

Θεραπεία CIN

Εμμανουήλ Διακομανώλης

Α. ΑΡΧΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

19.A.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Εισαγωγή
- Η σημασία της ζώνης μετάπλασης
- Θεραπευτική προσέγγιση ανάλογα με τον τύπο μετάπλασης
- Αντιμετώπιση γυναικών με ιστολογική διάγνωση CIN2,3
- Ειδικές περιπτώσεις

Στις περιπτώσεις που έχουμε ιστολογική επιβεβαίωση μιας τραχηλικής επιθηλιακής βλάβης, ανεξάρτητα απ' το βαθμό σοβαρότητας της ιστολογικής διάγνωσης, η απόφαση για θεραπεία και η επιλογή της μεθόδου που θα εφαρμοσθεί θα πρέπει να στηρίζεται στις καλύτερες δυνατές επιστημονικές πληροφορίες και σε έγκυρες οδηγίες από αναγνωρισμένες επιστημονικές πηγές. Οι οδηγίες αυτές αποτελούν συνήθως συγκερασμό απόψεων ειδικών στην παθολογία του τραχήλου, στηρίζονται στη λεπτομερή ανάλυση και αξιολόγηση επιστημονικών δεδομένων και είναι γνωστές ως "Οδηγίες Συναίνεσης" (**Consensus Guidelines**).

Την τελευταία πενταετία, έχουμε αξιόλογες νέες πληροφορίες που αφορούν τη φυσική ιστορία του CIN, ιδιαίτερα σε κορίτσια και νέες γυναίκες.^{1,2,3} Έχουμε, επίσης, νεότερες πληροφορίες που βοηθούν στην καλύτερη αντιμετώπιση νέων γυναικών με HPV-σχετιζόμενες προκαρκινικές αλλοιώσεις αδενικού τύπου, όπως είναι το αδενοκαρκίνωμα in situ.

Η μη ορθή αντιμετώπιση γυναικών με αλλοιώσεις CIN μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου σε ορισμένες περιπτώσεις, ή να οδηγεί σε παρενέργειες λόγω υπερθεραπείας σε άλλες. Για παράδειγμα, η θεραπεία με αγκύλη διαθερμίας (Loop) είναι μία μέθοδος που χρησιμοποιείται σε ευρεία κλίμακα τα τελευταία χρόνια για τη θεραπεία του CIN, αλλά μπορεί να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην αναπαραγωγική ικανότητα, όπως δείχνουν πρόσφατες επιστημονικές μελέτες.^{4,5}

Οι προτάσεις για θεραπεία που ακολουθούν προσφέρουν ένα γενικότερο

πλαίσιο επιλογών για τον κλινικό ιατρό. Παρόλ' αυτά, η θεραπευτική προσέγγιση θα πρέπει να εξατομικεύεται και να λαμβάνει υπόψη, εκτός από τα κλινικά ευρήματα, τις ανάγκες της συγκεκριμένης γυναίκας που θέλουμε να θεραπεύσουμε.

Οι εισηγήσεις για θεραπεία δεν μπορούν ποτέ να υποκαταστήσουν την κλινική εμπειρία ενός ιατρού ή να καλύψουν όλες τις κλινικές πιθανότητες που μπορεί να προκύψουν.

19.A.2 Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΖΩΝΗΣ ΜΕΤΑΠΛΑΣΗΣ

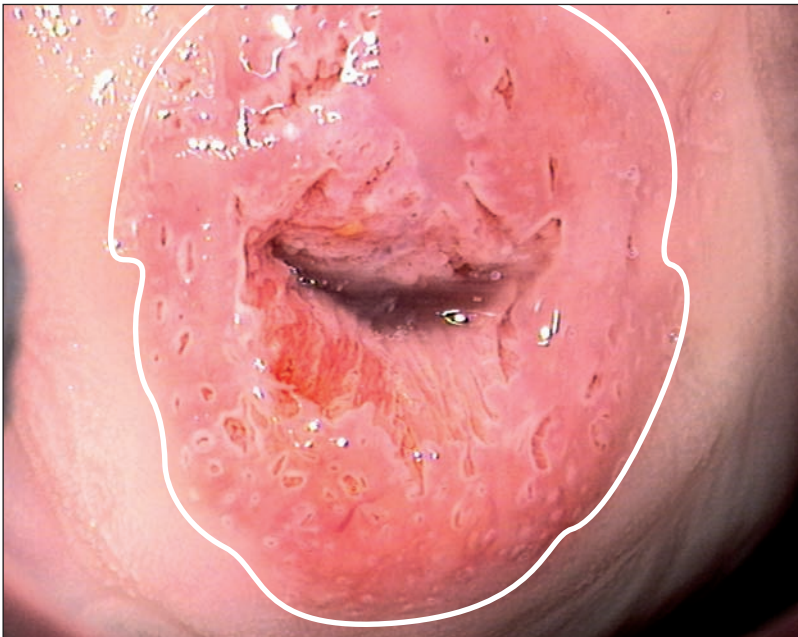
Το μεταπλαστικό πλακώδες επιθήλιο προέρχεται από το αρχικό κυλινδρικό επιθήλιο και η περιοχή του τραχήλου που καλύπτει είναι γνωστή ως **ζώνη μετάπλασης** (Εικόνα 1).

Η πλακώδης μεταπλασία είναι μία φυσιολογική διαδικασία που συμβαίνει σε όλες τις γυναίκες, σε διάφορες φάσεις της ζωής τους, και έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση του κυλινδρικού επιθηλίου που ευρίσκεται στον εξωτράχηλο από μεταπλαστικό πλακώδες επιθήλιο.

Ο μηχανισμός της HPV λοίμωξης έχει μελετηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια. Ο ιός εισέρχεται στο τραχηλικό επιθήλιο μέσω μικροτραυματισμών, οι οποίοι συμβαίνουν συνήθως κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής. Στον τράχηλο, το σχετικά λεπτό μεταπλαστικό επιθήλιο είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο σε μια ιογενή λοίμωξη, σε αντίθεση με το παχύ φυσιολογικό πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο.

Η κλινική σημασία της ζώνης μετάπλασης είναι τεράστια, λόγω της ιδιαίτερης ευαισθησίας που η ανατομική αυτή περιοχή παρουσιάζει στην εξεργασία της καρκινογένεσης. Στην περιοχή αυτή εξελίσσονται σχεδόν όλα τα γεγονότα που τελικά οδηγούν

στην ανάπτυξη προκαρκινικών αλλοιώσεων και διηθητικού καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας.



Εικόνα 1 ■ Φυσιολογική ζώνη μετάπλασης. Το μεταπλαστικό επιθήλιο προέρχεται από το αρχικό κυλινδρικό επιθήλιο και η περιοχή του τραχήλου που καλύπτει είναι γνωστή ως ζώνη μετάπλασης.

19.A.2.1 Η νέα ταξινόμηση της ζώνης μετάπλασης (Transformation Zone - TZ)

Μία από τις σημαντικότερες μεταβολές στη νέα ταξινόμηση που υιοθετήθηκε από τη Διεθνή Ομοσπονδία Παθολογίας Τραχήλου και Κολποσκόπησης (IFCPC) ήταν η αναγνώριση τριών διαφορετικών τύπων ζώνης μετάπλασης.⁶ Η μεταβολή αυτή προτάθηκε από τον Prendiville,⁷ ο οποίος καθόρισε την ανάγκη τριών διαφορετικών μεθόδων αφαιρετικής θεραπείας που στηρίζονται στα διαφορετικά μορφολογικά χαρακτηριστικά της ζώνης μετάπλασης.

Το νέο αυτό σύστημα κολπο-

σκοπικής αξιολόγησης της ζώνης μετάπλασης στηρίζεται στην αναγνώριση τριών ομάδων με διαφορετικά τοπογραφικά χαρακτηριστικά. Τα χαρακτηριστικά αυτά είναι τα εξής:

1. Η έκταση της ζώνης μετάπλασης στον εξωτράχηλο.
2. Η θέση των άνω ορίων της ζώνης μετάπλασης σε σχέση με το έξω τραχηλικό στόμιο και τον τραχηλικό αυλό και
3. Η ορατότητα ή μη των άνω ορίων της ζώνης μετάπλασης.

Η ζώνη μετάπλασης χαρακτηρίζεται ως "μεγάλη", εάν καταλαμβάνει έκταση μεγαλύτερη από το ήμισυ της συνολικής έκτασης του εξωτραχήλου. **Η θέση και η ορατότητα των ορίων της ζώνης μετάπλασης αποτελεί προϋπόθεση για την ολοκλήρωση μιας ικανοποιητικής κολποσκόπησης και τον αποκλεισμό επέκτασης της επιθηλιακής βλάβης στον τραχηλικό αυλό.**

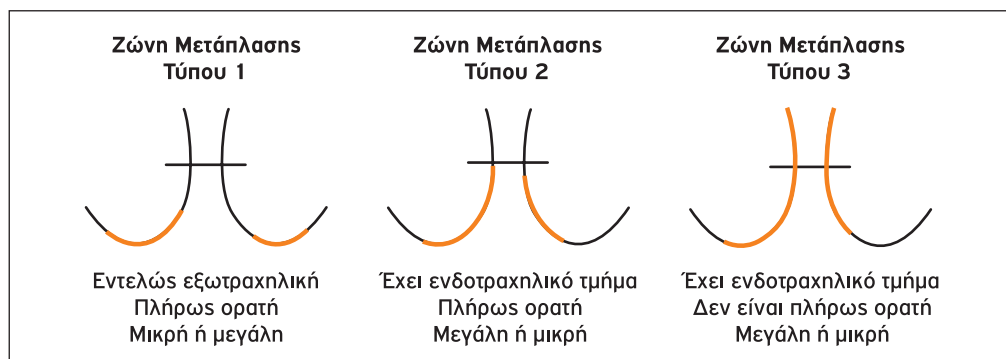
Οι τρεις διαφορετικοί τύποι της ζώνης μετάπλασης, οι οποίοι αντιστοιχούν στα ανωτέρω μορφολογικά χαρακτηριστικά, ορίζονται ως εξής:

1. Ζώνη μετάπλασης τύπου 1 (Type 1 TZ): Η ζώνη μετάπλασης είναι πλήρως ορατή στον εξωτράχηλο. Το μέγεθος μπορεί να είναι μεγάλο ή μικρό.
2. Ζώνη μετάπλασης τύπου 2 (Type 2 TZ): Η ζώνη μετάπλασης είναι ορατή στον εξωτράχηλο, αλλά ένα τμήμα αυτής –που εξακολουθεί να είναι ορατό– εκτείνεται στον ενδοτραχηλικό αυλό. Το μέγεθος μπορεί να είναι μεγάλο ή μικρό.
3. Ζώνη μετάπλασης τύπου 3 (Type 3 TZ): Η ζώνη μετάπλασης είναι ορατή στον εξωτράχηλο, αλλά ένα τμήμα αυτής, το οποίο δεν είναι ορατό, επεκτείνεται εντός του τραχηλικού αυλού. Το μέγεθος μπορεί να είναι μεγάλο ή μικρό (Σχήμα 1).

Η αναγνώριση του τύπου της ζώνης μετάπλασης που αντιμετωπίζουμε κάθε φορά έχει μεγάλη σημασία στο σχεδιασμό της θεραπείας. Καθέναν από τους τύπους της ζώνης μετάπλασης χρειάζεται διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση, γιατί το μέγεθος του αφαιρούμενου τραχηλικού ιστού και το βάθος εκτομής διαφέρει σε κάθε περίπτωση, ανεξάρτητα από τη μέθοδο θεραπείας που εφαρμόζουμε. Η νέα αυτή γεωγραφική ταξινόμηση της ζώνης μετάπλασης αποτυπώνεται με λεπτομέρεια στον Πίνακα 1.

19.A.2.2 Ο ρόλος της κολποσκόπησης

Η ζώνη μετάπλασης αναγνωρίζεται εύκολα με τη βοήθεια του κολποσκοπίου. Με αυτό, μπορούμε να διακρίνουμε υπολείμματα του κυλινδρικού επιθηλίου, όπως νησίδες κυ-



Σχήμα 1 ■ Η νέα ταξινόμηση της Ζώνης Μετάπλασης (Prendiville 2003, IFPCP).

Πίνακας 1 ■ Γεωγραφική ταξινόμηση της ζώνης μετάπλασης (Prendiville 2003b)				
Τύπος TZ	Μέγεθος	Τοπογραφία	Ορατότης	Κολποσκοπική εξέταση
Τύπος 1	Μικρή	Εντελώς εξωτραχηλική	Πλήρως ορατή	Ικανοποιητική
Τύπος 1	Μεγάλη	Εντελώς εξωτραχηλική	Πλήρως ορατή	Ικανοποιητική
Τύπος 2	Μικρή	Μερικώς ενδοτραχηλική	Πλήρως ορατή	Ικανοποιητική
Τύπος 2	Μεγάλη	Μερικώς ενδοτραχηλική	Πλήρως ορατή	Ικανοποιητική
Τύπος 0	-	Εντελώς ενδοτραχηλική	Όχι πλήρως ορατή	Μη ικανοποιητική
Τύπος 3	Μικρή	Μερικώς ενδοτραχηλική	Όχι πλήρως ορατή	Μη ικανοποιητική
Τύπος 3	Μεγάλη	Μερικώς ενδοτραχηλική	Όχι πλήρως ορατή	Μη ικανοποιητική

λινδρικού επιθηλίου, αδενικά ανοίγματα και κυστίδια του Naboth, τα οποία αντιστοιχούν σε μικρές περιοχές κυλινδρικού επιθηλίου που τελικά καλύπτονται από μεταπλαστικό επιθήλιο και περιέχουν βλέννη (Εικόνα 2).

Η τεχνική της κολποσκόπησης περιγράφεται λεπτομερώς σε άλλο κεφάλαιο. Ωστόσο, η κατανόηση της δημιουργίας της ζώνης μετάπλασης είναι απαραίτητη για την εφαρμογή των βασικών αρχών που καθορίζουν τη διάγνωση και θεραπεία των προδιηθητικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας.

Η κολποσκόπηση χρησιμοποιείται στη διερεύνηση ενός παθολογικού test Παπανικολάου και περιλαμβάνει τις ακόλουθες διαδικασίες:

- Τον καθορισμό της ακριβούς γεωγραφικής και ανατομικής θέσης της ζώνης μετάπλασης,
- Την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό κυτταρολογικής διάγνωσης CIN,
- Την αναγνώριση ή τον αποκλεισμό διηθητικής νόσου,
- Την αναγνώριση ή τον αποκλεισμό παθολογικών αλλοιώσεων του αδενικού επιθηλίου,
- Το σχεδιασμό και την ακριβή εκτέλεση μικροχειρουργικών επεμβάσεων για τη θεραπεία προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχηλικού επιθηλίου και
- Την παρακολούθηση ασθενών με CIN και τον καθορισμό της εξέλιξης ή της υποστροφής της νόσου.



Εικόνα 2 ■ Η περιοχή της ζώνης μετάπλασης αναγνωρίζεται εύκολα με τη βοήθεια του κολποσκοπίου, με το οποίο μπορούμε να διακρίνουμε υπολείμματα κυλινδρικού επιθηλίου και αδενικά ανοίγματα.

19.A.2.3 Ο ρόλος της βιοψίας

Η ιστοπαθολογία προσφέρει την τελική διάγνωση, στην οποία στηρίζεται η θεραπεία και αποτελεί σημείο αναφοράς που καθορίζει τον ποιοτικό έλεγχο της κυτταρολογίας και της κολποσκόπησης.

Η διάγνωση μιας ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας γίνεται με κολποσκοπικά κατευθυνόμενες βιοψίες (punch biopsy).

sy) ή με την εκτέλεση διαγνωστικής κωνοειδούς εκτομής. Κατευθυνόμενες βιοψίες λαμβάνονται με τη βοήθεια του κολποσκοπίου, το οποίο επιτρέπει την ανεύρεση της πλέον ύποπτης περιοχής ή περιοχών της ζώνης μετάπλασης για τη λήψη της βιοψίας. Ιστολογικός έλεγχος ολόκληρης της ζώνης μετάπλασης μπορεί να γίνει με την αφαίρεση ολόκληρης της περιοχής, η οποία γίνεται συνήθως με τη βοήθεια της αγκύλης διαθερμίας, των ακτίνων Laser CO₂ ή της κλασικής κωνοειδούς εκτομής.

Η λήψη μιας κολποσκοπικά κατευθυνόμενης βιοψίας χρειάζεται εκπαιδευμένο ιατρό κολποσκόπο, ο οποίος να μπορεί να αναγνωρίσει το σημείο της πλέον ύποπτης περιοχής και να λάβει βιοψίες. Τα κολποσκοπικά χαρακτηριστικά του CIN περιλαμβάνουν κυρίως μεταβολές στο χρώμα, στην αγγείωση και στην μορφολογία της επιφάνειας. Ο ιατρός που εκτελεί τη βιοψία θα πρέπει να είναι σε θέση, κατά τη λήψη της, να εκτιμήσει τις διαφορές μεταξύ μιας χαμηλού και μιας υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης και να αποκλείσει διηθητική νόσο.

Η κολποσκόπηση είναι μια υποκειμενική μέθοδος ελέγχου και έχει μειωμένη ευαισθησία και ειδικότητα στην πρόβλεψη της ιστολογικής διάγνωσης των αντίστοιχων παθολογικών περιοχών του τραχηλικού επιθηλίου, από τις οποίες λαμβάνεται η βιοψία. Η ακρίβεια της διάγνωσης στηρίζεται στην εμπειρία του ιατρού που εκτελεί την κολποσκόπηση.

Πολύ συχνά, φυσιολογικές μεταβολές του τραχηλικού επιθηλίου, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της πλακώδους μεταπλασίας, μπορεί να έχουν τα κολποσκοπικά χαρακτηριστικά μιας σοβαρής ενδοεπιθηλιακής βλάβης. Επιπλέον, μικρές βλάβες στον εξωτράχηλο και άλλες ενδοτραχηλικές αλλοιώσεις μπορεί να μην γίνουν αντιληπτές κατά τη διάρκεια της κολποσκοπικής εξέτασης. Εξάλλου, η εκτίμηση μιας τραχηλικής βλάβης από τον κολποσκόπο ιατρό επηρεάζεται σημαντικά από την κυτταρολογική διάγνωση που προηγήθηκε της κολποσκοπικής εξέτασης. Στις περισσότερες περιπτώσεις υπάρχει η τάση υποεκτίμησης της επιθηλιακής βλάβης σε ασθενείς που παραπέμπονται με ελαφρού βαθμού δυσκαρυωτικές αλλοιώσεις στο test Παπανικολάου.⁸

Πολλές μελέτες έχουν δείξει, επίσης, ότι η αναγνώριση μιας μικροδιηθητικής βλάβης είναι εξαιρετικά δύσκολη. Σε ορισμένες από τις μελέτες αυτές, η κολποσκόπηση είχε ευαισθησία μόνο 50%, ενώ η αναγνώριση τέτοιων σοβαρών αλλοιώσεων αναμενόταν ότι θα είναι εμφανής σε έναν ιατρό κολποσκόπο με επαρκή εκπαίδευση.

Οι κολποσκοπικά κατευθυνόμενες βιοψίες χαρακτηρίζονται συνήθως από υποεκτίμηση ή υπερεκτίμηση των κολποσκοπικών ευρημάτων. Μελέτες δείχνουν ότι τα ποσοστά μεταξύ κολποσκοπικής και ιστολογικής διάγνωσης διαφέρουν κατά 50%, περίπου, σε σύγκριση με το τελικό ιστολογικό αποτέλεσμα σε παρασκευάσματα κωνοειδούς εκτομής. **Υπάρχει, επίσης, μεγάλη απόκλιση της κολποσκοπικής εκτίμησης μεταξύ διαφόρων κολποσκόπων ιατρών. Η γενικότερη θετική προγνωστική αξία της κολποσκόπησης είναι ιδιαίτερα χαμηλή στη διερεύνηση ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων χαμηλού βαθμού, ενώ τα αποτελέσματα εκτίμησης σοβαρότερων ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων είναι καλύτερα.**

Επιπλέον, θα πρέπει να γίνει αντιληπτό ότι η ικανότητα ενός παθολογοανατόμου για ορθή ιστολογική εκτίμηση μιας κολποσκοπικά κατευθυνόμενης βιοψίας είναι, επίσης, περιορισμένη, ειδικά όταν πρόκειται για χαμηλόβαθμη βλάβη. Σε πολλές περιπτώσεις, ακόμη και όταν εφαρμόζονται αυστηρά παθολογοανατομικά κριτήρια, υπάρχει ένα υψηλό ποσοστό υπερεκτίμησης των HPV-σχετιζόμενων αλλοιώσεων, με ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων που υπερβαίνει το 30% περίπου των περιπτώσεων.⁹ Τούτο οφείλεται προφανώς στην υποκειμενικότητα της μεθόδου και στην εμπειρία του παθολογοανατόμου.

Παρόλ' αυτά τα προβλήματα, οι κολποσκοπικά κατευθυνόμενες βιοψίες εξακολουθούν να αποτελούν την κύρια διαγνωστική μέθοδο και το σημείο αναφοράς (golden standard) για τη διερεύνηση παθολογικών κυτταρολογικών ευρημάτων.

19.A.3 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ ΤΥΠΟ ΤΗΣ ΖΩΝΗΣ ΜΕΤΑΠΛΑΣΗΣ

Οι τρεις διαφορετικοί τύποι της ζώνης μετάπλασης (βλέπε ταξινόμηση της ζώνης μετάπλασης στην προηγούμενη ενότητα) χρειάζονται διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση, ανάλογα με το μέγεθος και την τοπογραφία της επιθηλιακής βλάβης. Για παράδειγμα, όταν χρησιμοποιούμε αφαιρετική θεραπεία, τότε το μέγεθος της αγκύλης διαθερμίας ή το βάθος εκτομής με ακτίνες Laser CO₂ θα πρέπει να προσαρμοσθεί στον τύπο της ζώνης μετάπλασης που θεραπεύουμε.

1. Ζώνη Μετάπλασης Τύπου 1 (Type 1 TZ - η ζώνη μετάπλασης είναι πλήρως ορατή στον εξωτράχηλο)

Για τη ζώνη μετάπλασης τύπου 1 μπορεί να επιλεγεί αφαίρεση ή τοπική καταστροφή του τραχηλικού επιθηλίου, με την προϋπόθεση ότι τηρούνται οι κλασικές προϋποθέσεις πριν από την εξάχνωση της παθολογικής περιοχής. Στις περιπτώσεις που η ζώνη μετάπλασης είναι μικρή, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μικρή αγκύλη διαθερμίας (20x10 mm) για την αφαίρεση της βλάβης, αλλά το βάθος εκτομής θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 7 mm. Σε περιπτώσεις με μεγαλύτερη ζώνη μετάπλασης μπορεί να χρησιμοποιηθεί μεγαλύτερη αγκύλη διαθερμίας (20x15 mm). Ακτίνες Laser CO₂ μπορεί, επίσης, να χρησιμοποιηθούν με εξαιρετικά καλά αποτελέσματα για την καταστροφή ή αφαίρεση της ζώνης μετάπλασης, ανάλογα με την προτίμηση και την εμπειρία του χειρουργού.

2. Ζώνη Μετάπλασης Τύπου 2 (Type 2 TZ - η ζώνη μετάπλασης είναι ορατή στον εξωτράχηλο, με ένα επίσης ορατό τμήμα αυτής να επεκτείνεται στον ενδοτραχηλικό αυλό)

Για τη ζώνη μετάπλασης τύπου 2 προτείνεται αφαιρετική θεραπεία, μολονότι μπορεί, επίσης, να χρησιμοποιηθεί τοπική καταστροφική θεραπεία. Αγκύλη διαθερμίας (20x15 mm) ή μεγαλύτερη (20x20 mm) θεωρούνται ορθές επιλογές, ανάλογα με το μέγεθος της ζώνης μετάπλασης. Ακτίνες Laser CO₂ μπορεί, επίσης, να χρησιμοποιηθούν, ανάλογα με την εμπειρία και την εκπαίδευση του χειρουργού. Το βάθος εκτομής που επιδιώκουμε σε αυτές τις περιπτώσεις είναι περίπου 10-15 mm.

3. Ζώνη Μετάπλασης Τύπου 3 (Type 3 TZ - η ζώνη μετάπλασης δεν είναι ορατή σε όλη την έκτασή της)

Η επιλογή αφαιρετικής θεραπείας είναι υποχρεωτική για τη ζώνη μετάπλασης τύπου 3. Η πιθανότητα ατελούς εξαίρεσης της βλάβης είναι μεγάλη στις περιπτώσεις αυτές και για το λόγο αυτό συνιστάται η επιλογή εναλλακτικών μεθόδων αφαιρετικής θεραπείας, πέραν της κλασικής αγκύλης διαθερμίας. Η κωνοειδής εκτομή με Laser CO₂ θεωρείται εναλλακτική επιλογή και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ειδικά κέντρα, ανάλογα με τις ενδείξεις, τον τεχνολογικό εξοπλισμό και την εμπειρία του προσωπικού.¹⁰ Αγκύλη διαθερμίας 20x20 mm, ή μεγαλύτερη, θεωρούνται ορθές επιλογές. Το βάθος εκτομής που επιδιώκουμε στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να είναι 15-20

mm περίπου, ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της βλάβης. Μια άλλη επιλογή σε αυτές τις περιπτώσεις είναι η βελόνη διαθερμίας NETZ και η κλασική κωνοειδής εκτομή.

Είναι προφανές ότι η κολποσκόπηση έχει κεντρικό ρόλο στη θεραπεία γυναικών με CIN, γιατί ο κολποσκόπος ιατρός θα πρέπει να είναι σε θέση να επιλέξει και να εκτελέσει την καλύτερη δυνατή μέθοδο θεραπείας, ανάλογα με τα κλινικά και κολποσκοπικά χαρακτηριστικά της ασθενούς (Πίνακας 2).

Συνοψίζοντας, μπορεί να πει κανείς ότι για τη ζώνη μετάπλασης τύπου 1 μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιοσδήποτε τρόπος αφαιρετικής ή τοπικής καταστροφικής θεραπείας, με καλά θεραπευτικά αποτελέσματα και ελάχιστες άμεσες ή απώτερες επιπτώσεις. Στη ζώνη μετάπλασης τύπου 2 συνιστάται αφαιρετική θεραπεία, μολονότι μπορούμε ακόμη να χρησιμοποιήσουμε τοπική καταστροφή του επιθηλίου, εφόσον η ζώνη μετάπλασης εξακολουθεί να είναι πλήρως ορατή. Στην αντιμετώπιση όμως ασθενών με ζώνη μετάπλασης τύπου 3 είναι υποχρεωτικό να χρησιμοποιήσουμε αφαιρετική θεραπεία, η οποία θα επιτρέψει την αφαίρεση της βλάβης σε μεγαλύτερο βάθος και θα ελαχιστοποιήσει τις πιθανότητες υπολειμματικής νόσου. Στις περιπτώσεις αυτές, οι επιλογές θεραπείας περιλαμβάνουν την κωνοειδή εκτομή με ακτίνες Laser CO₂ και την κωνοειδή με ευθεία βελόνη διαθερμίας (NETZ).¹¹

19.A.4 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΜΕ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ CIN2,3

19.A.4.1 Εισαγωγή

Οι αλλοιώσεις CIN2,3 θα πρέπει να θεραπεύονται, επειδή θεωρούνται ότι έχουν τη δυναμικότητα εξέλιξης σε διηθητικό καρκίνο. Οι αληθινές προκαρκινικές αλλοιώσεις CIN2,3 οφείλονται σε μόλυνση με HPV τύπους υψηλού κινδύνου (HR-HPV), μολονότι σε ορισμένες περιπτώσεις ανευρίσκονται HPV χαμηλού κινδύνου σε CIN2 επιθηλιακές βλάβες. Τυχόν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα HPV DNA testing σε υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις οφείλονται συνήθως στην ελαττωματική λήψη κυταρικού υλικού ή σε σφάλματα της μεθοδολογίας, γι' αυτό και δεν πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην αντιμετώπιση γυναικών με ιστολογική διάγνωση CIN2,3.

Τα αποτελέσματα της θεραπείας διαφέρουν, ανάλογα με το βαθμό της έκτασης και

Πίνακας 2 ■ Επιλογή χειρουργικών ηλεκτροδίων και εναλλακτικές μέθοδοι θεραπείας, ανάλογα με τον τύπο της ζώνης μετάπλασης

Τύπος Ζώνης Μετάπλασης	Ηλεκτροχειρουργική	Εναλλακτικές μέθοδοι
Τύπος 1 (μεγάλη ή μικρή)	Μικρή αγκύλη διαθερμίας (20x10 mm) ή μεγαλύτερη (20x15 mm)	Τοπική καταστροφή. Θεραπεία με ακτίνες Laser CO ₂ ή άλλες μεθόδους τοπικής καταστροφής
Τύπος 2 (μεγάλη ή μικρή)	Αγκύλη διαθερμίας (10x15 mm) ή μεγαλύτερη (20x20 mm). Ευθεία βελόνη διαθερμίας	Κωνοειδής εκτομή με ακτίνες Laser CO ₂
Τύπος 3 (μεγάλη ή μικρή)	Μεγάλη αγκύλη διαθερμίας (20x20 mm) ή ευθεία βελόνη διαθερμίας	Κωνοειδής εκτομή με ακτίνες Laser CO ₂ , ή κλασική κωνοειδής

σοβαρότητας της επιθηλιακής βλάβης. Οι διάφοροι τρόποι θεραπείας περιλαμβάνουν κυρίως την αγκύλη διαθερμίας, τις ακτίνες Laser CO₂ και την κλασική κωνοειδή εκτομή. Στη διεθνή βιβλιογραφία, όλοι αυτοί οι τρόποι θεραπείας φαίνεται να έχουν τα ίδια περίπου θεραπευτικά αποτελέσματα.^{12,13} **Η επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης εξαρτάται από την εμπειρία του χειρουργού, τον εξοπλισμό που διαθέτει και τα χαρακτηριστικά της επιθηλιακής βλάβης.** Για παράδειγμα, γυναίκες με μεγάλες και σύνθετες επιθηλιακές αλλοιώσεις που εκτείνονται στους κολπικούς θόλους αντιμετωπίζονται καλύτερα με ακτίνες Laser CO₂, ενώ μικρότερες και εντοπισμένες τραχηλικές αλλοιώσεις μπορούν να αντιμετωπισθούν ακόμη και με κρυοθεραπεία. Εναλλακτικά, ασθενείς με CIN2,3 μπορούν να αντιμετωπισθούν με αγκύλη διαθερμίας, Laser CO₂ ή και με κλασική κωνοειδή εκτομή σε περιπτώσεις μικροδιηθητικού καρκίνου τραχήλου μήτρας.

19.A.4.2 Αντιμετώπιση

Θεραπείες που αφορούν σε τοπική καταστροφή του τραχηλικού επιθηλίου, όπως η εξάχνωση με Laser CO₂ και η κρυοπηξία, μπορούν να εφαρμοσθούν μόνο στις περιπτώσεις που έχει αποκλεισθεί διηθητική νόσος. Αντιθέτως, αφαιρετικοί τρόποι θεραπείας, όπως η αγκύλη διαθερμίας, το Laser CO₂ και η κλασική κωνοειδής εκτομή, προσφέρουν ιστολογικό παρασκεύασμα για την ασφαλή διάγνωση διηθητικής νόσου, η οποία μπορεί, εν συνεχεία, να αντιμετωπισθεί με την ανάλογη ριζική θεραπεία. Το Laser CO₂ και η αγκύλη διαθερμίας προσφέρουν πλεονεκτήματα έναντι της κλασικής κωνοειδούς εκτομής που αφορούν κυρίως την ακρίβεια της χειρουργικής εκτέλεσης και τη μικρότερη απώλεια αίματος, λόγω του καυτηριασμού των χειρουργικών ορίων εκτομής κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

Οι αλλοιώσεις CIN2,3 είναι προκαρκινικές και όχι διηθητικός καρκίνος. Με την καταστροφή ή την αφαίρεση της ζώνης μετάπλασης, ανάλογα με τη θεραπεία που επιλέγουμε, εξαλείφουμε τον κίνδυνο εξέλιξης της επιθηλιακής βλάβης σε διηθητικό καρκίνο. **Η αφαίρεση ολόκληρης της μήτρας δεν εξυπηρετεί κανένα σκοπό και δεν ελαττώνει ιδιαίτερα τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου ή ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου στο κολπικό κολόβωμα.**¹⁴ Γυναίκες που υποβάλλονται σε ολική υστερεκτομή για CIN2,3 θα πρέπει προηγουμένως να έχουν υποβληθεί σε κωνοειδή εκτομή, λόγω του κινδύνου συνύπαρξης διηθητικού καρκίνου, ο οποίος, σύμφωνα με ορισμένες εργασίες, ανέρχεται σε 8%.¹⁵ Για τους λόγους αυτούς, **η ολική υστερεκτομή δεν θεωρείται αποδεκτός τρόπος πρωτογενούς θεραπείας για γυναίκες με CIN2,3.**

Οι Οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Κολποσκόπησης (ASCCP) για την αντιμετώπιση γυναικών με ιστολογική διάγνωση CIN2,3 παρατίθενται στον Πίνακα 3.¹⁶

Πίνακας 3 ■ Οδηγίες συναίνεσης της ASCCP 2006 (Consensus Guidelines) για την αντιμετώπιση γυναικών με ιστολογική διάγνωση CIN2,3

- Αφαιρετικές ή καταστροφικές μέθοδοι θεραπείας είναι αποδεκτές για την αντιμετώπιση γυναικών με ιστολογική διάγνωση CIN2,3 και ικανοποιητική κολποσκόπηση, εκτός των ειδικών περιπτώσεων.
- Διαγνωστική αφαιρετική θεραπεία συνιστάται σε γυναίκες με υποτροπή CIN2,3.
- Δεν είναι αποδεκτές τοπικές καταστροφικές θεραπείες σε γυναίκες με ιστολογική διάγνωση CIN2,3 και μη ικανοποιητική κολποσκόπηση.
- Κυτταρολογική και κολποσκοπική παρακολούθηση γυναικών με CIN2,3 δεν είναι αποδεκτή, εκτός ορισμένων ειδικών περιπτώσεων (στη διάρκεια της εφηβείας).
- Η ολική υστερεκτομή δεν είναι αποδεκτή ως πρωτογενής θεραπεία γυναικών με ιστολογική διάγνωση CIN2,3.

19.A.4.3 Ευρωπαϊκές Οδηγίες για τη θεραπεία του CIN (2007)

Η ανάγκη κοινών αρχών θεραπείας του CIN, οι οποίες να είναι αποδεκτές από όλες τις χώρες της ΕΕ, είναι προφανής, λαμβάνοντας υπόψη την ελευθερία μετακίνησης και εργασίας των ιατρών μεταξύ των κρατών-μελών της Ένωσης. Εξάλλου, σοβαρές είναι και οι δυνητικές επιπλοκές που οι θεραπείες αυτές μπορεί να έχουν στην αναπαραγωγική ικανότητα νέων γυναικών που τις υφίστανται. Οι οδηγίες που ακολουθούν προέκυψαν από τις εργασίες ειδικής Επιστημονικής Επιτροπής, τα μέλη της οποίας ορίστηκαν από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κολποσκόπησης (EFC), υπό την προεδρία του Mahmood Shafi (Cambridge University) και με τη στενή συνεργασία των Επιστημονικών Εταιρειών Κολποσκόπησης όλων των κρατών-μελών της ΕΕ. Τα αποτελέσματα των εργασιών της Επιτροπής, τα οποία είναι γνωστά και ως Οδηγίες Συναίνεσης (Consensus Guidelines) της EFC, παρουσιάστηκαν για πρώτη φορά στο Πανευρωπαϊκό Συνέδριο της EFC στο Βελιγράδι το Σεπτέμβριο του 2007, και παρατίθενται στον Πίνακα 4.

19.A.5 ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

19.A.5.1 Αντιμετώπιση εφήβων γυναικών με ιστολογική διάγνωση CIN2,3

Η αντιμετώπιση των CIN2,3 σε αυτή την ηλικία στηρίζεται στη διάκριση των περιπτώσεων εκείνων που κινδυνεύουν να εξελιχθούν σε διηθητικό καρκίνο από τις περιπτώσεις που έχουν πιθανότητες να υποχωρήσουν.

Τυχόν άσκοπες θεραπείες μπορεί να επηρεάσουν την αναπαραγωγική ικανότητα των νέων γυναικών και να αυξήσουν τις πιθανότητες επιπλοκών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι αλλοιώσεις CIN3, οι οποίες δεν υποχωρούν συχνά σε σχέση με άλλες ελαφρότερες επιθηλιακές βλάβες, πιθανόν να αποτελούν ένδειξη θεραπείας ειδικότερα σε έφηβες μεγαλύτερης ηλικίας, στις οποίες η διάγνωση έγινε αρκετά χρόνια μετά την έναρξη των σεξουαλικών επαφών. Ένδειξη θεραπείας αποτελούν, επίσης, άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες, όπως το κάπνισμα και η πιθανότητα η ασθενής να μην είναι συνεπής στο πρόγραμμα παρακολούθησής της.

Υπάρχει όμως και μια εναλλακτική αντιμετώπιση εφήβων γυναικών με ιστολογική διάγνωση CIN2,3, η οποία υιοθετείται από την ASCCP και προτείνει την παρακολούθηση αυτών των γυναικών για μακρότερο χρονικό διάστημα. Εάν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης τα κολποσκοπικά χαρακτηριστικά της βλάβης επιδεινωθούν, ή εάν η κυτταρολογική διάγνωση HSIL επιμένει σε δύο διαδοχικά test για ένα χρόνο, τότε συνιστάται θεραπευτική παρέμβαση.

19.A.5.2 Αντιμετώπιση εγκύων γυναικών με ιστολογική διάγνωση CIN2,3

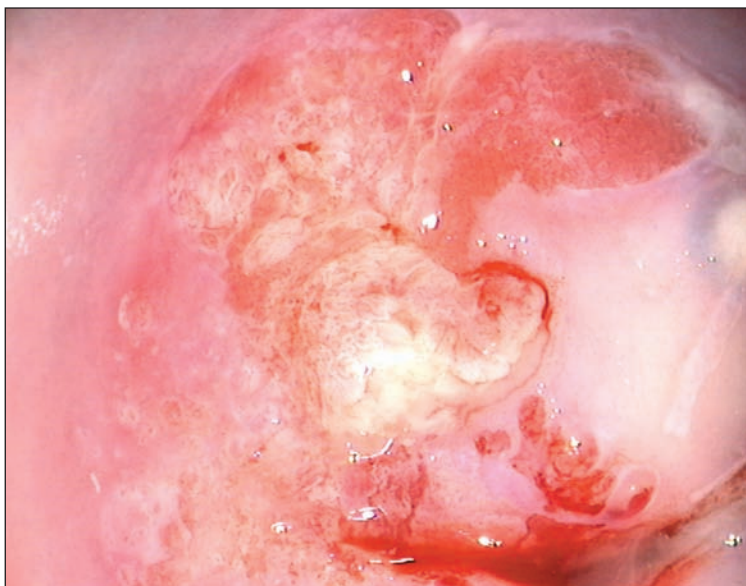
Η πιθανότητα διηθητικού καρκίνου σε γυναίκες με ιστολογική διάγνωση CIN2,3 κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι μικρή. Η παρακολούθηση τέτοιων περιπτώσεων μπορεί να γίνει με επανάληψη του κυτταρολογικού και κολποσκοπικού ελέγχου ανά τακτά χρονικά διαστήματα, ιδιαίτερα σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, με εκτεταμένες τραχηλικές βλάβες CIN3 και μη ικανοποιητική κολποσκόπηση. Στη διάρκεια της παρακολούθησης, ενδείκνυται επανάληψη της βιοψίας μόνο στις περιπτώσεις εκείνες όπου υπάρχει σοβαρή υποψία διηθητικής νόσου.

Διαγνωστική κωνοειδής εκτομή σπάνια ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ένδειξη αποτελεί μόνο η υποψία διηθητικού καρκίνου, η οποία στηρίζεται σε

Πίνακας 4 ■ Οδηγίες συναίνεσης της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Κολποσκόπησης (EFC) για τη χειρουργική θεραπεία του CIN

1. Για τη θεραπεία των τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών (CIN) δεν υπάρχει μια συντηρητική χειρουργική μέθοδος που να υπερέχει ξεκάθαρα συγκριτικά με άλλες. Ωστόσο, οι αφαιρετικοί τρόποι θεραπείας προτιμώνται, λόγω της δυνατότητας ιστολογικής επιβεβαίωσης της βλάβης.
2. Τοπικές καταστροφικές μέθοδοι θεραπείας μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο όταν:
 - ολόκληρη η ζώνη μετάπλασης είναι ορατή,
 - δεν υπάρχουν ενδείξεις ανωμαλίας αδενικού τύπου,
 - δεν υπάρχουν ενδείξεις διηθητικής νόσου και
 - δεν υπάρχει δυσαρμονία μεταξύ κυτταρολογικής και ιστολογικής διάγνωσης.
3. Κρυοθεραπεία θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για τις χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (LSIL) και αν επιλεγεί ως μέθοδος θεραπείας θα πρέπει να χρησιμοποιείται η διπλή τεχνική ψύξης-απόψυξης-ψύξης (freeze thaw freeze).
4. Όταν χρησιμοποιούνται αφαιρετικοί τρόποι θεραπείας, θα πρέπει να καταβάλλονται προσπάθειες για την αφαίρεση της βλάβης ως ενιαίου και ακέραιου τμήματος τραχηλικού ιστού. Η ιστολογική έκθεση θα πρέπει να περιλαμβάνει τις διαστάσεις του ιστού που αφαιρείται και την κατάσταση (status) των χειρουργικών ορίων εκτομής.
5. Για βλάβες που εντοπίζονται στον εξωτράχηλο, οι τεχνικές εκτομής που χρησιμοποιούνται θα πρέπει να αφαιρούν παθολογικό ιστό σε βάθος τουλάχιστον 6 mm (ζώνη μετάπλασης τύπου 1).
6. Η πρακτική της άμεσης θεραπείας (see and treat) κατά την πρώτη επίσκεψη της ασθενούς θα πρέπει να εφαρμόζεται μόνο σε ειδικά κέντρα, για τα οποία υπάρχουν αποδείξεις ότι ιστολογική διάγνωση CIN πιστοποιείται στην πλειοψηφία των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία. Στόχος θα πρέπει να είναι η επιβεβαίωση CIN στο $\geq 90\%$ των ιστικών παρασκευασμάτων που αποστέλλονται για εξέταση. Άμεση θεραπεία ασθενών με χαμηλού βαθμού κυτταρικές αλλοιώσεις (ASCUS/LSIL) θα πρέπει να αποφεύγεται, για να ελαχιστοποιείται η πιθανότητα υπερθεραπείας.
7. Τυχόν επέκταση της ιστολογικής βλάβης στο χειρουργικό όριο εκτομής έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη πιθανότητα υποτροπής, αλλά δεν δικαιολογεί την επανάληψη της εκτομής όταν:
 - ολόκληρη η περιοχή της ζώνης μετάπλασης είναι ορατή,
 - δεν υπάρχει ένδειξη ανωμαλίας αδενικού τύπου,
 - δεν υπάρχει ένδειξη διηθητικής νόσου και
 - η γυναίκα είναι μικρότερη των 50 ετών.
8. Γυναίκες ηλικίας άνω των 50 ετών με επέκταση της επιθηλιακής βλάβης στα έσω χειρουργικά όρια εκτομής έχουν μεγάλη πιθανότητα να εμφανίσουν υπολειμματική βλάβη. Συνιστάται προσεκτική και συστηματική παρακολούθηση τέτοιων περιστατικών με ενδοτραχηλική κυτταρολογία. Εναλλακτική επιλογή αποτελεί η επανεγχείρηση της ασθενούς.
9. Γυναίκες με αδενοκαρκίνωμα in situ και ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις αδενικού τύπου (AIS/CGIN) μπορούν να αντιμετωπισθούν με τοπική αφαιρετική θεραπεία, όταν επιθυμούν να διατηρήσουν την αναπαραγωγική τους ικανότητα. Ατελής αφαίρεση της βλάβης με θετικά έσω χειρουργικά όρια εκτομής αποτελεί ένδειξη επανεγχείρησης, για την επίτευξη καθαρών χειρουργικών ορίων εκτομής και αποκλεισμό διηθητικής νόσου.
10. Μικροδιηθητικό καρκίνωμα επιθηλιακού τύπου (Στάδιο 1A1 κατά FIGO) μπορεί να αντιμετωπισθεί με τοπική αφαιρετική θεραπεία (κωνοειδή εκτομή), εφόσον συντρέχουν οι ακόλουθες προϋποθέσεις:
 - Όταν τα χειρουργικά όρια εκτομής είναι ελεύθερα (CIN ή διηθητική νόσος).
 - Εάν η διηθητική νόσος έχει αφαιρεθεί, αλλά το CIN εκτείνεται στα χειρουργικά όρια εκτομής, τότε θα πρέπει να επαναληφθεί η αφαιρετική θεραπεία για την επιβεβαίωση καθαρών ορίων εκτομής. Η τακτική αυτή θα πρέπει να ακολουθείται ακόμη και στις περιπτώσεις που έχει προγραμματισθεί η ασθενής να υποβληθεί σε ολική υστερεκτομή, για να αποκλεισθεί πιθανή μικροσκοπική διηθητική νόσος που θα απαιτεί ριζική χειρουργική επέμβαση.
 - Η ιστολογική διάγνωση θα πρέπει να επιβεβαιωθεί από έναν παθολογοανατόμο ειδικό στην γυναικολογική ογκολογία.

κυτταρολογικά, κολποσκοπικά ευρήματα ή σε αποτέλεσμα κολποσκοπικά κατευθυνόμενης βιοψίας (Εικόνα 3). Η επέμβαση γίνεται σε πλήρως επανδρωμένο χειρουργείο για τον κίνδυνο αιμορραγίας και αποσκοπεί στην αφαίρεση ενός επιφανειακού τμήμα-



Εικόνα 3 ■ Αδενοκαρκίνωμα τραχήλου μήτρας, του οποίου η διάγνωση έγινε τη 14η εβδομάδα κύησης με διαγνωστική κωνοειδή εκτομή (μικρό LEEP).

τος τραχηλικού ιστού, για να επιβεβαιώσει ή να αποκλείσει τη διάγνωση διηθητικού καρκίνου. Η επέμβαση είναι διαγνωστική και όχι θεραπευτική.

Θεραπεία των CIN2,3 δεν είναι αποδεκτή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η επέμβαση μπορεί να γίνει με αγκύλη διαθερμίας, η οποία προσφέρεται για την εκτέλεση μικρού διαγνωστικού κώνου.¹⁷



Κύρια Σημεία

- Η κλινική σημασία της ζώνης μετάπλασης είναι τεράστια, λόγω της ιδιαίτερης ευαισθησίας που η ανατομική αυτή περιοχή παρουσιάζει στην εξεργασία καρκινογένεσης.
- Η νέα ταξινόμηση της ζώνης μετάπλασης στηρίζεται στην αναγνώριση τριών διαφορετικών ομάδων τοπογραφικών χαρακτηριστικών, τα οποία περιλαμβάνουν την έκταση, τη θέση και την ορατότητα των ορίων της ζώνης μετάπλασης.
- Υπάρχει μεγάλη απόκλιση μεταξύ κολποσκοπικής και ιστολογικής διάγνωσης, και η γενικότερη θετική προγνωστική αξία της κολποσκόπησης είναι ιδιαίτερα χαμηλή στη διερεύνηση επιθηλιακών αλλοιώσεων χαμηλού βαθμού.
- Η μη ορθή αντιμετώπιση γυναικών με αλλοιώσεις CIN μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου σε ορισμένες περιπτώσεις, ή να οδηγήσει σε παρενέργειες λόγω υπερθεραπείας σε άλλες.
- Οι εισηγήσεις για θεραπεία δεν μπορούν ποτέ να υποκαταστήσουν την κλινική εμπειρία ενός ιατρού, ή να καλύψουν όλες τις κλινικές πιθανότητες που μπορεί να προκύπτουν.
- Για τη θεραπεία των τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών (CIN) δεν υπάρχει μια συντηρητική χειρουργική μέθοδος που να υπερέχει ξεκάθαρα στη σύγκριση. Ωστόσο, οι αφαιρετικοί τρόποι θεραπείας προτιμώνται λόγω της δυνατότητας ιστολογικής επιβεβαίωσης της βλάβης.
- Η επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης εξαρτάται από την εμπειρία του χειρουργού, τον εξοπλισμό που διαθέτει και τα χαρακτηριστικά της επιθηλιακής βλάβης.
- Η αντιμετώπιση εφήβων γυναικών με ιστολογική διάγνωση CIN2,3 στηρίζεται στην