

# Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) και καρκινογένεση στο αιδοίο

# 2

Γ. Φραγγίδης, Θ. Αγοραστός

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερο απασχολούν την παγκόσμια ιατρική βιβλιογραφία οι λοιμώξεις του κατώτερου γεννητικού συστήματος από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papilloma Virus - HPV), καθώς και οι συνέπειες αυτών των λοιμώξεων. Τα μέχρι τώρα δεδομένα αναφέρονται κυρίως σε προσβολές από τον HPV του τραχήλου της μήτρας και του αιδοίου, λιγότερο δε σε προσβολές άλλων οργάνων της πρωκτογεννητικής περιοχής και της στοματικής κοιλότητας, τόσο στη γυναίκα όσο και στον άνδρα. Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί περισσότεροι από 90 τύποι του HPV, συσχετιζόμενοι λιγότερο ή περισσότερο στενά με τη δημιουργία σπύλων, κονδυλωμάτων, προκαρκινωματωδών ή και καρκινωματωδών αλλοιώσεων των παραπάνω αναφερόμενων οργάνων. Παρόλο που η πρώτη αναφορά για την ιογενή αιτιολογία των κονδυλωμάτων έγινε το 1907 (Giuffo), ο πολλαπλασιασμός των ιών αυτών σε κυτταρικές σειρές, γεγονός το οποίο θα διευκόλυνε την απόκτηση γνώσεων γύρω από τη δράση τους, δεν κατέστη μέχρι σήμερα δυνατός.

Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι οι περισσότερες HPV-λοιμώξεις οφείλονται σε σεξουαλική επαφή, εν τούτοις HPV-DNA έχει ανιχνευθεί και σε εσώρουχα, λαβίδες βιοψίας, διαστολείς κόλπου και καπνό αναρρόφησης μετά laser-εξάχνωση κονδυλωματωδών αλλοιώσεων (Ferenczy και συνεργ. 1989). Με εφαρμογή της πολύ ευαίσθητης μεθόδου της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR) ανιχνεύθηκε HPV-DNA και σε γυναίκες οι οποίες δεν είχαν ποτέ κολπική επαφή (Ley και συνεργ. 1991). Τέλος είναι γνωστό ότι το ποσοστό ανίχνευσης του HPV σε συμπτωματικές αλλά και

ασυμπτωματικές γυναίκες ποικίλλει ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή και την χρησιμοποιούμενη ανιχνευτική μέθοδο.

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων, όπως αναφέρθηκε, παρουσιάζει εκλεκτική εντόπιση στο δέρμα και στους βλεννογόνους. Έτσι, προσβάλλει ιδιαίτερα το δέρμα, το λάρυγγα, την στοματική κοιλότητα, το κατώτερο τμήμα του γεννητικού συστήματος, την ουρήθρα, την ουροδόχο κύστη, τον πρωκτό και το περιπρωκτικό επιθήλιο. Περισσότεροι από 20 τύποι του HPV ανιχνεύθηκαν σε λοιμώξεις του κατώτερου γεννητικού συστήματος (Lorincz και συνεργ. 1992), οι οποίες ταξινομούνται συνήθως ως α. *λανθάνουσες* (ασυμπτωματικές, όπου η ύπαρξη του ιού επιτυγχάνεται μόνο με ανίχνευση του ιικού DNA με μεθόδους υβριδισμού), β. *υποκλινικές*, αναγνωριζόμενες με επισκόπηση υπό μεγέθυνση (κολποσκοπηση) και γ. *κλινικές*, αναγνωριζόμενες και με γυμνό οφθαλμό.

Οι πλέον συνήθεις αλλοιώσεις του αιδοίου, οι σχετιζόμενες με την ύπαρξη του HPV, είναι τα οξυτενή κονδυλώματα, η αιδοϊκή ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (Vulvar Intraepithelial Neoplasia - VIN) και το καρκίνωμα του αιδοίου εκ πλακώδους επιθηλίου, ιδιαίτερα δε οι μορφές οι παρουσιάζονται σε γυναίκες σχετικά νεαρής ηλικίας (θηλωματώδες [wartly] καρκίνωμα, "βασικοειδές" [basaloid] καρκίνωμα, ακροχορδονώδες [verrucous] καρκίνωμα και νόσος των Buschke-Loewenstein) (Wilkinson 1994b).

Τα *οξυτενή κονδυλώματα* (αναφερόμενα και ως γεννητικοί ή αφροδίσιοι ακροχορδώνες) θεωρούνται ως καλοήθεις νεοπλασίες οφειλόμενες στη λοίμωξη από τον HPV, και μάλιστα από τους τύπους HPV-6 (συνηθέστερα) και -11 (Gissmann και συνεργ. 1982, 1983). Ηλεκτρονι-

κομικροσκοπικές μελέτες έδειξαν την παρουσία ιικών σωματιδίων στον πυρήνα κυττάρων οξυτενών κονδυλωμάτων, ο αριθμός δε αυτών των σωματιδίων ήταν ανάλογος της ηλικίας του κονδυλώματος, ελαττούμενος μετά παρέλευση 2-3 ετών (Oriel 1971). Η ταυτόχρονη εμφάνιση μαζί με τα οξυτενή κονδυλώματα και άλλων μορφών HPV-λοίμωξης παρατηρείται περίπου στο 30-50% των ασθενών (Walker και συνεργ. 1983), συχνά δε η εμφάνιση των οξυτενών κονδυλωμάτων συνοδεύεται και από ύπαρξη ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του αιδοίου (VIN) διαφόρων μορφών βαρύτητας. Η ιστοπαθολογική διαφορική διάγνωση των δύο νοσολογικών οντοτήτων (της μιας θεωρούμενης ως καλοήθους και της άλλης ως προκαρκινωματώδους) δεν είναι πάντα εύκολη. Η ύπαρξη σαφών ατυπιών των πυρήνων, ατύπων μτώσεων και ανευπλοειδικών πυρήνων κατά την DNA-κυτταρομετρική μελέτη συνηγορούν υπέρ της VIN, ενώ η κολλοκυττάρωση, η υπερπλασία των βασικών στιβάδων του επιθηλίου και η εμφάνιση ευπλοειδικής πολυπλοειδίας στον κυτταρικό πληθυσμό αποτελούν χαρακτηριστικά του καλοήθους οξυτενού κονδυλώματος (Crum και συνεργ. 1982, Shevchuk & Richart 1982, Newton και συνεργ. 1987, Agorastos και συνεργ. 1990). Παρ' όλα αυτά έχουν περιγραφεί περιπτώσεις όπου διαπιστώθηκαν περιοχές με ανευπλοειδική κλωνική γραμμή εντός κονδυλώματος με ευπλοειδικό κυτταρικό πληθυσμό (Wilkinson 1994a). Σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς έχει παρατηρηθεί εξέλιξη οξυτενού κονδυλώματος τόσο σε VIN (Crum και συνεργ. 1982, Chaung και συνεργ. 1984), όσο και σε διθητικό καρκίνωμα εκ πλακώδους επιθηλίου, ιδιαίτερα σε γυναίκες με αναιμία Fanconi, νόσο Hodgkin και συνθήκες ανοσοκαταστολής (Κονί και συνεργ. 1974, Wilkinson 1992). Η εμφάνιση της επίπεδης μορφής του κονδυλώματος στο αιδοίο μπορεί να καταταχθεί σύμφωνα με τον Wilkinson (1994a) και ως χαμηλού βαθμού αιδοϊκή ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (VIN I). Η ιστολογική εικόνα αυτών των κονδυλωμάτων με επίπεδη μορφή μπορεί να αποτελέσει αντικείμενο δυσχερούς διαφορικής διάγνωσης και από

άλλες μη νεοπλασματικής φύσεως αλλοιώσεις (π.χ. απλό λειχήνα, υπερπλασία του πλακώδους επιθηλίου, ινοεπιθηλιακό πολύποδα). Η ανίχνευση της ύπαρξης ιικού DNA στα κύτταρα της βλάβης με ειδικές μεθόδους πιθανόν να συμβάλει στην τελική θέση της διάγνωσης.

Σε περιπτώσεις με *αιδοϊκή ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία* διαφόρων βαθμών βαρύτητας (VIN I, II, III) συχνά είναι δυνατόν να ανιχνευθεί με μεθόδους μοριακής βιολογίας (in situ υβριδισμός, PCR, RT-PCR) η ύπαρξη ιικού DNA. Ιδιαίτερα ο τύπος 16 του HPV ανευρίσκεται συχνότερα σε θηλωματώδεις και βασικοειδείς (basaloid) μορφές παρά σε καλώς διαφοροποιημένες μορφές VIN (Park και συνεργ. 1991, Rusk και συνεργ. 1991), ενώ οι ειδικές δομικές πρωτείνες του ιού ανιχνεύονται συνήθως σε χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις του αιδοϊκού επιθηλίου (Wilkinson 1994b). Σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς, η αιδοϊκή ενδοεπιθηλιακή βλάβη είναι μία HPV-σχετιζόμενη πάθηση ("viral disease") σε κάθε ή σχεδόν σε κάθε περίπτωση (ανίχνευση HPV-16/33-DNA στο 90% των περιπτώσεων VIN III) και η γενικευμένη λοίμωξη της γεννητικής περιοχής από τον HPV παίζει πιθανότατα κύριο ρόλο στην εμφάνιση της πολυεστιακής νεοπλασίας στην περιοχή αυτή (Hording και συνεργ. 1995) - κατά κανόνα HPV-DNA ή HPV-πρωτείνες δεν ανιχνεύονται σε νόσο του Paget καθώς και σε μελάνωμα του αιδοίου -.

Η εμφάνιση της VIN (στην οποία, σύμφωνα με την τελευταία κατάταξη της διεθνούς εταιρείας για τη μελέτη των παθήσεων του αιδοίου [ISSVD, 1986], της διεθνούς εταιρείας γυναικοπαθολογοανατόμων [ISGYP] και του παγκόσμιου οργανισμού υγείας [WHO], συμπεριλαμβάνονται και οι αναφερόμενες ως bowenoid βλατίδωση και νόσος του Bowen, παρά το διαφορετικό κακόηθες δυναμικό τους) συνήθως είναι πολυεστιακή και αυτό συνδυάστηκε με την υπόθεση ότι σχεδόν κάθε εστιακή βλάβη πιθανόν προέρχεται από ξεχωριστό κλώνο κυττάρων με αλλοιωμένο γονιδίωμα. Παρ' όλα αυτά έχουν ανευρεθεί στον ίδιο κυτταρικό πληθυσμό μιας VIN-βλάβης και διαφορετικοί κλώνοι, είτε

λόγω συνεύρεσης πολλαπλών κυτταρικών σειρών είτε λόγω εξέλιξης και διαφοροποίησης των γονιδιωματικών αλλοιώσεων του αρχικού κυτταρικού κλώνου (Wilkinson και συνεργ. 1981). Σήμερα θεωρείται πιθανό το ότι μια HPV-λοίμωξη και η ενσωμάτωση του DNA ογκογόνων HPV-τύπων στο γονιδίωμα των επιθηλιακών κυττάρων-ξενιστών του αιδοϊκού επιθηλίου είναι σε θέση να προκαλέσει τη δημιουργία τέτοιων κυτταρικών κλώνων με αλλοιωμένο DNA στο αιδοίο. Παρ' όλα αυτά, η συχνότητα εξέλιξης μιας ενδοεπιθηλιακής αιδοϊκής βλάβης σε διηθητικό καρκίνωμα είναι κατά πολύ μικρότερη από την αντίστοιχη της εξέλιξης μιας τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (Cervical Intraepithelial Neoplasia -CIN) σε καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας (Hording και συνεργ. 1995).

Από επιδημιολογικής πλευράς, η πιθανή αιτιολογική σχέση HPV και αιδοϊκής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας ερμηνεύει κατά ορισμένους συγγραφείς και την αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της τελευταίας που παρατηρείται κατά τις τελευταίες δεκαετίες και μάλιστα σε νέες σχετικά γυναίκες - περίπου δεκαπλασιασμός της επίπτωσης της VIN III σε γυναίκες μέσης ηλικίας 40 ετών - (Powell και συνεργ. 1986, Crum 1992, Sturgeon και συνεργ. 1992). Εξάλλου, οι μισές περίπου από τις γυναίκες που εμφανίζουν πολυεστιακή VIN παρουσιάζουν και αλλοιώσεις οφειλόμενες σε σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, ιδιαίτερα συχνά οξυτενή κονδυλώματα (Hilliard και συνεργ. 1979), καθώς και ανάλογες ενδοεπιθηλιακές νεοπλασματικές βλάβες σε άλλα γειτονικά όργανα, συχνότερα στον τράχηλο της μήτρας (Woodruff 1985). Το γεγονός αυτό υποδηλώνει, όπως αναφέρθηκε, τον πιθανότατο ρόλο της HPV-λοίμωξης της περιοχής στην παθογένεση όλων αυτών των παθολογικών εκδηλώσεων (Hording και συνεργ. 1995, van Beurden και συνεργ. 1995).

Σε αντίθεση με την αιδοϊκή ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία το *καρκίνωμα του αιδοίου εκ πλακώδους επιθηλίου* δεν παρουσίασε αύξηση στη συχνότητα εμφάνισής του κατά τις τελευταίες δεκαετίες (Sturgeon και συνεργ. 1992).

Τελευταία βέβαια αναφέρεται ότι το καρκίνωμα αυτό του αιδοίου είναι δυνατόν να διακριθεί σε δύο μεγάλες ομάδες, δηλ. αυτή που εμφανίζεται συνήθως στις ηλικιωμένες γυναίκες, άνω των 70 ετών, και σπάνια συνδυάζεται με συμπαρομαρτούσες ενδοεπιθηλιακές βλάβες, και αυτή που αφορά σε νέες σχετικά γυναίκες (μέση ηλικία 55 έτη) και συνοδεύεται συχνά από VIN, CIN και VAIN (ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία κόλπου) (Giles & Kneale 1995). Από τις δύο αυτές ομάδες HPV-DNA έχει ανιχνευθεί περίπου στο 75% των περιπτώσεων της δεύτερης - συνήθως HPV-16 -, ενώ σπανίως στην πρώτη (~10%) (Toki και συνεργ. 1991, Kurman και συνεργ. 1993).

Η διαδικασία της καρκινογένεσης στην πρώτη ομάδα φαίνεται ότι σχετίζεται με την πιθανή μετάλλαξη ή αδρανοποίηση του ογκοκατασταλτικού γονιδίου (tumor suppressor gene) p53 λόγω μεγάλης ηλικίας της γυναίκας - και όχι λόγω δράσης του HPV -, ενώ στη δεύτερη ομάδα η αδρανοποίηση του p53 επιτυγχάνεται μέσω αποδόμησής του μετά τη σύνδεση της πρωτεΐνης του με την πρωτεΐνη E6 του ενσωματωμένου HPV-DNA (Toki και συνεργ. 1991, Crum 1992, Bradley και συνεργ. 1995). Όπως είναι γνωστό, το κατασταλτικό γονίδιο p53 είναι υπεύθυνο τόσο για την αναστολή του κυτταρικού κύκλου στη φάση S, μέχρι να διορθωθούν οι αναγνωριζόμενες DNA-μεταλλάξεις, όσο και για την ενεργοποίηση του προγραμματισμένου θανάτου του κυττάρου (apoptosis), σε περίπτωση που οι DNA-αλλοιώσεις δεν είναι διορθώσιμες. Έτσι η αποδόμηση της πρωτεΐνης αυτού του σημαντικού γονιδίου είναι καθοριστική για την περαιτέρω εξέλιξη του κυττάρου. Η επερχόμενη αέναη αναπαραγωγή του αλλοιωμένου DNA - λόγω αδρανοποίησης των κατασταλτικών-ρυθμιστικών λειτουργιών των γονιδίων p53 και Rb - αδρανοποιούμενου εκ παραλλήλου από την πρωτεΐνη E7 του HPV-DNA - επιτρέπει τη δράση άλλων μεταλλαξιογόνων ουσιών (π.χ. προϊόντων καπνού τσιγάρων), με κατάληξη τη συσσώρευση πολλαπλών μεταλλάξεων, δημιουργία ανευπλοειδικού κυττάρου και τελικά ανευπλοειδικού κυτταρικού κλώνου (εί-

ναι χαρακτηριστικό ότι το ποσοστό των καπνιστριών είναι πάρα πολύ μεγαλύτερο στις νέες σχετικά γυναίκες με διηθητικό καρκίνωμα του αιδοίου, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες γυναίκες μεγάλης ηλικίας [Daling και συνεργ. 1992, Wilkinson 1994b]).

Η πιθανολογούμενη διαφορετική διαδικασία καρκινογένεσης στα καρκινώματα του αιδοίου από πλακώδη κύτταρα διαφαίνεται και στα διαφορετικά ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά του όγκου στις δύο ομάδες γυναικών που αναφέρθηκαν παραπάνω, π.χ. τα καρκινώματα της πρώτης ομάδας - των ηλικιωμένων γυναικών - είναι καλώς διαφοροποιημένα και συχνά συνοδεύονται από μη νεοπλασματικές αλλοιώσεις (ατροφικό λειχήνα, πλακώδη υπερπλασία), ενώ της δεύτερης ομάδας - των νεότερων γυναικών - είναι συνήθως θηλωματώδους ή βασικοειδούς (basaloid) τύπου και συνδυάζονται με ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις. Η ειδική μορφή του γιγαντιαίου κονδυλωματώδους καρκινώματος του αιδοίου (Buschke-Loewenstein) - η οποία μπορεί να θεωρηθεί ως ανάπτυξη διηθητικού καρκινώματος σε γιγαντιαίο οξυτενές κονδύλωμα - συσχετίζεται επίσης άμεσα με HPV-λοίμωξη και ιδιαίτερα με τον τύπο 6 του ιού (Rando και συνεργ. 1986). Αντίθετα όλες οι άλλες ιστοπαθολογικές μορφές του καρκινώματος του αιδοίου (γιγαντοκυτταρικό, ατρακτοκυτταρικό, αδενοειδές, λεμφοεπιθηλιοειδές, βασικοπλακώδες, αδενοκαρκινώματα, νόσος του Paget), πολύ δε περισσότερο οι μεσεγγυματογενείς και μεταστατικοί κακοήθεις όγκοι, όπως και το μελάνωμα, δεν έχουν συσχετισθεί κατά κανόνα με τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Wilkinson 1994b).

Συμπερασματικά φαίνεται ότι η λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων έχει κατά πάσα πιθανότητα σχέση με την εμφάνιση των ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών στο αιδοίο, οι διάφοροι βαθμοί των οποίων μάλλον αποτελούν ένα continuum, τα όριά τους δε από τις θεωρούμενες ως καλοήθεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις δεν είναι πάντοτε ευκρινή. Πιθανόν οι καταστάσεις αυτές είναι εκφράσεις της προβολής του επιθηλίου από τύπους του ιού με

διάφορο ογκογόνο δυναμικό, η τοπική δε και γενική ανοσιακή απάντηση του οργανισμού διαδραματίζει όπως είναι γνωστό καθοριστικό ρόλο στην όλη εξέλιξη της βλάβης. Δεν είναι σαφές αν η ενδοεπιθηλιακή αιδοϊκή νεοπλασία συσχετίζεται άμεσα με την εμφάνιση διηθητικού καρκινώματος στο αιδοίο, τουλάχιστον όσον αφορά σε ένα μεγάλο ποσοστό εμφάνισης αυτού του όγκου σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας. Το πιθανότερο είναι ότι η συσχετιζόμενη με HPV-λοίμωξη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του αιδοίου συνοδεύει συχνά την εμφάνιση και διηθητικής νεοπλασίας σε γυναίκες η ηλικία των οποίων δεν υπερβαίνει συνήθως την 5η δεκαετία.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Agorastos T, Girardi F, Boecking A: DNA-aneuploidy as a marker for malignancy in preneoplastic and neoplastic lesions of the vulva. *J Exper Clin Cancer Res*, 9(Suppl), 225, 1990.
- Bradley J, Monk MD, Robert A, Burger MD et al: Prognostic significance of human papillomavirus DNA in vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol*, 85, 5(1), 1995.
- Chaung T, Perry HO, Kurland LT, Ilstrup DM: Condyloma acuminatum in Rochester, Minn, 1950-1978. II Anaplasias and unfavorable outcomes. *Arch Dermatol*, 120, 476-480, 1984.
- Crum CP: Carcinoma of the vulva: Epidemiology and pathogenesis. *Obstet Gynecol*, 79, 448-454, 1992.
- Crum CP, Fu YS, Levine RU, Richart RM, Townsend DE, Fenoglio CM: Intraepithelial squamous lesions of the vulva: Biologic and histologic criteria for the distinction of condylomas from vulvar intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*, 144,77-82, 1982.
- Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG et al: Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol*, 135, 180-189, 1992.
- Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM: Human papillomavirus in fomites on objects used for the management of patients with genital human papilloma virus infections. *Obstet Gyne-*