

Ανασκόπηση

## Νεότερα Δεδομένα στην κλινική αντιμετώπιση της Τραχηλικής Ενδοεπιθηλιακής Νεοπλασίας

Δ. Ρούσος  
Χ. Βοσνάκης

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εξέλιξη της τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας και του καρκίνου του τραχήλου συνδέεται με την παρουσία ορισμένων στελεχών του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων. Ποσοστό περίπου 70% των περιπτώσεων με καρκίνο του τραχήλου οφείλεται στους τύπους 16 και 18 του HPV. Περίπου 500.000 νέες περιπτώσεις προκαρκινωματώδων βλαβών (CIN II, CIN III) διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο στις Η.Π.Α. και το 50-60% αποδίδεται στους τύπους 16 και 18. Οι προκαρκινωματώδεις βλάβες του τραχήλου της μήτρας μπορούν να αντιμετωπιστούν με ήπιες χειρουργικές παρεμβάσεις. Στις γυναίκες αυτές, επιβάλλεται τακτική παρακολούθηση, για να αποφευχθεί υποτροπή της νόσου.

*Όροι ευρετηρίου: HPV, τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι η δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες. Κάθε χρόνο, 510.000 νέα περιστατικά καρκίνου του τραχήλου διαγιγνώσκονται, ενώ 288.000 γυναίκες πεθαίνουν από αυτόν<sup>1</sup>. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, αποτελεί την πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες.

Σχεδόν όλα τα περιστατικά καρκίνου του τραχήλου της μήτρας οφείλονται σε λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)<sup>2</sup>. Περίπου το 70% των περιστατικών καρκίνου του τραχήλου της μήτρας προκαλούνται από λοίμωξη με τους ορότυπους 16 και 18<sup>3</sup>. Στις Η.Π.Α. εμφανίζονται περίπου 500.000 νέα περιστατικά μέτριας και βαριάς τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (CIN II-III) και περίπου το 50-60% αυτών οφείλονται σε λοίμωξη από τον HPV 16 και HPV 18<sup>4</sup>. Αντίθετα, το CIN I προκαλείται από μία ποικιλία οροτύπων HPV (25% από HPV 16 ή HPV 18 και 5% από HPV 6 ή HPV 11)<sup>5</sup>.

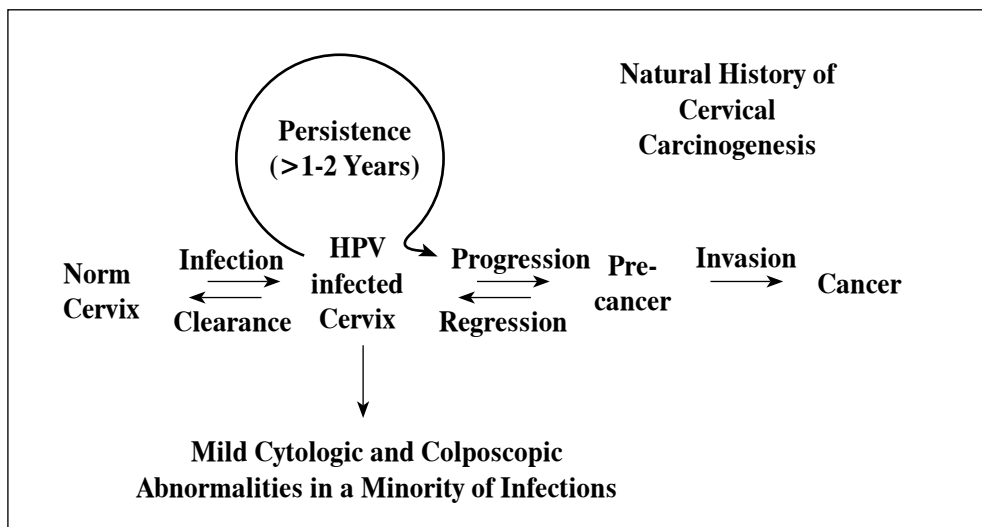
Το 80-90% των περιπτώσεων του καρκίνου του πρωκτού προκαλείται από λοίμωξη με HPV 16 ή HPV 18<sup>6</sup>, ενώ το 40% των περιπτώσεων καρκίνου του αιδοίου σχετίζεται με HPV λοίμωξη<sup>5</sup>.

Περισσότερες από 500.000 νέες περιπτώσεις πρωκτογεννητικών κονδυλωμάτων παρουσιάζονται κάθε χρόνο στις Η.Π.Α. και το 90% αυτών οφείλεται σε λοίμωξη από τον HPV 6 ή HPV 11<sup>6</sup>. Υπολογίζεται ότι το 10% των ανδρών και γυναικών θα παρουσιάσουν κονδυλώματα, σε κάποια στιγμή της ζωής τους<sup>7</sup>.

Είναι προφανές από τα παραπάνω ότι η πρόληψη, η πρόωμη διάγνωση

Γ' Μαιευτική - Γυναικολογική  
Κλινική, Α.Π.Θ.,  
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο  
Θεσσαλονίκης

Αλληλογραφία:  
Δ. Ρούσος  
Καθηγητής Μαιευτικής -  
Γυναικολογίας Α.Π.Θ.  
Μητροπόλεως 46-48, 546 23 Θεσσαλονίκη  
Κατατέθηκε: 15/7/08  
Εγκρίθηκε: 10/9/08



**Εικόνα 1.** Τα στάδια ανάπτυξης καρκινογένεσης στον τραχήλο της μήτρας.

(Από: Schiffman M, Castle P. The promise of global cervical cancer prevention. *N Engl J Med* 2005).

και η αντιμετώπιση των προκαρκινικών βλαβών του τραχήλου της μήτρας θα μπορούσε να συμβάλει σημαντικά στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου.

#### ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ (SCREENING)

Η πλέον επιτυχημένη στρατηγική για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ήταν η εφαρμογή προγραμμάτων πληθυσμιακού ελέγχου, που βασίζεται στην κυτταρολογική εξέταση τραχηλικών επιχρισμάτων (test Παπανικολάου-test Pap). Η εισαγωγή τέτοιων προγραμμάτων σε πληθυσμιακές ομάδες, που δεν είχαν ελεγχθεί στο παρελθόν, είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου από 60-90%, μέσα σε τρία χρόνια από την εφαρμογή τους<sup>8</sup>. Στις Η.Π.Α., η συχνότητα καρκίνου του τραχήλου μειώθηκε κατά 75% και η θνητότητα κατά 74%, στα 50 χρόνια εφαρμογής της τραχηλικής κυτταρολογίας ως μέσο πληθυσμιακού ελέγχου<sup>9</sup>. Οι στόχοι του πληθυσμιακού ελέγχου είναι η πρόωπη εντόπιση, διάγνωση και θεραπεία των προκαρκινικών βλαβών ή και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Η επιτυχία αυτών των προγραμμάτων, που βασίζονται στην τραχηλική κυτταρολογία, οφείλεται στο γεγονός ότι:

- α) το test Παπανικολάου είναι σχετικά απλό και επαναλαμβάνεται εύκολα,
- β) το test Παπανικολάου έχει τη δυνατότητα να αναγνωρίζει κυτταρολογικές ανωμαλίες πριν από την εμφάνιση διθητικής νόσου,
- γ) η μετάβαση από προκαρκινικές βλάβες σε διθητική νόσο είναι σχετικά αργή,
- δ) οι προκαρκινικές βλάβες μπορούν να αντιμετωπιστούν με ελάχιστα επεμβατικές μεθόδους.

Από την άλλη πλευρά όμως, το test Παπανικολάου,

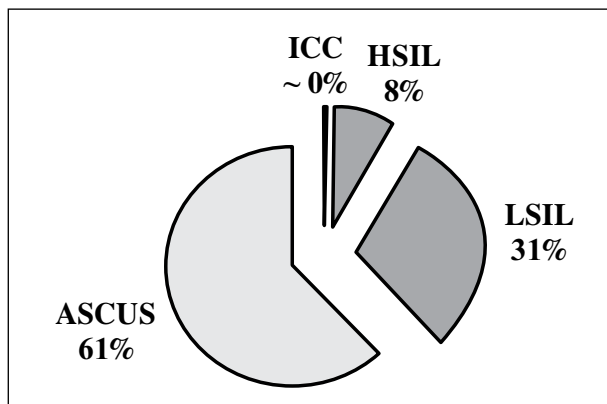
από μόνο του, έχει χαμηλή ευαισθησία<sup>10</sup>, περιορισμένη ικανότητα επαναληψιμότητας<sup>5</sup> και πολλά αμφίβολα αποτελέσματα.

Αφού η αιτιολογική σχέση μεταξύ HPV λοίμωξης και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έχει αποδειχθεί πλήρως, προστέθηκε στον ασυμπτωματικό έλεγχο και το HPV-DNA test. Το HPV-DNA test είναι μία αυτοματοποιημένη διαδικασία, αντικειμενική και σαφώς πιο ευαίσθητη από το test Παπανικολάου<sup>11</sup>. Έχουν προταθεί διάφοροι τρόποι συνδυασμού των δύο μεθόδων (test Pap-DNA test), ως μέσα πληθυσμιακού ελέγχου.

Αξιοποιώντας τα πλεονεκτήματα του HPV-DNA test θα ήταν δυνατό να αποφεύγεται η διερεύνηση, με κυτταρολογική εξέταση, HPV αρνητικών κυτταρικών αλλοιώσεων, αλλά ταυτόχρονα να αυξηθεί και το μεσοδιάστημα ελέγχου σε αυτές τις περιπτώσεις<sup>12</sup>. Οι περισσότερες Δυτικο-ευρωπαϊκές χώρες προτείνουν την έναρξη του ελέγχου με HPV-DNA test στην ηλικία των 20-65 ετών<sup>13</sup>. Τέτοια πρωτόκολλα παρακολούθησης τροποποιούνται ανά περιοχή, εξαιτίας των ειδικών επιδημιολογικών διαφορών κάθε περιοχής, αλλά και του οικονομικού κόστους, που μπορεί να αναλάβει ο φορέας που τα εφαρμόζει.

#### ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΤΡΑΧΗΛΙΚΗΣ ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Η φυσική πορεία ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, σύμφωνα με τη θεωρία των Richard και Baragon<sup>14</sup>, περιλάμβανε αρχικά την ανάπτυξη ήπιας ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (CIN I), που εξελισσόταν σε μέτρια ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (CIN II), κατόπιν σε βαριά (CIN III) μέχρι να καταλήξει σε διθητική νόσο. Η ιστολογική αυτή ταξινόμηση, αν και χρήσιμη για εκπαιδευτικούς ή κλινικούς λόγους, δε φαίνεται να ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα. Η φυσική πο-



**Εικόνα 2.** Κατανομή των παθολογικών κυτταρολογικών εξετάσεων του τραχήλου της μήτρας  
(Από: Schiffman M. *Integration of HPV vaccination, cytology, and HPV testing. Cancer (Cytopathology) 2007*).

ρεία της νόσου φαίνεται να περιλαμβάνει πιο μεγάλα βήματα, ξεκινώντας πρώτα από τη λοίμωξη με ένα ή περισσότερα στελέχη HPV, την παραμονή του ιού, τη μετατροπή των προσβεβλημένων από τον ιό κυττάρων σε προκαρκινικά και τέλος τη διήθηση<sup>15</sup> (εικόνα 1). Η ιστολογική εικόνα του CIN III είναι η χαρακτηριστική της προκαρκινικής κατάστασης, ενώ η εικόνα του CIN II είναι ετερογενής, πολλές φορές διαφορούμενη και με μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροφής<sup>15</sup>.

Από τα 40 περίπου HPV στελέχη, που μπορούν να προσβάλουν το επιθήλιο των γεννητικών οργάνων, 15-20 μπορούν να προκαλέσουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας<sup>3,15</sup> (εικόνα 2). Οξεία λοίμωξη από HPV στέλεχος είναι εξαιρετικά συχνή στις νεαρές ηλικίες, από την άλλη πλευρά όμως, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι σχετικά σπάνιος και εμφανίζεται σε μεγαλύτερη ηλικία<sup>16</sup>. Η τυπική ηλικία εμφάνισης λοίμωξης από HPV είναι ανάλογη με την ηλικία εμφάνισης άλλων σεξουαλικών μεταδιδόμενων ασθενειών και παρουσιάζει τη μέγιστη συχνότητα συνήθως τέσσερα χρόνια μετά την πρώτη σεξουαλική επαφή<sup>16</sup>.

Το 90% του λοιμώξεων από HPV συνοδεύονται από παθολογικά κυτταρολογικά ευρήματα, τα οποία τις περισσότερες φορές υποστρέφουν μέσα σε διάστημα δύο ετών<sup>15</sup> (εικόνα 2). Η παραμονή λοίμωξης από ένα καρκινογόνο στέλεχος HPV αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα ανάπτυξης CIN III, μέσα σε 5-10 χρόνια από τη μόλυνση και βέβαια αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου τις επόμενες δεκαετίες<sup>15</sup>. Η χρονική διάρκεια από τη λοίμωξη, με υψηλού κινδύνου HPV στέλεχος, μέχρι την ανάπτυξη διηθητικής νόσου είναι μία αργή διαδικασία, που χρειάζεται κατά μέσο όρο περίπου είκοσι χρόνια, αν και υπάρχουν περιπτώσεις που μπορεί να εμφανιστεί πολύ νωρίτερα<sup>17</sup>.

Το καθένα από τα 15-20 υψηλού κινδύνου στελέχη

HPV συνδέεται με διαφορετική πιθανότητα<sup>18</sup> εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου και η φυσική πορεία της λοίμωξης που προκαλεί είναι ανεξάρτητη από τη δράση των υπολοίπων<sup>15</sup> (εικόνα 3). Η λοίμωξη από το στέλεχος HPV 16 παρουσιάζει το μεγαλύτερο κίνδυνο χρόνιας παραμονής του ιού, εμφάνισης CIN III, αλλά και διηθητικής νόσου<sup>9</sup>. Υπολογίζεται ότι το 50-60% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου από πλακώδη κύτταρα και το 40% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου από αδενικά κύτταρα, οφείλεται σε λοίμωξη από τον HPV 16<sup>20</sup>. Επίσης, υπολογίζεται ότι 10-15% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου από πλακώδη κύτταρα οφείλεται σε λοίμωξη από τον HPV 18<sup>20</sup>.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΤΡΑΧΗΛΙΚΩΝ ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ

### Γενικές αρχές

Σήμερα υπάρχουν δύο τρόποι θεραπείας της τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας. Ο πρώτος τρόπος είναι η καταστροφή των τραχηλικών βλαβών in vivo (ablation) με κρυοπηξία ή laser ή ηλεκτροκαυτηριασμό. Η άλλη μέθοδος είναι η αφαίρεση του τραχηλικού ιστού που έχει προσβληθεί (με τη μορφή κώνου), με τη χρήση νυστεριού, ηλεκτροχειρουργικής αγκύλης (loop), laser, ηλεκτροχειρουργικής βελόνης και νυστεριού υπερίχων. Οι μέθοδοι εκτομής παρουσιάζουν το πλεονέκτημα ιστοπαθολογικής εξέτασης του τραχηλικού ιστού.

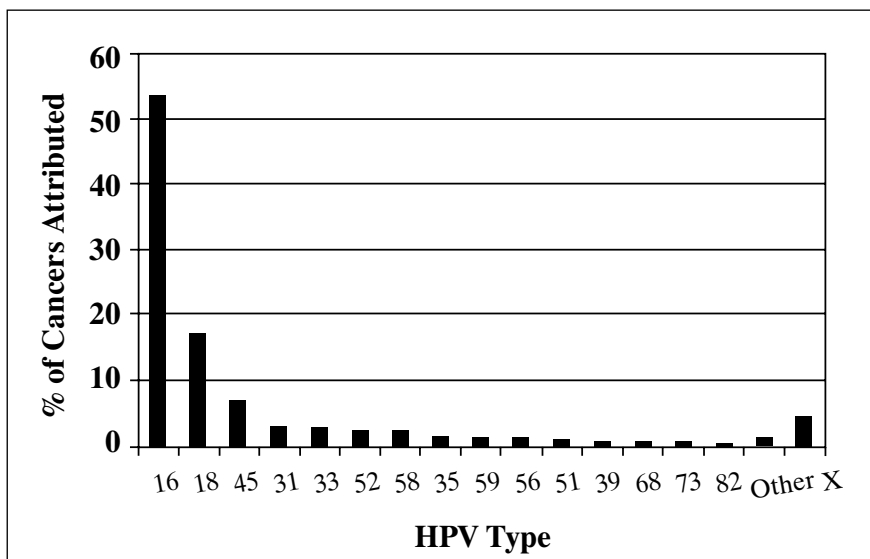
Αν και υπάρχουν περιορισμένες τυχαιοποιημένες μελέτες, φαίνεται ότι τόσο οι μέθοδοι εκτομής, όσο και οι μέθοδοι καταστροφής του προσβεβλημένου τραχηλικού ιστού, έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα και ελαττώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης διηθητικής νόσου<sup>21-22</sup>.

Η κωνοειδής εκτομή του τραχήλου με νυστέρι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης πρόωρου τοκετού, χαμηλού βάρους νεογνού και καισαρικής τομής σε μία μελλοντική κύηση<sup>23</sup>. Όμως, μεγάλες προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι γυναίκες, που υποβλήθηκαν σε κωνοειδή εκτομή τραχήλου με αγκύλη (loop) ή laser, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πρόωρου τοκετού, πρόωρης ρήξης υμένων και γέννησης χαμηλού βάρους νεογνών σε μελλοντικές κύσεις<sup>24-25</sup>.

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει φαρμακευτική θεραπεία για το CIN. Αν και αρκετά σκευάσματα έχουν χρησιμοποιηθεί, κανένα δεν παρουσιάζει την αποτελεσματικότητα των μεθόδων καταστροφής ή εκτομής του τραχηλικού ιστού<sup>26</sup>.

### Επανελέγχος μετά από θεραπεία για CIN

Η αποτυχία της θεραπείας του CIN, με τις χειρουργικές μεθόδους που προαναφέρθηκαν, κυμαίνεται από 5% έως 15%, χωρίς να υπάρχει σημαντική διαφορά ανάμεσα σε αυτές<sup>27</sup>. Έχουν προταθεί αρκετά πρωτόκολλα για τον επανελέγχο γυναικών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για CIN. Αυτά περιλαμβάνουν το test Πα-



**Εικόνα 3.** Τα στελέχη του HPV που προκαλούν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. (Από: Munoz N, Bosch FX, et.al. *Against which HPV types shall we vaccinate and screen? Int J Cancer* 2004).

πανικολάου, την κολποσκοπήση, το HPV-DNA testing και συνδυασμό των παραπάνω μεθόδων σε μία ποικιλία τακτικών επαναλήψεων. Κανένα από τα παραπάνω πρωτόκολλα δεν έχει αξιολογηθεί σε τυχαιοποιημένες μελέτες και έτσι, η σύγκριση μεταξύ τους είναι αδύνατη<sup>28</sup>. Φαίνεται ότι η ευαισθησία του HPV-DNA test στη διάγνωση της υποτροπής CIN, έξι μήνες μετά από θεραπεία, είναι 90% περίπου και παραμένει σε αυτά τα επίπεδα για 24 μήνες μετά τη θεραπεία, ενώ η ευαισθησία του κυτταρολογικού ελέγχου κυμαίνεται στο 70%<sup>29</sup>.

### Θεραπεία CIN I

Το CIN I περιλαμβάνει μία ετερογενή ομάδα βλαβών με πολύ μικρή επαναληψιμότητα. Λιγότερες από τις μισές περιπτώσεις, στις οποίες τέθηκε η διάγνωση CIN I από έναν παθολογοανατόμο, ταξινομήθηκαν ως CIN I όταν εκτιμήθηκαν από ομάδα παθολογοανατόμων<sup>30</sup>. Οι CIN I βλάβες προκαλούνται από λοιμώξεις υψηλού αλλά και χαμηλού κινδύνου HPV στελέχη και παρουσιάζουν πολύ μεγάλη πιθανότητα αυτόματης υποστροφής, που πλησιάζει το 90%, ειδικά σε έφηβες και νεαρές ενήλικες, ανεξάρτητα από τον τύπο HPV που το προκάλεσε<sup>31</sup>.

Οι γυναίκες με CIN I και ιστορικό κυτταρολογικής εξέτασης, που έδειξε HSIL ή AGC, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν CIN II ή III ή αδenoκαρκίνωμα in situ, σε σύγκριση με αυτές που έχουν CIN I και κυτταρολογική εξέταση με ASCUS ή LSIL<sup>28</sup>. Επομένως, η αντιμετώπιση και παρακολούθηση γυναικών με CIN I εξαρτάται, σε σημαντικό βαθμό, από τα ευρήματα της κυτταρολογικής εξέτασης.

Οι γυναίκες με CIN I και ιστορικό test Pap με ASCUS ή LSIL, σύμφωνα με τις οδηγίες του ASCCP 2006<sup>28</sup>, μπορούν να ελέγχονται με κυτταρολογική εξέταση κάθε 6 μήνες ή HPV-DNA test κάθε 12 μήνες. Αν δύο συνεχόμε-

νες κυτταρολογικές εξετάσεις ή το HPV-DNA test είναι αρνητικό, τότε μπορούν να επιστρέψουν σε έλεγχο ρουτίνας. Αν το CIN I παραμένει για δύο χρόνια, τότε είτε μπορούν να παραμείνουν στον παραπάνω έλεγχο είτε να γίνει θεραπευτική επέμβαση (καταστροφική ή εκτομή).

Σε γυναίκες με CIN I και ιστορικό κυτταρολογικής εξέτασης με HSIL ή AGC-NOS, το ASCCP προτείνει είτε κωνοειδή εκτομή είτε στενή παρακολούθηση κάθε έξι μήνες με κυτταρολογική εξέταση, κολποσκοπήση και λήψη ενδοτραχηλικού υλικού για βιοψία για ένα χρόνο. Σε οποιαδήποτε περίπτωση, σε αυτό το διάστημα που επαναλαμβάνεται ο κυτταρολογικός έλεγχος με HSIL ή AGC-NOS ή αν η κολποσκοπήση δεν είναι ικανοποιητική, απαιτείται επεμβατική μέθοδος. Τέλος, στην περίπτωση που ο κυτταρολογικός έλεγχος είναι αρνητικός για ένα χρόνο, η γυναίκα μπορεί να επιστρέψει σε έλεγχο ρουτίνας.

### CIN I σε ειδικούς πληθυσμούς

Σε περίπτωση που CIN I παρατηρείται σε έφηβες και νεαρές γυναίκες (13-20 ετών), το ASCCP συνιστά ετήσιο έλεγχο με test Pap. Αν στον ετήσιο επανέλεγχο διαγνωσθεί HSIL ή βαρύτερη βλάβη, προτείνεται κολποσκοπήση.

Όταν διαγνωσθεί CIN I σε έγκυες γυναίκες, τότε προτείνεται τακτική παρακολούθηση, χωρίς όμως οποιαδήποτε θεραπεία.

### Αντιμετώπιση CIN II-III

Τα CIN II-III περιλαμβάνουν βλάβες που στο παρελθόν αναφέρονταν ως μέτρια και βαριά δυσπλασία/καρκίνωμα in situ. Οι βλάβες, που αντιστοιχούν στο CIN II, είναι ετερογενείς και έχουν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα να υποστραφούν, σε σύγκριση με το CIN III, αλλά

πολλές φορές ο ιστολογικός διαχωρισμός μεταξύ CIN II και CIN III είναι εξαιρετικά δύσκολος<sup>32</sup>. Εξαιτίας των παραπάνω λόγων και έχοντας ως στόχο τη μέγιστη δυνατή ασφάλεια των ασθενών, στις Η.Π.Α. η διάγνωση CIN II είναι και το όριο χειρουργικής θεραπείας<sup>28</sup>.

Οι βασικές αρχές θεραπείας που προτείνει το ASCCP<sup>28</sup> σε περιπτώσεις CIN II-III είναι η εκτομή ή η καταστροφή τραχηλικού ιστού, σε περίπτωση που έχει γίνει ικανοποιητική κολποσκοπηση. Η κωνοειδής εκτομή είναι η θεραπεία εκλογής στις περιπτώσεις CIN II-III με μη ικανοποιητική κολποσκοπηση ή σε περιπτώσεις υποτροπής σε CIN II-III μετά από θεραπεία. Η παρακολούθηση με κυτταρολογικό έλεγχο και κολποσκοπηση ή υστερεκτομή δε θεωρούνται αποδεκτοί τρόποι θεραπείας. Αποδεκτοί τρόποι ελέγχου, μετά από θεραπεία για CIN II-III, θεωρούνται είτε ο έλεγχος HPV-DNA κάθε 6-12 μήνες, είτε η κυτταρολογική εξέταση και κολποσκοπηση κάθε 6 μήνες. Αν το HPV-DNA test είναι αρνητικό ή δύο συνεχόμενες κυτταρολογικές εξετάσεις είναι αρνητικές, τότε η γυναίκα επιστρέφει σε έλεγχο ρουτίνας.

Αν αποκαλυφθούν βλάβες CIN II-III στα όρια του τραχηλικού ιστού που έχει αφαιρεθεί, τότε προτείνεται κυτταρολογικός έλεγχος κάθε 4-6 μήνες με ταυτόχρονη βιοψία ενδοτραχηλικού ιστού. Αποδεκτές θεραπείες θεωρούνται και η συμπληρωματική αφαίρεση τμημάτων τραχήλου ή και η υστερεκτομή σε περιπτώσεις που δεν υπάρχει δυνατότητα ικανοποιητικής παρακολούθησης της ασθενούς.

Στις περιπτώσεις CIN II σε έφηβες ή νεαρές γυναίκες, προτείνεται η παρακολούθηση με κυτταρολογικό έλεγχο και κολποσκοπηση κάθε έξι μήνες για δύο χρόνια ή η επεμβατική θεραπεία. Στις περιπτώσεις CIN III, η επεμβατική θεραπεία είναι προτιμότερη.

Η αντιμετώπιση εγκύων γυναικών με CIN III περιλαμβάνει κολποσκοπηση και κυτταρολογική εξέταση κάθε 12 εβδομάδες. Η διαγνωστική επεμβατική μέθοδος προτείνεται μόνο σε περίπτωση υποψίας διηθητικής νόσου. Οποιαδήποτε επανεκτίμηση δε μπορεί να γίνεται νωρίτερα των έξι εβδομάδων μετά τον τοκετό.

#### **Αδενοκαρκίνωμα in situ τραχήλου (AIS)**

Το αδενοκαρκίνωμα in situ του τραχήλου είναι σαφώς πιο σπάνιο σε σύγκριση με το καρκίνωμα in situ από πλακώδες επιθήλιο, αλλά τα τελευταία χρόνια η συχνότητά του αυξάνεται<sup>33</sup>. Η αντιμετώπισή του, εκτός από πρόκληση, είναι συχνά πεδίο διαφωνιών ανάμεσα στους κλινικούς ιατρούς. Το AIS είναι πολύ συχνά πολυεστιακό και δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες κολποσκοπικές αλλαγές. Η θεραπεία εκλογής, σε γυναίκες που έχουν ολοκληρώσει τον οικογενειακό προγραμματισμό, είναι η υστερεκτομή<sup>28</sup>. Σε γυναίκες όμως, που επιθυμούν να διατηρήσουν τη μήτρα τους, η θεραπεία εκλογής είναι η κωνοειδής εκτομή του τραχήλου. Το ποσοστό αποτυχί-

ας αυτής της θεραπευτικής προσέγγισης κυμαίνεται στο 8%<sup>34</sup>. Η απουσία αλλοιώσεων στα όρια του κώνου, αλλά και η αρνητική για κακοήθεια βιοψία του ενδοτραχήλου είναι κλινικά σημεία που κάνουν την πιθανότητα παρουσίας υπολειπόμενων βλαβών εξαιρετικά μικρή<sup>35</sup>.

#### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Είναι πλέον επιβεβαιωμένο ότι η λοίμωξη από HPV σχετίζεται άμεσα με την ανάπτυξη προκαρκινικών βλαβών, αλλά και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η ανάπτυξη και εφαρμογή προγραμμάτων πληθυσμιακού ελέγχου μπορεί να οδηγήσει στην πρόληψη και στην πρόωμη διάγνωση των προκαρκινικών βλαβών του τραχήλου της μήτρας. Οι προκαρκινικές βλάβες του τραχήλου της μήτρας είναι θεραπεύσιμες με ελάχιστα επεμβατικές χειρουργικές μεθόδους. Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τέτοιου είδους θεραπεία, πρέπει να επανελέγχονται σε τακτά χρονικά διαστήματα για την πρόληψη της υποτροπής της νόσου.

#### **Summary**

*Roussos D, Vosnakis C.*

*New data on the clinical treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia*

*Helen Obstet Gynecol 20(4):294-299, 2008*

The natural history of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical cancer is linked to the presence of high risk human papillomavirus (HPV). Approximately 70% of cervical cancer cases are caused by HPV 16 or HPV 18 infections. About 500.000 cases of precancerous lesions (CIN II and III) are diagnosed each year in the U.S.A., and 50% to 60% are attributable to HPV 16 and HPV 18. Precancerous lesions of the uterine cervix can be treated with minimally invasive surgical procedures. Appropriate follow-up of these patients is necessary, in order to prevent recurrence of the disease.

**Key words:** HPV, cervical intraepithelial neoplasia.

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. WHO Human papilloma virus infection and cervical cancer 2006, [http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/hpv/en/](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/hpv/en/).
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. HPV is a necessary cause of invasive clinical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 182: 12-19.
3. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a world wide perspective International biological study on cervical cancer (IBSC) Study Group *J. Nat Cancer Institute* 1995; 87: 796-802.
4. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical

- lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 89: 101-105.
5. Saslow D, Castle PE, Cox T, et al. American Cancer Society guidelines for HPV Vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *Cancer J Clin* 2007; 57: 7-28.
  6. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus, smoking and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004; 101: 270-280.
  7. Munor N, Castellsagne X, de Granzaler AB, et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24(suppl): S1-S10.
  8. International Agency for Research on Cancer (IARC). Handbooks of cancer Prevention: Cervix Cancer Screening Vol 10. Lyon, France; 2005.
  9. Devessa SS. Descriptive epidemiology of cancer of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 605-612.
  10. Nanda K, McCory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow up of cervical cytologic abnormalities: a systemic review. *Ann Intern Med* 2000; 132: 810-819.
  11. Saslow D, Runowicz D, Solomon D, et al. American Cancer Society Guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 22: 3004-3007.
  12. Curick J, Magrend MH, Ronco G et al. Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine* 2000; (suppl 3): S90-97.
  13. Goldie SJ, Kim JT, Myers E. Chapter 19: Cost-effectiveness of cervical cancer screening. *Vaccine* 2006; 24(suppl 3): 5164-5170.
  14. Richart RM, Barron BA. A follow up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105: 386-393.
  15. Schiffman M. Integration of HPV vaccination cytology and HPV testing. *Cancer (Cancer Cytopathology)* 2007; 111: 145-153.
  16. Dunne EF, Unger ER, Strenberg M et al. Prevalence of HPV infection during females in USA. *JAMA* 2007; 297: 813-819.
  17. Hildesheim A, Hadjimichael O, Schwartz PE et al. Risk factors for rapid onset of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 : 571-577.
  18. Coglianò V, Baan R, Staif K, et al. WHO International Agency for Research on Cancer. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol* 2005; 6: 204-209.
  19. Khan MJ, Castle PE, Lorinez AT, et al. The elevated 10 year risk of cervical cancer precancer and cancer in women with HPV type 16 or 18 and the possible utility of type specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1072-1079.
  20. Clifford CM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88: 63-73.
  21. Kalliala I, Nieminen P, Puba T, et al. Cancer free survival after CIN treatment: comparisons of treatment methods and histology. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 228-233.
  22. Soutler WP, Sasieni P, Panoskaltzis T. Long term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous CIN. *Int J Cancer* 2006; 118: 2048-2055.
  23. El-Bastawissi AY, Becker TM, Daling JR. Effect of cervical carcinoma in situ and its management on pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 207-212.
  24. Sanson SL, Bentley JR, Fahey TJ, et al. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 325-332.
  25. Bruinsma F, Lymley J, Tan J et al. Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth. *BJOG* 2006.
  26. Bell MC, Alvarez RD. Chemoprevention and vaccines: a review of non surgical options for treatment of cervical dysplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 68: 25-31.
  27. Nuovo J, Melnikow J, Willan AR, et al. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 68: 25-33.
  28. Wright T, Massad S, Dunton C, et al. 2006. Consensus guidelines for the management of women with cervical intra-epithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 340-345.
  29. Paraskevaidis E, Arbyn M, Sotiriadis A, et al. The role of HPV-DNA testing in the follow-up period after treatment of CIN: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 205-211.
  30. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage study. *JAMA* 2001; 285: 1500-1505.
  31. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004; 364: 1678-1683.
  32. Robertson AJ, Anderson JM, Bect JS, et al. Observer variability is histopathological reporting of cervical biopsy specimens. *J Cl Pathol* 1989; 42: 231-238.
  33. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, et al. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in USA for 1976-2000. *Cancer* 2004; 100: 1035-1044.
  34. Soutter WP, Haidopoulos D, Gornall RJ et al. Is conservative treatment for adenocarcinoma in situ of the cervix safe? *BJOG* 2001; 108: 1184-1189.
  35. Lea JS, Shin CH, Sheets EE, et al. Endocervical curettage at conisation to predict residual cervical adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 129-132.