

ΤΕΙ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ Κ' ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΜΟΛΥΝΣΗ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΗΡV
ΚΑΙ Η ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥΣ ΜΕΣΩ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ
(ΓΙΟΙ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΘΗΛΩΜΑΤΩΝ)

Στο κατώτερο Γεννητικό Σύστημα της Γυναίκας

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ :
ΖΩΓΡΑΦΑΚΗΣ - ΣΦΑΚΙΑΝΑΚΗΣ ΜΙΧΑΗΛ

ΤΗΝ ΕΡΓΑΣΙΑ ΕΠΙΜΕΛΗΘΗΚΑΝ ΟΙ ΣΠΟΥΔΑΣΤΡΙΕΣ:

ΖΩΗ ΒΛΑΧΟΓΙΑΝΝΗ

ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΓΑΒΑΛΑ

ΙΩΑΝΝΑ ΧΑΤΖΗΔΙΑΚΟΥ

Η σειρά με την οποία έχουν τοποθετηθεί τα κεφάλαια είναι :

1. Οι βασικές γνώσεις για την HPV μόλυνση.
 2. Περιγραφή του τράχηλου της Μήτρας και της φυσιολογικής ζώνης μετάπλασης. Η περιοχή δηλαδή, που είναι ευένδοτη σε καρκινογένεση από τους HPV.
 3. Στοιχεία Ιολογίας.
 4. Ανάλυση των διαφόρων ενδεχομένων από την στιγμή της μόλυνσης των γεννητικών οργάνων, από τους HPV και μετά.
 5. Περιγραφή του φάσματος των αλλοιώσεων από τους HPV στο κατώτερο γεννητικό σύστημα της γυναίκας.
 6. Μέθοδοι διαγνωστικής προσέγγισης της μόλυνσης και ανίχνευσης πιθανών προκαρκινικών αλλοιώσεων.
 7. Θεραπευτική αντιμετώπιση.
 8. Πρόληψη μέσω εμβολιασμού.
 9. Ο ρόλος του νοσηλευτή στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας – σεξουαλική διαπαιδαγώγηση στα σχολεία.
 10. Τελικά συμπεράσματα.
-

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Γενικά περί θηλωματοϊών. Τι είναι οι HPV.....	6
1.2. Το φάσμα των αλλοιώσεων, που προκαλούνται από τους HPV.....	8
1.3. Γεννητικοί τύποι των HPV. Μορφές νόσου.....	10
1.4. Τι εννοούμε με τον όρο κονδυλώματα. Αλήθεια και πλάνες.....	12

2. Ο ΤΡΑΧΗΛΟΣ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ. ΖΩΝΗ ΜΕΤΑΠΛΑΣΗΣ.....18

3. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΙΟΛΟΓΙΑΣ

3.1. Γενικά περί ιών και ειδικά περί HPV.....	32
3.2. Ο κύκλος αναπαραγωγής του ίου στο κύτταρο.....	38

4. ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΜΟΛΥΝΣΗΣ

4.1. Από την μόλυνση στη φλεγμονή.....	42
4.2. Φλεγμονή παραγωγικού τύπου.....	45
4.3. Μη παραγωγικού τύπου (μετατρεπτική) φλεγμονή	49

5. ΤΟ ΦΑΣΜΑ ΤΩΝ HPV ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ (σε τράχηλο, κόλπο, αιδοίο) ΚΑΙ Η ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥΣ

5.1. ΤΡΑΧΗΛΟΣ

5.1.1. Το ιστολογικό υπόβαθρο των κολποσκοπικών ευρημάτων.....	52
5.1.2. Κολποσκοπική αξιολόγηση των αλλοιώσεων στον τράχηλο.....	56
5.1.3. Υποψία διηθητικού καρκίνου.....	65
5.1.4. Διαφοροδιάγνωση αλλοιώσεων στον τράχηλο.....	65

5.2. ΚΟΛΠΟΣ.....66

5.3. ΑΙΔΟΙΟ.....67

6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

6.1. Γενικά περί διαγνωστικών μεθόδων.....	70
6.2. Μέθοδοι αναζήτησης του ιικού DNA.....	72
6.3. Τεστ Παπανικολάου.....	75
6.4. Κολποσκόπηση –Βιοψία.....	80
6.5. Άλλες μέθοδοι.....	80

7. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

7.1. Θεραπευτική αντιμετώπιση.....	85
7.2. Υπάρχει ειδική θεραπεία για τη μόλυνση;.....	85
7.3. Ηλικία και καρκινογένεση.....	86
7.4. Μέθοδοι θεραπείας των αλλοιώσεων στον τράχηλο της μήτρας (CIN-SIL) στον τράχηλο.....	86

7.4.1. Μέθοδοι θεραπείας των Squamous intraepithelial Lesions (SIL).....	87
7.4.2. Μηχανικές μέθοδοι θεραπείας.....	88
7.4.3. Φαρμακευτικές Μέθοδοι θεραπείας.....	91
7.5. Αλλοιώσεις αιδοίου και πέους.....	94
7.6. Ο ρόλος του άνδρα. Η ενημέρωση του ζευγαριού.....	96
8. ΠΡΟΛΗΨΗ ΜΕΣΩ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ	
8.1. Πρωταρχικός στόχος: πρόληψη καρκίνου.....	98
8.2. Στην Ελλάδα το εμβόλιο για τον καρκίνο της μήτρας.....	98
8.3. Υπάρχει εμβόλιο εναντίον του ιού;.....	100
8.4. Ποια είναι τα προβλήματα που σχετίζονται με την παρασκευή και μαζική διάθεση εμβολίων κατά του HPV.....	101
8.5. ΕΜΒΟΛΙΟ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΘΗΛΩΜΑΤΩΝ (Τύποι 6,11,16,18).....	102
9. Ο ρόλος του σχολικού νοσηλευτή στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας – σεξουαλική διαπαιδαγώγηση.....	
10. Τελικά συμπεράσματα.....	122

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι ιοί των ανθρώπινων θηλωμάτων είναι DNA-ιοί, γνωστοί ως HPV (human Papilloma viruses). Έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα 80 γονότυποι HPV και έχουν ευρεθεί άλλοι 40, οι οποίοι δεν έχουν ακόμη ταξινομηθεί. Οι HPV, που προσβάλλουν το δέρμα κ τους βλεννογόνους του κατώτερου γεννητικού συστήματος και τις περιπαικτικής χώρας είναι περίπου 23. Οι τύποι 6,11,41,42,43,44 προκαλούν καλοήθεις αλλοιώσεις, όπως τα οξυτενή κονδυλώματα. Οι τύποι 16,18,31,33,35,39,45,51,52,53-59 και 68 ανευρίσκονται συχνά στους καρκίνους αυτών των περιοχών(στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε ποσοστό>95%).

Η μόλυνση των γεννητικών οργάνων από τους HPV (και τους ογκωμένους) είναι σήμερα πολύ συχνή στις γυναίκες 18-25 ετών. Στην μεγάλη πλειοψηφία αυτών των γυναικών η μόλυνση θα παραμείνει λανθάνουσα ή με ελαφρές αλλοιώσεις για λίγα χρόνια και μετά θα υποχωρήσει. Πιστεύεται ότι σε γυναίκες με ικανό ενοριακό σύστημα οι φλεγμονές από τους HPV καταστέλλονται με ρυθμούς περίπου 50% ανά έτος.

Ο επιπολασμός της μόλυνσης μειώνεται θεαματικά στις μεγαλύτερες ηλικίες. Οι ογκογόνοι τύποι ανευρίσκονται στον τράχηλο της μήτρας σε ποσοστά 5-10% σε γυναίκες 35-40 ετών αλλά μόνο στο 1% των γυναικών μετά τα 50 έτη.

Έχει πλέον αποσαφηνιστεί ότι από τις γυναίκες, που μολύνθηκαν, ένα μικρό ποσοστό θα εμφανίσει αργότερα καρκινικές αλλοιώσεις, που έχουν δυναμική μετεξέλιξης σε καρκίνο. Το συχνότερο όργανο στόχος είναι ο τράχηλος της μήτρας. Θεωρείται βέβαιο ότι οι ογκογόνοι τύποι HPV αποτελούν αιτιολογικό παράγοντα για καρκινογένεση στον τράχηλο της μήτρας. Για να γίνει όμως καρκινογένεση δεν αρκεί η παρουσία των HPV. Χρειάζεται πλήθος άλλων προϋποθέσεων.

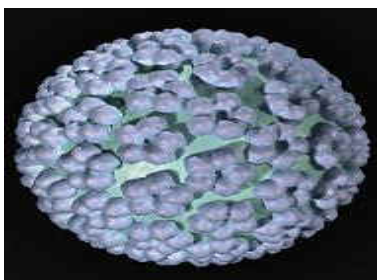
Στο βιβλίο αυτό γραφτήκαν οι ισχύουσες σήμερα απόψεις για την μόλυνση από τους HPV και τα επακόλουθα που μπορεί να έχει.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Γενικά περί Θηλωματοϊών.

Τι είναι οι HPV

Μια μεγάλη οικογένεια ιών, που προσβάλλουν το ζωικό βασίλειο είναι οι θηλωματοϊοί (Papilloma Viruses). Ονομάζονται έτσι επειδή δημιουργούν θηλώματα (papillomas). Οι θηλωματοϊοί έχουν ειδικευση για τον ξενιστή. Υπάρχει μια συγκεκριμένη ομάδα θηλωματοϊών για τον άνθρωπο (Human Papilloma Viruses) HPV. Λόγω της ειδικευσης, οι θηλωματοϊοί του ανθρώπου δεν προσβάλλουν τα ζώα και αντιστρόφως. Επομένως δεν μπορούμε να μελετήσουμε τις βιολογικές επιδράσεις των HPV σε πειραματόζωα¹.



1.1 Εικόνα, Papilloma Virus

Όλες οι κατηγορίες θηλωματοϊών έχουν κοινά μορφολογικά χαρακτηριστικά (αποτελούνται από διπλή έλικα DNA, περιβεβλημένη από εικοσάεδρη πρωτεϊνική κάψα) και ίδιες επιδράσεις στους διαφόρους ξενιστές (προκαλούν όγκους και υπερπλασίες στο δέρμα και τους βλεννογόνους)¹.



1.2 Εικόνες, Πολλαπλά θηλώματα στο στοματικό βλεννογόνο ανθρώπου. Κλασσική μικροθηλωματώδης παρυφή, που γίνεται ακόμη πιο εμφανής με την χρήση διαλύματος οξικού οξέος.

Που μπορούν να εμφανιστούν τα κονδυλώματα;

Γυναίκες

Αιδοίο

Κόλπος

Περιπρωκτική χώρα

Βουβωνική χώρα

Τράχηλος της μήτρας

Άνδρες

Πέος

Όσχεο

Περιπρωκτική χώρα

Βουβωνική χώρα

Πόσο συχνά μπορούν να υποτροπιάσουν τα κονδυλώματα;

Πολλοί ασθενείς προσβάλλονται μόνο μια φορά, μα σε κάποιους εμφανίζονται συχνές υποτροπές. Ο ιός θεωρείται ενεργός όταν τα κονδυλώματα είναι παρόντα.

Όταν δεν υπάρχουν κονδυλώματα θεωρούμε πως ο ιός βρίσκεται σε λανθάνουσα φάση στα κύτταρα του δέρματος και ότι δεν μπορεί να μεταδοθεί. Τις περισσότερες φορές το ανοσοποιητικό μας σύστημα αντιμετωπίζει τον ιό ή τον καθιστά αδρανή για μεγάλα χρονικά διαστήματα.

Είναι πολύ δύσκολο να πει κανείς πότε μεταδόθηκε ο ιός γιατί τα κονδυλώματα μπορεί να εμφανιστούν σε διάστημα μιας εβδομάδας, μερικών μηνών ή ακόμη και ποτέ μετά από επαφή με άτομο το οποίο είναι φορέας του ιού³.

Πώς μεταδίδονται τα κονδυλώματα?

Οποιοδήποτε σεξουαλικά ενεργό άτομο μπορεί να προσβληθεί από τον ιό.

Οι τύποι του HPV που προκαλούν κονδυλώματα μεταδίδονται συνήθως με απλή δερματική επαφή κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής πράξης με κάποιον που έχει ενεργή λοίμωξη.

Δεν γνωρίζουμε πολλά για μετάδοση του ιού σε υποκλινικές περιπτώσεις. Το σίγουρο είναι πως μπορεί μεν να μεταδίδεται πολύ εύκολα ο ιός αν υπάρχει ενεργό κονδυλώμα, δεν αποκλείεται όμως να μεταδίδεται ακόμη και όταν δεν υπάρχουν εμφανή συμπτώματα.

Οι τύποι του ιού που προκαλούν κονδυλώματα είναι διαφορετικοί από αυτούς που προκαλούν συμπτώματα στα χέρια (π.χ. Μυρμηγκιές). Κατά συνέπεια τα κονδυλώματα δεν μεταδίδονται αν ακουμπήσουμε τα χέρια ή τα πόδια κάποιου που έχει έκφραση του ιού των κονδυλωμάτων εκεί, και αυτό επειδή οι βλάβες αυτές οφείλονται σε άλλους τύπους του HPV.

Τα κονδυλώματα δεν είναι συχνά στο στόμα και γι' αυτό πιστεύεται ότι η μετάδοση του συγκεκριμένου τύπου του ιού είναι πιο δύσκολη με τον στοματικό έρωτα³.

1.2 Το φάσμα των αλλοιώσεων που προκαλούνται από τους HPV

Έχουν περιγράψει μέχρι σήμερα περισσότεροι από 80 γονότυποι HPV (διακρίνουμε διαφορετικούς τύπους HPV ανάλογα με την αλληλουχία των βάσεων στο DNA τους).

Οι HPV προκαλούν πλήθος αλλοιώσεων (καλοηθών και κακοηθών), στο δέρμα και τους βλεννογόνους του ανθρώπινου σώματος. Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται αλλοιώσεις, που προκαλούνται από συγκεκριμένους HPV. Για κάθε είδος αλλοίωσης αναφέρονται οι γονότυποι HPV που απαντώνται συχνότερα και αυτοί που ανευρίσκονται σπανιότερα.

Όπως φαίνεται στον πίνακα, ένα είδος αλλοίωσης μπορεί να προκληθεί από διαφορετικούς τύπους HPV. Επίσης ένας τύπος HPV μπορεί να προκαλέσει διαφορετικού τύπου αλλοιώσεις. Τα οξυτενή κονδυλώματα προκαλούνται συνήθως από τους HPV6 και 1.

Οι ίδιοι γονότυποι προκαλούν φλεγμονές στο κατώτερο γεννητικό σύστημα ανδρών και γυναικών, οι οποίες είναι κατά κανόνα καλοήθειες και δεν εξελίσσονται προς καρκίνο.

Οι συνηθέστεροι ογκογόνοι τύποι HPV είναι οι 16 και 18 .

Το είδος της αλλοίωσης, που θα προκληθεί, εξαρτάται

- από τον τύπο του ίου (ογκογόνο και μη)
- από την θέση της μόλυνσης (σε δέρμα ή βλεννογόνους)
- η κατάσταση του ανοσιακού συστήματος του ξενιστή (που θα επιτρέψει ή όχι να γίνει η αλλοίωση και να εξελιχθεί)⁴.

Η μετάδοση των HPV μπορεί να λάβει χώρα με διάφορους τρόπους :

- Μέσω λύσεως της συνέχειας του δέρματος (όπως δερματικών εκδορών, σχισμών και γενικά ήπιων δερματικών βλαβών), προκειμένου για δερματικές μυρμηγκιές.
- Με σεξουαλική επαφή προκειμένου για HPV φλεγμονή των Γεννητικών οργάνων.
- Κατά την δίοδο του εμβρύου μέσω του μολυσμένου γεννητικού σωλήνα.
- Με στοματική σεξουαλική επαφή (θηλώματα στόματος).



1.3 Εικόνα, Οξυτενή κονδυλώματα περινέου και πρωκτού.



1.4 Εικόνα, Παρακερατωσικά κύτταρα με βασεόφιλο πυρήνα.

Πίνακας 1.1: ΤΥΠΟΙ HPV ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΟΓΚΟΥΣ

Πίνακας 1.1: ΤΥΠΟΙ HPV ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΟΓΚΟΥΣ-			
	ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ-ΟΓΚΟΙ	ΣΥΧΝΑ	ΣΠΑΝΙΑ
ΔΕΡΜΑΤΟΣ	Ακροχόρδωνες , θηλώματα	1-3,4,8,10,17,20,27	1-8,10 ,12,21-29
	Δυσπλασία		36,38,41,46,49,50,57
ΓΕΝΗΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΠΡΩΚΤΙΚΗΣ ΧΩΡΑΣ	Οξυτενή κονδυλώματα	6,11	2,16,30,40-45,54,55,61
	CIN , VAIN,VIN,PAIN,PIN	6,11,16,18,31	30,33-35,39,40,42-45, 52,56-59,61,62,64,66-69
ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΑΥΧΕΝΟΣ			
	Θηλώματα και Λευκοπλακίες στόματος	2,6,11,16	7
	Θηλώματα Λάρυγγος και Επιπεφυκότος	6,11	
	Θηλώματα μύτης	6,11,57	
	ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΟΓΚΟΙ		
	Δυσπλασία επιδερμίδας και Συνοδοί καρκίνοι	5,8	14,17,20,47
	Κακοήθεις όγκοι δέρματος		1-6,8,10,11,14-16,18-20,23- 25,
	Καρκίνος τράχηλου Μήτρας		16,18,31,45, 6,10,11,26,33,35,39,51,52,55,56, 58,59,66,68
	Καρκίνοι κόλπου αιδoίου και		
	Περιπρωκτικής Χώρας Περιπρωκτικής Χώρας	16, 18,	11, 31, 33
	Καρκίνος Λάρυγγος		6,11,16,18,35
	Καρκίνος Στόματος		3,6,11,16,18,35
	Καρκίνοι Γλώσσας – Φάρυγγα		16,18,33
	Καρκίνος Οισοφάγου		6,11,16,18
	Καρκίνος Μύτης		16,57

1.3 Οι Γεννητικοί τύποι των HPV –μορφές Νόσου

Περίπου 23 γονότυποι των HPV προσβάλλουν το επιθήλιο του κατώτερου γεννητικού συστήματος (τράχηλος μήτρας, κόλπος, αιδοίο) και της περιπρωκτικής χώρας.

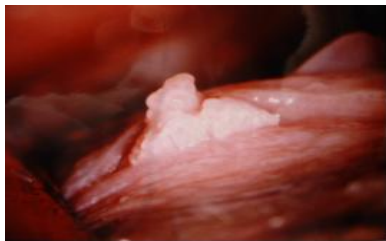
Η μόλυνση του επιθήλιου από τον ιό μπορεί να παραμείνει λανθάνουσα ή να έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση υποκλινικής ή κλινικής νόσου.

Κλινική νόσος

Ως κλινική νόσος ορίζεται η ύπαρξη οποιασδήποτε αλλοίωσης, που είναι ορατή με το γυμνό μάτι. Εδώ ανήκουν τα θηλώματα της περιοχής των γεννητικών οργάνων (τα όποια ονομάζονται **κονδυλώματα**) και τα μικροσκοπικώς εμφανή καρκινώματα. Τα οξυτενή κονδυλώματα είναι πλέον χαρακτηριστική περίπτωση κλινικής νόσου. Εκτός από τα οξυτενή κονδυλώματα υπάρχουν και τα κονδυλώματα τα οποία είναι κλινικώς εμφανή αλλά δεν έχουν την τυπική μορφολογία των οξυτενών (μοιάζουν με βλατίδες, καρφίδες)³.



1.5 Εικόνα, Κοινοί ακροχόρδωνες (μυρμηγκιές) στα δάκτυλα των χεριών. Χαρακτηριστικό κυτταροπαθητικό αποτέλεσμα σε μόλυνση από HPV-2.



HPVの感染でできた良性のいぼ「コンジローマ」
(片瀬医師提供)

1.6 Εικόνα, Κονδυλώματα κόλπου. Δεν έχουν πάντοτε την τυπική μορφή των οξυτενών κονδυλωμάτων. Συχνά μοιάζουν με βλατίδες. Πρόκειται για καλοήθεις αλλοιώσεις.



1.7 Εικόνα, Κονδυλώματα του αιδοίου.



1.8 Εικόνα, Οξυτενές κονδύλωμα στο αιδόιο (στην έσω επιφάνεια του αριστερού χείλους)

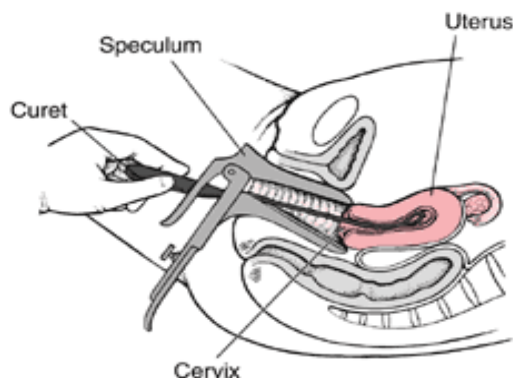


1.9 Εικόνα, Σε αλλοιώσεις με τέτοια μορφολογία είναι αδύνατο να διαγνωσθεί μακροσκοπικά ή κολποσκοπικά εάν πρόκειται για απλά κονδυλώματα ή εάν συνυπάρχουν προκαρκινικές αλλοιώσεις στο επιθήλιο ή και διηθητικός καρκίνος. Σε κάθε τέτοια περίπτωση επιβάλλεται εκτομή των αλλοιώσεων μαζί με την ζώνη μετάπλασης και ιστολογική εξέταση.

Υποκλινική νόσος

Όταν οι αλλοιώσεις, που προκαλούνται από τους μιλάμε HPV, δεν είναι εμφανείς στην απλή κλινική εξέταση(ορατές με το γυμνό μάτι) και εντοπίζονται μόνο με τεχνική βοήθεια (κολποσκόπιο, μικροσκόπιο), τότε μιλάμε για υποκλινική νόσο.

Υποψία υποκλινικής νόσου στον τράχηλο της μήτρας τίθεται συχνά σε τεστ Παπανικολάου, όταν εντοπίζονται κύτταρα με χαρακτηριστικά φλεγμονής από τους HPV.



1.10 Εικόνα

Μετά από υποψία HPV μόλυνσης σε κάποιο τεστ Παπανικολάου, ακολουθεί κολποσκόπηση. Στην κολποσκόπηση, εξετάζονται, με δυνατό φώς και υπό μεγέθυνση, οι βλεννογόνοι και το δέρμα στο κατώτερο γεννητικό σύστημα, πριν και μετά από την εμβροχή τους με διάλυμα οξικού οξέος. Οι υποκλινικές αλλοιώσεις από τους HPV συνήθως λευκάζουν μετά την εφαρμογή του οξικού και

έτσι εντοπίζονται. Όμως ότι λευκάζει δεν είναι HPV αλλοίωση. Την διάγνωση θα θέσει πάντοτε η ιστολογική εξέταση της βιοψίας.



1.11 Εικόνα, (κολποσκόπιο)

Ο ρόλος της κολποσκόπησης δεν είναι να αποδείξει μόνο εάν πρόκειται για υποκλινική φλεγμονή ή όχι. Σημασία έχει να εντοπιστούν προκαρκινικές αλλοιώσεις ή και καρκίνος. Η γνώση της κολποσκόπησης είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τον γιατρό που αντιμετωπίζει μία HPV μόλυνση.

Στην διάγνωση μιας υποκλινικής φλεγμονής σημαντική βοήθεια προσφέρει η ανίχνευση του DNA του ιού. Η εξέταση αυτή έχει το πλεονέκτημα ότι μας επιβεβαιώνει την διάγνωση και τον τύπο του HPV που προκάλεσε την συγκεκριμένη αλλοίωση (τυποποίηση του ιού)⁷.



1.12 Εικόνα, Διακρίνεται ο τράχηλος της μήτρας μετά από χρήση οξικού οξέος. Οι βιοψίες στην περιοχή, που απεικονίζεται λευκή, έδειξαν απλή HPV-μόλυνση.

Λανθάνουσα μόλυνση

Εάν δεν έχουμε μορφολογικές αλλοιώσεις στο επιθήλιο (ούτε κλινικές ούτε υποκλινικές) και απλώς ανιχνεύεται το DNA του ιού, τότε μιλάμε για λανθάνουσα μόλυνση.

Σε μολυσμένα άτομα είναι συνήθης η συνύπαρξη της κλινικής με υποκλινική φλεγμονή, όπως και η μετάπτωση από την μία μορφή σε άλλη¹².

1.4 Τι εννοούμε με τον όρο Κονδυλώματα. Αλήθεια και πλάνες

Υπάρχει μία σύγχυση, όσον αφορά τους όρους κονδυλώματα και HPV μόλυνση. Πριν την δεκαετία του 80' ο όρος κονδυλώματα αναφερόταν μόνο στα οξυτενή, τα οποία ήταν γνωστά από την αρχαιότητα. Οι βασικές ανακαλύψεις που είχαν γίνει μέχρι τότε ήταν οι εξής:

- 1907: δημοσιεύονται οι παρατηρήσεις του Ciuffo για την δημιουργία θηλωμάτων στον άνθρωπο μετά από ενδοδερμική ένεση μολυσμένων εκχυλισμάτων που είχαν απαλλαγεί από κύτταρα. Επομένως επιβεβαιώνεται ότι υπάρχει μολυσματικός παράγοντας που προκαλεί τα θηλώματα.

- 1949: εντόπιση στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σωματιδίων του ιού σε υλικό ανθρώπινων θηλωμάτων από τον Strauss.
- 1965: μελετάται από τον Crawford τον DNA των HPV.

Πριν 30 χρόνια λέγοντας κονδυλώματα εννοούσαμε μόνο τα οξυτενή. Ήταν γνωστό ότι τα προκαλούσε ιός. Δεν γνωρίζαμε ότι εκτός από τα οξυτενή, υπάρχουν και αυτά που δεν φαίνονται (υποκλινική νόσος). Δεν γνωρίζαμε ότι υπάρχουν πολλά είδη θηλωματοϊών, που μολύνουν το κατώτερο γεννητικό σύστημα και ότι μερικοί από αυτούς προκαλούν προκαρκινικές αλλοιώσεις και καρκίνο.

Από την δεκαετία 1930-1940 υπήρχαν επιστημονικές παρατηρήσεις για θηλωματοϊούς και καρκινογένεση στα ζώα. Στο ινστιτούτο Ροκφέλερ ο Rous παρατήρησε το φαινόμενο της καρκινογένεσης από θηλωματοϊούς σε πειραματόζωα, με την βοήθεια συνεργών παραγόντων (πίσσα, υπεριώδης ακτινοβολία).

Όμως το 1975 δεν είχε γίνει καμία συσχέτιση θηλωματοϊών και καρκίνου στον άνθρωπο.

Τον προηγούμενο αιώνα (1842) οι Regini και Stern διετύπωσαν την άποψη, ότι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας έχει χαρακτήρες λοιμώδους νοσήματος. Από τότε είχε επισημανθεί πολλές φορές ότι κάποιος σεξουαλικά μεταδιδόμενος παράγοντας ενέχεται για καρκινογένεση στον τράχηλο αλλά κανείς δεν γνώριζε τους θηλωματοϊούς³.

Πρώτος ο zur Hausen το 1975, διατυπώνει την άποψη, ότι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας προκαλείται από HPV–φλεγμονές.

Οι βασικές ανακαλύψεις που ακολούθησαν:

- 1976: Οι Measles και Fortin αναγνωρίζουν για πρώτη φορά το φαινόμενο της κοιλοκυτταρικής ατυπίας, περιγράφοντας πρώτοι τα κοιλοκύτταρα και εντοπίζοντας τα τόσο σε καλοήθεις κονδυλωματώδεις αλλοιώσεις, όσο και σε προκαρκινικές αλλοιώσεις τραχήλου μήτρας.
- 1976-77: Gissman και zur Hausen ανακαλύπτουν ότι υπάρχουν περισσότεροι από ένας τύποι HPV.
- 1978: Ανακάλυψη ειδικών τύπων των HPV σε καρκινώματα και σε ακροχορδονώδη δυσπλασία της επιδερμίδας από τον Orth.
- 1980: Περιγραφή από τους Gissman και zur Hausen των τύπων 6 & 1.
- 1982: δημοσίευση από τον Chen της πλήρους σύνθεσης του DNA του τύπου 1 του θηλωματοϊού των βοοειδών.
- 1983: Εντόπιση του HPV-16 σε καρκινώματα τραχήλου μήτρας από τον Darst.
- 1984: Εντόπιση του HPV-18 σε καρκινώματα τραχήλου μήτρας από τον Boshart.
- 1985: Δημοσιεύονται από τον Schwartz και από τον Yee οι πρώτες πληροφορίες που αφορούν την ενσωμάτωση του DNA του HPV στα χρωμοσώματα του ξενιστή σε περιπτώσεις καρκίνων τραχήλου της μήτρας.

- 1985: Πρόκληση κονδυλωματωδών αλλοιώσεων <<in vivo>>. Μοσχεύματα από τράχηλο μήτρας με HPV 11 και τοποθετήθηκαν κάτω από την κάψα ποντικών από τον Kreider.
- 1986: Πρόκληση κακοήθους εξαλλαγής σε κύτταρα από το DNA του HPV-16 από τον Yasimoto.
- 1987: Αθανатоποίηση ανθρωπίνων κερατινοκυττάρων με HPV-16.
- 1988-1992: ανακαλύπτεται η σημασία των περιοχών E6 και E7 του γονιδιώματος του ιού στην καρκινογένεση.

Χάρη στην δουλειά των ανωτέρω ερευνητών και πολλών άλλων, σήμερα γνωρίζουμε ότι:

- Τα οξυτενή κονδυλώματα δεν έχουνε καμία σχέση με καρκίνο. Οφείλονται στους τύπους 6 και 11 των HPV, που προκαλούν κατά κανόνα καλοήθεις αλλοιώσεις. Άλλοι καλοήθεις γεννητικοί τύποι HPV είναι οι 41, 42, 43, 44.
- Οι καλοήθεις HPV προκαλούν μόνο καλοήθεις αλλοιώσεις, είτε αυτές είναι εμφανείς με γυμνό μάτι (κλινική νόσος), είτε όχι (υποκλινική νόσος). Οι ανωτέρω αλλοιώσεις περιγράφονται με τον διεθνή όρο LGSIL (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions). Στον κανόνα αυτό υπάρχει η εξαίρεση των πολύ σπάνιων όγκων Busche –Lowenstein που προκαλούνται από τους HPV 6 και 11 σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα ή σε άτομα με ακροχορδονώδες καρκίνωμα που ακτινοβολήθηκε κατά λάθος.
- Οι HPV 16,18, 31,33,35,39,45,51-59 και 68 ονομάζονται ογκογόνοι.
- Οι ογκογόνοι HPV προκαλούν τόσο υποκλινικές αλλοιώσεις χαμηλού βαθμού (**LGSIL**), όσο και αλλοιώσεις υψηλού βαθμού (**HGSIL**) (περιλαμβάνουν CIN 1 CIN 2 & CIN 3) στο κατώτερο γεννητικό σύστημα της γυναίκας (το κυριότερο όργανο-στόχος είναι ο τράχηλος της μήτρας). Σπανιότερα, προκαλούν καρκίνους του πρωκτού και πολύ σπάνια καρκίνους του πέους .



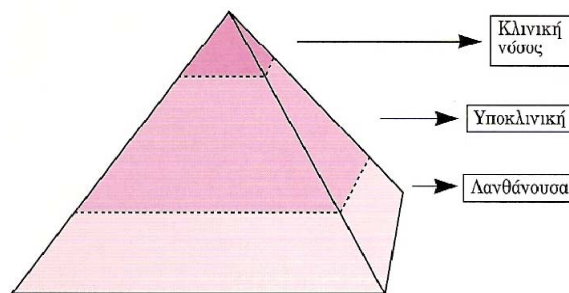
1.12 Κολποσκοπική εικόνα παραγωγικής φλεγμονής στον τράχηλο της μήτρας (LGSIL).



1.13 CIN 1

1.14 CIN 2

- Στις LGSIL περιλαμβάνονται τα περιστατικά, που χαρακτηρίζονταν πριν ως: HPV–φλεγμονή, επίπεδα κονδυλώματα αλλά και ελαφρές δυσπλασίες (CIN1). Η ομάδα των LGSIL δεν είναι ομοιογενής, αφού υπάρχουν LGSIL που προκλήθηκαν από καλοήθεις HPV (μηδέν κίνδυνος καρκινογένεσης) και LGSIL, που προκλήθηκαν από ογκογόνους τύπους. Από την ομάδα αυτή ένα μικρό μέρος θα εξελιχθεί σε προκαρκινικές αλλοιώσεις (HGSIL) και καρκίνο.
- Το φάσμα των μολύνσεων από τους γεννητικούς HPV είναι πολύ μεγάλο. Η μεγάλη πλειοψηφία των γυναικών μολύνεται σήμερα από κάποιους HPV, ακόμη και ογκογόνους. Οι περισσότερες από αυτές τις μολύνσεις μένουν στο στάδιο της λανθάνουσας μόλυνσης (ανιχνεύεται μόνο ο ιός με μεθόδους υβριδισμού και PCR αλλά δεν υπάρχουν αλλοιώσεις στα κύτταρα και στους ιστούς). Σε 5-10% των γυναικών, που μολύνθηκαν, ανευρίσκονται LGSIL. Όμως, ένας υγιής οργανισμός καταστέλλει την μόλυνση. Η καρκινογένεση γίνεται σε ένα πολύ μικρό ποσοστό των ατόμων που μολύνθηκαν.
- Η τεράστια πλειοψηφία των HPV αλλοιώσεων αποτελείται από υποκλινικές μορφές.



Σχήμα 1.1

- Οι υποκλινικές αλλοιώσεις ονομάστηκαν και αυτές κονδυλώματα επειδή είχαν ίδια μορφολογικά χαρακτηριστικά στο μικροσκόπιο. Χρησιμοποιήθηκε μάλιστα ο όρος επίπεδα κονδυλώματα, σε αντιδιαστολή με τα οξυτενή, επειδή προέχουν από την επιφάνεια του δέρματος ή των βλεννογόνων. Αυτά τα κονδυλώματα δεν έχουν παθολογική εμφάνιση και η διάγνωση τους βασίζεται στην ιστολογική μελέτη μιας κολποσκοπικά κατευθυνόμενης βιοψίας.

Η χρησιμοποίηση του γενικού όρου <<κονδυλώματα>> για όλες τις HPV αλλοιώσεις δημιουργεί απορίες για δύο λόγους:

1. Οι ασθενείς έχουν συνδέσει τον όρο <<κονδυλώματα>>, με το σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα, που ήταν πάντοτε συνώνυμο της βλεννόρροιας, της σφιιλίδας κλπ.
2. Οι ασθενείς πιστεύουν ότι τα κονδυλώματα προκαλούν καρκίνο.

Τώρα, που έχει αποσαφηνισθεί αρκετά το φάσμα της HPV μόλυνσης και οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι από αυτήν, καλό είναι να ενημερώνονται οι ασθενείς για τις διάφορες μορφές της μόλυνσης και να τοποθετείται το πρόβλημα της

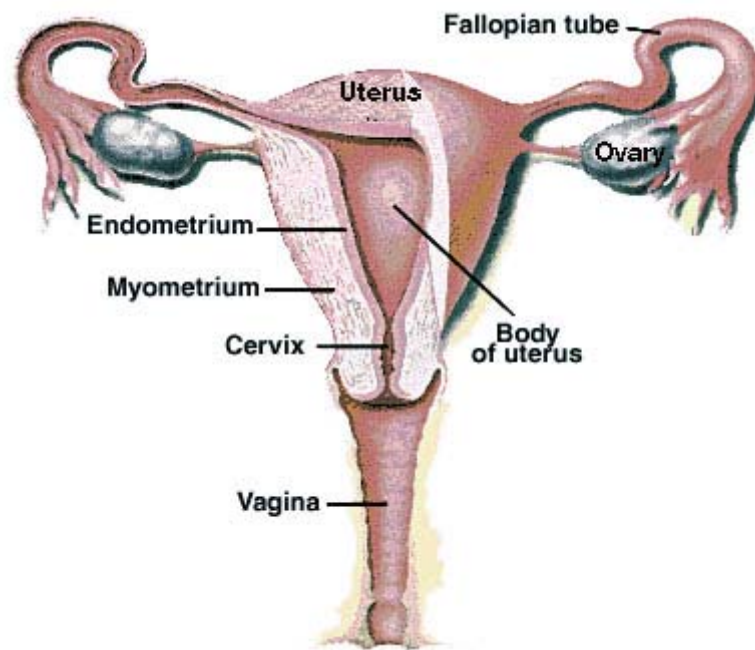
καρκινογένεσης στις σωστές του διαστάσεις. Είναι σε όλους μας γνωστά το άγχος που προκαλείται στην γυναίκα και τα προβλήματα που δημιουργούνται στις σχέσεις των ζευγαριών, γι' αυτό οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σωστά³.

Στον παρακάτω Πίνακα φαίνονται οι ομάδες των γεννητικών τύπων HPV, ο τύπος των αλλοιώσεων, που προκαλούν και η συσχέτιση του κάθε τύπου ή ομάδας HPV με καλοήθεις ή κακοήθεις αλλοιώσεις.

Πίνακας 1.2 Ομάδες των γεννητικών τύπων HPV και τύπος των γεννητικών αλλοιώσεων

ΤΥΠΟΣ HPV	ΣΥΝΟΔΟΣ ΝΟΣΟΣ	ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ
6,11	Οξυτενή κονδυλώματα LGSIL, Θηλωμάτωση λαρύγγος	Ελάχιστη
16	Όγκοι Buschke -Lowenstein, CIN 1-3, Θηλωμάτωση Bowen, Νόσος Bowen, Καρκίνοι τράχηλου	Υψηλή
18	CIN 3, Σπανίως CIN 1-2, Καρκίνοι τραχήλου	Πολύ Υψηλή
31,33,35,51	CIN 1-3, Καρκίνοι	Υψηλή
39	Θηλωμάτωση Bowen	Μικρή
41	Κονδυλώματα και Επίπεδοι ακροχόρδωνες δέρματος	Μηδέν
42	Επίπεδα κονδυλώματα Θηλωμάτωση Bowen	Μηδέν
43	LGSIL	Μηδέν
44	Κονδυλώματα	Μηδέν
45	Κονδυλώματα, CIN, Καρκίνοι	Υψηλή
52	Κονδυλώματα, CIN 1-3, Καρκίνοι	Υψηλή
56	Κονδυλώματα, Καρκίνοι	Υψηλή

2.Ο ΤΡΑΧΗΛΟΣ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ. ΖΩΝΗ ΜΕΤΑΠΛΑΣΗΣ



2. Ο ΤΡΑΧΗΛΟΣ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ. ΖΩΝΗ ΜΕΤΑΠΛΑΣΗΣ

Το κεφάλαιο αυτό είναι γραμμένο υπό μορφή άτλαντος και αναφέρεται στα ανατομικά χαρακτηριστικά του φυσιολογικού τραχήλου και στις δυναμικές αλλαγές στις σχέσεις των επιθηλίων, που συμβαίνουν κατά την διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας.

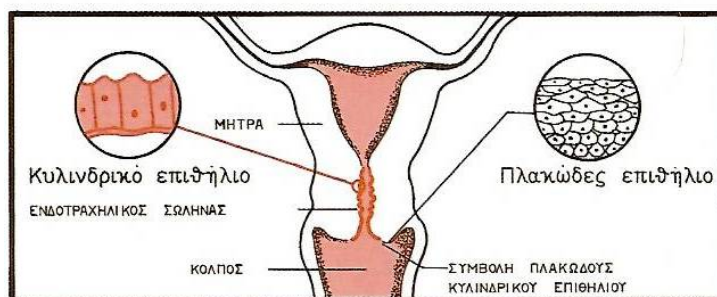
Οι γνώσεις αυτές είναι απαραίτητες για να κατανοήσει κανείς την διαδικασία καρκινογένεσης από τους HPV στον τράχηλο. Κατά συνέπεια αποτελούν βασικές γνώσεις και για όσους κάνουν κολποσκόπηση³.

ΤΡΑΧΗΛΟΣ-ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ο τράχηλος αποτελεί το κατώτερο μέρος της μήτρας. Εξετάζοντας ιστολογικά τον τράχηλο, από το εξωτερικό προς το εσωτερικό, διακρίνουμε τέσσερις στοιβάδες:

- Τον ορογόνο χιτώνα.
- Την μυϊκή στοιβάδα.
- Τον υποβλεννογόνο συνδετικό ιστό.
- Τον βλεννογόνο.

Ο βλεννογόνος αποτελείται από κυλινδρικό επιθήλιο στον ενδοτραχηλικό σωλήνα και από πλακώδες επιθήλιο, στο τμήμα του τραχήλου που προβάλλει στον κόλπο. Μεταξύ των δύο επιθηλίων υπάρχει η ζώνη μετάπλασης, αποτελούμενη από μεταπλαστικό επιθήλιο, που είναι μεταβατικό επιθήλιο (προκύπτει από την μετάπτωση του κυλινδρικού σε πλακώδες).



2.1 Εικόνα

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΖΩΝΗΣ ΜΕΤΑΠΛΑΣΗΣ

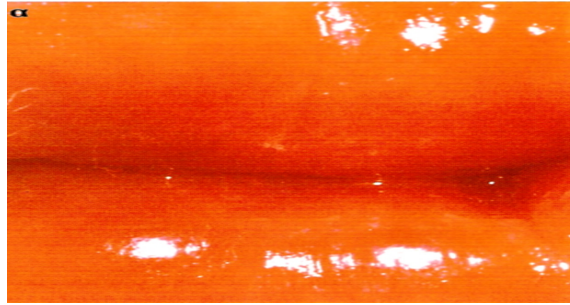
Είναι γνωστό ότι οι προκαρκινικές αλλοιώσεις του τραχήλου (από πλακώδες επιθήλιο) εντοπίζονται πάντοτε στην ζώνη μετάπλασης (**ZM**). Οι ογκογόνοι HPV προσβάλλουν κατά προτίμηση το πρώιμο μεταπλαστικό επιθήλιο στην ZM και δημιουργούν σε ευαίσθητα άτομα υποκλινικές φλεγμονές, μερικές από τις οποίες θα εξελιχθούν σε προκαρκινικές αλλοιώσεις³.

ΕΞΩΤΡΑΧΗΛΟΣ

Εξωτράχηλος καλείται το τμήμα του τραχήλου που βλέπουμε κατά τη Γυναικολογική εξέταση.

ΕΝΔΟΤΡΑΧΗΛΟΣ

Κατά την Γυναικολογική εξέταση βλέπουμε συνήθως εκτός από τον εξωτράχηλο και ένα τμήμα του ενδοτραχηλικού σωλήνα, που αποκαλύπτεται λόγω της διάνοιξης σκελών του μητροσκοπίου.



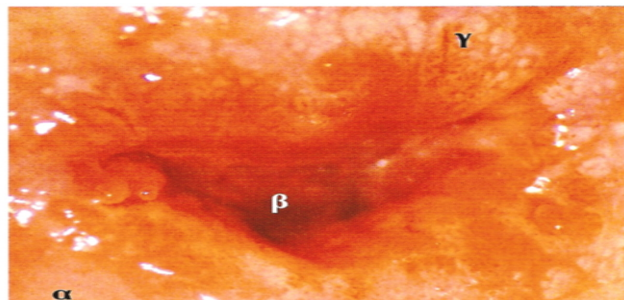
2.2 Εικόνα

ΤΡΑΧΗΛΟΣ – ΤΡΙΑ ΕΙΔΗ ΕΠΙΘΗΛΙΩΝ

Όταν εξετάζουμε τον τράχηλο με το κολποσκόπιο, συνήθως διακρίνουμε τρία είδη επιθηλίων:

1. Το ώριμο πλακώδες επιθήλιο, το οποίο ευρίσκεται στην εξωτερική περιφέρεια του τραχήλου (προς τους κολπικούς θόλους).
2. Το κυλινδρικό επιθήλιο, γύρω από το έξω τραχηλικό στόμιο.
3. Το μεταπλαστικό επιθήλιο, το οποίο ευρίσκεται μεταξύ των δύο και συνιστά την ζώνη μετάπλασης.

Η γνώση της διαδικασίας της μετάπλασης είναι απαραίτητη για την κατανόηση της καρκινογένεσης στον τράχηλο της μήτρας³.



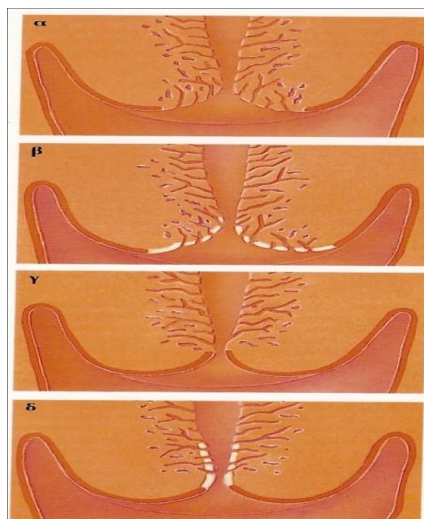
2.3 Εικόνα

ΤΡΑΧΗΛΟΣ-ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΤΑΠΛΑΣΗ

Το κυλινδρικό επιθήλιο του ενδοτραχηλικού σωλήνα εκστρέφει προς τον εξωτράχηλο, κατά την διάρκεια της όψιμης εμβρυϊκής ζωής, της εφηβείας και των κυήσεων. Αυτό γίνεται λόγω της επίδρασης υψηλών επιπέδων οιστρογόνων στους τραχηλικούς ιστούς. Το ερέθισμα για μετάπλαση του κυλινδρικού επιθηλίου προς πλακώδες είναι το όξινο pH του κόλπου.

Οι αλλαγές της ανατομικής θέσης της συμβολής μεταξύ του πλακώδους και του κυλινδρικού επιθηλίου στον τράχηλο της μήτρας διακρίνονται:

1. Μετά την εμμηναρχή και μετά της εγκυμοσύνης τμήμα του ενδοτραχηλικού εκστρέφει στον εξωτράχηλο. Επομένως, μέρος του εξωτράχηλου καλύπτεται από κυλινδρικό επιθήλιο.
2. Το επιθήλιο αυτό μεταπλάσσεται βαθμίδων προς πλακώδες.
3. Έχει ολοκληρωθεί η πλακώδης μετάπλαση (ιδανικός τράχηλος, ελάχιστος κίνδυνος για καρκινογένεση).
4. Εάν δεν ολοκληρωθεί η διαδικασία της μετάπλασης και έλθει η εμμηνόπαυση, λόγω της πτώσης των οιστρογόνων, μέρος του εξωτράχηλου (και επομένως τμήμα με ανώριμο μεταπλαστικό επιθήλιο) εισέρχεται στον ενδοτραχηλικό σωλήνα³.



2.4 Εικόνα

ΕΚΤΡΟΠΙΟ

Μέρος του κυλινδρικού επιθηλίου του ενδοτραχήλου έχει εκστραφεί και ευρίσκεται εκτεθειμένο στο κολπικό περιβάλλον (αντί του αλκαλικού περιβάλλοντος του ενδοτραχηλικού σωλήνα).

ΜΕΤΑΠΛΑΣΗ

Αρχίζει η διαδικασία μετάπλασης του αδενικού επιθηλίου σε πλακώδες. Νησίδες μεταπλαστικού επιθηλίου καλύπτουν το κυλινδρικό επιθήλιο, που βρίσκεται στο οπίσθιο χείλος του τραχήλου³.

ΜΕΤΑΠΛΑΣΤΙΚΟ ΕΠΙΘΗΛΙΟ

Νησίδα μεταπλαστικού επιθηλίου διακρίνεται στην 6^η ώρα. Το μεταπλαστικό επιθήλιο μετά την εμβροχή του με διάλυμα οξικού οξέος μετατρέπεται σε λευκό επιθήλιο. Είναι μια εικόνα φυσιολογικού επιθηλίου, που πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από φλεγμονές και προκαρκινικές αλλοιώσεις.

ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΔΙΑΤΑΞΗ

Για τον γιατρό, που κάνει κολποσκόπηση, είναι απαραίτητο να γνωρίζει όλα τα είδη επιθηλίων, που μπορεί να συναντήσει στον τράχηλο και τα οποία είναι:

1. Το αρχικό πλακώδες επιθήλιο, που προϋπήρχε στον τράχηλο πριν αρχίσει η διαδικασία της μετάπλασης (αυθεντικό πλακώδες επιθήλιο).
2. Το κυλινδρικό επιθήλιο.

3. Το πρώιμο ή άωρο μεταπλαστικό επιθήλιο (η διαδικασία της μετάπλασης ευρίσκεται σε εξέλιξη και επομένως ο κίνδυνος καρκινογένεσης υφίσταται, εάν το εν λόγω επιθήλιο μολυνθεί από ογκογόνους HPV).
4. Το ώριμο μεταπλαστικό επιθήλιο (η διαδικασία της μετάπλασης έχει ολοκληρωθεί).
Η διαδικασία της μετάπλασης θα ολοκληρωθεί μετά από χρόνια. Συνήθως μεσολαβούν εγκυμοσύνες (με επίταση του εκτροπίου) και τοκετοί (τραυματισμοί στον τράχηλο και επουλωτικές εξεργασίες)³.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ ΣΤΟΝ ΤΡΑΧΗΛΟ

Το πρώιμο μεταπλαστικό επιθήλιο είναι το ευένδοτο επιθήλιο, το οποίο εάν μολυνθεί από τους ογκογόνους HPV ενδέχεται να μετατραπεί σε νεοπλασματικό.

Η μετάπλαση του κυλινδρικού επιθηλίου προς πλακώδες διαρκεί πολλά χρόνια.

Το κυλινδρικό επιθήλιο του εξωτράχηλου, που εκτέθηκε στο όξινο ΡΗ του κόλπου, αντικαθίσταται στην αρχή από πρώιμο και στη συνέχεια από ώριμο μεταπλαστικό επιθήλιο, που είναι καλώς διαφοροποιημένο πλακώδες επιθήλιο.

Εάν η γυναίκα μολυνθεί από ογκογόνους HPV, ενώ η διαδικασία της μετάπλασης ευρίσκεται σε εξέλιξη, το πρώιμο μεταπλαστικό επιθήλιο μετατρέπεται σε άτυπο μεταπλαστικό (άτυπη ζώνη μετάπλασης, με αλλοιώσεις χαμηλού βαθμού).

Συνήθως η ανοσιακή απάντηση του οργανισμού είναι επαρκής και η φλεγμονή του επιθηλίου από τους HPV καταστέλλεται (οπότε προκύπτει το πρώιμο μεταπλαστικό επιθήλιο). Στην περίπτωση που η ανοσιακή απάντηση είναι ανεπαρκής και οι ογκοκατασταλτικοί μηχανισμοί αδυνατούν να εξουδετερώσουν τη δράση των ιικών ογκοπρωτεϊνών E6 και E7, έχουμε εξέλιξη των αλλοιώσεων σε υψηλού βαθμού και καρκίνο (η καρκινογένεση εδώ παρουσιάζεται εξαιρετικά απλουστευμένη)^{3,18}.

ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Η καρκινογένεση (στο πλακώδες επιθήλιο) γίνεται στη ΖΜ. Είναι λοιπόν απαραίτητο να γνωρίζουμε τη θέση της ΖΜ στη συγκεκριμένη γυναίκα, προκειμένου να ελέγξουμε σωστά για προκαρκινικές αλλοιώσεις. Σε γυναίκες που πέρασαν στην εμμηνόπαυση και δεν είχε ολοκληρωθεί η διαδικασία της μετάπλασης αλλά και σε νέες γυναίκες, στις οποίες έχουν γίνει κρυσπηξίες, η ΖΜ ευρίσκεται συνήθως μέσα στον τραχηλικό σωλήνα.

Όταν εξετάζουμε τον τράχηλο με το κολποσκόπιο, ο αντικειμενικός σκοπός μας είναι να ελέγξουμε πλήρως τη ΖΜ (να δούμε δηλαδή μέχρι και τη τελική συμβολή του πλακώδους-κυλινδρικού επιθηλίου). Εάν αυτό καταστεί εφικτό, έστω και με την χρήση ενδοτραχηλικού διαστολέα, τότε μιλάμε για ικανοποιητική Κολποσκοπική εξέταση³.

ΜΗ ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Εάν ένα μέρος της ΖΜ βρίσκεται μέσα στον ενδοτραχηλικό σωλήνα και δεν είναι δυνατόν να επισκοπηθεί πλήρως, ούτε με την βοήθεια ενδοτραχηλικού

διαστολέα, η τελική συμβολή πλακώδους –κυλινδρικού επιθηλίου, τότε η Κολποσκοπική εξέταση κρίνεται ως μη ικανοποιητική³.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΠΛΑΚΩΔΟΥΣ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ

Στο σχήμα πάνω και στην εικόνα κάτω φαίνεται η δομή του αυθεντικού πλακώδους επιθηλίου του τραχήλου. Διακρίνονται κατά σειρά:

- Η επιφανειακή
- Η διάμεση
- Η παραβασική
- Η βασική στοιβάδα του επιθηλίου.

Κύρια χαρακτηριστικά του πλακώδους επιθηλίου είναι η διαφοροποίηση και η ωρίμανση των κυττάρων του, από τη βασική στοιβάδα (είναι η στοιβάδα στην οποία γίνονται οι κυτταρικές διαιρέσεις) προς την επιφανειακή, καθώς και η διάταξη των κυττάρων (μεταξύ τους και σε στοιβάδες). Οι κατώτερες στοιβάδες έχουν μικρότερα κύτταρα με πιο στρογγυλό περίγραμμα και μεγαλύτερους πυρήνες. Όσο ανεβαίνουμε προς τις επιφανειακές στοιβάδες, τα κύτταρα αυξάνονται σε μέγεθος, το κυτταρόπλασμα τους γεμίζει γλυκογόνο, ενώ ο πυρήνας γίνεται μικρός και πυκνωτικός³.

ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΙΚΟΝΕΣ ΠΛΑΚΩΔΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

2.5 Εικόνα

Επιφανειακά πλακώδη κύτταρα από κυτταρολογικό επίχρισμα. Είναι τα πλέον ώριμα κύτταρα, με πολυεδρικό σχήμα και μικρό πυκνωτικό πυρήνα.



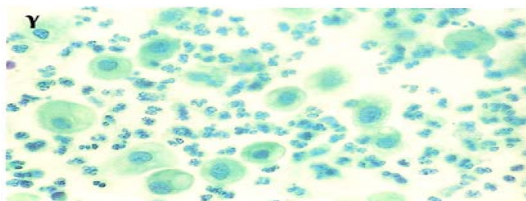
2.6 Εικόνα

Διακρίνονται διάμεσα κύτταρα με κυανόφιλο κυτταρόπλασμα και πυρήνα μεγαλύτερο από τα επιφανειακά. Τα επιφανειακά και τα διάμεσα είναι τα κύτταρα που βλέπουμε συνήθως σε επιχρίσματα από υγιές πλακώδες επιθήλιο στην αναπαραγωγική ηλικία.



2.7 Εικόνα

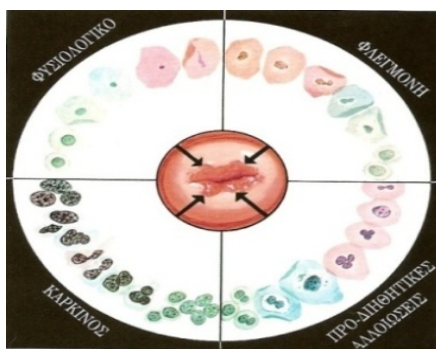
Διακρίνονται παραβασικά κύτταρα, που είναι στρογγυλά με πυκνό κυτταρόπλασμα. Τα κύτταρα αυτά ανευρίσκονται σε επιχρίσματα όταν δεν υπάρχει οιστρογονική επίδραση (σε ατροφία επιθηλίου).



ΤΕΣΤ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ

Στο σχήμα αυτό φαίνονται τα διάφορα είδη κυττάρων που μπορεί να δούμε στο τεστ Παπανικολάου. Μελετάμε τα κύτταρα, που πήραμε από την επιφάνεια του επιθηλίου. Στο φυσιολογικό επιθήλιο αλλά και στις απλές φλεγμονές, παρατηρείται διαφοροποίηση και ωρίμανση των κυττάρων (ανάλογη της ορμονικής κατάστασης της γυναίκας).

Στις προκαρκινικές αλλοιώσεις η διαδικασία της ωρίμανσης του επιθηλίου διαταράσσεται και επομένως η διαφοροποίηση γίνεται πιο ασαφής, ενώ παρατηρούνται διαταραχές στη χρωματίνη του πυρήνα, διπύρηνα κύτταρα και μιτώσεις. Στον καρκίνο χάνεται κάθε έννοια διαφοροποίησης του επιθηλίου, που απαρτίζεται εξολοκλήρου από καρκινικά κύτταρα.



2.9 Εικόνα

ΤΕΣΤ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ

Εξηγείται σημαντικά το ιστολογικό υπόβαθρο των κυτταρολογικών ευρημάτων και επομένως η λογική της ανίχνευσης προκαρκινικών αλλοιώσεων και καρκίνου με τεστ Παπανικολάου. Από αριστερά προς τα δεξιά :

- Φυσιολογικό επιθήλιο
- Προκαρκινικές αλλοιώσεις
- Καρκίνος

Παρατηρείται ότι τα δυσκαρυωτικά κύτταρα ανιχνεύονται σε όλες τις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (χαμηλού και υψηλού βαθμού). Η ανεύρεση μόνο επιφανειακών και διάμεσων δυσκαρυωτικών κυττάρων, σημαίνει ότι το επιθήλιο διαφοροποιείται και επομένως η αλλοίωση είναι χαμηλού βαθμού (LGSIL). Η ανεύρεση όμως δυσκαρυωτικών κυττάρων από τη βασική στοιβάδα, σημαίνει ότι αυτά καλύπτουν όλο το πάχος του επιθηλίου και επομένως η αλλοίωση είναι υψηλού βαθμού (HGSIL).



2.10 Εικόνα

ΤΟ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΤΩΝ ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ

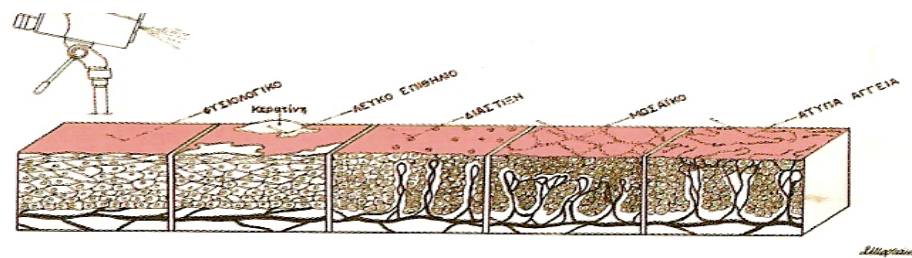
Η εικόνα του επιθηλίου που αντιλαμβάνεται ο εξεταστής, προκύπτει από το δυνατό φωτισμό του επιθηλίου από το κολποσκόπιο. Το φως του κολποσκοπίου διέρχεται εν μέρει από τις κυτταρικές στοιβάδες και εν μέρει ανακλάται από αυτές προς το μάτι του εξεταστή. Στην περίπτωση φυσιολογικού βλεννογόνου, το κολποσκοπικό είδωλο έχει ροζ απόχρωση, λόγω της ανάκλασης του φωτός στα υποκείμενα αγγεία.

Εάν ο βλεννογόνος καλύπτεται από στρώμα κερατίνης, το χρώμα, που αντιλαμβανόμαστε, είναι λευκό (λευκοπλακία), αφού η κερατίνη εμποδίζει τη διέλευση του φωτός προς τα κάτω και την ανάκλαση του από το υποκείμενο χόριο.

Παρόμοιο αποτέλεσμα έχουμε και όταν στο επιθήλιο η σχέση πυρήνας κυτταρόπλασμα έχει διαταραχθεί υπέρ του πυρήνα (μεταπλαστικό επιθήλιο, φλεγμονές, προκαρκινικές αλλοιώσεις και καρκίνος). Μετά την εμβροχή του επιθηλίου με διάλυμα οξικού οξέος, λόγω όσμωσης, η σχέση αυτή διαταράσσεται υπέρ του πυρήνα. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση λευκού επιθηλίου.

Στο νεοπλασματικό επιθήλιο (σε μικρότερο βαθμό σε φλεγμονές και σε ανώριμο μεταπλαστικό επιθήλιο) έχουμε αγγεία, που διασχίζουν κάθετα τις στοιβάδες του επιθηλίου, φθάνοντας μέχρι κάτω από την επιφάνεια. Τις άκρες αυτών των αγγείων, όταν επισκοπούμε με το κολποσκόπιο το επιθήλιο, τις αντιλαμβανόμαστε σαν ερυθρές τελείες –στίγματα (διάστιξη). Το μέγεθος της κάθε τελείας είναι ανάλογο του εύρους του αγγείου (πιο μεγάλο εύρος άρα και πιο έντονη διάστιξη στο νεοπλασματικό επιθήλιο). Τα ανωτέρω αγγεία συχνά διακλαδίζονται κάτω από την επιφάνεια και δίνουν στον εξεταστή την εικόνα του μωσαϊκού. Και στη περίπτωση του μωσαϊκού έχουμε διαβαθμίσεις της υποκείμενης βλάβης.

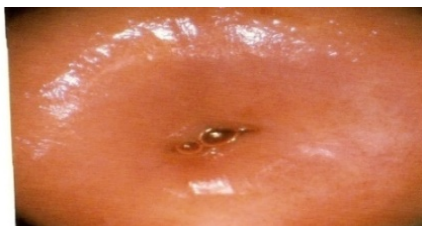
Στην περίπτωση του διηθητικού καρκίνου, γίνονται αντιληπτά στην επιφάνεια τα λεγόμενα άτυπα αγγεία, στα οποία έχει διαταραχθεί κάθε έννοια αρχιτεκτονικής, έχουν απότομη αρχή και τέλος και ιδιάζοντα σχήματα. Πρωταρχικός σκοπός της κολποσκόπησης είναι να μη διαφύγουν οι αλλοιώσεις υψηλού βαθμού και κυρίως διηθητικός καρκίνος. Επομένως η αναγνώριση των άτυπων αγγείων είναι απαραίτητη προϋπόθεση για να είναι κάποιος ικανός να κολποσκόπιο¹³.



2.11 Εικόνα

ΠΛΑΚΩΔΕΣ ΕΠΙΘΗΛΙΟ

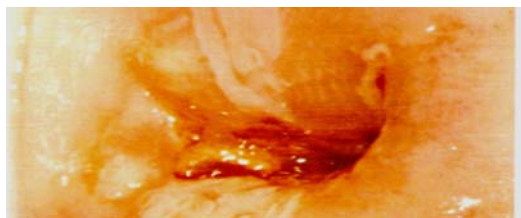
Φυσιολογική ροζ χροιά του αυθεντικού πλακώδους επιθηλίου του τραχήλου.



2.12 Εικόνα

ΛΕΥΚΟ ΕΠΙΘΗΛΙΟ

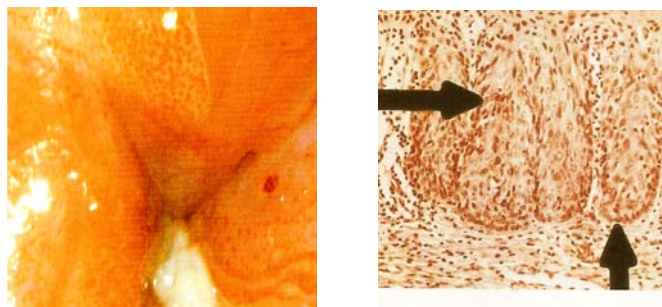
Λευκό επιθήλιο στον τράχηλο μετά την εμβροχή του με οξικό οξύ.



2.13 Εικόνα

ΔΙΑΣΤΙΞΗ

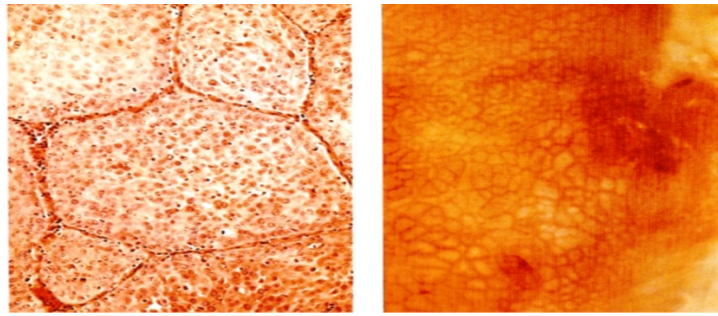
Κολποσκοπική εικόνα και ιστολογική της εξήγηση. Τα τόξα δείχνουν αγγεία που ανέρχονται κάθετα προς την επιφάνεια.



2.14 Εικόνες

ΜΩΣΑΙΚΟ

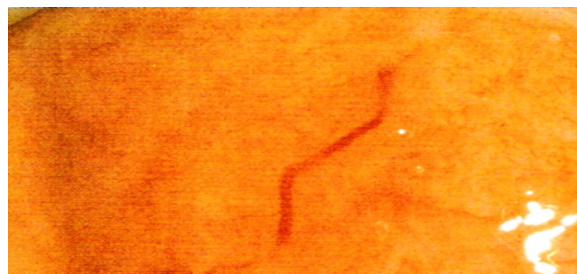
Κολποσκοπική εικόνα και ιστολογική της εξήγηση. Οι διακλαδώσεις των αγγείων δημιουργούν την εντύπωση πλακόστρωτου.



2.15 Εικόνες

ΑΤΥΠΟ ΑΓΓΕΙΟ

Σημαίνει πάντοτε διηθητικό καρκίνο είναι επιτακτική ανάγκη να αναγνωρισθεί και να ληφθεί βιοψία από τη συγκεκριμένη περιοχή. Τόσο η φυσιολογική αγγείωση του τραχήλου, όσο και η άτυπη αγγείωση θα συζητηθούν παρακάτω στην **ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ**.



2.16 Εικόνα

ΑΥΘΕΝΤΙΚΟ ΠΛΑΚΩΔΕΣ ΕΠΙΘΗΛΙΟ (ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ)

- Επιφάνεια: ομαλή
- Χρώμα: Σκούρο ροζ ή πορτοκαλί
- Τριχοειδή πολύ λεπτά, με φυσιολογικές διακλαδώσεις
- Αγγεία
- Η εικόνα του δεν αλλάζει μετά τη χρήση οξικού οξέος.
- Βάφεται σκούρο καφέ με Iugol.

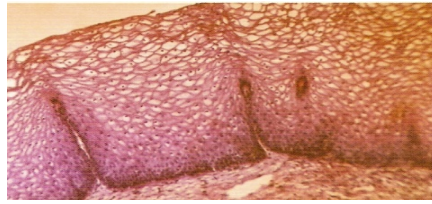


2.17 Εικόνα

ΑΥΘΕΝΤΙΚΟ ΠΛΑΚΩΔΕΣ ΕΠΙΘΗΛΙΟ (ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ)

- Τέσσερις ευδιάκριτες στοιβάδες (Επιφανειακή, Διάμεση, Παραβασική, Βασική)
- Γλυκογονωμένο, Κερατινοποιημένο

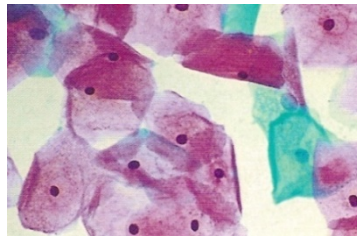
- Δεν υπάρχουν υποκείμενες αδενικές κρύπτες, ούτε κύστει Naboth.



2.18 Εικόνα

ΑΥΘΕΝΤΙΚΟ ΠΛΑΚΩΔΕΣ ΕΠΙΘΗΛΙΟ (ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ)

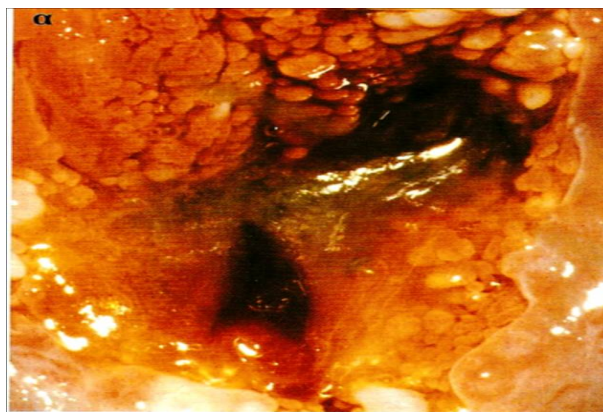
Επιφανειακά κύτταρα με μικρούς πυκνωτικούς πυρήνες στο κέντρο τους (οι πυρήνες υφίστανται πλέον εκφύλιση και πεθαίνουν) και διάμεσα κύτταρα. Στην αναπαραγωγική ηλικία, το αυθεντικό επιθήλιο δεν έχει στην επιφάνεια του κύτταρα από τις βασικές στοιβάδες (και επομένως τέτοια κύτταρα δεν ανευρίσκονται στο τεστ).



2.19 Εικόνα

ΑΥΘΕΝΤΙΚΟ ΕΠΙΘΗΛΙΟ (ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ)

- Χαρακτηριστική εμφάνιση (οι θηλές φαίνονται σαν σταφύλια)
- Χρώμα: Σκούρο κόκκινο πριν το οξικό οξύ και μετά πορτοκαλί
- Δεν είναι γλυκογονομένο και δεν προσλαμβάνει το Iugol.

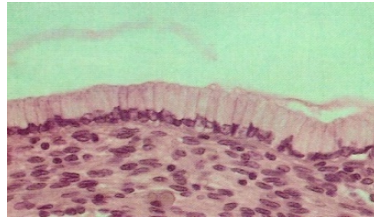


2.20 Εικόνα

ΚΥΛΙΝΔΡΙΚΟ ΕΠΙΘΗΛΙΟ (ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ)

- Μια μόνο στοιβάδα κυλινδρικά κύτταρα που εκκρίνουν βλέννη

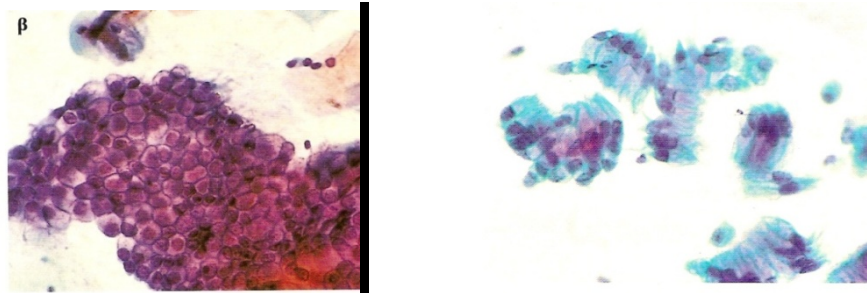
- Υποκείμενα αγγεία
- Πτυχώσεις και κρύπτες, που σε κάθετες τομές διαβιβάζονται ιστολογικά ως αδένες.



2.21 Εικόνα

ΚΥΛΙΝΔΡΙΚΟ ΕΠΙΘΗΛΙΟ(ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ)

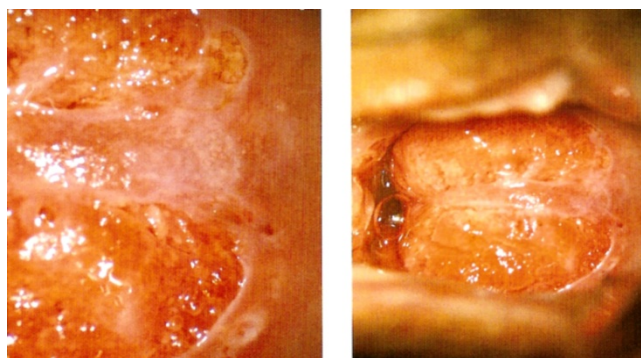
Τα κύτταρα συνήθως ανευρίσκονται στα τεστ σε σωρούς. Είτε διακρίνεται το κυλινδρικό τους σχήμα με τον πυρήνα στη βάση τους και ελαφρά ανοιχτόχρωμο κυτταρόπλασμα (παρομοιάζονται σαν πάσσαλοι σε φράχτη), είτε παρουσιάζουν εικόνα κερήθρας.



2.22 Εικόνες

ΠΛΑΚΩΔΗΣ ΜΕΤΑΠΛΑΣΗ

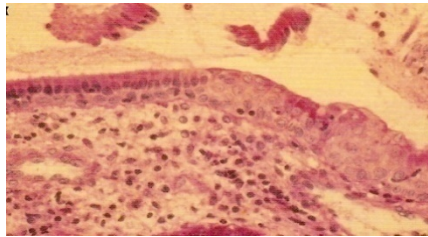
Το κυλινδρικό επιθήλιο που βρίσκεται εκτεθειμένο στο όξινο κολπικό pH, μετατρέπεται σε πλακώδες, ακολουθώντας δύο διαφορετικές διαδικασίες. Σύμφωνα με την πρώτη διαδικασία, το κυλινδρικό επιθήλιο αντικαθίσταται από την ανάπτυξη του αυθεντικού πλακώδους επιθηλίου προς τα έξω. Στις εικόνες φαίνεται νησίδα πλακώδους επιθηλίου, πάνω στο τμήμα του εξωτράχηλου, που καλύπτονταν πριν από κυλινδρικό επιθήλιο¹³.



2.23 Εικόνες

ΠΛΑΚΩΔΗΣ ΜΕΤΑΠΛΑΣΗ

Ο δεύτερος τρόπος μετατροπής του κυλινδρικού επιθηλίου σε πλακώδες είναι ο εξής. Κάτω από την στοιβάδα του κυλινδρικού επιθηλίου, υπάρχουν τα εφεδρικά κύτταρα (reserve cells).



2.24 Εικόνα

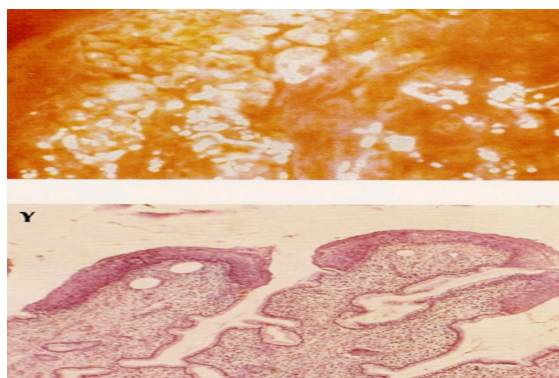
Στην περίπτωση της πλακώδους μετάπλασης, τα εφεδρικά κύτταρα αντί να εξελιχθούν προς κυλινδρικά, μετατρέπονται σε πλακώδη. Η διαδικασία της πλακώδους μετάπλασης λαμβάνει χώρα κοντά στη βασική μεμβράνη και είναι πολυσταδιακή. Τα εφεδρικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται (υπερπλασία στοιβάδας εφεδρικών κυττάρων), μετά διατάσσονται σε στοιβάδες και σχηματίζουν τελικά πλακώδες επιθήλιο στη θέση του κυλινδρικού.



2.25 Εικόνα

ΠΛΑΚΩΔΗΣ ΜΕΤΑΠΛΑΣΗ

Στις εικόνες φαίνεται πώς οι θηλές του κυλινδρικού επιθηλίου συνενώνονται βαθμίδων, καλυπτόμενες αρχικά από πρώιμο μεταπλαστικό επιθήλιο.



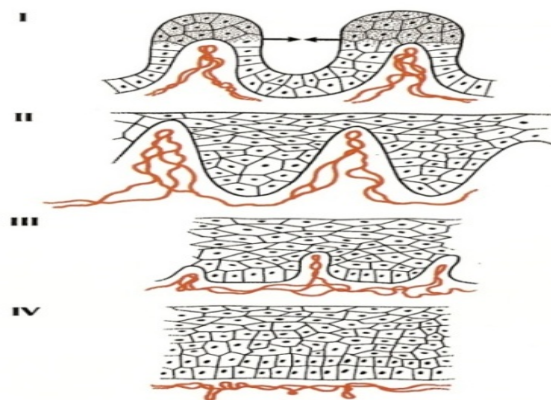
2.26 Εικόνες

Η όλη διαδικασία της μετάπλασης διαγράφεται στο παρακάτω σχήμα.

1. Αρχίζει η υπερπλασία από τα εφεδρικά κύτταρα στις κορυφές των θηλών.
2. Τα εφεδρικά κύτταρα υπερπλάσσονται κι άλλο και γεμίζουν το κενό μεταξύ των θηλών με πρώιμο μεταπλαστικό επιθήλιο. Οι αγγειακοί σχηματισμοί

των θηλών υπάρχουν ακόμη (για αυτό και έχουμε ελαφρού βαθμού διάστιξη στο πρώιμο μεταπλαστικό επιθήλιο).

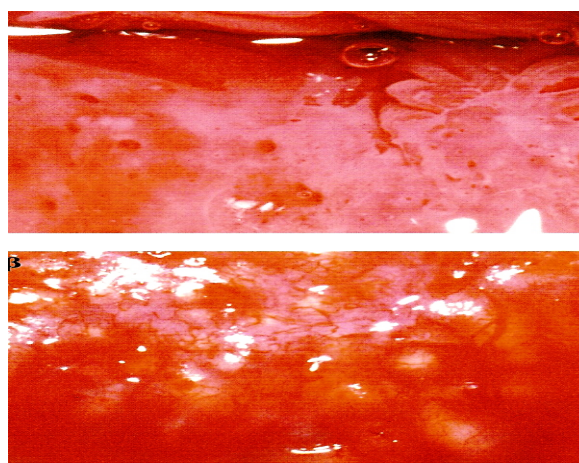
3. Στη συνέχεια οι αγγειακοί σχηματισμοί υποστρέφουν και στη συνέχεια εξαφανίζονται εντελώς.
4. Και το επιθήλιο μετατρέπεται σε ώριμο πλακώδες.



2.27 Εικόνα

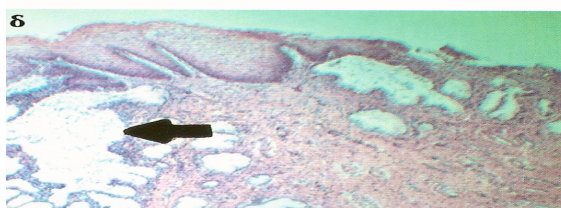
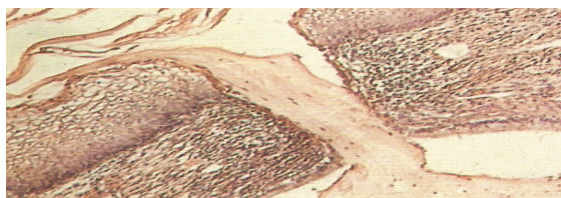
ΠΛΑΚΩΔΗΣ ΜΕΤΑΠΛΑΣΗ

1. Πρώιμο μεταπλαστικό επιθήλιο καλύπτει το οπίσθιο χείλος υπερκαλύπτει υποκείμενες νησίδες κυλινδρικού επιθηλίου, το οποίο συνεχίζει να παράγει βλέννη. Η βλέννη ελευθερώνεται στην επιφάνεια από ανοίγματα μεταξύ των νησίδων του μεταπλαστικού επιθηλίου. Τα ανοίγματα αυτά ονομάζονται **στόμια** υποκείμενων αδένων (στην πραγματικότητα δεν πρόκειται για αδένες αλλά για κρύπτες αδενικού επιθηλίου).
2. Η διαδικασία της μετάπλασης έχει ολοκληρωθεί. Το μεταπλαστικό επιθήλιο έδωσε στην θέση του σε ώριμο πλακώδες επιθήλιο. Τα στόμια, που περιγράφηκαν πιο πάνω, καλύφθηκαν από επιθήλιο. Η βλέννη όμως συνεχίζει να παράγεται και συγκεντρώνεται κάτω από το επιθήλιο υπό μορφή κύστεων(**κύστεις Naboth**)¹³.



2.28 Εικόνες

Παρακάτω φαίνεται το στόμιο και η βλέννη που εξέρχεται και η κύστη Naboth (τόξο) κάτω από το ώριμο πλακώδες επιθήλιο.



2.29 Εικόνες

ΚΥΣΤΗ NABOTH-ΑΓΓΕΙΩΣΗ

Κύστη Naboth στο οπίσθιο χείλος του τραχήλου. Τα υπερκείμενα αγγεία δεν έχουν καμία σχέση με άτυπα αγγεία. Παρατηρείστε πόσο ομαλά διακλαδίζονται.

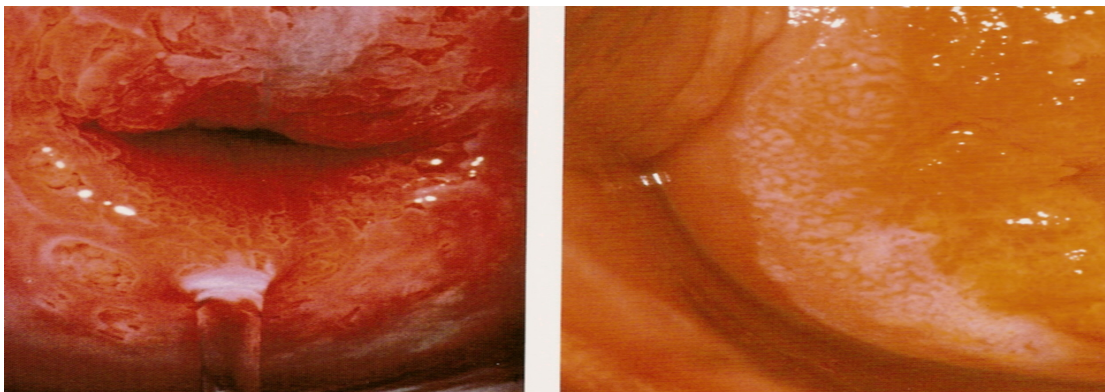


2.29 Εικόνα

ΠΡΩΙΜΟ ΜΕΤΑΠΛΑΣΤΙΚΟ ΕΠΙΘΗΛΙΟ (ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ)

Στην Κολποσκοπική εξέταση μπορεί να συναντήσει κανείς ποικίλες μορφές πρώιμου μεταπλαστικού επιθηλίου:

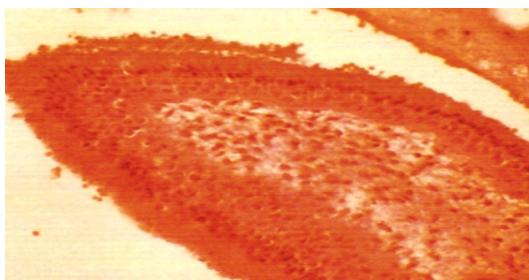
1. Διακρίνονται, ιδιαίτερα στο οπίσθιο χείλος, θηλές με στιλπνή επιφάνεια (υπερπλασία εφεδρικών κυττάρων). Σε αρκετά σημεία παρατηρείται σύντηξη των θηλών.
2. Ένα επίπεδο άμορφο πέπλο από μεταπλαστικό επιθήλιο καλύπτει τμήμα της ζώνης μετάπλασης.
3. Τις περισσότερες φορές το μεταπλαστικό επιθήλιο στερείται αγγείων και παίρνει λευκό χρώμα (μετά από χρήση διαλύματος οξικού οξέος). Συχνά διακρίνονται μικρές οπές που αντιπροσωπεύουν τα στόμια από τα οποία βγαίνει η βλέννη από τις αδενικές κρύπτες.
4. Άλλες φορές τέλος μπορεί να διακρίνουμε ελαφρού βαθμού διάστιξη ή μωσαϊκό. Στις περιπτώσεις αυτές συνήθως το πρώιμο μεταπλαστικό επιθήλιο, που είναι ένα φυσιολογικό επιθήλιο, συγχέεται με αλλοιώσεις χαμηλού βαθμού¹³.



2.30 Εικόνες

ΠΡΩΙΜΟ ΜΕΤΑΠΛΑΣΤΙΚΟ ΕΠΙΘΗΛΙΟ (ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ)

Στην εικόνα φαίνεται πρώιμο μεταπλαστικό επιθήλιο. Οι θηλές διατηρούνται ακόμη. Είναι εμφανής η υπερπλασία από εφεδρικά κύτταρα και έχει αρχίσει να σχηματίζεται ήδη πρώιμο μεταπλαστικό επιθήλιο. Υπάρχει στην ουσία μια δυναμική εξέλιξη, με την αντικατάσταση του κυλινδρικού επιθηλίου από τα υποκειμενικά εφεδρικά κύτταρα, που πολλαπλασιάζονται και αρχίζουν να διατάσσονται σε στοιβάδες. Στη συνέχεια το κυλινδρικό επιθήλιο αποπίπτει.



2.31 Εικόνα

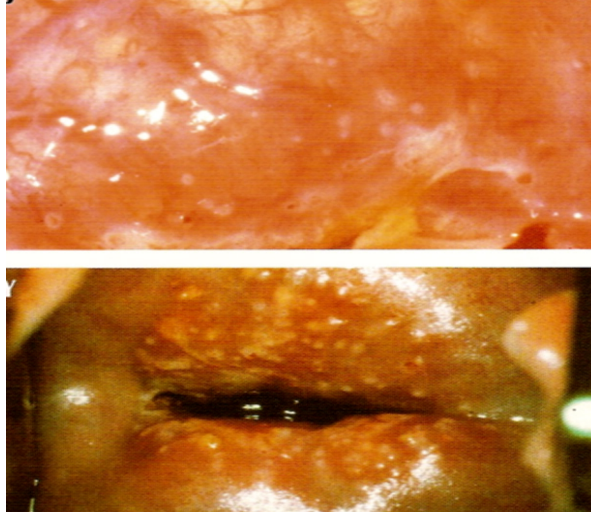
ΠΡΩΙΜΟ ΜΕΤΑΠΛΑΣΤΙΚΟ ΕΠΙΘΗΛΙΟ (ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ)

Τα κύτταρα μοιάζουν με φυσιολογικά παραβασικά. Οι πυρήνες είναι ευμεγέθεις με κατανεμημένη τη χρωματίνη τους. Στο δεξί και κάτω μέρος της εικόνας διακρίνεται ένα κύτταρο από τη διάμεση στοιβάδα. Η ανεύρεση πρώιμων μεταπλαστικών κυττάρων σε ένα τεστ Παπανικολάου (στην αναπαραγωγική ηλικία) σημαίνει ότι ευρίσκεται σε εξέλιξη η διαδικασία της μετάπλασης. Η ανεύρεση τους αποδεικνύει ότι η λήψη ήταν καλή (αφού ελήφθησαν κύτταρα από τη ζώνη μετάπλασης).

Εάν βρεθούν μεταπλαστικά κύτταρα σε μια γυναίκα, που ευρίσκεται στην εμμηνοπαύση, υποθέτουμε υπεροιστρογοναιμία (ειδικά όταν το επίχρισμα έχει και επιφανειακά κύτταρα). Σε τέτοιες περιπτώσεις καλά είναι να ελέγχεται το ενδομήτριο (για πιθανή υπερπλασία¹³).

ΩΡΙΜΟ ΜΕΤΑΠΛΑΣΤΙΚΟ ΕΠΙΘΗΛΙΟ (ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ)

- Ομαλή, στιλπνή επιφάνεια
- Χρώμα: ροζ, δεν αλλάζει χρώμα με οξικό
- Αγγεία: Δεν υπάρχουν, εκτός από αυτά που βρίσκονται πάνω από κύστεις Naboth.
- Με Lugol βάφεται σκούρο καφέ (είναι καλώς γλυκογονομένο επιθήλιο).



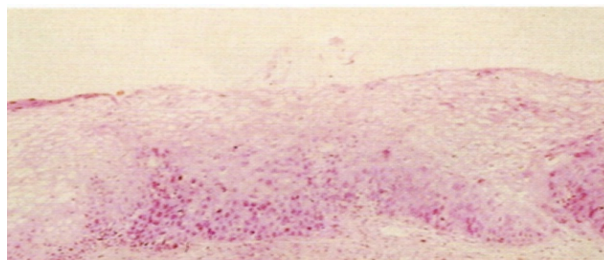
2.32 Εικόνα

ΩΡΙΜΟ ΜΕΤΑΠΛΑΣΤΙΚΟ ΕΠΙΘΗΛΙΟ (ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ)

Η βασική στοιβάδα απαρτίζεται από μικρά κυβοειδή κύτταρα με στρόγγυλο πυρήνα στο κέντρο τους με μιτωτική δραστηριότητα. Είναι η στοιβάδα στην οποία γίνονται οι κυτταρικές διαιρέσεις.

Τα κύτταρα της βασικής στοιβάδας πολλαπλασιάζονται και ανέρχονται προς τις ανώτερες στοιβάδες (παραβασικά, διάμεση και επιβολής) ενώ παράλληλα ωριμάζουν. Το μέγεθος του κυτταροπλάσματος αυξάνει και ο πυρήνας αντίστοιχα μικραίνει, όσο ανερχόμαστε στις στοιβάδες.

Παράλληλα, ο προσανατολισμός των κυττάρων αλλάζει (από το κάθετο στο οριζόντιο επίπεδο). Διακρίνονται μικρές προεκβολές του στρώματος προς τη βάση του βλεννογόνου¹³.



2.33 Εικόνα

ΑΤΡΟΦΙΚΟ ΕΠΙΘΗΛΙΟ

(ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ)

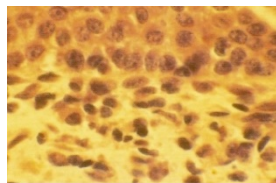
Στην κυτταρολογική εξέταση επιχρισμάτων από ατροφικό επιθήλιο, ανιχνεύονται κύτταρα από τις κατώτερες στοιβάδες. Η ωρίμανση του επιθηλίου δεν φθάνει πλέον το στάδιο της ενδιάμεσης και της επιφανειακής στοιβάδας. Τα κύτταρα (κυρίως παραβασικά) έχουν σχετικά μεγάλο πυρήνα και μερικές φορές συγχέονται με δυσκαρυωτικά κύτταρα. Διαγνωστική βοήθεια προσφέρουν

1. Η χορήγηση τοπικού οιστρογόνου και μετά η Κυτταρολογική επανεκτίμηση
2. Η κολποσκόπηση
3. το HPV-DNA τεστ

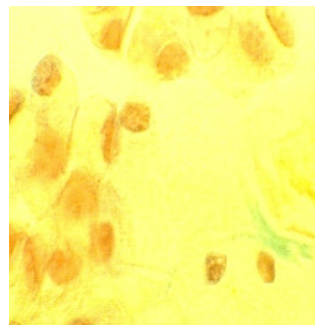
Στην εικόνα Α διακρίνεται το ατροφικό επιθήλιο, το οποίο απαρτίζεται κυρίως από παραβασικά κύτταρα. Ο προσανατολισμός του επιθηλίου και σχέση μεταξύ των κυττάρων δεν έχει διαταραχθεί, ούτε υπάρχουν μιτώσεις.

Στην εικόνα Β φαίνεται ατροφικό επιθήλιο το οποίο μπορεί να χαρακτηριστεί λανθασμένα ως ASCUS ή και HGSIL.

Στην εικόνα Γ φαίνεται επίχρισμα (φυσιολογικό ατροφικό επιθήλιο) από την ίδια γυναίκα, μετά από χρήση 1 gr ενδοκολπικής κρέμας Premarin επί 30 μέρες.



2.34 Εικόνες



2.35 Εικόνα

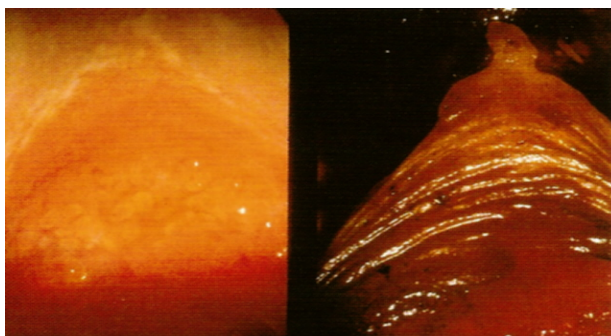
ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΖΩΝΗ ΜΕΤΑΠΛΑΣΗΣ

Φαίνεται ως μια επέκταση της ζώνης μετάπλασης προς τους κολπικούς θόλους, που έχει σχήμα Λ προς τον πρόσθιο και σχήμα V προς τον οπίσθιο.

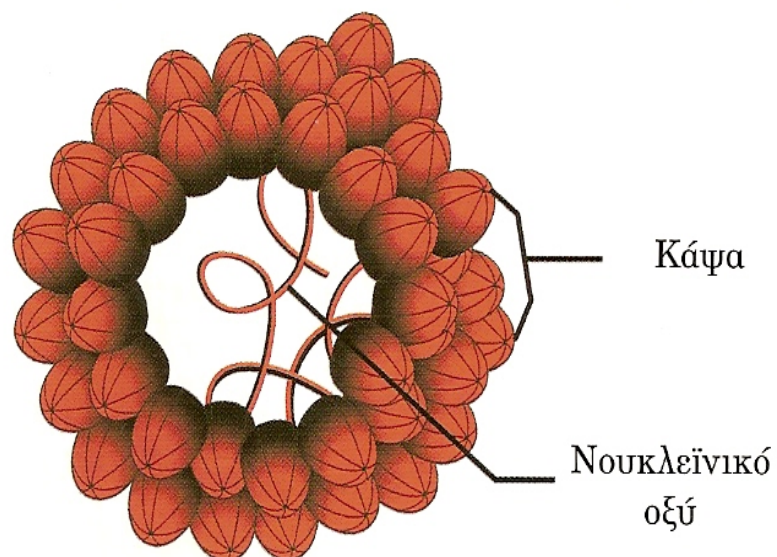
Η αιτιολογία της δημιουργίας συγγενούς ΖΜ ανάγεται στην εμβρυική ζωή. Αποδίδεται στην ταχύτερη μετανάστευση πλακώδους επιθηλίου, που γίνεται από τα πλάγια πέταλα του ουρογεννητικού κόλπου, σε σχέση με αυτήν από το πρόσθιο και οπίσθιο πέταλο.

Δεν είναι παθολογική κατάσταση. Απλώς κυλινδρικό επιθήλιο ευρίσκεται προς τον πρόσθιο και τον οπίσθιο θόλο και θα υποστεί μετάπλαση.

Πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από το σύνδρομο δι-αιθυλ-στιλβεστρόλης (DES). Καλόν είναι να θυμόμαστε πάντως, ότι στο σύνδρομο DES έχουμε και ανατομικές διαφοροποιήσεις, όπως υποπλαστικό τράχηλο ή κεντρικό ψευδοπολύποδα με περιφερικό τραχηλικό κολάρο¹³.



2.36 Εικόνες



3.ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΙΟΛΟΓΙΑΣ

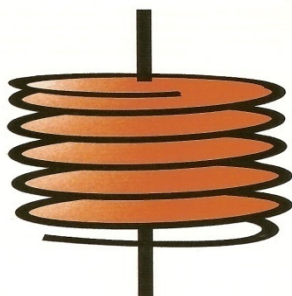
3.1 Γενικά περί ιών και ειδικά περί HPV

Οι ιοί είναι οι μικρότεροι σε μέγεθος μολυσματικοί παράγοντες. Το μήκος τους κυμαίνεται από 10nm έως 300nm. Οι HPV έχουν διάμετρο 54 nm.

Δομή του ιού

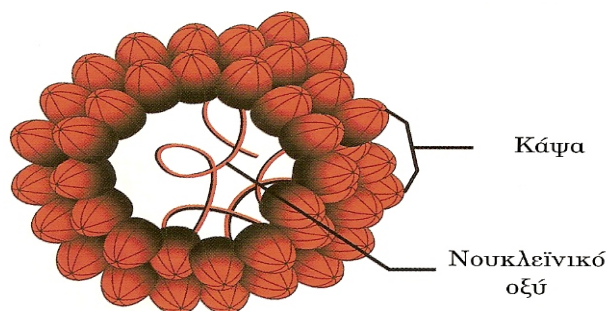
Το σωματίδιο ενός ιού απαρτίζεται από το γονιδίωμα και την κάψα. Το γονιδίωμα βρίσκεται εσωτερικά και αποτελείται από νουκλεϊκό οξύ (DNA ή RNA).

Όταν το νουκλεϊκό οξύ είναι DNA, μιλάμε για DNA ιούς. Οι HPV είναι DNA ιοί. Το γονιδίωμα του HPV συγκροτείται από διπλή έλικα DNA, που μοιάζει χαρακτηριστικά με καλώδιο τηλεφώνου.

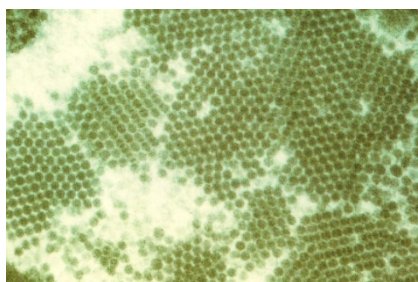


Σχήμα 3.1

Το γονιδίωμα περιβάλλεται εξωτερικά από πρωτεϊνικό περίβλημα, την κάψα. Η κάψα απαρτίζεται από τα καψομερίδια. Η κάψα του HPV αποτελείται από 72 καψομερίδια, τα οποία συγκροτούν την εικοσαεδρική συμμετρία του^{14,15}.



Σχήμα 3.2



3.1 Εικόνα, Λήψη από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Σωματίδια των HPV στον πυρήνα του κυττάρου(μεγέθυνσηΧ120.000).

Λειτουργίες του γονιδιώματος

Το γονιδίωμα (DNA του ιού) περιέχει όλες τις γενετικές πληροφορίες .

Ως γνωστόν, το δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA) συντίθεται από συνδυασμούς τεσσάρων διαφορετικών νουκλεοτιδίων (αδενοσίνη, γουανοσίνη, κυτιδίνη και θυμιδίνη). Τα νουκλεοτίδια αυτά, διαδέχονται το ένα το άλλο, σε διάφορους συνδυασμούς. Οκτώ χιλιάδες συνολικά νουκλεοτίδια σχηματίζουν την έλικα του DNA του HPV .

Συνδυασμός τριών νουκλεοτιδίων είναι το κωδικόνιο. Κάθε κωδικόνιο δίνει το μήνυμα για την παραγωγή ενός αμινοξέος (τα αμινοξέα συνεννοούμενα στην συνέχεια, σχηματίζουν τις πρωτεΐνες).

Ως ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης ορίζεται η όποια σειρά κωδικονίων στο DNA του ιού, που κωδικοποιούν για την παραγωγή ενός πολυπεπτιδίου (πρωτεΐνης).

Ο HPV έχει στο γονιδίωμα του όλες τις πληροφορίες που χρειάζονται για να αναδιπλασιαστεί το γονιδίωμα και για συντεθούν οι πρωτεΐνες του. Δεν έχει όμως ριβοσωμάτια ή συσκευή πρωτεϊνικής σύνθεσης. Αυτός είναι ο μόνος λόγος που δεν μπορεί να πολλαπλασιαστεί σε άψυχα υλικά. Χρησιμοποιεί το γενετικό μηχανισμό του κυττάρου του ξενιστή προκειμένου να πολλαπλασιαστεί και ο ίδιος.

Παρεμβάλλεται δηλαδή ο γενετικός μηχανισμός του ιού στη σφαίρα δράσης του γενετικού μηχανισμού του κυττάρου του ξενιστή.

Η παραγωγή ιικού αγγελιαφόρου RNA αποτελεί το βασικό βήμα, που καθιστά τον ιό ικανό να χρησιμοποιήσει την διεύθυνση των μεταβολικών λειτουργιών του κυττάρου του ξενιστή. Το ιικό m-RNA σχηματίζεται κατόπιν μεταγραφής του ιικού γενετικού υλικού. Δηλαδή το DNA του ιού χρησιμεύει για την μεταγραφή του σε m-RNA. Το μήνυμα, που μεταφέρει το RNA μεταφράζεται σε: αναπαραγωγή του ίδιου γονιδιώματος ή σε παραγωγή πρωτεϊνών.

Οι πρωτεΐνες αυτές είναι είτε δομικές (χρησιμεύουν στην αναπαραγωγή της ιϊκής κάψας) είτε λειτουργικές (ένζυμα απαραίτητα για τον αναδιπλασιασμό του ιικού σωματιδίου)^{1,14,15}.

3.2 Ο κύκλος αναπαραγωγής του ιού στο κύτταρο

Ο κύκλος αναπαραγωγής του ιού περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

- 1. Προσήλωση** σε ειδικούς υποδοχείς στην κυτταροπλαστική μεμβράνη.
- 2. Διείσδυση** του ιού στο κύτταρο, με εγκόλπωση του σωματιδίου του ιού από την κυτταρική μεμβράνη.
- 3. Απέκδυση.**

Κυτταρικά ένζυμα από τα λυσοσωμάτια απογυμνώνουν το ιικό DNA από το πρωτεϊνικό του περίβλημα.

Από αυτό το σημείο και μετά, το DNA του HPV είναι ο γενετικός κώδικας, που δίνει διαταγές στο γενετικό μηχανισμό του ανθρώπινου κυττάρου για να παραχθούν οι πρωτεΐνες-ένζυμα, που χρειάζονται στον HPV, προκειμένου να πολλαπλασιαστεί.

Πρώτη προτεραιότητα για τον ιό, είναι να αναπαράγει το DNA του. Επομένως, τα ένζυμα (λειτουργικές πρωτεΐνες) που του χρειάζονται για αναδιπλασιάζει το γονιδίωμα του, παράγονται σε πρώτη φάση (πρώιμες πρωτεΐνες). Η περιοχή του γονιδιώματος του HPV, που κωδικοποιεί για την παραγωγή αυτών των πρωτεϊνών, λέγεται <<πρώιμη περιοχή>> ή <<Early Region >> ή απλώς E.

4. Πρώιμη Μεταγραφή.

Το γυμνό (μετά την απέκδυση) DNA του HPV χρησιμεύει ως μήτρα, για να παραχθεί το πρώιμο m-RNA του ιού.

5. Πρώιμη Μετάφραση.

Το πρώιμο m-RNA δίνει εντολές στα ριβοσωμάτια (που βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα του ανθρώπινου κυττάρου) για να παραχθούν οι πρώιμες πρωτεΐνες.

6. Αναδιπλασιασμός.

Αφού παραχθούν οι πρώιμες πρωτεΐνες, αρχίζει ο αναδιπλασιασμός του DNA του ιού (οι πρώιμες πρωτεΐνες δρουν ως ένζυμα στη διαδικασία αναδιπλασιασμού).

Το DNA του HPV, μετά τον αναδιπλασιασμό του (πρώιμη φάση), αρχίζει τώρα να δίνει εντολές για να συνταθούν οι δομικές πρωτεΐνες, που του χρειάζονται για την κατασκευή της κάψας των νέων HPV–απογόνων (όψιμη φάση).

7. Όψιμη Μεταγραφή.

Το ιικό DNA μεταγράφεται σε όψιμο m-RNA .

8. Όψιμη Μετάφραση.

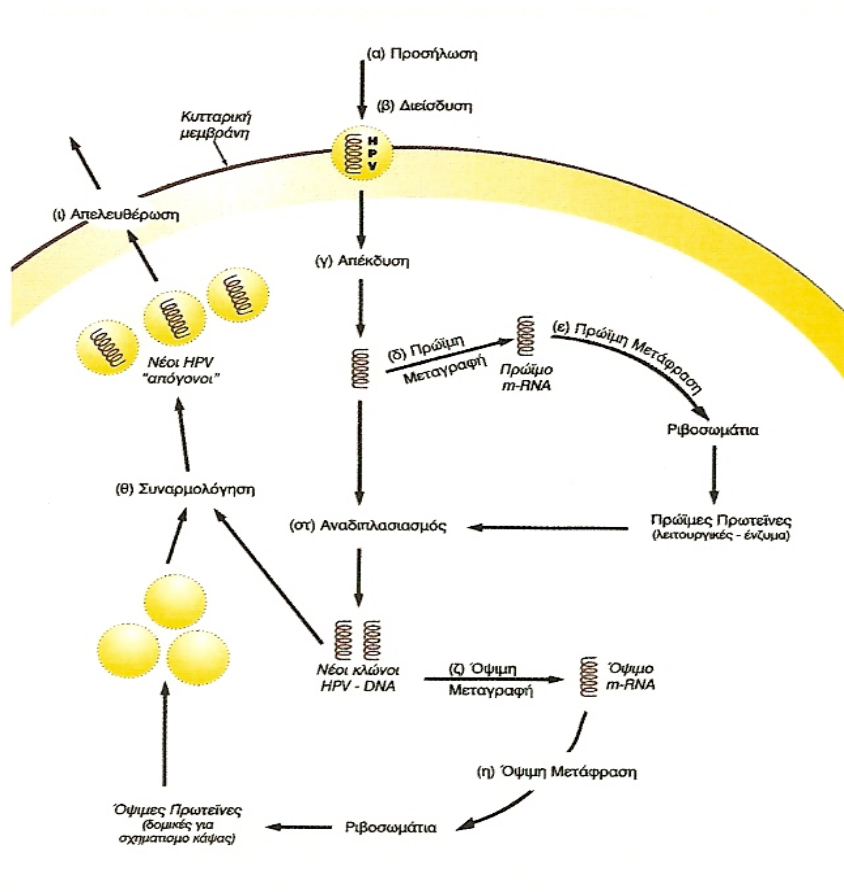
Χάρη στην δράση του όψιμου m-RNA στα ανθρώπινα ριβοσωμάτια, παράγονται οι όψιμες– δομικές πρωτεΐνες για την κατασκευή της κάψας. Η περιοχή του ιικού γονιδιώματος, που κωδικοποιεί για την παραγωγή των όψιμων πρωτεϊνών, λέγεται όψιμη περιοχή (Late Region ή απλά L).

9. Συναρμολόγηση.

Τα νέα ιικά DNA, μαζί με τις νεοπαραχθείσες πρωτεΐνες, σχηματίζουν τα νέα ιικά σωματίδια.

10. Απελευθέρωση.

Οι απόγονοι HPV απελευθερώνονται από το κύτταρο (για να μπουν στο επόμενο και ούτω καθεξής)^{1,14,15}.



Σχήμα 3.3

4.ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΜΟΛΥΝΣΗΣ

Οι αλλαγές σε μοριακό, κυτταρολογικό & ιστολογικό επίπεδο.



4.ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΜΟΛΥΝΣΗΣ

4.1 Από την μόλυνση στην φλεγμονή

Η μόλυνση από τους HPV είναι σήμερα η πιο συχνή σεξουαλικώς μεταδιδόμενη μόλυνση στις γυναίκες. Πρέπει να τονισθεί ότι η μόλυνση από τους συγκεκριμένους ιούς δεν σημαίνει απαραίτητα και εκδήλωση νόσου.

Όπως αναφέρθηκε και στην Εισαγωγή, η μόλυνση του επιθηλίου από τον ιό παραμένει λανθάνουσα ή να εξελιχθεί σε φλεγμονή με υποκλινικές ή και κλινικές αλλοιώσεις.

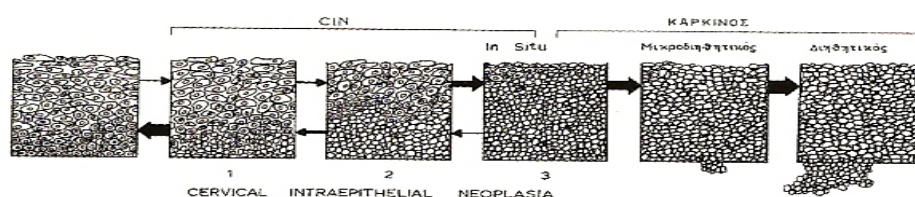
Εάν έχουμε οποιαδήποτε αλλοίωση, που μπορεί να εντοπισθεί στην απλή κλινική εξέταση, μιλάμε για κλινική νόσο. Τα οξυτενή κονδυλώματα είναι η πλέον χαρακτηριστική περίπτωση κλινικής νόσου.

Εάν οι αλλοιώσεις δεν φαίνονται με το γυμνό μάτι αλλά εντοπίζονται μόνο με τεχνική βοήθεια (κολποσκόπιο, μικροσκόπιο), λέγονται υποκλινικές.

Εάν δεν έχουμε μορφολογικές αλλοιώσεις στο επιθήλιο, ούτε μακροσκοπικές, ούτε μικροσκοπικές και απλώς ανιχνεύεται το DNA του ιού, με τεχνικές υβριδισμού, τότε μιλάμε για λανθάνουσα μορφή.

Σε μολυσμένα άτομα, είναι συνήθης η συνύπαρξη της κλινικής νόσου με υποκλινική, όπως και η μετάπτωση από την μία μορφή στην άλλη.

Αναφέρθηκε επίσης στην Εισαγωγή ότι διακρίνουμε τους καλοήθεις τύπους HPV (6, 11, 41, 42, 43 και 44) και τους ογκογόνους (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51-59 και 68). Οι πρώτοι προκαλούν κατά κανόνα καλοήθεις αλλοιώσεις, οι οποίες είτε είναι κλινικές (πχ οξυτενή κονδυλώματα), είτε υποκλινικές (επίπεδα κονδυλώματα και ελαφρές δυσπλασίες). Οι ογκογόνοι τύποι προκαλούν καταρχήν υποκλινικές αλλοιώσεις χαμηλού βαθμού, οι οποίες έχουν δυναμική εξέλιξης προς αλλοιώσεις υψηλού βαθμού. Οι όροι που χρησιμοποιούνται διεθνώς πλέον είναι LGSIL (για τις αλλοιώσεις χαμηλού βαθμού) και HGSIL (για τις αλλοιώσεις υψηλού βαθμού)¹².



Σχήμα 4.1

Πώς αρχίζει και πως εξελίσσεται η μόλυνση

Οι HPV δεν μπορούν να πολλαπλασιαστούν από μόνοι τους. Εισέρχονται στο ανθρώπινο κύτταρο και εκμεταλλεύονται το γενετικό του μηχανισμό, πολλαπλασιαζόμενοι παράλληλα με αυτό.

Στο πλακώδες επιθήλιο του δέρματος και των βλεννογόνων, η στοιβάδα, στη οποία γίνονται οι κυτταρικές διαιρέσεις, είναι η βασική στοιβάδα. Για να επανέλθει η μόλυνση από τους HPV, θα πρέπει να τους δοθεί πρόσβαση στα κύτταρα της στοιβάδας αυτής. Κάτι τέτοιο θα συμβεί μόνο εάν έχουμε ρήξη της συνέχειας του επιθηλίου, δηλαδή κάποιο τραυματισμό.

Ο τραυματισμός του επιθηλίου, αφενός δίνει στον ιό πρόσβαση στην βασική στοιβάδα και αφετέρου διευκολύνει τον πολλαπλασιασμό του, αφού μετά από τον τραυματισμό ακολουθεί διαδικασία επούλωσης (αυξημένος αριθμός κυτταρικών διαιρέσεων για την αποκατάσταση του ιστού).

Περιοχές με μικροτραυματισμούς κατά την διάρκεια της σεξουαλικής επαφής, δίνουν την ευκαιρία στον ιό να διεισδύσει στα κύτταρα της βασικής στοιβάδας.



4.1. Εικόνα

Είναι πολύ σύνηθες, να μολυνθεί το κατώτερο γεννητικό σύστημα από τους HPV. Η εκδήλωση ή όχι φλεγμονής, όπως και η έκτασή της θα εξαρτηθεί από της σχέση ιογόνος δράση/ανοσιακή απάντηση.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει, ότι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, το ανοσιακό σύστημα δεν επιτρέπει στον ιό να αναπτύξει φλεγμονή. Παραμένει δηλαδή η μόλυνση, σε λανθάνουσα μορφή, επί άλλοτε χρονικό διάστημα. Στην περίπτωση αυτή δεν υπάρχει ενεργός πολλαπλασιασμός των ιικών σωματιδίων. Απλώς το ιικό DNA αναδιπλασιάζεται παράλληλα με τις κυτταρικές διαιρέσεις.

Επομένως ο αριθμός των ιικών DNA παραμένει σταθερός και κατά κανόνα είναι πολύ μικρός και ανιχνεύεται μόνο με ιδιαίτερα ευαίσθητες μεθόδους (PCR). Είναι πιθανό, σε κάποια φάση η μόλυνση να εξελιχθεί προς υποκλινική φλεγμονή, για να κατασταλεί εν συνέχεια από το ανοσιακό σύστημα και να μεταπέσει πάλι σε λανθάνουσα.

Στους εφήβους και στους νέους ενήλικες, οι πιο πάνω διαδικασίες είναι κανόνας και η προσβολή από τους HPV είναι συνήθως παροδική. Η μολυσματικότητα της λανθάνουσας μόλυνσης αμφισβητείται έντονα.

Στην περίπτωση αυτή, που δεν λειτουργήσει σωστά το ανοσιακό σύστημα, η μόλυνση θα εξελιχθεί σε φλεγμονή παραγωγικού τύπου. Στην παραγωγική φλεγμονή είναι εφικτή η αναπαραγωγή του πλήρους ιικού σωματιδίου (γονιδιώματος και κάψας) και μάλιστα σε μεγάλες ποσότητες. Στην φλεγμονή παραγωγικού τύπου, το ιικό DNA δεν ενσωματώνεται στο γενετικό υλικό του ξενιστή. Όμως, οι επιδράσεις από την διαδικασία πολλαπλασιασμού του ιού έχουν ως αποτέλεσμα αφενός την αύξηση του ρυθμού πολλαπλασιασμού και αφετέρου την αλλαγή, τόσο των μορφολογικών, όσο και των λειτουργικών χαρακτήρων των κυττάρων και κατ επέκταση των ιστών που μολύνονται.

Εάν η μόλυνση έχει προκληθεί από ογκογόνους HPV και σε κάποια φάση δεν λειτουργήσουν οι ογκοκατασταλτικοί μηχανισμοί του οργανισμού, θα έχουμε φλεγμονή μη παραγωγικού τύπου ή μετατρεπτική φλεγμονή, με εμφάνιση

προκαρκινικών αλλοιώσεων. Στην περίπτωση που παρατείνεται η πλημμελής άμυνα του οργανισμού ή συνεπικουρούν και άλλοι παράγοντες, οι προκαρκινικές αλλοιώσεις εξελίσσονται σε καρκίνο.

Στη μη παραγωγική φλεγμονή δεν είναι εφικτή η αναπαραγωγή του πλήρους ιικού σωματιδίου. Είναι γνωστό, ότι οι πρωτεΐνες της κάψας συντίθενται στις επιφανειακές στοιβάδες του επιθηλίου.

Εφόσον αυτό εμφανίζει διαφοροποίηση. Στις αλλοιώσεις υψηλού βαθμού η διαφοροποίηση του επιθηλίου διαταράσσεται και επομένως η πλήρης αναπαραγωγή του ιού (γονιδιώματος και κάψα) είναι ανέφικτη. Σε κάποια φάση μπορεί να γίνει και ενσωμάτωση τμήματος του ιού ιικού γονιδιώματος στο γενετικό υλικό του κυττάρου.

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη συνεχή παραγωγή (αθανатоποίηση) άτυπων κυττάρων και επομένως τη δημιουργία κακοήθους όγκου. Για το λόγο αυτό, η μη παραγωγική φλεγμονή ονομάζεται μετατρεπτική φλεγμονή¹².

Παρακάτω γίνεται μια πιο αναλυτική περιγραφή της παραγωγικής και της μετατρεπτικής φλεγμονής τόσο σε ιστολογικό όσο και σε μοριακό επίπεδο⁴.

Πίνακας 4.2 Μόλυνση και φλεγμονή	
Είδος μόλυνσης	Εκδηλώσεις (κλινικές & υποκλινικές)
Λανθάνουσα	Καμία
Παραγωγικού τύπου φλεγμονή	Οξυτενή κονδυλώματα, Η πλειοψηφία των LGSIL, Και σπάνιες περιπτώσεις HGSIL
Μετατρεπτικού τύπου φλεγμονή	Σπάνιες περιπτώσεις LGSIL, Οι περισσότερες HGSIL και όλοι οι διηθητικοί καρκίνοι

Με βάση τα παραπάνω, η εξέλιξη της μόλυνσης δεν είναι πάντοτε η ίδια. Εξαρτάται από τον

1. Τύπο του ιού
2. Παράγοντες άμυνας του δεδομένου ξενιστή
3. Συνεργούς παράγοντες.

Όσον αφορά τον τύπο του ιού, επαναλαμβάνεται και πάλι ότι ο κοινός παρονομαστής των σοβαρών προκαρκινικών αλλοιώσεων είναι οι ογκογόνοι HPV.

Από μέρους του ξενιστή, οι παράγοντες που παίζουν ρόλο στην έκβαση της μόλυνσης είναι:

- Το ανοσιακό του σύστημα
- Οι ογκοκατασταλτικοί μηχανισμοί

- Και τα ογκογονίδια (που είναι συνάρτηση και της κληρονομικότητας).

Στην δεδομένη μόλυνση πρωτεύοντα ρόλο έχει η κυτταρική ανοσία, ενώ αναπτύσσεται σε κάποιο βαθμό και χημική ανοσία.

Η ύπαρξη συνεργών παραγόντων (κάπνισμα, συνυπάρχουσες μολύνσεις, εξωγενείς ορμόνες, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα κλπ) θεωρείτο πάντοτε ότι επιβαρύνει την εξέλιξη της μόλυνσης. Πχ αν το κάπνισμα έχει ενοχοποιηθεί για την μείωση της ανοσιακής απάντησης (μείωση κυττάρων τύπου Langerhans και Natural Killer Cells) αλλά και για την συνύπαρξη καρκινογόνων ουσιών.

Η ηλικία της γυναίκας παίζει επίσης πρωτεύοντα ρόλο και επηρεάζει την ανοσιακή της απάντηση. Κυρίως όμως έχει σχέση με την άριστη λειτουργία των μηχανισμών ογκοκαταστολής. Είναι γνωστό ότι όσο ο ανθρώπινος οργανισμός γερνά, τόσο πλημелέστερα λειτουργούν οι εν λόγω μηχανισμοί¹².

Παρακάτω, φαίνονται αναλυτικά οι παράγοντες που επηρεάζουν την εξέλιξη της μόλυνσης.

Πίνακας 4.3

Παράγοντες που επηρεάζουν την εξέλιξη της μόλυνσης		
ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ:	Τύπος ιού	6,11,16,18,41-44,31,33,35,39,45, 51-59,68
ΑΠΟ ΤΟΝ ΞΕΝΙΣΤΗ :	Ογκοκατασταλτικά γονίδια	κληρονομικότητα
	Ογκογονίδια	κληρονομικότητα
	Ανοσία	κυτταρική, χυμική
	Συνεργοί Παράγοντες	κάπνισμα, συνυπάρχουσες μολύνσεις(HIV), ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, εξωγενείς ορμόνες, διατροφή

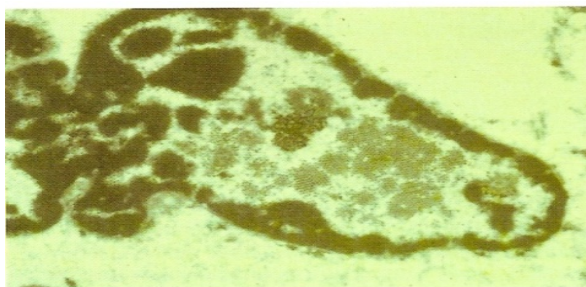
*Οι συνεργοί παράγοντες θεωρείται ότι έχουν άμεση επίδραση(πχ καρκινογόνες ουσίες καπνίσματος) ή ότι δρουν εμμέσως (πχ προβληματική ανοσιακή απάντηση λόγω λήψης ανοσοκατασταλτικών ή HIV λοίμωξης, ή μειωμένα κύτταρα Langerhans σε καπνίστριες κλπ).

4.2 Φλεγμονή Παραγωγικού Τύπου

Η αρχική λανθάνουσα φάση διαρκεί περίπου 2 εβδομάδες έως 8 μήνες. Αντιστοιχεί στην ουσία, με φάση επώασης. Κατά την διάρκειά της, συνήθως η μόλυνση εξαπλώνεται σε όλο το κατώτερο γεννητικό σύστημα. Πρόκειται για περιοχική μόλυνση και όχι εστιακή. Εστιακές είναι οι αλλοιώσεις, που ενδεχομένως θα δημιουργηθούν (κλινικές ή υποκλινικές).

Ο απώτερος σκοπός του HPV είναι ο συνεχής πολλαπλασιασμός του. Εάν η κυτταρική ανοσία του ξενιστή δεν επιτρέψει στον ιό, να χρησιμοποιήσει το γενετικό μηχανισμό του ανθρώπινου κυττάρου και να αναδιπλασιαστεί, τότε η μόλυνση παραμένει σε λανθάνουσα μορφή. Το ιικό DNA παραμένει επισωματικό. Επαναλαμβάνεται ότι στην περίπτωση αυτή έχουμε πολύ μικρό αριθμό ιικών γονιδιωμάτων στον ιστό, που μπορούν να εντοπισθούν μόνο με πολύ ευαίσθητες μεθόδους, όπως η PCR.

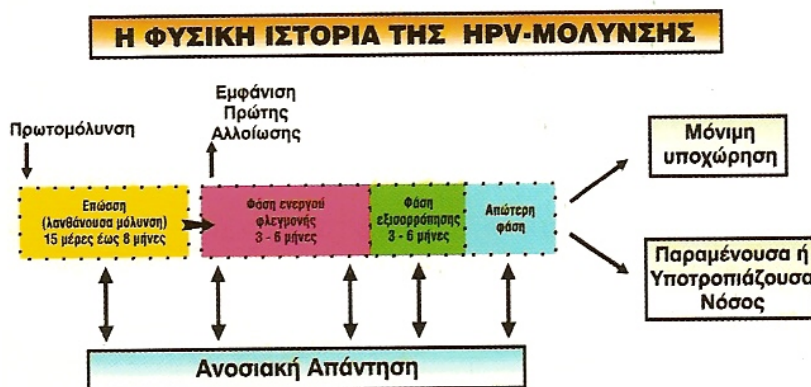
Σε όσες περιπτώσεις η άμυνα του ξενιστή είναι ανεπαρκής, η δράση των ιικών γονιδίων δεν αντirroπείται από τον οργανισμό.



4.2. Εικόνα

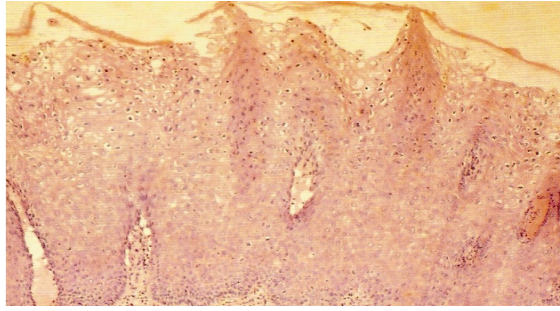
Επομένως έχουμε μεγάλο αριθμό ιικών γονιδιωμάτων, που παράγονται στις βασικές στοιβάδες του επιθηλίου και παράλληλη παραγωγή πρωτεϊνών της ιικής κάψας, στις επιφανειακές στοιβάδες του επιθηλίου.

Η υπερπαραγωγή νέων HPV συνεπάγεται την δημιουργία μεγάλων ποσοτήτων των ιικών πρωτεϊνών-ενζύμων (που χρησίμευσαν στην διαδικασία πολλαπλασιασμού του ιού), με επακόλουθη φλεγμονή των κυττάρων (διαφοροποίηση της μορφολογίας και της λειτουργίας τους και εμφάνιση κλινικών ή και υποκλινικών αλλοιώσεων). Η φάση αυτή χαρακτηρίζεται ως φάση ενεργού φλεγμονής και διαρκεί περίπου 3-6 μήνες^{4,12}.

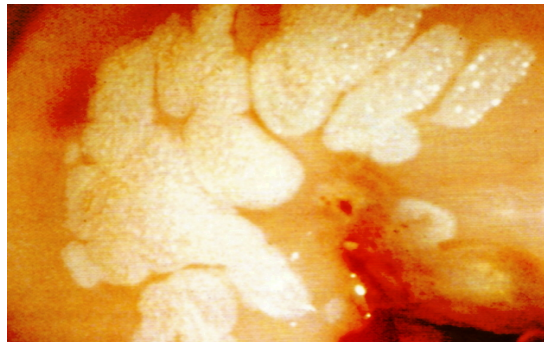


Σχήμα 4.2

Από ιστολογική άποψη, η ενεργός φλεγμονή εκδηλώνεται με υπερπλασία του επιθηλίου (ακάνθωση, αύξηση της ακανθωτής στοιβάδας). Χαρακτηριστικό γνώρισμα είναι η κοιλοκυττάρωση στις επιφανειακές στοιβάδες. Η υπερπλασία είναι το επακόλουθο της μιτογόνου δράσης των πρωτεϊνών, που κωδικοποιούνται από το ιικό γονιδίωμα.



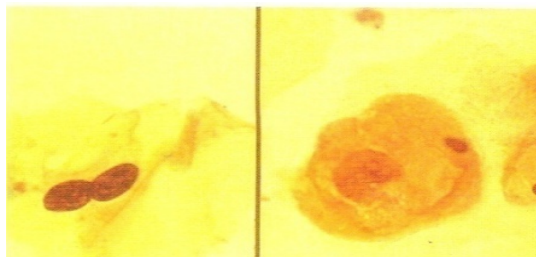
4.4 Εικόνα, Παραγωγική φλεγμονή του επιθηλίου από HPV. Ιστολογική εικόνα των επιπέδων κονδυλωμάτων του τραχήλου. Βλέπουμε ακάνθωση του επιθηλίου, πολλά κοιλοκύτταρα, με φουσκωμένο κυτταρόπλασμα, όπως και κοκκιώδη επιφάνεια του επιθηλίου, με πολλές μικρές δακτυλιοειδείς προεκβολές.



4.5 Εικόνα, Κολποσκοπική εικόνα παραγωγικής φλεγμονής στον τράχηλο της μήτρας.

Η υπερπαραγωγή ιικών DNA από την παραβασική και την διάμεση στοιβάδα του επιθηλίου, έχει ως αποτέλεσμα τη διόγκωση και την υπέρχρωση του πυρήνα των κυττάρων.

Στην φλεγμονή παραγωγικού τύπου έχουμε πάντοτε πολυπλοειδικό επιθήλιο, στο οποίο ο αριθμός των χρωμοσωμάτων είναι πολλαπλάσιο του φυσιολογικού τους αριθμού στο κύτταρο. Καθώς το κύτταρο ωριμάζει και ανέρχεται στη διάμεση και επιπολής στοιβάδα του επιθηλίου, αρχίζει η κωδικοποίηση πρωτεϊνών της κάψας. Ακολουθεί εκφύλιση του πυρήνα με παράλληλη εμφάνιση κυτταριπλασματικού κενотоπίου (κοιλοκύτταρο). Τα κοιλοκύτταρα είναι καλώς διαφοροποιημένα κύτταρα της διάμεσης και της επιπολής στοιβάδας, τα οποία δεν έχουν μιτωτική δραστηριότητα. Αποτελούν, ένα μορφολογικό χαρακτηριστικό της HPV φλεγμονής⁴.



4.6. Εικόνα, Κυτταρολογική εικόνα LGSIL. Διακρίνονται και άλλα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά σε μια καλοήγη HPV φλεγμονή. Ένα χαρακτηριστικό είναι τα διπύρρηνα κύτταρα (αριστερά στην εικόνα). Τα ιικά σωματίδια προκαλούν πολυπλοειδισμό στα διαφοροποιημένα πλακώδη κύτταρα. Στην εικόνα δεξιά διακρίνονται επίσης: ένα μικρό επιφανειακό κύτταρο και ένα μεγάλο διάμεσο κύτταρο. Η χροιά και των δύο είναι πορτοκαλόχρους λόγω της κερατινοποίησης του κυτταροπλάσματος. Το μικρό

κύτταρο έχει ένα νεκρό πυκνωτικό πυρήνα ενώ το μεγαλύτερο έχει ένα μεγάλο πυρήνα με ανώμαλο περίγραμμα. Είναι εικόνα επιφανειακής παρακεράτωσης και δυσκεράτωσης.

Η παρακεράτωση και η δυσκεράτωση σημαίνουν HPV φλεγμονή εφόσον συνδυάζονται με διπύρηνα κύτταρα και κοιλοκύτταρα.

Όπου η υπερπλασία του επιθηλίου συνοδεύεται από υπερπλασία του τοιχώματος των τριχοειδών αγγείων, έχουμε ως επακόλουθο την εμφάνιση προσεκβολών από το υποκείμενο στρώμα και το σχηματισμό οξυτενών κονδυλωμάτων. Εάν δεν υπάρχει αγγειακή υπερπλασία, η αλλοίωση παραμένει επίπεδη και υποκλινική, παρόλο που το μολυσμένο επιθήλιο εμφανίζει ακάνθωση και κοιλοκυττάρωση. Στην περίπτωση αυτή έχουμε υποκλινικές αλλοιώσεις, οι οποίες εντοπίζονται μόνο με το κολποσκόπιο και διαγιγνώσκονται με ιστολογική εξέταση.

Τέλος, ακολουθεί μια απώτερη φάση (9 μήνες έως 2 έτη από την πρωτομόλυνση) κατά την οποία έχουμε παρατεταμένη ύφεση ή παραμένουσα νόσο με υποτροπές.

Υπάρχουν μεγάλες διακυμάνσεις, από ξενιστή σε ξενιστή, όσον αφορά την χρονική διάρκεια της κάθε φάσης αλλά και τεράστια ποικιλία στην έκταση της νόσου, στην ανατομική της κατανομή και στην εμφάνιση των αλλοιώσεων. Η εξέλιξη της μόλυνσης έχει κυτταρική ανοσία, ενώ φαίνεται ότι αναπτύσσεται αργότερα και κάποιου βαθμού χυμική ανοσία, που δρα ανασταλτικά σε επαναμολύνσεις (από τον ίδιο τύπο ιού και υποτροπές).

Ασθενείς με προβληματική λειτουργία των Τα-λεμφοκυττάρων (κυτταρικού τύπου ανοσία) δυσκολεύονται να φθάσουν σε μια φάση εξισορρόπησης. Παραδείγματα είναι οι HPV-θετικές ασθενείς, όσες παίρνουν χημειοθεραπεία, όσες έχουν κάνει μεταμοσχεύσεις και παίρνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και οι χρόνιες χρήστες κορτιζόνης. Ακόμη και οι έγκυες γυναίκες (με φυσιολογικά μειωμένη ανοσιακή απάντηση λόγω εγκυμοσύνης) έχουν πρόβλημα στην εξουδετέρωση της ιογόνου δράσης⁴.

Οι ανωτέρω θεραπευτικές μέθοδοι (για τα οξυτενή κονδυλώματα) είτε είναι κυτταρολυτικές (ποδοφυλλοξίνη) είτε κυτταροκαταστροφικές (διαθερμία, laser, κρυοπηξία) έχουν επιτυχία σε ποσοστό ασθενών 70-80%. Οι υπόλοιποι ασθενείς υποτροπιάζουν και χρειάζονται επανειλημμένες θεραπευτικές προσπάθειες ή παράλληλη ανοσορρυθμιστική θεραπεία (πχ ιντερφερόνες, ρετινοειδή).

Η κυτταρική ανοσία βοηθά μέχρι τη φάση εξισορρόπησης ή και για κάποιο διάστημα της απώτερης φάσης. Είναι υπεύθυνη για την καταστολή της παρούσας μόλυνσης από το δεδομένο τύπο του ιού. Η εμφάνιση υποτροπών (από τον ίδιο τύπο ιού) εμποδίζεται ως ένα βαθμό από την χυμική ανοσία (αντισώματα τύπου IgG σε χαμηλά επίπεδα). Ο ρυθμός καταστολής της μόλυνσης από συγκεκριμένο τύπο ιού, σε νέες γυναίκες, είναι περίπου 50% ανά έτος. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν το γεγονός, ότι συχνά οι νεαρές ασθενείς έχουν παράλληλες μολύνσεις και από άλλους τύπους του ιού (διαφορετικοί σεξουαλικοί σύντροφοι). Θεωρείται επίσης δεδομένο ότι η μόλυνση από ογκογόνους HPV καταστέλλεται δυσκολότερα από αυτή που προκαλείται από καλοήθεις τύπους⁴.

Η διαδικασία εξισορρόπησης της ιογόνου δράσης από το ανοσιακό σύστημα του ξενιστή είναι παρόμοια τόσο στις περιπτώσεις οξυτενών

κονδυλωμάτων όσο και στις περιπτώσεις υποκλινικής φλεγμονής στον τράχηλο της μήτρας.

Στις περισσότερες νέες γυναίκες (15-25 ετών) οι υποκλινικές αλλοιώσεις υποχωρούν αυτομάτως. Μόνο σε ένα μικρό ποσοστό γυναικών παραμένουν οι αλλοιώσεις πάνω από 5-7 έτη. Διακρίνουμε δύο κατηγορίες ασθενών:

1. Τις ασθενείς με μακρόχρονη ύφεση (με ή χωρίς λανθάνουσα μόλυνση)
2. Εκείνες με παραμένουσες ή υποτροπιάζουσες αλλοιώσεις.

Η τελευταία ομάδα είναι υψηλού κινδύνου για καρκινογένεση, ειδικά όταν οι αλλοιώσεις προκαλούνται από ογκογόνους τύπους.

4.3 Μη Παραγωγικού Τύπου (Μετατρεπτική) Φλεγμονή

Για να γίνει αντιληπτή η παθογένεση της φλεγμονής μη παραγωγικού τύπου από τους ογκογόνους HPV, πρέπει να γίνει πρώτα ανάλυση του μηχανισμού καρκινογένεσης σε μοριακό επίπεδο⁴.

Η Μοριακή Βιολογία της Καρκινογένεσης από τους HPV

Ογκογονίδια και Ογκοκατασταλτικά γονίδια

Πιστεύεται ότι ογκογόνοι ιοί προκαλούν καρκινογένεση, κατόπιν αλληλεπίδρασης των γενετικών πληροφοριών του ιού και του κυττάρου, με βάση δύο γενετικά πρότυπα:

1. Ο ογκογόνος ιός φέρει στο γενετικό του υλικό και μετά την ενσωμάτωση του εισάγει στο γενετικό υλικό του κυττάρου ένα ογκογονίδιο.
2. Ο ογκογόνος ιός προκαλεί την έκφραση προϋπάρχοντος κυτταρικού ογκογονιδίου. Υπάρχει η άποψη ότι τα φυσιολογικά ογκογονίδια, που ανευρίσκονται στα ανθρώπινα κύτταρα, είναι εξελικτικοί απόγονοι των μεταμορφωτικών ιικών γονιδίων, που κάποτε ενσωματώθηκαν σε κύτταρα προγόνων.

Στα γνωστά ογκοκατασταλτικά γονίδια ανήκουν το p53 και το γονίδιο του ρετινοβλαστώματος (Rb). Τα γονίδια αυτά δρουν μέσω των παραγομένων από αυτά πρωτεϊνών (p53 και pRb), οι οποίες ασκούν κατασταλτική δράση στη διαδικασία καρκινογένεσης από τους HPV.

Ένας υγιής οργανισμός αντιρροπεί τη δράση των ογκογονιδίων, με την λειτουργία των ογκοκατασταλτικών του γονιδίων.

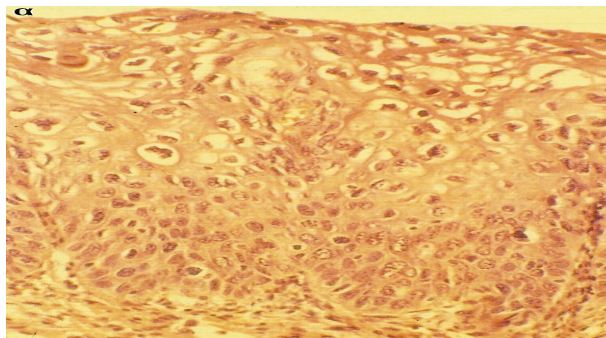
Πρέπει τέλος να διευκρινισθεί ότι **η ενσωμάτωση του ιικού DNA δεν είναι πάντοτε απόλυτη προϋπόθεση για καρκινογένεση**. Σε ένα μικρό ποσοστό καρκίνων τραχήλου της μήτρας το DNA του HPV δεν ανευρίσκεται ενσωματωμένο. Επίσης δεν ανευρίσκεται ενσωματωμένο στην πλειοψηφία των προκαρκινικών αλλοιώσεων. Ας σημειωθεί εδώ ότι, κατά κανόνα, δεν έχουμε ενσωμάτωση του ιικού DNA σε περιπτώσεις καρκίνων, που ξεκινούν από ακροχορδονώδη δυσπλασία της επιδερμίδας. Η βασική αρχή στην οποία βασίζεται η καρκινογένεση είναι η υπερέκφραση των ογκογονιδίων των HPV, η οποία συνήθως αλλά όχι κατ'ανάγκην πάντοτε συνδυάζεται με ενσωμάτωση του ιικού DNA στα κύτταρα του ξενιστή, στη φάση του διηθητικού καρκίνου.

Αναφέρθηκε παραπάνω ότι ο HPV εκμεταλλεύεται τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των κυττάρων του επιθηλίου για αναδιπλασιαστεί. Επομένως, για να αναπαραχθεί πλήρως ο HPV πρέπει να έχουμε

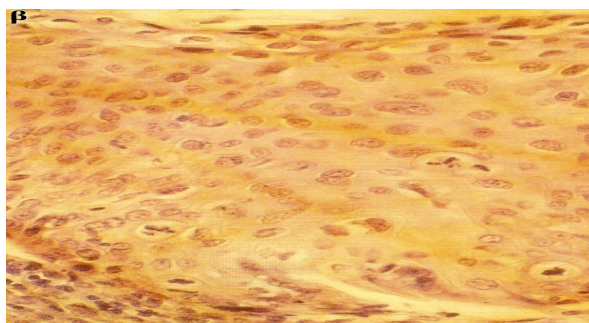
διαφοροποιούμενο επιθήλιο. Η διαφοροποίηση του επιθηλίου διατηρείται μέχρι και στο στάδιο LGSIL. Όπως αναφέρθηκε ήδη, στην παραγωγικού τύπου φλεγμονή έχουμε δυνατότητα αναπαραγωγής ολοκληρωμένων ιικών σωματιδίων.

Αντιθέτως, στις HGSIL, το πλακώδες επιθήλιο χάνει τη διαφοροποίηση του και το μεγαλύτερο μέρος του πάχους του καλύπτεται από νεοπλασματικά κύτταρα.

Η αναπαραγωγή του ολοκληρωμένου ιικού σωματιδίου είναι ανέφικτη. Στην περίπτωση αυτή **έχουμε μη παραγωγική φλεγμονή**. Η μη παραγωγική φλεγμονή ονομάστηκε και **μετατρεπτική** λόγω της παρέμβασης του γενετικού μηχανισμού του HPV στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων όπως αναλύθηκε πριν¹⁸.



4.7. Εικόνα α & β, Ιστολογική εικόνα HGSIL. Πρόκειται για CIN-2. Η βασική και η παραβασική στοιβάδα αποτελούνται από νεοπλασματικά κύτταρα, με πολυμορφικούς υπερχρωματικούς πυρήνες. Η οργάνωση του επιθηλίου σ αυτές τις στοιβάδες είναι διαταραγμένη. Το ανώτερο μισό του επιθηλίου περιέχει διάμεσα και επιφανειακά κοιλοκύτταρα, με το χαρακτηριστικό κυτταροπλασματικό κενό γύρω από τον πυρήνα τους (ο οποίος είναι εκφυλισμένος). Σε αντίθεση με τις LGSIL, εδώ η βασική στοιβάδα του επιθηλίου είναι δυσδιάκριτη, αφού το μισό περίπου του πάχους του καλύπτεται από άτυπα κύτταρα. Διακρίνονται τα κοιλοκύτταρα με τους υπερμεγέθεις, ανώμαλους, υπερχρωματικούς πυρήνες. Υπάρχουν επίσης διπύρηνα κύτταρα με αδρή χρωματίνη και άτυπες μιτώσεις (δείγμα προκαρκινικής αλλοίωσης που οφείλεται σε ογκογόνους HPV).



4.8 Εικόνα

5.ΤΟ ΦΑΣΜΑ ΤΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΚΑΙ Η ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΙΚΗ ΤΟΥΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ



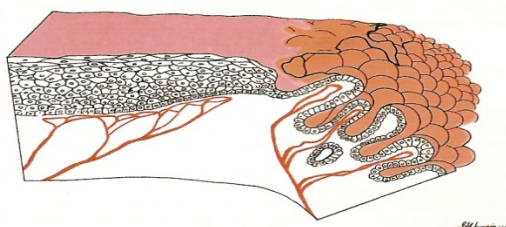
5.ΤΟ ΦΑΣΜΑ ΤΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΚΑΙ Η ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΙΚΗ ΤΟΥΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

5.1 ΤΡΑΧΗΛΟΣ

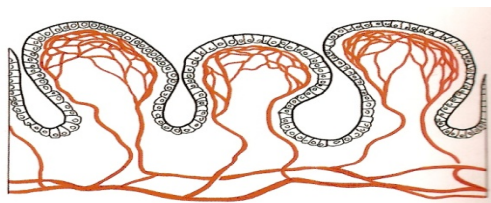
ΤΟ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΤΩΝ ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ

Η ακριβής διάγνωση μιας αλλοιώσεως γίνεται μόνο με την ιστολογική εξέτασή της. Εντούτοις είναι δυνατόν εκμεταλλευόμενοι ορισμένα χαρακτηριστικά που εμφανίζουν οι υπό παρατήρηση ιστοί να τους αξιολογήσουμε κολποσκοπικά.

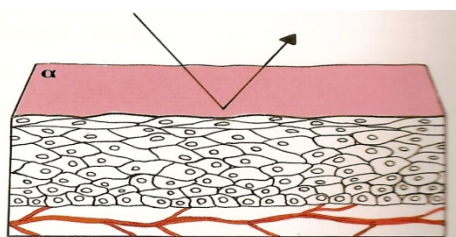
Η αξιολόγηση αυτή θα μας δώσει τη δυνατότητα όχι μόνο να διαφοροδιαγνώσουμε μεταξύ φυσιολογικού-παθολογικού αλλά και να ταξινομήσουμε τις βλάβες κατά σειρά βαρύτητας με κολποσκοπικά κριτήρια και να πάρουμε βιοψία από την χειρότερη περιοχή^{4,5}.



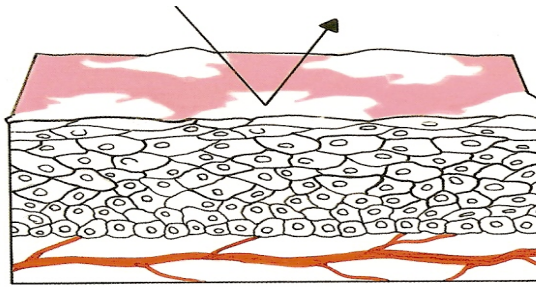
5.1 Εικόνα, Η αγγείωση του πλακώδους (αριστερά) και κυλινδρικού επιθηλίου (δεξιά). Στο κυλινδρικό επιθήλιο παρεμβάλλεται μόνο μια στοιβάδα κυττάρων μεταξύ των αγγείων του στρώματος και του ανακλώμενου φωτός του κολποσκοπίου. Αυτός είναι ο λόγος, που το κυλινδρικό επιθήλιο φαίνεται πιο ερυθρό από το πλακώδες.



5.2. Εικόνα, Οι θηλές του αδενικού (κυλινδρικού) επιθηλίου του τραχήλου και το υποκείμενο αγγειακό δίκτυο.

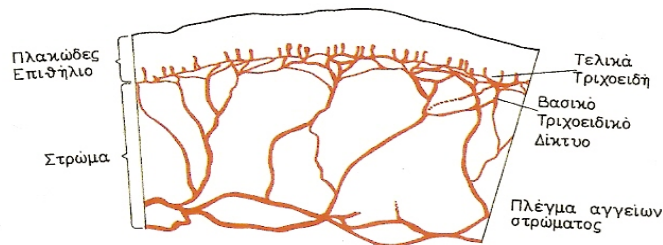


5.3 Εικόνα, Πώς παράγεται η Κολποσκοπική εικόνα ενός φυσιολογικού πλακώδους επιθηλίου στον τράχηλο της μήτρας: Το φως που εκπέμπεται από το κολποσκόπιο προσπίπτει πάνω στο πλακώδες επιθήλιο και εν μέρει στο υποκείμενο στρώμα. Ανακλώμενο από τον ιστό προς το μάτι του παρατηρητή παράγει ένα είδωλο που είναι αποτέλεσμα της διέλευσής του από τα επιφανειακά κύτταρα και το ανώτερο μέρος του χορίου. Το είδωλο λοιπόν που παίρνουμε επηρεάζεται από την ύπαρξη αίματος στο χόριο και έχει ερυθρωπή χροιά.

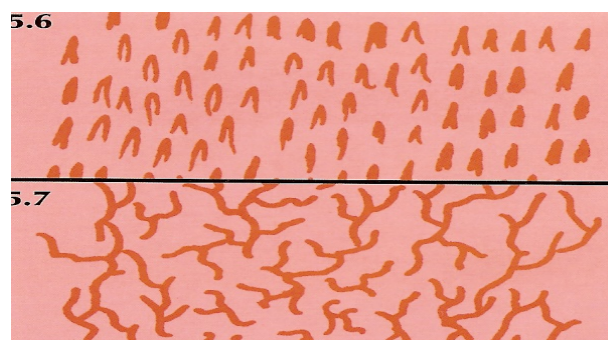


5.4. Εικόνα, Το πλακώδες επιθήλιο που καλύπτεται εν μέρει από κερατίνη το φως δεν μπορεί να διασχίσει τις στοιβάδες του επιθηλίου και φτάσει το αίμα των υποκειμένων αγγείων. Έτσι το είδωλο που φτάνει στα μάτια του κολποσκοπούντος είναι λευκό. Με παρόμοιο τρόπο εξηγείται και το λευκό επιθήλιο που παίρνουμε μετά την χρήση του οξικού οξέος.

Εάν στο επιθήλιο τα κύτταρα έχουν διαταραγμένη τη σχέση πυρήνας/κυτταρόπλασμα και πυκνοχρωματικό πυρήνα η επίδραση του οξικού κάνει ακόμα πιο έντονες αυτές τις διαφορές (ώσμωση) και το επιθήλιο γίνεται ακόμη πιο <πυκνό>. Δεν επιτρέπεται λοιπόν η διέλευση του φωτός προς και από το υποκείμενο χόριο και το τελικό αποτέλεσμα είναι το λευκό επιθήλιο.



5.5 Εικόνα, Διακρίνεται λεπτομερώς το αγγειακό δίκτυο του πλακώδους επιθηλίου. Το βασικό τριχοειδικό δίκτυο είναι πυκνό, διατάσσεται κάτω από το επιθήλιο και παράλληλα προς την επιφάνειά του και είναι αυτό που συντελεί στην διαμόρφωση της ροζ απόχρωσης του φυσιολογικού πλακώδους επιθηλίου. Από το βασικό τριχοειδικό δίκτυο εκφύονται τα τελικά τριχοειδή με κατεύθυνση κάθετη προς την επιφάνεια του επιθηλίου. Τα τελικά τριχοειδή δεν ανέρχονται σε φυσιολογικές καταστάσεις στις στοιβάδες του επιθηλίου με μόνη εξαίρεση το πρώιμο μεταπλαστικό επιθήλιο. Αυτός είναι ο λόγος που συνήθως δεν φαίνονται επιφανειακά αγγεία στο πλακώδες επιθήλιο.

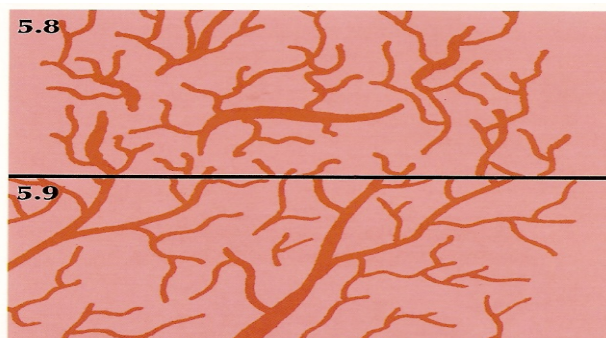


5.6 & 5.7 Εικόνες, Εάν το επιθήλιο λεπυνθεί ή χρησιμοποιήσουμε πολύ δυνατό φωτισμό, διακρίνονται τα τελικά τριχοειδή, είτε μεμονωμένα είτε υπό μορφή δικτύου.

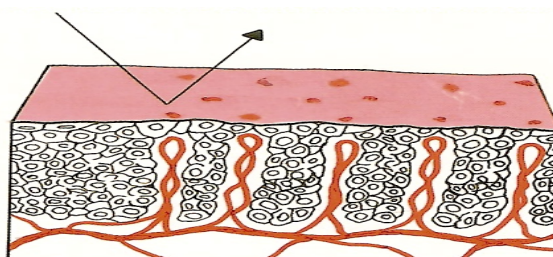
Τα μεμονωμένα τελικά τριχοειδή φαίνονται στην επιφάνεια του επιθηλίου (σε μεγάλες μεγεθύνσεις) σαν μικρές οξείες γωνίες ή τσιμπιδάκια. Οι μικρές αυτές αγκύλες αποτελούνται από τον ανιόντα και τον κατιόντα κλάδο του τριχοειδούς. Παρατηρήστε ότι υπάρχει και στις δύο εικόνες

1. Συμμετρική διάταξη και κατανομή των αγγείων
2. Μικρές αποστάσεις μεταξύ τους
3. Ο αυλός τους είναι μικρός.

Αυτά είναι χαρακτηριστικά φυσιολογικής αγγείωσης.



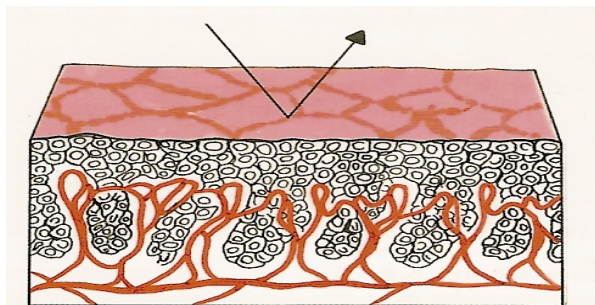
5.8 & 5.9 Εικόνες, Στο πλακώδες επιθήλιο, που καλύπτει τις κύστες Naboth διακρίνονται διακλαδιζόμενα αγγεία. Τα αγγεία αυτά δεν έχουν καμία σχέση με άτυπα αγγεία. Είναι φυσιολογικό εύρημα. Όπως φαίνεται στις εικόνες διακλαδίζονται συμμετρικά, ο αυλός τους μειώνεται σε 4 εύρος σταδιακά και καταλήγει σε μικρότερα διακλαδιζόμενα τριχοειδή.



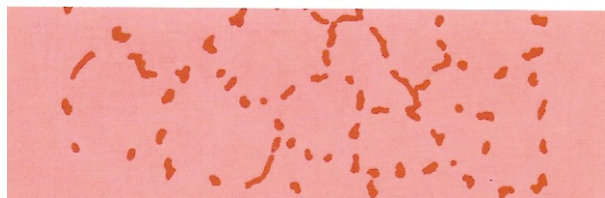
5.10 Εικόνα, **Διάσπιξη**: Τα τριχοειδή που ανεβαίνουν κάθετα προς την επιφάνεια του επιθηλίου γίνονται αντιληπτά από τον κολποσκοπούντα σαν μικρά ερυθρά στίγματα. Κάτι τέτοιο συμβαίνει όπου υπάρχει ανάγκη για μεγαλύτερη αιμάτωση (αναγεννητικό επιθήλιο, πρώιμο μεταπλαστικό επιθήλιο που φλεγμαίνει και σε μεγαλύτερο βαθμό στο νεοπλασματικό επιθήλιο).



5.11 Εικόνα, Στις φυσιολογικές καταστάσεις (μεταπλαστικό επιθήλιο) και στις απλές φλεγμονές ο αυλός των αγγείων παραμένει λεπτός και τα κόκκινα στίγματα διατάσσονται συμμετρικά και έχουν μικρές αποστάσεις μεταξύ τους. Στο δυσπλασματικό επιθήλιο ο αυλός διατείνεται η κατανομή τους είναι ασύμμετρη και οι μεταξύ τους αποστάσεις μεγαλύτερες.



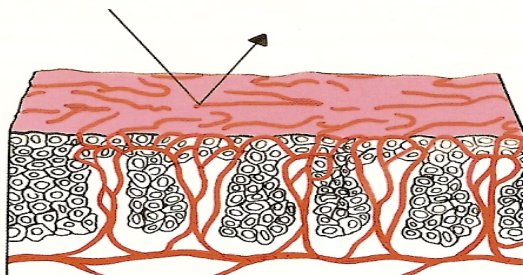
5.12 Εικόνα, **Μωσαϊκό**: Εάν τα τριχοειδή που ανέρχονται κάθετα προς την επιφάνεια του επιθηλίου αρχίζουν να διακλαδίζονται κάτω από την επιφάνεια προκύπτει το κολποσκοπικό εύρημα του μωσαϊκού.



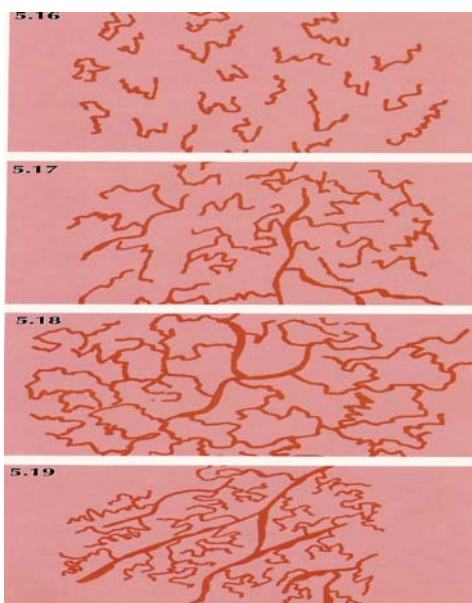
5.13 Εικόνα, Στο μεταπλαστικό αναγεννητικό επιθήλιο και στις απλές φλεγμονές απαντάται το φαινόμενο του μωσαϊκού. Όμως στις περιπτώσεις αυτές ο αυλός των αγγείων παραμένει λεπτός η διάταξή τους είναι συμμετρική και σχηματίζεται η εικόνα ενός λιθόστρωτου από πλάκες πολυγωνικές.



5.14 Εικόνα, Στο δυσπλαστικό επιθήλιο έχουμε διευρυμένα αγγεία που διατάσσονται σε πλάκες μεγαλύτερου και ποικίλου μεγέθους χωρίς να τηρείται η συμμετρική διάταξη.

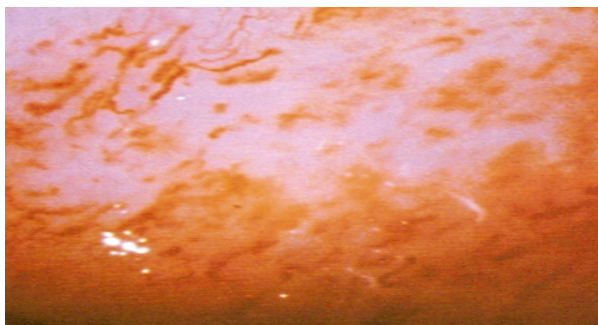


5.15 Εικόνα, **Άτυπα αγγεία**: Τα νεοπλασματικά κύτταρα απελευθερώνουν έναν παράγοντα που ονομάζεται TAF (Tumor Angiogenesis Factor). Η δράση του TAF συνίσταται στην παραγωγή νέου αγγειακού δικτύου που θα εξυπηρετήσει την ανάπτυξη του νεοπλάσματος. Τα άτυπα αγγεία που εντοπίζονται στην κολποσκοπική εξέταση (πριν την χρήση του οξικού) είναι τελικοί κλάδοι αγγείων που φαίνονται στην επιφάνεια του επιθηλίου. Η σημασία τους είναι εξαιρετικά μεγάλη (διηθητικός καρκίνος). Στην εικόνα αυτή φαίνονται τα άτυπα αγγεία με απότομη αρχή και τέλος και ακανόνιστα σχήματα.



5.16-5.19 Εικόνες, χαρακτηριστικοί τύποι άτυπης αγγείωσης.

Πρωταρχικός στόχος της κολποσκόπησης είναι να εντοπίσουμε πιθανή εστία διηθητικού καρκίνου παίρνοντας βιοψία από την σωστή θέση. Επειδή τα περιστατικά με διηθητικό καρκίνο δεν είναι πολλά καλό είναι να ευαισθητοποιηθεί ο γιατρός που κάνει κολποσκοπήσεις σχετικά με την μορφολογία των άτυπων αγγείων. Για την εντόπιση άτυπων αγγείων πρέπει να επισκοπείται ο τράχηλος πριν χρησιμοποιήσουμε το οξικό. Στην επισκόπηση του αγγειακού δικτύου βοηθά πάρα πολύ το πράσινο φίλτρο.



5.20 Εικόνα, Στο φυσιολογικό επιθήλιο βλέπουμε το αγγειακό δίκτυο σαν τα κλαδιά ενός δέντρου. Στη κολποσκόπηση δεν περιμένει κανείς να δει όλο το άτυπο αγγειακό δίκτυο, γιατί πολλές φορές καλύπτεται από υπερκερατωσική πλάκα. Είναι πιθανό να δει μόνο ένα τμήμα άτυπου αγγείου, με παράξενο σχήμα (σαν κώμα ή σαν τμήμα ελατηρίου ή μια παχιά γραμμή με απότομη αρχή και τέλος. Μπορεί επίσης να εντοπίσει μια εύθρυπτη και αιμορραγική επιφάνεια. Είναι απαραίτητο σε μια τέτοια περίπτωση να ληφθεί βιοψία.

5.1.2 ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΣΤΟΝ ΤΡΑΧΗΛΟ

Η κολποσκόπηση είναι υποκειμενική εξέταση. Υπάρχουν επομένως μεγάλες διαφορές στην εκτίμηση των αλλοιώσεων. Προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν τα λάθη στην αξιολόγηση των αλλοιώσεων καλό είναι να χρησιμοποιείται το σύστημα αξιολόγησης κατά Reid, το οποίο έχει αποδειχθεί το πιο πρακτικό διεθνώς για την Διαφοροδιάγνωση μεταξύ LGSIL και HGSIL⁵.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΓΙΑ ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΣ

Αξιολόγηση με το σύστημα Reid (1985) τροποποιημένο κατά Ferenczy (1998)

- Χρώμα (μετά από οξικό)
- Περίγραμμα
- Αγγεία
- Αντίδραση στο ιώδιο

Οι δύο πρώτες παράμετροι αξιολογούνται μετά από την χρήση διαλύματος οξικού οξέος ενώ η 4^η μετά από την χρήση ιωδιούχου διαλύματος (Iugol).

Η κάθε παράμετρος βαθμολογείται με 1, 2 ή 3 βαθμούς και το άθροισμα αξιολογείται ως εξής:

≤ 5 βαθμοί → πρώιμο μεταπλαστικό ή ατροφικό επιθήλιο ή απλή τραχηλίτις

6 – 9 βαθμοί → LGSIL.

≥ 10 βαθμοί → HGSIL.

Σε περιπτώσεις με βαθμολογία 5-6 σύμφωνα με τον Ferenczy, πιθανότητα να διαφοροδιαγνωσθεί σωστά ένα πρώιμο μεταπλαστικό επιθήλιο από μια

αλλοίωση χαμηλού βαθμού ακόμη και από έμπειρους κολποσκοπιστές είναι 50 %.

Απαραίτητη προϋπόθεση για την σωστή βαθμολόγηση είναι να γίνεται σωστά η κολποσκόπηση. Πρέπει να χρησιμοποιείται διάλυμα οξικού οξέος 5 % και να περιμένουμε τουλάχιστον 1 λεπτό για την αξιολόγηση του επιθηλίου.

Πρέπει επίσης να βαθμολογούνται απαραίτητως και οι 4 παράμετροι των αλλοιώσεων (χρώμα, περίγραμμα, αγγεία, αντίδραση στο ιώδιο)⁵.

Ακολουθεί αναλυτική περιγραφή της κάθε παραμέτρου με παραδείγματα.

ΧΡΩΜΑ : 1 ΒΑΘΜΟΣ

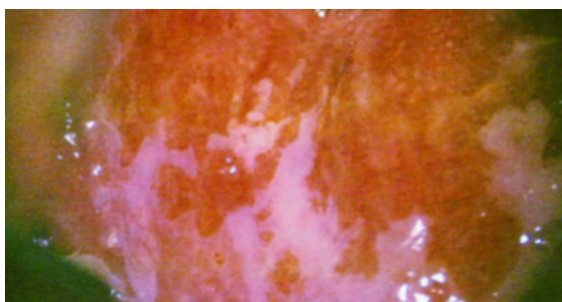
Αχνό λευκό (ημιδιαφανές, ξεθωριασμένο)ή λαμπερό λευκό (του χιονιού).



5.21 Εικόνα, Πρώιμο μεταπλαστικό επιθήλιο.



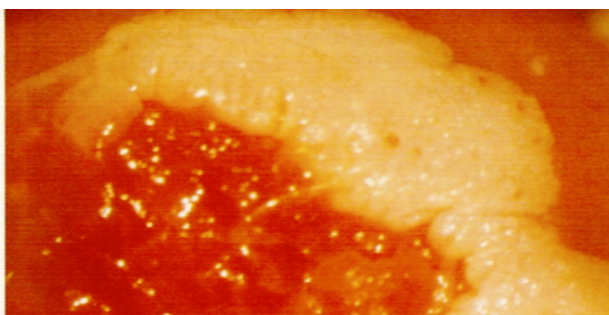
5.22 Εικόνα, Η διαδικασία της μετάπλασης έχει ολοκληρωθεί. Τα όρια του μεταπλαστικού επιθηλίου διακρίνονται στον ενδοτράχηλο και στον εξωτράχηλο.



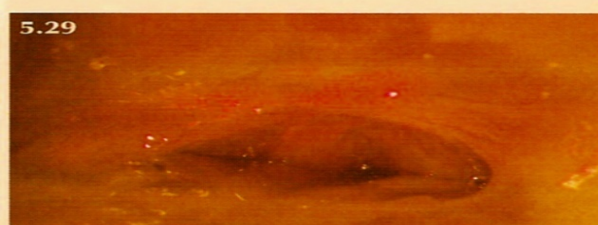
5.23 Εικόνα, Νησίδες τυπικού μεταπλαστικού επιθηλίου στο πρόσθιο χείλος του τραχήλου.



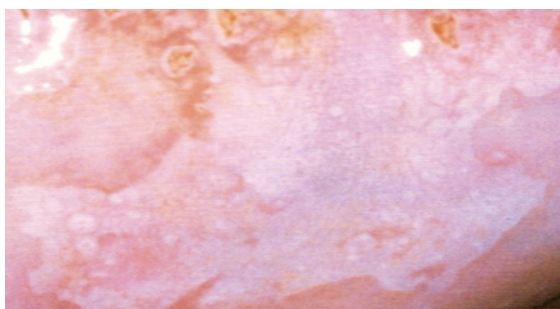
5.24 Εικόνα, Επίπεδο κονδύλωμα τραχήλου μήτρας πάνω σε ώριμο μεταπλαστικό επιθήλιο.



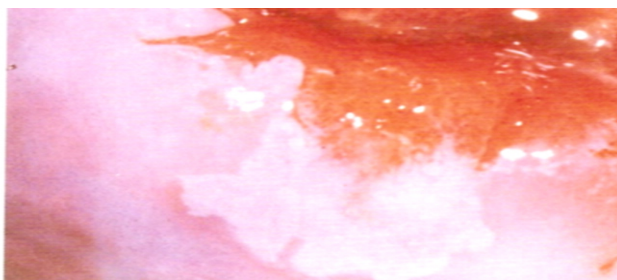
5.25 Εικόνα, Λαμπερό λευκό με κοκκιώδη επιφάνεια. Υπερυψωμένη αλλοίωση χαμηλού βαθμού.



5.26 & 5.27 Εικόνες, Περιστομιακά ατροφικό επιθήλιο, το οποίο παίρνει λευκό, ημιδιαφανές χρώμα.



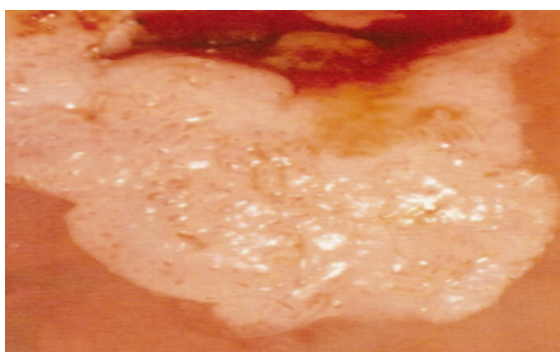
5.28 Εικόνα, Μεταπλαστικό επιθήλιο σε διαφορετικά στάδια ωρίμανσης, με ελαφρά διάστιξη.



5.29 Εικόνα, Αλλοίωση με λευκό επιθήλιο στο οπίσθιο χείλος του τραχήλου. CIN 1

ΧΡΩΜΑ: 2 ΒΑΘΜΟΙ

Αλλοιώσεις με στιλπνή επιφάνεια και με λευκό που γκριζάρει ελαφρά. Το λευκό είναι πιο <θαμπό> και ο τόνος του βρίσκεται μεταξύ του λαμπερού λευκού του χιονιού και του μπεζ –λευκού. Περίπου 60 % των αλλοιώσεων με αυτό το χρώμα επιθηλίου είναι HGSIL⁵.

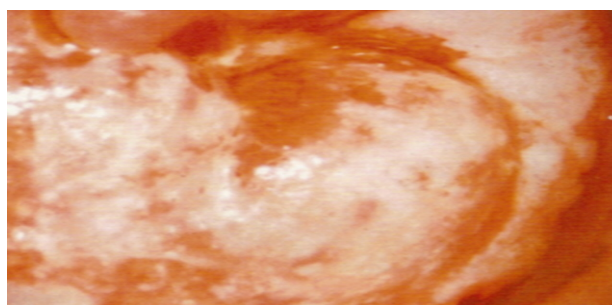


5.30 Εικόνα, HGSIL -2 βαθμοί

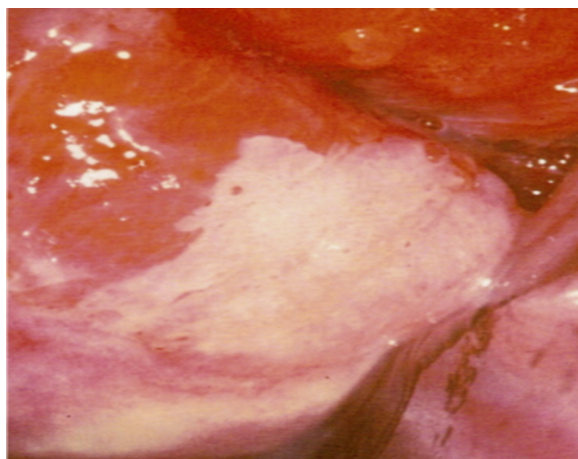
ΧΡΩΜΑ: 3 ΒΑΘΜΟΙ

Αλλοιώσεις με <οστρακοειδές> λευκό (μπεζ, πυκνό λευκό, όπως το κέλυφος των οστράκων).

Στην κατηγορία αυτή το λευκό χρώμα εμφανίζεται γρήγορα παραμένει για αρκετό χρονικό διάστημα και ξεθωριάζει σιγά-σιγά. Οι περισσότερες από τις αλλοιώσεις αυτές είναι HGSIL⁵.



5.31 Εικόνα, Εκτεταμένη αλλοίωση στο οπίσθιο χείλος του τραχήλου. CIN3

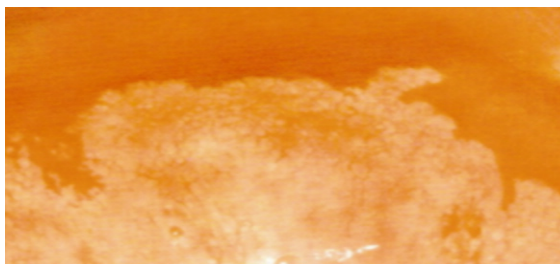


5.32 Εικόνα, Αλλοίωση υψηλού βαθμού στο οπίσθιο χείλος του τραχήλου, με θαμπό, μπεζ-λευκό (βαθμοί 3)

ΠΕΡΙΓΡΑΜΜΑ ΑΛΛΟΙΩΣΗΣ:

1 ΒΑΘΜΟΣ

- Αλλοιώσεις που δεν είναι υπερυψωμένες. Βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο με τους γύρω ιστούς. Τα όριά τους δεν είναι σαφή αλλά μάλλον δυσδιάκριτα από το υγιές επιθήλιο.
- Το περίγραμμα αυτών των αλλοιώσεων παρομοιάζεται με δαντελωτό περίγραμμα ακτών σε γεωγραφικό χάρτη ή με περίγραμμα φτερού επειδή έχει εσοχές, εξοχές και γωνιώσεις.



5.33 Εικόνα, Μετά από εμβροχή με διάλυμα οξικού οξέος και Iugol διακρίνεται το πρώιμο μεταπλαστικό επιθήλιο με ορατά τα όρια της αλλοίωσης.

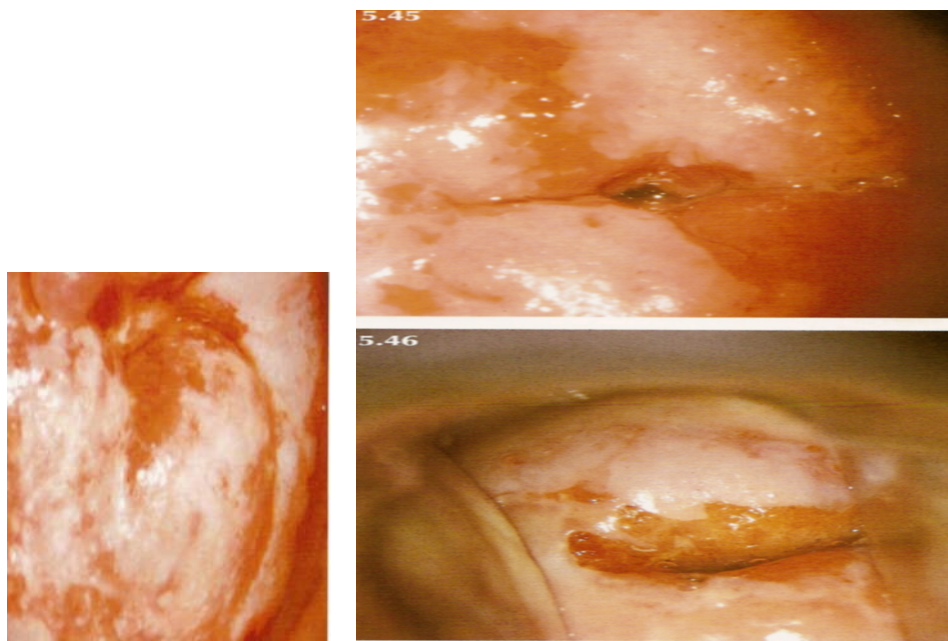
Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν και οι λεγόμενες <δορυφορικές> αλλοιώσεις και βρίσκονται έξω από την ζώνη μετάπλασης και οι αλλοιώσεις με μικροθηλωματώδη παρυφή^{4,5}.

ΠΕΡΙΓΡΑΜΜΑ ΑΛΛΟΙΩΣΗΣ:

2 ΒΑΘΜΟΙ

Τέτοιες αλλοιώσεις συνήθως είναι SIL και σπανίως είναι μεταπλαστικό επιθήλιο.

- Αλλοιώσεις με ομαλό περίγραμμα, που δεν είναι δαντελωτό αλλά σχηματίζεται περίπου με ευθείες γραμμές.
- Τα όρια είναι οξέα και διαχωρίζουν σαφώς την αλλοίωση από τον περίσιστο ιστό.



5.34 Εικόνες, CIN -2

ΠΕΡΙΓΡΑΦΜΑ ΑΛΛΟΙΩΣΗΣ:

3 ΒΑΘΜΟΙ

- Αλλοιώσεις περιχαρακωμένες. Συχνά είναι υπερυψωμένες σε σχέση με τους υγιείς ιστούς. Τα άκρα ξεκολλάνε, κατά τη λήψη του τεστ ή όταν σκουπίζουμε με βρεγμένη γάζα.
- Αλλοιώσεις που περικλείουν δυο διαφορετικές διαβαθμίσεις κολποσκοπικής ατυπίας.
- Συνήθως κεντρικά –επί τα εντός της ΖΜ- βρίσκεται η χειρότερη περιοχή.



5.35 Εικόνα, Δύο τύποι αλλοιώσεων. Περιφερειακά διακρίνεται τυπική αλλοίωση χαμηλού βαθμού με λευκό επιθήλιο και εξωτερικό περίγραμμα, που δεν αφορίζεται από το υγιές πλακώδες επιθήλιο. CIN-1 για την περιφερική αλλοίωση και CIN-3 για την κεντρική.

ΑΓΓΕΙΑ: 1 ΒΑΘΜΟΣ

Τα αγγεία αυτής της κατηγορίας έχουν φυσιολογικό εύρος, φυσιολογικές διακλαδώσεις και συμμετρική διάταξη και κατανομή. Μπορεί να είναι:

- Επιφανειακά ή παράλληλα προς την επιφάνεια ή
- Να διακλαδίζονται κάτω από την επιφάνεια (μωσαϊκό) ή
- Να ανέρχονται κάθετα προς την επιφάνεια (διάστιξη).

Στην περίπτωση του μωσαϊκού και της διάστιξης οι αποστάσεις μεταξύ των αγγείων είναι μικρές, το εύρος του αυλού τους μικρό και υπάρχει συμμετρία στην κατανομή (ελαφρύ μωσαϊκό και ελαφρά διάστιξη).

Λεπτά επιφανειακά αγγεία διακρίνονται συνήθως στο ατροφικό επιθήλιο. Ελαφρού βαθμού διάστιξη και μωσαϊκό απαντώνται στο πρώιμο μεταπλαστικό και στο επιθήλιο των LGSIL.

ΑΓΓΕΙΑ: 2 ΒΑΘΜΟΙ

Απουσία επιφανειακών αγγείων μετά από την χρήση διαλύματος οξικού οξέος.

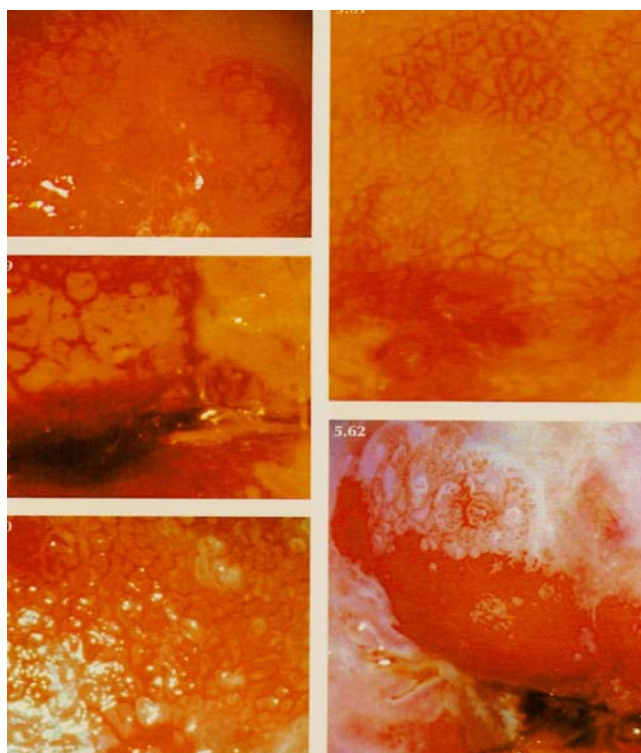
Η απουσία των αγγείων οφείλεται στην επικάλυψή τους από το <πυκνό> λευκό επιθήλιο.

Αξίζει να σημειωθεί ότι σε ποσοστό μεγαλύτερο από 50% των SIL (LGSIL ή HGSIL) δεν έχουμε αγγεία στην κολποσκόπηση^{4,5}.

ΑΓΓΕΙΑ: 3 ΒΑΘΜΟΙ

Έντονη διάστιξη ή και μωσαϊκό (ευρύς αυλός και μεγάλη απόσταση μεταξύ των τριχοειδών). Με μονωμένα διατεταγμένα επιφανειακά αγγεία.

Συνήθως υπάρχει ασυμμετρία στην κατανομή των αγγείων (ασύμμετρη κατανομή της διάστιξης, ανομοιόμορφα πλακίδια στο μωσαϊκό).



5.36 Εικόνες

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΙΩΔΙΟ:

1 ΒΑΘΜΟΣ

Θετική χρώση στο ιώδιο (το επιθήλιο βάφεται σκούρο καφέ σαν μαόνι) ή μερική αλλά ομοιόμορφη πρόσληψη ιωδίου (απόχρωση μεταξύ κίτρινου και καφέ).

Στην 1^η περίπτωση έχουμε συνήθως ώριμο μεταπλαστικό ή πλακώδες επιθήλιο (είναι γλυκογονομένο για αυτό και προσροφά το ιώδιο) ενώ στην 2^η συνήθως έχουμε πρώιμο μεταπλαστικό επιθήλιο.

Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται και οι αλλοιώσεις που είναι μεν αρνητικές στο ιώδιο αλλά κατατάσσονται στις ελαφρές αλλοιώσεις με βάση στα υπόλοιπα 3 κριτήρια.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΙΩΔΙΟ:

2 ΒΑΘΜΟΙ

Στις περιπτώσεις αυτές έχουμε μερική πρόσληψη ιωδίου διαφορετικού όμως βαθμού σε διαφορετικές περιοχές της ίδιας αλλοίωσης. Οι αλλοιώσεις βάφονται περισσότερο κίτρινο παρά καφέ.

Συνήθως πρόκειται για πρώιμο μεταπλαστικό επιθήλιο και LGSIL.

3 ΒΑΘΜΟΙ

Λόγω πλήρους έλλειψης γλυκογόνου οι αλλοιώσεις αυτές δεν προσλαμβάνουν καθόλου το ιώδιο. Το χρώμα που προκύπτει είναι κίτρινο-μουςταρδί ομοιογενές με σαφή όρια από το γύρω επιθήλιο.

Πρόκειται συνήθως για HGSIL. Πρέπει εδώ να τονιστεί ότι η αντίδραση στο ιώδιο βαθμολογείται με 3 βαθμούς υπό την προϋπόθεση ότι η αλλοίωση φαίνεται υψηλού βαθμού με βάση τα άλλα 3 κριτήρια. Η αντίδραση στο ιώδιο είναι μη ειδική αντίδραση με σχετική αξία. Για αυτό και αξιολογείται μόνο σε συνάρτηση με τις άλλες παραμέτρους^{4,5}.

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΙΚΗΣ

ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗΣ

Η εφαρμογή του συστήματος κολποσκοπικής βαθμολόγησης που περιγράφηκε είναι καλό να εφαρμόζεται ρουτίνα και από όλους. Σύμφωνα με τον Reid η ακρίβεια διαφοροδιάγνωσης μεταξύ μεταπλαστικού επιθηλίου ή LGSIL αφενός και HGSIL αφετέρου φτάνει μέχρι και ποσοστό 97%.

Είναι αλήθεια ότι η κολποσκόπηση χρειάζεται μεγάλη εμπειρία. Σήμερα που η εξέταση γίνεται από συνεχώς αυξανόμενο αριθμό γιατρών η εφαρμογή ενός συστήματος αξιολόγησης είναι απολύτως απαραίτητη για να αποφευχθούν υποεκτιμήσεις ή υπερεκτιμήσεις αλλοιώσεων που οδηγούν αντίστοιχα σε παράβλεψη καρκίνου από την μία ή υπερθεραπεία από την άλλη.

Η Αμερικάνικη Εταιρία Κολποσκόπησης και Παθολογίας Τραχήλου (ASCCP) συνιστά την χρήση του συστήματος Reid. Σύμφωνα με τον Ferris η εφαρμογή του συστήματος απαιτεί μόνο 30 δευτ.

Πρέπει όμως να τονιστεί ότι όσο αξιόπιστο και αν είναι ένα σύστημα κολποσκοπικής αξιολόγησης σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να γίνεται η διάγνωση των HPV-αλλοιώσεων μόνο με κολποσκοπικά κριτήρια. Η πρακτική αυτή είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη όταν υπάρχουν υποψίες για HGSIL. Η διάγνωση πρέπει να βασίζεται πάντοτε στον συνδυασμό κυταρολογικής, κολποσκοπικής και ιστολογικής εξέτασης με την επικουρική βοήθεια που προσφέρει ο υβριδισμός.

Όπως αναφέρθηκε στην αρχή του κεφαλαίου το άθροισμα που προκύπτει από την βαθμολόγηση των τεσσάρων παραμέτρων αξιολογείται ως εξής:

≤ 5 βαθμοί πρώιμο μεταπλαστικό ή ατροφικό επιθήλιο ή απλή τραχηλίτις.

6-9 βαθμοί LGSIL.

≥ 10 βαθμοί HGSIL.

Συνοψίζοντας όσα σχολιάστηκαν μέχρι τώρα θα μπορούσαμε να περιγράψουμε τα γενικά κολποσκοπικά χαρακτηριστικά των αλλοιώσεων ως εξής:

ΠΡΩΙΜΟ ΜΕΤΑΠΛΑΣΤΙΚΟ ΕΠΙΘΗΛΙΟ:

- **Χρώμα:** ξεθωριασμένο λευκό ή έντονο αλλά καθαρό λευκό.
- **Περίγραμμα:** <γεωγραφικά> όρια, δαντελωτά, ασαφή.
- **Αγγεία:** λεπτή διάστιξη ή μωσαϊκό, μικρός αυλός αγγείων και συμμετρία .
- **Lugol:** μερική πρόσληψη ιωδίου.

LGSIL:

- **Χρώμα:** καθαρό, λαμπερό, λευκό.
- **Περίγραμμα:** ευθειασμένα όρια, σαφή, επίπεδα. Εάν πρόκειται για αλλοιώσεις LGSIL που είναι υπερυψωμένες τότε έχουν μικροθηλωματώδη ή μικροκοκκιώδη παρυφή. Δορυφορικές αλλοιώσεις (εκτός ΖΜ).
- **Αγγεία:** λεπτή διάστιξη ή μωσαϊκό με μικρό αυλό και συμμετρία ή δεν υπάρχουν καθόλου αγγεία ή (στα οξυτενή, χωρίς κερατινοποίηση) διακρίνονται οι αγκύλες των τελικών τριχοειδών.
- **Lugol:** μερική ή και καθόλου πρόσληψη.

HGSIL:

- **Χρώμα:** πυκνό αδιαφανές λευκό, που γκριζάρει ή έχει μπεζ απόχρωση όπως το κέλυφος των οστράκων. Το χρώμα αυτό εμφανίζεται γρήγορα μετά το οξικό και παραμένει για αρκετό χρόνο (σε αντίθεση με το λευκό των LGSIL που ξεθωριάζει γρήγορα).
- **Περίγραμμα:** σαφή όρια, υπερυψωμένες αλλοιώσεις, άκρα που ξεφλουδίζουν, ανώμαλη παρυφή, 2 βαθμοί κολποσκοπικής ατυπίας (αλλοίωση μέσα στην αλλοίωση).
- **Αγγεία:** ελλείπουν ή όταν υπάρχουν πρόκειται για έντονη διάστιξη και μωσαϊκό (μεγάλο εύρος αυλού, μεγάλες και άνισες αποστάσεις μεταξύ των τριχοειδών και γενική ασυμμετρία στο αγγειακό δίκτυο).
- **Lugol:** δεν προσλαμβάνουν ιώδια^{4,5}.

5.1.3 ΥΠΟΨΙΑ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Πρωταρχικός στόχος της κολποσκοπικής εξέτασης είναι η εντόπιση διηθητικού καρκίνου (εάν υπάρχει). Τα σημεία που θέτουν υποψία για διήθηση είναι τα εξής:

- ο -Κιτρινωπό εκφυλισμένο εύθρυπτο επιθήλιο, που αιμορραγεί στο άγγιγμα. Εξελκώσεις.
- ο -Αλλοιώσεις με νεκρωμένο ιστό ή πήγματα.
- ο -Υπερυψωμένες αλλοιώσεις με ανώμαλο περίγραμμα.
- ο -Αλλοιώσεις που καλύπτονται από υπερκερατωσικές πλάκες.
- ο -Άτυπα αγγεία.
- ο -Αλλοιώσεις μεγάλης εκτάσεως με σοβαρή κολποσκοπική ατυπία που επεκτείνονται στον ενδοτραχηλικό σωλήνα.

Ο διηθητικός καρκίνος μπορεί να είναι εμφανής στην απλή επισκόπηση του τραχήλου. Σε κάθε τέτοια περίπτωση η βιοψία είναι απαραίτητη ακόμη και αν η κολποσκόπηση δεν παρέχει τα τυπικά σημεία για καρκίνο. Ανάλογη τακτική ακολουθείται και στην περίπτωση που έχουμε υποψία στο τεστ ΠΑΠ, αλλά δεν έχουμε τυπικά κολποσκοπικά ευρήματα.

Τα τελευταία χρόνια έχει περιγραφεί μια αύξηση της συχνότητας του αδενοκαρκινώματος του τραχήλου (12-20% των περιπτώσεων σε πρόσφατες σειρές). Τα αδενοκαρκινώματα συμπεριφέρονται ως επιθετικοί καρκίνοι και είναι πιο συχνά σε νέες γυναίκες.

Η Κολποσκοπική διάγνωση του αδενοκαρκινώματος είναι πολύ δύσκολη. Δεν υπάρχουν τυπικά χαρακτηριστικά και παθογνωμικά σημεία σε όλες τις περιπτώσεις.

Στην κολποσκόπηση τίθεται υποψία όταν δούμε:

- Μεγάλες ανομοιόμορφες αδενικές θηλές με σύντηξη μεταξύ τους που εκτείνονται στον ενδοτραχηλικό σωλήνα.
- Άτυπη επιφανειακή αγγείωση (είτε εμφανή άτυπα επιφανειακά αγγεία είτε εύθρυπτο και αιμορραγούν επιθήλιο) και
- Υπερκεράτωση γύρω από τα στόμια των αδενικών κρυπτών.

Καλό είναι επίσης να θυμάται κανείς ότι

1) συχνά συνυπάρχουν νεοπλασματικές αλλοιώσεις τόσο από το πλακώδες όσο και από το αδενικό επιθήλιο και

2) στο 25% των περιπτώσεων αδενοκαρκινώματος η αλλοίωση δεν είναι εμφανής κλινικά ή κολποσκοπικά λόγω της εντόπισής της στον ενδοράχηλο¹⁸.

5.1.4 ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΣΤΟΝ ΤΡΑΧΗΛΟ

Ο γιατρός που κάνει κολποσκοπήσεις πρέπει να διακρίνει μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών ευρημάτων. Σε κάθε περίπτωση παθολογικών ευρημάτων πρέπει να παίρνει βιοψίες από τα σωστά σημεία. Πρέπει επίσης να είναι σε θέση να αποφασίσει εάν οι βιοψίες αυτές τον καλύπτουν διαγνωστικά

(έχοντας συνδυασμό πληροφοριών από κυτταρολογική εξέταση των βιοψιών και ενδεχομένως υβριδισμό ή άλλες εργαστηριακές εξετάσεις).

Συνήθη διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα έχουμε μεταξύ των κατωτέρω:

- 1) Μεταπλαστικό επιθήλιο, ατροφικό επιθήλιο
- 2) LGSIL
- 3) HGSIL
- 4) Μικροδιηθητικός και διηθητικός καρκίνος
- 5) Αδενοκαρκίνωμα
- 6) Εξωφυτικά κονδυλώματα τράχηλου με υπερκεράτωση
- 7) Πολύποδες, κοκκιώματα, εστίες ενδομητρίωσης κλπ.
- 8) Απλές φλεγμονές

Η διαφοροδιάγνωση μεταξύ πρώιμου μεταπλαστικού επιθηλίου και LGSIL αφενός και HGSIL αφετέρου γίνεται ευκολότερη εάν χρησιμοποιεί κανείς το σύστημα κολποσκοπικής βαθμολόγησης που περιγράφηκε. Υπενθυμίζεται ότι το σύστημα χρησιμεύει για να πιθανολογήσουμε και όχι να θέσουμε διάγνωση. Η διάγνωση τίθεται με ιστολογική εξέταση.

Περιγράφηκαν επίσης τα χαρακτηριστικά σημεία που θέτουν υποψία διηθητικού καρκίνου αλλά και οι αδυναμίες της κολποσκοπησης όσον αφορά τον αποκλεισμό της διήθησης πχ σε περιπτώσεις με υπερκερατωσικές αλλοιώσεις ή αλλοιώσεις υψηλού βαθμού με μεγάλη έκταση και επέκταση στον ενδοτράχηλο.

Απαραίτητη επίσης προϋπόθεση για σωστή διαφοροδιάγνωση είναι η δυνατότητα να αξιολογεί κανείς σωστά το αγγειακό δίκτυο. Όπως αναφέρθηκε, τα αγγεία αξιολογούνται πάντοτε πριν την χρήση του οξικού. Μετά το οξικό η εμφάνιση του λευκού επιθηλίου μπορεί να τα κρύψει ή να αλλοιώσει την μορφολογία τους.

Έγινε αναφορά στην φυσιολογική αγγείωση του πρώιμου μεταπλαστικού επιθηλίου και του ατροφικού επιθηλίου. Είναι χρήσιμο να ξέρει κανείς ότι έχουμε υπεραϊμία και στις φλεγμονές^{4,5}.

5.2 ΚΟΛΠΟΣ

Αλλοιώσεις Κόλπου

Οι αλλοιώσεις στον κόλπο από τους HPV μπορεί να είναι κλινικώς εμφανείς ή να εντοπίζονται μόνο με την βοήθεια του κολποσκοπίου. Τα υποκλινικά κονδυλώματα λέγονται και επίπεδα κονδυλώματα κόλπου από τα κλινικά κονδυλώματα διακρίνουμε τα οξυτενή αυτά που μοιάζουν με καρφίδες, βλατίδες κλπ.

Πρέπει να γίνεται διαφοροδιάγνωση μεταξύ των υποκλινικών κονδυλωμάτων και των προκαρκινικών αλλοιώσεων στον κόλπο. Η διαφοροδιάγνωση αυτή δεν είναι εύκολο να γίνει με κολποσκοπικά κριτήρια, γιατί οι κανόνες για κολποσκοπική αξιολόγηση των αλλοιώσεων, που ισχύουν για τον τράχηλο, δεν ισχύουν και για τον κόλπο. Ευτυχώς όμως οι αλλοιώσεις αυτές είναι σαφώς περιγεγραμμένες και ιωδιοαρνητικές.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η εντόπιση των HGSIL στον κόλπο (VAIN-2 και VAIN-3). Οι αλλοιώσεις αυτές είναι ιδιαίτερα σπάνιες σε νέες γυναίκες. Συνήθως

συνυπάρχουν με HGSIL στον τράχηλο ή με διηθητικό καρκίνο τραχήλου, για αυτό και σε κάθε τέτοια περίπτωση πρέπει να ελέγχεται και ο κόλπος με το κολποσκόπιο (ιδίως εάν η ΖΜ επεκτείνεται και στους κολπικούς θόλους). Εάν οι βλάβες στο κολπικό επιθήλιο παραβλεφθούν και γίνει υστερεκτομή (απλή ή ριζική) για την παθολογία του τραχήλου, οι αλλοιώσεις αυτές παραμένουν μέσα στις πτυχές, στην κορυφή του κολπικού κολοβώματος και μπορεί να εξελιχθούν σε διηθητικό καρκίνο κόλπου⁵.

5.3 ΑΙΔΟΙΟ

Αλλοιώσεις αιδοίου

Στο αιδοίο διακρίνουμε τα κλινικώς εμφανή κονδυλώματα και τις VIN αλλοιώσεις. Οι ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις στο αιδοίο είναι γνωστές με τα αρχικά VIN (Vulvar Intraepithelial Neoplasia) και ταξινομούνται αντίστοιχα με τις CIN αλλοιώσεις σε VIN-1, -2 και -3.

Υπάρχουν πολλές επιφυλάξεις σχετικά με αυτόν τον παραλληλισμό για τους εξής λόγους:

1^ο σε αντίθεση με τις CIN αλλοιώσεις η φυσική ιστορία των VIN (VIN-1, VIN-2) δεν έχει διευκρινιστεί και

2^ο δεν υπάρχουν σαφή μορφολογικά κριτήρια διαχωρισμού μεταξύ VIN-1, VIN-2. Οι ανωτέρω αλλοιώσεις συχνά συγχέονται με αλλοιώσεις χρόνιου απλού λειχήνα στις οποίες συνυπάρχουν ατυπία φλεγμονώδους ή αντιδραστικού τύπου ή επίπεδα κονδυλώματα.

Η μόνη ομάδα αλλοιώσεων για την οποία υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά τα ιστολογικά μορφολογικά κριτήρια αλλά και θεωρείται σίγουρα προκαρκινική είναι οι VIN-3 αλλοιώσεις. Στην τεράστια πλειοψηφία των VIN-3 (90%) απαντώνται οι τύποι 16 και 18 των HPV ενώ λιγότερο συχνά απαντάται ο τύπος 33. Στα απλά κονδυλώματα του αιδοίου απαντώνται οι 6 και 11.

Οι VIN-3 αλλοιώσεις εντοπίζονται πιο συχνά σε περιοχές του αιδοίου και της περιπρωκτικής χώρας που δεν έχουν τρίχες (>90%). Σε νέες γυναίκες και σε αυτές που βρίσκονται γύρω στην εμμηνόπαυση είναι συνήθως πολυεστιακές (>85%) ενώ σε γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση είναι συνήθως μονοεστιακές.

Το χρώμα των VIN-3 αλλοιώσεων ποικίλλει. Συνηθέστερες είναι οι αλλοιώσεις με γκρίζο χρώμα (οι οποίες δεν χρειάζονται οξικό για να αποκαλυφθούν) ενώ δεύτερες σε συχνότητα είναι οι λευκές αλλοιώσεις και σπανιότερες οι καφέ και οι ερυθρές. Λευκές αλλοιώσεις μπορεί να εντοπίζονται πριν την χρήση του οξικού (υπεркеρατωσικές) ή να αποκαλύπτονται μετά την χρήση του οξικού (ως λευκό επιθήλιο).

Πρέπει να τονιστεί ότι η κολποσκοπική αξιολόγηση των αλλοιώσεων στο αιδοίο δεν είναι ίδια με αυτήν στον τράχηλο. Λόγω των επιφανειακών στοιβάδων της κερατίνης η εμφάνιση αγγείων είναι εξαιρετικά σπάνια. Το χρώμα των αλλοιώσεων είναι συνάρτηση των αναλογιών που υπάρχουν μεταξύ των διαφόρων στοιβάδων του επιθηλίου.

Το κολποσκόπιο παρότι δεν είναι πάντοτε απαραίτητο διευκολύνει την εντόπιση αυτών των αλλοιώσεων επειδή προσφέρει άπλετο φωτισμό και μεγέθυνση.

Από ιστολογικής απόψεως διακρίνουμε δύο τύπους VIN-3. Η μια κατηγορία που ονομαζόταν παλαιότερα < θηλωμάτωση τύπου Bowen> αφορά νέες γυναίκες. Οι αλλοιώσεις είναι πολυεστιακές συνήθως κεχρωσμένες (γκρίζες, καφέ ή λευκό που γκριζάρει) και αφορούν αιδοίο και περιπρωκτική χώρα. Η υπέρχρωση αυτών των αλλοιώσεων οφείλεται στην συγκέντρωση μακροφάγων που περιέχουν μελανίνη. Η δεύτερη ομάδα αλλοιώσεων έχει τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της νόσου Bowen και αφορά συνήθως γυναίκες που βρίσκονται σε εμμηνόπαυση. Οι αλλοιώσεις είναι μονήρεις, λευκές και υπερκερατωσικές. Σε σπάνιες περιπτώσεις είναι διάχυτες ή ερυθρές⁵.



7.1 Γενικά περί διαγνωστικών μεθόδων

Είναι βασική αρχή ότι για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση μιας μόλυνσης πρέπει να αναγνωρισθεί ο μολυσματικός παράγοντας.

Οι κλασσικές μέθοδοι, που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση παθογόνων ιών στον ανθρώπινο οργανισμό, είναι: οι ορολογικές αντιδράσεις, το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και κυτταροκαλλιέργειες.

Καμία από αυτές τις μεθόδους δεν μπορεί να εφαρμοσθεί, σε κλινική βάση, για τη διάγνωση της HPV-μόλυνσης.

Η κάψα των HPV έχει, όπως προαναφέρθηκε, χαμηλή αντιγονικότητα και επομένως η αναζήτηση αντισωμάτων, με τις μέχρι τώρα μεθόδους, δίνει θετικά αποτελέσματα μόνο σε περιορισμένο αριθμό ασθενών. Ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχει δώσει μια νέα μέθοδος αναζήτησης αντισωμάτων (VLP Elisa) στον ορό των ασθενών (αντισώματα ενάντια στις ογκοπρωτεΐνες του HPV_16). Οι τίτλοι αυτών των αντισωμάτων ήταν σημαντικά υψηλότεροι στον ορό του αίματος ασθενών με διηθητικούς καρκίνους τραχήλου αλλά και CIN-3.

Ίσως στο μέλλον με την τελειοποίηση της VIP-Elisa, εφόσον υπάρξει δυνατότητα προσδιορισμού αντισωμάτων εναντίον των ογκοπρωτεϊνών και άλλων HPV, να μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μέθοδος σε προγράμματα μαζικού ελέγχου του πληθυσμού και σε επιδημιολογικές μελέτες.

Η χρήση του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου δεν είναι εφικτή σε καθημερινή χρήση, όπως είναι ανέφικτη και η επίτευξη κυταροκαλλιιεργειών για τους HPV.

Με βάση τα ανωτέρω, η διάγνωση της HPV-μόλυνσης βασίζεται:1(στην ανίχνευση των μορφολογικών αλλαγών, που προκαλεί ο ιός στα κύτταρα και στους ιούς (έμμεσος τρόπος διάγνωσης) ή 2) στην ανίχνευση του ιικού DNA με μεθόδους υβριδισμού και PCR (άμεσος τρόπος διάγνωσης).

Έμμεσοι τρόποι διάγνωσης της μόλυνσης

Όπως αναφέρθηκε στην Εισαγωγή, εάν οι αλλοιώσεις είναι εμφανείς στην κλινική εξέταση με το γυμνό μάτι (πχ οξυτενή κονδυλώματα), μιλάμε για κλινική νόσο. Είναι αυτονόητο ότι για τη διάγνωση της κλινικής νόσου αρκεί η απλή κλινική εξέταση (ίσως με τη βοήθεια του απλού Δερματολογικού φακού). Σε περιπτώσεις αμφιλεγόμενων αλλοιώσεων, την επιβεβαίωση προσφέρει η ιστολογική τους εξέταση.

Στην περίπτωση της υποκλινικής νόσου, δεν φαίνονται οι αλλοιώσεις με το γυμνό μάτι (σε τράχηλο μήτρας, κόλπο και αιδοίο). Η υποψία για ύπαρξη υποκλινικής μόλυνσης τίθεται συνήθως στο τεστ Παπανικολάου.

Το τεστ Παπανικολάου είναι μέθοδος μαζικού ελέγχου ρουτίνας του ασυμπτωματικού πληθυσμού, για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Όταν παίρνουμε τεστ Παπανικολάου δεν γνωρίζουμε αν υπάρχουν αλλοιώσεις και αν ναι, που ακριβώς βρίσκονται. Λαμβάνονται κύτταρα από την επιφάνεια του εξωτραχήλου και από τον ενδοτράχηλο. Το υλικό, που παίρνουμε, επιστρώνεται σε αντικειμενοφόρες πλάκες και στη συνέχεια μονιμοποιείται.

Στην κυτταρολογική εξέταση, που ακολουθεί, εάν βρεθούν κύτταρα με αλλοιώσεις, τίθεται αναλόγως η διάγνωση. Δεν γνωρίζουμε όμως από ποια θέση ακριβώς προέρχονται αυτά τα κύτταρα, όπως δεν γνωρίζουμε και εάν σε κάποια διπλανή θέση υπήρχε σοβαρότερη αλλοίωση και απλώς δεν ελήφθησαν κύτταρα και από εκεί. Το τεστ Παπανικολάου σε καμιά περίπτωση δεν έχει διαγνωστική ακρίβεια 100%. Εάν υπάρχουν ύποπτα κύτταρα πρέπει να ακολουθεί περαιτέρω έλεγχος με κολποσκόπηση.

Το κολποσκόπιο είναι στην πραγματικότητα μικροσκόπιο χαμηλής ισχύος. Οι υπό επισκόπηση βλεννογόνοι και το δέρμα εξετάζονται με δυνατό φωτισμό, αφού επιδράσει πάνω τους αραιό διάλυμα οξικού οξέος (5%) σε νερό. Οι μεγεθύνσεις που χρησιμοποιούνται είναι της τάξεως X8, X12 και X20. Οι υποκλινικές HPV-αλλοιώσεις γίνονται λευκές, μετά την επίδραση του οξικού.

Στην κολποσκόπηση εκτός από τον εντοπισμό των αλλοιώσεων, γίνεται και η αξιολόγησή τους, με σκοπό να ληφθεί βιοψία από τις θέσεις εκείνες, στις οποίες οι αλλοιώσεις είναι σοβαρότερες. Σκοπός της κολποσκόπησης είναι να ληφθεί βιοψία από τα χειρότερα σημεία. Η ιστολογική εξέταση των βιοψιών στο μικροσκόπιο, θα αποδείξει όντως για HPV-αλλοιώσεις ή όχι, όπως και για ποια κατηγορία αλλοιώσεων πρόκειται (απλή φλεγμονή του επιθηλίου από τον ιό, προκαρκινικές αλλοιώσεις ή καρκίνος).

Άμεση αναζήτηση του HPV με μοριακές τεχνικές:

Υβριδισμός &PCR

Με τις μεθόδους υβριδισμού και με την PCR ανιχνεύεται το DNA των HPV. Η λανθάνουσα μόλυνση μπορεί να διαγνωσθεί μόνο με τέτοιες τεχνικές, αφού εξ ορισμού δεν υπάρχουν ούτε κλινικές, ούτε υποκλινικές αλλοιώσεις. Η τεχνολογία αυτή μπορεί επίσης να μας βοηθήσει διαγνωστικά στις περιπτώσεις εκείνες, που οι κυτταρολογικές, ή και οι ιστολογικές αλλοιώσεις δεν είναι τυπικές.

Χρησιμοποιώντας μοριακές τεχνικές μπορούμε να διαγνώσουμε εάν έχουμε HPV-μόλυνση ή όχι αλλά και για ποιούς τύπους HPV πρόκειται.

Η αξιοπιστία των διαγνωστικών μεθόδων

Όπως αναφέρθηκε, η πρώτη ομάδα διαγνωστικών μεθόδων, περιλαμβάνει την κλινική εξέταση, την κυτταρολογική εξέταση επιχρισμάτων τραχήλου μήτρας (τεστ Παπανικολάου), την κολποσκόπηση και την ιστολογική εξέταση των βιοψιών από κλινικές ή υποκλινικές αλλοιώσεις. Η διάγνωση βασίζεται σε μορφολογικά κριτήρια, που δεν είναι πάντοτε σαφή. Η εκτίμηση της μορφολογίας των αλλοιώσεων είτε μακροσκοπικά είτε μικροσκοπικά δεν είναι αντικειμενική αλλά υποκειμενική εξέταση. Βασίζεται στην εμπειρία του εξετάζοντος (του κλινικού γιατρού, του κολποσκοπούντος, του κυτταρολόγου, του παθολογοανατόμου).

Οι ανωτέρω <<μορφολογικές>> μέθοδοι, επειδή βασίζονται σε υποκειμενική κρίση, συνήθως δεν έχουν ακρίβεια 100%. Πχ στην κλινική εξέταση

μπορεί να υποεκτιμηθούν αλλοιώσεις (όπως VIN-3) ή και να υπερεκτιμηθούν άλλες (όπως θηλωμάτωση των μικρών χειλιών στο αιδοίο). Στην κολποσκόπηση πολύ συχνά υπερεκτιμάται το μεταπλαστικό επιθήλιο ή οτιδήποτε λευκάζει και χαρακτηρίζεται ως <<HPV-φλεγμονή>>. Συμβαίνει επίσης να μην αναγνωρισθούν άτυπα αγγεία και να διαφύγει καρκίνος. Παρόμοια προβλήματα υπάρχουν και στο τεστ Παπανικολάου (εκτός από τα ψευδώς αρνητικά λόγω κακής λήψης και μονιμοποίησης όπως θα αναπτυχθεί στη συνέχεια). Ακόμη και η ιστολογική εξέταση (που χαίρει μεγαλύτερης εκτίμησης μεταξύ των ανωτέρω) δεν μπορεί να είναι 100% ακριβής. Συνήθως υπάρχει ομοφωνία στις αλλοιώσεις σοβαρού βαθμού αλλά δεν υπάρχει στις LGSIL. Στις τελευταίες, το σύνηθες πρόβλημα είναι η υπερεκτίμηση (εκτιμώνται ως LGSIL ενώ είναι πρώιμο μεταπλαστικό ή ατροφικό επιθήλιο).

Σε όλες τις διαγνωστικές μεθόδους, που βασίζονται στη μορφολογία, δεν έχουμε <<αναπαραγωγιμότητα>> του αποτελέσματος. Εάν δηλαδή εξετάσουν την ίδια αλλοίωση, διαφορετικοί γιατροί, δεν υπάρχει συμφωνία διάγνωσης 100%. Η ομοφωνία πλησιάζει στο 100% εάν εξετάσουν την ίδια αλλοίωση εξειδικευμένοι γιατροί με μεγάλη εμπειρία (κολποσκοπιστές, κυτταρολόγοι, παθολογοανατόμοι).

Ας δούμε όμως τι συμβαίνει συνήθως στο γενικό δείγμα των εξεταζόντων. Όσον αφορά την κολποσκόπηση, υπολογίζεται ότι σε ποσοστό 11-14% των περιπτώσεων η πρώιμη μετάπλαση μπορεί να εκλειφθεί ως SIL. Τα ποσοστά ψευδώς θετικών LGSIL στο τεστ Παπανικολάου κυμαίνονται σε 7-27%.

Αυτά τα προβλήματα ανακύπτουν με τη χρήση των διαγνωστικών μεθόδων, που βασίζονται στη μορφολογία και τα οποία συνήθως αφορούν σε υπερεκτίμηση αλλοιώσεων. Όμως και η άμεση ανεύρεση του DNA του ιού, δεν παρέχει πάντοτε χρήσιμες πληροφορίες, στην κλινική πράξη. Γνωρίζοντας τη φυσική ιστορία της μόλυνσης, αντιλαμβάνεται κανείς ότι δεν έχει πάντοτε κλινική αξία, η απλή ανεύρεση του HPV, χωρίς την παρουσία φλεγμονής του επιθηλίου.

Η εμπειρία της τελευταίας εικοσαετίας έχει δείξει ότι ο συνδυασμός των ανωτέρω διαγνωστικών μεθόδων αυξάνει το ποσοστό ασφάλειας του αποτελέσματος.

Όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια, όταν συνδυάζονται οι κλασσικές <<μορφολογικές>> διαγνωστικές μέθοδοι μεταξύ τους αλλά και με μοριακές τεχνικές, το ποσοστό των ψευδώς θετικών αλλά και των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων ελαχιστοποιείται ή και μηδενίζεται.

Συνοψίζοντας, όσον αφορά τη διαγνωστική προσπάθεια της υποκλινικής HPV-μόλυνσης: το τεστ Παπανικολάου μας βοηθά να εντοπίσουμε ποιες γυναίκες χρειάζονται περαιτέρω έλεγχο. Ο έλεγχος αυτός περιλαμβάνει κολποσκόπηση και βιοψία.

Ο συνδυασμός των ανωτέρω μεθόδων με μοριακές τεχνικές, συμπληρώνει τη διαγνωστική διερεύνηση και μας δίνει την πλήρη εικόνα της μόλυνσης για τη δεδομένη ασθενή. Στη συνέχεια παρατίθενται αναλυτικά στοιχεία για την κάθε μέθοδο.

7.2 Μέθοδοι αναζήτησης του ιικού DNA

Το DNA του ιού είναι διπλόκλωνο. Αποτελείται από δυο αλυσίδες που έχουν συμπληρωματική μεταξύ τους αλληλουχία.

Η μέθοδος του υβριδισμού συνιστάται σε αρχική διάσπαση του διπλόκλωνου DNA και ακολούθως σε δέσμευση των κλώνων του DNA του ιού από DNA ανιχνευτή ή RNA ανιχνευτή, ο οποίος σχηματίζει με τον κλώνο του DNA του ιού υβρίδιο.

Βασικές μέθοδοι υβριδισμού, που έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα για την διάγνωση της HPV μόλυνσης είναι οι εξής :

1. Southern Blot

Επινοήθηκε το 1976. Θεωρείται το χρυσό στάνταρ των τεχνικών του υβριδισμού.

Με την Southern Blot ανιχνεύεται το DNA του HPV σε κυτταρολογικό ή ιστολογικό υλικό, με τρόπο ώστε να εξαχθεί το DNA . Τα τμήματα του DNA μετά από ηλεκτροφόρηση, διασπώνται σε μονές αλυσίδες και στη συνέχεια προστίθεται DNA ανιχνευτής.

Σε οργανωμένα εργαστήρια με ιδιαίτερα έμπειρο και εξειδικευμένο προσωπικό, η μέθοδος είναι ακριβής και χρησιμοποιείται ακόμη και σήμερα για ποιοτικούς ελέγχους και για ερευνητικούς σκοπούς.

Στην καθημερινή όμως πρακτική είναι χρονοβόρος και δύσχρηστη.

2. Dot Blot

Είναι η μέθοδος του ViraPap, που έγινε πολύ δημοφιλής στις ΗΠΑ μέχρι το 1995.

Διαδόθηκε ως πολύ γρήγορη και φτηνή μέθοδος. Σε σχέση με την Southern Blot, ήταν υποδεέστερη, αφού παρέλειπε δύο σημαντικά βήματα (την απαλλαγή του υλικού από το κυτταρικό DNA και τον αποχρωματισμό των τμημάτων του DNA με ηλεκτροφόρηση).

Λόγω των κυτταρικών προσμίξεων τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα ήταν πολλά και η εξειδίκευση μικρή.

Η Dot Blot θεωρείται σήμερα αναξιόπιστη και δεν χρησιμοποιείται.

3. Filter In Situ Hybridization (FISH)

Είναι η μόνη τεχνική, με την οποία εντοπίζεται ο HPV στο κυτταρολογικό ή ιστολογικό υλικό (πάνω στα πλακίδια του τεστ ή των βιοψιών).

Το πρόβλημα της μεθόδου είναι η μειωμένη ευαισθησία της.

Η μέθοδος είναι ευαίσθητη στα απλά κονδυλώματα και στις LGSIL, έχει όμως ευαισθησία μόνο για το 50% για τις HGSIL.

4. Υβριδισμός σε διάλυμα (Solution Hybridization)

Hybrid Capture-II, Microplate

Είναι μέθοδος απλή και γρήγορη στην εφαρμογή της. Η βασική αρχή της μεθόδου είναι ότι επιλέγονται δυο τμήματα ιικών γονιδιωμάτων. Το ένα

ακίνητοποιείται (capture) πάνω σε ειδικό υλικό, πχ σε νάιλον μεμβράνη. Το άλλο τμήμα υφίσταται σήμανση και χρησιμοποιείται ως ανιχνευτής. Σήμερα είναι πολύ δημοφιλής σε Αμερική και Ευρώπη.



6.1 Εικόνες

Το υλικό συλλέγεται από τον τράχηλο της ασθενούς με βουρτσάκι και τοποθετείται σε σωλήνα με ειδικό υγρό.

Μεταφέρεται στο εργαστήριο, όπου γίνεται υβριδισμός με RNA-ανιχνευτές.

Εάν στο δείγμα των κυττάρων της ασθενούς υπάρχει το DNA του HPV αυτό διασπάται στην συνέχεια υβριδίζεται, δημιουργείται ένα σύμπλεγμα με τον ανιχνευτή.

Τα συμπλέγματα αυτά ακίνητοποιούνται από ειδικά αντισώματα, που υπάρχουν στην εσωτερική επιφάνεια του Microplate και παραμένουν εκεί και μετά την έκπλυση που ακολουθεί.

Ακολουθεί αντίδραση μεταξύ ακίνητοποιημένων υβριδίων και ειδικών αντί-DNA/RNA μονοκλωνικών αντισωμάτων, συνδεδεμένων με αλκαλική φωσφατάση.

Στην συνέχεια επωάζονται σε ειδικό υλικό.

Η αντίδραση βασίζεται στην χημειοφωτάυγεια και καταλήγει στην εκπομπή φωτός, η ένταση του οποίου είναι ανάλογη της ποσότητας του ιικού DNA.

Η HC-II συγκρίνεται σε ακρίβεια και ευαισθησία με την Southern Blot.

Έχει βρεθεί ότι είναι χρησιμότερο, από κλινική άποψη, αυτό ιικό φορτίο, στη διαγνωστική διερεύνηση των αμφίβολων τεστ Παπανικολάου, γιατί το ιικό φορτίο από ογκογόνους HPV δεν έχει ίδια κλινική αξία σε όλες τις περιπτώσεις.

Η ομαδοποίηση των HPV, όσο αφορά τα αποτελέσματα, αποστερεί την HC-II κάποιου ερευνητικού ρόλου.

Πιστεύεται ότι η μέθοδος έχει πλεονεκτήματα στην καθημερινή κλινική πράξη.

5. Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης

Η PCR είναι η τελειότερη μέθοδος για την ανίχνευση των HPV-DNA.

Με την μέθοδο αυτή πολλαπλασιάζεται η ποσότητα του αρχικού HPV-DNA σε διαδοχικούς κύκλους. Μετά από 35 κύκλους, έχουν παραχθεί πάνω από 10 δις. αντίγραφα του DNA-στόχου.

Έτσι καθίσταται δυνατή η ανίχνευση ακόμη και 10 DNA του ιού.

Υπάρχουν δυο συστήματα ανιχνευτών, που χρησιμοποιούνται στην PCR:

- Οι ανιχνευτές, για ένα συγκεκριμένο τύπο ιού
- Οι ανιχνευτές που μπορούν να προσδιορίσουν μια ομάδα διαφορετικών τύπων.

Η δυνατότητα να εντοπιστεί με μεγάλη ακρίβεια, έστω και ελάχιστη ποσότητα DNA, από ένα συγκεκριμένο τύπο HPV, είναι το μεγάλο πλεονέκτημα της μεθόδου, που την καθιστά αναντικατάστατη για ερευνητική δουλειά.

Όμως η μεγάλη ευαισθησία της PCR είναι και το τρωτό της σημείο στην κλινική πράξη. Λόγω της επιμόλυνσης των δειγμάτων, ο αριθμός των ψευδώς θετικών είναι υπερβολικά μεγάλο στα κοινά εργαστήρια.

Ένα άλλο πρόβλημα είναι η κλινική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Μετά από τους ανωτέρω προβληματισμούς, άρχισαν να γίνονται προσπάθειες για την εξέλιξη μιας ημιποσοτικής PCR, με την οποία θα είναι δυνατή και η εκτίμηση του ιικού φορτίου στο δείγμα.

7.3 Τεστ Παπανικολάου

6. Τεστ Παπανικολάου (από το 1943 μέχρι σήμερα)



6.2 Εικόνα, Παπανικολάου

Ο Παπανικολάου και ο Traut δημοσίευσαν τη μονογραφία τους το 1943. Από τότε μέχρι και σήμερα έχει αποσαφηνιστεί, ότι η εντόπιση των προκαρκινικών αλλοιώσεων συνέβαλε στη θεαματική μείωση των διηθητικών καρκίνων και της επακόλουθης θνησιμότητας, στις χώρες όπου εφαρμόζονται προγράμματα μαζικού ελέγχου του πληθυσμού.

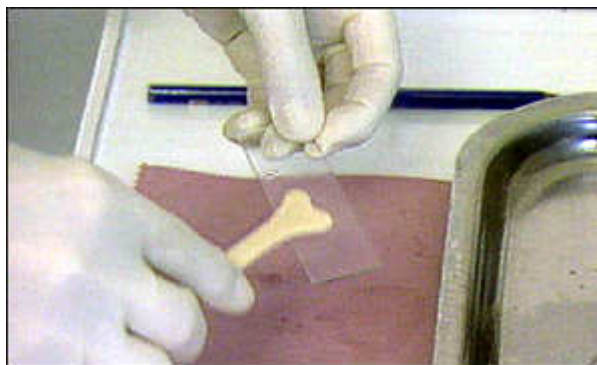
Εξακολουθεί όμως να παρατηρείται ένας σημαντικός αριθμός διηθητικών καρκίνων, ακόμη και σε πληθυσμούς που ελέγχονται. Ένα άλλο μικρό πρόβλημα του τεστ τα ψευδώς αρνητικά (από κακή λήψη και κακή διάγνωση), αλλά και τα ψευδώς θετικά (υπερεκτίμηση αλλοιώσεων).

Η βασική αρχή στην οποία βασίζεται το τεστ Παπανικολάου, είναι η περιοχή στην οποία επιτελείται η καρκινογένεση στο πλακώδες επιθήλιο (ζώνη μετάπλασης).

Το τεστ Παπανικολάου δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν έχει προηγηθεί κολπική πλύση, γιατί ο αριθμός των κυττάρων που λαμβάνονται είναι μικρός. Επίσης δεν πρέπει να λαμβάνεται κατά τις ημέρες της έμμηνης ρύσης (μικρός αριθμός κυττάρων και αίμα).

Η λήψη κυττάρων γίνεται από την ΖΜ και από τον ενδοτράχηλο.

- Σε περίπτωση που υπάρχει στένωση του έξω τραχηλικού στομίου, η καλύτερη ενδοτραχηλική λήψη επιτυγχάνεται με το βουρτσάκι. Η επίστρωση στην πλάκα, πρέπει να γίνεται με περιστροφική κίνηση της βούρτσας και σύγχρονη μετακίνηση της, παράλληλα με τον άξονα του πλακιδίου, χωρίς να πιέζεται πολύ το βουρτσάκι πάνω στο πλακίδιο, ώστε να μην καλύπτονται τα κύτταρα μεταξύ τους.
- Αφού επιστρωθεί το υλικό στο πλακίδιο, πρέπει να μονιμοποιηθεί, είτε με Cyt-Spray είτε με διάλυμα αλκοόλης 75-95%.



6.2 Εικόνα

- Η παραμικρή καθυστέρηση στην μονιμοποίηση του τεστ, οδηγεί σε ξήρανση των κυττάρων και παραμόρφωση, που καθιστά δύσκολη έως αδύνατη την αξιολόγησή τους.
- Οι απομιμήσεις της ξύλινης σπάτουλας, δεν συνιστώνται, γιατί τραυματίζεται ο τράχηλος, με αποτέλεσμα αντί να εξετάζονται αποφολιδωμένα κύτταρα, εξετάζονται τμήματα ιστών¹⁷.

Διαγνωστική Προσπέλαση του αμφίβολου τεστ Παπανικολάου (ASCUS, AGCUS, Πιθανή LGSIL)

Το τεστ Παπανικολάου είναι μέθοδος για έλεγχο ρουτίνας του ασυμπτωματικού πληθυσμού και δεν έχει ποτέ διαγνωστική ακρίβεια 100%.

Βασικός σκοπός της διαγνωστικής προσπέλασης αυτών των περιπτώσεων, με αμφιλεγόμενα τεστ Παπανικολάου, είναι να διευκρινιστεί σε ποιες περιπτώσεις έχουμε SIL.

Για το σκοπό αυτό έχουν προταθεί τρεις εναλλακτικές λύσεις :

1. Κυτταρολογική παρακολούθηση ανά εξάμηνο επί 2 έτη. Κολποσκόπηση γίνεται μόνο εάν παραμένει η κυτταρολογική ατυπία.
2. Άμεση κολποσκόπηση και
3. HPV-DNA τεστ με επαναληπτική κυτταρολογική εξέταση.

Από τις τρεις ανωτέρω προτεινόμενες εκδοχές, η πρώτη έχει το μειονέκτημα ότι βασίζεται στην διαγνωστική ακρίβεια της κυτταρολογίας, με το γνωστό ποσοστό των ψευδώς αρνητικών.

Η άμεση κολποσκόπηση σε κάθε περίπτωση αμφιβόλου τεστ, θα ήταν μια πολύ καλή πρακτική, αν δεν είχε μεγάλο κόστος.

Η τρίτη εκδοχή αφορά στην αναζήτηση του ιικού φορτίου από ογκογόνους HPV σε κάθε φορά αμφιβόλου τεστ.

Με την τεχνική της Κυτταρολογίας υγρής φάσης ,αυτό μπορεί να γίνει στο αρχικό δείγμα, που πήραμε από την ασθενή και έχει παραμείνει στο φιαλίδιο με το υγρό. Δεν χρειάζεται να επανέλθει η ασθενής για νέα λήψη.

Τεστ Παπανικολάου : LGSIL/HGSIL

- Εάν έχουμε τεστ Παπανικολάου με σίγουρη διάγνωση SIL, το επόμενο βήμα είναι η κολποσκόπηση. Μέχρι και σε ποσοστό 20% με LGSIL, η τελική διάγνωση είναι HGSIL. Επίσης υπάρχει ένα ικανό ποσοστό μικροδιήθησης σε ασθενείς, που προσέρχονται με τεστ Παπανικολάου HGSIL.
- Εάν το τεστ Παπανικολάου μιλά για LGSIL και η κολποσκοπική εντύπωση είναι ότι πρόκειται για πρόωμη μετάπλαση, το πρόβλημα λύνεται με HPV-TEST.
- Εάν στο τεστ Παπανικολάου υπάρχουν αλλοιώσεις συμβατές με HGSIL και στην κολποσκόπηση δεν ανευρίσκονται αλλοιώσεις, απαιτείται αφαίρεση της ζώνης μετάπλασης και απόξεση ενδοτραχήλου.

Η αξιοπιστία του τεστ Παπανικολάου

- Το τεστ Παπανικολάου έχει αποδειχθεί ως η πιο επιτυχημένη μέθοδος για μαζικό έλεγχο ασυμπτωματικού πληθυσμού προκειμένου για πρόληψη καρκίνου. Με την εφαρμογή του τεστ στις Δυτικές χώρες η συχνότητα του διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μειώθηκε βαθμιαία τα τελευταία χρόνια και είναι σήμερα: λιγότερες από 10 νέες περιπτώσεις γυναικών ανά 100.000 πληθυσμού ετησίως (Αμερική και Δυτική Ευρώπη). Παραμένει όμως αρκετά υψηλή η συχνότητα στις χώρες της Αφρικής και της Λατινικής Αμερικής (10- 20 φορές υψηλότερη από την αναφερθείσα). Ο κύριος λόγος για την υψηλή συχνότητα της νόσου είναι ότι οι πληθυσμοί αυτοί δεν ελέγχονται καθόλου προληπτικά. Ο δεύτερος λόγος είναι ότι χρειάζεται βελτίωση η ίδια μέθοδος για να γίνει ακόμη πιο αποτελεσματικός ο έλεγχος.
- Είναι αξιοσημείωτο επίσης, ότι 13-31% των γυναικών με διηθητικό καρκίνο, είχε τουλάχιστον ένα αρνητικό τεστ Παπανικολάου εντός της προηγούμενης τριετίας.
- Τα ανωτέρω στατιστικά στοιχεία χρησίμευσαν ως κίνητρο για τη βελτίωση της τεχνικής του τεστ Παπανικολάου. Είναι αναμφισβήτητο ότι οι ανωτέρω περιγραφείσες εξελίξεις στην Κυτταρολογία προσφέρουν ποιότητα (Κυτταρολογία Υγρής Φάσης και Τεχνικές Αυτοματοποιημένης Κυτταρολογίας). Το θέμα είναι αν η μικρή βελτίωση στη δυνατότητα διάγνωσης (με σκοπό τη μείωση των ψευδώς αρνητικών τεστ), αξίζει τη μεγάλη διαφορά στη δαπάνη. Πχ σε κράτη, όπου υπάρχει συγκεκριμένο ποσό, που θα διατεθεί για πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, θεωρείται ότι είναι καλύτερο να ελεγχθούν με το κλασσικό (και φθινό) τεστ περισσότερες γυναίκες, παρά λιγότερες με τη νέα (και ακριβότερη- με τα σημερινά τουλάχιστον δεδομένα) τεχνολογία.
- Τη λύση στο ανωτέρω δίλημμα φαίνεται ότι θα δώσει μελλοντικά ο συνδυασμός του τεστ (συλλογή σε υγρό) με μοριακές τεχνικές.¹⁷

Τεστ Παπανικολάου: AGCUS

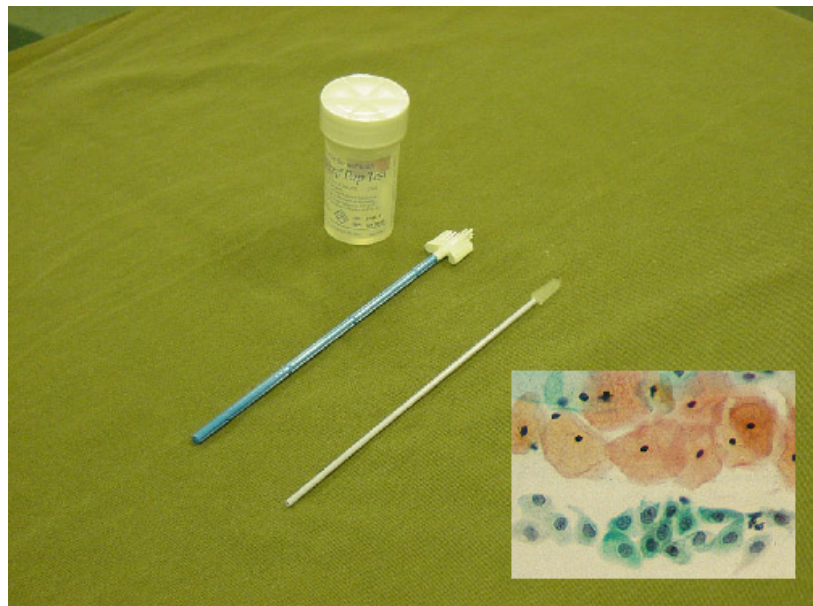
- Απαιτείται μεγάλη προσοχή στη διαγνωστική προσπέλαση ενός τεστ Παπανικολάου με διάγνωση AGCUS.
- Η καλύτερη πολιτική είναι ο συνδυασμός ενός επαναληπτικού τεστ (καλή λήψη από ενδοτράχηλο) με HPV-τεστ, κολποσκόπηση και απόξεση ενδοτραχήλου.
- Εάν η κυτταρολογική εικόνα ευνοεί ατυπία συμβατή με προκαρκινική αλλοίωση από το αδενικό επιθήλιο ή εάν η κυτταρολογική εικόνα έχει αμφίβολη ατυπία αδενικού επιθηλίου αλλά το HPV-τεστ είναι θετικό για ογκογόνους HPV, τότε χρειάζεται αφαίρεση της ΖΜ και απόξεση ενδοτραχήλου, ακόμη και επί αρνητικών κολποσκοπικών ευρημάτων, ιδιαίτερα σε γυναίκες ηλικίας άνω των 35 ετών¹⁷.

7. Κυτταρολογία Υγρής Φάσης

Είναι μια νέα τεχνική συλλογής και επίστρωσης του δείγματος. Το υλικό, λαμβάνεται από τον τράχηλο με τη συσκευή λήψης, αλλά δεν επιστρώνεται σε πλάκα αμέσως μετά την λήψη του.

Η συσκευή Cervex μαζί με το δείγμα τοποθετείται μέσα σε φιαλίδιο, που περιέχει ειδικό υγρό και συντηρεί τα κύτταρα. Το φιαλίδιο αποστέλλεται στο εργαστήριο, όπου με την βοήθεια μηχανήματος, χωρίζεται το κυτταρικό υλικό και τα κύτταρα επιστρώνονται σε λεπτή στοιβάδα πάνω σε πλάκα.

Η τεχνική αυτή, ονομάζεται **Liquid Based Cytology**.



6.3 Εικόνα

Πλεονεκτήματα

- Η επίστρωση του υλικού, είναι ιδανική (ούτε λεπτή, ούτε παχιά). Με αποτέλεσμα, η μελέτη των κυττάρων στο κυτταρολόγιο να είναι πολύ ευκολότερη (δεν υπάρχουν προσμίξεις αίματος, τα κύτταρα δεν αλληλεπικαλύπτονται και η χρωματίνη του πυρήνα μπορεί να αξιολογηθεί με ευχέρεια).
- Αποφεύγονται προβλήματα μονιμοποίησης του τεστ (ξήρανση των κυττάρων).
- Ενώ σε ένα κλασσικό τεστ επιστρώνονται 20%(200.000 κύτταρα) των κυττάρων που ελήφθησαν, με την δεδομένη τεχνική επιστρώνονται 50.000- 90.000 κύτταρα και το υπόλοιπο υλικό παραμένει μέσα στο φιαλίδιο (για να χρησιμοποιηθεί εάν χρειαστεί πχ για υβριδισμό).

8. Αυτοματοποιημένη Κυτταρολογία

Εκτός από τις τεχνολογικές εξελίξεις, που αφορούν στη συλλογή και την επίστρωση του κυτταρολογικού υλικού, τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει προσπάθειες να αυτοματοποιηθεί και η ανάγνωση του τεστ (Automated Cytology). Ως γνωστόν, ο Κυτταρολόγος μετακινεί το πλακίδιο δεξιά-αριστερά και πάνω-κάτω για να επισκοπήσει όλο το υλικό.

Με το επιχείρημα ότι μπορεί το ψάξιμο του πλακιδίου να μη γίνει στο 100% της επιφάνειας του ή ακόμη να ξεφύγει κάτι από το ανθρώπινο μάτι, έχει εισαχθεί η τεχνική της αυτόματης επισκόπησης του πλακιδίου από υπολογιστή, ο οποίος είναι προγραμματισμένος να αναγνωρίζει ύποπτα κύτταρα. Οι θέσεις με τα ύποπτα κύτταρα αποθηκεύονται αυτόματα στον υπολογιστή και είναι στη διάθεση του Κυτταρολόγου, να τα αξιολογήσει στην οθόνη του.

Η τεχνική αυτή έγινε καταρχήν αποδεκτή για ποιοτικό έλεγχο των εργαστηρίων και υπάρχουν πολλές επιφυλάξεις αν είναι σκόπιμο να χρησιμοποιείται στον έλεγχο ρουτίνας του πληθυσμού, γιατί η βελτίωση των διαγνωστικών αποτελεσμάτων, που προσφέρει, δεν είναι αντίστοιχη του κόστους, που απαιτείται.

7.4 Κολποσκόπηση

9. Κολποσκόπηση – Βιοψία

Ο ρόλος της κολποσκόπησης είναι η διάγνωση των αλλοιώσεων, που προκαλούνται από τους HPV.

Ο ρόλος της απόξεσης του ενδοτραχήλου κατά την κολποσκόπηση

Η απόξεση του ενδοτραχήλου είναι απαραίτητη όταν έχουμε μη-ικανοποιητική κολποσκόπηση ή όταν τίθεται υποψία από το τεστ Παπανικολάου και δεν ανευρίσκονται κολποσκοπικές αλλοιώσεις.

Είναι επίσης απαραίτητη σε κάθε περίπτωση που έχει προηγηθεί θεραπεία για CIN και επανεμφανίζεται ατυπία στο τεστ Παπανικολάου. Εξυπακούεται ότι συνιστάται και σε κάθε περίπτωση υποψίας για ατυπία από το αδενικό επιθήλιο. Η τεχνική είναι απλή και η ενόχληση για την γυναίκα, είναι ελάχιστη. Έχει όμως μεγάλη σημασία να γίνεται σωστά η λήψη των ξεσμάτων και να λαμβάνεται αρκετό υλικό.

Καλό είναι να χρησιμοποιείται το μικρό ξέστρο, τύπου KKenorkian, και το υλικό να συλλέγεται σε ειδικό απορροφητικό χαρτί, πριν να μπει στη φορμόλη. Η παράλειψη της απόξεσης του ενδοτραχήλου κατά την κολποσκόπηση, στα περιστατικά που υπάρχει ανάλογη ένδειξη, θεωρείται ένας από τους κύριους λόγους παράβλεψης διηθητικού καρκίνου⁷.

10. Ψηφιακή κολποσκόπηση (Digital Image Colposcopy)

Η κάμερα του κολποσκοπίου συνδέεται με computer, όπου υπάρχει ένα ειδικό πρόγραμμα επεξεργασίας της εικόνας. Εξυπακούεται ότι η ρύθμιση των χρωμάτων από την κάμερα του κολποσκοπίου είναι τέλεια, γιατί ο computer επεξεργάζεται ότι του δίνουμε.

Ένα μειονέκτημα είναι ότι το είδωλο στην οθόνη είναι δύο διαστάσεων και όχι το στερεοτυπικό είδωλο που έχει ο άμεσα κολποσκοπών.

Τα κύρια πλεονεκτήματα της τεχνικής είναι

- Η επεξεργασία της εικόνας. Μπορούν να γίνουν μεγεθύνσεις, ακριβέστερη μελέτη των ορίων των αλλοιώσεων και των αγγείων και ακριβής μέτρηση των διαστάσεων των αλλοιώσεων και των επί μέρους τμημάτων τους.
- Η αρχειοθέτηση της εικόνας. Η αρχειοθέτηση της εικόνας είναι σημαντική, αφού ο γιατρός μπορεί να επισκοπήσει, πριν και μετά την εξέταση τις προηγούμενες εικόνες της ασθενούς και να κάνει τις απαραίτητες συγκρίσεις.

Καλό είναι η χρήση αυτής της τεχνολογίας να γίνεται από εκπαιδευμένους κολποσκοπιστές.

Βέβαια, η χρήση της ψηφιακής εικόνας για αναζήτηση δεύτερης γνώμης από πιο εξειδικευμένο άτομο, αποτελεί ένα ακόμη πλεονέκτημα της μεθόδου⁷.

7.5 Άλλες Μέθοδοι

11. Τραχηλογραφία

Η τραχηλογραφία είναι μια τεχνική που προτάθηκε το 1981, ως συμπληρωματική μέθοδος του τεστ Παπανικολάου, για μαζικό έλεγχο ρουτίνας. Γίνεται εμβροχή του τραχήλου με διάλυμα οξικού οξέος και ακολουθεί φωτογράφιση της ΖΜ. Το φωτογραφικό υλικό αποστέλλεται για αξιολόγηση από ειδικό, που θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να ακολουθήσει περεταίρω έλεγχος με κολποσκόπηση και βιοψίες.

Η μέθοδος έχει μεγάλη ευαισθησία, αλλά μικρή ειδίκευση και συνεπώς το ποσοστό των ασθενών είναι αρκετά μεγάλο.

12. POLARPROBE

Μια άλλη τεχνική για μαζικό έλεγχο του πληθυσμού, που ευρίσκεται ακόμη σε εξέλιξη, είναι αυτή που χρησιμοποιεί τον ανιχνευτή polarprobe. Πρόκειται για μια φορητή οπτικό-ηλεκτρονική συσκευή, που σχεδιάστηκε για να ανιχνεύει προκαρκινικές αλλοιώσεις και καρκίνο του τραχήλου.

Οι φυσιολογικοί ιστοί του τραχήλου, οι ιστοί με προκαρκινικές αλλοιώσεις και αυτοί με διηθητικό καρκίνο, έχουν διαφορετική συμπεριφορά στην ανάκλαση του φωτός και διαφορές στο ηλεκτρικό τους φορτίο.

Οι ανωτέρω παράμετροι μετρώνται από την άκρη του ανιχνευτή, που έρχεται σε επαφή με τον τράχηλο και μεταβιβάζει τις πληροφορίες σε ειδικά προγραμματισμένο υπολογιστή.

Μετά την είσοδο του μητροσκοπίου και την επισκόπηση του τραχήλου, προωθείται ο ανιχνευτής πάνω από την επιφάνεια του τραχήλου. Η διαδικασία είναι πάρα πολύ απλή και δεν χρειάζεται ειδικευμένο ιατρικό προσωπικό.

Η μέθοδος rolagrobe, θα αποδειχτεί ιδανική για εύκολο και φτηνό έλεγχο του πληθυσμού στις αναπτυσσόμενες χώρες, ενώ δεν αποκλείεται αν τελειοποιηθεί περισσότερο, να ανατρέψει όλη την φιλοσοφία του προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου²¹.

13. Μικρο-κολπο-υστεροσκόπηση

Το μικρό-κολπο-υστεροσκόπιο είναι ένα υστεροσκόπιο, που δίνει μεγάλες μεγεθύνσεις (X30, X60, X150) σε εξ επαφής επισκόπηση των βλεννογόνων.

Πριν την επισκόπηση της ΖΜ, χρησιμοποιείται αραιό διάλυμα Lugol ή Waterman's blue. Η αξιολόγηση ολόκληρης της ΖΜ με τον τρόπο αυτό, απαιτεί χρόνο και σχολαστικότητα αλλά πάνω απ' όλα ειδικές γνώσεις Κυτταρολογίας και Παθολογικής Ανατομικής.

Υπάρχει ο κίνδυνος παραβλεφθούν από την επισκόπηση οι αλλοιώσεις, είτε επειδή κατά τις μετακινήσεις του υστεροσκοπίου πάνω στο βλεννογόνο, ξέφυγε μια περιοχή είτε επειδή μια αλλοίωση καλύπτεται από υπερκερατωσική πλάκα. Μπορεί η εξέταση να συνδυασθεί με επισκόπηση (πάλι με το υστεροσκόπιο, αλλά με μικρή μεγέθυνση, από απόσταση 2 cm) μετά από χρήση διαλύματος οξικού. Στην ουσία δηλαδή να προηγηθεί μικρο-υστεροσκόπησης μια διαφοροποιημένη τεχνική κολποσκόπησης.

Ο συνδυασμός όμως των δύο είναι εξαιρετικά χρονοβόρος. Η εν λόγω τεχνική παρότι έχει εισαχθεί από τον Jacques Hamou από δεκαετίας, δεν έχει πείσει ότι αποτελεί εναλλακτική λύση της κολποσκόπησης. Ο αρχικός ενθουσιασμός για τα πιθανά πλεονεκτήματά της –in vivo- μικροσκόπησης έχει περάσει.

Ίσως η μόνη ένδειξη –αν έχει πρακτικό όφελος- για την μικρο-υστεροσκόπηση είναι ο εντοπισμός του άνω ορίου της ΖΜ σε μη ικανοποιητικές κολποσκοπήσεις και ο σχεδιασμός του βάθους του κώνου, προεγχειρητικά.

Ποια είναι η διαφορά μεταξύ του Pap, της κολποσκόπησης, της βιοψίας και ενός τεστ HPV;

Pap τεστ είναι ο έλεγχος της επιφανειακής στιβάδας των κυττάρων του τραχήλου για να βρούμε τυχόν αλλαγές προτού να μετατραπούν σε καρκίνο. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης, μια μικρή βούρτσα χρησιμοποιείται για να πάρει ένα δείγμα των τραχηλικών κυττάρων. Αυτά τα κύτταρα τίθενται έπειτα σε διαφανές γυαλί και στέλνονται στο εργαστήριο για την αξιολόγηση.

Η βιοψία είναι παρόμοια με το Pap, αλλά μια μεγαλύτερη συστάδα των κυττάρων αφαιρείται από τον τράχηλο και βλέπουμε εάν υπάρχουν ανώμαλες αλλαγές κυττάρων σε συγκεκριμένα ύποπτα σημεία. Είναι ένας καλός τρόπος να επιβεβαιωθεί το αποτέλεσμα του Pap σε περίπτωση αμφιβολίας και να αποκλειστεί ο καρκίνος. Η βιοψία γίνεται ταυτόχρονα με την κολποσκόπηση. Στην κολποσκόπηση ελέγχουμε τον κόλπο και τον τράχηλο με κάμερα μεγάλης μεγέθυνσης και υψηλής ακρίβειας. Εφαρμόζουμε φίλτρα χρώματος και διάφορα υγρά στην επιφάνεια του τραχήλου για να βρούμε τυχόν παθολογικές αλλαγές.

Το HPV τεστ ελέγχει άμεσα το γενετικό υλικό (DNA) του HPV μέσα στα κύτταρα και μπορεί να ανιχνεύσει τους 'υψηλού κινδύνου' τύπους που συνδέονται με τον καρκίνο του τραχήλου. Η δοκιμή γίνεται με το ίδιο δείγμα κυττάρων που λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της Pap δοκιμής.

Τι γίνεται με την εγκυμοσύνη, τον HPV και την τραχηλική δυσπλασία;

Σε μερικές έγκυες γυναίκες, η δυσπλασία μπορεί να επιδεινωθεί. Αυτό μπορεί να οφείλεται στις ορμονικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μερικές εβδομάδες μετά από την γέννηση του μωρού, ο γυναικολόγος θα εξετάσει τον τράχηλο πάλι και θα κάνει Pap τεστ. Πολλές φορές μετά από την εγκυμοσύνη, οι αλλαγές των κυττάρων εξαφανίζονται αυτόματα και καμία θεραπεία δεν είναι απαραίτητη, όπως δηλαδή και στις μη έγκυες γυναίκες. Οι τύποι του HPV που μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές στα τραχηλικά κύτταρα δεν προκαλούν προβλήματα στα μωρά²².

7. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ



7.1 Θεραπευτική αντιμετώπιση – Γενικές αρχές

Ιεράρχηση Θεραπευτικών στόχων

Η μόλυνση από τους HPV είναι σεξουαλικά μεταδιδόμενη με επιδημικές διαστάσεις. Ο έλεγχος του πληθυσμού με PCR έχει αποδείξει ότι ένα μεγάλο μέρος του (μέχρι και 60% σε νέες γυναίκες) έχει εκτεθεί σε κάποιους γονότυπους των HPV. Όμως στην πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων έχουμε μόνο λανθάνουσα μόλυνση, στην οποία ο ιός δεν αναδιπλασιάζεται ενεργά από μόνος του αλλά εξαρτάται από τις κυτταρικές διαιρέσεις.

Ακόμη και στην περίπτωση που υπάρχει ενεργός μεταγραφή του ιικού μηνύματος με επακόλουθο αλλαγές στη μορφολογία και τη λειτουργία των κυττάρων, υπάρχει μεγάλη ποικιλομορφία στην ανατομική κατανομή και έκταση της νόσου, στη μορφολογία των αλλοιώσεων και στη δυναμική τους. Σε ομάδες γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας ανευρίσκεται υποκλινική μόλυνση στον τράχηλο της μήτρας σε ποσοστό 3-5% (κοιλοκύτταρα στο τεστ Παπανικολάου). Η διαφορετική εξέλιξη της μόλυνσης σε κάθε ξενιστή φαίνεται ότι εξαρτάται από το ανοσιακό του σύστημα, τη λειτουργία των μηχανισμών ογκοκαταστολής αλλά και από τον τύπο του ιού.

Ο κίνδυνος καρκινογένεσης αφορά ένα μικρό μόνο ποσοστό γυναικών από αυτές που μολύνθηκαν από ογκογόνους HPV. Ο μεγαλύτερος κίνδυνός για καρκινογένεση εστιάζεται στον τράχηλο της μήτρας, ενώ ο κίνδυνος για το υπόλοιπο κατώτερο γεννητικό σύστημα της γυναίκας είναι πολύ μικρότερος αλλά δεν είναι αμελητέος⁹.

7.2 Υπάρχει ειδική θεραπεία για τη μόλυνση;

Ειδική και μόνιμη θεραπεία για την HPV μόλυνση δεν υπάρχει. Το πρόβλημα θα λυθεί οριστικά μόνο με την παρασκευή εμβολίων.

Η καταστολή της μόλυνσης από τους HPV Βασίζεται κατά κύριο λόγο στην κυτταρική ανοσία. Φαίνεται όμως ότι αναπτύσσεται με βραδύ ρυθμό και κάποιου βαθμού χυμική ανοσία, η οποία αφενός εξουδετερώνει τα σωματίδια του ιού (από κάποια φάση και μετά) και αφετέρου εμποδίζει τις επαναμολύνσεις και τις υποτροπές. Το αντιγονικό ερέθισμα για την ανάπτυξη χυμικής ανοσίας το δίνουν οι πρωτεΐνες της κάψας του ιικού σωματιδίου.

Με Βάση τα ανωτέρω, γίνονται σήμερα προσπάθειες για παραγωγή εμβολίων τα οποία θα περιέχουν φυσικές ή ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες της κάψας των HPV. Τα εμβόλια αυτά θα έχουν προφυλακτικό ρόλο, αφού θα Βελτιώνουν τα επίπεδα χυμικής ανοσίας του οργανισμού. Παράλληλα γίνεται και προσπάθεια για παραγωγή θεραπευτικών εμβολίων. Στην τελευταία αυτή περίπτωση χρησιμοποιούνται πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από την περιοχή E του ιικού γονιδιώματος. Τα αποτελέσματα από πειράματα στα ζώα είναι εξαιρετικά ελπιδοφόρα και θεωρείται πιθανό ότι θα κυκλοφορούν τα πρώτα εμβόλια.

Σε τι αφορά η θεραπεία με βάση τα ισχύοντα σήμερα;

Ασφαλώς δεν σημαίνει απαλλαγή από τον ιό. Στη λανθάνουσα μόλυνση (όπου εξ ορισμού ανευρίσκεται μόνο το DNA του ιού χωρίς κυτταρολογικές αλλοιώσεις) δεν συνιστάται καμία θεραπεία. Για τις υποκλινικές αλλοιώσεις

χαμηλού βαθμού ο κανόνας είναι η παρακολούθηση, αφού στη μεγάλη τους πλειοψηφία υποχωρούν από μόνες τους. Σε λίγες και επιλεγμένες περιπτώσεις με LG-SIL στον τράχηλο, συνιστάται να αφαιρείται η Ζώνη Μετάπλασης (ZM). Οι υποκλινικές αλλοιώσεις υψηλού βαθμού θεωρούνται προκαρκινικές και πρέπει να αφαιρούνται. Τέλος, τα οξυτενή κονδυλώματα, αν και καλοήθεις αλλοιώσεις, πρέπει να καταστρέφονται. Με την καταστροφή τους, μειώνεται θεαματικά το ιικό φορτίο και δίνουμε στον οργανισμό την ευκαιρία να καταστείλει τη φλεγμονή. Η μόλυνση μεταπίπτει σε λανθάνουσα ή εξαφανίζεται και ο ξενιστής σταματά να είναι μολυσματικός⁹.

7.3 Ηλικία και καρκινογένεση

Τα ανωτέρω αναφέρθηκαν για να τονισθεί ότι οι ογκογόνοι HPV θεωρούνται απαραίτητοι για την καρκινογένεση στον τράχηλο της μήτρας αλλά δεν είναι από μόνοι τους επαρκείς να την πραγματοποιήσουν. Εάν λειτουργούν σωστά οι ανωτέρω μηχανισμοί ογκοκαταστολής στον ξενιστή και το ανοσιακό του σύστημα, η ιογόνος δράση (ακόμη και των ογκογόνων HPV) αντιρροπείται και καταστέλλεται.

Οι ανωτέρω μηχανισμοί λειτουργούν καλύτερα στις νεαρές ηλικίες.

Αυτός είναι ο λόγος που παρ' ότι έχουμε σημαντικό επιπολασμό των ογκογόνων HPV σε γυναίκες <25 ετών (45-60%) δεν έχουμε καρκίνους, η συχνότητα δε των HGSIL είναι πολύ μικρό, Επομένως οι αλλοιώσεις LGSIL σε νέες γυναίκες έχουν πολύ μικρό κίνδυνο για καρκινογένεση έστω και αν οφείλονται σε ογκογόνους HPV. Το ανοσιακό σύστημα καταστέλλει γρήγορα τον ιό. Οι επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι οι ογκογόνοι τύποι καταστέλλονται δυσκολότερα από τους καλοήθεις αλλά πάντως η μόλυνση εξαφανίζεται ή μεταπίπτει σε λανθάνουσα, κατά μέσον όρο εντός 5 ετών. Οι ακριβείς επιδημιολογικές εκτιμήσεις στις νεαρές ηλικίες (<25) για τη φυσική ιστορία της μόλυνσης από ένα συγκεκριμένο τύπο HPV είναι εξαιρετικά δύσκολες, επειδή μεσολαβούν επαναμολύνσεις από άλλους τύπους (λόγω αλλαγών παρτενέρ).

Σε μεγαλύτερες ηλικίες η συχνότητα μόλυνσης και επαναμολύνσεων είναι μικρότερες, λόγω εναλλαγής σεξουαλικών συνηθειών. Όμως, ο οργανισμός δεν καταστέλλει με την ίδια ευκολία τον ιό. Ενώ ο επιπολασμός της μόλυνσης είναι σημαντικά μεγαλύτερος σε γυναίκες <25, σε σχέση με μεγαλύτερες ηλικίες, η συχνότητα ανεύρεσης HG-SIL αυξάνεται σημαντικά και η συχνότητα μικροδιηθητικών και διηθητικών καρκίνων τραχήλου μήτρας.

7.4 Μέθοδοι θεραπείας των αλλοιώσεων στον τράχηλο της μήτρας (CIN-SIL)

Τι εννοούμε με τον όρο «θεραπεία»

Όταν αναφερόμαστε στη θεραπεία των αλλοιώσεων που προκαλούνται από τους HPV, εννοούμε την αφαίρεση ή την καταστροφή των αλλοιώσεων. Αυτό αφορά τις αλλοιώσεις που εντοπίζονται σε κόλπο, αιδοίο ή πέος, περίνεο και περιπρωκτική χώρα.

Όμως στην περίπτωση του τραχήλου της μήτρας, όταν μιλάμε για θεραπευτική αντιμετώπιση των CIN εννοούμε την αφαίρεση ή την καταστροφή της Ζώνης Μετάπλασης (ZM) μετά των συνοδών αλλοιώσεων. Και τούτο διότι η ZM αποτελεί το κατ' εξοχήν πρόσφορο έδαφος για καρκινογένεση από τους ογκογόνους HPV.

Με βάση τα ανωτέρω, η αφαίρεση ολόκληρης της ΖΜ μας κατοχυρώνει από διαγνωστικής απόψεως (αφού ελέγχεται ιστολογικά τόσο σε έκταση όσο και σε βάθος), ενώ αποτελεί την καλύτερη πρόληψη (αφού μειώνει την πιθανότητα καρκινογένεσης, με την εξάλειψη του κατάλληλου υποστρώματος). Αντιθέτως οι επιφανειακοί καυτηριασμοί ή οι Κρυοπηξίες, που δεν καταστρέφουν τις αδενικές κρύπτες σε όλο το βάθος τους, είναι επικίνδυνες πρακτικές για δύο λόγους: πρώτον, είναι δυνατόν να αφεθούν υπολειμματικές αλλοιώσεις και δεύτερον οι αλλοιώσεις αυτές συνήθως καλύπτονται από επουλωτικό επιθήλιο και δεν ελέγχονται.

Ιδανική μέθοδος θεραπείας δεν υπάρχει.

Γνωρίζουμε όλοι ότι μια συντηρητική μέθοδος θεραπείας που θα είχε 100% αποτελεσματικότητα [στην εκρίζωση της νόσου και στον κίνδυνο μελλοντικού διηθητικού καρκίνου του τραχήλου χωρίς δυσμενείς επιπτώσεις] δυστυχώς δεν υπάρχει.

Συνεπώς, όλες οι γυναίκες παραμένουν σε κίνδυνο μετά τη θεραπεία και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά [με στόχο την έγκαιρη ανίχνευση υπολειμματικής ή υποτροπιάζουσας/επιμένουσας αλλοίωσης].

Μέχρι σήμερα, ενιαία παγκόσμια ομοφωνία για τη βέλτιστη στρατηγική παρακολούθησης δεν υπάρχει.

Η μετεγχειρητική παρακολούθηση στηρίζεται κυρίως στην κυτταρολογία με ή χωρίς ταυτόχρονη κολποσκόπηση [σε ποικίλη συχνότητα, διάρκεια και συνδυασμούς].

Αλλά πόσο ακριβής είναι η κυτταρολογία και η κολποσκόπηση στον εντοπισμό των θεραπευτικών αποτυχιών; Όλοι γνωρίζουμε ότι έχουν τους περιορισμούς τους.

Μια ιδανική μέθοδος ή στρατηγική παρακολούθησης με υψηλή διαγνωστική ακρίβεια/100% αποτελεσματική πολιτική/στρατηγική παρακολούθησης δεν υπάρχει.

Γιατί αν υπήρχε ο κίνδυνος διηθητικής νόσου μετά από θεραπεία θα είχε εξαφανιστεί [ο κίνδυνος διηθητικής νόσου δε θα παρέμενε υψηλότερος αυτού του γενικού πληθυσμού] ο κίνδυνος διηθητικής νόσου θα είχε εξαλειφθεί μετά από θεραπεία⁹.

7.4.1 Μέθοδοι θεραπείας των Squamous Intraepithelial Lesions (SIL) στον τράχηλο:

Πριν από οποιαδήποτε θεραπεία πρέπει να έχει προηγηθεί η απαραίτητη διαγνωστική προσπέλαση. Πρέπει να απαντηθούν τα εξής ερωτήματα:

- είναι σίγουρα κονδυλώματα;
- συνυπάρχουν προκαρκινικές αλλοιώσεις; (συνυπάρχουσα μόλυνση από ογκογόνους HPV)
- συνυπάρχουν φλεγμονές; άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα;

Απαραίτητη προϋπόθεση πριν τη διενέργεια οποιασδήποτε θεραπευτικής απόπειρας είναι να υπάρχει βεβαιότητα ότι πρόκειται περί καλοηθών κονδυλωμάτων.

Σε λίγες περιπτώσεις όπου η εικόνα δεν είναι τυπική, πρέπει να γίνει διαφοροδιάγνωση από απλούς ακροχόρδωνες δέρματος, μολυσματική τέρμινθο, πλατέα κονδυλώματα (σύφιλη) και σμηγματορροϊκή κεράτωση. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται επίσης σε αλλοιώσεις που γκριζάρουν αυτές που είναι έντονα υπερκερατωσικές αλλά και σε αυτές που δεν υποχωρούν, μετά από θεραπεία και υποτροπιάζουν συνεχώς. Σε κάθε περίπτωση, όπου υπάρχει η παραμικρή αμφιβολία για τη διάγνωση, πρέπει να λαμβάνεται βιοψία.

Υπάρχουν επίσης περιπτώσεις όπου εκλαμβάνονται ως κονδυλώματα οι φυσιολογικές θηλές στην είσοδο του κόλπου, οι σμηγματογόνοι αδένες του δέρματος του αιδοίου.

Όσον αφορά την τακτική που ακολουθούμε στη θεραπευτική αντιμετώπιση:

Συνήθως αρχίζουμε συντηρητικά, με διάλυμα ή gel ποδοφυλλοτοξίνης.

Και μόνο εάν δεν έχουμε επιτυχία προχωρούμε σε καταστροφή των αλλοιώσεων, με πιο δύσκολες μεθόδους. Δεν βιαζόμαστε. Θυμόμαστε πάντοτε τη φυσική ιστορία της HPV μόλυνσης (το αναγκαίο χρονικό διάστημα για να έλθει η φάση ισορρόπησης). Θεραπεύουμε πάντοτε συνυπάρχουσες φλεγμονές και συνιστούμε διακοπή του καπνίσματος. Σε πολύ επίμονες περιπτώσεις με συνεχείς υποτροπές χρησιμοποιούμε συνδυασμούς φαρμάκων (ιντερφερόνες, ρετινοειδή) και μεθόδων καταστροφής των αλλοιώσεων.

7.4.2 Μηχανικές μέθοδοι θεραπείας

- **Αφαίρεση της ΖΜ**

Εκτομή κονδυλωμάτων (λαβίδα βιοψίας, leep, νυστέρι)

- **Καταστροφή της ΖΜ**

Καταστροφή κονδυλωμάτων (κρυοπηξία, διαθερμία, laser)

Οι μέθοδοι αφαίρεσης της ΖΜ

- Οι αφαιρετικές μέθοδοι θεραπείας πραγματοποιούνται συνήθως με τοπική αναισθησία / με τοπικό αναισθητικό σε βάση εξωτερικού ιατρείου και είναι σε γενικά πλαίσια εύκολες.
- Θεωρητικά, [οι αφαιρετικές μέθοδοι] είναι ανώτερες των καταστροφικών.
- Καθώς επιτρέπουν μια εκτενή/αναλυτική ιστολογική εκτίμηση του ιστού που αφαιρέθηκε / αφαιρούντος ιστού με ακριβή αξιολόγηση των ορίων εκτομής.

- **Κωνοειδής με νυστέρι**



8.1 Εικόνα

Η κωνοειδής εκτομή με νυστέρι είναι μια συντηρητική μέθοδος θεραπείας η οποία αφαιρεί μεν μεγάλο τμήμα του τραχήλου αλλά διατηρεί, λίγο ή πολύ, την ανατομία του. Χρησιμοποιείται σπανίως σήμερα.

Απαιτεί γενική αναισθησία και νοσοκομειακή νοσηλεία/περίθαλψη.

Και τα δεδομένα πολλαπλών μελετών συμφωνούν και δείχνουν πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις σε γονιμότητα και έκβαση κυήσεως/μειωτική νοσηρότητα.

Η χρήση της συνεπώς περιορίζεται κυρίως σε περιπτώσεις όπου υπάρχουν:

- υποψία μικροδιήθησης.
- Σε σοβαρές αδενικές δυσπλασίες/αλλοιώσεις/υψηλόβαθμες αλλοιώσεις του αδενικού επιθηλίου (που εντοπίζονται συνήθως βαθιά μέσα στο ενδοτράχηλο / ενδοτραχηλικό κανάλι).
- Και σε ορισμένες περιπτώσεις υποτροπιάζουσας νόσου μετά από θεραπεία.

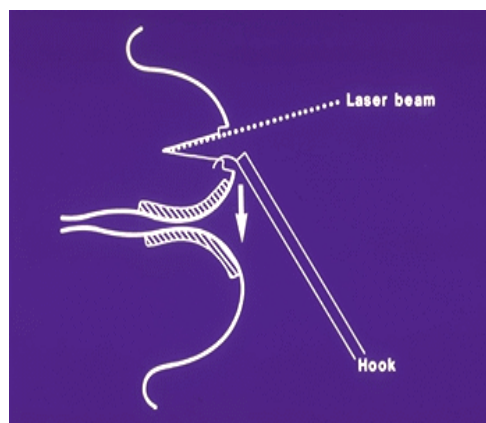
• Κωνοειδής με CO₂ laser

Η LC δε χρησιμοποιείται συχνά σήμερα, και αυτό κυρίως λόγω του ακριβού εξοπλισμού της, αλλά και της μακράς διάρκειας της θεραπείας (συγκριτικά με τη Loop εκτομή), όπως και την ανάγκη ιδιαίτερης εμπειρίας του κολποσκόπου.

- Δε χρησιμοποιείται συχνά σήμερα

Μειονεκτήματα

- Ακριβός εξοπλισμός
- Χρονοβόρα
- Εμπειρία



8.2 Εικόνες

• Εκτομή της ZM με υψίσυχνο ρεύμα (Leep)

Η υστερεκτομή δεν έχει πλέον θέση στη θεραπευτική αντιμετώπιση των SIL. Επιλέγεται μόνο όταν συνυπάρχει άλλη παθολογική βλάβη από το σώμα της μήτρας ή τα εξαρτήματα. Για να προγραμματιστεί όμως στις περιπτώσεις αυτές απλή υστερεκτομή πρέπει να είμαστε βέβαιοι ότι οι αλλοιώσεις στον τράχηλο είναι ενδοεπιθηλιακές.

Είναι πολύ εύκολη τεχνική στην εκμάθηση και στην εφαρμογή της. Ο εξοπλισμός, που απαιτείται είναι πολύ φθηνός, συγκριτικά με το Laser. χρησιμοποιείται υψίσυχο εναλλασσόμενο ρεύμα.

Η ΖΜ αφαιρείται υπό κολποσκοπικό έλεγχο. Υπάρχει επομένως ασφάλεια όσον αφορά τα όρια του εξωτραχήλου, ενώ αντίθετα για τα όρια του ενδοτραχήλου το πρόβλημα των θερμικών βλαβών είναι ανάλογο με αυτό της Laser-κωνοειδούς.

Μέθοδοι καταστροφής της ΖΜ

- Οι καταστροφικές μέθοδοι θεραπείας πραγματοποιούνται συνήθως με τοπική αναισθησία ή με τοπικό αναισθητικό σε βάση εξωτερικού ιατρείου και είναι ίσως ευκολότερες των αφαιρετικών.
- Ωστόσο καταστρέφουν το επιθήλιο της ζώνης μετασχηματισμού.
- Εμποδίζουν την ιστολογική εκτίμηση.
- Και, συνεπώς, απαιτούν ακριβείς προεγχειρητικές [κολποσκοπικά κατευθυνόμενες] βιοψίες σε χωριστή επίσκεψη.
- Τα όρια εκτομής και η ακριβής ιστολογία των αλλοιώσεων [μετά από τη θεραπεία] δεν είναι γνωστά.

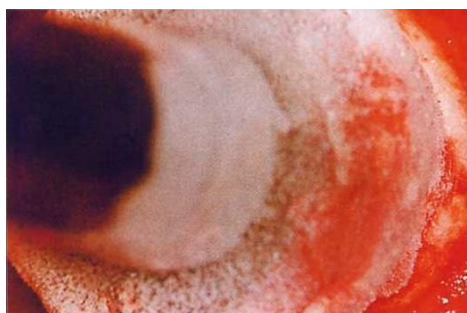
• Κρυοπηξία, Κρυοθεραπεία

Οι δυο αυτές μέθοδοι χρησιμοποιούνται σπανίως σήμερα.

Η χρήση τους περιορίζεται κυρίως στον αναπτυσσόμενο κόσμο λόγω του χαμηλού τους κόστους [όπου το κόστος για τη χρήση άλλων μεθόδων είναι δυσβάσταχτο].

Αλλά και σε ορισμένα επιλεγμένα κέντρα παγκοσμίως, όπως πχ. από τον Duncan στο Duntee της Μεγάλης Βρετανία [που δείχνουν ίδια αποτελεσματικότητα].

Η Κρυοπηξία με υγρό άζωτο δίνει σαφώς χειρότερα αποτελέσματα από το laser, το Βάθος καταστροφής δεν μπορεί να προσδιοριστεί με ακρίβεια και συχνά αφήνει σημάδια (λευκοδερμία).



8.3 Εικόνα, Ψύξη στους -20°C



8.4 Εικόνα, Θέρμανση στους 70°C

• Εξάχνωση με laser

Η LA είναι η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη των καταστροφικών μεθόδων σήμερα.

Προσφέρει τη δυνατότητα εξάχνωσης αλλοιώσεων τόσο του τραχήλου όσο και του κόλπου και του αιδοίου καθώς και των κλινικών κονδυλωμάτων με ιδιαίτερη ακρίβεια⁹.

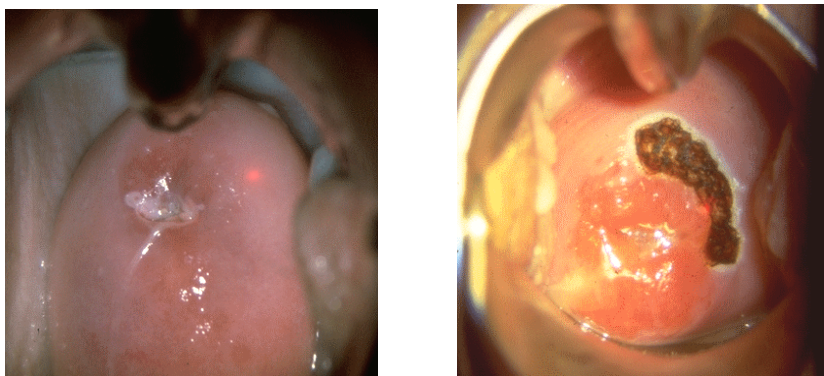
Το μειονέκτημα της παραμένει το υψηλό κόστος του εξοπλισμού που περιορίζει τη χρήση της σε ορισμένα κέντρα αναφοράς.

Πλεονεκτήματα

- Καλός έλεγχος της έκτασης καταστροφής
- Θεραπεία VAIN – VIN – κονδυλώματα

Μειονέκτημα

- Ακριβός εξοπλισμός



8.5 Εικόνες

7.4.3 Φαρμακευτικές Μέθοδοι θεραπείας

- από το γιατρό (ποδοφυλλίνη, τριχλωροοξικό οξύ)
- από την ίδια την ασθενή (ποδοφυλοτοξίνη 0,5%)

Στη συνέχεια περιγράφονται συνοπτικά οι φαρμακευτικές μέθοδοι θεραπείας. Πρέπει να σημειωθεί επίσης ότι και η εφαρμογή ποδοφυλλίνης από το γιατρό σε οξυτενή κονδυλώματα έχει περιοριστεί πάρα πολύ, αφενός λόγω των παρενεργειών της ποδοφυλλίνης και αφετέρου λόγω των πλεονεκτημάτων της ποδοφυλοτοξίνης.

Η συστηματική χορήγηση ιντερφερόνης στα υποτροπιάζοντα οξυτενή κονδυλώματα έχει πολύ περιορισμένο πεδίο εφαρμογών. Συνιστάται μόνο ως συμπληρωματική αγωγή της καταστροφής των κονδυλωμάτων, στις περιπτώσεις εκείνες, που έχουμε συνεχείς υποτροπές (ιδιαίτερα σε άτομα που βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή). Η συνολική διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη πρέπει να είναι τουλάχιστον 10 εβδομάδες. Η αγωγή συνίσταται σε ενέσεις 1.000.000 IU ιντερφερόνης alpha-2a, που χορηγούνται κάθε 2^η μέρα επί 10 εβδομάδες. Η αγωγή αρχίζει 2 εβδομάδες πριν την εξάχνωση με laser και συνεχίζεται για 2 μήνες μετά την εξάχνωση. Με αυτό το σχήμα έχουν αναφερθεί ποσοστά επιτυχίας μέχρι 83% σε δύσκολες περιπτώσεις υποτροπιάζοντων κονδυλωμάτων. Πρέπει όμως να λαμβάνεται πάντοτε υπ' όψιν η τοξικότητα των ιντερφερονών και να παρακολουθούνται οι ασθενείς αναλόγως⁹.

Ποδοφυλλίνη (διάλυμα 10-25%)

- Εφαρμογή του διαλύματος (μόνο σε εσωτερικά κονδυλώματα) 1-2 φορές την εβδομάδα μέχρι 4 εβδομάδες, από γιατρό. Πρέπει να ξεπλένεται η περιοχή 2-3 ώρες μετά.
- Συστηματική απορρόφηση με πιθανές παρενέργειες στο μυελό των οστών, το ήπαρ και το νευρικό σύστημα. Τοπικός άλγος και ερεθισμός στην περιοχή της εφαρμογής.
- Απαγορεύεται στην κύηση.
- Θεραπευτικά αποτελέσματα: 32-79%

Τριχλωρο-οξικό οξύ (85%)

- Εφαρμογή 1-2 φορές την εβδομάδα επί 4-8 εβδομάδες. Μπορεί να εφαρμοσθεί σε εξωτερικά κονδυλώματα και σε κονδυλώματα κόλπου (στον κόλπο πρέπει να χρησιμοποιείται διάλυμα 50%).
- Καμία συστηματική παρενέργεια. Τοπικός ερεθισμός, πιθανό έγκαυμα ή εξέλκωση με επακόλουθη λευκοδερμία.
- Επιτρέπεται στην κύηση.
- Θεραπευτικά αποτελέσματα: 70-81% (ιδιαίτερα επιτυχής θεραπεία σε μικρά κονδυλώματα, χωρίς κερατινοποίηση στην επιφάνεια).

Ποδοφυλοτοξίνη

(σε μορφή υγρού ή gel 0,5%)

- Εφαρμογή (μόνο σε εξωτερικά κονδυλώματα) 2 φορές την ημέρα Χ3 ημέρες την εβδομάδα Χ3-4 εβδομάδες. Άλλο θεραπευτικό σχήμα: 3 συνεχείς μέρες εφαρμογής– διακοπή επί 5 μέρες– επανάληψη της θεραπείας άλλες 3 μέρες.
- Μικρή συστηματική απορρόφηση και τοξικότητας, τοπικός ερεθισμός μόνο.
- Απαγορεύεται στην κύηση (δεν υπάρχουν ακόμα αρκετά δεδομένα).
- Θεραπευτικά αποτελέσματα: 42 – 88% (υγρή μορφή), 37-68% (gel).

Από τις μεθόδους καταστροφής των κονδυλωμάτων η εξάχνωση με laser πλεονεκτεί σαφώς έναντι των άλλων αλλά είναι και η ακριβότερη. Συνιστάται μόνο για εκτεταμένες και πολλαπλές αλλοιώσεις.

Μονήρη μικρά κονδυλώματα μπορούν να αφαιρεθούν εύκολα με λαβίδα βιοψίας ή με μικρό ψαλίδι.

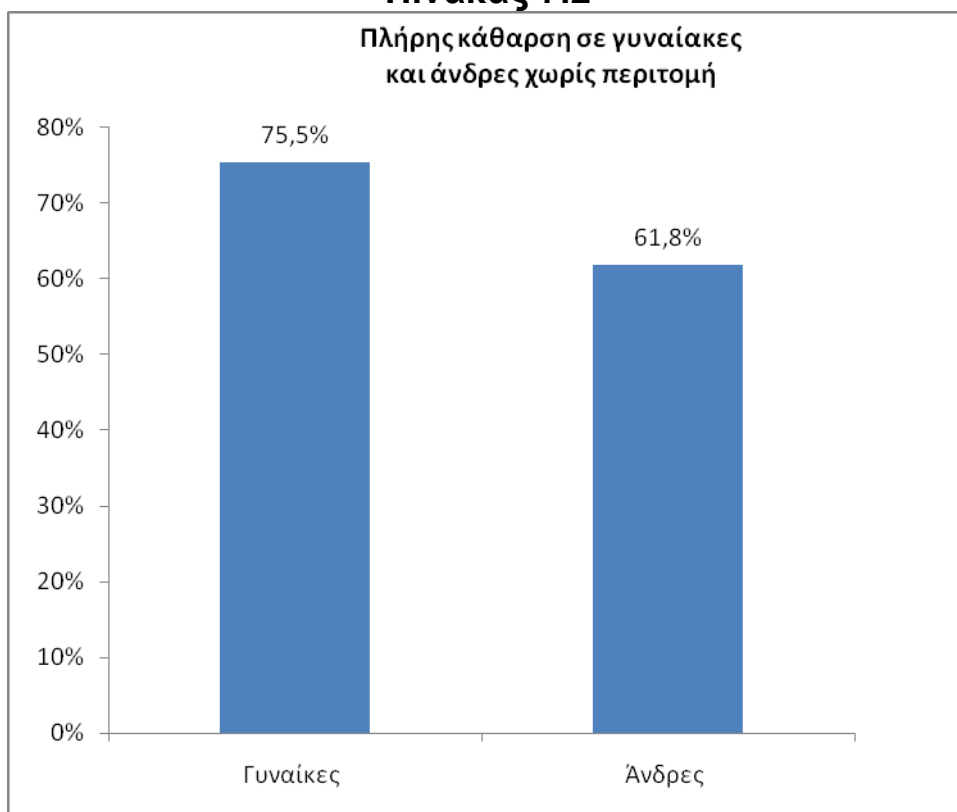
- Οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του ερυθήματος, είναι αναμενόμενες αντιδράσεις στη θεραπεία με **imiquiod** και γενικά καλά αποδεκτές από τους ασθενείς.
- Λιγότεροι από το 2% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία με **imiquiod**, εξαιτίας τοπικών δερματικών αντιδράσεων (στη θέση εφαρμογής).

- Οι ασθενείς που με **imiquiod** παρουσίασαν πλήρη κάθαρση των Οξυτενών Κονδυλωμάτων στους 3 μήνες, δεν εμφανίζουν τάση υποτροπής και στους 6 μήνες⁹.

Πίνακας 7.1 Το imiquimod είναι μη επεμβατική θεραπεία πολύ καλά αποδεκτή από τους ασθενείς

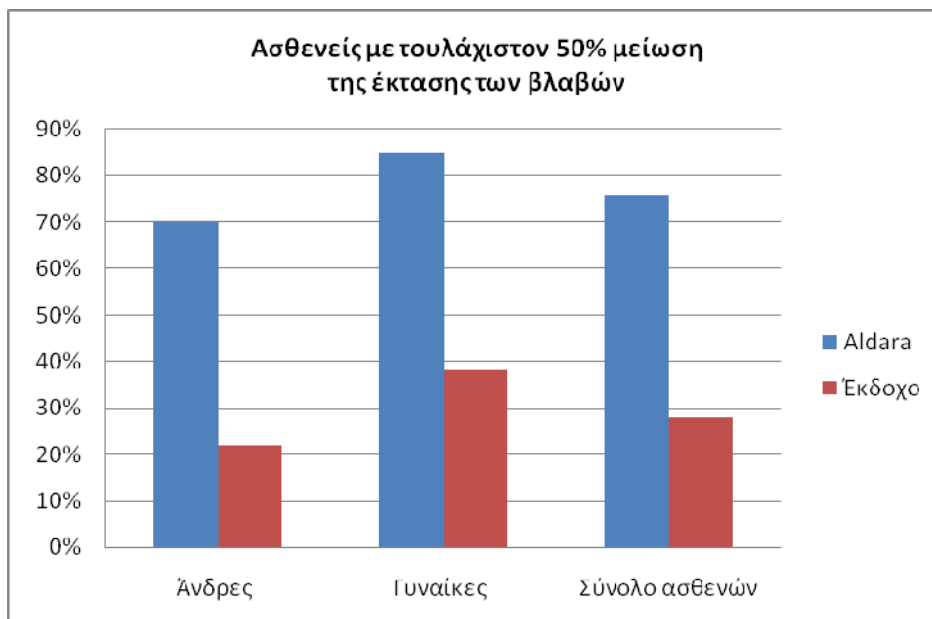
Τοπικές δερματικές αντιδράσεις στο imiquimod σε μελέτη φάσης III				
	Ποσοστό ασθενών που ανέφεραν αντιδράσεις			
Αντίδραση	Καμία	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή
Ερύθημα	33.0	27.4	34.0	5.7
Διάβρωση / εφελκιδοποίηση	67.9	20.8	10.4	0,9
Εκδορά/απολέπιση	75.5	17.9	5.7	0.9
Οίδημα	84.0	13.2	1.9	0.9
Εφελκιδοποίηση	84.9	10.4	4.7	0.9
Σκλήρυνση	91.5	6.6	1.9	0.9

Πίνακας 7.2



Πίνακας 7.3

Σημαντική μείωση των Οξυτενών κονδυλωμάτων



➤ Στην υποομάδα των ασθενών που δεν επιτεύχθηκε πλήρης κάθαρση των βλαβών, το 76% των ασθενών είχε μεγαλύτερη από 50% μείωση της έκτασης των βλαβών.

7.5 Αλλοιώσεις αιδοίου (Vaginal Intraepithelial Neoplasia – VIN) και πέους (Penile Intraepithelial Neoplasia- PIN)

Αξίζουν να σημειωθούν τα εξής:

- Οι αλλοιώσεις VIN είναι συνήθως δύσκολο να αξιολογηθούν κολποσκοπικά (κατ' αναλογία με τις CIN αλλοιώσεις) λόγω του στρώματος κερατίνης που τις καλύπτει.
- Οι αλλοιώσεις VIN έχουν υψηλά ποσοστά υποτροπών.
- Είναι πολύ σημαντικό να αποκλείεται η διήθηση σε κάθε περίπτωση. Επομένως όπου δεν υπάρχει βεβαιότητα για μη-διήθηση, απαγορεύεται η καταστροφή των αλλοιώσεων.
- Οι ασθενείς που βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για επιδείνωση των αλλοιώσεων και μελλοντική ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου. Αυτό ισχύει και για τις αλλοιώσεις PIN.
- Οι αλλοιώσεις VIN συνυπάρχουν συχνά και με ανάλογες αλλοιώσεις σε τράχηλο ή και κόλπο.
- Οι αλλοιώσεις VIN έχουν ταξινομηθεί σε VIN I, II και III από την ISSVD (International Society for the Study of Vulvar Diseases). Με παρόμοιο τρόπο ταξινομούνται και οι αλλοιώσεις PIN.
- Στις γυναίκες κάτω των 40 ετών: συνήθως πολυεστιακές αλλοιώσεις, που αποδίδονται σε HPV-μόλυνση.
- Στις γυναίκες άνω των 40 ετών: συνήθως μονήρεις αλλοιώσεις (δεν αποδίδονται όλες σε HPV),

- Παράγοντες κινδύνου για επιδείνωση (διήθηση) ή υποτροπή (μετά από θεραπεία)(τόσο για τις PIN όσο και για τις PIN αλλοιώσεις):
 - ηλικία,
 - ανοσοκαταστολή,
 - κάπνισμα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι αλλοιώσεις PIN είναι εξαιρετικά σπάνιες και ο κίνδυνος για διηθητικό καρκίνο πέους ασήμαντος. Για το λόγο αυτό δεν συνιστάται έλεγχος ρουτίνας στους άνδρες, παρά μόνον δερματολογική εξέταση σε περιπτώσεις με γνωστά HPV-μόλυνση. Δερματολογική αξιολόγηση συνιστάται επίσης σε περίπτωση εμφανών (μακρόσκοπικα) αλλοιώσεων στο πέος (συνήθως λευκών ή γκρίζων αλλοιώσεων, που ευρίσκονται σε υψηλότερο επίπεδο από το γύρω δέρμα). Συνήθως χρειάζεται βιοψία.

Τα τελευταία χρόνια οι γνώσεις μας σχετικά με τις προκαρκινικές αλλοιώσεις στο αιδοίο αυξήθηκαν σημαντικά. Δεν είναι όμως ακόμη γνωστή η φυσική ιστορία της καρκινογένεσης στο αιδοίο (κατ' αναλογία με τον τράχηλο). Θεωρείται δε, ότι για ένα μέρος μόνο των καρκίνων του αιδοίου ενοχοποιούνται οι ογκογόνοι HPV, ενώ οι υπόλοιποι καρκίνοι εμφανίζονται σε έδαφος δυστροφιών ή χωρίς να έχουν προηγηθεί προκαρκινικής ή άλλες αλλοιώσεις.

Διακρίνονται δύο τύποι αλλοιώσεων VIN-3:

α) Πολυεστιακές και πολυκεντρικές αλλοιώσεις που αφορούν νέες γυναίκες (πριν την εμμηνόπαυση), συνήθως καπνίστριες. Στις αλλοιώσεις αυτές ανευρίσκεται σχεδόν πάντοτε ο HPV-16. Αυτή η ομάδα των VIN-3 ονομαζόταν παλαιότερα «Βλατίδωση τύπου Bowen). Θεωρείται ότι έχει άμεση σχέση με τους ογκογόνους HPV. Το συνηθέστερο χρώμα αυτών των αλλοιώσεων είναι το γκρίζο, ενώ απαντώνται σπανιότερες λευκές (μετά από οξικό), ερυθρές και καφέ αλλοιώσεις. Χαρακτηριστικό είναι ότι οι αλλοιώσεις υποτροπιάζουν συχνά, παρά τη θεραπεία.

β) Μονήρεις αλλοιώσεις, υπερκερατωσικές, σε γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση. Σε λίγες μόνο περιπτώσεις ανιχνεύεται ο HPV-16. Αυτή η ομάδα αλλοιώσεων ονομαζόταν παλαιότερα «νόσος Bowen». Πρόκειται για λευκές κατά κανόνα αλλοιώσεις.

Από θεραπευτική άποψη, έχουν σημασία τα εξής:

VIN-3 και PIN-3

Οι αλλοιώσεις VIN-3 και PIN-3 πρέπει να θεραπεύονται επειδή έχει αποδειχθεί ότι έχουν μεγάλη πιθανότητα μετεξέλιξης τους σε διηθητικούς καρκίνους. Αυτό ισχύει κατ' εξοχήν για τις μονήρεις αλλοιώσεις στις μεγαλύτερες ηλικίες. Όμως, σε περιπτώσεις VIN-3 έχει παρατηρηθεί ότι και οι υποτροπιάζουσες (μετά από θεραπείες) πολυεστιακές αλλοιώσεις σε νεότερες ηλικίες έχουν σημαντικά ποσοστά εξαλλαγής. Έτσι εξηγείται η πρόσφατο αύξηση διηθητικών καρκίνων του αιδοίου σε νεότερες ηλικίες, η οποία έχει συνδεθεί με την επιδημική έξαρση των HPV-μολύνσεων.

Όσον αφορά τις πολυεστιακές αλλοιώσεις VIN που απαντώνται σε νεότερες ηλικίες και συνδέονται περισσότερο από αιτιοπαθογενετική άποψη με του HPV:

Σε περιοχές με τρίχες το επιθήλιο εκτείνεται σε βάθος, παράλληλα με το θύλακα της τρίχας (συνήθως το βάθος διείσδυσης των VIN είναι 1-1,5mm). Επομένως πρέπει να αφαιρεθεί το επιθήλιο μέχρι βάθους 3mm. Εάν γίνει προσπάθεια να καταστραφεί το επιθήλιο σε τέτοιο βάθος, με laser, η επούλωση είναι πολύ δύσκολη. Γι' αυτό το λόγο συνιστάται εκτομή της αλλοίωσης (ελάχιστο

βάθος 3mm, χειρουργικά όρια 0,5cm-1 cm περίξ της αλλοιώσεως) και συρραφή των χειλέων. Εάν έχουμε μεγάλες αλλοιώσεις η συρραφή γίνεται με πλαστική τύπου Z.

Σε περιοχές χωρίς τρίχες συνιστάται εξάχνωση με CO₂-laser εφόσον υπάρχει βεβαιότητα για μη-διήθηση (450-600 watts/ cm₂ μέχρι βάθους 1 mm).

Η χρήση τοπικής θεραπείας με κρέμα 5-φθοριοουρακίλης δίνει απογοητευτικά αποτελέσματα, ενώ προκαλεί σοβαρό τοπικό ερεθισμό.

Η χρήση ιντερφερόνης δεν έχει δώσει μέχρι σήμερα ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Απαραίτητη προϋπόθεση πριν από κάθε συζήτηση για θεραπεία είναι η αξιολόγηση των βιοψιών από έμπειρο παθολογοανατόμο.

Μονήρεις αλλοιώσεις τύπου «νόσου Bowen»

Οι μονήρεις αλλοιώσεις τύπου «νόσου Bowen» απαντώνται σε γυναίκες στην εμμηνόπαυση, είναι καλύτερα να εκτέμνονται (χειρουργικά όρια 5mm περίξ της αλλοιώσεως και βάθος εκτομής >3mm).

7.6 Ο ρόλος του άνδρα. Η ενημέρωση του Ζευγαριού.

Μπορεί ένας άνδρας να βρει αν έχει HPV;

Η έρευνα έχει δείξει ότι το HPV τεστ μπορεί να οδηγήσει σε ασυμβίβαστα αποτελέσματα. Αυτό συμβαίνει επειδή είναι δύσκολο να αποκτηθεί ένα καλό δείγμα κυττάρων από το παχύ δέρμα του πέους. Οι περισσότεροι άνθρωποι δεν θα έχουν ορατά συμπτώματα εάν εκτίθενται σε HPV. Επομένως, για τους περισσότερους, ο ιός είναι υποκλινικός (αόρατος). Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τους άνδρες. Εάν ένας άνδρας εκτεθεί στον HPV δύσκολα θα παρουσιάσει τα συμπτώματα. Τις περισσότερες φορές, τα άτομα δεν θα έχουν κανέναν κίνδυνο υγείας ακόμα και με τους «υψηλού κινδύνου» τύπους του HPV⁹.

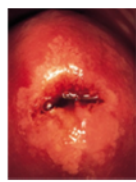
8. ΠΡΟΛΗΨΗ ΜΕΣΩ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ

Σταθμοί στην πρόληψη του καρκίνου τραχήλου μήτρας



Τεστ Παπ

1950

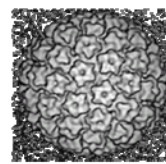


Κολποσκόπηση

1960

1970

1980



HPV τεστ

1990

2000



HPV εμβόλιο

2007

Από την δευτερογενή (screening)

στην ...

πρωτογενή πρόληψη (εμβολιασμός)

8.1 Πρωταρχικός στόχος: πρόληψη καρκίνου

Η μόλυνση από τους HPV είναι περιοχική και αφορά όλο το κατώτερο γεννητικό σύστημα και την περιπρωκτική χώρα. Οι υποκλινικές και οι κλινικές εκδηλώσεις είναι εστιακές. Όμως, ο μεγαλύτερος κίνδυνος καρκινογένεσης αφορά τον τράχηλο της μήτρας, σε γυναίκες που έχουν μολυνθεί από ογκογόνους HPV.

Επομένως, πρωταρχικής σημασίας είναι ο έλεγχος ρουτίνας του γυναικείου πληθυσμού για ανίχνευση προκαρκινικών αλλοιώσεων στον τράχηλο της μήτρας. Το ζητούμενο δεν είναι να βρούμε τα άτομα που έχουν απλώς μολυνθεί αλλά να βρούμε ποια άτομα έχουν HGSIL.

Σωστός έλεγχος σημαίνει να μη ξεφύγουν HGSIL. Ο έλεγχος αυτός έχει δύο σκέλη. Το πρώτο σκέλος αφορά στη βελτίωση του ελέγχου ρουτίνας του ασυμπτωματικού πληθυσμού, για να μειωθούν τα γνωστά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα του «κλασικού» τεστ Παπανικολάου. Το δεύτερο σκέλος αφορά τον ορθό τρόπο περαιτέρω διαγνωστικής προσπάθειας σε όσες γυναίκες ετέθη ένδειξη από τον έλεγχο ρουτίνας, με απώτερο σκοπό να μη ξεφύγουν HGSIL.

Ο συνδυασμός της κυτταρολογίας υγρής φάσης με HPV -τεστ φαίνεται ότι μειώνει σημαντικά τον αριθμό των αμφίβολων τεστ και Βοηθά στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ οριακών κυτταρολογικών αλλοιώσεων και HPV-μόλυνσης. Επιπλέον, το HPV-τεστ παρέχει πληροφορίες σχετικά με υπάρχον ιικό φορτίο από ογκογόνους ή μη HPV. Ο συνδυασμός τεστ Παπανικολάου (με την τεχνική της Κυτταρολογίας Υγρής Φάσης) και HC-II γίνεται με μια λήψη υλικού από τον τράχηλο της μήτρας και είναι γνωστός διεθνώς ως «διπλό τεστ» ή «σούπερ τεστ».

Οι γυναίκες με σαφείς κυτταρολογικές αλλοιώσεις αλλά και όσες έχουν αμφίβολες αλλοιώσεις κυτταρολογικά, αλλά έχουν θετικό ιικό φορτίο από ογκογόνους HPV, διερευνώνται περαιτέρω με κολποσκόπηση και βιοψία.

8.2 Στην Ελλάδα το εμβόλιο για τον καρκίνο της μήτρας

HPV Εμβόλια

- Ανασυνδυασμένα μη λοιμογόνα ιικά σωματίδια (κέλυφος δίχως DNA)
- Παράγουν πολύ υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων από τη φυσική λοίμωξη
- Οι τίτλοι παραμένουν υψηλοί για περισσότερο χρόνο
- Καλώς ανεκτά

- **100% προστασία κατά των τύπων 16&18 (αν η γυναίκα δεν έχει ήδη μολυνθεί)**

Το εμβόλιο για τον καρκίνο της μήτρας κυκλοφόρησε και στη χώρα μας και ήδη διατίθεται στα φαρμακεία, αλλά προς το παρόν το κόστος του δεν καλύπτεται από κανένα ασφαλιστικό ταμείο.

Το εμβόλιο προσφέρει προστασία σε ποσοστό 70-75%, γίνεται σε τρεις δόσεις, που χορηγούνται σε συνολικό διάστημα έξι μηνών και το κόστος του ανέρχεται σε 555 ευρώ (185 ευρώ η κάθε δόση).

Οι γυναίκες που θα εμβολιαστούν θα πρέπει να συνεχίσουν να κάνουν τεστ Παπανικολάου διότι το εμβόλιο προφυλάσσει μόνο από τους υποτύπους 16 και 18 του ιού HPV (Ανθρωπίνων Θηλωμάτων), οι οποίοι ευθύνονται για το 70% των περιπτώσεων του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Σύμφωνα και με τις ενδείξεις, το εμβόλιο θα πρέπει να χορηγείται σε νέα κορίτσια πριν από την έναρξη της σεξουαλικής τους δραστηριότητας (9-13 έτη), αν και ένδειξη χορήγησης του εμβολίου υπάρχει και για κάθε γυναίκα μεγαλύτερης ηλικίας που δεν έχει σεξουαλικές επαφές, όπως και για τις νέες γυναίκες μέχρι την ηλικία των 26 ετών, ανεξάρτητα αν αυτές είναι ήδη σεξουαλικά ενεργές, δηλ. ανεξάρτητα αν οι γυναίκες αυτές είναι ή όχι φορείς του ιού, αρκεί βέβαια να μην εμφανίζουν ήδη νεοπλασματικές αλλοιώσεις στον τράχηλο της μήτρας.

Η ύπαρξη σήμερα ενός εμβολίου εναντίον του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, το οποίο κατ' ουσία αποτελεί και το πρώτο εμβόλιο εναντίον του καρκίνου γενικώς, θεωρείται από τους ιατρικούς κύκλους ως ένα από τα μεγαλύτερα βήματα προόδου στην Ιατρική κατά τις τελευταίες δεκαετίες.

Το εμβόλιο, μετά από προσπάθειες περίπου 15 ετών, είναι σήμερα υπαρκτό και οι μελέτες έδειξαν ότι επί 50.000 γυναικών, με χρόνο παρακολούθησης 5 έτη, προφυλάσσει με αποτελεσματικότητα 100% από τις προκαρκινικές και καρκινικές αλλοιώσεις του τραχήλου.

Πρόκειται ουσιαστικά για προφυλακτικό εμβόλιο εναντίον της μόλυνσης από τον ιό, ενώ σε εξέλιξη βρίσκονται και οι μελέτες σχετικά με την αξιολόγηση κι ενός θεραπευτικού εμβολίου, εναντίον ήδη υπαρχουσών αλλοιώσεων οφειλόμενων στη δράση του ιού.

Τα μέχρι στιγμής υπάρχοντα εμβόλια εναντίον του HPV προφυλάσσουν μόνον από τους πλέον νοσογόνους και επικίνδυνους, υποτύπους του ιού (υπότυποι 16 και 18), γι' αυτό και οι εμβολιαζόμενες νέες γυναίκες πρέπει να συνεχίζουν να ελέγχονται με τεστ Παπανικολάου ή με HPV DNA test, διότι, αν και λιγότερο πιθανό, μπορούν παρά τον εμβολιασμό να μολυνθούν από κάποιο άλλο ογκογόνο στέλεχος του HPV και να νοσήσουν. Το εμβόλιο, το οποίο έλαβε την άδεια και κυκλοφορεί στις Η.Π.Α., την Αυστραλία, το Μεξικό και την Ευρώπη είναι ένα τετραδύναμο εμβόλιο, δηλ. εμβόλιο εναντίον των ογκογόνων υποτύπων 16 & 18, αλλά ταυτόχρονα και εναντίον των μη ογκογόνων υποτύπων 6 & 11, υπεύθυνων για την εμφάνιση του 90% των κονδυλωμάτων κυρίως της πρωκτογεννητικής περιοχής.

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε βιταμίνες Α, C, Ε και φολικό οξύ μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου τραχήλου σε γυναίκες που έχουν προσβληθεί από τον ιό των κονδυλωμάτων.

8.3 Υπάρχει εμβόλιο εναντίον του ιού;

Η ανάπτυξη εμβολίων ευρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο και έτσι εκτιμάται ότι θα μειωθεί κατά πολύ ή σχεδόν θα εξαφανισθεί ο καρκίνος τραχήλου τον 21ο αιώνα.

Επίσης, θα υπάρξει και μείωση άλλων καρκίνων που σχετίζονται με τον ιό των κονδυλωμάτων (Πρωκτού, αιδοίου, κόλπου, πέους, στοματοφάρυγγος και λάρυγγος).

Έχουν ήδη δημοσιευθεί αρκετές πειραματικές μελέτες που δείχνουν ότι η παρασκευή και μαζική κλινική χρήση ενός τέτοιου εμβολίου είναι εφικτή στο άμεσο μέλλον.

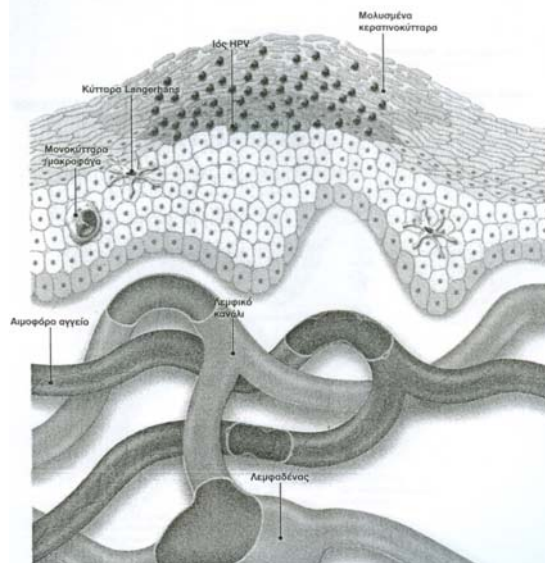
Υπολογίζεται ότι μέσα στην επόμενη δεκαετία θα κυκλοφορήσουν εμβόλια που θα προστατεύσουν από πρωτοπαθή μόλυνση του ιού αλλά και άλλα που θα βοηθήσουν στην εξαφάνιση του ιού από ήδη προσβεβλημένες γυναίκες.

Η 2η Πανεπιστημιακή Γυναικολογική Κλινική του Αρεταίειου Νοσοκομείου, υπό τη διεύθυνση του Καθηγητή Γ. Κρεατσά, συμμετέχει σε διεθνείς μελέτες για την ανάπτυξη αυτών των εμβολίων.

ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΟΞΥΤΕΝΩΝ ΚΟΝΔΥΛΩΜΑΤΩΝ

Οι επεμβατικές μέθοδοι παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά υποτροπών.

Οι συνήθεις μέθοδοι θεραπείας παρέχουν βραχυπρόθεσμες λύσεις στα Οξυτενή Κονδυλώματα



Εικόνα 8.1

- Ο HPV προσβάλλει τα Κερατινοκύτταρα της επιδερμίδας και προκαλεί ανάπτυξη των θηλωμάτων.
- Η άμυνα του οργανισμού δεν αναγνωρίζει εύκολα τα Κερατινοκύτταρα που έχουν προσβληθεί από τον HPV, με αποτέλεσμα να υπάρχουν χαμηλά ποσοστά ίασης.

Πίνακας 8.1

Παρά την αρχική κάθαρση οι βλάβες εμφανίζονται ξανά.....

Δημοσιευμένα ποσοστά υποτροπών μετά από 3 μήνες θεραπείας με συνήθεις επεμβατικές μεθόδους		
Κρυοθεραπεία		21-37,5%
Ηλεκτροκαυτηριασμός		25-33%
Laser		60-77%
Ποδοφυλλοτοξίνη κρέμα / 0,5% διάλυμα)	(0,15%	10-60%
Χειρουργική αφαίρεση		13-18%

- Οι συνήθεις θεραπείες στοχεύουν στην καταστροφή των ορατών επιφανειακών βλαβών και όχι στην υποκείμενη αιτία.
- Συνδέονται με υψηλά ποσοστά υποτροπών.

8.4 Ποια είναι τα προβλήματα που σχετίζονται με την παρασκευή και μαζική διάθεση εμβολίων κατά του HPV;

- Δεν είναι βέβαιο εάν θα πρέπει να αναπτυχθεί ένα πολυδύναμο εμβόλιο που θα καλύπτει όλους τους υπότυπους του ιού ή θα πρέπει να είναι μονοδύναμο κατά των πιο ογκογόνων υποτύπων (όπως ο HPV-16).
- Δεν είναι βέβαιο σε ποια άτομα θα πρέπει να χορηγηθεί το εμβόλιο. Ιδανικά, όλα τα μικρά κορίτσια θα πρέπει να εμβολιαστούν. Αλλά είναι ο πληθυσμός έτοιμος, και ειδικά οι μητέρες, να δεχθεί εμβολιασμό για σεξουαλικά μεταδιδόμενες ασθένειες;

Πίνακας 8.2



- Σε ανεπτυγμένες χώρες το 80% των γυναικών φαίνεται ότι επιθυμεί τον εμβολιασμό, αλλά η εμπειρία από άλλα εμβόλια δείχνει ότι σε αναπτυσσόμενες χώρες η κάλυψη του πληθυσμού δεν ξεπερνά το 20%.
- Ο επιτυχής εμβολιασμός του συνόλου του πληθυσμού σημαίνει και τεράστιο κόστος για τις Υπηρεσίες Υγείας. Αυτή η οικονομική επιβάρυνση μπορεί να καθυστερήσει την καταπολέμηση άλλων πιο συχνών θανατηφόρων ασθενειών και λοιμώξεων.

8.5 ΕΜΒΟΛΙΟ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΘΗΛΩΜΑΤΩΝ-ASO4

(Τύποι 6,11,16,18)

(ανασυνδυασμένο, προσροφημένο)

ΤΟ ΠΡΩΤΟ ΕΜΒΟΛΙΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Είναι ένα εμβόλιο θα μπορούσε να συμβάλλει στο να αλλάξει το μέλλον της Υγείας της γυναίκας στην Ευρώπη.

Είναι:

- Το πρώτο εμβόλιο του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.
- Μια μεγάλη καινοτομία για την υγεία της γυναίκας.
- Το μοναδικό εμβόλιο που προστατεύει τις γυναίκες έναντι των τεσσάρων πιο συχνών τύπων του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (τύποι 6,11,16 και 18) που επηρεάζουν την υγεία της γυναίκας.

Θεραπεία Εμβόλιο κατά του καρκίνου και για άνδρες

Νεώτερες μελέτες δείχνουν ότι οι βασικοί τύποι του ιού HPV, που συνδέονται με μορφές γυναικολογικού καρκίνου, ενοχοποιούνται και για την πρόκληση διαφόρων μορφών καρκίνου και σε άνδρες.

Εμβολιασμός και των νεαρών ανδρών για την προστασία τους από τον ιό HPV, ο οποίος ευθύνεται για την εμφάνιση διαφόρων μορφών καρκίνου στα γεννητικά όργανα και όχι μόνο, προτείνουν οι επιστήμονες.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

- Προλαμβάνει το διηθητικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που προκαλείται από τύπους 16 και 18 του ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων.

ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

- Προλαμβάνει την υψηλού βαθμού δυσπλασία του τραχήλου της μήτρας (CIN2/3).
- Έχει αποδεδειγμένη υψηλή αποτελεσματικότητα έναντι της χαμηλής βαθμού δυσπλασίας του τραχήλου της μήτρας (CIN1).

Πίνακας 8.3

Νοσήματα που προκαλούνται από τους τύπους 16 και 18 του HPV	Πρωταρχικό κλινικό σημείο αποτελεσματικότητας. Προκαρκινικές τραχηλικές αλλοιώσεις, καρκίνος του τραχήλου της μήτρας in situ ή σοβαρότερο.	100% αποτελεσματικότητα (95%, CI 80, 9%, 100%)
ASO4 (n=5301 Γυναίκες ηλικίας 16-23)	0	
Placebo (n=5.258 γυναίκες ηλικίας 16-23)	21 γυναίκες	

ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΤΡΑΧΗΛΟ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

- Περιλαμβάνει προκαρκινικές αλλοιώσεις του αιδοίου και μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης προκαρκινικών αλλοιώσεων του κόλπου.
- Προλαμβάνει τα εξωτερικά γεννητικά κονδυλώματα

ΕΙΝΑΙ ΚΑΛΑ ΑΝΕΚΤΟ

- Με ένα από τα πιο πλήρη και ευρείας κλίμακας πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης
- Με περισσότερα από 20.000 άτομα να έχουν εμβολιαστεί σε κλινικές μελέτες φάσης II και III
- Οι πιο συχνές αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης και πυρετός.

ΠΟΙΟΙ ΘΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΜΒΟΛΙΑΣΤΟΥΝ;

- Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 9 έως 15 ετών
- Κορίτσια και νέες γυναίκες ηλικίας 16 έως 26 ετών

ΠΩΣ ΘΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΧΟΡΗΓΗΘΕΙ ;

- 3 δόσεις 0,5ml ενδομυϊκός – στους μήνες 0,2 και 6
- Διατίθεται σε προγεμισμένη σύριγγα μιας δόσης με προστατευτική συσκευή (ασφαλείας) της βελόνας
- Ευέλικτο δοσολογικό σχήμα με ολοκλήρωση του εμβολιασμού σε διάστημα 1 έτους.

Η χρήση του θα πρέπει να είναι εναρμονισμένη με τις Επίσημες Συστάσεις

ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 δόση (0,5ml) του ιού των Ανθρωπίνων Θηλωμάτων τύπου 6	
L1 πρωτεΐνη του ιού των Ανθρωπίνων Θηλωμάτων τύπου 6	20
μικρογραμμάρια	
L1 πρωτεΐνη του ιού των Ανθρωπίνων Θηλωμάτων τύπου 11	40
μικρογραμμάρια	
L1 πρωτεΐνη του ιού των Ανθρωπίνων Θηλωμάτων τύπου 16	40
μικρογραμμάρια	
L1 πρωτεΐνη του ιού των Ανθρωπίνων Θηλωμάτων τύπου 18	20
μικρογραμμάρια	

ASO4-συνδυασμός άλατος αλουμινίου.

ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα

Πριν από την ανατάραξη, το ASO4 μπορεί να εμφανίζεται σαν ένα διαυγές υγρό με ένα λευκό ίζημα. Μετά την πλήρη ανατάραξη, είναι ένα λευκό, θολό υγρό.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Θεραπευτικές ενδείξεις

Είναι ένα εμβόλιο για την προφύλαξη από την υψηλού βαθμού δυσπλασία του τραχήλου της μήτρας (CIN 2/3) και τις ακροχόρδωνες των έξω γεννητικών οργάνων (οξυτενές κονδύλωμα) που συνήθως σχετίζονται με τους τύπους 6,11,16 και 18 του ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων (HPV).

Η ένδειξη χορήγησης βασίζεται στην αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα του σε ενήλικες γυναίκες ηλικίας 16 έως 26 ετών και στην αποδεδειγμένη ανοσογονικότητα του ASO4 σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 9 έως 15 ετών. Η αποτελεσματική προστασία δεν έχει αξιολογηθεί σε άντρες. Η χρήση του πρέπει να είναι εναρμονισμένη με τις επίσημες συστάσεις.

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η αρχική σειρά των εμβολιασμών αποτελείται από 3 ξεχωριστές δόσεις 0,5ml που χορηγούνται σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα: 0,2,6 μήνες.

Εάν απαιτείται ένα εναλλακτικό σχήμα εμβολιασμού, η δεύτερη δόση πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον ένα μήνα μετά πρέπει να δίνονται μέσα σε περίοδο 1 έτους.

Η ανάγκη για αναμνηστική δόση δεν έχει τεκμηριωθεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός: το εμβόλιο δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 9 ετών λόγω ανεπαρκών δεδομένων επί της ανοσογονικότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

Το εμβόλιο πρέπει να χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση. Η προτιμώμενη θέση είναι η περιοχή του δελτοειδή μυ του άνω βραχίονα ή στην άνω προσθιπλάγια περιοχή του μηρού.

Τέλος, δεν πρέπει να γίνεται ενδοαγγειακά. Η υποδόρια και η ενδοδερμική χορήγηση δεν έχει μελετηθεί και επομένως δεν συνιστώνται.

Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Άτομα που εμφανίζουν συμπτώματα ενδεικτικά υπερευαισθησίας μετά τη λήψη μιας δόσης του εμβολίου, δεν πρέπει να λαμβάνουν περαιτέρω δόσεις ASO4.

Η χορήγηση του, πρέπει να αναβάλλεται σε άτομα που πάσχουν από οξεία σοβαρή εμπύρετη νόσο. Ωστόσο, η παρουσία ήπιας λοίμωξης, όπως η ήπια λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ή ο χαμηλός πυρετός, δεν αποτελεί αντένδειξη για εμβολιασμό.

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όπως με κάθε εμβόλιο, ο εμβολιασμός με ASO4 μπορεί να μη συνεπάγεται προστασία σε όλους τους εμβολιαζόμενους. Επίσης, το θα προστατεύσει μόνο από τις παθήσεις που προκαλούνται από τους τύπους 6, 11, 16 και 18 του HPV. Συνεπώς, πρέπει να συνεχίσουν να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις έναντι των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νόσων.

Το ASO4 δεν έδειξε να έχει θεραπευτική δράση. Συνεπώς το εμβόλιο δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, τις υψηλού βαθμού δυσπλαστικές βλάβες του τραχήλου της μήτρας, του αιδοίου και του

κόλπου ή των ακροχορδόνων των γεννητικών οργάνων. Επίσης δεν προορίζεται για την πρόληψη της εξέλιξης άλλων εγκατεστημένων βλαβών που σχετίζονται με τον HPV.

Ο εμβολιασμός δεν υποκαθιστά τον τακτικό έλεγχο ρουτίνας του τραχήλου της μήτρας. Δεδομένου ότι κανένα εμβόλιο δεν είναι αποτελεσματικό 100% και επειδή το ASO4 δεν θα παρέχει προστασία έναντι των τύπων HPV που δεν περιέχονται στο εμβόλιο ή έναντι υπαρχουσών λοιμώξεων από HPV, παραμένει αποφασιστικά σημαντικός ο τακτικός έλεγχος ρουτίνας του τραχήλου της μήτρας και θα πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές συστάσεις.

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του ASO4 σε άτομα με διαταραχή της ανοσολογικής απάντησης. Άτομα με διαταραχή της ανοσολογικής απάντησης, είτε λόγω της χρήσης ισχυρής ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, γενετικής ανωμαλίας, λοίμωξης από τον Ιό Ανοσοανεπάρκειας του Ανθρώπου (HIV) ή άλλων αιτιών μπορεί να μην απαντήσουν στο εμβόλιο.

Το εμβόλιο αυτό πρέπει να δίνεται με προσοχή σε άτομα με θρομβοπενία ή με οποιαδήποτε διαταραχή της πήξεως του αίματος διότι μπορεί να εμφανισθεί αιμορραγία μετά την ενδομυϊκή χορήγηση στα άτομα αυτά.

Η διάρκεια της προστασίας είναι προς το παρόν άγνωστη. Παρατεταμένη αποτελεσματική προστασία έχει παρατηρηθεί για 4,5 χρόνια μετά την ολοκλήρωση τους σχήματος των 3 δόσεων. Μεγαλύτερης διάρκειας μελέτες παρακολούθησης βρίσκονται σε εξέλιξη.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε όλες τις κλινικές δοκιμές, τα άτομα που είχαν λάβει ανοσοσφαιρίνη ή προϊόντα αίματος κατά τη διάρκεια των 6 μηνών πριν από την πρώτη δόση του εμβολίου, αποκλείσθηκαν.

Χρήση με άλλα εμβόλια

Η χορήγηση του ASO4 ταυτόχρονα (αλλά, για α ενέσιμα εμβόλια, σε διαφορετική θέση ένεσης) όπως με εμβόλιο ηπατίτιδας B (ανασυνδυασμένο) δεν παρεμπόδισαν την ανοσολογική απάντηση στους τύπους του HPV. Τα ποσοστά οροπροστασίας δεν επηρεάστηκαν (96,5% για τον ταυτόχρονο εμβολιασμό και 97,5% για το εμβόλιο ηπατίτιδας B μόνο). Οι αντί-HBB μέσοι γεωμετρικοί αντισωματικοί τίτλοι ήταν χαμηλότεροι στη συγχορήγηση, αλλά η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης δεν είναι γνωστή.

Η ταυτόχρονη χορήγηση του ASO4 με άλλα εμβόλια εκτός από το εμβόλιο της ηπατίτιδας B (ανασυνδυασμένο) δεν έχει μελετηθεί.

Χρήση με ορμονικά αντισυλληπτικά .

Σε κλινικές μελέτες, το 57,5% των γυναικών (ηλικίας 16 έως 26 ετών) που έλαβαν ASO4 χρησιμοποιούσαν ορμονικά αντισυλληπτικά. Η χρήση ορμονικών αντισυλληπτικών δεν φάνηκε να επηρεάζει την ανοσολογική απάντηση στο ASO4.

Κύηση και γαλουχία

Ειδικές μελέτες του εμβολίου σε έγκυες γυναίκες δεν έχουν διεξαχθεί. Ωστόσο, στη διάρκεια του προ της κυκλοφορίας προγράμματος κλινικής ανάπτυξης. 2.266 γυναίκες (εμβόλιο=1.115 έναντι εικονικού φαρμάκου=1.151) ανέφεραν τουλάχιστον μια εγκυμοσύνη. Συνολικά, τα ποσοστά των κυήσεων με

δυσμενή έκβαση ήταν συγκρίσιμα στα άτομα που έλαβαν ASO4 και στα άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Για τις κυήσεις με κατ' εκτίμηση έναρξη μέσα σε 30 ημέρες από τον εμβολιασμό, 5 περιπτώσεις συγγενούς ανωμαλίας παρατηρήθηκαν στην ομάδα που έλαβε ASO4 σε σύγκριση με 0 περιπτώσεις συγγενούς ανωμαλίας στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Αντίστροφα, στις κυήσεις με έναρξη σε περισσότερες από 30 ημέρες μετά τον εμβολιασμό, 1 0 περιπτώσεις συγγενούς ανωμαλίας παρατηρήθηκαν στην ομάδα που έλαβε ASO4 σε σύγκριση με 16 περιπτώσεις συγγενούς ανωμαλίας στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Οι τύποι των ανωμαλιών που παρατηρήθηκαν ήταν σύμφωνες με εκείνες που παρατηρούνται γενικά στις κυήσεις γυναικών ηλικίας 16 έως 26 ετών.

Τα δεδομένα από τη χορήγηση του ASO4 κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν δείχνουν κάτι αξιοσημείωτο για την ασφάλεια. Ωστόσο, αυτά τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για τη σύσταση της χρήσης του ASO4 κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο εμβολιασμός, επομένως, πρέπει να αναβάλλεται μέχρι την ολοκλήρωση της εγκυμοσύνης.

Κατά τη διάρκεια της εμβολιαστικής περιόδου των κλινικών δοκιμών, δόθηκε ASO4 ή εικονικό φάρμακο σε συνολικά 995 θηλάζουσες μητέρες. Τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών στη μητέρα και στο θηλάζον βρέφος ήταν συγκρίσιμα ανάμεσα στις ομάδες του εμβολιασμού και του εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, η ανοσογονικότητα του εμβολίου ήταν συγκρίσιμη ανάμεσα στις θηλάζουσες μητέρες και στις γυναίκες που δεν θήλασαν κατά τη διάρκεια της χορήγησης του εμβολίου.

Το ASO4 μπορεί να δοθεί σε θηλάζουσες γυναίκες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε 5 κλινικές δοκιμές (4 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο), στα άτομα χορηγήθηκε ASO4 ή εικονικό φάρμακο την ημέρα εισαγωγής και περίπου 2 και 6 μήνες μετά. Λίγα άτομα (0,2%) διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Η ασφάλεια αξιολογήθηκε είτε στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης (4 μελέτες) ή σε μια προκαθορισμένη υποομάδα (μία μελέτη) του πληθυσμού της μελέτης με τη χρήση κάρτας αναφοράς εμβολιασμού (VRC)-βοηθητικής επιτήρησης για 14 ημέρες μετά από κάθε ένεση του ASO4 ή του εικονικού φαρμάκου. Τα άτομα που ελέγχθηκαν με τη χρήση VRC βοηθητικής επιτήρησης περιελάμβαναν 6.160 άτομα (5.088 γυναίκες ηλικίας 9 έως 26 ετών και 1.072 άντρες ηλικίας 9 έως 15 ετών κατά την εισαγωγή στη μελέτη) που έλαβαν ASO4 και 4.064 άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Οι ακόλουθες σχετιζόμενες με το εμβόλιο ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν μεταξύ των ληπτών ASO4 σε συχνότητα τουλάχιστον 1,0% και επίσης σε μεγαλύτερη συχνότητα από ότι παρατηρήθηκε μεταξύ των ληπτών εικονικού φαρμάκου.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Πολύ συχνές: πυρεξία.

Πολύ συχνές: Στη θέση ένεσης: ερύθημα, άλγος, οίδημα. Συχνές: Στη θέση της ένεσης: αιμορραγία, κνησμός.

Επιπλέον, σε κλινικές δοκιμές οι ανεπιθύμητες ενέργειες τις οποίες ο ερευνητής της μελέτης θεώρησε ότι σχετίζονται με το εμβόλιο ή το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκαν σε συχνότητες μικρότερες από 1 %:

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:

Πολύ σπάνιες: βρογχόσπασμος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Σπάνιες: κνίδωση

Επτά περιπτώσεις (0,06%) κνίδωσης αναφέρθηκαν στην ομάδα του Gardasil και 17 περιπτώσεις (0,18%) βρέθηκαν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου που περιείχε ανοσοενισχυτικό.

Στις κλινικές μελέτες, τα άτομα στον Πληθυσμό Ασφάλειας ανέφεραν κάθε νέες ιατρικές καταστάσεις κατά τη διάρκεια παρακολούθησης έως 4 χρόνια. Ανάμεσα σε 11.813 άτομα που έλαβαν ASO4 και 9.701 άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο, υπήρξαν 8 περιπτώσεις μη-ειδικής αρθρίτιδας που αναφέρθηκαν, 6 στην ομάδα του ASO4 και 2 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Υπερδοσολογία

Υπάρχουν αναφορές χορήγησης υψηλότερων από τις συνιστώμενες δόσεις ASO4.

Γενικά, το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκε επί υπερδοσολογίας ήταν συγκρίσιμο με αυτό των συνιστώμενων εφάπαξ δόσεων του ASO4.

Μηχανισμός Δράσης

Το ASO4 είναι ένα μη λοιμογόνο ανασυνδυασμένο και αδύναμο εμβόλιο που παρασκευάζεται από υψηλής καθαρότητας σωματίδια προσομοιάζοντα του ιού (VLPs) της μείζονος καψιδικής πρωτεΐνης L 1 των τύπων 6, 11, 16 και 18 του HPV. Τα VLPs δεν περιέχουν DNA του ιού, δεν μπορούν να μολύνουν τα κύτταρα, να αναπαραχθούν ή να προκαλέσουν νόσο. Ο HPV μολύνει μόνο τους ανθρώπους, αλλά μελέτες σε ζώα με ανάλογους ιούς των θηλωμάτων υποδεικνύουν ότι η αποτελεσματικότητα των εμβολίων LI vLP επιτυγχάνεται δια μέσου της ανάπτυξης χυμικής ανοσολογικής απάντησης.

Από τους τύπους HPV του εμβολίου:

- Οι HPV 16 και 18 είναι υπεύθυνοι για περίπου 70% των περιπτώσεων της υψηλής βαθμού δυσπλασίας του τραχήλου της μήτρας (CIN 2/3) και του αδενοκαρκινώματος in situ (AIS) και περίπου για 70% των περιπτώσεων της υψηλής βαθμού δυσπλασίας του αιδοίου (VIN 2/3) σε νέες προ εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι HPV 16 και 18 είναι επίσης υπεύθυνοι για την πλειονότητα των υψηλού βαθμού βλαβών του πλακώδους επιθηλίου του κόλπου (VAIN 2/3). Άλλοι τύποι HPV που δεν περιέχονται στο εμβόλιο είναι υπεύθυνοι για το 20 - 30% των υπόλοιπων περιπτώσεων CIN 2/3, VIN 2/3 και VAIN 2/3. Η βλάβη CIN 3 είναι η αποδεκτή ενδιάμεση πρόδρομη δυσπλασία του διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η βλάβη VIN 3 είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη του καρκίνου του αιδοίου σε νέες προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έχουν μολυνθεί από καρκινογόνους τύπους HPV.

- Οι HPV 6 και 11 είναι υπεύθυνοι για περίπου 90% των περιπτώσεων των ακροχορδόνων των γεννητικών οργάνων.

- Οι HPV 6, 11, 16 και 18 είναι υπεύθυνοι για το 35 έως 50% της βλάβης CIN 1 ή της χαμηλού βαθμού δυσπλασίας του τραχήλου της μήτρας.

Αποτελεσματικότητα σε άτομα με υπάρχουσα ή προηγούμενη λοίμωξη

Δεν υπήρξε απόδειξη προστασίας από τη λοίμωξη που προκλήθηκε από τους τύπους HPV για τους οποίους τα άτομα ήταν PCR θετικά και/ή οροθετικά κατά την έναρξη της μελέτης. Ωστόσο, τα άτομα που είχαν ήδη μολυνθεί με ένα ή περισσότερους τύπους HPV του εμβολίου πριν από τον εμβολιασμό ήταν προστατευμένα από την κλινική νόσο που προκλήθηκε από τους υπόλοιπους τύπους HPV του εμβολίου.

Τα αποτελέσματα στον πληθυσμό με τροποποιημένη πρόθεση για θεραπεία, οριζόμενος ως οι γυναίκες που έλαβαν τουλάχιστον ένα εμβολιασμό ανεξάρτητα από την αρχική κατάσταση HPV την Ημέρα 1 υπολογίζοντας τα περιστατικά που άρχισαν 1 μήνα μετά τη δόση. Αυτός ο πληθυσμός προσεγγίζει το γενικό πληθυσμό των γυναικών όσον αφορά τη συχνότητα της HPV λοίμωξης και νόσου κατά την εισαγωγή στη μελέτη.

Η αποτελεσματικότητα του ASO4 έναντι των βλαβών CIN (1, 2, 3) ή AIS που σχετίζονταν με HPV 6, 11, 16, 18 ήταν 46,4% (95% CI: 35,2, 55,7) σε αυτόν τον πληθυσμό.

Συνολικά, το 12% του πληθυσμού της συνδυασμένης μελέτης είχε παθολογικό αποτέλεσμα στην εξέταση κατά Παπανικολάου ενδεικτικό της βλάβης CIN την Ημέρα 1. Ανάμεσα στα άτομα με παθολογικό αποτέλεσμα στην εξέταση κατά Παπανικολάου την Ημέρα 1 που δεν είχαν μολυνθεί από τους σχετικούς τύπους HPV του εμβολίου την Ημέρα 1, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου παρέμεινε υψηλή. Ανάμεσα στα άτομα με παθολογικό αποτέλεσμα στην εξέταση κατά Παπανικολάου την πους HPV του εμβολίου την Ημέρα 1, δεν παρατηρήθηκε αποτελεσματικότητα του εμβολίου.

Πίνακας 8.4: Αποτελεσματικότητα του ASO4 στον τροποποιημένο πληθυσμό συμπεριλαμβανομένων γυναικών ανεξάρτητα από την αρχική κατάσταση HPV.

Τελικά κριτήρια αξιολόγησης	ASO4 ή HPV 16 εμβόλιο L2 VLP		Εικονικό φάρμακο		% Μείωση (95%CI)
	π	Περιπτώσεις	π	Περιπτώσεις	
Βλάβη CIN 2/3 ή AIS που σχετίζονται με HPV 16/18#	9.831	122	9.896	201	39,0 (23,3, 51,7)
Βλάβη VIN 2/3 που σχετίζεται με HPV 16/18*	8.954	7	1861,0	18	61,0 (2,1, 86,2)
Ακροχορδόνες των γεννητικών οργάνων που σχετίζονται με HPV 6/11/16/18*	8.954	58	8.962	184	68,5 (57,5, 77,0)

Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας με μία δόση και επαναλαμβανόμενες δόσεις και μελέτες τοπικής ανοχής έδειξαν ότι δεν υπάρχουν ιδιαίτεροι κίνδυνοι για τους ανθρώπους.

Το ASO4 επήγαγε ειδικές αντισωματικές απαντήσεις έναντι των τύπων 6, 11, 16 και 18 του HPV σε εγκύους αρουραίους, μετά από μία ή πολλαπλές ενδομυϊκές ενέσεις. Αντισώματα έναντι και των τεσσάρων τύπων του HPV μεταβιβάζονται στον απόγονο κατά τη διάρκεια της κύησης και πιθανώς στη διάρκεια της γαλουχίας. Δεν υπήρξαν σχετιζόμενες με τη θεραπεία επιδράσεις στα σημεία ανάπτυξης, στη συμπεριφορά, στην αναπαραγωγική λειτουργία ή στη γονιμότητα του απογόνου.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Κατάλογος εκδόχων

Νάτριο χλωριούχο ,

L -ιστιδίνη

Πολυσορβικό 80

Νάτριο βορικό

Ύδωρ για ενέσιμα

Για το ανοσοενισχυτικό (ASO4), το οποίο περιέχει υδροξύλιο του Αργιλίου και μονοφωσφορικό λιπίδιο Α (MPL).

Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Διάρκεια ζωής 3 χρόνια.

Φύση και συστατικά του εμβολίου

0,5 ml εναιωρήματος σε προγεμισμένη σύριγγα με έμβολο πώμα (ελαστομερές βρωμοβουτυλίου επικαλυμμένο με σιλικονούχο FluroTec ή μη επικαλυμένο ελαστομερές χλωροβουτυλίου) και πώμα στην άκρη (βρωμοβουτύλιο) με προστατευτική συσκευή (ασφάλειας) της βελόνας, χωρίς βελόνα ή με μία ή δύο βελόνα(ες) -συσκευασία της 1, των 10 ή 20. 0,5 ml εναιωρήματος σε προγεμισμένη σύριγγα (ύαλος Τύπου Ι) με έμβολο πώμα (ελαστομερές βρωμοβουτυλίου επικαλυμμένο με σιλικονούχο FluroTec ή μη επικαλυμένο ελαστομερές χλωροβουτυλίου) και πώμα στην άκρη, (βρωμοβουτύλιο) χωρίς προστατευτική συσκευή (ασφάλειας) της βελόνας, χωρίς βελόνα ή με μία ή δύο βελόνα(ες) - συσκευασία της 1 ή των 10. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Απόρριψη

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

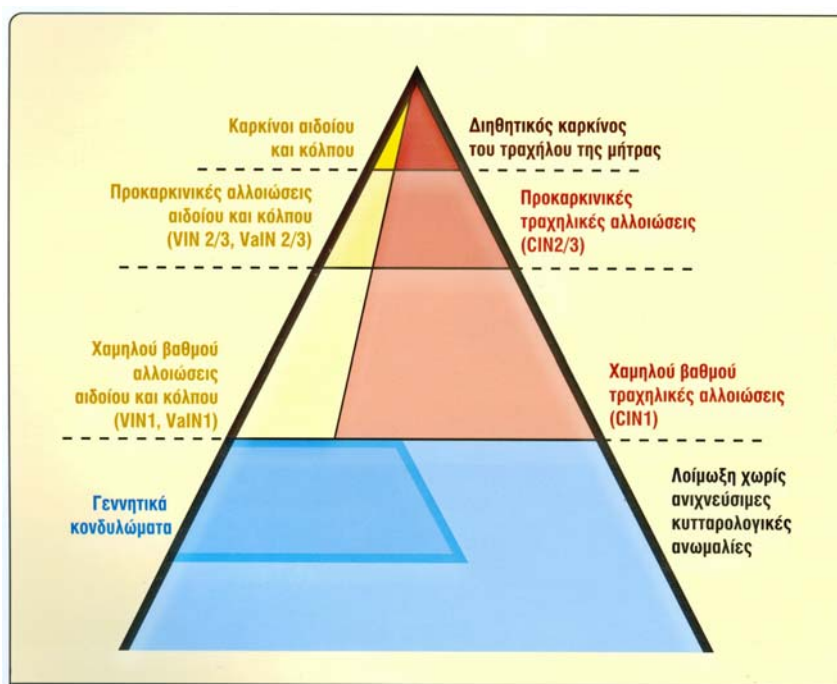
Οδηγίες για τη χρήση των προγεμισμένων συριγγών μιας δόσης με προσυναρμολογημένη προστατευτική συσκευή (ασφάλειας) της βελόνας .

Η προστατευτική συσκευή (ασφάλειας) της βελόνας έχει σχεδιασθεί για να καλύπτει τη βελόνα μετά την απελευθέρωση του εμβόλου.



8.1 Εικόνα

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο δεύτερος πιο θανατηφόρος καρκίνος στις νεαρές γυναίκες στην Ευρώπη.



Σχήμα 8.1

Αναπαράσταση της εκτιμωμένης επίπτωσης νοσημάτων και διαγνώσεων που σχετίζονται με τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων στις γυναίκες στην Ευρώπη.

Τα νοσήματα που σχετίζονται με τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων εμφανίζονται νωρίς στη ζωή.

Συνδυασμένη ανάλυση 3 κλινικών μελετών αποτελεσματικότητας του Gardasil. Τριετής παρακολούθηση της ομάδας ελέγχου²¹(n=4.763).

Την ημέρα 1, οι γυναίκες ηλικίας 16-26 ετών ήταν:

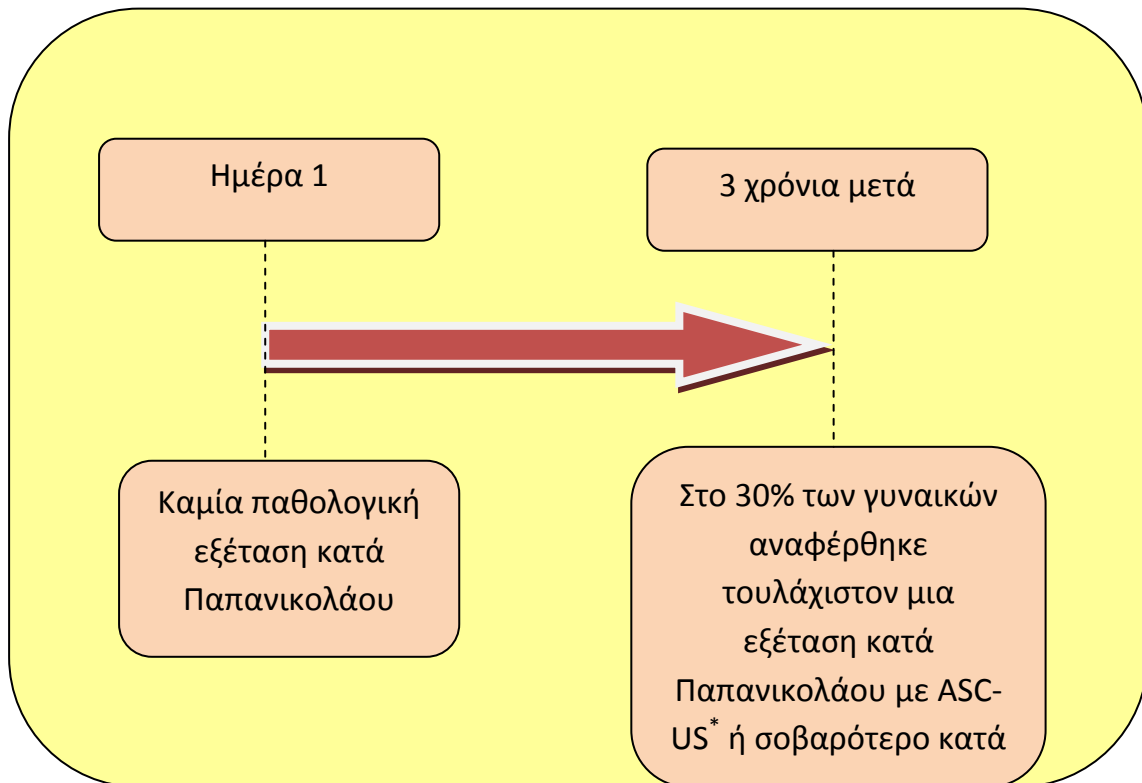
- Ορό-αρνητικές και PCR αρνητικές σε όλους τους τύπους του ιού ανθρώπινων θηλωμάτων που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο (6,11,16,18).
- PCR αρνητικές σε όλους τους υψηλού κινδύνου τύπους του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων που δεν περιλαμβάνονται και είχαν αρνητική εξέταση κατά Παπανικολάου.

Πίνακας 8.5

	Εκτιμώμενη επίπτωση νοσημάτων και διαγνώσεων που σχετίζονται με τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων στις γυναίκες στην Ευρώπη (περιστατικά ανά έτος)	Εκτιμώμενη ποσοστιαία αναλογία των τύπων 6,11,16,18 του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων μεταξύ των νοσημάτων που συσχετίζονται με τον HPV.	Τύποι 6 & 11 του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων.	Τύποι 16 & 18 του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων.
Νοσήματα του τραχήλου της μήτρας				
Διηθητικός καρκίνος του τραχήλου της μήτρας	33,400 ²	~75%		~25,000 ^{2,14α}
	163,000 ^{3,4#}	~70%		~112,000 ^{3,14,15}
	554,000 ^{3,5#}	~50%	~80,000 ^{3,5}	~200,000 ^{3,5}
Άλλα νοσήματα του γεννητικού συστήματος				
Καρκίνοι αιδοίου και κόλπου	~2,000 ^{6-8t}	~95%	Αναμένεται να καθοριστεί	~1,900 ⁶⁻⁸
Προ- καρκινικές αλλοιώσεις αιδοίου και κόλπου (VIN 2/3, VAIN 2/3)	~30,000 ^{6-8t}	~80%	Αναμένεται να καθοριστεί ^{8,18,19}	~24,000 ⁷⁻¹²
Γεννητικά κονδυλώματα	~250,000 ^{6-8§}	~90%	>225,000 ^{13,16,17}	
Ετήσιος εκτιμώμενος αριθμός κλινικών περιστατικών που προκαλούνται από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων ειδικά από τους τύπους 6,11,16 & 18 στις γυναίκες στην Ευρώπη.				

Πίνακας 8.6

Στη διάρκεια των 3 ετών, το 30% των νεαρών γυναικών είχαν τουλάχιστον 1 παθολογική εξέταση κατά Παπανικολάου.



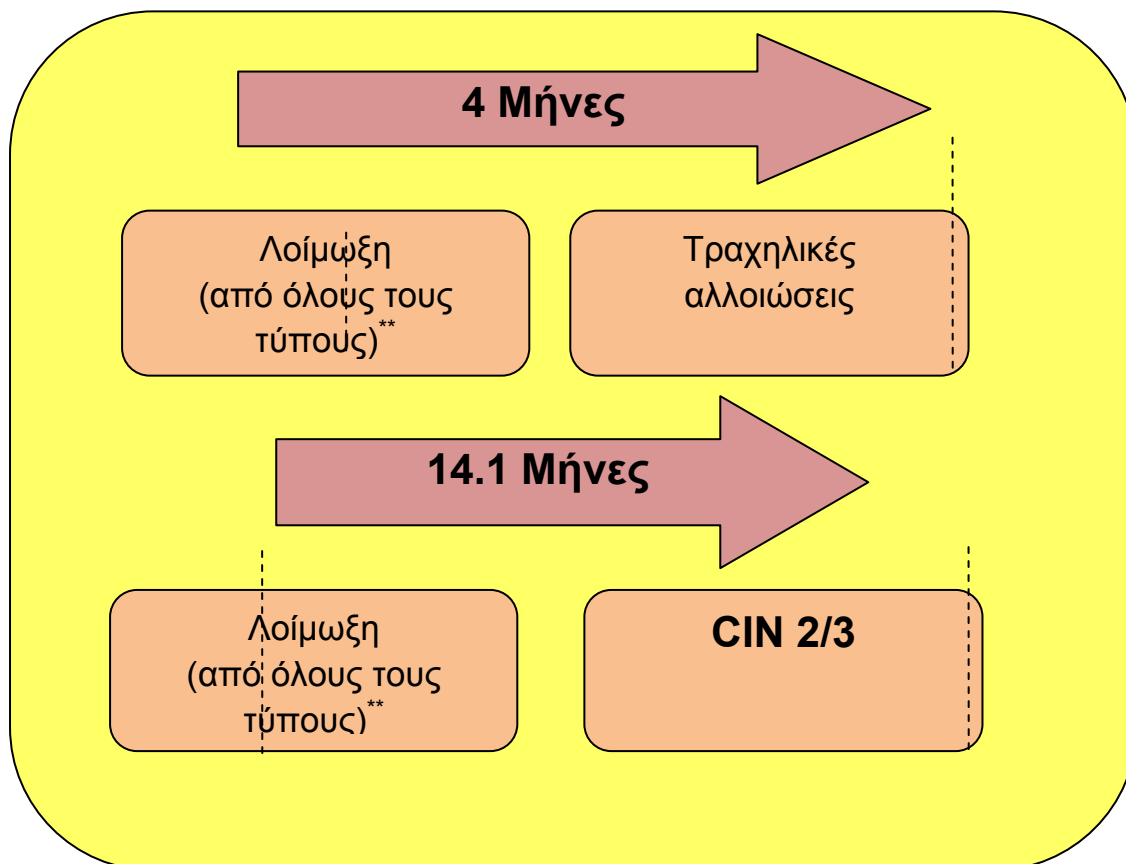
Ποσοστό παθολογικών εξετάσεων κατά Παπανικολάου σε γυναίκες ηλικίας (16-26 ετών) στην ομάδα ελέγχου στα 3 έτη παρακολούθησης. Οι γυναίκες δεν είχαν έρθει σε επαφή με τους υψηλού κινδύνου τύπους του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων κατά την έναρξη της μελέτης.

Η λοίμωξη από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων μπορεί να εξελιχθεί γρήγορα σε κλινικό νόσημα.

Ανάπτυξη των αλλοιώσεων από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων μετά την αρχική λοίμωξη 602 γυναίκες (18-20 ετών) παρακολούθησαν για 38.8 μήνες κατά μέσο όρο. Επισκέψεις με μεσοδιάστημα 4 μηνών.

Πίνακας 8.7

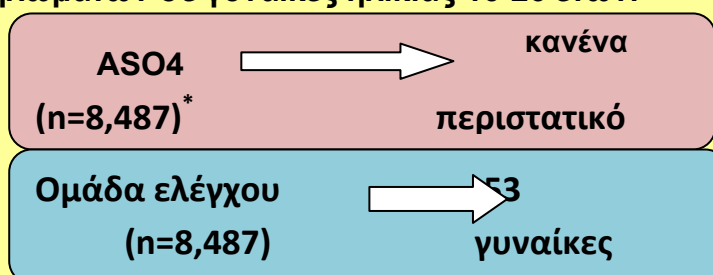
Περίπου 1 χρόνο μετά την λοίμωξη, εμφανίζονται υψηλού βαθμού τραχηλικές αλλοιώσεις.



Πίνακας 8.8

Συνδυασμένα αποτελέσματα από 4 κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας του ASO4 φάσης II/III²³⁻²⁴. Οι γυναίκες έλαβαν 3 δόσεις του εμβολίου (στους μήνες 0,2 και 6). Η αποτελεσματικότητα εκτιμήθηκε με δεδομένα μετά από 2-4 έτη παρακολούθησης από την έναρξη του εμβολιασμού. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας προσδιορίστηκαν από τον 7^ο μήνα.

Προκαρκινικές τραχηλικές αλλοιώσεις, καρκίνος του τραχήλου της μήτρας in situ ή σοβαρότερες βλάβες που προκαλούνται από τους οικογενειακούς τύπους 16/18^{**} του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων σε γυναίκες ηλικίας 16-26 ετών.



Πίνακας 8.9

Συνδυασμένα αποτελέσματα από 3 κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας του ASO4 φάσης II/III

Οι γυναίκες (n=7,858) ηλικίας 16-26 ετών έλαβαν 3 δόσεις του εμβολίου (στους μήνες 0,2 και 6).

Η αποτελεσματικότητα εκτιμήθηκε με δεδομένα μετά από 2-3 έτη παρακολούθησης από την έναρξη του εμβολιασμού. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας προσδιορίστηκαν από τον 7^ο μήνα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (n=7,861)

Τα αποτελέσματα της κλινικής αποτελεσματικότητας του ASO4

Έδειξαν μείωση στη συχνότητα εμφάνισης των προκαρκινικών αλλοιώσεων του.

Μακράς διάρκειας προστασία αναμένεται με το ASO4

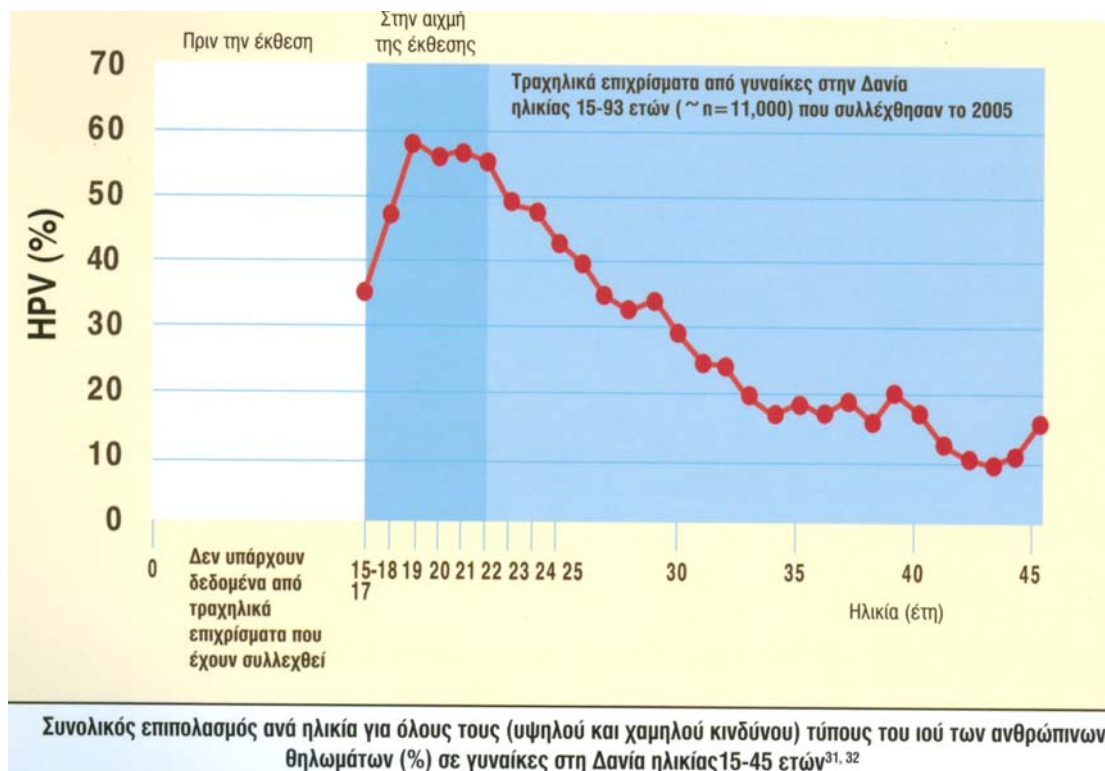
- Η διάρκεια της κλινικής αποτελεσματικότητας του ASO4 έχει δειχθεί για τουλάχιστον 5 χρόνια μετά την εισαγωγή των συμμετεχόντων στις μελέτες.
- Ο τίτλος των εξουδετερωτικών αντισωμάτων για τον τύπο 16 του HPV παρέμεινε σταθερός από τον 24^ο μήνα.
- Μέσω του προγράμματος πληθυσμιακής καταγραφής των Σκανδιναβικών χωρών, 5.500 γυναίκες παρακολουθούνται συστηματικά με προσεκτική παρακολούθηση προκειμένου να εκτιμηθεί η διάρκεια προστασίας για πολλά χρόνια.
- Το ASO4 επάγει την ανοσολογική μνήμη, ένδειξη μακράς διάρκειας προστασία.

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ

Εμβολιασμός με ASO4 πριν την αιχμή της έκθεσης στον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων.

Η έκθεση στον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων εμφανίζεται νωρίς στην εφηβεία ή στη νεαρή ενήλικη ζωή.

Πίνακας 8.10



- Είναι εξαιρετικά σπάνιο γυναίκες ηλικίας 16-26 ετών να έχουν μολυνθεί και από τους 4 τύπους του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο.
- Μεταξύ των γυναικών που ήταν θετικές σε 1 ή περισσότερους τύπους του HPV που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο (6,11,16 ή 18) το ASO4 παρείχε υψηλό επίπεδο προστασίας έναντι νοσημάτων που σχετίζονται με τους υπόλοιπους τύπους που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο.

Παράδειγμα: σε μια γυναίκα που έχει ήδη εκτεθεί στον τύπο 16 του HPV, το ASO4 μπορεί ακόμα να την προστατέψει από τα νοσήματα που σχετίζονται με τους τύπους 6,11 και 18 του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων.

Πώς χορηγείται το ASO4;

Το ASO4 θα πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκά σε 3 δόσεις.

- Κάθε δόση είναι 0.5ml
- Η ευελιξία του δοσολογικού σχήματος είναι πιθανή – σε διάστημα 1 έτους.
- Το ASO4 μπορεί να συγχρηρηγηθεί με το εμβόλιο της Ηπατίτιδας Β σε διαφορετικό σημείο ένεσης.

Σχεδιασμένο για εύκολη χρήση

- Προγεμισμένη σύριγγα

- Πρωτοποριακή συσκευή ασφάλειας της βελόνας ώστε να προστατεύει από τυχαίους τραυματισμούς μετά τη χρήση.



Σχήμα 8.2

Η προστασία των νεαρών γυναικών σήμερα θα βοηθήσει στην Πρόληψη του Καρκίνου του Τραχήλου της Μήτρας αύριο.

- Η έκθεση στον Ιό των Ανθρώπινων Θηλωμάτων συμβαίνει νωρίς στην εφηβεία και στη νεαρή ενήλικη ζωή.
- Η πλειοψηφία του σεξουαλικά ενεργού πληθυσμού θα εκτεθεί στον ιό.

9. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΧΟΛΙΚΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ-ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΔΙΑΠΑΙΔΑΓΩΓΗΣ



9. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ

Η σεξουαλική διαπαιδαγώγηση στην Ελλάδα σήμερα. Ο ρόλος του σχολικού νοσηλευτή.

Η Ελλάδα είναι από τις λίγες Ευρωπαϊκές χώρες που δεν έχει συγκεκριμένη πολιτική στο θέμα της σεξουαλικής διαπαιδαγώγησης. Το μάθημα της Σεξουαλικής αγωγής χωρίς να είναι απαγορευμένο πρακτικά δεν γίνεται. Στις παρυφές κάποιων μαθημάτων (Βιολογία, Ανθρωπολογία, Θρησκευτικά) υπάρχουν κάποια στοιχεία πάνω στο θέμα, αλλά και αυτά πολλές φορές καταχωνιασμένα στο τέλος των βιβλίων δεν διδάσκονται. Κατά καιρούς διατίθενται φυλλάδια ενημερωτικά για επίκαιρα θέματα από το Υπουργείο Παιδείας (πχ AIDS).

Δυνατότητα σεξουαλικής διαπαιδαγώγησης υπάρχει μέσα από τα θεσμοθετημένα, τελευταία, προγράμματα Υγείας, αρκεί φυσικά να έχει επιλεχθεί ανάλογο θέμα. Αυτά αναπτύσσονται συνήθως εκτός ωρολογίου προγράμματος και ο αριθμός των παιδιών που συμμετέχουν είναι περιορισμένος.

Αλλά και η εκπαίδευση των στελεχών που θα πραγματοποιήσουν αυτά τα προγράμματα είναι περιορισμένη. Μόνο τα νέα Παιδαγωγικά τμήματα των Πανεπιστημίων έχουν μαθήματα πάνω στο θέμα. Ο μεγάλος όγκος των εκπαιδευτικών είναι μακριά από το ζήτημα. Κάποια σποραδικά σεμινάρια των Περιφερειακών Επιμορφωτικών Κέντρων (Π.Ε.Κ.) και κάποιες διημερίδες διάφορων φορέων περιορισμένη μόνο εμβέλεια έχουν.

Τι μπορεί να γίνει

Σχεδόν όλες οι Ευρωπαϊκές χώρες έχουν εμπειρίες στα θέματα σεξουαλικής διαπαιδαγώγησης. Έχουν δοκιμαστεί πολλά μοντέλα για την εισαγωγή του μαθήματος στα σχολεία. Αυτή η εμπειρία μπορεί να αποτελέσει καλό εφόδιο για την επεξεργασία συνολικής πολιτικής πάνω στο ζήτημα στην Ελλάδα, και να εισαχθεί τελικά η σεξουαλική διαπαιδαγώγηση στα αναλυτικά προγράμματα.

Δεν είναι φυσικά απαραίτητο να εισαχθεί σαν αυτόνομο μάθημα σε όλες τις τάξεις. Σαν αυτόνομο μάθημα μπορεί να διδαχθεί στην Γ΄ Γυμνασίου ή στην Α΄ Λυκείου όπου οι μαθητές έχουν αναπτυχθεί διανοητικά αρκετά ώστε να συμμετέχουν σε αυτό με ωριμότητα.

Όμως από το Νηπιαγωγείο (σαν μια συγκεκριμένη δραστηριότητα) έως και την Γ΄ Λυκείου μπορεί να ενταχθεί σε κεφάλαια πολλών μαθημάτων (Μελέτη περιβάλλοντος, Βιολογία, Ανθρωπολογία, Θρησκευτικά κλπ). Έτσι επιτυγχάνεται και η συνεχής ενημέρωση των μαθητών πάνω στο ζήτημα ώστε να ξεπερνιούνται οι αναστολές τους και ταυτόχρονα αναδεικνύεται η ευρύτητα του θέματος.

Όλες όμως οι απόπειρες θα αποτύχουν αν δεν γίνουν δύο βασικά βήματα ταυτόχρονα.

Πρώτα πρέπει να απαγκιστρωθεί το εκπαιδευτικό σύστημα από τον αποκλειστικό στόχο της επαγγελματικής αποκατάστασης του μαθητή και να δώσει

περισσότερη σημασία στις ανθρώπινες σχέσεις, την συναισθηματική ωρίμανση και την ολοκλήρωση της προσωπικότητας του μαθητή. Ο θεσμός του «σχολικού νοσηλευτή» που είναι ούτως ή άλλως ένα αίτημα των σύγχρονων εκπαιδευτικών πλαισίων αγωγής υγείας θα μπορούσε να επιτελέσει καταλυτικό ρόλο προς την υλοποίηση και επίτευξη των στόχων της προληπτικής παρέμβασης. Ούτως ή άλλως η ηλικία του εμβολιασμού συμπίπτει με τη σχολική ηλικία. Άρα πέρα από την αγωγή υγείας μπορεί να αναλάβει την οργάνωση και την υλοποίηση του προγράμματος εμβολιασμών σύμφωνα πάντα με τις ιατρικές οδηγίες. Παράλληλα μπορεί να εφαρμοσθεί πρόγραμμα ενημέρωσης και αγωγής υγείας των γονέων και κηδεμόνων.

Δεύτερο χρειάζεται εντατικοποίηση στην εκπαίδευση των εκπαιδευτικών πάνω στο ζήτημα. Το θέμα είναι διεπιστημονικό και σιγά σιγά είναι αναγκαίο όλοι οι εκπαιδευτικοί να αποκτήσουν συγκροτημένη στάση στο ζήτημα αυτό.

Το θέμα της εκπαίδευσης των στελεχών που θα διδάξουν την σεξουαλική διαπαιδαγώγηση είναι αρκετά δύσκολο. Οι εκπαιδευτικοί πρέπει να αποστασιοποιηθούν από τα προσωπικά τους βιώματα και πιστεύω, να είναι συναισθηματικά ώριμοι, να προσεγγίζουν τα θέματα επιστημονικά, να σέβονται τις αντιλήψεις και επιλογές των άλλων, και βασικότερο να ξεφεύγουν από την παραδοσιακή σχέση δασκάλου - διδασκόμενων και να προσεγγίζουν το κάθε παιδί σαν μοναδική και ανεπανάληπτη οντότητα.

Δεν πρέπει τέλος να αγνοηθεί ότι η όλη προσπάθεια πρέπει να γίνει με συνεργασία με τους φυσικούς παιδαγωγούς των παιδιών (τους γονείς), και με συμμετοχή των λοιπών εξωσχολικών δομών (Κέντρα Υγείας, κλπ).

Κεντρικός στόχος του προγράμματος:

Είναι η ευαισθητοποίηση των μαθητών και των μαθητριών σε θέματα που αφορούν στη σεξουαλική αγωγή, και την ενημέρωσή τους για τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, το AIDS, την ηπατίτιδα, την υγιεινή του σώματος, το γεννητικό σύστημα του άντρα και της γυναίκας, την έμμηνο ρύση, τις διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου, την εγκυμοσύνη και την πρώτη μαιευτική επίσκεψη.

Για την επίτευξη των στόχων χρησιμοποιούνται οι παρακάτω εκπαιδευτικές μέθοδοι:

- Καταιγισμός ιδεών(Brainstorming)
- Ελεύθερος συνειρμός
- Παίξιμο ρόλων
- Εργασία σε μικρές ομάδες
- Ομαδική συζήτηση στη μεγάλη ομάδα
- Ομαδικές εργασίες
- Εκπαιδευτικές επισκέψεις
- Προβολή βιντεοταινιών και cd-rom με κατάλληλη θεματολογία

Ενημερωτικές εκδηλώσεις - Εκπαιδευτικές επισκέψεις

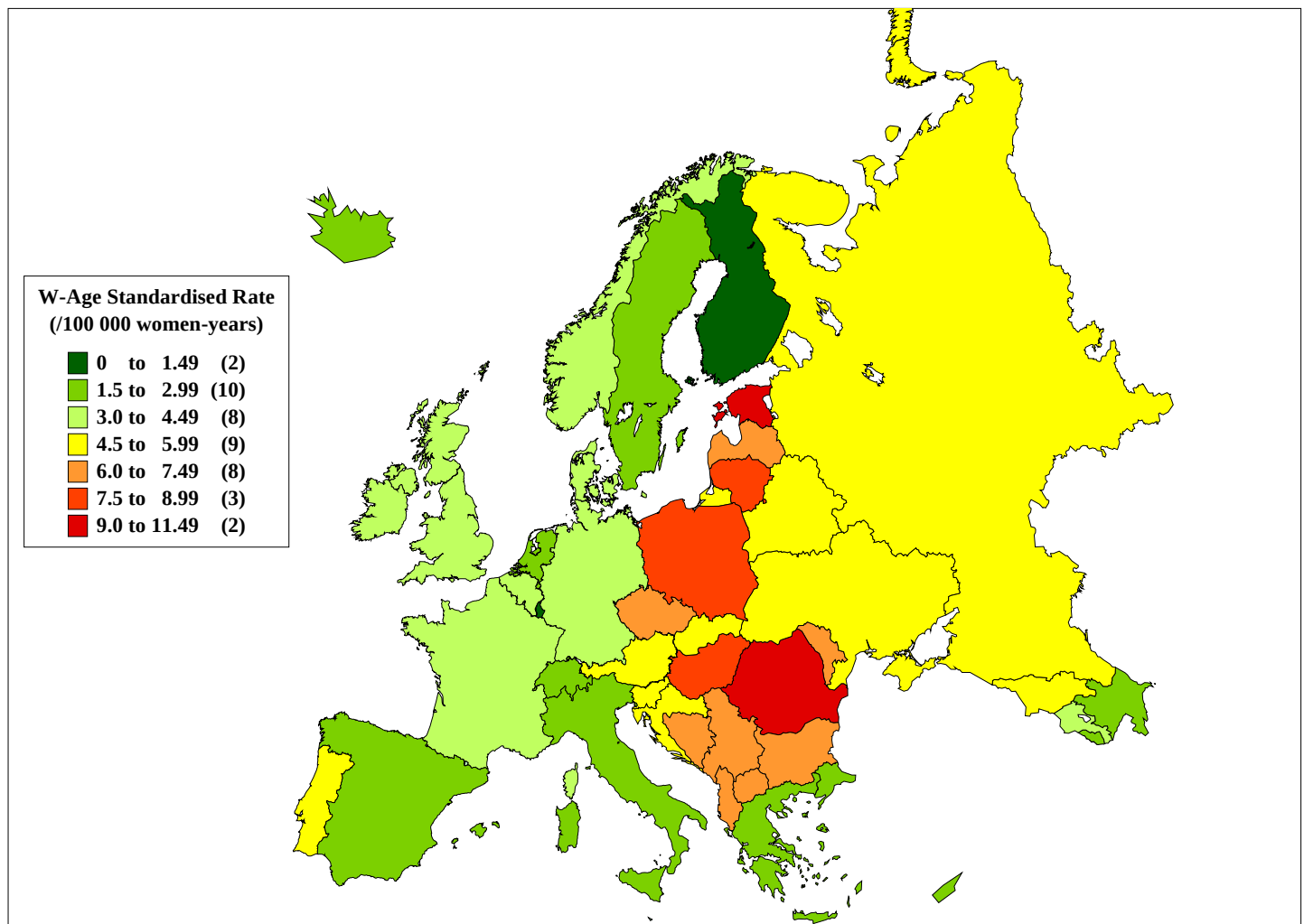
Για τη διάχυση των αποτελεσμάτων κατασκευάζονται αφίσες, δημιουργούνται λεξικά όρων που αφορούν τη σεξουαλική αγωγή και έντυπα με τις εργασίες των μαθητών και των μαθητριών. Τέλος γίνονται τεστ με ερωτήσεις για θέματα σεξουαλικής αγωγής και φυλλάδια με τις σωστές απαντήσεις για τον έλεγχο των γνώσεων τους.

Πρόγραμμα Αγωγής Υγείας με θέμα <Σεξουαλική διαπαιδαγώγηση στα σχολεία>. Ποιοι οι στόχοι της σεξουαλικής διαπαιδαγώγησης.

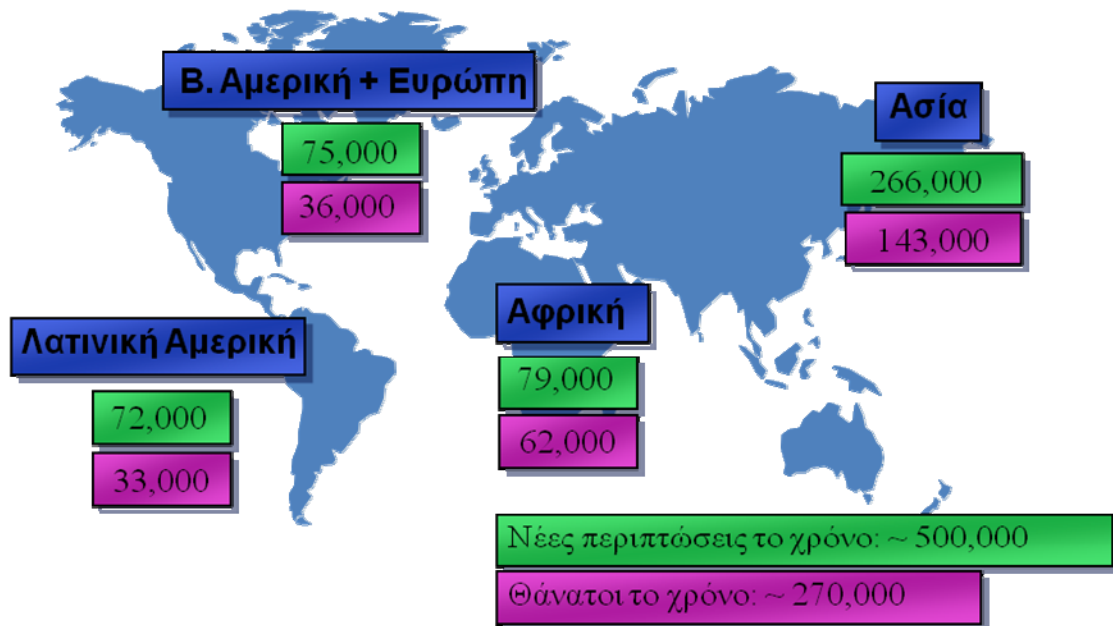
Στη σεξουαλική διαπαιδαγώγηση πέρα από τις βιολογικές και ιατρικές διαστάσεις πρέπει να εξετάζονται και οι πολιτιστικές και ψυχολογικές παράμετροι. Με βάσει αυτό οι στόχοι της σεξουαλικής διαπαιδαγώγησης μπορούν να είναι οι κατωτέρω:

1. Απόκτηση τεκμηριωμένης γνώσης (Δηλαδή επιστημονική προσέγγιση των θεμάτων της σεξουαλικότητας πέρα από μύθους, προκαταλήψεις, προσωπικές εμπειρίες κλπ) και διασαφήνιση των σεξουαλικών μας αξιών. Κατάκτηση μετά από αυτό προσωπικής τεκμηριωμένης συνειδητής στάσης στις συγκρουόμενες απόψεις (θρησκεία, οικογένεια, φίλοι, Μ.Μ.Ε. κλπ) για θέματα σεξουαλικότητας, όπως γάμος, αυνανισμός, μονογαμικότητα, ομοφυλοφιλία κλπ
2. Διαμόρφωση θετικής αντίληψης του εαυτού μας για το σεξ. (ανάπτυξη της αυτοεκτίμησής μας) και ως εκ τούτου βελτίωση της ανθρώπινης επικοινωνίας. (πχ Η απαλλαγή από το άγχος συνομιλίας για θέματα σεξ μεταξύ εραστών, γονέων - παιδιών κλπ βελτιώνει τις σχέσεις τους.)
3. Αναγνώριση των αρνητικών σημείων στις σχέσεις μας. (εκμετάλλευση του ενός συντρόφου από τον άλλο, τα ψέματα στη σχέση, η υπερβολική εξάρτηση του ενός ή και των δύο συντρόφων, η ζήλια)
4. Έλεγχος γονιμότητας (αντισύλληψη, προγεννητικός έλεγχος, αντιμετώπιση δυσκολιών στη σύλληψη κλπ)
5. Αποφυγή σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων (έρπης, χλαμύδα, κονδυλώματα, ηπατίτιδα, AIDS κλπ)
6. Κατανόηση και αντιμετώπιση προβλημάτων σεξουαλικής ανταπόκρισης. (σεξουαλικά προβλήματα όπως ανοργασμία, έλλειψη στύσης, πρόωρη εκσπερμάτωση, κλπ).

10. Τελικά Συμπεράσματα



80% των νέων περιστατικών εμφανίζονται
στις αναπτυσσόμενες χώρες



Ferlay J et al. Globocan 2002. IARC 2004.

10.1 Εικόνα

Η μόλυνση του τραχήλου της μήτρας από τους HPV είναι πάρα πολύ συχνή. Ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού έχει, σε κάποια φάση της ζωής του, ενδεικτικά στοιχεία μόλυνσης. Ο επιπολασμός αυτών των μολύνσεων στο γενικό πληθυσμό είναι εξαιρετικά υψηλός, ειδικά στις νεαρές ηλικίες.

Τόσον οι απλές μολύνσεις, όσο και η πλειοψηφία των LGSIL υποχωρούν από μόνες τους (ιδίως στις νέες γυναίκες). Επομένως δεν μπορούν να θεωρηθούν-και να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά προκαρκινικές αλλοιώσεις. Η εντόπιση τους έχει σημασία από την άποψη ότι, οι συγκεκριμένες γυναίκες έχουν ανάγκη

1) περαιτέρω διαγνωστικής προσπέλασης (για να αποκλεισθεί η συνύπαρξη HGSIL και

2) όσες απ' αυτές φέρουν ογκογόνους HPV πρέπει να παρακολουθούνται καλύτερα.

Οι HGSIL θεωρούνται σαφώς προκαρκινικές αλλοιώσεις και πρέπει να θεραπεύονται. Από τη σκοπιά της πρόληψης του καρκίνου τραχήλου, εκείνο που έχει σημασία είναι η εντόπιση των γυναικών με HGSIL. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με το συνδυασμό μορφολογικών και μοριακών τεχνικών.

Σ' ένα πρόγραμμα προληπτικού ελέγχου, δεν θα είχε σημασία ο περαιτέρω έλεγχος γυναικών με LGSIL, που οφείλονται σε καλοήθεις HPV.

Από τις διεξαχθείσες μέχρι σήμερα επιδημιολογικές μελέτες, συνάγεται ότι υπάρχει διαγνωστική σύγχυση όσον αφορά την διαφοροδιάγνωση των

αλλοιώσεων από τη στιγμή της πρωτομόλυνσης με HPV μέχρι και σε όλο το φάσμα των LGSIL.

Οι χρησιμοποιούμενοι μέχρι σήμερα όροι είναι οι εξής: <<HPV-μόλυνση>>, <<HPV-φλεγμονή>>, <<απλή HPV-φλεγμονή>>, <<HPV-φλεγμονή με ελαφρά ατυπία>>, <<ελαφρά δυσπλασία>>, <<ήπια δυσκεράτωση σε έδαφος HPV-φλεγμονής>>, <<CIN-1>> κλπ.

Σύμφωνα με όλα τα επιστημονικά δεδομένα, δεν έχει νόημα η διάκριση μεταξύ των ανωτέρω κατηγοριών. Τα μορφολογικά κριτήρια, στα οποία βασίζεται η διαφοροδιάγνωση μεταξύ τους είναι ασαφή. Την ίδια αλλοίωση άλλοι γιατροί την κατατάσσουν ως <<απλή HPV-φλεγμονή>> και άλλοι ως <<CIN-1>>. Το σημαντικότερο δεν είναι, ότι η διάκριση μεταξύ των ανωτέρω κατηγοριών δεν προσφέρει τίποτα ουσιαστικό, από πλευράς πρόγνωσης.

Σύμφωνα με την ομάδα του Schiff man από το NCI, όλες οι ανωτέρω κατηγορίες πρέπει να ενταχθούν σε μια ομάδα, υπό τον γενικό όρο HPV-φλεγμονή. Οι αμφιλεγόμενες (βάσει μορφολογικών κριτηρίων) αλλοιώσεις θα συμπεριληφθούν σ' αυτή την ομάδα εφόσον έχουν θετικό HPV-τεστ.

Με βάση το ανωτέρω σκεπτικό θα έχουμε μια νέα κατάταξη των ομάδων στον πληθυσμό:

- α) φυσιολογικά ευρήματα,
- β) HPV-φλεγμονή,
- γ) HGSIL,
- δ) καρκίνος.

Στον έλεγχο ρουτίνας του πληθυσμού, πρωταρχικός στόχος παραμένει να εντοπισθούν οι HGSIL και οι καρκίνοι. Για να γίνει αυτό εφικτό πρέπει : α)Να αποσαφηνίζεται σε κάθε αμφίβολη περίπτωση, τι είναι και τι δεν είναι HPV-φλεγμονή. Προς το σκοπό αυτό χρειάζεται συνδυασμός των <<μορφολογικών>> διαγνωστικών μεθόδων με μεθόδους Μοριακής Βιολογίας. Κάθε τεστ Παπανικολάου με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα θα συνδυάζεται με HPV-τεστ. Με τον τρόπο αυτό θα μειωθούν δραστικά τα ψευδώς αρνητικά τεστ. β)Να συνδυάζονται οι μορφολογικές διαγνωστικές μέθοδοι στη διαγνωστική προσπέλαση κάθε περιστατικού HPV-φλεγμονής πχ.: κάθε ύποπτη κυτταρολογική εξέταση να συνδυάζεται με κολποσκόπηση και βιοψία.

Ακολουθώντας τις ανωτέρω βασικές αρχές είναι βέβαιο ότι θα εκπληρωθεί ο βασικός στόχος της πρόληψης, που είναι να μην ξεφύγουν HGSIL και καρκίνοι.

**ΣΗΜΕΙΑ ΜΕΙΖΟΝΟΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ (LEADING POINTS)
(ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΤΩΝ ΕΡΩΤΙΚΩΝ ΣΥΝΤΡΟΦΩΝ)**

Η αντιμετώπιση των περιπτώσεων με μόλυνση από τους HPV, είναι καλό να γίνεται έχοντας υπ' όψιν τα παρακάτω βήματα: • Λήψη ιστορικού • Έλεγχος για άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα. • Δερματολογικά κλινική εξέταση • Τεστ Παπανικολάου και κολποσκόπηση (σε γυναίκες) • Λήψη βιοψιών • Σχεδίαση της θεραπευτικής αγωγής βάσει των ανωτέρω • Ενημέρωση ασθενούς	Όσοι ασχολούνται με το αντικείμενο, γνωρίζουν καλά πόσο μεγάλος είναι ο κοινωνικός αντίκτυπος ενός σεξουαλικού μεταδιδόμενου νοσήματος όταν μάλιστα συνδυάζεται με καρκινογένεση. Η ενημέρωση των σεξουαλικών συντρόφων είναι απαραίτητη. Πρέπει να τονισθεί ιδιαίτερος ότι: • Η HPV-μόλυνση μεταδίδεται κυρίως σεξουαλικά. Υπάρχει όμως ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών που μολύνεται από μολυσμένα αντικείμενα ή εργαλεία, εάν έχει προηγηθεί μικροτραυματισμός στην περιοχή των γεννητικών οργάνων. • Στην περίπτωση της HPV-μόλυνσης, δεν μπορεί να αποδειχθεί με σαφήνεια ποιος κόλλησε ποιον.
Δεν υπάρχει οροαντίδραση που να προσδιορίζει τίτλο αντισωμάτων. Η μολυσματικότητα ασθενών με λανθάνουσα μόλυνση αμφισβητείται. Όμως ασθενείς με υποκλινική φλεγμονή είναι μολυσματική. Όπως τονίσθηκε, η μετάπτωση από τη λανθάνουσα μόλυνση στην υποκλινική φλεγμονή και αντιστρόφως είναι συχνή. Είναι πολύ πιθανό να έχουμε τότε λανθάνουσα και τότε υποκλινική μόλυνση σε ένα άτομο για πολλές δεκαετίες. Με βάση αυτή τη λογική, μπορεί ένας άνδρας να μετέδωσε τη μόλυνση στη σεξουαλική του σύντροφο, ενώ εκείνος είχε υποκλινική πρωτομόλυνση ή υποτροπή. Μετά από κάποιο χρονικό διάστημα η λοίμωξη σε εκείνον μετέπεσε σε ύφεση (λανθάνουσα μορφή), οπότε κατά τον έλεγχο που έγινε (επειδή βρέθηκε σε κείνη HPV-λοίμωξη) εκείνος βρέθηκε υγιής⁹.	• Ακόμη και οι ογκογόνοι HPV θεωρούνται ογκογόνοι υπό προϋποθέσεις. Σε καμιά περίπτωση όμως δεν συντρέχει λόγος για πανικό. Αφού η εξέλιξη αυτή αφορά ένα μικρό μόνο ποσοστό των ατόμων που μολύνθηκαν, η δε εξέλιξη προς καρκίνο είναι χρονοβόρα. Αρχίζει από αλλοιώσεις χαμηλού βαθμού και εξελίσσεται βαθμιαία προς υψηλού βαθμού αλλοιώσεις. Με τα σημερινά δεδομένα υπάρχει η δυνατότητα για εντόπιση και θεραπεία των προκαρκινικών αλλοιώσεων. Είναι απαραίτητο να ενημερώνονται οι ασθενείς για την αδυναμία μας να αντιμετωπίσουμε ριζικά τους HPV. Η κατάλληλη ενημέρωση θα τους βοηθήσει να μην πανικοβάλλονται, διότι η σύγχρονη ιατρική έχει ευτυχώς τους τρόπους να προλάβει και να θεραπεύσει τα δυσμενή επακόλουθα των HPV (οπότε και εάν αυτά εμφανισθούν)⁹.

Βιβλιογραφία

1. Crawford (1965): A study of Papilloma virus.
2. Gissman L, zur Hausen H (1976): Human Papilloma viruses: Physical mapping and genetic heterogeneity.
3. Kreider JW, Howett MK, Wolfe SA, Bartlett GL, RJ, Sedlacek TV, Mortel R (1985): Morphological transformation in vivo of human uterine cervix with Papilloma virus from condylomata acuminata.
4. Kartz RL, Veanattukalathil S, Weiss KS (1987): Human papilloma virus infection and neoplasia of the cervix and anogenital region in women with Hodgkins disease.
5. Meissels A, Fortin R (1976): Condylomatous lesions of the cervix and vagina.
6. Chen EY, Hawley PM, Levinson AD, Seemburg PH (1982): The primary structure and genetic organization of the bovine Papilloma virus Type 1 genome.
7. Bughart E (1991): Colposcopy, Cervical Pathology, Textbook and Atlas.
8. Cartier R (1984): Practical Colposcopy.
9. Coppleson M & Pixley E (1992): International Colposcopic Terminology, Gynecologic Oncology.
10. Karlstad P, Stafl A (1982): Atlas of Colposcopy.
11. Richard RM, Foux JF, Winmer B (1992): Pathology of Cervical Squamous and glandular intraepithelial neoplasia.
12. Costar Ye Thomson C, Rose B (1995): Virology, Papilloma virus infection.
13. Pfister H, Wieland U (1997): Papilloma viruses in Human Pathology: Epidemiology, Pathogenesis and oncogenic Role.
14. Σπαντίδης ΔΑ (1991): Ιολογία. Αρχές, Κλινικά και μοριακά στοιχεία. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας.
15. Τσότσος Α. (1992): Ιατρική Ιολογία, Γενική, Κλινική, Εργαστηριακή. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας.
16. Turek LP, Smith EM (1996): The Genetic Program of genital Human Papilloma viruses in Infection and Cancer.
17. Ferenczy A (1993): Management of patient with an abnormal Papanicolaou test.
18. Pfister H (1996): The role of Human Papilloma Virus in Anogenital Cancer.
19. Reid R (1996): The management of Genital Condylomas, Intraepithelial Neoplasia.
20. Richard RM (1998): Cervical neoplasia, past, present and future Contemp.
21. Wunderman I, Coppleson M (1995): Polarprobe : a precancer detection instrument.
22. Campion MJ (1993): Colposcopy and pregnancy.
23. Zanardi C, Barasso R (1998): Papillomavirus related genital lesions in male partners of women with genital condyloma.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΟΥΜΕ

