



Ε Μ Γ Ε

Ελληνική Μαιευτική και
Γυναικολογική Εταιρεία

Κατευθυντήρια Οδηγία
No 50
Μάρτιος 2021

ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ ΚΟΛΠΟΥ – ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΩΝΤΑΙ

- Σε ποιες ηλικίες απαντάται συνήθως η VaIN και ποιοι είναι οι συχνότεροι αιτιολογικοί παράγοντες;
- Σε ποιες θα πρέπει να διακόπτεται ο έλεγχος του κολπικού κολοβώματος σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή;
- Ποια είναι τα συχνότερα σημεία και συμπτώματα της VaIN;
- Ποια είναι η κολποσκοπική εικόνα της VaIN;
- Πότε πρέπει να θεραπεύεται η VaIN και ποιες είναι οι διαθέσιμες μέθοδοι;

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. Καρκίνος κόλπου	2
II. Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία κόλπου	2
III. Αντικειμενικά ευρήματα κατά την εξέταση	3
IV. Μέθοδοι αντιμετώπισης	4
V. Σύνοψη	6
VI. Τι αλλάζει από την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της EMGE	7
VII. Βιβλιογραφία.....	7

I. Καρκίνος κόλπου

Ο καρκίνος του κόλπου αποτελεί μια σπάνια γυναικολογική νόσο η οποία αφορά το 1-2% του συνόλου των γυναικολογικών καρκίνων. Η εκτιμώμενη επίπτωση της διηθητικής μορφής της νόσου υπολογίζεται σε περίπου 0.42 περιπτώσεις ανά 100.000 και παραμένει σχετικά αμετάβλητη από τη δεκαετία του 80 και μετά, βάσει διεθνών επιδημιολογικών δεδομένων [1-3]. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της FIGO η διάγνωση της νόσου θα πρέπει να τίθεται αφού έχει πρώτα αποκλειστεί ο καρκίνος τραχήλου ουρήθρας και/ή αιδοίου. Η αντιμετώπιση της νόσου είναι αρκετά δυσχερής καθώς δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα για την επιτυχία των διαφόρων μεθόδων, κυρίως λόγω της απουσίας κλινικών μελετών φάσης III οι οποίες θα μπορούσαν να τεκμηριώσουν την αποτελεσματικότητα των επιμέρους θεραπευτικών μέτρων.

Ο καρκίνος του κόλπου διαγιγνώσκεται σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας με τη μεγαλύτερη επίπτωσή του να εντοπίζεται στην 6^η με 7^η δεκαετία της ζωής [4, 5]. Υπολογίζεται ότι οι γυναίκες κάτω των 50 ετών αποτελούν λιγότερο από το 15% του συνόλου των περιπτώσεων με καρκίνο του κόλπου, ενώ η νόσος αφορά σε λιγότερο από το 10% του συνόλου των περιπτώσεων σε γυναίκες κάτω των 40 ετών [6].

Στη συντριπτική του πλειοψηφία ο καρκίνος του κόλπου ιστολογικά, προέρχεται από το πλακώδες επιθήλιο (90% των περιπτώσεων). Στα αρχικά του στάδια επεκτείνεται κατά συνέχεια ιστού, ωστόσο, το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών ανευρίσκεται σε προχωρημένα στάδια με μεταστατική νόσο. Το αδενοκαρκίνωμα του κόλπου απαντάται σε μικρότερες ηλικίες (συνήθως μεταξύ 17 και 21 ετών), μεθίσταται γρήγορα στους πνεύμονες και τους υπερκλειδίους λεμφαδένες και συνήθως σχετίζεται με την κολπική αδένωση, πάθηση η οποία καθ' υπεροχήν οφείλεται στην ενδομήτριο έκθεση της μητέρας σε διαιθυλστυλβεστρόλη (DES) [6].

Στους προδιαθεσικούς παράγοντες ανάπτυξης καρκίνου του κόλπου συμπεριλαμβάνονται η πρώιμη ηλικία (<17) έναρξης των σεξουαλικών επαφών, το κάπνισμα, το πτωχό κοινωνικοοικονομικό προφίλ, το ιστορικό κονδυλωμάτων του γεννητικού συστήματος, το ιστορικό παθολογικών αποτελεσμάτων στην κυτταρολογική εξέταση κατά Παπανικολάου και η υστερεκτομή για την αντιμετώπιση ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων του τραχήλου [6].

II. Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία κόλπου

Η επίπτωση της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του κόλπου (VaIN) υπολογίζεται σε περίπου 0.2 με 0.3 περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες και αφορά το 1% των περιπτώσεων ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του κατώτερου γεννητικού συστήματος [1, 3]. Το προκαρκινικό της δυναμικό έχει αποδειχθεί σε πολυάριθμες κλινικές μελέτες καθώς φαίνεται ότι αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του κόλπου [7]. Όπως και στις περιπτώσεις καρκίνου του κόλπου, η νόσος απαντάται κυρίως σε ηλικίες άνω των 50 ετών. Φαίνεται ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας της νόσου και της βαρύτητάς της, καθώς οι γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας τείνουν να εμφανίζουν βαρύτερες βλάβες, συγκριτικά με τις γυναίκες μικρότερης ηλικίας [8, 9].

Όπως η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου, έτσι και η κολπική, έχει ταξινομηθεί σε τρεις βαθμούς βαρύτητας ανάλογα με το βάθος διείσδυσης της βλάβης. Έτσι λοιπόν στις περιπτώσεις VaIN I νοσεί το κατώτερο τριτημόριο του επιθηλίου του κόλπου, στις περιπτώσεις με VaIN II η νόσος καταλαμβάνει τα 2/3 του επιθηλίου ενώ στις γυναίκες με VaIN III η παθολογική εικόνα εκτείνεται σε έκταση μεγαλύτερη των 2/3 του βάθους του επιθηλίου. Κατ' αντιστοιχία με τις αλλοιώσεις CIN τα VaIN II & III χαρακτηρίζονται ως υψηλόβαθμες αλλοιώσεις, ενώ το VaIN I ως χαμηλόβαθμη.

Στους προδιαθεσικούς παράγοντες ανάπτυξης της νόσου συμπεριλαμβάνονται, όπως και στην περίπτωση του καρκίνου του κόλπου, η πρώιμη ηλικία (<17) έναρξης των σεξουαλικών επαφών, το κάπνισμα, το πτωχό κοινωνικοοικονομικό προφίλ, το ιστορικό κονδυλωμάτων στο γεννητικό σύστημα και το ιστορικό παθολογικών αποτελεσμάτων στην κυτταρολογική εξέταση κατά Παπανικολάου [8, 10]. Η ακριβής, ωστόσο, συσχέτιση με τον ιό των ανθρώπινων κονδυλωμάτων (HPV) δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως, καθώς σε αρκετές μελέτες η συχνότητα εμφάνισής του κυμαίνεται σε μέτρια επίπεδα της τάξης του 60-70% [11, 12].

Ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών φαίνεται ότι εμφανίζει ταυτόχρονα αλλοιώσεις στον τράχηλο ή/και το αιδοίο, ενώ σε γενικές γραμμές η νόσος είναι πιο σοβαρή σε ασθενείς με ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος. Σε υστερεκτομηθείσες γυναίκες οι οποίες εμφάνιζαν αλλοιώσεις στον τράχηλο, η επίπτωση του VaIN και του καρκίνου του κόλπου είναι σημαντική. Σε πρό-

σφατη πληθυσμιακή μελέτη που βασίστηκε στο σύνολο του Σουηδικού πληθυσμού (5.000.000 γυναίκες ηλικίας 20 ετών και άνω κατά το διάστημα 1987-2011) παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του κόλπου ήταν ελαφρώς αυξημένος σε γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομή για καλοήθεις παθήσεις έναντι αυτών που δεν είχαν αφαιρέσει τη μήτρα τους [13] **(LoE 2)**. Ο κίνδυνος αυτός ήταν ακόμα μεγαλύτερος σε γυναίκες που εμφάνιζαν ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση κατά τη στιγμή της υστερεκτομής, ενώ εκτοξευόταν στις 51 περιπτώσεις/100.000 γυναίκες όταν η βλάβη αυτή ήταν CIN3. Παράλληλα φάνηκε ότι ο κίνδυνος αυτός παρέμενε αυξημένος ακόμα και μετά τα 15 πρώτα χρόνια μετά την επέμβαση [13]. Αντίθετα οι γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε ολική υστερεκτομή και οποίες δεν έχουν εμφανίσει ποτέ στη ζωή τους βλάβες CIN2+ έχουν μικρό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στο κολπικό κολόβωμα για αυτό το λόγο και η ΕΜΓΕ συστήνει τη διακοπή της παρακολούθησής τους με κυτταρολογική εξέταση κολποτραχηλικού επιχρίσματος κατά Παπανικολάου, εφόσον υπήρχε τεκμηριωμένος τακτικός φυσιολογικός κυτταρολογικός έλεγχος την τελευταία 5ετία, πριν την επέμβαση. Η επικρατέστερη θεωρία για την ανάπτυξη των κολπικών ενδοεπιθηλιακών δυσπλασιών προτείνει ότι σε ασθενείς οι οποίες έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομία για CIN 2/3 υπάρχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να έχουν παραμείνει δυσπλαστικές εστίες προερχόμενες από την επέκταση της νόσου στους κολπικούς θόλους οι οποίες στη συνέχεια διαγιγνώσκονται ως ενδοεπιθηλιακές βλάβες στο κολόβωμα του κόλπου [14].

III. Αντικειμενικά ευρήματα κατά την εξέταση

Το πλακώδες επιθήλιο το οποίο καλύπτει τον κόλπο έχει παρόμοια μορφολογία με το πλακώδες επιθήλιο το οποίο καλύπτει τον τράχηλο. Εμβρυολογικά το επιθήλιο του κατώτερου τριτημορίου του κόλπου προέρχεται από το επιθήλιο του ουρογεννητικού κόλπου ο οποίος προέρχεται από το ενδόδερμα, ενώ αντίθετα, το επιθήλιο του ανώτερου κόλπου προέρχεται από το μεσοδερμικής προέλευσης μυλλεριανό σύστημα [15]. Στο στρώμα του κόλπου εμφανίζονται πολυάριθμες ελαστικές ίνες εντός των οποίων μπορεί να εμφανίζονται κατάλοιπα των πόρων του Wolf ή των μεσονεφρικών δομών.

Στην πλειοψηφία τους οι γυναίκες με VaIN είναι ασυμπτωματικές, ωστόσο, ένα μικρό ποσοστό από αυτές μπορεί να ζητήσει την κλινική συμβουλή λόγω αυξημένων κολπικών εκκρίσεων ή/και αιμορραγίας από το κατώτερο γεννητικό σύστημα [16, 17]. Σε ότι αφορά την παθοφυσιολογία του VaIN στην πλειοψηφία των περιπτώσεων αφορά πολυεστιακές βλάβες οι οποίες τείνουν να αφορούν το ανώτερο τριτημόριο του κόλπου και ιδίως τους κολπικούς θόλους [17, 18].

Σε πολλές περιπτώσεις η διάγνωση των ενδοεπιθηλιακών βλαβών του κόλπου δεν είναι εφικτή με την άμεση όραση και για αυτό το λόγο η κολποσκοπηση αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην παρακολούθηση γυναικών που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης της παθολογίας αυτής. Ιδίως οι γυναίκες που εμφανίζουν θετική κυτταρολογική εξέταση μετά από θεραπευτική παρέμβαση για την αντιμετώπιση βλαβών του τραχήλου θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά για τον αποκλεισμό VaIN. Κατά την εξέταση ο κολποδιαστολέας θα πρέπει να περιστρέφεται ανάλογα, επιτρέποντας τη διεξοδική εξέταση των κολπικών θόλων, ενώ ιδιαίτερη έμφαση θα πρέπει να δίνεται στις γωνίες των κολπικών κολοβωμάτων σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή για την αντιμετώπιση προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχήλου. Οι γωνίες του κολπικού κολοβώματος (dog ears) αποτελούν τα δυσκολότερα σημεία της κολποσκοπησης εφόσον μπορεί να μην υπάρχει καλή εκτίμηση.

Κολποσκοπικά οι υψηλόβαθμες βλάβες διακρίνονται από περιοχές λευκάζοντος επιθηλίου το οποίο εμφανίζει περιοχές διάστιξης και μωσαϊκού, κατ' αντιστιχία με τις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του τραχήλου (CIN). Η εφαρμογή βάμματος ιωδίου (Lugol) μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στη διάγνωση της νόσου, ενώ θεωρείται απαραίτητη για το σχεδιασμό της θεραπείας όταν αυτή είναι επεμβατική καθώς αναδεικνύεται χαρακτηριστικά η μειωμένη πρόσληψή του (πορτοκαλί περιοχές) στις πάσχουσες περιοχές. Λαμβάνοντας υπόψη τη δυσκολία ανεύρεσης των βλαβών με τη χρήση του οξύλευκου επιθηλίου μόνο συστήνεται σε γυναίκες στις οποίες υπάρχει υποψία VaIN να ολοκληρώνεται η εξέταση με την εφαρμογή Lugol στο σύνολο του τοιχώματος του κόλπου. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να τονισθεί, ωστόσο, ότι η εξέταση στις μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με ατροφία του κολπικού επιθηλίου η εκτίμηση της εξέτασης μπορεί να είναι δυσχερής,

για αυτό το λόγο συνιστάται η εφαρμογή κρέμας οιστρογόνων για 3-4 εβδομάδες πριν την εξέταση [19] **(LoE 3)**.

IV. Μέθοδοι αντιμετώπισης

Η αντιμετώπιση των βλαβών VaIN αφορά τις υψηλόβαθμες αλλοιώσεις και κυρίως τα VaIN III, ενώ στις περιπτώσεις χαμηλόβαθμων αλλοιώσεων προτείνεται γενικά η παρακολούθηση των ασθενών, καθώς αυτές τείνουν να υποστρέφουν αυτόματα. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του VaIN έχει αποτελέσει πρόκληση καθώς, όπως και στην περίπτωση του καρκίνου του κόλπου, δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες φάσης III οι οποίες να πιστοποιούν την αποτελεσματικότητα ή την υπεροχή κάποιας συγκεκριμένης μεθόδου. Ωστόσο, κατά την πάροδο των ετών έχουν προταθεί διάφορες μέθοδοι, πολλές εκ των οποίων βασίζονται σε φαρμακευτικά σκευάσματα, όπως και μέθοδοι οι οποίες είναι επεμβατικές, όπως η ευρεία χειρουργική αφαίρεση των βλαβών (Wide Local Excision - WLE), η ακτινοθεραπεία και ο τοπικός καυτηριασμός αυτών.

Η δυσκολία στην εφαρμογή συγκεκριμένων πρωτοκόλλων αντιμετώπισης της νόσου έχει πρόσφατα αναδειχθεί σε πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από ομάδα του NHS στην οποία παρατηρήθηκε ότι 90% των γυναικολόγων που πραγματοποιούσαν κολποσκοπήσεις σε εξειδικευμένα ογκολογικά κέντρα ανέφεραν ότι δεν είχαν συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του VaIN [20].

Μη επεμβατικές μέθοδοι

Στις φαρμακευτικές μεθόδους αντιμετώπισης του VaIN συμπεριλαμβάνονται η τοπική θεραπεία με κρέμα ιμικουιμόδης 5% (Aldara) καθώς και η τοπική έγχυση φθοριοουρακίλης [21-23]. Η ασφάλεια της μεθόδου έχει τεκμηριωθεί σε μελέτες φάσης II οι οποίες ανέδειξαν ότι η χρήση της ιμικουιμόδης είχε ως κύρια συμπτώματα την εμφάνιση πυρετού, γριπώδους συνδρομής, τοπικού ερεθισμού και κοιλιακού πόνου, συμπτώματα τα οποία, ωστόσο, δεν οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας τους. Σε ότι αφορά την αποτελεσματικότητα, παρατηρήθηκε ότι η θεραπεία υπερέιχε σαφώς της θεραπείας με τοπικό καυτηριασμό με laser στην υποστροφή της νόσου [24] **(LoE 2)**. Αντίστοιχα σε ότι αφορά τη θεραπεία με φθοριοουρακίλη, τα κύρια συμπτώματα φαίνεται ότι

αφορούν τοπικό ερεθισμό της περιοχής, απαντώνται σε περίπου 20% των ασθενών [25].

Δύο μετα-αναλύσεις έχουν αναδείξει την εξαιρετική αποτελεσματικότητα και των δύο αυτών μεθόδων θεραπείας στην υποστροφή (82% για την ιμικουιμόδη και 76% για την φθοριοουρακίλη) και τον έλεγχο της νόσου (94% στην περίπτωση της φθοριοουρακίλης) [26, 27] **(LoE 1)**. Η εφαρμογή κολπικού υποθέτου φαίνεται ότι συνδέεται με χαμηλότερα ποσοστά ανεπιθύμητων παρενεργειών, ωστόσο, η παρασκευή του αφορά σε γαληνικό φάρμακο **(LoE 3)**.

Επεμβατικές μέθοδοι

Η συχνότερα εφαρμοζόμενη θεραπεία αντιμετώπισης της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του κόλπου είναι ο καυτηριασμός με συσκευή laser διοξειδίου. Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου έχει μελετηθεί σε πολυάριθμες μελέτες, καμία εκ των οποίων ωστόσο δεν ήταν φάσης III [24, 28-31] **(LoE 2)**.

Τα ποσοστά θεραπείας των ασθενών κυμαίνονται μεταξύ 70 και 90% ενώ ο βραχυπρόθεσμος έλεγχος της νόσου (εντός της πρώτης διετίας από τη θεραπεία) αναδεικνύει ικανοποιητικά αποτελέσματα καθώς σε τουλάχιστον 70-80% των θεραπευμένων περιπτώσεων φαίνεται ότι δεν υποστρέφει η νόσος [32]. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων εμφανίζεται κάποιου βαθμού κολπική αιμόρροια ή/και αύξηση των κολπικών εκκρίσεων τις πρώτες ημέρες μετά τον καυτηριασμό των βλαβών, ενώ σε περιπτώσεις εκτεταμένων βλαβών υπάρχει η πιθανότητα δημιουργίας ουλής και σύμπτυξης του κόλπου ιδίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εκτεταμένη ατροφία. Τα τελευταία χρόνια έχουν αρχίσει να εφαρμόζονται νέες θεραπείες καυτηριασμού των βλαβών VaIN όπως είναι το laser αργού (argon), ωστόσο, τα δεδομένα στο πεδίο αυτό παραμένουν ανέκδοτα και η εφαρμογή τους θα πρέπει να περιορίζεται μόνο στα πλαίσια των κλινικών μελετών. Ο καυτηριασμός των αλλοιώσεων με απλή μονοπολική διαθερμία δε συστήνεται, καθώς η αποτελεσματικότητά της, όπως και η ασφάλεια της μεθόδου δεν έχουν τεκμηριωθεί μέχρι σήμερα.

Η χειρουργική αφαίρεση των βλαβών με τη μέθοδο της κολπεκτομής θα πρέπει να συστήνεται στις περιπτώσεις στις οποίες δεν μπορεί να αποκλεισθεί η διηθητική νόσος. Η εξαιρεσιμότητα, ωστόσο, μπορεί να αποτελέσει πρόκληση στην περίπτωση πολυεστιακών βλαβών και σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να λαμβάνεται στα υπόψη

η ηλικία της ασθενούς καθώς η επέμβαση μπορεί να είναι ακρωτηριαστική και να επηρεάσει σοβαρά τη σεξουαλικότητα της γυναίκας [33, 34]. Σε μικρές σειρές ασθενών έχει επίσης παρατηρηθεί ότι εξαίρεση μπορεί να πραγματοποιηθεί και λαπαροσκοπικά [29, 35]. Παρόλα αυτά η εφαρμοσιμότητα της μεθόδου χρειάζεται εξειδικευμένες δεξιότητες και θα πρέπει σε κάθε περίπτωση να πραγματοποιείται σε εξειδικευμένα κέντρα με εμπειρία στις κολπεκτομές καθώς η επέμβαση μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές διεγχειρητικές καθώς και άμεσες ή απώτερες επιπλοκές, κυριότερη εκ των οποίων είναι η δημιουργία συριγγίων [35] **(LoE 4)**.

Η ακτινική θεραπεία του VaIN αποτελεί την τελευταία λύση αντιμετώπισης της πολυεστιακής, ανθιστάμενης στη θεραπεία νόσο [36-40]. Η αποτελεσματικότητά της είναι υψηλή, ωστόσο, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που τη συνοδεύουν είναι πολυάριθμες και θα πρέπει να συζητηθούν διεξοδικά με την ασθενή πριν την εφαρμογή της. Η εφαρμογή της βραχυθεραπείας στις περιπτώσεις αυτές βασίζεται στη χορήγηση χαμηλών δόσεων με τις οποίες επιτυγχάνεται η μέγιστη ισορροπία κόστους-οφέλους για την ασθενή [38]. Παρόλα αυτά, μέχρι σήμερα δεν έχει σταθμισθεί η βέλτιστη δόση, ενώ η σοβαρού βαθμού σύμπτυξη του κόλπου και η δυσπαρεύνια φαίνεται ότι αποτελούν δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες είναι εξαιρετικά δύσκολο να αντιμετωπισθούν.

➤ *Σε ποιες ηλικίες απαντάται συνήθως η VaIN και ποιοι είναι οι συχνότεροι αιτιολογικοί παράγοντες;*

Η νόσος απαντάται κυρίως σε ηλικίες άνω των 50 ετών. Φαίνεται ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας της νόσου και της βαρύτητάς της, καθώς οι γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας τείνουν να εμφανίζουν βαρύτερες βλάβες, συγκριτικά με τις γυναίκες μικρότερης ηλικίας. Στους προδιαθεσικούς παράγοντες ανάπτυξης της νόσου συμπεριλαμβάνονται, όπως και στην περίπτωση του καρκίνου του κόλπου, η πρόωμη ηλικία (<17) έναρξης των σεξουαλικών επαφών, το κάπνισμα, το πτωχό κοινωνικοοικονομικό προφίλ, το ιστορικό κονδυλωμάτων στο γεννητικό σύστημα και το ιστορικό παθολογικών αποτελεσμάτων στην κυτταρολογική εξέταση κατά Παπανικολάου. Η ακριβής, ωστόσο, συσχέτιση με τον ιό των ανθρώπινων κονδυλωμάτων (HPV) δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως, καθώς σε αρκετές μελέτες η συχνότητα εμφάνισής του κυμαίνεται σε μέτρια επίπεδα της τάξης του 60-70%.

➤ *Σε ποιες περιπτώσεις θα πρέπει να διακόπτεται ο έλεγχος του κολπικού κολοβώματος σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή;*

Οι γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε ολική υστερεκτομή και οποίες δεν έχουν εμφανίσει ποτέ στη ζωή τους βλάβες CIN2+ μπορούν να σταματήσουν τον κυτταρολογικό έλεγχο αφού έχουν 2 συνεχόμενα αρνητικά τέστ Παπανικολάου στους 6 και 18 μήνες μετά την υστερεκτομία καθώς ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου στο κολπικό κολοβώμα είναι ιδιαίτερα μικρός. Σε πρόσφατη πληθυσμιακή μελέτη που βασίστηκε στο σύνολο του Σουηδικού πληθυσμού (5.000.000 γυναίκες ηλικίας 20 ετών και άνω κατά το διάστημα 1987-2011) παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του κόλπου ήταν ελαφρώς αυξημένος σε γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομή για καλοήθεις παθήσεις έναντι αυτών που δεν είχαν αφαιρέσει τη μήτρα τους. Ο κίνδυνος αυτός ήταν ακόμα μεγαλύτερος σε γυναίκες που εμφάνιζαν ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση κατά τη στιγμή της υστερεκτομής, ενώ εκτοξεύονταν στις 51 περιπτώσεις/100.000 γυναίκες όταν η βλάβη αυτή ήταν CIN3. Παράλληλα φάνηκε ότι ο κίνδυνος αυτός παρέμενε αυξημένος ακόμα και μετά τα 15 πρώτα χρόνια μετά την επέμβαση. Σε αντίστοιχη μελέτη κοορτής από το Βέλγιο η οποία βασίστηκε σε 3,030 ασθενείς, παρατηρήθηκε ότι ανάμεσα σε αυτές που υποβλήθηκαν σε υστερεκτομή εντός εξαμήνου μετά τη διάγνωση CIN2+ βλαβών η επίπτωση VaIN2+ αλλοιώσεων έφθανε το 7.4%. Λαμβάνοντας αυτά τα δεδομένα υπόψη συστήνεται ο τακτικός επανέλεγχος των ασθενών που εμφανίζουν αλλοιώσεις CIN2 για χρονικό διάστημα έως και 20 χρόνια μετά την πάροδο της αλλοίωσης ή την υστερεκτομή αντίστοιχα. Ο έλεγχος σε αυτές τις περιπτώσεις συστήνεται να πραγματοποιείται με κυτταρολογική εξέταση του κολπικού επιχρίσματος, καθώς η αξία της ανίχνευσης του HPV στην πρόληψη του καρκίνου του κόλπου δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως μέχρι και σήμερα.

➤ *Ποια είναι τα συχνότερα σημεία και συμπτώματα της VaIN;*

Στην πλειοψηφία τους οι γυναίκες με VaIN είναι ασυμπτωματικές, ωστόσο, ένα μικρό ποσοστό από αυτές μπορεί να ζητήσει την κλινική συμβουλή λόγω αυξημένων κολπικών εκκρίσεων ή/και αιμορραγίας από το κατώτερο γεννητικό σύστημα.

➤ *Ποια είναι η κολποσκοπική εικόνα της VaIN;*

Η κολποσκόπηση θεωρείται απαραίτητη εξέταση για την ταυτοποίηση της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου, καθώς, στην πλειονότητά τους, οι βλάβες δεν είναι ορατές στο γυμνό μάτι. Κολποσκοπικά το VaIN χαρακτηρίζεται από τα αντίστοιχα ευρήματα με τις βλάβες CIN, με τις αλλοιώσεις τύπου διάστιξης και μωσαϊκού να είναι ενδεικτικές υψηλόβαθμων βλαβών. Συγκεκριμένα, η διάστιξη και το μωσαϊκό αποτελούν βλάβες που σπάνια εμφανίζονται σε ασθενείς με ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του κόλπου, ενώ η συχνότερη εικόνα είναι αυτή του οξύλευκου επιθηλίου το οποίο εμφανίζει διακριτά όρια και κοκκώδη παρυφή. Η εκτίμηση των βλαβών, παρόλα αυτά βασίζεται στην ταξινόμηση των κολποσκοπικών αλλοιώσεων του τραχήλου, καθώς οι περιοχές που εμφανίζουν παθολογικά αγγεία συνήθως αφορούν σε υψηλόβαθμες βλάβες. Λαμβάνοντας υπόψη τη δυσκολία ανεύρεσης των βλαβών με τη χρήση του οξύλευκου επιθηλίου μόνο συστήνεται σε γυναίκες στις οποίες υπάρχει υποψία VaIN να ολοκληρώνεται η εξέταση με την εφαρμογή Lugol στο σύνολο του τοιχώματος του κόλπου. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να τονισθεί, ωστόσο, ότι η εξέταση στις μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με ατροφία του κολπικού επιθηλίου η εκτίμηση της εξέτασης μπορεί να είναι δυσχερής, για αυτό το λόγο συνιστάται η εφαρμογή κρέμας οιστρογόνων για 3-4 εβδομάδες πριν την εξέταση.

➤ *Πότε πρέπει να θεραπεύεται η VaIN και ποιες είναι οι διαθέσιμες μέθοδοι;*

Η αντιμετώπιση των βλαβών VaIN αφορά κυρίως τις υψηλόβαθμες αλλοιώσεις, και κυρίως τις τρίτου βαθμού, ενώ στις περιπτώσεις χαμηλόβαθμων αλλοιώσεων προτείνεται γενικά η παρακολούθηση των ασθενών, καθώς αυτές τείνουν να υποστρέφουν αυτόματα. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του VaIN έχει αποτελέσει πρόκληση καθώς, όπως και στην περίπτωση του καρκίνου του κόλπου, δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες φάσης III οι οποίες να πιστοποιούν την αποτελεσματικότητα ή την υπεροχή κάποιας συγκεκριμένης μεθόδου.

Στις διαθέσιμες φαρμακευτικές μεθόδους συγκαταλέγονται η εφαρμογή κολπικών υποθέτων φθοριοουρακίλης και ιμικουϊμόδης. Οι παρενέργειές τους φαίνεται ότι είναι περιορισμένες και ανεκτές από τις ασθενείς, ωστόσο, η μορφή εφαρμογής (κολπικό υπόθετο) δεν είναι διαθέσιμη στην

αγορά και πρέπει να παρασκευασθεί ως γαληνικό φάρμακο.

Στις επεμβατικές μεθόδους συγκαταλέγονται ο καυτηριασμός των βλαβών με laser CO₂, η κολπεκτομή και η βραχυθεραπεία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σοβαρότερου βαθμού, καθώς η σύμπτωση του κόλπου και η δυσπαρέυνια είναι συχνά μη αναστρέψιμες, ενώ η επίπτωση τους φαίνεται ότι είναι εξαρτώμενη από την έκταση των βλαβών και, στην περίπτωση της ακτινοβολίας, από τη δόση αυτής.

Η σύσταση της Ελληνικής Μαιευτικής & Γυναικολογικής εταιρείας είναι η κατ' αρχήν αντιμετώπιση των βλαβών με τη χρήση laser CO₂, και στις περιπτώσεις ανθιστάμενων στη θεραπεία περιορισμένων σε έκταση βλαβών η περιοχική κολπεκτομή. Οι φαρμακευτικές θεραπείες φαίνεται να είναι πολλά υποσχόμενες, καθώς πετυχαίνουν υψηλά ποσοστά ύφεσης αλλά και ελέγχου της νόσου με καλά ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες. Στις περιπτώσεις βλαβών στις οποίες τίθεται η υπόνοια διηθητικής νόσου, η κολπεκτομή αποτελεί τη θεραπεία εκλογής, καθώς η χρήση laser είναι καταστροφική και δεν επιτρέπει την περαιτέρω ιστολογική ανάλυση των βλαβών. Στις περιπτώσεις ανθιστάμενης στις θεραπείες, εκτεταμένης νόσου θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ακτινικής θεραπείας στην περιοχή του κόλπου (βραχυθεραπείας). Η μέθοδος συνοδεύεται από σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με προεξάρχουσα τη δυσπαρέυνια, οι οποίες επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής της ασθενούς. Για αυτό το λόγο συστήνεται η διεξοδική ενημέρωση πριν την επιλογή της θεραπείας αυτής, καθώς και η εξάντληση όλων των εναλλακτικών μεθόδων.

V. Σύνοψη

- Η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του κόλπου απαντάται συχνότερα σε ηλικίες άνω των 50 ετών. Η επίπτωση σε ηλικίες <40 ετών αφορά σε ποσοστό μικρότερο του 10% των περιπτώσεων.
- Η λοίμωξη από τον ιό των κονδυλωμάτων δεν αποτελεί κατ' ανάγκη συνθήκη, όπως στις περιπτώσεις CIN, ωστόσο, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ο ιός ανιχνεύεται στις γυναίκες αυτές.
- Οι βλάβες συνήθως είναι ασυμπτωματικές, ωστόσο, ορισμένες γυναίκες μπορεί να ζητήσουν την κλινική συμβουλή σε περιπτώσεις αυξημένων κολπικών εκκρίσεων ή αιμόρροιας.

- Σε κάθε γυναίκα που εμφανίζει βλάβες στην εξέταση κολποτραχηλικού επιχρίσματος μετά από επιτυχή θεραπεία εξαίρεσης βλαβών στον τράχηλο θα πρέπει να τίθεται η υποψία VaIN.
- Ο αποκλεισμός του VaIN θα πρέπει πάντα να βασίζεται σε κολποσκοπική εξέταση, καθώς η απλή επισκόπηση του κόλπου συχνά δεν επαρκεί.
- Κατά την επιλογή της θεραπευτικής αντιμετώπισης του VaIN θα πρέπει να λαμβάνονται στα υπόψη οι ανεπιθύμητες ενέργειες των διαφόρων μεθόδων. Συστήνεται ο καυτηριασμός των βλαβών με laser CO₂, ωστόσο, η τοπική εφαρμογή μικουιμόδης ή/και φθοριοουρακίλης αποτελεί εξίσου αποτελεσματική μέθοδο αντιμετώπισης η οποία σε γενικές γραμμές γίνεται καλά ανεκτή από την ασθενή.

VI. Τι αλλάζει από την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της ΕΜΓΕ

- Δεν υπάρχει προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της ΕΜΓΕ.

Ομάδα σύνταξης

Χαϊδόπουλος Δημήτριος

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Περγαλιώτης Βασίλειος

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Καλογιαννίδης Ιωάννης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Τσολακίδης Δημήτριος

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Ομάδα συντονισμού

Αθανασιάδης Απόστολος

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Δαγκλής Θεμιστοκλής

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Μπεναρδής Παναγιώτης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Περγαλιώτης Βασίλειος

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

VII. Βιβλιογραφία

- (1) Diakomanolis E, Stefanidis K, Rodolakis A, Haidopoulos D, Sindos M, Chatzippapas I, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: report of 102 cases. *European journal of gynaecological oncology*. 2002;23:457-9.
- (2) Murta EF, Neves Junior MA, Sempionato LR, Costa MC, Maluf PJ. Vaginal intraepithelial neoplasia: clinical-therapeutic analysis of 33 cases. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2005;272:261-4.
- (3) Rome RM, England PG. Management of vaginal intraepithelial neoplasia: A series of 132 cases with long-term follow-up. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2000;10:382-90.
- (4) Wu X, Matanoski G, Chen VW, Saraiya M, Coughlin SS, King JB, et al. Descriptive epidemiology of vaginal cancer incidence and survival by race, ethnicity, and age in the United States. *Cancer*. 2008;113:2873-82.
- (5) Strander B, Hällgren J, Sparén P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;348:f7361.
- (6) American Cancer Society. Vaginal cancer. Causes, risk factors and prevention. Retrieved September 2020. <https://www.cancer.org/cancer/vaginal-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>.
- (7) De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *International journal of cancer*. 2009;124:1626-36.
- (8) Lamos C, Mihaljevic C, Aulmann S, Bruckner T, Domschke C, Wallwiener M, et al. Detection of Human Papillomavirus Infection in Patients with Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *PloS one*. 2016;11:e0167386-e.
- (9) So KA, Hong JH, Hwang JH, Song SH, Lee JK, Lee NW, et al. The utility of the human papillomavirus DNA load for the diagnosis and prediction of persistent vaginal intraepithelial neoplasia. *Journal of gynecologic oncology*. 2009;20:232-7.
- (10) Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, Shera KA, Carter JJ, McKnight B, et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecologic oncology*. 2002;84:263-70.
- (11) Srodon M, Stoler MH, Baber GB, Kurman RJ. The distribution of low and high-risk HPV types in vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia (VIN and VaIN). *The American journal of surgical pathology*. 2006;30:1513-8.
- (12) Lamos C, Mihaljevic C, Aulmann S, Bruckner T, Domschke C, Wallwiener M, et al. Detection of Human Papillomavirus Infection in Patients with Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *PloS one*. 2016;11:e0167386.
- (13) Alfonzo E, Holmberg E, Sparén P, Milsom I, Strander B. Risk of vaginal cancer among hysterectomized women with cervical intraepithelial neoplasia: a population-based national cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2020;127:448-54.
- (14) Schockaert S, Poppe W, Arbyn M, Verguts T, Verguts J. Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;199:113.e1-5.

- (15) Ulfelder H, Robboy SJ. The embryologic development of the human vagina. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1976;126:769-76.
- (16) Aho M, Vesterinen E, Meyer B, Purola E, Paavonen J. Natural history of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer*. 1991;68:195-7.
- (17) Boonlikit S, Noinual N. Vaginal intraepithelial neoplasia: a retrospective analysis of clinical features and colposcopy. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2010;36:94-100.
- (18) Sopracordevole F, Manciola F, Clemente N, De Piero G, Buttignol M, Giorda G, et al. Abnormal Pap Smear and Diagnosis of High-Grade Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Retrospective Cohort Study. *Medicine*. 2015;94:e1827.
- (19) Richards A, Dalrymple C. Abnormal cervicovaginal cytology, unsatisfactory colposcopy and the use of vaginal estrogen cream: an observational study of clinical outcomes for women in low estrogen states. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2015;41:440-4.
- (20) Gurumurthy M, Leeson S, Tidy J, Cruickshank ME. UK national survey of the management of vaginal intraepithelial neoplasia. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2020;40:694-8.
- (21) Buck HW, Guth KJ. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia (primarily low grade) with imiquimod 5% cream. *Journal of lower genital tract disease*. 2003;7:290-3.
- (22) De Witte CJ, van de Sande AJ, van Beekhuizen HJ, Koeneman MM, Kruse AJ, Gerestein CG. Imiquimod in cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasia: a review. *Gynecologic oncology*. 2015;139:377-84.
- (23) Diakomanolis E, Haidopoulos D, Stefanidis K. Treatment of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia with imiquimod cream. *The New England journal of medicine*. 2002;347:374.
- (24) Tainio K, Jakobsson M, Louvanto K, Kalliala I, Paavonen J, Nieminen P, et al. Randomised trial on treatment of vaginal intraepithelial neoplasia-Imiquimod, laser vaporisation and expectant management. *International journal of cancer*. 2016;139:2353-8.
- (25) Fiascone S, Vitonis AF, Feldman S. Topical 5-Fluorouracil for Women With High-Grade Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Obstetrics and gynecology*. 2017;130:1237-43.
- (26) Tranoulis A, Georgiou D, Laios A, Theophilou G, Thangavelu A, Hutson RC. 5-Fluorouracil Is an Attractive Medical Treatment in Women With Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Meta-Analysis. *Journal of lower genital tract disease*. 2018;22:375-81.
- (27) Tranoulis A, Laios A, Mitsopoulos V, Lutchman-Singh K, Thomakos N. Efficacy of 5% imiquimod for the treatment of Vaginal intraepithelial neoplasia-A systematic review of the literature and a meta-analysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2017;218:129-36.
- (28) Bogani G, Ditto A, Martinelli F, Mosca L, Chiappa V, Rossetti D, et al. LASER treatment for women with high-grade vaginal intraepithelial neoplasia: A propensity-matched analysis on the efficacy of ablative versus excisional procedures. *Lasers in surgery and medicine*. 2018;50:933-9.
- (29) Luyten A, Hastor H, Vasileva T, Zander M, Petry KU. Laser-skinning colpectomy for extended vaginal intraepithelial neoplasia and microinvasive cancer. *Gynecologic oncology*. 2014;135:217-22.
- (30) Perrotta M, Marchitelli CE, Velazco AF, Tauscher P, Lopez G, Peremateu MS. Use of CO2 laser vaporization for the treatment of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia. *Journal of lower genital tract disease*. 2013;17:23-7.
- (31) Wang Y, Kong WM, Wu YM, Wang JD, Zhang WY. Therapeutic effect of laser vaporization for vaginal intraepithelial neoplasia following hysterectomy due to premalignant and malignant lesions. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2014;40:1740-7.
- (32) Rountis A, Pergialiotis V, Tsetsa P, Rodolakis A, Haidopoulos D. Management options for vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Pract*. 2020;74:e13598.
- (33) Bhati P, Samynathan K, Sebastian A, Thomas A, Chandu R, Peedicayil A. Proximal Partial Vaginectomy for Vaginal Intraepithelial Neoplasia. 2019;69:160-4.
- (34) Gurumurthy M, Cruickshank ME. Management of vaginal intraepithelial neoplasia. *Journal of lower genital tract disease*. 2012;16:306-12.
- (35) Choi YJ, Hur SY, Park JS, Lee KH. Laparoscopic upper vaginectomy for post-hysterectomy high risk vaginal intraepithelial neoplasia and superficially invasive vaginal carcinoma. *World journal of surgical oncology*. 2013;11:126.
- (36) Blanchard P, Monnier L, Dumas I, Morice P, Pautier P, Duvillard P, et al. Low-dose-rate definitive brachytherapy for high-grade vaginal intraepithelial neoplasia. *The oncologist*. 2011;16:182-8.
- (37) Song JH, Lee JH, Lee JH, Park JS, Hong SH, Jang HS, et al. High-dose-rate brachytherapy for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association*. 2014;46:74-80.
- (38) Barcellini A, Lecchi M, Tenconi C, Macciotta A, Pignoli E, Pappalardi B, et al. High-dose-rate brachytherapy for high-grade vaginal intraepithelial neoplasia: a dosimetric analysis. *Journal of contemporary brachytherapy*. 2019;11:146-51.

- (39) Zolciak-Siwinska A, Gruszczynska E, Jonska-Gmyrek J, Kulik A, Michalski W. Brachytherapy for vaginal intraepithelial neoplasia. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2015;194:73-7.
- (40) MacLeod C, Fowler A. Re: Ogino I, Kitamura T, Okajima H, Matsubara S. High-dose-rate brachytherapy in the management of cervical and vaginal intraepithelial neoplasia *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:881-887. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1999;43:235-6.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που αναρτώνται στην επίσημη ιστοσελίδα της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, βασίζονται σε αντίστοιχες οδηγίες/κείμενα Μαιευτικών και Γυναικολογικών Εταιρειών του εξωτερικού προσαρμοσμένες στην Ελληνική πραγματικότητα και για τη σύνταξή τους χρησιμοποιούνται έγκυρες βιβλιογραφικές αναφορές.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε όλες ανεξαιρέτως τις περιπτώσεις και δεν έχουν σκοπό να υποκαταστήσουν την κλινική κρίση του θεράποντος γιατρού. Η περίπτωση κάθε ασθενούς είναι ξεχωριστή και ο γιατρός οφείλει να προσαρμόσει την επιστημονική γνώση στις ιδιαιτερότητες του συγκεκριμένου περιστατικού.

