

## Υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (HSIL/CIN2,3)

Εμμανουήλ Διακομανώλης

- Εισαγωγή
- Η κλινική σημασία των υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων (HSIL)
- Ο ρόλος της HPV λοίμωξης
- Αρχές αντιμετώπισης γυναικών με κυτταρολογική διάγνωση HSIL

### 18.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Σύστημα Bethesda χρησιμοποιεί τον όρο "υψηλού βαθμού πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση" (HSIL) για την περιγραφή κυτταρολογικών αλλοιώσεων που παλαιότερα ήταν γνωστές ως μέτρια δυσπλασία, σοβαρή δυσπλασία και καρκίνωμα in situ (CIN2, CIN3 και Ca in situ). Η κυτταρολογική διάγνωση HSIL είναι συχνότερη στις νεότερες ηλικίες απ' ό,τι στις μεγαλύτερες.

Σύμφωνα με το Σύστημα Bethesda 2001, οι υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του πλακώδους επιθηλίου περιλαμβάνουν δύο κατηγορίες κυτταρικών αλλοιώσεων: την κατηγορία CIN2 και την κατηγορία CIN3. Η διάκριση μεταξύ των δύο αυτών ομάδων δεν αναπαράγεται εύκολα στο εργαστήριο, σε αντίθεση με τη διάκριση μεταξύ των χαμηλού (LSIL) και των υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων (HSIL), η οποία αναπαράγεται ικανοποιητικά. Η ορολογία CIN, μολονότι περιγράφει μόνο ιστολογικές και όχι κυτταρικές μεταβολές, χρησιμοποιείται αδιακρίτως από πολλούς αντί της ορολογίας SIL του Συστήματος Bethesda, ή παράλληλα με αυτήν.<sup>1</sup>

Παρά την αποδοχή της ταξινόμησης Bethesda, εξακολουθούν να υπάρχουν αντιρρήσεις σχετικά με την κατάταξη της κατηγορίας CIN2 στην ομάδα των σοβαρού βαθμού ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων (HSIL). Πολλοί θεωρούν ότι η κατηγορία CIN2 θα πρέπει να ταξινομηθεί με την κατηγορία CIN1 στην ομάδα των χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων (LSIL), με την οποία παρουσιάζει την ίδια περίπου βιολογική συμπεριφορά και δυνητική κακοήθεια. Στην ομάδα LSIL, περίπου οι μισές περιπτώσεις CIN συμπεριφέρονται ως μη νεοπλασματικές, παραγωγικές ιογενείς λοιμώξεις, οι οποίες παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά υποστροφής, ενώ οι υπόλοιπες μισές παρουσιάζουν νεοπλασματική συμπεριφορά και μπορεί να εξελιχθούν σε σοβαρού βαθμού ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (CIN2,3).<sup>2</sup>



#### Σημείωση του συγγραφέα

**HSIL: High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions.** Περιλαμβάνουν μετρίου και υψηλού βαθμού δυσπλαστικές αλλοιώσεις (CIN2,3). Καταργείται η παλαιά διαφοροποίηση μεταξύ CIN2 και CIN3 γιατί η διάκριση αυτή δεν είναι ακριβής και αναπαράγεται δύσκολα στην κλινική πράξη.

Η συχνότητα της κυτταρολογικής διάγνωσης HSIL είναι μικρή (περίπου 0,5% όλων των test Παπανικολάου στις ΗΠΑ)<sup>3</sup> και ο κίνδυνος αφορά κυρίως γυναίκες ηλικίας 25 έως 30 ετών.<sup>4</sup> Στις ΗΠΑ, ο συνολικός αριθμός των γυναικών με κυτταρολογική διάγνωση HSIL είναι περίπου 100.000 το χρόνο.

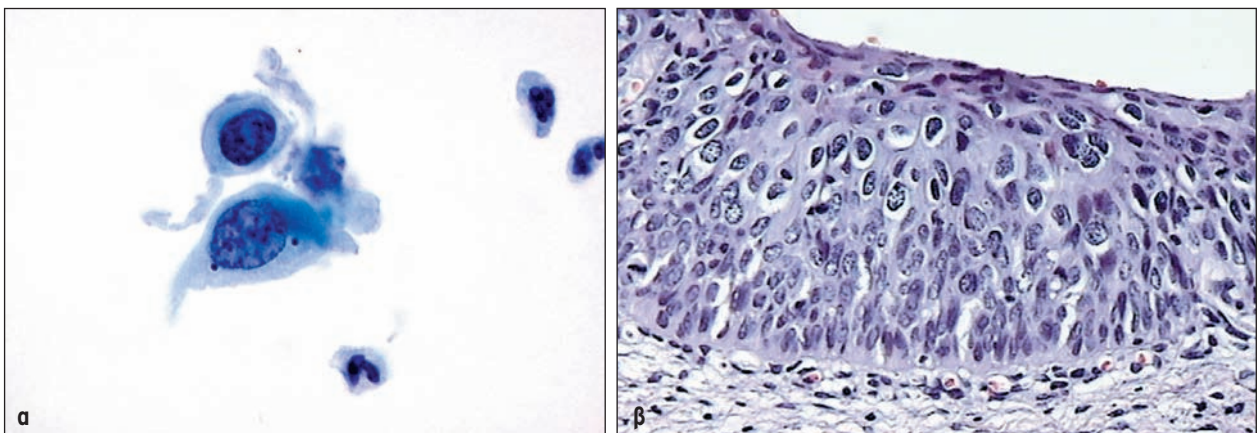
Τα κύτταρα της κατηγορίας HSIL παρουσιάζουν σοβαρή διαταραχή της σχέσης πυρήνα - κυτταροπλάσματος και εμφανή πυρηνική ατυπία με μειωμένη ποσότητα κυτταροπλάσματος. Συγκρινόμενα με τα κύτταρα της κατηγορίας LSIL, τα κύτταρα της κατηγορίας HSIL χαρακτηρίζονται από την απουσία κοιλοκυττάρωσης και γενικά στοιχείων HPV λοίμωξης, γεγονός που υποδηλώνει τη μη παραγωγική φύση της HPV λοίμωξης στην κατηγορία HSIL (Εικόνες 1α,β).

Πιστεύεται ότι οι περισσότερες υψηλόβαθμες βλάβες CIN3 εξελίσσονται από προϋπάρχουσες χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις CIN1, όπως προκύπτει από παρατηρήσεις που δείχνουν ότι πολλές γυναίκες με διηθητικό καρκίνο είχαν στο παρελθόν χαμηλού βαθμού επιθηλιακές αλλοιώσεις.<sup>5</sup> Δεν αποκλείεται, επίσης, η ταχεία ανάπτυξη CIN3 από μια HPV λοίμωξη χωρίς την ενδιάμεση ανάπτυξη αλλοιώσεων LSIL, όπως τεκμηριώνεται από το γεγονός ότι ορισμένες γυναίκες με υψηλόβαθμες αλλοιώσεις CIN2 και CIN3 δεν είχαν ποτέ στο παρελθόν ενδείξεις CIN1 βλάβης.<sup>6</sup>

Η μείωση της συχνότητας του διηθητικού καρκίνου τραχήλου μήτρας στηρίζεται στην έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματική θεραπεία των σοβαρών προκαρκινικών αλλοιώσεων, προτού αυτές εξελιχθούν σε διηθητικό καρκίνο. Ο έλεγχος γυναικών ηλικίας 20-39 ετών αποτελεί την καλύτερη ευκαιρία πρόληψης διηθητικού καρκίνου, λόγω της μεγαλύτερης πιθανότητας ανεύρεσης σοβαρών προκαρκινικών αλλοιώσεων CIN2,3 στην ηλικιακή αυτή ομάδα γυναικών.<sup>7</sup>

## 18.2 Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΥΨΗΛΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ (HSIL)

Η συχνότητα υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας CIN2,3 και διηθητικού καρκίνου είναι υψηλή σε γυναίκες με κυτταρολογική διάγνωση HSIL. **Ειδικότερα, περίπου το 70% έως 75% των γυναικών με κυτταρικές αλλοιώσεις HSIL θα έχουν υπο-**



**Εικόνα 1** ■ **α.** Σοβαρού βαθμού δυσκαρύωση (HSIL). Διογκωμένοι, έντονα βαθυχρωματικοί πυρήνες με πυκνή χρωματίνη και σοβαρή διαταραχή της σχέσης πυρήνα - κυτταροπλάσματος. **β.** Ιστολογικό παρασκεύασμα: σοβαρή δυσπλασία (CIN3). Τα δυσπλαστικά κύτταρα με έντονα διογκωμένους βαθυχρωματικούς πυρήνες καταλαμβάνουν σχεδόν όλο το πάχος του επιθηλίου.

**θάμπουσα ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία CIN2,3 και το 1% έως 4% θα έχουν διηθητικό καρκίνο.**<sup>8,9</sup>

Ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες υψηλού βαθμού (CIN2,3) προκύπτουν από τη λοίμωξη με συγκεκριμένους τύπους HPV υψηλού κινδύνου, οι οποίοι περιλαμβάνουν τους HPV **16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68** και **73**. Η εξέλιξη μιας ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας από την αρχική HPV λοίμωξη σε διηθητικό καρκίνο συνήθως χρειάζεται πολλά χρόνια, χωρίς να αποκλείεται η ταχύτερη εξέλιξη σε ορισμένες ειδικές περιπτώσεις.

Το CIN3 θεωρείται γενικά προκαρκινική αλλοίωση, παρά το γεγονός ότι δεν θα εξελιχθούν τελικά όλες οι περιπτώσεις σε διηθητικό καρκίνο. Ο κίνδυνος της εξέλιξης του CIN3 δεν είναι σαφής, θεωρείται όμως πολύ υψηλός, για να δικαιολογήσει απλή παρακολούθηση των γυναικών με ιστολογική διάγνωση CIN3. Με άλλα λόγια, ο κίνδυνος της εξέλιξης φαίνεται να είναι μεγάλος, αλλά όχι απόλυτος. Μια σημαντική ανάλυση από τον Ostor, για την οποία υπάρχουν συχνές αναφορές στη βιβλιογραφία, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η πιθανότητα μιας CIN3 βλάβης να εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνο είναι 12%, ενώ η πιθανότητα υποστροφής 33%.<sup>10</sup> Άλλες εργασίες δείχνουν ελαφρώς μεγαλύτερα ποσοστά υποστροφής, αν και πολλές από αυτές τις εργασίες έφθασαν στο συμπέρασμα αυτό μετά από αφαίρεση της βλάβης, θέτοντας υπό αμφισβήτηση την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων.<sup>11</sup>

Ο λανθάνων χρόνος πριν από την ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου είναι συνήθως μακρύς, επιτρέποντας τη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση στις περισσότερες περιπτώσεις. Οι μικρές σε έκταση βλάβες CIN3 με περιορισμένα κολποσκοπικά ευρήματα είναι πιθανότερο να υποχωρήσουν σε σύγκριση με τις μεγαλύτερες βλάβες, οι οποίες περιέχουν αδρές αγγειακές μεταβολές.<sup>12</sup> Οι περιπτώσεις CIN2,3 που σχετίζονται με τον HPV 16 είναι λιγότερο πιθανό να υποχωρήσουν, όπως επίσης και οι βλάβες με HLA φαινότυπο.<sup>11</sup> Στη μοναδική, ίσως, προοπτική μελέτη σχετικά με το θέμα αυτό, γυναίκες με καρκίνο *in situ*, οι οποίες δεν υποβλήθηκαν σε καμία θεραπεία, ανέπτυξαν διηθητικό καρκίνο μετά από περίοδο παρακολούθησης που κυμάνθηκε μεταξύ 5 και 28 ετών.<sup>13</sup> Η σοβαρή αυτή πιθανότητα εξέλιξης μιας τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας υψηλού βαθμού σε διηθητικό καρκίνο αποτελεί τον κύριο λόγο θεραπείας ασθενών με επιθηλιακές αλλοιώσεις CIN2,3.

Η σημασία των αλλοιώσεων CIN2 δεν είναι σαφής. Ο κίνδυνος της εξέλιξης σε CIN3 και διηθητικό καρκίνο είναι μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο κίνδυνο μιας CIN1 επιθηλιακής βλάβης, όμως οι περισσότερες αλλοιώσεις CIN2 θα υποχωρήσουν χωρίς καμία θεραπευτική παρέμβαση. Στην μελέτη Ostor, το 5% των αλλοιώσεων CIN2 εξελίχθηκε σε CIN3, το 20% επέμεινε, το 40% υποχώρησε και το 2% εξελίχθηκε σε διηθητικό καρκίνο.<sup>10</sup>

Το CIN2 δεν θεωρείται πλέον ένα διαφορετικό βιολογικό στάδιο στη διαδικασία της καρκινογένεσης, αλλά ένα συνονθύλευμα επιθηλιακών αλλοιώσεων, ορισμένες από τις οποίες θα υποχωρήσουν αυτόματα, ενώ άλλες αντιπροσωπεύουν αληθινά προκαρκινικές αλλοιώσεις. **Η ιστολογική διάγνωση CIN3 θεωρείται σήμερα ως ο πλέον ακριβής ορισμός μιας προκαρκινικής αλλοίωσης, αν και για την ασφάλεια των ασθενών το CIN2 προτείνεται ως το κριτικό όριο απόφασης προς θεραπεία.**

Οι περισσότερες αλλοιώσεις CIN2 είναι πολυκλωνικές, σε αντίθεση με το διηθητικό καρκίνο, ο οποίος φαίνεται να αναπτύσσεται από τον πολλαπλασιασμό ενός συγκεκριμένου κλώνου κυττάρων.<sup>14</sup> Δεν υπάρχουν, ωστόσο, αποδεκτές δοκιμασίες για τον εντοπισμό εκείνων των περιπτώσεων CIN2, οι οποίες θα μπορούσαν να εξελιχθούν σε διηθητικό καρκίνο.

Η αναπαραγωγή της διάγνωσης CIN2 είναι πτωχή και πολλές από τις γυναίκες με

κυτταρολογική ή ιστολογική διάγνωση CIN2 θα έχουν στην πραγματικότητα επιθηλιακές αλλοιώσεις CIN1 ή CIN3.<sup>15</sup> Πολλοί παθολογοανατόμοι σήμερα δεν προσπαθούν καν να διακρίνουν μεταξύ CIN2 και CIN3 και χρησιμοποιούν τη σύνθετη διάγνωση CIN2,3. Οι Οδηγίες της ASCCP 2006 αντανακλούν την εξέλιξη αυτής της ορολογίας, την οποία υιοθετούμε και εμείς στην συγγραφή αυτού του βιβλίου.

### 18.3 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ HPV ΛΟΙΜΩΣΗΣ

Σε γυναίκες με υψηλόβαθμες επιθηλιακές αλλοιώσεις ή διηθητικό καρκίνο, η πλειονότητα των HPV τύπων που ανιχνεύονται είναι συνήθως υψηλού κινδύνου σε ποσοστό που ανέρχεται σε 54%-80% και μόνο το 5% έως 11% των τύπων HPV στις περιπτώσεις αυτές είναι χαμηλού κινδύνου.<sup>16</sup> Αντίθετα, στις γυναίκες με χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις ανευρίσκονται συνήθως ετερογενείς λοιμώξεις με διάφορους HPV τύπους χαμηλού και υψηλού κινδύνου στις ίδιες περίπου αναλογίες.<sup>17</sup>

Σχεδόν όλες οι γυναίκες με υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (CIN2,3) υποκρύπτουν ογκογόνους τύπους HPV, τους ίδιους με αυτούς που ανευρίσκονται σε διηθητικό καρκίνο τραχήλου μήτρας. Υπάρχει, επίσης, υψηλή συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας της επιθηλιακής βλάβης και των ογκογόνων HPV τύπων που αυτή περιέχει.<sup>18</sup>

Η ανάπτυξη μιας σοβαρής επιθηλιακής βλάβης είναι 2 με 3 φορές πιθανότερη στις περιπτώσεις που συνυπάρχουν περισσότεροι του ενός τύποι HPV υψηλού κινδύνου, το γενετικό υλικό των οποίων μπορεί να ανιχνευθεί στο 95% των ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων υψηλού βαθμού (HSIL).<sup>19</sup> Συνήθως, η λοίμωξη είναι μονήρης και μόνο ένα μικρό ποσοστό υψηλόβαθμων αλλοιώσεων περιέχει περισσότερους από έναν τύπο HPV. Ειδικότερα, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο HPV 16 επιφέρει το μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης μιας HPV λοίμωξης σε σοβαρότερη επιθηλιακή βλάβη και διηθητικό καρκίνο.

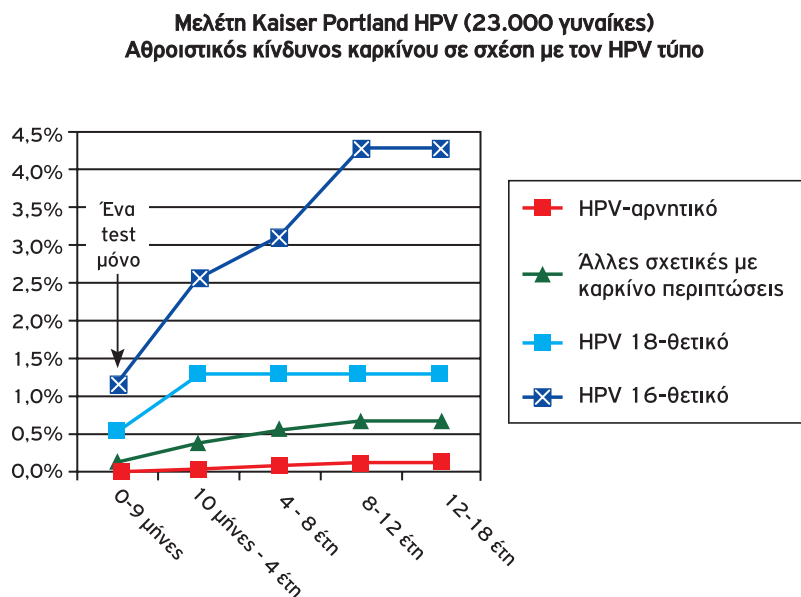
Γενικά, θεωρείται ότι γυναίκες, στις οποίες η HPV λοίμωξη εμμένει για χρονικό διάστημα πέραν των δύο ετών, διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο να αναπτύξουν υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις,<sup>20</sup> ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που η λοίμωξη σχετίζεται με συγκεκριμένους τύπους HPV υψηλού κινδύνου (Σχήμα 1). Οι γυναίκες με HSIL είναι συνήθως μεγαλύτερες σε ηλικία από γυναίκες με αντίστοιχες αλλοιώσεις χαμηλού βαθμού, ενώ η ηλικία εμφάνισης διηθητικού καρκίνου κορυφώνεται μετά την ηλικία των 40 ετών. Οι γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας με επιθηλιακές αλλοιώσεις που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία διατρέχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου, ιδιαίτερα εάν υποκρύπτουν λοίμωξη με τύπους όπως οι HPV 16 και 18.<sup>21</sup>

#### 18.3.1 Κολποσκόπηση γυναικών με υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις HSIL/CIN2,3

Σε αντίθεση με τις χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις, οι υψηλού βαθμού αλλοιώσεις έχουν περισσότερο έντονα και εντυπωσιακά κολποσκοπικά χαρακτηριστικά. Η κολποσκοπική διερεύνηση τέτοιων αλλοιώσεων χρειάζεται προσοχή, γιατί μπορεί να συνυπάρχουν εστίες πρώιμης διήθησης, οι οποίες κινδυνεύουν να περάσουν απαρατήρητες. **Πρωταρχικός στόχος της κολποσκόπησης είναι ο αποκλεισμός διηθητικής νόσου.**

Τα κολποσκοπικά χαρακτηριστικά των υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων, όπως αυτά έχουν καθορισθεί από τη Διεθνή Ομοσπονδία Παθολογίας Τραχήλου και Κολποσκόπησης (IFCPC), είναι τα εξής:

**Σχήμα 1** ■ Χρονική συσχέτιση κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου τραχήλου μήτρας ανάλογα με το HPV status. Η επιμονή της λοίμωξης αποτελεί τον πραγματικό κίνδυνο. Οι τύποι HPV 16 & HPV 18 αποτελούν τους ισχυρότερους προγνωστικούς παράγοντες. (Από: M. Schiffman, Malmo σελ. 88, Portland, Kaiser study 16 χρόνια παρακολούθησης > 20.000 γυναικών. Mark Schiffman - 2009).



- Μια γενικά ομαλή επιφάνεια με οξέα περιφερειακά όρια,
- Πυκνή οξύλευκη μεταβολή του επιθηλίου, η οποία εμφανίζεται γρήγορα, υποχωρεί αργά και συχνά χαρακτηρίζεται ως "βρώμικο" λευκό ή λευκό "του στρειδιού" (dirty/oyster white),
- Αδρή διάστιξη και ευρύ, ανώμαλο μωσαϊκό σε διαφορετικά μεγέθη και
- Αρνητική πρόληψη ιωδίου με κίτρινη απόχρωση των περιοχών, οι οποίες ήταν έντονα λευκές μετά την επάλειψη με οξικό οξύ 3%-5%.

Χρειάζεται προσοχή στην ερμηνεία των προαναφερθέντων κολποσκοπικών χαρακτηριστικών. Για παράδειγμα, η εμφάνιση της οξύλευκης χροιάς είναι μια δυναμική διαδικασία, η οποία κορυφώνεται σε ένταση περίπου 60 έως 90 δευτερόλεπτα μετά την επίθεση οξικού οξέος 3% έως 5%.<sup>22</sup> Οι σοβαρές επιθηλιακές βλάβες θα διατηρήσουν το πυκνό, έντονα λευκό χρώμα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, συγκριτικά με τις επιθηλιακές αλλοιώσεις χαμηλού βαθμού. Η παρουσία αδρού μωσαϊκού και διάστιξης εξαρτάται από το βαθμό νεοαγγείωσης, ως απάντηση στα ερεθίσματα από τα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα προκαρκινικά κύτταρα. Οι μεταβολές των αγγείων είναι συνεχείς, ενώ η αξιολόγηση του βαθμού της αδρότητας των αγγειακών μεταβολών είναι υποκειμενική.

Η κολποσκοπική αναγνώριση των αλλοιώσεων CIN2,3 στηρίζεται στην αξιολόγηση ενός αριθμού κολποσκοπικών ευρημάτων. Η αξιολόγηση αυτή περιλαμβάνει:

1. Την τοπογραφία της βλάβης,
2. Το χρώμα του επιθηλίου,
3. Τη μορφολογία της επιφάνειας,
4. Τα όρια της επιθηλιακής βλάβης και
5. Τις μεταβολές των αγγείων.

### 18.3.1.1 Η τοπογραφία της βλάβης

Οι υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις CIN2,3 μπορεί να εντοπίζονται σε οποιαδήποτε περιοχή της ζώνης μετάπλασης, αλλά συνήθως ανευρίσκονται κοντά στη γραμμή μετάπτωσης των δύο επιθηλίων (SCJ).



**Εικόνα 2** ■ Οι υψηλόβαθμες επιθηλιακές βλάβες (CIN 2,3) έχουν συνήθως κεντρική εντόπιση και είναι πιθανόν να αρχίσουν ως μικρές εστίες δυσπλαστικού επιθηλίου κοντά στη γραμμή μετάπτωσης.

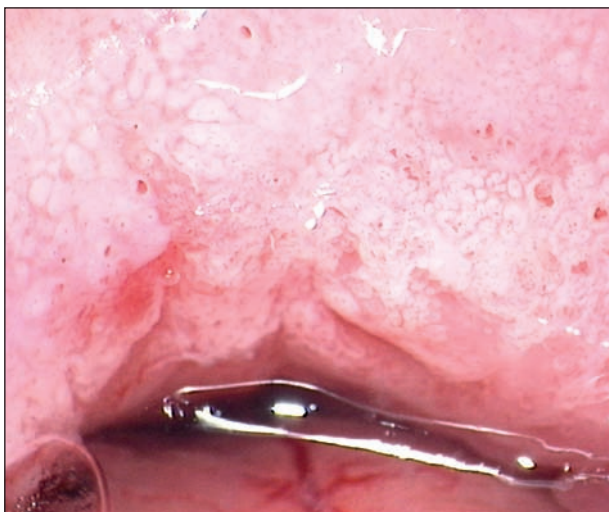
Αλλοιώσεις CIN2 και CIN3 έχουν συνήθως κεντρική εντόπιση, είναι δε πιθανόν να αρχίζουν ως μικρές εστίες δυσπλαστικού επιθηλίου κοντά στη γραμμή μετάπτωσης και να εξαπλώνονται περιφερειακά<sup>23</sup> (Εικόνες 2, 3).

Περιοχές με κολποσκοπικά χαρακτηριστικά σοβαρής επιθηλιακής ατυπίας μπορεί, επίσης, να ανευρίσκονται στο κέντρο μιας ευρύτερης ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης χαμηλού βαθμού και να αφορίζονται από αυτήν **με εσωτερικά όρια διαχωρισμού** (Εικόνα 4). Η παρατήρηση αυτή υπογραμμίζει την κεντρομόλο δομή του CIN, σύμφωνα με την οποία η υψηλόβαθμη βλάβη βρίσκεται κεντρικά, ενώ στην περιφέρεια εντοπίζονται συνήθως οι χαμηλόβαθμες ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις.<sup>24</sup> Γενικά, οι σοβαρότερες βλάβες βρίσκονται κοντά στο όριο της συμβολής των δύο επιθηλίων (SCJ). Η παρατήρηση αυτή ενέχει μεγάλη σημασία στην αναγνώριση μιας σοβαρής ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης, η οποία μπορεί να περάσει

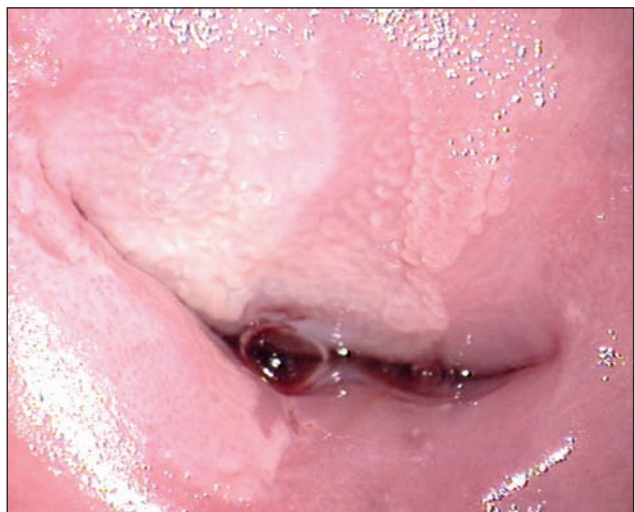
απαρατήρητη σε ένα ευρύτερο πεδίο εντυπωσιακών, αλλά λιγότερο σημαντικών, κολποσκοπικών ευρημάτων. Εξαίρεση στον κανόνα αποτελεί η τυχόν νέα ανεύρεση υψηλόβαθμων αλλοιώσεων μετά από θεραπεία, οι οποίες μπορεί να ευρίσκονται σε μεγαλύτερη απόσταση από τη νέα γραμμή μετάπτωσης των δύο επιθηλίων, ή εντός του τραχηλικού αυλού.

### 18.3.1.2 Το χρώμα του επιθηλίου

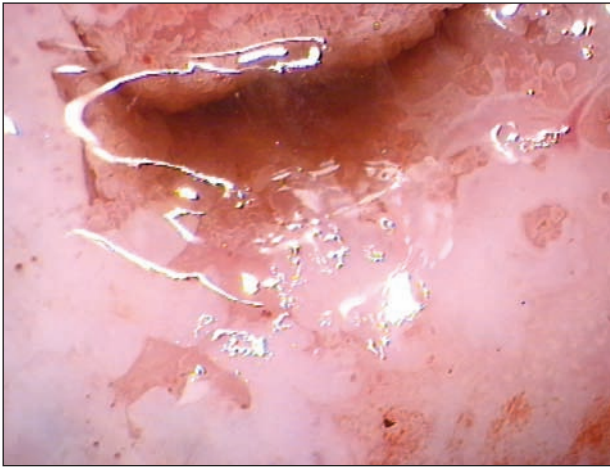
Η επίδραση οξικού οξέος προκαλεί ορισμένες μεταβολές στις κυτταρικές πρωτεΐνες. Οι βιοχημικές αυτές μεταβολές έχουν ως αποτέλεσμα την προοδευτική θολερότητα του καλυπτικού επιθηλίου, γεγονός που παρεμποδίζει την αντανάκλαση του φωτός



**Εικόνα 3** ■ Κεντρική εντόπιση υψηλόβαθμης επιθηλιακής βλάβης με περιοχές διάσχισης και μωσαϊκού κοντά στη γραμμή μετάπτωσης (SCJ) των δύο επιθηλίων (ιστολογική διάγνωση CIN 2).



**Εικόνα 4** ■ Εσωτερικά όρια διαχωρισμού: λευκό επιθήλιο με διαφορετική χρωματική ένταση και ελαφρώς υπερυψωμένη επιφάνεια κοντά στο έξω τραχηλικό στόμιο (ιστολογική διάγνωση CIN 3).



**Εικόνα 5** ■ Έντονες αλλοιώσεις λευκού και αδιαφανούς επιθηλίου χαρακτηρίζουν συνήθως υψηλόβαθμες επιθηλιακές βλάβες (ιστολογική διάγνωση CIN3).

από τον υποκείμενο συνδετικό ιστό. Στις περιπτώσεις ενδοεπιθηλιακής βλάβης σοβαρού βαθμού (CIN2, CIN3), λόγω της πάχυνσης και της εξαιρετικής κυτταροβρίθειας του επιθηλίου, αυτό προσλαμβάνει ένα λευκό χρώμα, του οποίου η ένταση και η καθαρότητα εξαρτώνται από το βαθμό της επιθηλιακής βλάβης. **Οι σοβαρές επιθηλιακές βλάβες χαρακτηρίζονται από ένα αδιαφανές και θολό λευκό επιθήλιο, του οποίου η χρωματική ένταση είναι μεγαλύτερη απ' ό,τι στις ηπιότερες επιθηλιακές αλλοιώσεις** (Εικόνα 5). Η λευκή απόχρωση που προσλαμβάνει το παθολογικό επιθήλιο μετά την επίθεση οξικού οξέος διαρκεί περισσότερο στις περιπτώσεις μιας υψηλόβαθμης βλάβης (CIN3), παρά σε ηπιότερες επιθηλιακές αλλοιώσεις (CIN1). Όταν εξετάζουμε μια μεγάλη, σύνθετη τραχηλική βλάβη και επαλείφουμε την περιοχή με διάλυμα οξικού οξέος, η περιοχή που

εξακολουθεί να διατηρεί το λευκό χρώμα για περισσότερο χρόνο έχει τη μεγαλύτερη πιθανότητα να περικλείει αλλοιώσεις υψηλόβαθμης επιθηλιακής βλάβης.

Επιπλέον, οι υψηλόβαθμες βλάβες δεν περικλείουν γλυκογόνο, επομένως είναι αρνητικές στη χρώση ιωδίου (διάλυμα Lugol).

### 18.3.1.3 Η μορφολογία της επιφάνειας

Παραλλαγές στη μορφολογία της επιφάνειας παρατηρούνται συχνά και σε φυσιολογικό τραχηλικό επιθήλιο. Τυχόν κύστες Naboth μπορεί να προκαλέσουν υπέγερση της επιφάνειας του επιθηλίου και να δημιουργήσουν ομαλές, στρογγυλές, υπερυψωμένες περιοχές (Εικόνα 6). Οι κύστες αυτές ορισμένες φορές μπορεί να είναι αρκετά μεγάλες σε μέγεθος και να προκαλέσουν διαγνωστικά προβλήματα στον άπειρο παρατηρητή.

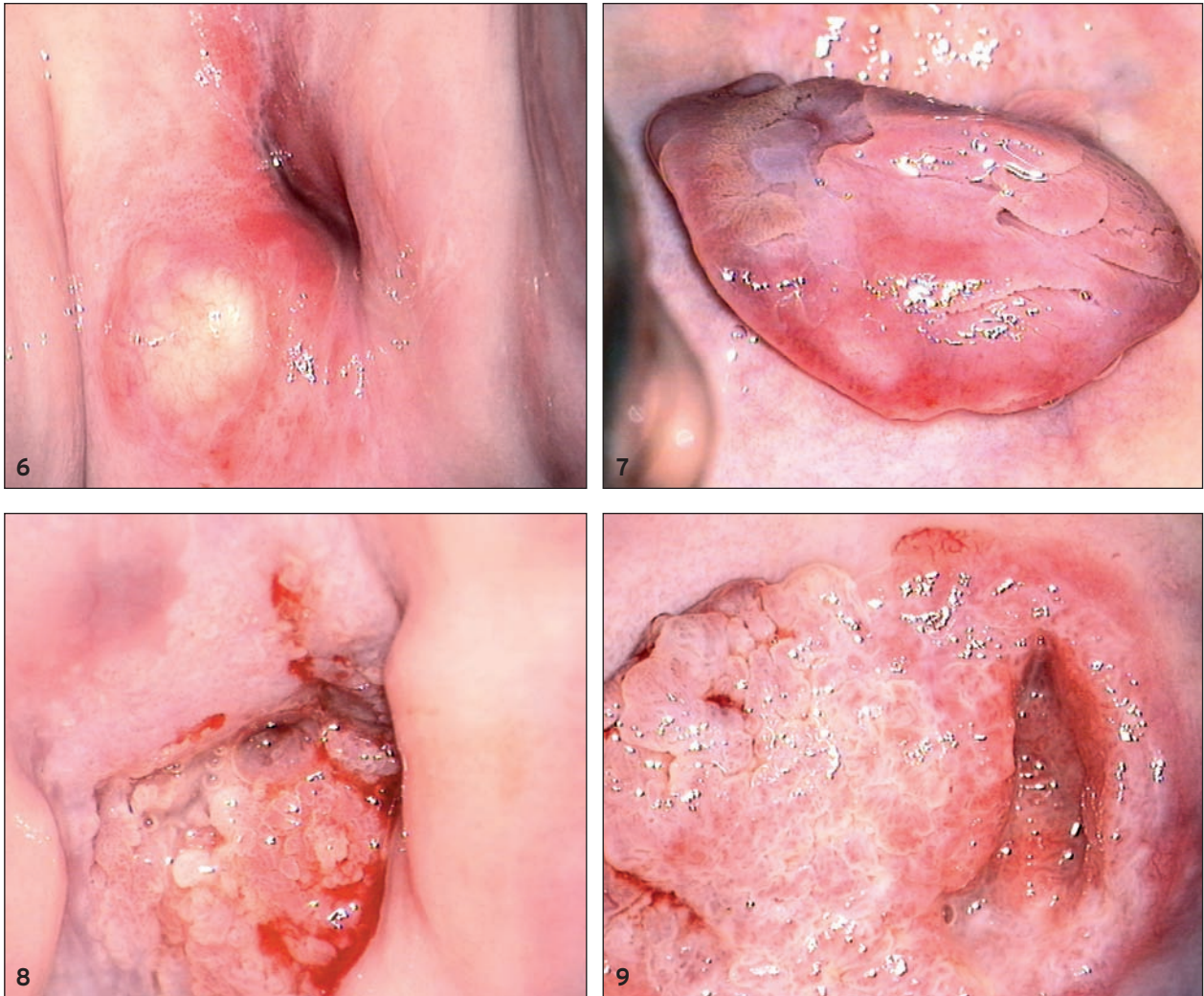
Άλλα καλοήθη μορφώματα, όπως ινομύματα και πολύποδες, μπορεί να σχηματίζουν χαρακτηριστικές μεταβολές της μορφολογίας του τραχήλου (Εικόνα 7). Το φυσιολογικό κυλινδρικό επιθήλιο μπορεί να παρουσιάσει μερικές φορές πτυχώσεις, βαθιές καταδύσεις και επάρσεις στο τμήμα του τραχηλικού αυλού κοντά στο εξωτραχηλικό στόμιο (Εικόνα 8).

Ανώμαλη επιφάνεια παρατηρείται, επίσης, σε περιπτώσεις προκαρκινικών αλλοιώσεων και διηθητικού καρκίνου τραχήλου μήτρας. Και οι δύο αυτές παθολογικές καταστάσεις μπορεί να προκαλέσουν υπερυψωμένη και ανώμαλη επιφάνεια (Εικόνα 9). Επειδή ο εξωτράχηλος έχει συνήθως επίπεδη και ομαλή επιφάνεια, κάθε διαταραχή που αφορά τη μορφολογία σε γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών θα πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά, για τον αποκλεισμό κακοήθειας.

### 18.3.1.4 Τα όρια της επιθηλιακής βλάβης

Τα όρια των υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων, σε αντίθεση με τις χαμηλόβαθμες βλάβες, είναι ομαλά και ευθεία, σχηματίζοντας σαφείς διαχωριστικές γραμμές μεταξύ φυσιολογικού και μεταπλαστικού τραχηλικού επιθηλίου.

Οι περισσότερες υψηλόβαθμες αλλοιώσεις χαρακτηρίζονται από σαφή και ευθεία περιφερειακά όρια διαχωρισμού, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρούνται, επί-



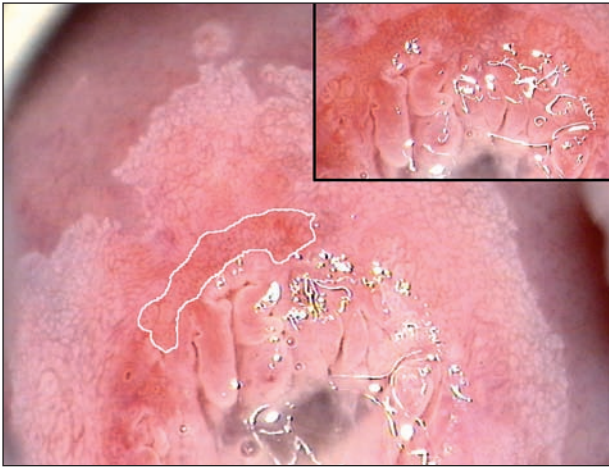
**Εικόνες 6-9** ■ Καταστάσεις οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν μεταβολές στη μορφολογία της επιφάνειας. *Εικόνα 6:* κυστίδιο Naboth. *Εικόνα 7:* τραχηλικός πολύπους. *Εικόνα 8:* φυσιολογικό κυλινδρικό επιθήλιο με βαθιές καταδύσεις και επάρσεις κοντά στο έξω τραχηλικό στόμιο. *Εικόνα 9:* Καρκίνος τραχήλου μήτρας.

σps, εσωτερικά όρια διαχωρισμού, μεταξύ των σοβαρού βαθμού αλλοιώσεων που συνήθως εντοπίζονται στο κέντρο και των αλλοιώσεων χαμηλού βαθμού στην περιφέρεια (Εικόνες 10, 11, 12).

Η κεντρική υψηλόβαθμη βλάβη περιβάλλεται συνήθως από μια ομαλή και ελαφρώς υπερυψωμένη διαχωριστική γραμμή, η οποία οριοθετεί την περιοχή και η οποία καλύπτεται από ένα περισσότερο έντονο και αδιαφανές λευκό επιθήλιο. Η αποκόλληση του επιθηλίου από το υποκείμενο στρώμα στην άκρη της επιθηλιακής βλάβης είναι, επίσης, χαρακτηριστική.

Το πεπαχυσμένο επιθήλιο αποκολλάται εύκολα, επειδή η νεοπλασματική εξεργασία επηρεάζει τα δεσμοσωμάτια και τους μηχανισμούς, με τους οποίους το επιθήλιο στερεώνεται στη βασική μεμβράνη και στο υποκείμενο στρώμα. Όταν ο βαθμός της επιθηλιακής βλάβης επιδεινώνεται, τότε η σύνδεση του παθολογικού επιθηλίου με το στρώμα γίνεται χαλαρότερη, επιτρέποντας την εύκολη αποκόλληση του επιθηλίου, ακόμη και μετά από απλή χρήση βαμβακοφόρου στυλεού κατά τη διάρκεια της κολπο-





**Εικόνα 10** ■ Επιθηλιακή βλάβη με κολποσκοπικά χαρακτηριστικά διάστιξης, στο κέντρο μιας ευρύτερης περιοχής αλλοιώσεων του τραχηλικού επιθηλίου (ιστολογική διάγνωση CIN2).

σκοπικής εξέτασης (Εικόνες 13, 14). Για τους λόγους αυτούς, η λήψη βιοψίας από τέτοιες περιοχές θα πρέπει να περιλαμβάνει και το υποκείμενο στρώμα, για τον αποκλεισμό διηθητικής νόσου. Εάν υπάρχει υποψία διήθησης ή μικροδιήθησης θα πρέπει να λαμβάνονται πολλαπλές βιοψίες, ιδιαίτερα από μεγάλες, σύνθετες βλάβες, όπου υπάρχει αυξημένη πιθανότητα ύπαρξης μικρής εστίας ή εστιών διηθητικής ή μικροδιηθητικής νόσου.

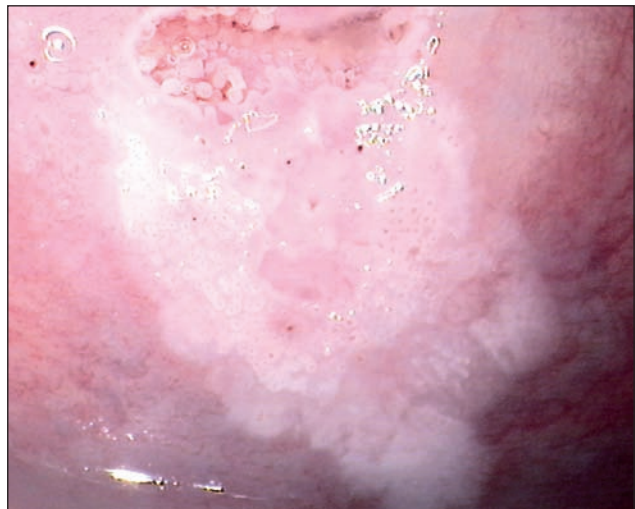
### 18.3.1.5 Οι αγγειακές μεταβολές

Διατεταμένα αγγεία που λαμβάνουν τη μορφή αδρού μωσαϊκού και διάστιξης αποτελούν συνήθως το χαρακτηριστικό γνώρισμα μιας υψηλόβαθμης επιθηλιακής βλάβης (Εικόνες 15, 16). Το μέγεθος των αγγείων και η μεσοτριχοειδική απόσταση αυξάνει, ανάλογα με τη σοβαρότητα της επιθηλιακής βλάβης (Εικόνες 17α,β). Η διάταξη των αγγείων τείνει να είναι περισσότερο ανώμαλη στις υψηλόβαθμες, σε σχέση με τις χαμηλόβαθμες βλάβες. Παρόλ' αυτά, η παρουσία ή απουσία αγγείων δεν αποτελεί προϋπόθεση για τη διάγνωση μιας ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης χαμηλού ή υψηλού βαθμού.

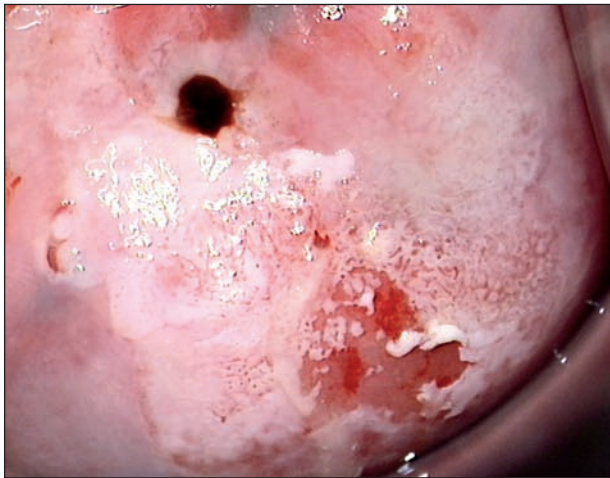
Ομολογουμένως, η παρουσία σχηματισμών διάστιξης και μωσαϊκού είναι συχνότερη στις χαμηλόβαθμες επιθηλιακές βλάβες, παρά στις υψηλόβαθμες. **Πολύ συχνά, σε σοβαρές επιθηλιακές αλλοιώσεις με πεπαχυσμένο και αδιαφανές λευκό επιθήλιο δεν υπάρχουν καθόλου αγγεία. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στην απόφραξη των προσαγωγών και απαγωγών τριχοειδών αγγείων από τους ταχείς ρυθμούς επέκτασης και πολλαπλασιασμού του μεταπλαστικού επιθηλίου.**



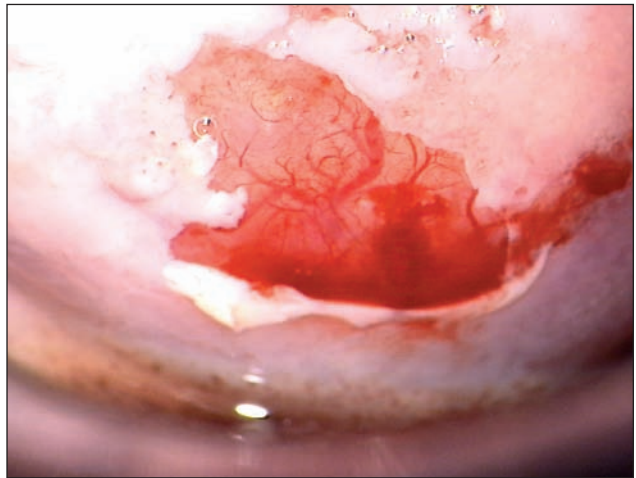
**Εικόνα 11** ■ Τα εσωτερικά όρια διαχωρισμού μιας υψηλόβαθμης βλάβης εντοπίζονται συνήθως στο κέντρο μιας περιφερειακής χαμηλόβαθμης βλάβης. Παρατηρούνται, επίσης, υπερυψωμένα λευκά αδενικά ανοίγματα (ιστολογική διάγνωση CIN 3).



**Εικόνα 12** ■ Αλλοιώσεις εντονότερου λευκού επιθηλίου με εσωτερικά όρια διαχωρισμού και υπερυψωμένα λευκά αδενικά ανοίγματα, σε ένα ευρύτερο πεδίο επιθηλιακών αλλοιώσεων χαμηλού βαθμού. Ιστολογική λήψη από την συγκεκριμένη περιοχή έδειξε εστίες μετρίου έως σοβαρού βαθμού δυσπλασίας (CIN 2, CIN 3).



**Εικόνα 13** ■ Κολποσκοπική εικόνα αδρής διάστιξης και μωσαϊκού. Όταν ο βαθμός της επιθηλιακής βλάβης επιδεινώνεται, τότε η σύνδεση του παθολογικού επιθηλίου με το στρώμα γίνεται χαλαρότερη, επιτρέποντας την εύκολη αποκόλληση του επιθηλίου (ιστολογική διάγνωση CIN 3).



**Εικόνα 14** ■ Σοβαρού βαθμού επιθηλιακή βλάβη: αποκόλληση του επιθηλίου από το στρώμα, όπου διαγράφονται επιφανειακά τριχοειδή αγγεία με φυσιολογικές διακλαδώσεις (ιστολογική διάγνωση CIN 3).

Ο έλεγχος των χαρακτηριστικών αγγειακών μεταβολών μπορεί να γίνει, επίσης, και με τη βοήθεια του πράσινου φίλτρου, πριν την επάλειψη της παθολογικής περιοχής με διάλυμα οξικού οξέος. Η εικόνα που προκύπτει με τη διαδικασία αυτή κινδυνεύει να εξαφανισθεί μετά την επίθεση οξικού οξέος 3% ή 5%, λόγω της συμπίεσης των λεπτών τριχοειδών αγγείων από το έντονο οίδημα που προκαλεί η δράση του οξικού οξέος στους ιστούς.<sup>25</sup>

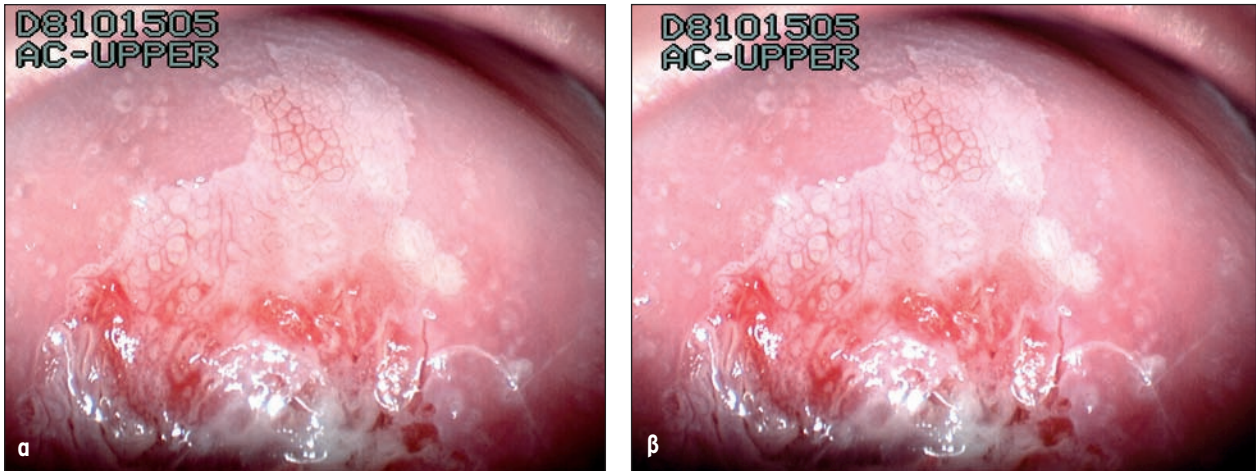
Όσο ο ρυθμός μεταβολισμού αυξάνει, λόγω του έντονου κυτταρικού πολλαπλασιασμού στις υψηλούς βαθμούς ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (HSIL), τόσο τα διατεταμένα αγγεία ανθίστανται στην πίεση που ασκεί το οίδηματώδες μεταπλαστικό επιθήλιο, με



**Εικόνα 15** ■ Διατεταμένα αγγεία και εστία αδρού μωσαϊκού στο άνω άκρο της εικόνας σε έντονο φόντο αδιαφανούς λευκού επιθηλίου αποτελούν συνήθως χαρακτηριστικό γνώρισμα μίας υψηλόβαθμης επιθηλιακής βλάβης (ιστολογική διάγνωση CIN3).



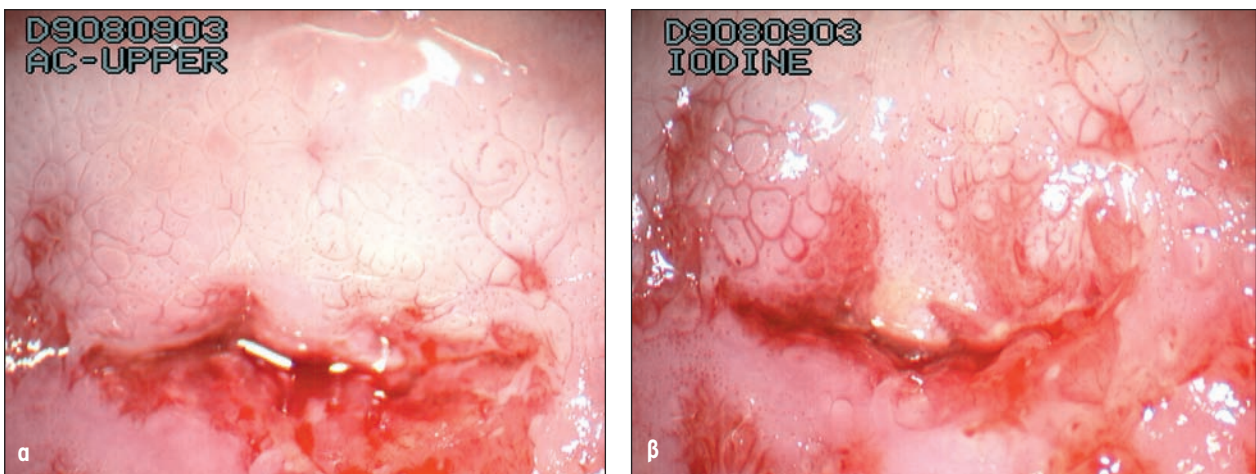
**Εικόνα 16** ■ Υψηλόβαθμη επιθηλιακή βλάβη με σχηματισμούς αδρού μωσαϊκού και σαφή όρια διαχωρισμού, με αυξημένες μεσοτριχοειδικές αποστάσεις (ιστολογική διάγνωση CIN3).



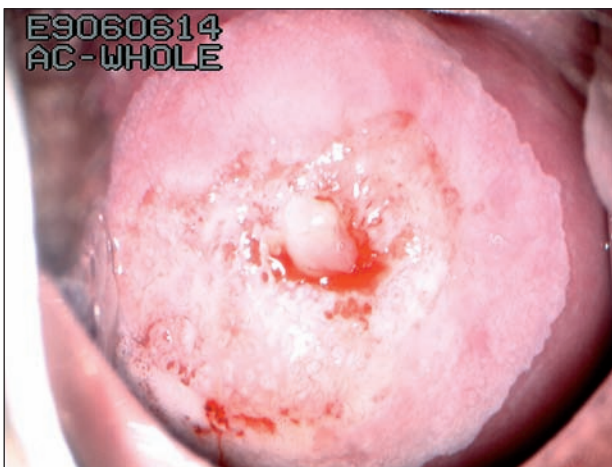
**Εικόνα 17** ■ **α.** Σχηματισμοί αδρού μωσαϊκού. Το μέγεθος των αγγείων και η μεσοτριχοειδική απόσταση αυξάνει, ανάλογα με τη σοβαρότητα της επιθηλιακής βλάβης (ιστολογική διάγνωση CIN3). **β.** Ιστολογική εικόνα CIN3. Το σύνολο του πάχους του επιθηλίου καταλαμβάνεται από δυσπλαστικά κύτταρα με έντονα διογκωμένους και βαθυχρωματικούς πυρήνες. Ευγενική προσφορά Α. Singer.

αποτέλεσμα να παραμένουν οι σχηματισμοί διάστιξης και μωσαϊκού, ακόμη και μετά την επίθεση οξικού οξέος. Με τη σταδιακή επιδείνωση της επιθηλιακής βλάβης, αυξάνει η μεσοτριχοειδική απόσταση, η αδρότητα της εμφάνισης και το μέγεθος των αγγείων (Εικόνες 18α,β). Με την πάροδο του χρόνου, τα παθολογικά αγγεία που παρατηρούνται στις σοβαρές επιθηλιακές βλάβες μπορεί να μεταπέσουν σε άτυπα αγγεία, καθώς αρχίζουν να πορεύονται οριζόντια εντός του μεταπλαστικού επιθηλίου. Η παρουσία άτυπων αγγείων στην κολποσκοπική εξέταση υποδηλώνει συνήθως διηθητική εξεργασία και όχι ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση, μολονότι ένα μικρό ποσοστό υψηλόβαθμων αλλοιώσεων μπορεί να επιδεικνύει και άτυπα αγγεία.<sup>26,27</sup>

Απ' όλους τους παράγοντες που εξετάστηκαν παραπάνω, οι οποίοι λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση των κολποσκοπικών ευρημάτων, **το μέγεθος της παθολογικής περιοχής, η ένταση του χρώματος, η σαφήνεια των ορίων διαχωρισμού και οι αγγειακές**



**Εικόνα 18** ■ Σχηματισμοί αδρού μωσαϊκού. Τα διατεταμένα αγγεία ανθίστανται στην πίεση που ασκεί το οιδηματώδες μεταπλαστικό επιθήλιο, με αποτέλεσμα οι σχηματισμοί διάστιξης και μωσαϊκού να παραμένουν μετά την επίθεση οξικού οξέος (**α**). Σε μεγαλύτερη μεγέθυνση, η αδρότητα της εμφάνισης και το μέγεθος των αγγείων γίνονται ευκρινέστερα (**β**). Ευγενική προσφορά Α. Singer.



**Εικόνα 19** ■ Υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση. Το μέγεθος της παθολογικής περιοχής, η ένταση του λευκού χρώματος, η σαφήνεια των ορίων και οι αγγειακές μεταβολές σχετίζονται με την ιστολογική διάγνωση. Ευγενική προσφορά A. Singer.

μεταβολές βρέθηκαν να έχουν την υψηλότερη συσχέτιση με την ιστολογική διάγνωση<sup>28</sup> (Εικόνα 19). Η μεταβολή του χρώματος μετά την επίθεση οξικού οξέος θεωρείται ένα από τα σημαντικότερα κολποσκοπικά κριτήρια αξιολόγησης της επιθηλιακής βλάβης, ενώ ακολουθεί η ανεύρεση ανώμαλης αγγείωσης υπό την μορφή αδρού μωσαϊκού και διάστιξης.

Εργασίες δείχνουν ότι, σε γυναίκες ηλικίας άνω των 35 ετών, η ευαισθησία της κολποσκόπησης μειώνεται και η διάγνωση σοβαρών επιθηλιακών αλλοιώσεων υποεκτιμάται. Στην ηλικιακή αυτή ομάδα γυναικών υπολογίζεται ότι οι μισές περίπου περιπτώσεις CIN2 και CIN3 θα περάσουν απαρατήρητες κατά τη διάρκεια της κολποσκοπικής εξέτασης. Γενικά, είναι ευκολότερο να διακρίνει κανείς τις κολποσκοπικές διαφορές μεταξύ χαμηλού και υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων, παρά τις διαφορές μεταξύ των χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων και των φυσιολογικών κολποσκοπικών

ευρημάτων. Οι εργασίες που προσπαθούν να εκτιμήσουν την ακρίβεια της κολποσκοπικής εξέτασης δείχνουν ότι η υψηλή ευαισθησία και η χαμηλή ειδικότητα της μεθόδου οφείλονται κυρίως στην υπερεκτίμηση των χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων. Η ειδικότητα της μεθόδου βελτιώνεται σημαντικά, όταν καλούμαστε να διακρίνουμε μεταξύ σοβαρού βαθμού και χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων. Η συμφωνία στην αναγνώριση κολποσκοπικών εικόνων υψηλού βαθμού μεταξύ παρατηρητών είναι υψηλή και ανέρχεται περίπου στο 70%, σύμφωνα με ορισμένες κλινικές μελέτες.<sup>29</sup> Το ίδιο ισχύει και στην ιστολογική διάγνωση των ίδιων επιθηλιακών αλλοιώσεων.

Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τα κολποσκοπικά χαρακτηριστικά των υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων.

#### 18.4 ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΜΕ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ HSIL

Οι γυναίκες με κυτταρολογική διάγνωση HSIL διατρέχουν τον κίνδυνο να αναπτύξουν διηθητικό καρκίνο τραχήλου μήτρας, ωστόσο ένας σημαντικός αριθμός αυτών των γυναικών δεν θα έχει αληθείς προκαρκινικές αλλοιώσεις. Είναι, επομένως, ευθύνη του κολποσκοπού ιατρού να διαχωρίσει τις περιπτώσεις εκείνες που χρειάζονται θερα-

πειές προκαρκινικές αλλοιώσεις. Είναι, επομένως, ευθύνη του κολποσκοπού ιατρού να διαχωρίσει τις περιπτώσεις εκείνες που χρειάζονται θερα-

| Πίνακας 1 ■ Κολποσκοπικά ευρήματα των υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων |   |
|--|---|
| Όρια   | Οξέα και σαφή<br>Εσωτερικά όρια διαχωρισμού πιθανόν παρόντα<br>Αποκόλληση των άκρων του μεταπλαστικού επιθηλίου |
| Χρώμα  | Έντονο λευκό<br>Θολό και όχι λαμπερό<br>Οξύλευκη επίδραση παραμένει περισσότερο                                 |
| Αγγειακοί σχηματισμοί  | Αδρό μωσαϊκό και/ή διάστιξη<br>Αυξημένη μεσοτριχοειδική απόσταση<br>Μωσαϊκό με κεντρική περιοχή διάστιξης       |
| Χρώση ιωδίου   | Αρνητική  |