

Νεότερα δεδομένα για την Υποτροπιάζουσα Αναπνευστική Θηλωμάτωση (ΥΑΘ)

1^η Συνάντηση του Ευρωπαϊκού Δικτύου για την ΥΑΘ Παρίσι 23-24 Φεβρουαρίου 2007

**A. ΚΑΡΑΤΖΑΝΗΣ, Ν. ΧΑΤΖΑΚΗΣ, Ε. ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΗ,
Γ. ΒΕΛΕΓΡΑΚΗΣ, Ε. ΧΕΛΙΔΟΝΗΣ**

**ΩΡΛ Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Ηρακλείου Κρήτης**

Περίληψη

Η θηλωμάτωση του λάρυγγα αποτελεί μια σπάνια αλλά αρκετά σοβαρή νόσο, τόσο στα παιδιά, όσο και σε ενήλικες. Παρά τον καλοήθη χαρακτήρα της, είναι δυνητικά θανατηφόρος μέσω απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού και λόγω της πιθανότητας για κακοήθη εξαλλαγή. Η νόσος προκαλείται από τον ιό του ανθρώπινου θηλώματος (HPV) και ειδικότερα από τους υποτύπους 6 και 11. Τα τελευταία χρόνια έχουν διεξαχθεί αρκετές πολυκεντρικές μελέτες, οι οποίες βοήθησαν στην καλύτερη κατανόηση της αιτιολογίας, της επιδημιολογίας και της μετάδοσης της ασθένειας. Η αντιμετώπιση της νόσου, όμως, ακόμα και σήμερα παραμένει ιδιαίτερα δύσκολη, λόγω της απρόβλεπτης εξέλιξής της, της τάσης να υποτροπιάζει και της επέκτασης αυτής σε άλλες περιοχές του ανώτερου αεραγωγού. Είναι πιθανό η λύση για την αντιμετώπιση της νόσου να βρίσκεται στην πρόληψη αυτής, εάν οι προσπάθειες για τη δημιουργία ενός αποτελεσματικού εμβολίου κατά του ιού ευοδωθούν. Επιπλέον, λόγω της πιθανής συσχέτισης κάποιων υποτύπων του HPV με τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, η εισαγωγή ενός τέτοιου εμβολίου είναι πιθανό να ωφελήσει στην πρόληψη και αυτής της νόσου. Από τις αρχές του έτους κυκλοφορεί στην Ελλάδα ένα εμβόλιο για τα στελέχη 6, 11, 16 και 18 του ιού, με ένδειξη την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Με βάση αυτή την εξέλιξη, διεξήχθη στο Παρίσι ένα συμπόσιο με σκοπό τη διερεύνηση τυχόν οφέλους από τη χρήση

του εμβολίου αυτού για τη θηλωμάτωση του λάρυγγα και τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Σκοπός αυτού του άρθρου είναι η ενημέρωση της ελληνικής ΩΡΛ κοινότητας σχετικά με τα αποτελέσματα αυτής της συνάντησης.

Λέξεις κλειδιά: *ιός ανθρώπινου θηλώματος, θηλωμάτωση λάρυγγα, εμβόλιο.*

Εισαγωγή

Ο HPV είναι ένας μικρός DNA ιός με διπλή άλυσο, μήκους 7.900 ζευγών βάσεων, που περιβάλλεται από ένα εικοσαεδρικό καψίδιο. Οι ιοί κατανέμονται σε υποτύπους με βάση τη γενετική ομοιότητα. Εάν ένας τύπος παρουσιάζει λιγότερο από 90% ομοιότητα όσον αφορά σε συγκεκριμένες περιοχές του γονιδιώματος, τότε αναγνωρίζεται ως διαφορετικός. Η αρίθμηση γίνεται ανάλογα με τη χρονολογική σειρά της ταυτοποίησης του κάθε υποτύπου. Όσο πιο κοινή είναι η αρίθμηση, τόσο μεγαλύτερη η συγγένεια των ιών σε ό,τι αφορά στις κλινικές τους εκδηλώσεις. Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί περισσότεροι από 100 διαφορετικοί τύποι ιών της οικογένειας του HPV¹.

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του ιού δεν είναι ακόμα γνωστός. Φαίνεται ότι μία από τις κύριες δράσεις του είναι η επαγωγή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Ο ιός δρα σε επίπεδο βασικής σπιτάδας του βλεννογόνου, απ' όπου το DNA του εισέρχεται στο κύτταρο και μεταγράφεται σε RNA. Από τη μετάφραση αυτού προκύπτουν τελικά οι πρωτεΐνες του ιού.

Αρκετοί παράγοντες μεσολαβούν στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Είναι γνωστό ότι ο ιός αυξάνει τα επίπεδα έκφρασης του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα και φαίνεται να αλληλεπιδρά με την πρωτεΐνη p53. Μετά την προσβολή των κυττάρων το DNA του ιού μπορεί να είναι ενεργό και να ακολουθήσει έκφραση της νόσου, ή να παραμείνει σε μια λανθάνουσα κατάσταση, όπου ο βλεννογόνος εμφανίζεται κλινικά και ιστολογικά φυσιολογικός. Στην περίπτωση αυτή ανιχνεύεται πολύ μικρή ποσότητα RNA. Έχει παρατηρηθεί ότι το DNA του ιού ανιχνεύεται σε φυσιολογικό βλεννογόνο ασθενών με θηλωμάτωση λάρυγγα που βρίσκονται σε ύφεση της νόσου. Το γεγονός αυτό εξηγεί την υποτροπή σε αυτούς τους ασθενείς, ακόμα και μετά από αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου².

Το γονιδίωμα του ιού αποτελείται από τρεις περιοχές. Μια ρυθμιστική και δύο άλλες που παίρνουν την ονομασία τους ανάλογα με τη φάση της λοίμωξης κατά την οποία εκφράζονται: η πρώιμη (early) και η αψώτερη (late) περιοχή. Η πρώιμη περιοχή σχετίζεται με πιθανά ογκογονίδια και είναι υπεύθυνη για την αλληλεπίδραση του ιού με τους διαμεσολαβητές του κυττάρου ξενιστή³. Η αψώτερη περιοχή κωδικοποιεί τις πρωτεΐνες του ιού.

Οι διάφοροι τύποι του ιού μπορούν να προσβάλλουν ποικίλους επιθηλιακούς ιστούς. Τυπικά μία λοίμωξη από τον HPV κατηγοριοποιείται ανάλογα με τη θέση της λοίμωξης σε ουρογεννητική, μη γεννητική δερματική και μη γεννητι-

κή επιθηλιακή. Τουλάχιστον 30 τύποι ιών αφορούν στην ουρογεννητική οδό⁴. Οι υποτύποι που σχετίζονται με κακοήθειες χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου, ενώ αυτοί που προκαλούν κονδυλώματα αναφέρονται ως χαμηλού κινδύνου. Οι τύποι 6 και 11 σχετίζονται κυρίως με την ανάπτυξη κονδυλωμάτων, ενώ οι 16 και 18 με τον καρκίνο του τραχήλου σε ποσοστό που ξεπερνά το 70%⁵. Στις μέρες μας υπολογίζεται ότι είκοσι εκατομμύρια γυναίκες στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής έχουν λοίμωξη της ουρογεννητικής οδού από τον HPV, ενώ έξι εκατομμύρια νέα κρούσματα προστίθενται κάθε χρόνο⁴. Ο ιός μεταδίδεται κύρια μέσω της σεξουαλικής επαφής, η μόλυνση από αυτόν, όμως, δεν συνοδεύεται απαραίτητα από κλινική συμπτωματολογία. Αρκετά χρόνια μεσολαβούν από την επίδραση του ιού μέχρι την ανάπτυξη ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας και τελικώς νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας. Η κυτταρική ατυπία που παρατηρείται στα πρώτα στάδια της νόσου μπορεί να ανιχνευθεί με τη βοήθεια του τεστ Παπανικολάου. Ακολούθως η νόσος εξελίσσεται καταλαμβάνοντας βαθύτερα επιθηλιακά στρώματα (τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία, CIN), με διαχωρισμό σε τρία στάδια αναλόγως του βάθους επέκτασης (1-3). Η ιστολογική διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας τίθεται όταν συμβεί διάσπαση της βασικής μεμβράνης⁴.

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας μπορεί να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά εφόσον διαγνωστεί σε πρώιμο στάδιο. Αυτό είναι δυνατό λόγω της αργής φυσικής εξέλιξης της νόσου από το στάδιο της κυτταρικής ατυπίας και της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας στη διηθητική μορφή της νόσου. Το τεστ Παπανικολάου έχει προσφέρει τεράστια βοήθεια προς την κατεύθυνση αυτή και στις χώρες στις οποίες εφαρμόζεται συστηματικά έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωση της νοσηρότητας από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Όμως, ακόμα και στις δυτικές κοινωνίες, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες θανάτου στο γυναικείο πληθυσμό. Για το λόγο αυτό, η ανακάλυψη της συσχέτισης της νόσου με τον ιό του ανθρώπινου θηλώματος οδήγησε στην προσπάθεια πρόληψής της μέσω εμβολιασμού κατά του HPV^{4,5}.

Θηλωμάτωση του λάρυγγα

Η θηλωμάτωση του λάρυγγα μπορεί να εκδηλωθεί τόσο κατά την παιδική, όσο και κατά την ενήλικη ζωή, είναι όμως περισσότερο επιθετική στη νεανική της μορφή. Στην παιδική ηλικία η θηλωμάτωση του λάρυγγα αποτελεί την πιο συχνή καλοήγη νεοπλασία του λάρυγγα και είναι το δεύτερο συνολικά αίτιο βράγχους φωνής. Η ακριβής επίπτωση της νόσου είναι δύσκολο να υπολογιστεί. Η συχνότητα στα παιδιά είναι περίπου 3,60 ανά 100.000 και στους ενήλικες 1,80 ανά 100.000. Η νόσος κατανέμεται σε ολόκληρο το ηλικιακό φάσμα. Έχει διαγνωσθεί σε νεογννήτα μίας ημέρας, αλλά και σε ενήλι-

Οι διάφοροι τύποι του ιού μπορούν να προσβάλλουν ποικίλους επιθηλιακούς ιστούς. Τυπικά μία λοίμωξη από τον HPV κατηγοριοποιείται ανάλογα με τη θέση της λοίμωξης σε ουρογεννητική, μη γεννητική δερματική και μη γεννητική επιθηλιακή. Τουλάχιστον 30 τύποι ιών αφορούν στην ουρογεννητική οδό⁴. Οι υποτύποι που σχετίζονται με κακοήθειες χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου, ενώ αυτοί που προκαλούν κονδυλώματα αναφέρονται ως χαμηλού κινδύνου.

κες 84 ετών. Στους ενήλικες παρατηρείται κυρίως στις ηλικίες μεταξύ 20 και 40, με μια μικρή υπεροχή στους άντρες. Στην παιδική μορφή διαγιγνώσκεται κυρίως μεταξύ 2 και 4 ετών, με το 75% των διαγνώσεων να τίθεται πριν τη συμπλήρωση του 5^{ου} έτους. Η κατανομή ανάμεσα στα δύο φύλα στα παιδιά είναι σχεδόν η ίδια. Στις περισσότερες περιπτώσεις η διάγνωση τίθεται περίπου ένα χρόνο μετά την έναρξη των συμπτωμάτων^{6,7,8}.

Από τα στελέχη του ιού που προσβάλλουν το γεννητικό σωλήνα και την ανώτερη αναπνευστική οδό, οι τύποι 6 και 11 σχετίζονται με χαμηλή πιθανότητα για ανάπτυξη κακοήθειας και οι τύποι 16 και 18 με υψηλή. Τα στελέχη 31 και 33 έχουν ενδιάμεση συσχέτιση⁹. Στην εμ-

φάνιση της παθογένειας από τον ιό στον ανώτερο αεραγωγό σημαντικό ρόλο φαίνεται να έχει η ανοσολογική κατάσταση του προσβεβλημένου οργανισμού, συμπεριλαμβάνοντας τόσο την κυτταρική, όσο και την χυμική ανοσία. Παιδιά αλλά και ενήλικες με επίκτητη ή συγγενή ανοσοανεπάρκεια, αλλά και ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνων, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη θηλωμάτωσης του λάρυγγα. Έχει αποδειχθεί εξάλλου στην παθογένεια της νόσου η διαμεσολάβηση κυτταροκινών, όπως οι ιντερλευκίνες 2, 4 και 10, αλλά και η συμμετοχή του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας^{10,11}.

Ο ακριβής τρόπος μετάδοσης της νόσου δεν είναι γνωστός. Αρκετές μελέτες συνδέουν τη νεανική θηλωμάτωση με τη γεννητική HPV λοίμωξη, θεωρώντας την κάθετη μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί ως την πιο πιθανή ερμηνεία, ενώ για την ενήλικη μορφή ενοχοποιείται η στοματογεννητική οδός¹². Οι Kashima και συν. παρατήρησαν ότι η νόσος εμφανίζεται συχνότερα σε πρωτότοκα παιδιά νεαρών μητέρων από κατώτερα κοινωνικοοικονομικά στρώματα που γέννησαν με φυσιολογικό τοκετό. Οι πρωτοτόκες μητέρες είναι πιθανό να έχουν μια περισσότερο διευρυμένη δεύτερη φάση κατά τον τοκετό, επιμπκύνοντας έτσι τη διάρκεια έκθεσης στον ιό, άρα και τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου. Επίσης, διατύπωσαν την άποψη ότι γυναίκες με πρόσφατη έκθεση στον ιό είναι περισσότερο μεταδοτικές σε σχέση με εκείνες που έχουν από χρόνια νοσήσει από HPV λοίμωξη. Με αυτό τον τρόπο ερμήνευσαν τη συχνότερη εμφάνιση της νόσου σε παιδιά από μητέρες νεαρής ηλικίας και χαμηλότερης κοινωνικοοικονομικής κατάστασης, εφόσον αυτές οι γυναίκες είναι συχνότερα φορείς του ιού¹³.

Παρά τις διαπιστώσεις αυτές, όμως, ελάχιστα από τα νεογνήτα που θα έρθουν σε επαφή με τον ιό δια του γεννητικού σωλήνα θα αναπτύξουν τελικά τη νόσο. Είναι πάντως βέβαιο ότι η νόσος μεταδίδεται μέσω επαφής, κατά την κάθοδο του νεογνήτου, από μητέρες με κονδυλώματα. Ο ιός ανιχνεύεται σε ρινοφαρυγγικές εκκρίσεις νεογνών που γεννήθηκαν από γυναίκες με κονδυλώματα σε ποσοστό που ξεπερνά το 30%. Ένα πολύ μικρό ποσοστό από αυτά τα νεογνά, όμως, θα αναπτύξει τελικά τη νόσο. Είναι ▶



► σαφές λοιπόν, ότι και άλλοι παράγοντες μεσολαβούν στην ανάπτυξη της νόσου. Σε αυτούς περιλαμβάνονται η ανοσολογική επάρκεια του νεογνού, ο τοπικός τραυματισμός, η διάρκεια της έκθεσης στον ιό και το ιικό φορτίο. Περαιτέρω έρευνες θα πρέπει να γίνουν προς αυτή την κατεύθυνση. Όσον αφορά τέλος στην καισαρική, υπάρχουν μελέτες που αναδεικνύουν χαμηλότερα, αλλά όχι μηδενικά ποσοστά εμφάνισης της νόσου, γεγονός που δεν δικαιολογεί τη διενέργεια καισαρικής ως μέτρο πρόληψης².

Οι ασθενείς με θηλωμάτωση του λάρυγγα κατά την παιδική ηλικία δεν παρουσιάζουν διαφορές ως προς την ιστολογική εικόνα της νόσου. Η κλινική συμπτωματολογία, όμως, μπορεί να διαφέρει. Συνήθως οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν κάποιο βαθμού δυσφωνία. Τυπικό σύμπτωμα αποτελεί το βράγχος φωνής, η εμφάνιση του οποίου λόγω και των μηχανικών ιδιοτήτων του λάρυγγα δεν σχετίζεται απαραίτητα με το μέγεθος της βλάβης. Ο συριγγμός αποτελεί το δεύτερο κλινικό εύρημα και στην αρχή εμφανίζεται ως ένας εισπνευστικός θόρυβος που στην εξέλιξη της νόσου γίνεται διφασικός. Λιγότερο συχνά χρόνιας βήχας, υποτροπιάζοντα επεισόδια πνευμονίας, δύσπνοια, δυσφαγία και απειλητικά για τη ζωή αποφρακτικά φαινόμενα, αποτελούν κλινικές εκδηλώσεις της νόσου³.

Το βράγχος φωνής είναι ένα πολύ συχνό σύμπτωμα της παιδικής ηλικίας, που σπάνια οφείλεται σε θηλωμάτωση του λάρυγγα. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με τη δυσκολία εξέτασης του λάρυγγα στις μικρές ηλικίες, έχει ως αποτέλεσμα συχνά η νόσος να μην ανιχνεύεται εγκαίρως και συνήθως μεσολαβεί ένα διάστημα ενός έτους από την έναρξη της συμπτωματολογίας μέχρι την τελική διάγνωση. Όχι σπάνια οι ασθενείς αυτοί θεραπεύονται για άσθμα, αλλεργία, βρογχίτιδα ή όζους φωνητικών χορδών προτού ανιχνευθεί η πραγματική υποκείμενη αιτία⁷.

Μία ενδελεχής κλινική εξέταση πρέπει να γίνεται σε όλα τα νεογνά που παρουσιάζουν συριγγμό, επίμονο κλάμα, δυσκαταποσία ή αλλεργικές εκδηλώσεις. Ιστορικό σχετικά με την έναρξη των συμπτωμάτων, πρότερο αναπνευστικό τραυματισμό, τυχόν προηγηθείσα διασωλήνωση, παρουσία κονδυλωμάτων στη μητέρα, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Πέραν της παιδιατρικής κλινικής εξέτασης, η ενδοσκο-

πηση του λάρυγγα με εύκαμπτο ενδοσκόπιο αποτελεί την εξέταση εκλογής που θα αναδείξει το είδος και την έκταση της βλάβης και θα καθορίσει το θεραπευτικό πλάνο^{8,9}.

Σε ασθενείς με τεκμηριωμένη θηλωμάτωση του λάρυγγα η χειρουργική θεραπεία αποτελεί μέθοδο εκλογής. Έχουν αναφερθεί και χρησιμοποιηθεί πολλές τεχνικές για τη χειρουργική εξαίρεση της νόσου, όπως η χρήση cold knife, η χρήση laser (CO₂, KTP laser, laser argou, dye laser), αλλά και η χρήση microdebrider. Η καθεμιά από αυτές συγκεντρώνει συγκεκριμένα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα, η ανάδειξη των οποίων είναι πέρα από τους σκοπούς αυτού του άρθρου. Όποια μέθοδος και να επιλεγεί πάντως, δεν υπάρχει αυτή τη στιγμή δυνατότητα για εξαίρεση της πιθανότητας υποτροπής της νόσου. Ακόμα και μετά την ολική χειρουργική εξαίρεση των θηλωμάτων, λανθάνον ιικό φορτίο μπορεί να παραμείνει, γεγονός που εξηγεί την υποτροπιάζουσα φύση της νόσου. Για το λόγο αυτό η προσπάθεια του χειρουργού έγκειται στην όσο το δυνατό ριζικότερη αφαίρεση της βλάβης, χωρίς να καταστρέφεται φυσιολογικός ιστός και χωρίς τη δημιουργία ουλής, όταν αυτό είναι εφικτό. Το ζητούμενο είναι η μείωση του ιολογικού φορτίου, η αποφυγή εξάπλωσης της νόσου, η εξασφάλιση ασφαλούς αεραγωγού, η ικανοποιητική φώνηση και η αύξηση του διαστήματος ελεύθερου νόσου^{7,14}.

Η υποτροπή της νόσου πιθανότατα οδηγεί εκ νέου τον ασθενή στο χειρουργείο. Υπολογίζεται ότι περισσότερα από 75% των παιδιών με θηλωμάτωση του λάρυγγα θα οδηγηθούν στο χειρουργείο τουλάχιστον πέντε φορές, ενώ το ίδιο θα συμβεί και για το 50% των ενηλίκων. Σχεδόν το ίδιο ποσοστό παιδιών και ενηλίκων, περίπου 17%, θα χρειαστεί να χειρουργηθούν έως και 40 φορές κατά τη διάρκεια της ζωής τους, ενώ σε ένα 13-30% των παιδιών και στο 16% των ενηλίκων θα παρουσιαστεί εξωλάρυγγική επέκταση, χειροτερεύοντας αισθητά την πρόγνωση. Οι εξωλάρυγγικές εντοπίσεις είναι με σειρά συχνότητας η στοματική κοιλότητα, η τραχεία και οι βρόγχοι. Σε μία πρόσφατη μελέτη που διενεργήθηκε από μέλη της ASPO (American Society of Pediatric Otolaryngology), οι μισοί εμπλεκόμενοι ιατροί ανέφεραν τουλάχιστον ένα θάνατο σε ασθενείς με ΥΑΘ

κατά τη διάρκεια της καριέρας τους, που αποδόθηκε σε επιπλοκή λόγω των επαναλαμβανόμενων χειρουργικών επεμβάσεων ή σε απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού λόγω εξωλάρυγγικής επέκτασης της νόσου¹⁵.

Παρά το γεγονός ότι η χειρουργική θεραπεία αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη θηλωμάτωση του λάρυγγα, ένα 20% των ασθενών θα χρειαστεί κάποιου είδους συμπληρωματική θεραπεία. Τα πλέον αναγνωρισμένα κριτήρια για την κατηγορία αυτή των ασθενών είναι οι περισσότερες από τέσσερις χειρουργικές επεμβάσεις ανά έτος, η απομακρυσμένη εξάπλωση της νόσου και η ταχεία ανεξέλεγκτη επέκταση της νόσου, που θέτει σε κίνδυνο τη βιωσιμότητα του αεραγωγού. Πολλοί παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί για το λόγο αυτό, με κύριο εκπρόσωπο το Cidofovir, ένα ανάλογο νουκλεοσιδίου που έχει αντιική δράση ενάντια στον ερπητοϊό και τον κυτταρομεγαλοϊό και έχει βρεθεί ότι επάγει την απόπτωση των προσβεβλημένων από HPV κυττάρων. Έχουν χρησιμοποιηθεί ακόμη η α-ιντερφερόνη, η ινδολή-3-καρβινόλη, η φωτοδυναμική θεραπεία, η ριμπαβιρίνη, η ακυκλοβίρη και πρόσφατα η πρωτεΐνη (Hsp) E7 (Heat shock protein), χωρίς όμως ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα¹⁶.

HPV και καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

Σε αρκετές περιπτώσεις κακοήθειας κεφαλής και τραχήλου έχει απομονωθεί ο ιός των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων. Κάθε χρόνο περίπου 620.000 ασθενείς διαγιγνώσκονται με καρκίνο της στοματικής κοιλότητας, του λάρυγγα και του λάρυγγα. Η σχέση ανδρών προς τις γυναίκες είναι 4 προς 1. Ειδικά ο καρκίνος της στοματικής κοιλότητας είναι ο 6^{ος} συχνότερος στον κόσμο με το 80% των περιπτώσεων να αφορούν σε καρκίνωμα εκπλακωδών κυττάρων¹⁷.

Στελέχη του HPV και συγκεκριμένα οι τύποι 6 και 11 έχουν ανιχνευθεί στο 31,1% των ασθενών με λευκοπλακία, ενώ για την ερυθροπλακία δεν υπάρχουν εκτενείς αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία¹⁸. Όσον αφορά στον καρκίνο της στοματικής κοιλότητας, HPV-DNA έχει ανιχνευθεί σε ιστολογικά παρασκευάσματα, σε ποσοστό που κυμαίνεται από 12,4% έως 31%. Η απόκλιση αυτή, όπως συμβαίνει

και σε άλλες ανατομικές περιοχές όπου ανιχνεύεται ο ιός, οφείλεται πιθανώς στη διαφορετική ευαισθησία των εφαρμοζόμενων μεθόδων για την ανίχνευση του ιού. Τα στελέχη που κυρίως έχουν απομονωθεί είναι τα 16 και 18. Στελέχη του ιού και συγκεκριμένα τα 6 και 11 έχουν ανιχνευθεί και σε verrucous καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας, ακολουθούμενα σε συχνότητα από τα στελέχη 16 και 18. Οι τελευταίοι αυτοί τύποι του ιού έχουν απομονωθεί και σε ακανθοκυτταρικά καρκινώματα των παρίσθμιων αμυγδαλών σε ποσοστό που οριακά ξεπερνά το 50% των υπό εξέταση δειγμάτων, με τον τύπο 16 να εμφανίζεται στο 84% των περιπτώσεων¹⁷⁻¹⁹.

Όσον αφορά στην ανατομική περιοχή του λάρυγγα, όπως προαναφέρθηκε, υπάρχει ισχυρή συσχέτιση της θηλωμάτωσης του λάρυγγα και του HPV, καθώς τα στελέχη 6 και 11 του ιού ανιχνεύονται στο 80% των περιπτώσεων. Η συντριπτική πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων είναι καλοήθεις, εντούτοις έχει αποδειχθεί η δυνατότητα κακοήθους εξαλλαγής ορισμένων εξ αυτών. Από την άλλη, σε ασθενείς με καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων του λάρυγγα έχει απομονωθεί HPV-DNA το οποίο, όπως συμβαίνει και στις άλλες ανατομικές περιοχές της κεφαλής και του τραχήλου, ανήκει στον τύπο 16 στην πλειοψηφία των περιπτώσεων²⁰.

Είναι φανερό, επομένως, ότι όπως και στην περίπτωση της ουρογεννητικής οδού, τα στελέχη 6 και 11 του ιού σχετίζονται κυρίως με καλοήθεις νόσους, ενώ τα στελέχη 16 και 18 ανιχνεύονται σε προκαρκινωματώδεις καταστάσεις και σε καρκινώματα. Έχουν γίνει πολλές μελέτες που προσπάθησαν να εξηγήσουν την επίδραση του HPV στις παραπάνω καταστάσεις και το κατά πόσο αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη κακοήθειας. Η ακριβής, όμως, δράση του ιού δεν έχει ακόμα πλήρως διαλευκανθεί και πολλά ερωτήματα πρέπει να απαντηθούν.

Εμβολιασμός έναντι HPV

Τη χρονική στιγμή που γράφεται αυτό το άρθρο έχει ήδη κυκλοφορήσει στην ελληνική, αλλά και στη διεθνή αγορά ένα εμβόλιο κατά του HPV, με σκοπό την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Το εμβόλιο αυτό αναπτύχθηκε από

δομικά τμήματα όμοια με αντίστοιχα του ιού (virus-like particles) που προσομοιάζουν την επιφάνειά του. Το εμβόλιο παρέχει χυμική ανοσία για τα στελέχη 6, 11, 16 και 18, ο δε εμβολιασμός γίνεται σε τρεις δόσεις (στους 0, 2 και 6 μήνες). Από την ανάλυση των δεδομένων των κλινικών μελετών που έγιναν για το εν λόγω εμβόλιο διαπιστώθηκε τόσο η ασφάλεια στη χορήγησή του, αφού δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές επιπλοκές, όσο και η αποτελεσματικότητά του. Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα της φάσης III έδειξαν ότι δρα προφυλακτικά αποτρέποντας τη λοίμωξη του τραχήλου της μήτρας σε γυναίκες που δεν έχουν έρθει σε επαφή με τον ιό, αλλά και ότι επιβραδύνει την εξέλιξη σε γυναίκες με CIN II/III. Από την άλλη δεν φάνηκε να έχει αποτελεσματικότητα σε γυναίκες με χρόνια HPV λοίμωξη^{21,22}.

Ένα ερώτημα που δεν έχει ακόμα απαντηθεί με ευκρίνεια είναι ποιοι πληθυσμοί και πότε πρέπει να εμβολιαστούν. Σε σχετική μελέτη που έγινε, φάνηκε ότι οι γυναίκες προεφηβικής ηλικίας που δεν έχουν ακόμα συνάψει σεξουαλικές σχέσεις είναι αυτές που εμφάνισαν την καλύτερη ανοσολογική απάντηση, άρα και αυτές με το μεγαλύτερο όφελος από τον εμβολιασμό²³. Από την άλλη, σε εμβολιασμό καλούνται να προχωρήσουν και γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας (έως 26-28 ετών), σεξουαλικά ενεργές, αλλά χωρίς μόνιμο σύντροφο, οι οποίες δεν έχουν έρθει σε επαφή με τον ιό. Όσον αφορά στις γυναίκες που έχουν λοίμωξη από τον HPV, το εμβόλιο δεν προστατεύει από το στέλεχος με το οποίο έχουν έρθει ήδη σε επαφή, θεωρητικά όμως προστατεύει από λοίμωξη έναντι των υπολοίπων στελεχών. Τέλος, αναφορά γίνεται στη βιβλιογραφία για τα πιθανά οφέλη που μπορεί να έχει ο προληπτικός εμβολιασμός των ετεροφυλόφιλων ανδρών, όχι σε ατομικό φυσικό επίπεδο, αλλά στη συνολική κοινωνική ωφέλεια²⁴.

1^η Συνάντηση του Ευρωπαϊκού Δικτύου για την Υποτροπιάζουσα Αναπνευστική Θηλωμάτωση

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα έχει εδώ και αρκετό καιρό δημιουργηθεί στην ΩΡΛ κοινότητα ένας προβληματισμός σχετικά με την πιθανή χρήση του εν λόγω εμβολίου (ή και άλλων αντίστοιχων που

πρόκειται να ακολουθήσουν) και τα οφέλη που μπορεί να υπάρξουν στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου.

Στα πλαίσια αυτού του προβληματισμού διεξήχθη στις 23 και 24 Φεβρουαρίου του 2007 στο Παρίσι το 1^ο συμπόσιο με θέμα την Υποτροπιάζουσα Αναπνευστική Θηλωμάτωση (ΥΑΘ), με συμμετοχές από ΩΡΛ κέντρα από διάφορες ευρωπαϊκές χώρες. Στο συμπόσιο αυτό η ΩΡΛ Κλινική του ΠαΓΝΗ Κρήτης είχε την τιμή να αποτελέσει το μοναδικό εκπρόσωπο από τον ελληνικό χώρο και την υποχρέωση να ενημερώσει την ελληνική ΩΡΛ κοινότητα για τις αποφάσεις που ελήφθησαν.

Κατά τη διάρκεια του διήμερου συνεδρίου αναπτύχθηκαν τα νεότερα δεδομένα για τη θηλωμάτωση του λάρυγγα, αλλά και των κακοθειών της κεφαλής και του τραχήλου και τη σχέση τους με τον HPV, ενώ έγινε για ακόμα μια φορά σαφής η μεγάλη δυσκολία στην αντιμετώπιση της ΥΑΘ. Με τη σύμφωνη άποψη όλων των συμμετεχόντων διαπιστώθηκε ότι θα ήταν χρήσιμο και επιστημονικά αποδεκτό να διερευνηθεί διεξοδικά η πιθανή χρήση του εμβολίου στην αντιμετώπιση-πρόληψη της ΥΑΘ, αλλά και των σχετιζόμενων με τον ιό κακοθειών της κεφαλής και του τραχήλου. Λόγω της σπάνιας επίπτωσης της ΥΑΘ, θεωρήθηκε ότι θα είναι αποτελεσματικότερη η διενέργεια μιας πολυκεντρικής και πολυεπίπεδης μελέτης, με τη συμμετοχή όσο το δυνατόν περισσότερων κέντρων από όλη την Ευρώπη.

Προς αυτή την κατεύθυνση καταρχήν ξεκινά μια προσπάθεια ενημέρωσης της ΩΡΛ κοινότητας για την έναρξη της συγκεκριμένης μελέτης, με άρθρα σε επιστημονικά περιοδικά, όπως το συγκεκριμένο, αλλά και επόμενα που θα ακολουθήσουν. Επίσης, οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες, οι οποίες και ανέλαβαν ξεχωριστές δράσεις με σκοπό την τελική αξιολόγηση του εμβολιασμού. Η πρώτη από αυτές ανέλαβε καταρχήν τη δημιουργία μιας on line βάσης δεδομένων, όπου όλοι οι εμπλεκόμενοι ιατροί θα μπορούν να ανατρέχουν προκειμένου να αντλούν πληροφορίες και να προσθέτουν ενδεχομένως τα δικά τους περιστατικά θηλωμάτωσης. Θα γίνει δηλαδή μια προσπάθεια καταχώρησης όλων των περιστατικών σε ένα κοινό δικτυακό τόπο, άμεσα προσβάσιμο από την ιατρική κοινότητα.

Σκοπός της κίνησης αυτής είναι πρώ-



► τον να υπολογιστεί με μεγαλύτερη ακρίβεια η επίπτωση της νόσου στην Ευρώπη, δεύτερον να φανεί στο μέλλον το πιθανό όφελος από τον εμβολιασμό και τρίτον να δοθεί η δυνατότητα στους ιατρούς που ασχολούνται με την πάθηση να ανταλλάσουν απόψεις με σκοπό τη λήψη καλύτερων θεραπευτικών αποφάσεων για τους ασθενείς. Η δεύτερη ομάδα ανέλαβε την ορολογική μελέτη του ιού. Αν και στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές μελέτες αναφορικά με τα στελέχη του HPV που συναφώνονται στις παθήσεις κεφαλής και τραχήλου, δεν είναι ακόμα επαρκώς επιβεβαιωμένη η δράση τους, αλλά και όλοι οι πιθανώς εμπλεκόμενοι τύποι του ιού. Η τρίτη ομάδα εργασίας επιφορτίστηκε με τη διεξαγωγή μιας μελέτης που θα αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και τα πιθανά οφέλη από τον εμβολιασμό, αλλά και θα καθορίσει τις πιθανές ενδείξεις καθώς και τα υποψήφια προς εμβολιασμό άτομα.

Συμπεράσματα

Η λοίμωξη από στελέχη του HPV και η δράση του σε ό,τι αφορά στην ουρογεννητική οδό είναι στις μέρες μας επαρκώς τεκμηριωμένη. Προς αυτή την κατεύθυνση η χρήση του νέου εμβολίου αποτελεί για τον κλινικό ιατρό ένα πολύ καλό μέσο για την πρόληψη της νόσου και τη μείωση τελικά της επίπτωσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Αναφορικά με τις παθήσεις της κεφαλής και του τραχήλου και ιδιαίτερα με την ΥΑΘ, υπάρχουν πολλά ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν και ένα βασικό είναι η πιθανή ωφέλεια από τη χρήση του εμβολίου.

Στο 1^ο Συμπόσιο του Ευρωπαϊκού Δικτύου για την ΥΑΘ καθορίστηκαν σε σημαντικό βαθμό οι μελλοντικές κινήσεις που απαιτούνται να γίνουν προς αυτή την κατεύθυνση, με γνώμονα όχι μόνο τα πιθανά οφέλη, αλλά και το κοινωνικοοικονομικό κόστος. Ξεκινάει έτσι μια προσπάθεια, στην οποία καλείται να συμμετάσχει η ΩΡΛ κοινότητα, αλλά και κάθε άλλος ενδιαφερόμενος, με σκοπό την πε-

ραιτέρω διαλεύκανση μιας σοβαρής και επικίνδυνης για τον ασθενή αλλά και τον ιατρό νόσου, της θηλωμάτωσης του λάρυγγα και την τυχόν αποτελεσματικότερη αντιμετώπισή της.

Summary Recurrent Respiratory Papillomatosis

A. Karatzanis, N. Chatzakis, E. Panagiotaki, G. Velegrakis, E. Chelidonis

Laryngeal papillomatosis is a rare and severe disease not only in children but also in adults. It can be mortal because of the claudication of the upper airway and the possibility of malignant transformation. Human papillomavirus infection, especially types 6 and 11, are responsible for the disease. Many studies that have been carried out in the last years helped in understanding the aetiology, epidemiology and the transmission of the disease. Treatment even today is difficult because papillomatosis is recurrent and can expand to other areas of the upper airway. One possible effective treatment is the vaccine for the prevention of papillomavirus. The vaccine is used in Greece especially for types 6, 11, 16 and 18 for cervix uteri cancer prevention. A symposium was carried out in Paris for the laryngeal papillomatosis and head and neck cancer. The present article informs about the results of this symposium.

Key words: *papillomavirus, laryngeal papillomatosis, vaccine.*

Βιβλιογραφία

1. Centers for Disease Control and Prevention, Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002 vol. 51, no. RR-6, MMWR 2002.
2. Derkay CS. Recurrent Respiratory Papillomatosis. The Laryngoscope 2001; 111:57-69.
3. Derkay CS, Darrow DH. Recurrent Respiratory Papillomatosis of the larynx. Current diagnosis and treatment. Otolaryngologic clinics of North America 2000; 33:1127-611419.
4. Kiviat NB, Koutsky LA, Paavonen J. Cervical neoplasia and other STD-related genital tract neoplasias, in: K Holmes, P Sparling, P Mardh, et al. (Eds.) Sexually

- Transmitted Diseases, 3rd ed., McGraw-Hill, New York, 1999; p. 811-831.
5. Shah KV, Unger R, Derkay CS, Steinberg BM. Papillomavirus Rep 2005; 16(6):333-338.
6. Bomholt A. Juvenile laryngeal papillomatosis. An epidemiological study from the Copenhagen region. Acta Otolaryngol 1988; 105(3-4):367-371.
7. Derkay CS, Darrow DH. Seminar Series, Recurrent Respiratory Papillomatosis. Annals of ORL 2006; 115(1):1-11.
8. Freed GL, Derkay CS. Prevention of Recurrent Respiratory Papillomatosis. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2006; 70:1799-1803.
9. Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 121:1386-1391.
10. Armstrong L, Derkay CS, Reeves WC. Initial results from the National Registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 125:743-748.
11. Reeves WR, Ruparella SS, Swanson KL, Derkay CS, Marcu A, Unger ER. National registry for juvenile-onset RRP. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129(9): 976-982.
12. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. Obstet Gynecol 2003; 101(4):645-652.
13. Kashima HK, Shah F, Lyles A, et al. A comparison of risk factors in juvenile-onset and adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. Laryngoscope 1992; 102:9-13.
14. Ruparella S, Unger ER, Nissenbaum R, Derkay CS, Reeves WR. Predictors of remission in juvenile onset of recurrent respiratory papillomatosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129(12):1275-1278.
15. Schraff S, Derkay CW, Burke B, Lawson L. American Society of Pediatric Otorhinolaryngology members' experience with Recurrent Respiratory Papillomatosis. Laryngoscope 1998; 108:935-7.
16. Derkay CW, Schraff S. Survey of ASPO membership regarding management of RRP distal spread and the use of adjuvant therapies. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130:1039-1042.
17. Stina Syrjanen. Human papilloma Virus in head and neck cancer. Journal of Clinical Virology 2005; p. 59-66.
18. Axell T, Pindborg JJ, Smith CJ, et al. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco related lesions. J Oral Pathol 1994; 25:49-54.
19. Stina Syrjanen. HPV infections and tonsillar carcinoma. J Clin Pathol 2004; 57:449-55.
20. Stina Syrjanen. HPV antigens in lesions of laryngeal squamous cell carcinomas. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1982; 44:323-34.
21. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 2002; 347(21):1645-1651.
22. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncol 2005; 6(5):271-278.
23. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DC, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. Lancet 2004; 364(9447):1757-1765.
24. Ault KA. Vaccines for the prevention of human papillomavirus and associated gynecologic diseases: a review. Obstet Gynecol Surv 2006; 61(6 Suppl 1):S26-31.