

Η ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΤΗΣ HPV-ΛΟΙΜΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΤΡΑΧΗΛΟΥ – ΚΟΛΠΟΥ – ΑΙΔΟΙΟΥ ΣΤΟ ΝΟΜΟ ΑΙΤΩΛΟΑΚΑΡΝΑΝΙΑΣ

Χρήστος Α. Παπαδημητρίου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σε αναδρομική μελέτη 4.000 Test Pap κατά την πενταετία 2000-2005 στο Νομό Αιτωλοακαρνανίας ανευρέθηκε ποσοστό 23,5% με HPV-λοίμωξη (είτε ως φορείς με μη παθολογικά ευρήματα, είτε ως εκφραζόμενη με κλινική συμπτωματολογία). Ποσοστό 3% παρουσίαζαν προκαρκινικές αλλοιώσεις (CIN I, CIN II, CIN III). Ο ρυθμός εξάπλωσης της νόσου είναι ανοδικός. Η σύγχρονη κοινωνικο-οικονομική πραγματικότητα ευνοεί την εξάπλωση της νόσου. Η διαρκής ενημέρωση αποτελεί σημαντικό παράγοντα περιορισμού της νόσου.

Οροι ευρετηρίου: HPV-λοίμωξη, δυσπλασία τραχήλου μήτρας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αποτελεί κοινή πεποίθηση ότι σημειώνεται αλματώδης άνοδος στην επίπτωση του πιο συχνού σεξουαλικά μεταδιδόμενου νοσήματος στο Δυτικό Κόσμο, υπό τη γενική ονομασία HPV-λοίμωξη. Η δυναμική της ανόδου αυτής σχετίζεται με κοινωνικούς, πολιτισμικούς, οικονομικούς αλλά και ιατρικούς παράγοντες. Η σεξουαλική απελευθέρωση, η τροποποίηση των ηθικών ορίων, η οικονομική μετανάστευση, αλλά και η πιο ειδική ιατρική διερεύνηση (HPV-testing), επιγρμματικά, συμβάλλουν στην άνοδο των ποσοστών εξάπλωσης της νόσου. Πρόσφατες ανακινώσεις μιλούν για ανεύρεση του ιού (είτε ως γενεσιουργό αίτιο «εν υπνώσει», είτε σαν αίτιο νόσου) σε ποσοστό 60-65% στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (σε κάποια χρονική περίοδο της ζωής τους). Η μελέτη της παθογένειας των προδιηθητικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας έχει επικεντρωθεί στη ζώνη μετάπλασης ή ζώνη μετάπτωσης (transformation zone) του τραχηλικού επιθηλίου. Η ζώνη αυτή του μεταπλαστικού επιθηλίου, από τη φάση σχηματισμού της και ακολούθως, ενέχει ιδιαίτερη σημασία, καθόσον στο δυναμικά εξελισσόμενο αυτό επιθήλιο η επίδραση ογκογενετικών παραγόντων έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία αλλοιώσεων που κατά κανόνα προηγούνται του διηθητικού καρκίνου.

Τα δυο σταθερά χαρακτηριστικά αυτών των αλλοιώσεων που αφορούν το επιθήλιο, όπως αυτά είναι ορατά στο κοινό μικροσκόπιο ανεξάρτητα του βαθμού βαρύτητας, είναι: α) η κυτταρική ατυπία (διόγκωση πυρήνα, υπερχρωμασία, διαταραχή σχέσης πυρήνα πρωτοπλάσματος κ.λπ), και β) η απουσία διαφοροποίησης. Στο CIN I, II και III, τα άτυπα, μη-ωριμάζοντα κύτταρα καταλαμβάνουν αντίστοιχα το κάτω τρίτημόριο, τα 2/3 ή και ολόκληρο το πάχος του επιθηλίου [CIN I: ελαφρά δυσπλασία (low grade squamous intraepithelial lesion), CIN II: μέτρια δυσπλασία - ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση, CIN III: βαριά αλλοίωση - H-SIL (high grade squamous intraepithelial lesion)]. Οι μακροχρόνιες προσπάθειες εντόπισης συγκεκριμένου αιτιολογικού παράγοντα της νόσου, λαμβάνοντας υπόψη και τη γενετήσια συμπεριφορά της γυναίκας, οδήγησαν στον ιό του ανθρώπινου θηλώματος HPV (Human Papilloma Virus). Η ανίχνευση του DNA του ιού σε ποσοστό πλέον του 90% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου και, πιο πρόσφατα, η πιστοποίηση της ιικής δραστηριότητας μέσω μεταγραφικών διαδικασιών, σε συνδυασμό με την πρόκληση από στελέχη HPV ογκογόνων μεταλλάξεων σε κυτταρικές σειρές in vitro, αποδεικνύουν σαφώς την αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ HPV και καρκινογένεσης στον τράχηλο της μήτρας, ανεξάρτητα από άλλους πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες. Οι HPV ιοί είναι μικρού μεγέθους DNA ιοί, χωρίς περιβλήμα, με κυκλικό διπλής έλικας DNA γένωμα. Η οργάνωση και η δομή του γενώματος σε όλους τους τύπους είναι ίδιες και αυτό αποτελείται από τρεις περιοχές:

1. LCR (Long Control Region) - μη μεταγραφόμενη περιοχή, υπεύθυνη για τη ρυθμιστική λειτουργία του ιικού γενώματος.

Πίνακας 1. Καταγραφή κολποσκοπικών ευρημάτων

1. Φυσιολογικά ευρήματα (πλακώδες επιθήλιο, κυλινδρικό επιθήλιο, μεταπλαστικό επιθήλιο)
2. Παθολογικά ευρήματα
 - α) Εντός ζώνης μετάπλασης (λευκάζον επιθήλιο, διάστιξη, μωσαϊκό, λευκοπλακία, ατυπία αγγείων, αρνητική χρώση ιωδίου)
 - β) Εκτός ζώνης μετάπλασης
3. Υποψία διηθητικού καρκίνου
4. Ανεπαρκής κολποσκόπηση (μη ορατά όρια ζώνης μετάπλασης, έντονη φλεγμονή, τράχηλος μη ορατός)
5. Διάφορα ευρήματα (μικροθηλώδης επιφάνεια, εξοφυτικό κονδύλωμα, φλεγμονή, ατροφία, εξέλκωση κ.ά.)

2. E (Early Region) - πρόωμη περιοχή. Αποτελεί μεταγραφική μονάδα με υποδιαίρεσεις E1-EZ, οι πρωτεΐνες δε που εκφράζονται είναι ρυθμιστικοί παράγοντες της εΐκης αναπαραγωγής. Η αδρανοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων του ξενιστή συνεπάγεται απώλεια των ρυθμιστικών μηχανισμών, που οδηγεί στον άναρχο και συνεχή πολλαπλασιασμό των κυττάρων (αθανοποίηση). Ο συνδυασμός αθανοποίησης και 5-6 μεταλλάξεων θεωρείται προϋπόθεση για εκτροπή σε κακοήθεια.

3. LR (Later Region) - όψιμη περιοχή. Κωδικοποιεί τις δομικές L1 και L2 του καψιδίου του ιού.

Μέχρι τώρα έχουν περιγραφεί περισσότεροι από 70 τύποι HPV. Αυτοί, αν και δομικά ελάχιστα διαφέρουν μεταξύ τους, χαρακτηρίζονται από σημαντική εξειδίκευση αναφορικά με την ανατομική θέση του επιθηλίου που προσβάλλουν και το είδος της βλάβης που προκαλούν στο σημείο προσβολής. Στην πρωτογεννητική περιοχή έχουν απομονωθεί περισσότεροι από 20 τύποι ιών. Από αυτούς, μόνο 23 έχουν εντοπισθεί στον τράχηλο και οι μισοί από αυτούς σχετίζονται με CIN I και διηθητικό καρκίνο. Σε CIN I συνηθέστεροι τύποι είναι οι: 6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56, 58, 61. Σε CIN II και CIN III απαντώνται οι: 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 61. Η βιολογική συμπεριφορά είναι αρκετά διασαφηνισμένη περιλαμβάνοντας: α) τη φάση ενοφθαλμισμού με προσβολή της βασικής στιβάδας του επιθηλίου, β) τη φάση επώασης ή λανθάνουσας φλεγμονής με διάρκεια 6 εβδομάδων έως 8 μήνες, γ) τη φάση ενεργούς εκφράσεως με παρουσία των χαρακτηριστικών και παθογονικών κοιλοκυττάρων.

Το Test Pap (απλό) είναι αυτό που, πέραν της κλινικής σημειολογίας, θα μας κατευθύνει για τον έλεγχο και τη θεραπευτική αντιμετώπιση του προβλήματος. Σήμερα χρησιμοποιείται ιδιαίτερα το HPV-testing ή Thinprep με κάθε αυτού εξειδίκευση στην ανίχνευση της εΐκης λοίμωξης. Βεβαίως, η κολποσκόπηση και η κατευθυνόμενη εκλεκτική βιοψία υπό κολποσκοπικό έλεγχο είναι διερευνητικές «τακτικές» με εξαιρετικό διαγνωστικό ρόλο. Τον κύριο κολποσκοπικό στόχο μελέτης τον κατέχει η ζώνη του μεταπλαστικού επιθηλίου. Τα παθολογικά ευρήματα κωδικοποιούνται και χαρτογραφούνται σχηματικά ή φωτογραφίζονται (πίνακας 1).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Για το CIN I αρκούμεστε σε απλή, αλλά επιμελή, τακτική παρακολούθηση. Για το CIN II και το CIN III ακολουθούνται περισσότερο παρεμβατικές μέθοδοι, καταστροφικές ή αφαιρετικές, με μεγάλο εύρος δυνατοτήτων και εξειδικευμένων τακτικών.

ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν 4.000 Test Pap (εκ των οποίων τα 800 ήταν Thinprep), διενεργούμενα από 1/1/2000 έως 30/12/2005. Όλα τα test αφορούσαν γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Από το σύνολο των εξετασθέντων γυναικών ποσοστό 23,5% ανευρέθηκε με λοίμωξη HPV σε διαφορετική βιολογική φάση. Ποσοστό 17% εκ του συνόλου των μολυσθέντων ανευρέθηκε με ύπαρξη λίγων μόνο κοιλοκυττάρων, χωρίς κλινική σημειολογία. Ποσοστό 3,5% ανευρέθηκε με αρκετά κυτταρολογικά και κολποσκοπικά ευρήματα, ενώ ποσοστό 3% ανευρέθηκε με κλινικοεργαστηριακή εικόνα CIN II-CIN III. Η χρονική περίοδος εμφάνισης των περιστατικών ήταν ανά έτος ανοδική (+17%). Ιδιαίτερη άνοδος σημειώθηκε κατά τα έτη 2004-2005.

Στο σύνολο των ανευρεθέντων με HPV, 68% κατοικούσαν σε αστικά κέντρα. Αντιπαραθέτοντας τον στατιστικό παράγοντα του τυχαίου συμβάντος ή του γεγονότους της συνεχούς και διαρκούς ενημέρωσης της γυναίκας από τον ιατρό της, τα ΜΜΕ και το κοινωνικό περιβάλλον, όλα αυτά δεν είναι ικανά να αναιρέσουν την ανοδική πορεία που παρατηρήσαμε ότι σημείωσε η λοίμωξη. Επίσης, πρέπει να αναφερθεί ότι το σύνολο των γυναικών αφορούσε σε γυναίκες του Νομού Αιτωλοακαρνανίας. Ποσοστό 18,3% από το σύνολο των πασχόντων με HPV ήταν αλλοδαπές γυναίκες.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η όλη αναδρομική μελέτη σκοπό είχε να εντοπίσει και να εμφανίσει μια πρώτη περιγραφική εικόνα του ποσοστού της HPV λοίμωξης και τις προκαρκινικές επιπτώσεις τις στην προκτογεννητική περιοχή του σώματος, στις γυναίκες του Νομού Αιτωλοακαρνανίας. Αν το δυσάρεστο της μελέτης είναι μια ραγδαία άνοδος της εξάπλωσης της νόσου σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, το θετικό είναι η ολοένα και αυξανόμενη προσέλευση γυναικών για Test Pap, καθώς και η μερική ευαισθητοποίησή τους για το πρόβλημα.

Σίγουρα μένουν πολλά να γίνουν, όπως διαρκής ενημέρωση σε επίπεδο οικογένειας, σχολείου, δήμων. Επίσης, καταφαίνεται η μεγάλη ευθύνη του ιατρικού κόσμου για πιο δυναμική παρέμβαση στο πρόβλημα. Σίγουρα το πρόβλημα δεν είναι εύκολο να εξαφανισθεί, λαμβάνοντας υπόψη τη σύγχρονη οικονομική πραγματικότητα (οικονομική μετανάστευση, trafficking γυναικών, κοινωνική κατάσταση, «σεξουαλική απελευθέρωση»). Είναι, όμως, πιστεύουμε εύκολο να περιορισθεί σημαντικά μέσω των προαναφερθέντων προτύπων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι πλέον γνωστό ότι ο ιός HPV αποικισμός του τραχηλικού επιθηλίου σχετίζεται άμεσα με την προκαρκινική και την καρκινική αλλοίωση της περιοχής. Η HPV-λοίμωξη, ως δυνητικός παράγοντας κινδύνου για προκαρκινικές αλλοιώσεις, βρίσκεται σε ανοδική πορεία στο Νομό Αιτωλοακαρνανίας. Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης HPV-λοίμωξης λόγω της ποικιλοπλοκότητας του ιού, του πρόσφορου περιβάλλοντος ανάπτυξης, της ευκολίας ενοφθαλμισμού του ιού. Η σύγχρονη κοινωνικο-οικονομική πραγματικότητα ευνοεί την εξάπλωση της λοίμωξης. Η διαρκής ενημέρωση, ο τακτικός ιατρικός έλεγχος, ο εξειδικευμένος έλεγχος με HPV-testing αποτελούν σημαντικά όπλα πρόληψης, διάγνωσης και αντιμετώπισης.

SUMMARY

In our retrospective study of 4.000 Pap Tests during the years 2000-2005, in the county of Etoloakarnania, 23% of the women who were examined were found to be infected with HPV (either as carriers with no pathological findings or with no clinical symptoms). Of the women examined, 3% presented pre-cancerous distortions (CIN I, CIN II, CIN III). The rate of expansion of the disease is increasing. Modern social-financial reality favours the spread of the disease. The incessant informing of the public constitutes an important factor for the confinement of the disease.

Key words: HPV-infection, Cervical Intraepithelial Neoplasia.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Γ. Κρεατσάς. Σύγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική. Εκδόσεις Πασχαλίδης.
2. Anderhuber F, Lichtenegger W. Surgical anatomy of the visceral pelvic fascia and subserous pelvic spaces. In: Burghardt E (ed). Surgical Gynecologic Oncology. New York, Thieme Med Publ Inc, 1993.
3. Burghardt E. Distant spread of cervical cancer. In: Burghardt E (ed). Surgical Gynecologic Oncology. New York, Thieme Med Publ Inc, 1993; p.212-216.
4. Burghardt E, Winter R. Radical abdominal hysterectomy. In: Burghardt E (ed). Surgical Gynecologic Oncology. New York, Thieme Med Publ Inc, 1993; p.290-295.
5. Carena L, Villani C. Parametrial involvement and therapeutic programming in stage IB cervical cancer. Bailliere's Clinical Obst and Gynecol 2, 1998; p.889-902.
6. Consensus Statement - National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Cervical Cancer. Gynecol Oncol 1997; 66:351-361.
7. Coppleson M, Dalrymple J, Atkinson K. Colposcopic differentiation of abnormalities arising in the transformation zone. Obstet and Gynecol Clinics of North Amer 1993; 20:83-110.
8. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin B, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathologic study of disease-free interval in patients with stage IB squamous carcinoma of the cervix: A GOG study. Gynecol Oncol 1990; 38:352-357.
9. Delgado G. Lymphovascular space involvement in cervical cancer. An Independent risk factor. Gynecol Oncol 1998; 68:219-220.
10. DesRosiers P, Cardenes H, Woodburn R, Randall M. New techniques in the radiotherapeutic treatment of gynecologic malignancies. Current Opinion in Obstet and Gynecol 1998; 10:21-28.
11. Διακομανώλης Ε. Μικροδηθητικός καρκίνος τραχήλου μήτρας. Κολποσκόπηση και Γυναικολογικός Καρκίνος 1995; 1:20-21.
12. Di Saia P, Creasman W. Preinvasive disease of the cervix - invasive cervical cancer. In: Di Saia P, Creasman W (ed). Clinical Gynecologic Oncology. Mosby, 1997; pp.1-106.
13. Elkas J, Farias-Eisner R. Cancer of the uterine cervix. Current Opinion in Obstet and Gynecol 1998; 10:47-40.
14. Ferenczy A. Management of the patient with an abnormal Papanicolaou test. Obstet and Gynecol Clinics of North Amer 1993; 20:189-202.
15. Ferenczy A, Bennett Jenson A. Tissue effects and host response. Obstet and Gynecol Clinics of North Amer 1996; 23:759-782.
16. Gonzalez de Leon C, Kudelka A, Edwards C, Kavanagh J. Carcinoma of the uterine cervix. In: Pazzur R (ed). Medical Oncology, a comprehensive review. New York, Huntington 1993; p.257-270.

17. Herrington S. Cervical Pathology. *Current Opinion in Obstet and Gynecol* 1997; 9:57-62.
18. Hill EG. Benign disorders of the uterine cervix. In: Pernoll M (ed). *Current Obstetric and Gynecologic diagnosis and treatment. A Lange Medical Book, International edition*, 1991; 719-731.
19. Kjellgren O. Clinical invasive carcinoma of cervix: place of radiotherapy as primary treatment. In: Coppleson M (ed). *Gynecologic Oncology*. Churchill Livingstone, 1992; 1:673-695.
20. Manetta A, Berman M, Disaia P. Advanced and recurrent carcinoma of cervix. In: Coppleson M (ed). *Gynecologic Oncology*. Churchill Livingstone, 1992; 1:717-728.
21. Morris M, Tortoleno-Luna G, Malpica A, Baker V, Cook E, Johnson E, Folley Mitchell M. Cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Obstetr and Gynecol Clinics of North Amer* 1996; 23:347-410.
22. Van Nagell J, Higgins R. Clinical invasive carcinoma of cervix: clinical features, diagnosis, staging and pretreatment evaluation. In: Coppleson M (ed). *Gynecologic Oncology*. Churchill Livingstone, 1992; 1:663-671.
23. Nelson J. Clinical invasive carcinoma of cervix: place of radical hysterectomy as primary treatment. In: Coppleson M (ed). *Gynecologic Oncology*. Churchill Livingstone, 1992; 1:697-702.
24. Pfister H. The role of human papillomavirus in anogenital cancer. *Obstetr and Gynecol of North Amer* 1996; 23:579-595.
25. Quinn M. Adenocarcinoma of the cervix are there arguments for a different treatment policy? *Current Opinion in Obstetr and Gynecol* 1997; 9:21-24.