometrium. Konieczne są dalsze badania porównujące stosowanie preparatów sinkatechiny i innych leków w terapii brodawek wirusowych okolicy anogenitalnej^[7-10].

Leczenie zabiegowe

Krioterapia

W zależności od rozległości, lokalizacji i charakterystyki zmian chorobowych możliwe jest wykorzystanie zarówno metody dotykowej, jak i bezdotykowej (spray). Najczęściej czas mrożenia wynosi 20 sekund. Zabiegi krioterapii zazwyczaj wykonuje się w odstępach tygodniowych i, co ważne, jest to metoda bezpieczna u kobiet ciężarnych. Odsetek wyleczeń kłykcin kończystych przy zastosowaniu krioterapii wynosi 44-75%, a nawrotowość ocenia się na 20-42%^[8].

Kwas trojchlorooctowy (TCA) o stężeniu 80-90%

Jest to środek „żrący”, prowadzący do rozwoju martwicy w obrębie tkanek. Preparat należy aplikować bezpośrednio na powierzchnię zmian chorobowych, zwykle w odstępach tygodniowych. Skuteczność metody ocenia się na 56-81%, natomiast nawrotowość na 36%. Leczenie, co istotne z klinicznego punktu widzenia, może być stosowane w okresie ciąży^[9].

Leczenie chirurgiczne

Do metod chirurgicznych zalicza się tyżeczkowanie zmian chorobowych, elektrokoagulację, laseroterapię oraz ich wycięcie chirurgiczne. Zabiegi wymagają znieczulenia nasiękowego (roztwór lidoka-

iny) lub tylko miejscowego (miejscowe preparaty w postaci kremów znieczulających). W przypadku laseroterapii i elektrokoagulacji należy pamiętać o konieczności przeprowadzania zabiegów zawsze w masce ochronnej i przy włączonym wyciągu. Uważa się, że leczenie chirurgiczne cechuje się najwyższym odsetkiem wyleczeń (89-100%), przy nawrotowości na poziomie 19-29%^[10].

Inne metody leczenia

W piśmiennictwie dostępne są doniesienia o skuteczności terapii fotodynamicznej przy użyciu kwasu 5-aminolewulinowego, jednak według obowiązujących aktualnie wytycznych takie postępowanie także nie jest zalecane.

Celem uniknięcia nawrotu, po ustąpieniu zmian, zaleca się systematyczną kontrolę kliniczną co 4 tygodnie przez okres wielu miesięcy. Pacjentom powinno się również zdecydowanie zalecać badania przesiewowe w kierunku innych chorób przenoszonych drogą płciową. U partnerów osób zakażonych zaleca się również przeprowadzenie badania dermatologicznego i ginekologicznego.

Piśmiennictwo:

1. Salomon J., Szepietowski J. Kłykciny kończyste – nowości w leczeniu. *Przegl Dermatol* 2014, 101, 211–216.
2. Lacey C.J.N., Woodhall S.C., Wikstrom A., Ross J.: 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *JEADV* 2013, 27, e263–270.
3. Oriel J.D.: Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* 1971, 47, 1–13.
4. Nvitray A.G., Iannacone M.R.: The epidemiology of human papillomaviruses. *Curr Probl Dermatol* 2014, 45, 75–91.
5. Kirby P., Dunne A., King D.H., Corey L.: Double-blind randomized clinical trial of self-administered podofilox solution versus vehicle in the treatment of genital warts. *Am J Med* 1990, 88, 465–470.
6. Arican O., Guneri F., Bilgic K., Karaoglu A.: Topical imiquimod 5% cream in external anogenital warts: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol* 2004, 31, 627–631.
7. Tzellos T.G., Sardeli C., Lallas A., Papazisis G., Chourdakis M., Kouvelas D.: Efficacy, safety and tolerability of green tea catechins in the treatment of external anogenital warts: a systematic review and meta-analysis. *JEADV* 2010, 25, 345–353.
8. Gross G, Meyer KG, Pres H, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A. A randomized, double-blind, four-arm parallel-group, placebo-controlled Phase II/III study to investigate the clinical efficacy of two galenic formulations of Polyphenon E in the treatment of external genital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Nov;21(10):1404-.
9. Langley PC A cost-effectiveness analysis of sinocatechins in the treatment of external genital warts. *J Med Econ*. 2010 Mar; 13(1):1-7.
10. Butler LM, Wu AH. Green and black tea in relation to gynecologic cancers. *Mol Nutr Food Res*. 2011 Jun;55(6):931-40.
11. Stone K.M., Becker T.M., Hagdu A., Kraus S.J.: Treatment of external genital warts: a randomized clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy and electrodesiccation. *Genitourin Med* 1990, 66, 16–19.
12. Sherrard J., Riddell L.: Comparison of the effectiveness of commonly used clinic-based treatments for external genital warts. *Int J STD AIDS* 2007, 18, 365–368.
13. Zhu X., Chen H., Cai L., Yu Z., Cai L.: Decrease recurrence rate of condylomataacuminata by photodynamic therapy combined with CO2 laser in mainland China: a meta-analysis. *Dermatology* 2012, 225, 364–370.