

Τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (CIN)

Εμμανουήλ Διακομανώλης

- Εισαγωγή
- Ορολογία

15.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εφαρμογή του test Παπανικολάου τα τελευταία 50 χρόνια είχε ως αποτέλεσμα τη θεαματική μείωση της συχνότητας και της θνητότητας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, ιδιαίτερα στις χώρες εκείνες που έχουν οργανωμένα προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου.

Μεταξύ των αιτιών που συνδέονται με την ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι και η λοίμωξη του κατώτερου γεννητικού συστήματος της γυναίκας από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), η οποία είναι συχνή στα νέα, σεξουαλικά ενεργά άτομα, ωστόσο στις περισσότερες περιπτώσεις υποχωρεί χωρίς εμφανή κλινική νόσο.

Η εμμονή της λοίμωξης από έναν τύπο HPV υψηλού κινδύνου για περισσότερους από 12 μήνες σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου τραχήλου μήτρας.¹

Ειδικότερα, ο ιός HPV μπορεί να προκαλέσει παθολογικές κυτταρικές βλάβες στη θέση της προσβολής (συνήθως στον τράχηλο). Η θέση της προσβολής συνήθως βρίσκεται στη ζώνη μετάπλασης, τα κύτταρα της οποίας χαρακτηρίζονται από ταχεία κυτταρική διαίρεση και μοναδική ευαισθησία στην HPV λοίμωξη και στον κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου τραχήλου μήτρας. Οι παθολογικές αυτές μεταβολές στο τραχηλικό επιθήλιο είναι γνωστές ως τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (CIN).

Για τον έλεγχο και την αντιμετώπιση ασθενών με τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (CIN) χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα η κυτταρολογία και η κολποσκόπη-

Σμείωση του συγγραφέα

CIN: Cervical Intraepithelial Neoplasia. Αποτελεί ορολογία που αφορά ιστολογικές αλλοιώσεις και η οποία δεν συμπεριλαμβάνεται στο σύστημα Bethesda. Η κατηγορία CIN1 περιλαμβάνει παραγωγικές κυρίως HPV λοιμώξεις, ενώ οι κατηγορίες CIN2, 3 αντιπροσωπεύουν πραγματικές προκαρκινικές αλλοιώσεις. Για τη διαβάθμιση χρησιμοποιούνται οι οροι CIN 1, 2, 3 και όχι CIN I, II, III

ση. Η ορθή, εξάλλου, αντιμετώπιση ασθενών με CIN στηρίζεται στη γνώση της φυσικής ιστορίας της νόσου και, ιδιαίτερα, της σχέσης μεταξύ CIN και διηθητικού καρκίνου. Πιο συγκεκριμένα, η φυσική ιστορία των ελαφρού βαθμού ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων παραμένει ακόμη ασαφής. Ωστόσο, θα μπορούσε να λεχθεί γενικά ότι όσο ελαφρότερη είναι η τραχηλική βλάβη (CIN1) τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα υποστροφής της νόσου, ενώ, αντίθετα, όσο σοβαρότερη είναι η βλάβη (CIN2,3) τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα εξέλιξης της νόσου σε διηθητικό καρκίνο.

Υπολογίζεται ότι το ποσοστό εξέλιξης μιας υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης (CIN2,3) σε διηθητικό καρκίνο κυμαίνεται μεταξύ 12% έως και 70%, με μια μέση πιθανότητα περίπου στο 43%, σύμφωνα με ορισμένες βιβλιογραφικές αναφορές, ενώ ο μέσος χρόνος εξέλιξης της νόσου υπολογίζεται σε 9-10 χρόνια.² Νεότερα δεδομένα από προοπτικές μελέτες με στενή παρακολούθηση των γυναικών δείχνουν ότι το διάστημα αυτό μπορεί να είναι πολύ μικρότερο. Σε ορισμένες περιπτώσεις, υψηλόβαθμες βλάβες διαγιγνώσκονται μέσα σε δύο χρόνια από την έναρξη των σεξουαλικών επαφών.^{3,4}

Η σοβαρή πιθανότητα εξέλιξης μιας υψηλόβαθμης τραχηλικής βλάβης σε διηθητικό καρκίνο αποτελεί τη βάση της αντιμετώπισης γυναικών με σοβαρού βαθμού προκαρκινικές αλλοιώσεις στον τράχηλο της μήτρας.

Αντίθετα, μια χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία είναι πιθανόν ότι ποτέ δεν θα εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνο πέρα από την ανεύρεση των χαρακτηριστικών κοιλοκυττάρων στον κυτταρολογικό έλεγχο και την παρουσία επίπεδων οξύλευκων περιοχών στο τραχηλικό επιθήλιο κατά την κολποσκοπική εξέταση.

Στα κεφάλαια που ακολουθούν θα αναφερθούμε λεπτομερώς σε όλο το φάσμα των τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων, το οποίο περιλαμβάνει τις κατηγορίες ASCUS, LSIL, HSIL και τις ανωμαλίες του αδενικού επιθηλίου AGC, ενώ θα αναλύσουμε την κλινική σημασία, την κολποσκοπική αξιολόγηση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση των παθολογικών αυτών αλλοιώσεων του τραχηλικού επιθηλίου.

15.2 ΟΡΟΛΟΓΙΑ

15.2.1 Ανωμαλίες του πλακώδους επιθηλίου

Η πλειονότητα των προδιηθητικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας αφορά το πλακώδες επιθήλιο, και ο όρος **τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (Cervical Intraepithelial Neoplasia - CIN)** αναφέρεται αποκλειστικά σε βλάβες του σημείου αυτού. Η ορολογία αυτή εισήχθη το 1967 με πρόταση του Αμερικανού παθολογοανατόμου Ralph Richart, και περιλαμβάνει όλο το φάσμα των προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχηλικού επιθηλίου. Αρχικά, οι αλλοιώσεις αυτές εθεωρείτο ότι ακολουθούσαν διακριτά παθολογοανατομικά στάδια με μια γραμμική εξέλιξη, από την ελαφρότερη μορφή δυσπλασίας (CIN1) στη μετρίου βαθμού (CIN2), μέχρι τη βαριά δυσπλασία (CIN3) και τον καρκίνο in situ (CIS). Η ορολογία CIN κατέργησε την προϊσχύουσα διάκριση μεταξύ βαριάς δυσπλασίας και καρκίνου in situ (CIN3/CIS), η οποία είχε οδηγήσει στο φαινόμενο οι δύο αυτές παθολογικές καταστάσεις να θεωρούνται διαφορετικές ιστολογικές οντότητες, με αποτέλεσμα την υποθεραπεία της βαριάς δυσπλασίας και την υπερθεραπεία του καρκίνου in situ.

Στις ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες του τραχήλου (CIN) υπάρχει απώλεια της στιβάδωσης και το επιθήλιο αποτελείται από αδιαφοροποίητα άωρα κύτταρα.

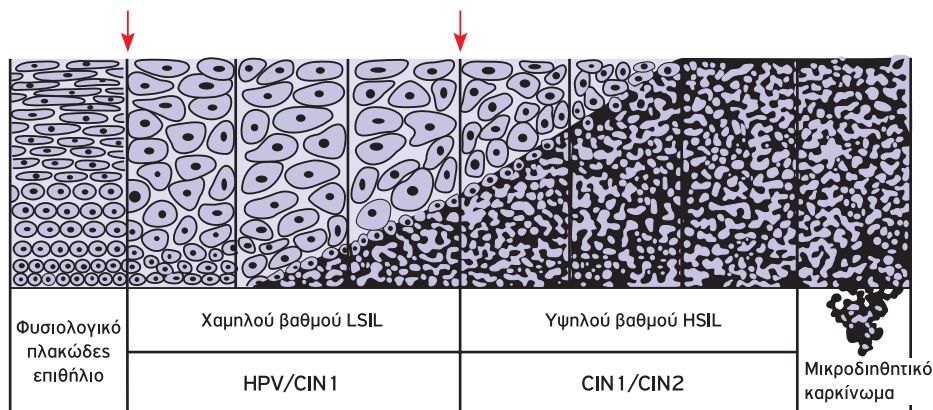
Το σύστημα CIN περιλαμβάνει τρεις διαφορετικές ιστολογικές οντότητες, τις CIN1, CIN2 και CIN3, οι οποίες αναφέρονται σε παθολογικές αλλοιώσεις που δεν εξελίσσονται γραμμικά, αλλά, αντίθετα, συνθέτουν ένα συνεχές φάσμα μιας ευρύτερης παθολογικής οντότητας, στην οποία τα παθολογικά κύτταρα μεταβάλλονται ποσοτικά, όχι ποιοτικά, από το ένα άκρο του φάσματος στο άλλο (Σχήμα 1).

Η διαβάθμιση του CIN εξαρτάται από το ποσοστό του επιθηλίου που καταλαμβάνεται από άωρα αποδιαφοροποιημένα κύτταρα με συνοδό απώλεια της φυσιολογικής στιβάδωσης του πολύστιβου πλακώδους επιθηλίου, ή, αντίθετα, από το ποσοστό του επιθηλίου που καταλαμβάνεται από ώριμα διαφοροποιημένα κύτταρα. Όταν το ποσοστό αυτό ελαττώνεται, τότε αυξάνει ο βαθμός σοβαρότητας της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας.

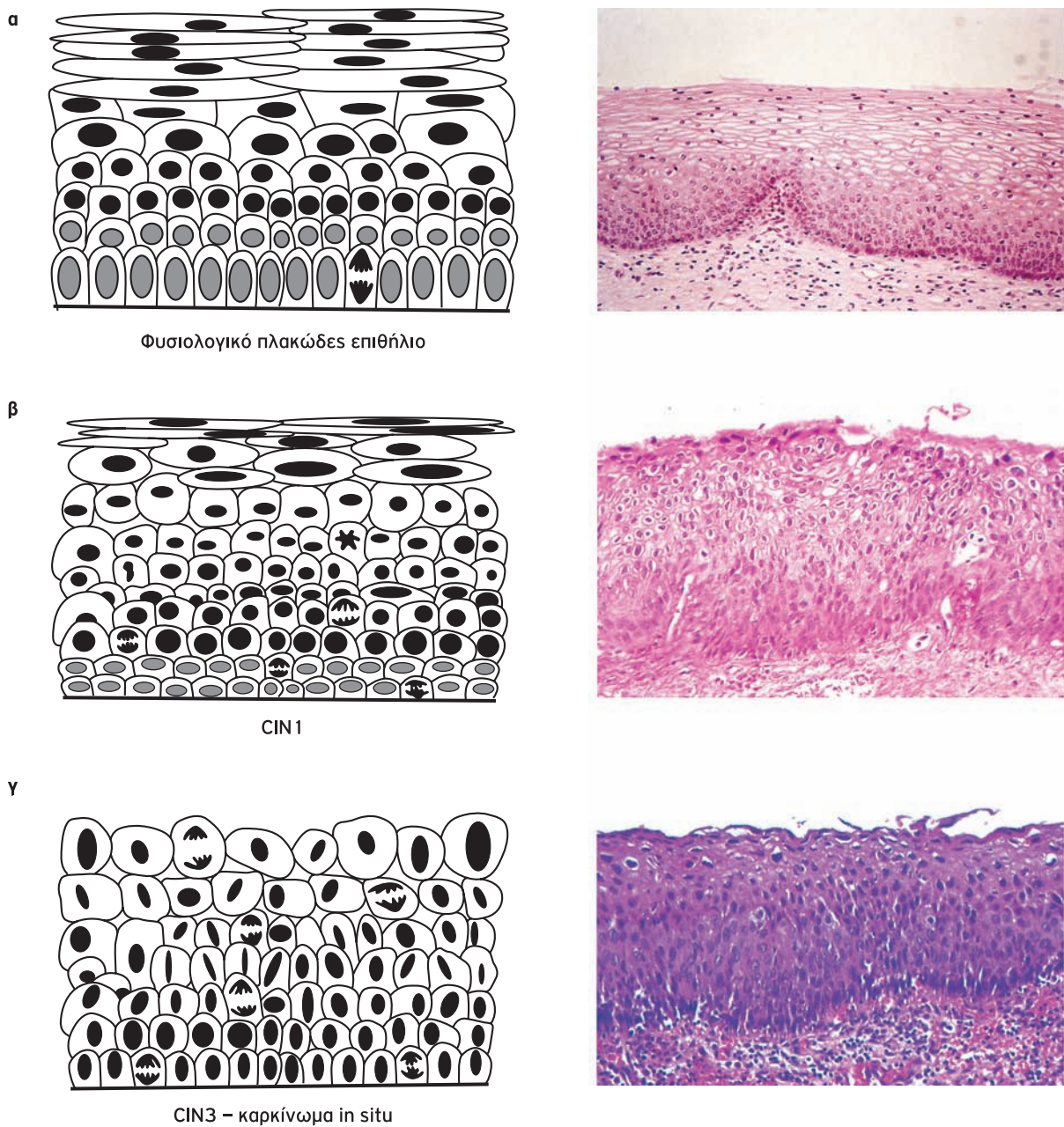
Η αξιολόγηση της μιτωτικής δραστηριότητας αποτελεί επίσης βασικό στοιχείο της διάγνωσης των ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων. Σύμφωνα με αυτά τα στοιχεία, η διαβάθμιση του CIN ορίζεται ως εξής:

- **CIN1 - ήπια δυσπλασία** ορίζεται ως η βλάβη εκείνη όπου τα άωρα αποδιαφοροποιημένα κύτταρα καταλαμβάνουν το κατώτερο 1/3 του πάχους του τραχηλικού επιθηλίου.
- **CIN2 - μέτρια δυσπλασία** ορίζεται ως η βλάβη εκείνη όπου τα άωρα αποδιαφοροποιημένα κύτταρα καταλαμβάνουν τα 2/3 (μέσο και κατώτερο τμήμα) του πάχους του τραχηλικού επιθηλίου.
- **CIN3 - σοβαρή δυσπλασία και carcinoma in situ** ορίζεται ως η βλάβη εκείνη όπου τα άωρα αποδιαφοροποιημένα κύτταρα καταλαμβάνουν ολόκληρο το πάχος (και τα 3/3 του πάχους) με συνοδό απώλεια της φυσιολογικής στιβάδωσης του τραχηλικού επιθηλίου (Σχήμα 2).

Το σύστημα CIN, μολονότι περιγράφει μόνο ιστολογικές και όχι κυτταρολογικές μεταβολές, χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη, αδιακρίτως, για τον ορισμό τόσο ιστολογικών όσο και κυτταρολογικών αλλοιώσεων.



Σχήμα 1 ■ Σχηματική αναπαράσταση ολόκληρου του φάσματος των προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχηλικού επιθηλίου. Για την αξιολόγηση των ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων του τραχηλικού επιθηλίου είναι σημαντικό να εκτιμηθεί το ποσοστό του επιθηλίου που καταλαμβάνεται από άωρα αποδιαφοροποιημένα κύτταρα. Εάν τα άωρα αποδιαφοροποιημένα κύτταρα καταλαμβάνουν το κατώτερο 1/3 του πάχους του επιθηλίου έχουμε ελαφρά δυσπλασία (HPV/CIN1). Εάν καταλαμβάνουν τα 2/3 έχουμε μία μετρίου βαθμού δυσπλασία (CIN2). Εάν, τέλος, καταλαμβάνουν ολόκληρο το πάχος του επιθηλίου με συνοδό απώλεια της φυσιολογικής στιβάδωσης έχουμε μία σοβαρού βαθμού δυσπλασία (CIN3/Ca in situ).



Σχήμα 2 ■ Σχηματική και ιστολογική αναπαράσταση των διάφορων βαθμών επιθηλιακών αλλοιώσεων και σύγκριση αυτών με το φυσιολογικό πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο (Εικόνες α,β,γ). Η διαβάθμιση του CIN εξαρτάται από το ποσοστό του επιθηλίου που καταλαμβάνεται από άωρα αποδιαφοροποιημένα κύτταρα.

Από την εφαρμογή του συστήματος CIN προέκυψαν δυσκολίες, οι οποίες αφορούσαν κυρίως την υποκειμενικότητα της ερμηνείας των διάφορων ιστολογικών και κυτταρολογικών ευρημάτων, γεγονός που κατέστησε τη διάκριση μεταξύ CIN1, CIN2 και CIN3 απολύτως υποκειμενική, τεχνική και ανακριβή.

Ο Richart εισηγήθηκε αργότερα την ένταξη των κατηγοριών CIN2 και CIN3 σε μια ενιαία ομάδα CIN2,3. Με τον τρόπο αυτό προκύπτουν δύο κατηγορίες CIN. Η κατηγο-

ρία CIN1, η οποία περιλαμβάνει μια παραγωγική κυρίως HPV λοίμωξη, και η κατηγορία CIN2,3, η οποία περιλαμβάνει πραγματικές προκαρκινικές αλλοιώσεις. Η νέα αυτή τροπολογία αντιπροσωπεύει καλύτερα το βαθμό επικινδυνότητας των δύο νέων βαθμίδων CIN που προκύπτουν, και χρησιμοποιείται σήμερα ευρέως στην καθημερινή πράξη.⁵

Η υποκειμενικότητα του συστήματος CIN είχε ως αποτέλεσμα την αντικατάστασή του από το σύστημα Bethesda, το οποίο προτάθηκε για πρώτη φορά το 1988 και τροποποιήθηκε το 1991 και το 2001 από ένα ευρύ σώμα ειδικών επιστημόνων διάφορων ειδικοτήτων.⁶

Το σύστημα Bethesda (The Bethesda System - TBS) τυποποιεί την ορολογία, αναπαράγεται ευκολότερα από το σύστημα CIN, μειώνοντας τις διαγνωστικές αποκλίσεις μεταξύ ιατρών, και προάγει την επικοινωνία μεταξύ κυτταρολόγων και κλινικών ιατρών.

15.2.2 Το Σύστημα Bethesda (The Bethesda System - TBS)

Το σύστημα Bethesda περιλαμβάνει τρεις κύριες ομάδες παθολογικών αλλοιώσεων:

- Άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιόριστης σημασίας (ASCUS), η οποία εισήχθη με το Σύστημα Bethesda.
- Χαμηλού βαθμού βλάβες του πλακώδους επιθηλίου (LSIL). Στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονται οι κατηγορίες HPV και CIN1 του συστήματος CIN.
- Υψηλού βαθμού βλάβες του πλακώδους επιθηλίου (HSIL). Στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονται οι κατηγορίες CIN2 και CIN3 του συστήματος CIN.

Στην αναθεώρηση του Συστήματος Bethesda το 2001 η ομάδα των ASCUS εντάχθηκε στην ευρύτερη κατηγορία των άτυπων πλακωδών κυττάρων (**Atypical Squamous Cells - ASC**), η οποία περιλαμβάνει πλέον μόνο κολποσκοπικά ευρήματα αβέβαιης σημασίας και όχι κυτταρικές αλλοιώσεις που θεωρούνται ως καθαρά αντιδραστικής φύσεως. Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει τώρα δύο επιμέρους ομάδες παθολογικών αλλοιώσεων:

- Άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιόριστης σημασίας (**ASC-US**).
- Άτυπα πλακώδη κύτταρα, στα οποία δεν μπορεί να αποκλεισθεί υψηλόβαθμη αλλοίωση (**ASC-H**).

Ο λόγος που το σύστημα Bethesda χρησιμοποιεί τους όρους "αλλοίωση" ή "βλάβη" και όχι "νεοπλασία", σε αντίθεση με το σύστημα CIN, στηρίζεται στην παρατήρηση ότι ένας μεγάλος αριθμός ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων θα υποστραφεί αυτόματα χωρίς θεραπεία, ενώ η εξέλιξη σε διηθητικό καρκίνο είναι σπανιότερη και μη προβλέψιμη. Επίσης, ο όρος "πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση" (Squamous Intraepithelial Lesion - SIL) δεν αναφέρεται αποκλειστικά στον τράχηλο, επομένως το σύστημα Bethesda μπορεί να χρησιμοποιηθεί επιπλέον για τον ορισμό ανάλογων επιθηλιακών αλλοιώσεων σε ολόκληρο το κατώτερο γεννητικό σύστημα της γυναίκας.



Βιβλιογραφία

1. Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P, et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1365-71.