

ΘΕΜΑΤΑ

ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

Official Journal of the Union of Obstetricians and Gynecologists of Greece

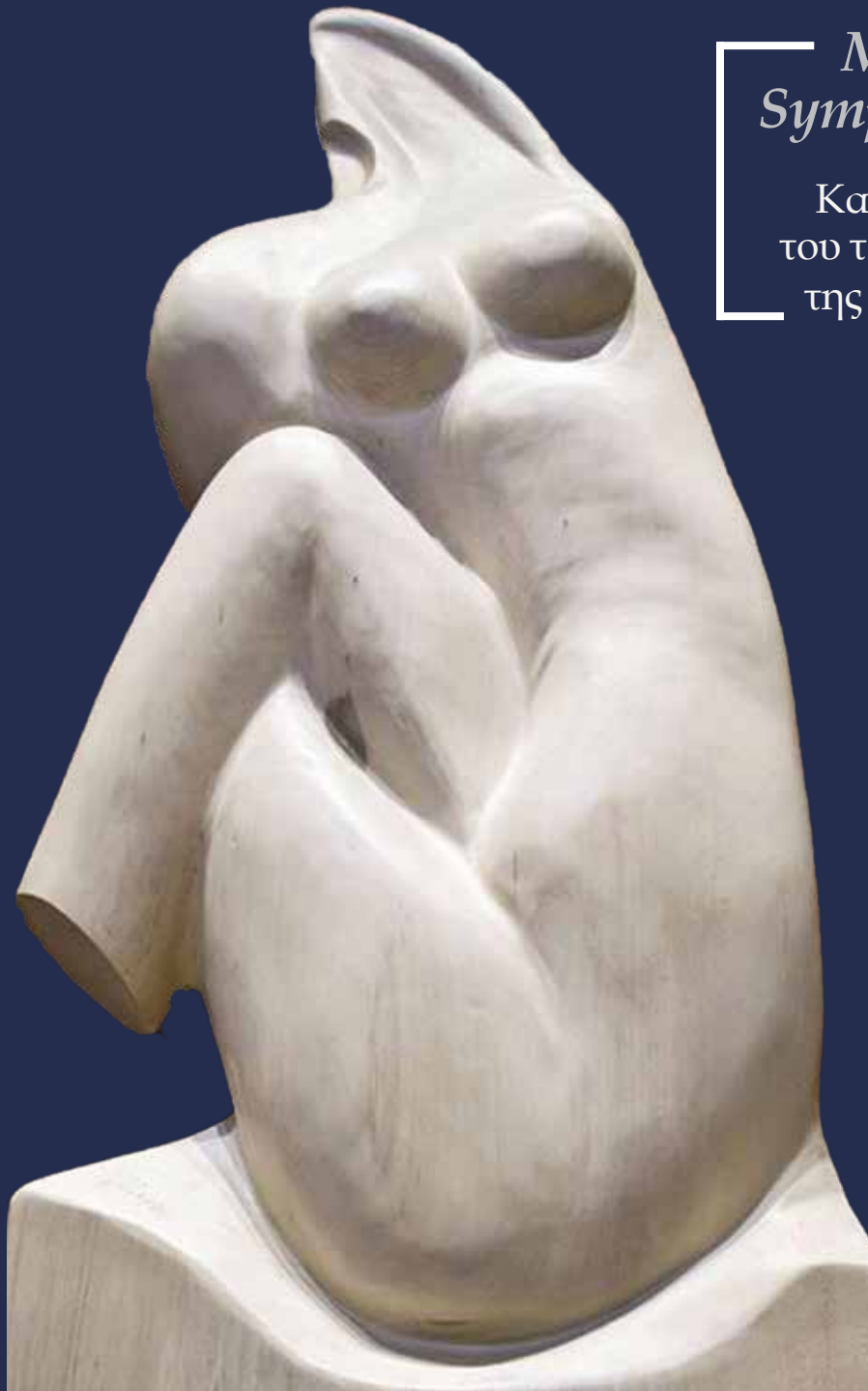
ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2015,
ΤΕΥΧΟΣ 1, ΤΟΜΟΣ 1
ISSN 1105 - 4697



www.enmge.gr

*Mini
Symposium*

Καρκίνος
του τραχήλου
της μήτρας



verisfield

Κολπική προγεστερόνη
και ο στόχος... επιτεύχθη!

vasclor

PROGESTERONE

8% β/β

● Κολπική γέλη 22,5g + 15 εφαρμοστές



Υπεύθυνος Κυκλοφορίας: VERISFIELD OJSC Ltd,
Υπευθύνισσα Ελλάδα: Βόρυνας 8, 15231 Χαλάνδρι
T 210 7475196 | F 210 7475197 | E info@verisfield.gr | www.verisfield.gr

ΘΕΜΑΤΑ

ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

Official Journal of the Union of Obstetricians and Gynecologists of Greece

ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2015,
ΤΕΥΧΟΣ 1, ΤΟΜΟΣ 1



www.enmge.gr

EDITORIAL BOARD

EDITOR - IN - CHIEF

Dr. Λουκάς Κλέντζερης CCST(UK). MD. FRCOG

DEPUTY EDITOR

Καθ. Ιωάννης Τζαφέττας

ASSOCIATE EDITORS

Ιωάννης Ανδρέου

Κυριακή Αργυρού

Ιωάννης Ζερβός

Νικόλαος Λινάρδος

Θεόφιλος Σιβιτανίδης

Νικόλαος Τσάτσαρης

Αθανάσιος Χιόνης

Γιώργος Χρήστου

Ιωάννης Χριστόπουλος

Distributed at no charge to all members
of the Union of Obstetricians and Gynecologists of Greece
ISSN 1105 - 4697
Address: 6, Erithrou Stavrou, 151 23 Marousi, Greece
tel.: +30 210 6869279 E-mail: ezervou@mitera.gr, www.enmge.gr

Published by
ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.,
ZITA ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΥΝΔΕΣΜΩΝ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ Α.Ε.,
1st klm Peanias - Markopoulou Avenue, Peania, Attica, Greece, P.O BOX 155, 190 02,
tel.: +30 211 1001 777, fax: +30 210 6642116, E-mail: info@zita-management.gr

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Mini Symposium

Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας / Cancer of the uterine cervix

Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας. Επιδημιολογικά δεδομένα <i>Cancer of the uterine cervix. Epidemiological data</i> Παναγιώτης Θωμόπουλος	10-15
HPV και καρκίνος τραχήλου <i>HPV and cancer of the cervix</i> Νικηφόρος Καπράνος, Χριστόφορος Παπαχριστοφόρου	16-22
Screening των γυναικών για καρκίνο του τραχήλου. Πότε και πώς? <i>Screening of women for cancer of the cervix. When and how?</i> Νικόλαος Τσιάγκας, Μαρία Ευγενία Αναφορίδου, Νίκος Ράφτης, Αντώνιος Αθανασίου, Γεώργιος Βαλασούλης, Μαρία Κόργιου, Ευάγγελος Παρασκευαΐδης, Μπιλιράκης Ευριπίδης	23-31
Διάγνωση και αντιμετώπιση των προδιηθητικών βλαβών <i>Diagnosis and management of preinvasive lesions</i> Σπύρος Δημητρόπουλος	32-38
Διάγνωση και σταδιοποίηση διηθητικού καρκίνου του τραχήλου <i>Diagnosis and staging of invasive cancer of the cervix</i> Παναγιώτης Τσικούρας, Κωνσταντίνος Ρωμανίδης, Γεώργιος Γαλάζιος	39-44
Θεραπεία διηθητικού καρκίνου του τραχήλου. Ποιές είναι οι θεραπευτικές επιλογές? <i>Treatment of invasive cancer of the cervix. What are the therapeutic options?</i> Θεόδωρος Πανοσκάλης	45-50
Αδενοκαρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας. Διάγνωση και θεραπεία <i>Adenocarcinoma of the uterine cervix. Diagnosis and treatment</i> Πολυξένη Βανακάρη, Αλέξανδρος Δαπόντε	51-55
Διηθητικός καρκίνος του τραχήλου κατά την διάρκεια της κύησης. Τι πρέπει να κάνουμε; <i>Invasive cancer of the cervix during pregnancy. What to do?</i> Θάλεια Τσαχαλίνα	56-59
Πρωτογενής πρόληψη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ο ρόλος των εμβολίων <i>Primary prevention of cervical cancer. The role of vaccines</i> Θεόδωρος Αγοραστός	60-64

always sensitive

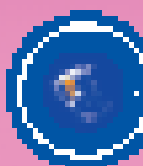
Έως 100%
προστασία,

σπαλή
σαν βαμβάκι!*



Στην Always Sensitive γενιά πουλάει καλύτερη προστασία από άλλες γενιές της Always, σύμφωνα με τον Γερμανικό Οργανισμό Προστασίας Καταναλωτών, σε ορισμένες περιπτώσεις.

Always Sensitive.
Είναι σπαλή, σαν βαμβάκι.



Η Always ανακάλυψε και τη
Νέα Γενιά των Γενιάδων Always.

Γενιάδων - Always
always



*To οποίο δεν μπορεί να μετρηθεί.

Η γέννηση του περιοδικού

*Το επίσημο περιοδικό της Ένωσης Μαιευτήρων
Γυναικολόγων Ελλάδος με τίτλο*

‘Θέματα Μαιευτικής - Γυναικολογίας’ ‘ξανα - γεννιέται’

Editor - in - Chief
Dr. Λουκάς Κλέντζερης
CCST (UK)
MD (Sheffield)
FRCOG (London)

- Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Sheffield Αγγλίας
 - Ακόλουθος Βρετανικού Βασιλικού Κολλεγίου Μαιευτήρων & Γυναικολόγων
 - τ. Αν. Καθηγητής Μ & Γ Πανεπιστημίου Warwick - UK
 - τ. Διευθυντής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Cardiff - UK
-

Από την πρώτη Ιανουαρίου 2015 το περιοδικό έχει νέα συντακτική επιτροπή, καινούργια εμφάνιση (εξωτερική και εσωτερική), διαφορετικό εκδότη και πιο σύγχρονο επιστημονικό πνεύμα για να ανταποκρίνεται καλύτερα στις μεταπτυχιακές εκπαιδευτικές ανάγκες των συναδέλφων Μαιευτήρων - Γυναικολόγων.

Μία από τις καινοτομίες είναι το αφιέρωμα ορισμένων τευχών του περιοδικού σε ένα επιστημονικό θέμα υψίστης σημασίας για την ασθενή και τον Μαιευτήρα - Γυναικολόγο. Το πρώτο τεύχος είναι αφιερωμένο στο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Διακεκριμένοι συνάδελφοι με άρτια επιστημονική γνώση και εξειδίκευση στην γυναικολογική ογκολογία, από όλη την Ελλάδα, συμμετέχουν στην συγγραφική ομάδα του περιοδικού για την κάλυψη των εννέα κεφαλαίων του συγκεκριμένου θέματος.

Επίσης το περιοδικό, για πρώτη φορά στην ιστορία του, θα περιλαμβάνει κατευθυντήριες οδηγίες με βάση τεκμηριωμένα δεδομένα (evidence based guidelines) για την πρακτική αντιμετώπιση κλινικών προβλημάτων στην μαιευτική και γυναικολογία. Αυτός ο στόχος θα επιτευχθεί με την συνεργασία του Βρετανικού Βασιλικού Κολλεγίου Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (British Royal College of Obstetricians and Gynaecologists).

Η φιλοσοφία του περιοδικού ‘Θέματα Μαιευτικής - Γυναικολογίας’ είναι να δέχεται άρθρα, από τον ευρύτερο επιστημονικό χώρο, που έχουν σχέση με την υγεία της γυναίκας. Προτεραιότητα θα δίδεται στα άρθρα που έχουν σχέση με την γενική μαιευτική και γυναικολογία ή με μία από τις υποειδικότητες όπως αναπαραγωγική ιατρική, γυναικολογική ογκολογία, ουρογυναικολογία, εμβρυομητρική ιατρική, λαπαροσκοπική και υστεροσκοπική χειρουργική. Επίσης άρθρα σχετιζόμενα με την εκπαίδευση θα είναι πολύ ευπρόσδεκτα.

Ελπίζω το περιοδικό να αποτελέσει ένα πολύτιμο βοήθημα για τον Μαιευτήρα - Γυναικολόγο και να συμβάλει στην άσκηση της μαιευτικής και γυναικολογίας με αποτελεσματικότερο και κυρίως ασφαλέστερο τρόπο.

Καλή ανάγνωση!

Canesten®

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CANESTEN Δισκία κοληκία 0,1g/tab
CANESTEN Δισκία κοληκία 0,5g/tab
CANESTEN Κρέμα κοληκική 2%
CANESTEN Κρέμα κοληκική 10%

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Κοληκικό δισκία 100mg:	1 κοληκικό δισκίο περιέχει 100mg κλοτριμαζόλης.
Κοληκικό δισκία 500mg:	1 κοληκικό δισκίο περιέχει 500mg κλοτριμαζόλης.
Κοληκική κρέμα 2%:	1g κοληκικής κρέμας περιέχει 20mg κλοτριμαζόλης.
Κοληκική κρέμα 10%:	1g κοληκικής κρέμας περιέχει 100mg κλοτριμαζόλης.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοληκία δισκία και κοληκική κρέμα

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:

Κοληκίδες που οφείλονται σε μύκητες (κυρίως Candida)

4.2 Δοσολογία & τρόπος χορήγησης

4.2.1 Δοσολογία

Τα κοληκία δισκία ή η κοληκική κρέμα πρέπει να εσθγονται όσο το δυνατόν βαθύτερα στον κόλπο το βράδυ κατά την κατάκλιση (βλ. κερ. 6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού).

Η εισαγωγή επιτυγχάνεται καλύτερα όταν η ασθενής είναι ξαπλωμένη σε ύπτια θέση με λυγισμένα προς τα επάνω τα γόνατα.

Θεραπεία 1 ημέρας με δισκία 500mg ή κρέμα 10%

1 κοληκικό δισκίο 500mg ή το περιεχόμενο ενός εφαρμοστήρα κοληκικής κρέμας 10% (περίπου 5g) το βράδυ κατά την κατάκλιση.

Θεραπεία 3 ημερών με κρέμα 2%

Το περιεχόμενο ενός εφαρμοστήρα κοληκικής κρέμας 2% (περίπου 5g) το βράδυ κατά την κατάκλιση για 3 συνεχόμενες ημέρες.

Θεραπεία 6 ημερών με δισκία 100mg

1 κοληκικό δισκίο κάθε βράδυ κατά την κατάκλιση για 6 συνεχόμενες ημέρες.

Γενικά:

- Εάν τα συμπτώματα επιμένουν για περισσότερο από 7 ημέρες, η ασθενής πρέπει να επανεκτιμηθεί.
- Η θεραπεία μπορεί να επαναληφθεί εάν αυτό κρίνεται απαραίτητο, παρ' όλα αυτά επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις μπορεί να υποδεικνύουν υποκείμενα ιατρικά αίτια, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη ή της λοίμωξης HIV.
- Η ασθενής πρέπει να αναζητήσει συμβουλή από ιατρό εάν τα συμπτώματα επανεμφανισθούν εντός 2 μηνών.
- Δεν πρέπει να γίνεται θεραπεία κατά την περίοδο της εμμηνόρροιας. Η θεραπεία θα πρέπει να ολοκληρώνεται πριν από την έναρξη της εμμηνόρροιας.

Μη χρησιμοποιείτε ταμπόν, ενδοκοληκικά κλύσματα, σπερματοκτόνα ή άλλα κοληκικά προϊόντα κατά τη διάρκεια χρήσης αυτού του προϊόντος.

Η αποτελεσματικότητα των κοληκικών σπερματοκτόνων που χρησιμοποιούνται ως μέσα αντισύλληψης μπορεί να ελαττωθεί.

Συζητήστε η αποφυγή κοληκικής επαφής κατά τη διάρκεια χρήσης αυτού του προϊόντος, επειδή η λοίμωξη ενδέχεται να μεταφερθεί στον σύντροφό σας και να ελαττωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια προϊόντων latex, όπως τα προφυλακτικά και τα διαφράγματα.

Προκειμένου να διαλυθούν πλήρως τα κοληκία δισκία πρέπει να υπάρχει υγρασία στον κόλπο. Σε διαφορετική περίπτωση μπορεί να αποβληθούν αδιάλυτα τμήματα του κοληκικού δισκίου. Γυναίκες με ξηρότητα κόλπου μπορεί να παρατηρήσουν την αποβολή από τον κόλπο αδιάλυτων τμημάτων του κοληκικού δισκίου. Προκειμένου να διαλυθεί πλήρως το κοληκικό δισκίο πρέπει να εσθγεται όσο το δυνατόν πιο βαθιά στον κόλπο αμέσως πριν την βραδινή κατάκλιση.

Προορίζεται για χρήση από ενήλικες και παιδιά ηλικίας 12 ετών και άνω.

4.3 Αντενδείξεις

Αντενδείκνυται η εφαρμογή του φαρμάκου στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Υπερευαίσθηση στην κλοτριμαζόλη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του προϊόντος.
- Υπερευαίσθηση στην κετοσταρβουλινολόλη (βέβαιον είναι έκδοχο της κοληκικής κρέμας).
- Ταυτόχρονη χορήγηση με αζιπριδίνη, εκτός των μορφών που προορίζονται για τοπική δερματική εξωτερική χρήση.

Επίσης αντενδείκνυται όταν η ασθενής έχει κοληκική αιμορραγία, κοληκία έλκη, έρπητα γεννητικών οργάνων, τραχηλοαοδική κοληπίδα, βακτηριακή κοληπίδα, τραχηλίτιδα ή πυελίτιδα.

Πριν χρησιμοποιηθεί η κοληκική κρέμα και τα κοληκία δισκία πρέπει ο γιατρός να ενημερωθεί για τα ακόλουθα από την ασθενή:

- αν υπήρξαν περισσότερες από 2 μολύνσεις με Candida κατά τους 6 τελευταίους μήνες
- αν υπάρχει ιστορικό σεξουαλικά μεταδιδόμενης νόσου ή σχέση με σύντροφο που πάσχει από σεξουαλικά μεταδιδόμενη νόσο
- αν υπάρχει κύηση ή υπομία κύησης
- αν η ηλικία της είναι κάτω από 16 ετών ή πάνω από 60 ετών.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προσοχή απαιτείται κατά την εφαρμογή του φαρμάκου με εφαρμοστήρα από εγκύους γυναίκες για να αποφευχθεί πιθανός τραυματισμός.

Η χρήση κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Εάν τα συμπτώματα δεν υποχωρήσουν μετά από θεραπεία τριών ημερών πρέπει να επανεκτιμηθεί η διάγνωση. Εάν η ασθενής έχει πυρετό (θερμοκρασία 38° C ή παραπάνω), άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, οσφυαλγία, δύσπνοια κοληκικό έκκριμα, ναυτία, κοληκική αιμορραγία και/ή σχετιζόμενο πόνο στους ώμους, θα πρέπει να συμβουλευτεί έναν ιατρό.

Γενικά:

- Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν προσεγγίζουν τα παιδιά. Να αποφεύγεται η επαφή με τα μάτια. Μη να καταπιείτε.

Μόνο για προϊόντα που περιέχουν κετοσταρβουλινολόλη:

Η κετοσταρβουλινολόλη ενδέχεται να προκαλέσει τοπικές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. δερματίτιδα εξ επαφής).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η αζιπριδίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το ένζυμο CYP 3A4. Επειδή οι αζόλες αναστέλλουν το ένζυμο αυτό η σύγχρονη χορήγηση της αζιπριδίνης με τις συστές αυτές όπως η κλοτριμαζόλη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών του καρδιακού ρυθμού (επιμήκυνση του QT διαστήματος, κολικές αρρυθμίες, TORSADE DES POINTES).

Δια τούτο να μη συλλογιστείται η αζιπριδίνη με τις κοληκικές μορφές της κλοτριμαζόλης.

Ταυτόχρονη θεραπευτική αγωγή με κοληκική κλοτριμαζόλη και από του στόματος tacrolimus (FK-506, ανοσοκατασταλτικό) ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα tacrolimus στο πλάσμα. Γι' αυτό το λόγο οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την εμφάνιση συμπτωμάτων λόγω υπερδοσολογίας tacrolimus, εάν είναι απαραίτητο με προσδιορισμό των αντίστοιχων επιπέδων στο πλάσμα.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κατά την κύηση, ιδιαίτερα το πρώτο τρίμηνο, απαιτείται προσοχή στη χορήγηση και η χρήση του φαρμάκου πρέπει να γίνεται μετά από συνενόηση με το γιατρό.

Κατά τη διάρκεια της κύησης, η θεραπεία θα πρέπει να γίνεται με κοληκία δισκία Clotrimazole, καθώς είναι δυνατή η εισαγωγή τους χωρίς τη χρήση εφαρμοστήρα.

Η κλοτριμαζόλη δεν ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της γαλουχίας μετά από συνενόηση με το γιατρό.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν επιδρά στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Αντεπιθύμητες ενέργειες

Οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε αυθόρμητες αναφορές, επομένως η οργάνωσή τους σύμφωνα με τις κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης CIOMS III δεν είναι δυνατή.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

αλλεργική αντίδραση (ληπιδόμια, υπόταση, δύσπνοια, κνίδωση)

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος και του μαστού:

αποβολή των γεννητικών οργάνων, κνησμός, εξάνθημα, οίδημα, δυσφορία, αίσθημα καύσου, ερεθισμός, άλγος πιέθλου.

Γαστρεντερικές διαταραχές:

κοληκικό άλγος

Επίσης μπορεί να παρουσιασθεί ερεθισμός και αίσθημα καύσου στον σεξουαλικό σύντροφο.

Επίσης, έχουν αναφερθεί ερυθρήμα, συζυγούρια.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν εφαρμόζεται. Σε περιπτώσεις κατάποσης εκ λάθους να εφαρμοστούν τα κλασικά μέτρα (όπως γαστρική πύση) το συντομότερο μετά την κατάποση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Κοληκία δισκία 0,1g/tab,

Calcium lactate pentahydrate, Starch maize, Croscopolone, Silica colloidal anhydrous, Lactic acid, Lactose monohydrate, Magnesium stearate, Hypromellose 15mPas, Cellulose microcrystalline.

Κοληκία δισκία 0,5g/tab,

Calcium lactate, Starch maize, Polyvidone, Silicium, Lactic acid, Lactose anhydrous, Magnesium stearate, Hypromellose, Cellulose microcrystalline.

Κοληκική κρέμα 2%

Sorbitan monostearate, Polysorbate 60, Cetyl esters wax, Cetostearyl alcohol, 2-οctyldodecanol, Benzyl alcohol, Water purified.

Κοληκική κρέμα 10%

Sorbitan monostearate, Polysorbate 60, Spermaceti artificial, Cetyl stearyl alcohol, Isopropyl myristate, Benzyl alcohol REC. INN, Water purified.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν υπάρχουν γνωστές ασυμβατότητες.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κοληκία δισκία: 4 χρόνια.

Κοληκική κρέμα 10%: 4 χρόνια

Κοληκική κρέμα 2%: 3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Η κοληκική κρέμα και τα κοληκία δισκία πρέπει να φυλάσσονται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25° C.

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Εισαγωγή της κοληκικής κρέμας 2% με τον εφαρμοστήρα

1. Στρέψτε προς τα έξω το έμβολο του εφαρμοστήρα μίας χρήσης έως ότου σταματήσει.

2. Ανοίξτε το σωληνάριο. Τοποθετήστε τον εφαρμοστήρα μίας χρήσεως στο σωληνάριο και, κρατώντας το και τα δύο σταθερά σε επαφή, γεμίστε τον εφαρμοστήρα πιέζοντας προσεκτικά το σωληνάριο.

3. Αποσπείρατε τον εφαρμοστήρα μίας χρήσεως από το σωληνάριο. Εισάγετε τον εφαρμοστήρα όσο το δυνατό βαθύτερα στον κόλπο (αυτό επιτυγχάνεται καλύτερα όταν η ασθενής είναι ξαπλωμένη ανάσκελα) και αδειάστε το περιεχόμενό του μέσα στον κόλπο πιέζοντας το έμβολο.

4. Απομακρύνετε τον εφαρμοστήρα και πετάξτε τον.

Χρήση του προγεμισμένου εφαρμοστήρα (κοληκική κρέμα 10%)

1. Αφαιρέστε τον εφαρμοστήρα από τη συσκευασία. Τοποθετήστε το έμβολο μέσα στον εφαρμοστήρα.

2. Αφαιρέστε το κόκκινο πάπια περιστρέφοντάς το.

3. Εισάγετε τον εφαρμοστήρα όσο το δυνατό βαθύτερα στον κόλπο (αυτό επιτυγχάνεται καλύτερα όταν η ασθενής είναι ξαπλωμένη ανάσκελα) και αδειάστε το περιεχόμενό του μέσα στον κόλπο πιέζοντας το έμβολο.

4. Απομακρύνετε τον εφαρμοστήρα και πετάξτε τον.

Εισαγωγή του κοληκικού δισκίου με τον εφαρμοστήρα

1. Στρέψτε το έμβολο (Α) προς τα έξω έως να σταματήσει. Για να τοποθετήσετε το κοληκικό δισκίο στον εφαρμοστήρα (Β), πιέστε ελαφρά το άνω μέρος του εφαρμοστήρα ώστε το άνω μέρος να πάρει επιμήκη μορφή. Τοποθετήστε το κοληκικό δισκίο στον εφαρμοστήρα με το άκρο του προς τα έξω.

2. Εισάγετε προσεκτικά τον εφαρμοστήρα, ο οποίος περιέχει το κοληκικό δισκίο, προσεκτικά, όσο το δυνατό βαθύτερα στον κόλπο (αυτό επιτυγχάνεται καλύτερα όταν η ασθενής είναι ξαπλωμένη ανάσκελα).

3. Στήστε προσεκτικά το έμβολο (Α) μέχρις ότου σταματήσει. Με τον τρόπο αυτό ελαττώνεται το δισκίο μέσα στον κόλπο. Απομακρύνετε τον εφαρμοστήρα.

4. Ο εφαρμοστήρας μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί. Για να είναι αυτό δυνατό, πλύνετε προσεκτικά τον εφαρμοστήρα με ζεστό νερό μετά τη χρήση. Γι' αυτό τον σκοπό το έμβολο (Α) θα πρέπει να απομακρυνθεί εντελώς από τον εφαρμοστήρα (Β).

Εισαγωγή του κοληκικού δισκίου χωρίς τον εφαρμοστήρα

Προσοχή

• Το φάρμακο να φυλάσσεται μακριά από τα παιδιά.

• Κατά τη διάρκεια της κύησης η εφαρμογή των κοληκικών δισκίων πρέπει να γίνεται χωρίς τον εφαρμοστήρα.

• Εάν ο κόλπος είναι ξηρός, καλύτερα να γίνεται χρήση της κοληκικής κρέμας.

• Εάν τα χείλη του αδοίου και οι παρακείμενες περιοχές έχουν ταυτοχρόνως μολυνθεί, θα πρέπει επίσης να λάβει χώρα τοπική θεραπεία με δερματική κρέμα Canesten 1% με την κατάλληλη δοσολογία. Ο σεξουαλικός σύντροφος θα πρέπει επίσης να ακολουθήσει τοπική θεραπεία εφ' όσον υπάρχουν συμπτώματα.

• Η κοληκική κρέμα και τα κοληκία δισκία είναι άοσμα και δεν χρωματίζουν τα ρούχα.

Το φάρμακο δεν πρέπει να απορρίπτονται στην αποχέτιση ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε έναν φαρμακοποιό για τον τρόπο απόρριψης φαρμάκων που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

BAYER Ελλάς ΑΒΕΕ

Σωραύ 18 - 20

15125 Μαρούσι

Τηλ.: 210 6187500

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κοληκία δισκία 0,1g	11001/29-03-1999
Κοληκία δισκία 0,5g	25313/98/29-03-1999
Κοληκική κρέμα 2%	11003/29-03-1999
Κοληκική κρέμα 10%	11004/29-03-1999

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

29-3-99

ΚΥΠΡΟΣ: Κοληκική κρέμα 10% 12-5-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

6/3/2012

Canesten®



Κλασική αρμονία

Canesten®

καψικά δισκία 6 x 100mg
καψικά δισκία 1 x 500mg

Canesten®

κολπική κρέμα 2%
θεραπεία 3 ημερών

ΚΡΕΟ!

ΚΑΝΕΣΤΕΝ® ΚΑΠΣΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ
ΚΑΝΕΣΤΕΝ® ΚΟΛΠΙΚΗ ΚΡΕΜΑ



Bayer

ΚΑΝΕΣΤΕΝ® ΚΑΠΣΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ 100mg
ΚΑΝΕΣΤΕΝ® ΚΑΠΣΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ 500mg
ΚΑΝΕΣΤΕΝ® ΚΟΛΠΙΚΗ ΚΡΕΜΑ 2%
ΚΑΝΕΣΤΕΝ® ΚΑΠΣΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ 100mg
ΚΑΝΕΣΤΕΝ® ΚΑΠΣΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ 500mg

ΚΑΝΕΣΤΕΝ® ΚΑΠΣΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ 100mg
ΚΑΝΕΣΤΕΝ® ΚΑΠΣΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ 500mg
ΚΑΝΕΣΤΕΝ® ΚΟΛΠΙΚΗ ΚΡΕΜΑ 2%

ΚΑΝΕΣΤΕΝ® ΚΑΠΣΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ 100mg
ΚΑΝΕΣΤΕΝ® ΚΑΠΣΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ 500mg
ΚΑΝΕΣΤΕΝ® ΚΟΛΠΙΚΗ ΚΡΕΜΑ 2%

ΚΑΝΕΣΤΕΝ® ΚΑΠΣΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ 100mg ΚΑΝΕΣΤΕΝ® ΚΑΠΣΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ 500mg ΚΑΝΕΣΤΕΝ® ΚΟΛΠΙΚΗ ΚΡΕΜΑ 2%

Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας. Επιδημιολογικά δεδομένα

Παναγιώτης Αθ. Θωμόπουλος, Μαιευτήρας Γυναικολόγος, MD, M.Sc.

Γ. Τμήμα Κολποσκόπησης - Παθολογίας Τραχήλου, ΓΑΙΑ Μαιευτικό Γυναικολογικό Κέντρο, Ιατρικό Αθηνών, Διοσφόρου 9, 151 25, Μαρούσι

Περίληψη

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι μία από τις συχνότερες νεοπλασίες που προσβάλλουν τις γυναίκες, με επίπτωση παγκοσμίως περίπου μισό εκατομμύριο νέες περιπτώσεις ετησίως, αριθμός που κατατάσσει τη νόσο τέταρτη συχνότερη μορφή καρκίνου στις γυναίκες.

Η λοίμωξη με τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) και ιδιαίτερα με συγκεκριμένα στελέχη του ιού, αποτελεί την κύρια αιτία εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου. Η αιτιολογική αυτή συσχέτιση αποδεικνύεται από το γεγονός ότι οι σχετικοί κίνδυνοι εμφάνισης της νόσου μετά από HPV λοίμωξη είναι από τους υψηλότερους στην επιδημιολογία του καρκίνου. Τα δεδομένα που υπάρχουν αναφορικά με τη συσχέτιση HPV - καρκίνος τραχήλου, ικανοποιούν όλα τα κριτήρια της αιτιολογικής εκείνης σχέσης που επιβάλλει λήψη μέτρων για την πρόληψη της δημόσιας υγείας. Σε αυτό έχει βασιστεί ο εμβολιασμός του πληθυσμού με τα σχετικά προφυλακτικά εμβόλια (τετραδύναμο - Gardasil, διδύναμο - Cervarix).

Άλλοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του τραχήλου όπως το κάπνισμα, ο τόκος, η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων, η διαίτα, άλλες λοιμώξεις και ο αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων, πρέπει να κατανοηθούν στα πλαίσια της επίδρασης τους στον τρόπο μετάδοσης της HPV λοίμωξης καθώς και στην φυσική ιστορία της τραχηλικής καρκινογένεσης που προκύπτει από επίμονη HPV λοίμωξη. Κυριολεκτικά, σχεδόν σε όλα τα δείγματα καρκίνου του τραχήλου ανιχνεύεται HPV DNA, γεγονός που καθιστά τη λοίμωξη με τον HPV αναγκαία αιτία τραχηλικής νεοπλασίας. Είναι η πρώτη αναγκαία αιτιολογική συσχέτιση που έχει καταδειχθεί στην επιδημιολογία του καρκίνου.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: καρκίνος τραχήλου, ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), επιδημιολογία

Corresponding author

Παναγιώτης Αθ. Θωμόπουλος

τηλ. Επικοινωνίας: 6974441042, E - mail: pth@otenet.gr

Ο καρκίνος του τραχήλου σε παγκόσμια κλίμακα

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι μία από τις συχνότερες νεοπλασματικές νόσους που προσβάλλουν τις γυναίκες, με επίπτωση παγκοσμίως περίπου μισό εκατομμύριο νέες περιπτώσεις ετησίως, αριθμός που κατατάσσει τη νόσο τέταρτη συχνότερη μορφή καρκίνου στις γυναίκες.

Το 2000, διαγνώστηκαν περίπου 471.000 νέες περιπτώσεις διηθητικού καρκίνου τραχήλου, νούμερο που αντιπροσωπεύει περίπου το 10% των καρκίνων στις γυναίκες¹. Είναι έβδομος στη σειρά εμφάνισης καρκίνος ασχέτως φύλου, και δεύτερος στις γυναίκες μετά τον καρκίνο του μαστού². Στις αναπτυσσόμενες χώρες ήταν η συχνότερη νεοπλασία μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1990, οπότε αντικαταστάθηκε από τον καρκίνο του μαστού³.

Προκειμένου να συγκριθούν οι διάφορες χώρες αναφορικά με την επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου, η GLOBOCAN το 2012 χρησιμοποίησε το δείκτη της ηλικιακά τυποποιημένης συχνότητας εμφάνισης - ASR (age - standarised incidence rate) κατά χώρα και περιοχή⁴. Έτσι το παγκόσμιο ASR ήταν 14 ανά 100.000 γυναίκες όλων των ηλικιών το χρόνο. Σε κάποιες χώρες της υπο - Σαχάριου Αφρικής και της Νότιας Αμερικής το νούμερο αυτό ήταν μεγαλύτερο του 50 ανά 100.000 γυναίκες, ενώ στις ανεπτυγμένες χώρες ο δείκτης διαμορφώθηκε σε λιγότερο από 7 στις 100.000 με μέση συχνότητα εμφάνισης περίπου 40 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες το χρόνο. Η γεωγραφική απόκλιση που παρατηρείται στη συχνότητα εμφάνισης της νόσου αντικατοπτρίζει τη διαθεσιμότητα ή μη προγράμματος (screening) έγκαιρης ανίχνευσης προκαρκινικών αλλοιώσεων. Η μη διαθεσιμότητα τέτοιων προγραμμάτων, λόγω έλλειψης πόρων, στις αναπτυσσόμενες χώρες ανεβάζει εκεί το ποσοστό εμφάνισης νέων περιπτώσεων καρκίνου τραχήλου στο 85%⁵.

Ο καρκίνος του τραχήλου προκύπτει από μία προδιηθητική αλλοίωση που ονομάζεται τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (CIN). Χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις CIN πιθανά υποστρέφουν, ενώ υψηλόβαθμες αλλοιώσεις χρειάζονται θεραπεία. Για υψηλόβαθμο CIN το εκτιμώμενο ποσοστό προόδου σε διηθητική νόσο είναι 30 - 50% περίπου σε 30 χρόνια εάν παραμείνει χωρίς θεραπεία, ενώ επαρκής αντιμετώπιση ελαττώνει το ποσοστό της εφόρου ζωής εμφάνισης καρκίνου κάτω από 1%⁶.

Επιβίωση

Λιγότερο από 50% των γυναικών που έχουν προσβληθεί από τη νόσο στις αναπτυσσόμενες χώρες επιβιώνουν περισσότερο από 5 έτη, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στις ανεπτυγμένες χώρες είναι της τάξης του 66%⁷. Ποσοστά επιβίωσης στις ΗΠΑ μεταξύ λευκών και μαύρων γυναικών ήταν 73% και 61% αντίστοιχα.

Η πρόωμη διάγνωση που αντικατοπτρίζει αρχικό στάδιο της νόσου και η πρόοδος στις τεχνικές αντιμετώπισης αποτελούν βασικούς παράγοντες αύξησης του χρόνου επιβίωσης⁸. Κάθε χρόνο συμβαίνουν περίπου 234.000 θάνατοι από τη νόσο, τα 3/4 αυτών στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου η θνητότητα από τον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου είναι η μεγαλύτερη σε σχέση με άλλες νεοπλασίες. Ο δείκτης ASR που αφορά τη θνησιμότητα κυμαίνεται από 50 ανά 100.000 γυναίκες στην Ανατολική και Νότια Αφρική έως λιγότερο του 2 ανά 100.000 γυναίκες στις ανεπτυγμένες χώρες της Ευρώπης, της Αυστραλίας και Νέας Ζηλανδίας⁴.

Ιστολογικοί τύποι

Ο καρκίνος του τραχήλου και οι προκαρκινικές αλλοιώσεις διαχωρίζονται ιστολογικά κυρίως από το σημείο προέλευσης τους το οποίο είναι είτε το πλακώδες είτε το αδενικό επιθήλιο. Έτσι, οι κυριότεροι ιστολογικοί τύποι είναι κυρίως το πλακώδες καρκίνωμα (τα 2/3 των περιπτώσεων), το αδenoκαρκίνωμα (περίπου το 24%), το οποίο παρουσιάζει αυξητική τάση λόγω της δυσκολίας έγκαιρης κυτταρολογικής ανίχνευσης των πρόδρομων αλλοιώσεων των αδενικών κυττάρων και το αδenoπλακώδες καρκίνωμα^{9,10,11}. Άλλοι σπανιότεροι τύποι είναι οι νευροενδοκρινικοί ή μικροκυτταρικοί όγκοι, το ραβδομυοσάρκωμα, το πρωτοπαθές λέμφωμα τραχήλου και το σάρκωμα.

Παράγοντες κινδύνου

Μοντέλο σεξουαλικά μεταδιδόμενης νόσου

Εδώ εντάσσονται συγκεκριμένοι παράγοντες σεξουαλικής δραστηριότητας όπως ο αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων, η ηλικία της πρώτης σεξουαλικής επαφής καθώς και η σεξουαλική συμπεριφορά των ανδρών σεξουαλικών συντρόφων της συγκεκριμένης γυναίκας¹².

Ο τόκος

Ο αυξανόμενος αριθμός τοκετών σχετίζεται με αύξηση

του σχετικού κινδύνου εμφάνισης καρκίνου τραχήλου και συγκεκριμένα πλακώδους τύπου. Οι επαναλαμβανόμενοι τραυματισμοί του τραχήλου και η ανοσοκαταστολή της κύησης ευνοούν την προσβολή από HPV λοίμωξη. Επίσης, η ορμονική επίδραση της κύησης στον τράχηλο μπορεί να επηρεάσει στοιχεία του γονιδιώματος του ιού που απαντούν στην προγεστερόνη^{13,14}.

Χρήση αντιουλληπτικών δισκίων

Μακρόχρονη χρήση αντιουλληπτικών σχετίζεται με αύξηση εμφάνισης καρκίνου τραχήλου ιδιαίτερα αδενοκαρκινώματος σε γυναίκες που έχουν προσβληθεί από HPV λοίμωξη¹². Πιθανολογείται ότι, η στεροειδής διέγερση μπορεί να πυροδοτήσει την ενσωμάτωση του ιού στο γονιδίωμα του ξενιστή.

Κάπνισμα

Το κάπνισμα σχετίζεται με αύξηση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης υψηλόβαθμης ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης και διηθητικής νόσου (έως 3 φορές). Πιθανοί μηχανισμοί αναφέρονται η καρκινογενής επίδραση τοπικά, μεταβολιτών νικοτίνης¹⁵, καθώς και η μείωση τοπικά της ανοσολογικής αντίδρασης σε HPV λοίμωξη. Αξιοσημείωτο όμως είναι το γεγονός ότι το κάπνισμα προστατεύει από ανάπτυξη επίμονης HPV λοίμωξης που αποτελεί το κρίσιμο ενδιάμεσο στάδιο για την ανάπτυξη τραχηλικών βλαβών^{16,17}.

Δίαιτα

Ουσίες με αντιοξειδωτική δράση όπως καροτενοειδή, τοκοφερόλες και ασκορβικό οξύ ασκούν προστατευτική δράση εμποδίζοντας τη βλάβη του DNA. Επίσης διαιτητικοί παράγοντες επιδρούν στην τοπική φυσική ανοσία του τραχήλου¹⁸.

Άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις

Η συν - λοίμωξη HPV με Chlamydia trachomatis, HSV - 2, και HIV σχετίζεται με αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του τραχήλου^{19,20,21}.

Συν - παράγοντες ειδικοί του ξενιστή

Συγκεκριμένα αλληλία του συστήματος HLA που σχετίζονται με την παρουσίαση του αντιγόνου στα T κύτταρα καθώς και πολυμορφισμοί στο γονίδιο p53 ανευρίσκονται σε περιστατικά καρκίνου τραχήλου²².

Η λοίμωξη με τον HPV ως κύρια αιτία καρκίνου τραχήλου

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) αποτελεί ένα μικρό διπλής έλικας DNA ιό, της τάξης μεγέθους των 55nm, ο οποίος περιβάλλεται από εικοσαεδρικό πρωτεϊνικό καψίδιο και περιέχει κυκλικό γένωμα 8.000 ζευγών βάσεων. Έχουν ανιχνευθεί περισσότεροι από 200 διαφορετικοί τύποι HPV, από τους οποίους πάνω από 40 προσβάλλουν το επιθήλιο του πρωκτογεννητικού σωλήνα.

Είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι η επίμονη λοίμωξη με ογκογόνα στελέχη HPV αποτελεί τον κεντρικό αιτιολογικό παράγοντα του καρκίνου του τραχήλου. Σε ποσοστό 99,7% των δειγμάτων της νόσου ανευρίσκεται HPV - DNA²³. Η κατάταξη των διαφόρων στελεχών HPV από την IARC (International Agency for Research on Cancer) κατέδειξε 15 ογκογόνους ή υψηλού κινδύνου τύπους HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82), 3 τύπους πιθανά υψηλού κινδύνου (26, 53 και 66) και 12 τύπους χαμηλού κινδύνου (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 και CP6108)²⁴. Οι χαμηλού κινδύνου ιοί σχετίζονται με καλοήθεις βλάβες όπως τα κονδυλώματα. Οι τύποι 16 και 18 ευθύνονται για 70% ποσοστό καρκίνου τραχήλου διεθνώς²⁴. Ο τύπος 18 ανευρίσκεται συχνότερα στο αδενοκαρκίνωμα. Περίπου 20% των καρκίνων τραχήλου δεν σχετίζονται με τους 16/18 και οι επόμενοι 6 ιοί (31, 33, 35, 45, 52 και 58) έχουν παρόμοια κατανομή αιτιολογικής συσχέτισης σε παγκόσμια κλίμακα. Το HPV προφίλ των HIV(+) γυναικών είναι παρόμοιο με εκείνο των HIV(-)²⁵.

Η λοίμωξη με τον HPV είναι κατεξοχήν σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη. Τα στάδια που οδηγούν στην HPV σχετιζόμενη καρκινογένεση συμπεριλαμβάνουν: HPV λοίμωξη, επίμονη της λοίμωξης, πρόοδο σε προκαρκινικές αλλοιώσεις και αληθή διήθηση. Σημείο κλειδί στη φυσική ιστορία της τραχηλικής νεοπλασίας αποτελεί η ενσωμάτωση του HPV DNA στο γένωμα του κυττάρου ξενιστή που οδηγεί σε αδρανοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων και κατ'επέκταση σε αθανασία του κυττάρου²⁶.

Στρατηγική πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου

Μεταβολή του κινδύνου της HPV μετάδοσης

Η σεξουαλική επαφή είναι η κύρια οδός μετάδοσης του ιού HPV. Η αύξηση της μετάδοσης του ιού αντανακλά κοινωνικές αλλαγές στην σεξουαλική συμπεριφορά.

Ως τέτοιες αλλαγές αναφέρονται η αυξανόμενη τάση πρώιμης έναρξης σεξουαλικών επαφών όπως και ο αυξημένος αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων. Και οι δύο αυτές πρακτικές σχετίζονται με αυξημένη μετάδοση του ιού και αποτελούν παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης HPV σχετιζόμενων καρκίνων του γεννητικού συστήματος²⁴. Η ασφαλής σεξουαλική πρακτική, όπως προκύπτει από την χρήση του προφυλακτικού μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού, να διευκολύνει την κάθαρση της λοίμωξης, καθώς επίσης να βοηθήσει στην υποτροπή του CIN. Η περιτομή επίσης σχετίζεται με μείωση του κινδύνου μετάδοσης του ιού.

Πρόληψη

Η πρόληψη βασίζεται σε δύο βασικούς πυλώνες. Στην εφαρμογή προγράμματος (screening) έγκαιρης ανίχνευσης προκαρκινικών αλλοιώσεων - δευτερογενής πρόληψη και σε προγράμματα εμβολιασμού - πρωτογενής πρόληψη. Δυστυχώς οι περισσότερες χώρες παγκοσμίως συνεχίζουν να έχουν ευκαιριακό ή καθόλου screening. Η λήψη κυτταρολογικού επιχρίσματος κατά Παπανικολάου γίνεται από την περιοχή της ζώνης μετάπλασης του τραχήλου. Το αποτέλεσμα της κυτταρολογίας πρέπει να συνοδεύεται από λήψη βιοψίας προκειμένου να διαγνωστεί το CIN και ο καρκίνος.

Ο έλεγχος για ανίχνευση HPV - DNA υψηλού κινδύνου αποτελεί μία πρόσφατη προσθήκη στο screening για τον καρκίνο του τραχήλου μόνος του ή σε συνδυασμό με την κυτταρολογία. Η δοκιμασία ανίχνευσης HPV - DNA υψηλού κινδύνου ελαττώνει την επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου, αυτή η προστασία όμως συνδυάζεται με αυξημένο αριθμό κολποσκοπήσεων και βιοψιών²⁷. Σε περιοχές όπου δεν υπάρχει η δυνατότητα της κυτταρολογίας ή των μοριακών τεχνικών το screening βασίζεται στην κολποσκόπηση. Σε δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες στην Ινδία όπου η κολποσκόπηση συνοδεύεται από θεραπεία υπήρξε ελάττωση της επίπτωσης του καρκίνου του τραχήλου σε σχέση με τη μη εφαρμογή οποιασδήποτε μορφής screening²⁸.

Στην εποχή του HPV εμβολιασμού, η αποτελεσματικότητα του screening για τον καρκίνο του τραχήλου και ο πληθυσμός στόχος είναι υπό αναθεώρηση. Καθώς, η επίπτωση της τραχηλικής δυσπλασίας ελαττώνεται, η θετική προγνωστική αξία του test Πα-

πανικολάου επίσης ελαττώνεται και σαν αποτέλεσμα περισσότερες γυναίκες θα κατευθύνονται για μη αναγκαίες διαγνωστικές εξετάσεις και παρακολούθηση γεγονός που μπορεί να αυξήσει τη νοσηρότητα. Το screening μπορεί να πρέπει να συνεχίσει να υπάρχει είτε για τουλάχιστον 50 ακόμη χρόνια μέχρις ότου οι μη εμβολιασθείσες σεξουαλικά ενεργείς γυναίκες ξεπεράσουν την ηλικία όπου πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο είτε επ' αόριστο. Περίπου το 30% των καρκίνων του τραχήλου σχετίζονται με ιούς υψηλού κινδύνου που δεν υπάρχουν στα υπάρχοντα εμβόλια και αυτές οι περιπτώσεις μπορεί να επιμένουν παρόλο τον επαρκή εμβολιασμό του πληθυσμού. Στην Σκωτία, πρόσφατα ανακοινώθηκε, ότι η ηλικία έναρξης screening θα αυξηθεί από την ηλικία των 20 ετών στα 25 έτη το 2015, όταν η πρώτη ομάδα των κοριτσιών στα οποία χορηγήθηκε το εμβόλιο φτάσει στην ηλικία screening.

Το προφυλακτικό εμβόλιο για τον HPV, σχεδιάστηκε για να ελαττώσει την επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου και τη θνητότητα από αυτόν, και για να είναι αποτελεσματικό, πρέπει η λήπτρια / ο λήπτης να μην έχει μολυνθεί προηγουμένως από τον ιό. Δύο εμβόλια έχουν αναπτυχθεί, το τετραδύναμο που στοχεύει τους ιούς 6, 11, 16, 18 (Gardasil) και το διδύναμο που στοχεύει τους 16, 18 (Cervarix). Παρατηρείται μερική διασταυρούμενη προστασία έναντι των υποτύπων 31, 33, 45, 52 και 58. Τουλάχιστον 110 χώρες έχουν χορηγήσει άδεια κυκλοφορίας για το Cervarix και περισσότερες από 120 για το Gardasil. Παρόλαυτα, η εισαγωγή των εμβολίων αυτών στο Εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού διαφόρων χωρών παραμένει περισσότερο περιορισμένη. Το 2013, περισσότερες από 50 χώρες είχαν εισάγει τα εμβόλια στο Εθνικό τους πρόγραμμα εμβολιασμών, αλλά άμεσα τους μόνο λίγες ήταν εκείνες με χαμηλούς πόρους υγείας, όπου συμβαίνουν και τα περισσότερα περιστατικά καρκίνου τραχήλου. Φραγμοί αποτελούν οικονομικά εμπόδια καθώς και η απουσία συστημάτων υγείας που θα εφαρμόσουν τον εμβολιασμό.

Παγκοσμίως, ο HPV εμβολιασμός στοχεύει κυρίως τα κορίτσια και μόνο στις ΗΠΑ, στον Καναδά, στην Αυστρία και στην Αυστραλία ο εμβολιασμός αφορά και τα δύο φύλα. Οι υποστηρικτές της δεύτερης πρακτικής επισημαίνουν, ότι εάν εμβολιάζονται μόνο τα κορίτσια, τότε το φαινόμενο προστασίας της κοινότητας δεν ισχύει σε περίπτωση μετακίνησης σε άλλες χώρες. ☺

Take home messages

- Ο καρκίνος του τραχήλου αποτελεί την τέταρτη σε σειρά συχνότητας μορφή καρκίνου που προσβάλλει τις γυναίκες
- Έχει υψηλή θνητότητα κυρίως σε αναπτυσσόμενες χώρες
- Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) αποτελεί την αναγκαία αιτία πρόκλησης καρκίνου τραχήλου
- Η πρόληψη διαμέσου της εφαρμογής προγράμματος εμβολιασμού και το screening του πληθυσμού με κυτταρολογία ή ανίχνευση HPV-DNA στοχεύει σε δραστική μείωση της επίπτωσης του καρκίνου του τραχήλου.

Cancer of the uterine cervix. Epidemiological data

Synopsis

Cervical cancer is one of the most common female malignancies, affecting, yearly, half a million women worldwide. This fact makes the cancer of the cervix to be the fourth commonest cancer in women. Infection with HPV and particularly with high risk (oncogenic) subtypes is the necessary cause of cervical cancer. The causative relation between HPV and cervical cancer is based on studies which reveal that in 99.7% of cervical cancer specimens, HPV is present. Epidemiologically, the above finding raised serious concerns regarding public health protection and generated the implementation of vaccination with preventive HPV vaccines (Gardasil, Cervarix).

Risk factors such as smoking, parity, combined oral contraceptive use, diet, other co-infections and sexual behavior, are implicated in the way of HPV transmission and in the natural history of cervical carcinogenesis through the persistence of high risk HPV infection.

Safe sex practicing, screening with cervical cytology and/or HPV - DNA detection and HPV vaccination of targeted population are the main pillars of the continuous efforts to reduce the incidence of cervical cancer.

HPV is present in 99.7% of cervical cancer specimens.

KEY WORDS: cancer of the cervix, Human Papilloma Virus (HPV), epidemiology

References

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. IARC Press, 2001.
2. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. (2001) Cancer burden in the year 2000. The global picture. Eur J Cancer. 37 (Suppl 8):S4-S66.
3. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. (1993) Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. Int J Cancer. 54: 594-606.
4. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012. In: Cervical cancer estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. Accessed 4 May 2014.
5. Parkin DM, Bray F. (2006) Chapter 2: the burden of HPV-related cancers. Vaccine. 24 Suppl 3:S11-25.

6. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, (2008) Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 9(5): 425-34.
7. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. (1999) Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer.* 83: 18-29.
8. Sankaranarayanan R, Swaminathan R, Brenner H, et al. (2011) An overview of cancer survival in Africa, Asia, the Caribbean and Central America: the case for investment in cancer health services. *IARC Sci Publ.* 162: 257-91.
9. Platz CE, Benda JA. Female genital tract cancer. *Cancer* 1995. 75 (1 Suppl): 270-294.
10. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR (2000) The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States - a 24- year population-based study. *Gynecol Oncol.* 78: 97-105.
11. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX et al. (1998) International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. *Int J Cancer.* 75: 536-545.
12. Schiffman MH, Brinton LA, Devesa SS, Fraumeni JFJ. (1996) Cervical Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JFJ, eds. *Cancer epidemiology and prevention.* New York: Oxford University Press: 1090-1116.
13. Schneider A, Hotz M, Gissmann L. (1987) Increased prevalence of human papillomaviruses in the lower genital tract of pregnant women. *Int J Cancer.* 40: 198-201.
14. Pater MM, Mittal R, Pater A. (1994) Role of steroid hormones in potentiating transformation of cervical cells by human papillomaviruses. *Trends Microbiol.* 2:229-234.
15. Schiffman MH, Haley NJ, Felton JS et al. (1987) Biochemical epidemiology of cervical neoplasia: measuring cigarette smoke constituents. *Cancer Res.* 47(14): 3886-3888.
16. Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE et al. (1994) Persistence of type - specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis.* 169:235-240.
17. Ho GY, Bierman R, Beardsley L et al. (1998) Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 338: 423-428.
18. Giuliano AR. (2000) The role of nutrients in the prevention of cervical dysplasia and cancer. *Nutrition.* 16(7-8): 570-573.
19. Smith JES, Herrero R, Bosetti C et al. (2002) Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 94 (21): 1604-1613.
20. Smith JS, Munoz N, Herrero R et al. (2002) Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. *J Infect Dis.* 185: 324-331.
21. Mandelblatt JS, Kanetsky P, Eggert L, Gold K. (1999) Is HIV infection a cofactor for cervical squamous cell neoplasia? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 8: 97-106.
22. Hildesheim A, Wang SS. (2002) Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review. *Virus Res.* 89: 229-240.
23. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. (1999) Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 189: 12-19.
24. International Agency for Research on Cancer, monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans, 2007. In: *Monograph on human papillomavirus, volume 90.* <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/index.php> . Accessed 18 June 2014.
25. De Vuyst H et al. (2012) Prevalence of human papillomavirus in women with invasive cervical carcinoma by HIV status in Kenya and South Africa. *Int J Cancer.* 131:949-55.
26. Ferenczy A, Franco E. (2002) Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *Lancet Oncol.* 3: 11-16.
27. Ronco G, Dillner J, Elfström KM et al (2014) Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomized controlled trials. *Lancet.* 383(9916):524.
28. Sankaranarayanan R, Esmey PO, Rajkumar R et al. (2007) Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster randomised trial. *Lancet.* 370:398-406.

HPV και καρκίνος τραχήλου

Νικηφόρος Καπράνος MD, PhD¹, Χριστόφορος Παπαχριστοφόρου²

¹ ΙΣΤΟΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ – Εργαστήριο Μοριακής Ιστοπαθολογίας

² Active fellow της A.S.C.C.P., Διευθυντής Κολποσκοπησης και Παθολογίας τραχήλου Μαιευτηρίου ΜΗΤΕΡΑ

Περίληψη

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, παρά τα δεδομένα προγράμματα ανίχνευσης, παραμένει σε υψηλά επίπεδα ειδικά στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η ύπαρξη του ιού HPV, στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, είναι πλέον δεδομένη, όπως δεδομένο είναι ότι η προσβολή του τραχήλου από τον ιό HPV, είναι εξαιρετικά συχνή. Η εφαρμογή μεθόδου πρόληψης στο πληθυσμό όπως, το ΠΑΠ-ΤΕΣΤ και το HPV DNA test, η χρήση κολποσκοπίου, βοηθούν στο να εντοπιστούν οι δυσπλασίες προκαρκινικής αλλοίωσης, ώστε να αντιμετωπισθούν προτού εξελιχθούν σε κακοήθεια.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: HPV, HPV DNA, κολποσκοπηση, δυσπλασία, πρόληψη

Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες ένας μεγάλος αριθμός βιολογικών, κλινικών και επιδημιολογικών ερευνητικών δεδομένων έχουν θεμελιώσει την ισχυρή αιτιολογική σχέση ορισμένων τύπων του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papilloma viruses, HPV) με την ανάπτυξη του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του τραχήλου της μήτρας¹⁻⁴. Η σχέση αυτή είναι μοναδική στην επιδημιολογία δεδομένου ότι είναι η ισχυρότερη που έχει προσδιορισθεί ποτέ για αιτιολογικό παράγοντα καρκίνου^{2,5} και είναι ανεξάρτητη από την ομάδα πληθυσμού, το σχεδιασμό της μελέτης καθώς και τη μεθοδολογία δειγματοληψίας και ανίχνευσης HPV^{1,6,7}. Οι HPV ανιχνεύονται σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις (>98%) του

τραχηλικού καρκίνου, μέχρι 94% των γυναικών με ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (CIN) και μέχρι 46% σε κυτταρολογικά φυσιολογικές γυναίκες^{1-4,8,9}. Επομένως, με βάση τα πλείστα των κριτηρίων αιτιολογικής σχέσης της επιδημιολογικής έρευνας (ισχύς, σταθερότης, ειδικότητας, χρονική σχέση, βιολογική αλληλεξάρτηση και διακύμανση, πειραματικές ενδείξεις) οι HPV θεωρούνται ο αναγκαίος αιτιολογικός παράγοντας για την καρκινογένεση στον τράχηλο της μήτρας³. Οι HPV έχουν συνδεθεί αιτιολογικά και με την ανάπτυξη καρκινώματος κόλπου, αιδοίου, πέους και πρωκτού.

Βιολογία HPV λοίμωξης

Η ταξινόμηση των HPV στηρίζεται στις διαφορές του

Corresponding author

Νικηφόρος Καπράνος

Τηλ. 6972910385, E - mail: nkapran@otenet.gr

γονιδιώματος τους με βάση τις οποίες έχουν απομονωθεί περισσότεροι από 150 διαφορετικοί τύποι².

Οι HPV προσβάλλουν το πλακώδες επιθήλιο του δέρματος και των βλεννογόνων, αυξάνουν τη μιτωτική του δραστηριότητα και προκαλούν την εμφάνιση διαφόρων αλλοιώσεων, η φύση των οποίων εξαρτάται από την περιοχή του σώματος και τον τύπο των HPV^{4,13}. Οι HPV προσβάλλουν κατά κύριο λόγο τα κύτταρα της βασικής στιβάδας σε περιοχές όπου αυτά είναι εκτεθειμένα, όπως στην μεταπλαστική ζώνη του τραχήλου της μήτρας, και σε μικροδιαβρώσεις του επιθηλίου. Για την είσοδο του ιού στο βασικό κύτταρο σημαντική είναι η αλληλεπίδραση του με τις μεμβρανικές εντεγκρίνες αββ4. Η έκφραση των πρώιμων γονιδίων των ιών, τα οποία ρυθμίζουν την σύνθεση του ιικού DNA, επιτελείται στα κύτταρα της βασικής στιβάδας, ενώ τα όψιμα γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες του καψιδίου εκφράζονται στα ανώτερα στρώματα του επιθηλίου¹⁴.

Τα κύτταρα του επιθηλίου που έχουν προσβληθεί από HPV παρουσιάζουν χαρακτηριστική μορφολογία γνωστή ως κοιλοκυττάρωση, η οποία χαρακτηρίζεται από διαυγές πρωτόπλασμα και πυκνοχρωματικό πυρήνα. Η κοιλοκυττάρωση είναι αποτέλεσμα της διάσπασης των κερατινών του κυτταροπλάσματος από την υπερπαραγόμενη ιική πρωτεΐνη E4 στα μεσαία και ανώτερα κύτταρα του πλακώδους επιθηλίου¹⁵. Τα κοιλοκύτταρα επομένως είναι ένδειξη ενεργού πολλαπλασιασμού του ιού και σχεδόν παθολογικό μορφολογικό χαρακτηριστικό HPV λοίμωξης, και επιτρέπουν την εύκολη τυποποίηση του ιού με τεχνικές DNA in situ υβριδισμού¹⁶. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί, ότι μορφολογία που ομοιάζει με κοιλοκυττάρωση μπορεί να προκληθεί και από άλλους παράγοντες, όπως η παρουσία γλυκογόνου, ορμονικές επιδράσεις και τραχηλίτιδες - ιδίως από χλαμύδια.

Επιδημιολογικά δεδομένα

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας παρά τη δραματική μείωση της συχνότητας του με την εφαρμογή του test Παπανικολάου, παραμένει ο δεύτερος σε συχνότητα στις γυναίκες παγκοσμίως. Ειδικότερα υπολογίζεται ότι ετησίως θα αναπτύξουν καρκίνο τραχήλου 500.000 περίπου γυναίκες σε όλο τον κόσμο³. Σημαντική για την ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου είναι η χρονίως παραμένουσα λοίμω-

ξη από ορισμένα στελέχη HPV τα οποία ονομάζονται υψηλού κινδύνου (HPV ΥΚ). Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες στο 90 - 99% των καρκινωμάτων τραχήλου μήτρας ανιχνεύεται DNA των HPV ΥΚ. Στους HPV ΥΚ ανήκουν οι τύποι 13, 16, 18, 31, 33, 35, 40, 42, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, οι οποίοι προκαλούν καρκινώματα, χαμηλού και υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις πλακώδους επιθηλίου (low - grade squamous intraepithelial lesion, L - SIL και high-grade squamous intraepithelial lesion, H - SIL). Ειδικότερα σε τραχηλικούς καρκίνους, ο τύπος 16 είναι ο συχνότερα ανιχνευόμενος τύπος (55 - 60 %) ακολουθούμενος από τον τύπο 18 (10 - 15%), ενώ σπανιότερα (20% περίπου) ανιχνεύονται οι τύποι 45, 31, 33, 35, 51, 52⁵. Οι τύποι 6, 11, και σπανιότερα οι 42, 43 και 44 χαρακτηρίζονται ως χαμηλού κινδύνου για ανάπτυξη κακοηθείας (HPV ΧΚ), δεδομένου ότι προκαλούν καλοήθεις εξωφυτικές αλλοιώσεις (κονδυλώματα) ή μόνο ελαφρού βαθμού δυσπλασίες.

Προκαρκινικές αλλοιώσεις

Το διηθητικό πλακώδες (ή ακανθοκυτταρικό) καρκίνωμα του τραχήλου μήτρας απαιτεί συνήθως αρκετά χρόνια για να αναπτυχθεί και πριν την εμφάνιση του κατά κανόνα προηγείται η δημιουργία προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχηλικού πλακώδους επιθηλίου η οποία χαρακτηρίζεται ως επιθηλιακή δυσπλασία. Ο όρος δυσπλασία χαρακτηρίζει τις μορφολογικές ανωμαλίες των επιθηλιακών κυττάρων του τραχήλου (ανισομορφία και υπερχρωμασία πυρήνων, σχέση πυρήνα κυτταροπλάσματος), η οποία ανάλογα το βαθμό κατάληψης του πάχους του επιθηλίου διακρίνεται σε 3 βαθμούς. Ελαφρού βαθμού δυσπλασία ή τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) βαθμού I (CIN I) χαρακτηρίζεται η κατάληψη του επιθηλίου από τα ανώμαλα ή άτυπα κύτταρα του κατώτερου τριτημρίου του πάχους του, CIN II όταν αφορά τα 2/3 του πάχους του επιθηλίου και CIN III όταν αφορά περισσότερο από τα 2/3 και φθάνει μέχρι όλο το πάχος του επιθηλίου (Εικόνα 1).

Η διαπίστωση τραχηλικής επιθηλιακής δυσπλασίας δεν σημαίνει απαραίτητα την ανάπτυξη καρκίνου τραχήλου, αλλά απλώς τη σταδιακή αύξηση της πιθανότητας - ανάλογα με τη βαρύτητα της δυσπλασίας - για την ανάπτυξη καρκίνου. Το μεγαλύτερο ποσο-



Εικόνα 1: Σχηματική παράσταση συστημάτων ταξινόμησης τραχηλικής δυσπλασίας

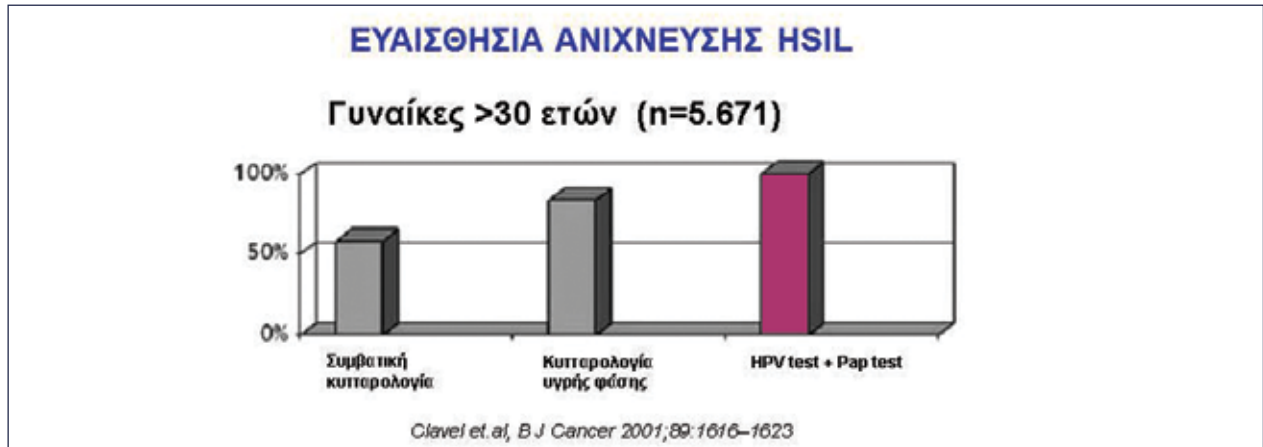
στό των περιπτώσεων (74% και 63% αντίστοιχα) των περιπτώσεων CIN I και CIN II παρουσιάζει υποστροφή στο φυσιολογικό εντός 5 ετών. Από τις περιπτώσεις CIN I το 26% περίπου εμφανίζουν παραμονή ή περαιτέρω επιβάρυνση της δυσπλασίας. Ο κίνδυνος εξέλιξης από ελαφρού προς σοβαρού βαθμού δυσπλασία είναι πολύ μικρός (1% κατ' έτος). Σε περιπτώσεις μετρίου βαθμού δυσπλασίας (CIN II) εξέλιξη σε σοβαρού βαθμού δυσπλασία παρατηρείται για τα δύο πρώτα χρόνια σε ποσοστό 16% και για το επόμενο 5 χρόνια σε ποσοστό 25% των περιπτώσεων. Τέλος ο σχετικός κίνδυνος εξέλιξης σε διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα είναι μεγαλύτερος κατά 2,5 φορές για τις περιπτώσεις με μέτρια επιθηλιακή δυσπλασία και κατά 4,2 φορές για τις περιπτώσεις με σοβαρού βαθμού δυσπλασία σε σύγκριση πάντα με την ελαφρά δυσπλασία¹⁷.

Μαζικός έλεγχος για καρκίνο τραχήλου - έλεγχος HPV

Η κυτταρολογική εξέταση με τη μορφή του test Πα-

πανικολάου συνέβαλε αποφασιστικά στη μείωση των κρουσμάτων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η ευαισθησία όμως της κυτταρολογικής εξέτασης σήμερα δεν μπορεί να θεωρηθεί επαρκής για την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου. Σύμφωνα με μελέτη μεγάλου αριθμού περιπτώσεων, στην ανίχνευση της δυσπλασίας υψηλού βαθμού (HSIL) η συμβατική κυτταρολογική εξέταση έχει ευαισθησία 68,1% και η κυτταρολογία υγρής φάσης 87,8% ενώ ο συνδυασμένος έλεγχος του HPV DNA με το test Παπανικολάου σχεδόν 100%¹⁸ (Εικόνα 2).

Η Επιτροπή Φαρμάκων και Τροφίμων των ΗΠΑ (FDA) το Μάρτιο του 2003, λαμβάνοντας υπ' όψιν τις πρόσφατες μελέτες μαζικού ελέγχου προτείνει την καθιέρωση του ελέγχου του HPV DNA ως κύριου εργαλείου μαζικού ελέγχου σε γυναίκες ηλικίας άνω των 30 ετών σε συνδυασμό βεβαίως με το Pap test¹⁹. Ο έλεγχος του HPV DNA προτείνεται να επαναλαμβάνεται κάθε 3 έτη. Η λογική της πρότασης στηρίζεται στο γεγονός ότι η HPV λοίμωξη σε γυναίκες αυτής



Εικόνα 2: Σχηματική παράσταση ευαισθησίας ανίχνευσης κυτταρολογικής εξέτασης σε συνδυασμό με τον έλεγχο HPV (HPV test) σε γυναίκες ηλικίας > 30 ετών

της ηλικίας αποτελεί την χρονίως παραμένουσα, η οποία αποτελεί το κύριο υπόβαθρο στην ανάπτυξη επιθηλιακής νεοπλασίας τραχήλου. Ο έλεγχος του HPV DNA σε συνδυασμό με το Pap test προσφέρει ευαισθησία 100% και σχεδόν 100% αρνητική προβλεπτική αξία στην ανίχνευση προκαρκινικών αλλοιώσεων και καρκίνου τραχήλου. Αντίθετα ο έλεγχος του HPV DNA δεν συνιστάται ως πρωταρχικό εργαλείο μαζικού ελέγχου σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 30 ετών λόγω του υψηλού ποσοστού και της παροδικής φύσης των HPV λοιμώξεων σε αυτή την ομάδα πληθυσμού. Το Pap test αντίθετα θεωρείται ιδανικό για την ομάδα γυναικών κάτω των 30 ετών δεδομένου ότι θα εντοπίσει τις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες έχει δημιουργηθεί βλάβη και χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση με κολποσκόπηση και βιοψία.

Η μονήρης κυτταρολογική εξέταση βεβαίως δεν είναι επαρκής για την ανίχνευση των σοβαρών προκαρκινικών αλλοιώσεων τραχήλου. Αποτελεσματική παρακολούθηση και πρόληψη επιτυγχάνεται σήμερα μόνο με την κυκλική εφαρμογή ολοκληρωμένου συστήματος που περιλαμβάνει το Pap test σε συνδυασμό με τον έλεγχο του HPV DNA, την κολποσκόπηση και ιστολογική εξέταση της βιοψίας και την επακόλουθη θεραπεία της προκαρκινικής αλλοίωσης.

Συμπαράγοντες στην ανάπτυξη τραχηλικού καρκίνου

Το γεγονός ότι οι HPV υψηλού κινδύνου και ιδιαίτερα ο θεωρούμενος πλέον καρκινογόνος HPV 16 απαντώνται σε ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά σε γυναίκες

άνευ ανωμαλιών στον τράχηλο της μήτρας, υποδηλώνει ότι οι ιοί HPV δεν είναι από μόνοι τους επαρκείς για την ανάπτυξη τραχηλικής νεοπλασίας. Απαιτείται επομένως η ταυτόχρονη δράση και άλλων παραγόντων, οι οποίοι αφενός εμποδίζουν την απαλλαγή του γεννητικού συστήματος από τους HPV με αποτέλεσμα την χρονίζουσα λοίμωξη και αφετέρου επιταχύνουν ή επιβαρύνουν την εξέλιξη προς την ανάπτυξη τραχηλικής νεοπλασίας.

Ως συμπαράγοντες θεωρούνται οι λοιμώξεις από ιούς της ομάδας του έρπητος και τα χλαμύδια, η ανοσοκαταστολή (λευχαιμίες, λεμφώματα, HIV, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα), ψυχολογικοί παράγοντες (άγχος, θυμός πανικός, κατάθλιψη, υπερκόπωση), οι οποίοι πάλι προκαλούν ανάλογα με την ένταση και διάρκεια της δράσεως των διαφόρου βαθμού ανοσοκαταστολή, το κάπνισμα, ορμονικές επιδράσεις, η πρόωμος έναρξη σεξουαλικών επαφών και οι πολλοί σεξουαλικοί σύντροφοι. Τέλος, ιδιαίτερα σημαντικός συμπαράγοντας πρέπει να θεωρηθεί η χρήση αντισυλληπτικών από του στόματος δεδομένου ότι εκθέτουν κατ' επανάληψιν τον κολποτραχηλικό σωλήνα σε πληθώρα παθογόνων (ιών και μικροβίων), η επίδραση των οποίων διευκολύνεται από την τοπικά ανοσοκατασταλτική δραστηριότητα των προσταγλανδινών του ανδρικού σπέρματος^{20,21}.

Ερπητοϊοί

Ο ιός Epstein - Barr έχει ταυτοποιηθεί τόσο σε λεμφοκύτταρα όσο και σε επιθηλιακά κύτταρα σε διηθητι-

κά καρκινώματα τραχήλου²². Σε πρόσφατη μελέτη οι Pisani et al παρατήρησαν σε κυτταρική σειρά CaSki μολυσμένη με HPV 16, ότι η περαιτέρω λοίμωξη με HSV - 2 είχε ως συνέπεια τον τριπλασιασμό της μεταγραφής των ρυθμιστικών και ογκογόνων γονιδίων του HPV E1, E2 και E6 και προφανώς την αύξηση της καρκινογόνου δράσης των ιών αυτών²³.

Τέλος έχει βρεθεί πρόσφατα ότι ο ανθρώπινος ερπητοϊός 6 (HHV6) μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη στα επιθηλιακά κύτταρα του τραχήλου και να πολλαπλασιάσει τη μεταγραφή των καρκινογόνων γονιδίων E6 και E7 των HPV²⁴.

Χλαμύδια

Τα χλαμύδια (*Chlamydia trachomatis*) αποτελούν υποχρεωτικώς ενδοκυττάρια και σεξουαλικώς μεταδιδόμενα βακτηρίδια, τα οποία αποτελούν παράγοντες υπογονιμότητας, αποβολών, εξωμητρίων κυήσεων και φλεγμονώδους πυελικής νόσου. Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη τα χλαμύδια ενισχύουν την πιθανότητα ανάπτυξης χρόνιας και παραμένουσας HPV λοίμωξης από στελέχη υψηλού κινδύνου και επομένως αυξάνουν σε μεγάλο βαθμό την πιθανότητα ανάπτυξης τραχηλικού καρκίνου. Αυτό επιτυγχάνεται κυρίως μέσω διαταραχής από τα χλαμύδια του φαινομένου της απόπτωσης των επιθηλιακών κυττάρων που έχουν προσβληθεί από HPV^{25,26}.

Κάπνισμα

Σε γυναίκες θετικές για HPV 16/18 που καπνίζουν η πιθανότητα ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου τραχήλου είναι μεγαλύτερη σε σχέση με γυναίκες που δεν

καπνίζουν²⁷. Η αυξημένη αυτή συχνότητα πιθανότατα σχετίζεται με την ανεύρεση ελαττωμένου αριθμού κυττάρων Langerhans στο τραχηλικό επιθήλιο των καπνιστριών, η οποία έχει ως συνέπεια τη μείωση της τοπικής ανοσολογικής απόκρισης σε αντιγόνα του καψιδίου των HPV²⁸. Τέλος σε βιοψίες τραχήλου καπνιστριών έχει παρατηρηθεί πολύ συχνότερη μεθυλίωση των βάσεων του DNA (adducts) από την επίδραση των πολυκυκλικών υδρογονανθράκων, σε σχέση με τραχηλικές βιοψίες μη-καπνιστριών, η οποία δυνητικώς οδηγεί στην ανάπτυξη μεταλλάξεων²⁹.

Επίλογος

Αν και η πλειοψηφία των σεξουαλικώς ενεργών γυναικών θα προσβληθεί αρχικά από HPV, εν τούτοις ένα σχετικά μικρό ποσοστό από αυτές θα οδηγηθούν σε χρονιότητα και θα αποτελέσουν την ομάδα κινδύνου ανάπτυξης προκαρκινικών αλλοιώσεων και καρκίνου τραχήλου. Σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη αυτή θα επιτελέσουν διάφοροι συμπαράγοντες, οι σπουδαιότεροι από τους οποίους είναι άλλες συνυπάρχουσες λοιμώξεις της γεννητικής περιοχής από ιούς και μικρόβια (κυρίως ερπητοϊοί και χλαμύδια), που αν παραμείνουν άνευ ελέγχου και θεραπευτικής αντιμετώπισης μπορούν να ενισχύσουν αποφασιστικά την καρκινογόνο δράση των υψηλού κινδύνου τύπων HPV. Για το λόγο αυτό, ο πλήρης μοριακός έλεγχος των ιογενών και μικροβιακών λοιμώξεων της γεννητικής περιοχής αποτελεί σημαντικό παράγοντα πρόληψης καρκίνου τραχήλου αλλά και γενικότερης προστασίας της υγείας του γεννητικού συστήματος. ☹

Take home messages

- HPV ανιχνεύεται σε ποσοστό μέχρι 98% σε γυναίκες που έχουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας
- HPV ανιχνεύεται σε ποσοστό μέχρι 94% σε γυναίκες που έχουν προκαρκινωματώδεις βλάβες
- Η κοιλοκυττάρωση οφείλεται στην αποσύνθεση των κερατινών του κυτταροπλάσματος του προσβληθέντος κυττάρου από την υπερπαραγωγή της ιικής πρωτεΐνης E4
- Η εξέλιξη HPV λοίμωξης μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά από την συνύπαρξη άλλων παραγόντων όπως κάπνισμα και λοίμωξη με χλαμύδια ή ερπετοϊούς.

HPV and cancer of the cervix

Synopsis

Although the majority of sexually active women will be infected by the HPV virus only a small proportion of them will develop advanced precancerous lesions and eventually cancer of the cervix. HPV is traced in up to 98% of women with cancer of the uterine cervix and in up to 94% of women with CIN.

Epithelial cells affected by HPV characteristically appear koilocytosis which is due to disintegration of cytoplasmic keratins from the overproduction of viral protein E4. The progression of HPV infection can be influenced, negatively, by the presence of other factors such as smoking and infection with chlamydia or Herpes Viruses. In women over 30 years of age, the combined screening (HPV DNA and PAP Test) offer the best sensitivity results, almost 100%, for the detection of the affected individuals.

KEY WORDS: HPV, HPV DNA, colposcopy, dysplasia, prevention

References

1. Koutsky LA, Holmes KK, Crichtlow CW et al. (1992) A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med*, 327:1272-1278.
2. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. (2010) Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*, 401:70-9.
3. Tommasino M. (2014) The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol* 26:13-21 .
4. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer C J L M, Shah K V. (2002) The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 55:244-265
5. Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. (2005) Human papillomavirus infection: biology, epidemiology and prevention. *Int J Gynecol Cancer*. 15: 727-746.
6. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. (2003) Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 348:518-527.
7. Munoz N. (2000) Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol*. 19:1-5.
8. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S et al. (2001) Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA*. 285:2995-3002.
9. Bosch FX, Manos MM, Munoz N et al. (1995) Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 87:796-802.
10. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. (2003) Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 89:101-5.
11. Pfister H, Gissman L, zur Hausen H. (1977) Partial characterization of proteins of human papilloma viruses (HPV) 1-3. *Virology*. 83:131-137.
12. Howley PM, Schlegel R. (1988) The Human Papillomaviruses. An overview. *Am J Med*. 85(suppl 2A) :155-158
13. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. (2004) Classification of Papillomaviruses. *Virology*. 324:17-27

14. Arends MJ, Wyllie AH, Bird CC. (1990) Papillomaviruses and human cancer. *Hum Pathol.* 21:686-698
15. Roberts S, Ashmole I, Johnson GD, Kreider JW, Gallimore PH. (1993) Cutaneous and mucosal human papillomavirus E4 proteins form intermediate filament-like structures in epithelial cells. *Virology.* 197: 176-187
16. Kapranos N. (1992) New Methods of HPV Identification. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 1: 145-152
17. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. (1999) Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst.* 91: 252-258.
18. Clavel C, Masure M, Bory J-P, et al. (2001) Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *British Journal of Cancer.* 84: 1616-1623.
19. Richart RM and Lorincz AT. (2003) Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. *Arch Pathol Lab Med.* 127: 959-968.
20. La Vecchia C, Boccia S. (2014) Oral contraceptives, human papillomavirus and cervical cancer. *Eur J Cancer Prev.* 23:110-112.
21. Kelly RW1, Skibinski G, James K. (1994) The immunosuppressive contribution of prostaglandin components of human semen and their ability to elevate cyclic adenosine monophosphate levels in peripheral blood mononuclear cells. *J Reprod Immunol.* 26:31-40.
22. Landers RJ, O'Leary JJ, Crowley M, et al. (1993) Epstein - Barr virus in normal, pre-malignant, and malignant lesions of the uterine cervix. *J Clin Pathol.* 46: 931-935.
23. Pisani S, Imperi M, Seganti L, et al. (2004) Effect of HSV - 2 infection on the expression of HPV 16 genes in CaSki cells. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 17: 65-70.
24. Chen M, Popescu N, Woodworth C, et al. (1994) Human herpesvirus 6 infects cervical epithelial cells and transactivates human papillomavirus gene expression. *J Virol.* 68:1173-1178.
25. Samoff E, Koumans EH, Markowitz LE, et al. (2005) Association of Chlamydia trachomatis with persistence of high - risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents. *Am J Epidemiol* 162: 668-75
26. Silva J, Cerqueira F, Medeiros R. (2014) Chlamydia trachomatis infection: implications for HPV status and cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 89:715-23
27. Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, et al. (1989) Invasive cervical cancer and smoking in Latin America. *J Natl Cancer Inst.* 81: 205-211.
28. Barton SE, Hollingworth A, Maddox PH, et al. (1989) Possible cofactors in the etiology of cervical intraepithelial neoplasia. An immunopathologic study. *J Reprod Med.* 34:613-616
29. Simons AM, Phillips DH, Coleman DV. (1993) Damage to DNA in cervical epithelium related to smoking tobacco. *BMJ.* 306: 1444-1448.

Screening των γυναικών για καρκίνο του τραχήλου. Πότε και πώς?

Νικόλαος Τσάγκας¹, Μαρία Ευγενία Αναφοριδίου¹, Νίκος Ράφτης¹, Αντώνιος Αθανασίου¹,
Γεώργιος Βαλασούλης², Μαρία Κύργιου³, Ευάγγελος Παρασκευαΐδης¹, Μπιλιράκης Ευριπίδης¹

¹ Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Λεωφόρος Σταύρος Νιάρχου Ιωάννινα, 45500, Ελλάδα

² Department of Obstetrics & Gynaecology Western Sussex Hospitals NHS foundation Trust, Worthing, UK

³ West London Gynaecological Cancer Center, Department of Obstetrics & Gynaecology, Queen Charlotte's and Chelsea Hospital, Hammersmith Hospital, London, UK

Περίληψη

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί σπάνια επιπλοκή μιας συχνότατης λοίμωξης, της λοίμωξης από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων Human Papilloma Virus (HPV). Πρόκειται για καρκίνο με μακρά φυσική ιστορία και βραδεία εξέλιξη. Αναγνωρίζονται σαφείς, εμμένουσες προκαρκινικές αλλοιώσεις οι οποίες αποτελούν στόχο των προγραμμάτων μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου (screening). Σκοπός είναι η πρόωμη διάγνωση και θεραπεία των προκαρκινικών αλλοιώσεων πριν την ανάπτυξη διηθητικής νόσου. Σήμερα η κύρια μέθοδος screening είναι η κυτταρολογική εξέταση των αποφολιδούμενων επιθηλιακών κυττάρων του τραχήλου (test Papanicolaou) και η περαιτέρω διαλογή γίνεται κυρίως με την κολποσκοπική εξέταση της ζώνης μετάπλασης. Τα τελευταία χρόνια η ενσωμάτωση της εξέτασης του HPV DNA στο screening του καρκίνου του τραχήλου δείχνει την ανερχόμενη αξία των μοριακών τεχνικών. Ένα επίσης σημαντικό βήμα για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου αποτελεί η δημιουργία εμβολίων έναντι HPV ιών που είναι μια εξαιρετικά αποτελεσματική και ασφαλής μέθοδος πρωτογενούς πρόληψης. Τέλος, νέες μέθοδοι αναζητούνται για την βελτίωση της ευαισθησίας και της ειδικότητας του screening, όσο και της σχέσης κόστους - απόδοσης των προγραμμάτων προληπτικού ελέγχου, στην εποχή του εμβολιασμού και των μοριακών τεχνικών.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Καρκίνος τραχήλου, screening, test pap, HPV DNA, βιοδείκτες, scoring system

Corresponding author

Νικόλαος Τσάγκας

E - mail: tsagkasn@gmail.com

Εισαγωγή

Τα κλασσικά κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (1968)¹ για το screening, βρίσκουν πλήρη εφαρμογή στον καρκίνο του τραχήλου, ο οποίος αποτελεί σημαντικό πρόβλημα υγείας, είναι ο πιο συχνός καρκίνος στις γυναίκες σε 45 χώρες παγκοσμίως και η πιο θανατηφόρος μορφή καρκίνου των γυναικών σε 55 χώρες (Π.Ο.Υ 12/2014). Έχουν καταγραφεί 528.000 νέες διαγνώσεις (2012) και 266.000 θάνατοι με 9 στις 10 περιπτώσεις να αφορούν υποανάπτυκτες ή αναπτυσσόμενες χώρες. Ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας κινδύνου είναι η επίμονη λοίμωξη από ογκογόνους - HPV ιούς και το μέσο διάστημα από την ανίχνευση κυτταρολογικής ατυπίας ως την ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου κυμαίνεται σε 10 - 20 έτη. Τέλος, υπάρχουν αποτελεσματικές μέθοδοι ανίχνευσης των προκαρκινικών βλαβών, εύκολες στην εφαρμογή και αποδεκτές από τον πληθυσμό.

Ο Γεώργιος Παπανικολάου παρουσίασε για πρώτη φορά τα αποτελέσματά του το 1928, ενώ το 1943 έγινε ευρύτερα γνωστή η έρευνά του στην κυτταρολογία των αποφολιδούμενων κυττάρων κολπικού επιχρίσματος (Πανεπιστήμιο Cornell, Νέα Υόρκη)². Ως εξέταση, απλή, γρήγορη, μη επεμβατική και με μικρό κόστος έγινε γρήγορα αποδεκτή.

Ήδη το 1950 περιγράφονται οργανωμένα προγράμματα screening στον Καναδά. Στην Ευρώπη, πιλοτική εφαρμογή ξεκίνησε το 1959 στη Νορβηγία. Ακολούθησαν οι υπόλοιπες Σκανδιναβικές χώρες μεταξύ των οποίων και η Σουηδία που εφάρμοσε πρώτη οργανωμένο εθνικό πρόγραμμα πρόληψης το 1965. Στο Ηνωμένο Βασίλειο (1988) άρχισε να εφαρμόζεται οργανωμένο ηλεκτρονικό σύστημα καταγραφής με τηλεφωνική πρόσκληση. Τέλος, στην Ελλάδα δικαιούνται ελέγχου όλες οι σεξουαλικά ενεργές γυναίκες (ανά έτος), ενώ ο καρκίνος του τραχήλου είναι η ένατη σε συχνότητα κακοήθεια των γυναικών (2012)³.

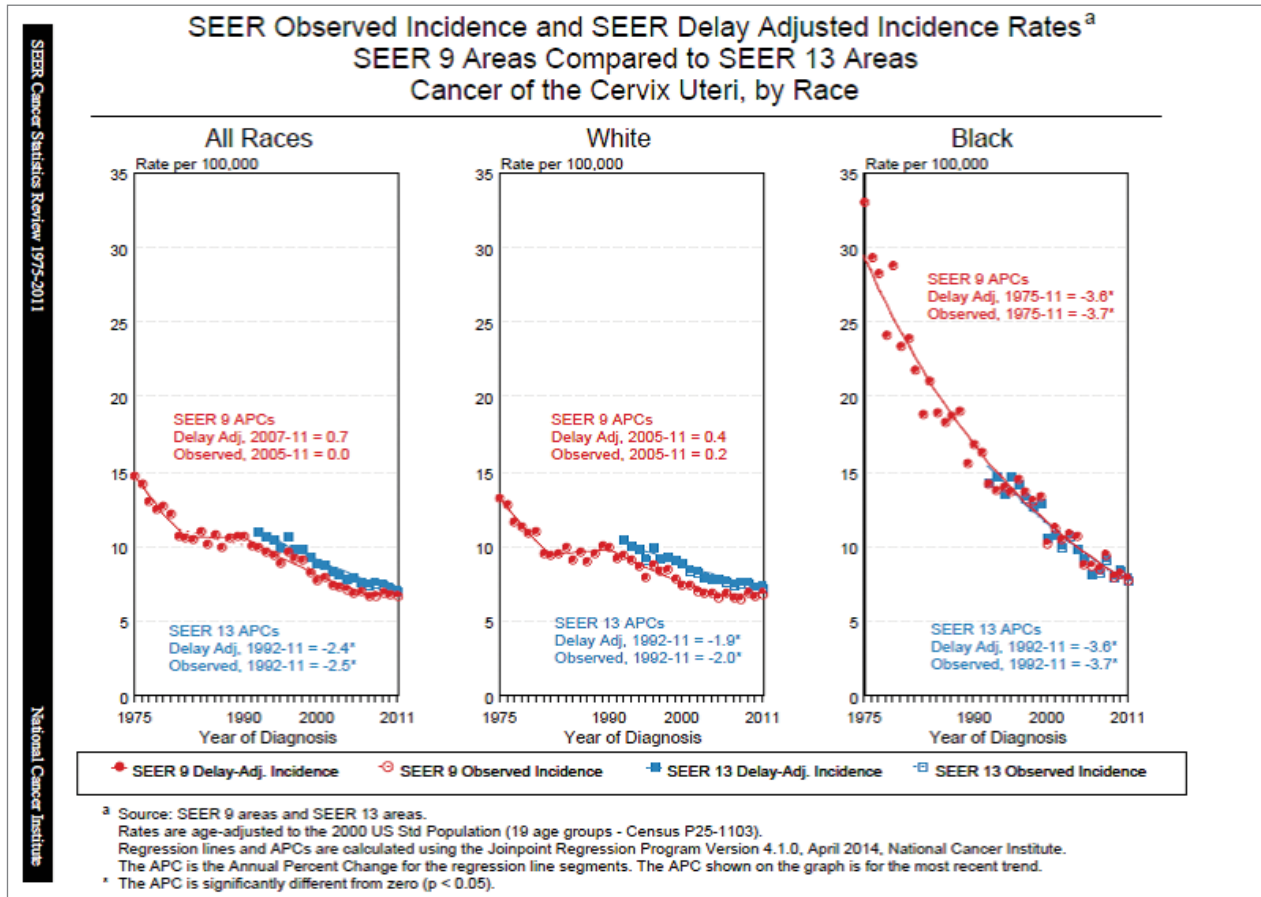
Κυτταρολογία

Η κλασσική κυτταρολογία συνετέλεσε στην ελάττωση της επίπτωσης και της θνητότητας του καρκίνου του τραχήλου κατά >50% τις τελευταίες τρεις δεκαετίες. Είναι χαρακτηριστικό, ότι ως και το 80% των γυναικών με διηθητικό καρκίνο δεν είχαν υποβληθεί

σε καμία κυτταρολογική εξέταση τραχηλικού επιχρίσματος πέντε έτη προ της διάγνωσης⁴.

Εκτός του κλασσικού test pap, υπάρχει και η εναλλακτική κυτταρολογική μέθοδος, το test υγρής κυτταρολογίας (Liquid Based Cytology - LBC, ΗΠΑ 1996), ή υγρής φάσης ή λεπτής στιβάδας (thin - layer). Αξίζει να σημειωθεί ότι και οι δύο μέθοδοι είναι αποδεκτές και αποτελεσματικές για το screening του καρκίνου του τραχήλου σύμφωνα με καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες μελέτες⁵. Πιθανόν να υπερέχει το LBC στις περιπτώσεις που φλεγμονώδη κύτταρα ή αιματοπήγματα θα έδιναν ως αποτέλεσμα «ανεπαρκές δείγμα» ενώ ταυτόχρονα στο ίδιο δείγμα μπορεί να γίνει ταυτοποίηση του HPV καθώς και άλλων σχετιζόμενων με την ανωτέρω λοίμωξη βιοδεικτών, ενώ το συμβατικό test - pap παραμένει πιο φθηνή λύση. Ειδικότερα, στην Αγγλία χρησιμοποιείται αποκλειστικά από το 2008 το LBC και αναφέρεται μείωση των ανεπαρκών δειγμάτων από >9% πριν την αποκλειστική εφαρμογή του LBC screening, σε 2,8% το 2011. Επιπλέον τα δείγματα αξιολογούνται ευκολότερα στο μικροσκόπιο (ομοιογενής κατανομή στο πλακίδιο, χωρίς βλέννη και αιματοπήγματα) με αποτέλεσμα τη διευκόλυνση του προσωπικού και την ταχύτερη έκδοση των αποτελεσμάτων, ενώ μειώθηκε και το συνολικό κόστος του προγράμματος (NHS Cervical Screening Programme). Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι 90% των δειγμάτων αναλύονται με LBC ενώ υπάρχουν δύο αδειοδοτημένες αξιόπιστες μέθοδοι (Thin Prep 1996, Sure Path 1999).

Για την κυτταρολογία, ήδη από τα τέλη της δεκαετίας του 60 εκφράστηκε ανησυχία σχετικά με τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα⁶. Πιο συγκεκριμένα, η ανεπαρκής δειγματοληψία από τη ζώνη μετάπτωσης, η μη σωστή μονιμοποίηση και ο ανθρώπινος παράγοντας στην μικροσκόπηση των δειγμάτων (inter observer variability) είναι οι κύριες αιτίες ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Παρά την τήρηση κανόνων, τις προσπάθειες βελτίωσης της τεχνικής λήψης και την καθιέρωση διεθνών κριτηρίων (1988, 1991, 2001 κατάταξη κατά Bethesda) αξιολόγησης των δειγμάτων, το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων παραμένει μεταξύ 14 - 33% και στα 2/3 των περιπτώσεων αιτία είναι η μη σωστή δειγματοληψία⁷. Παράλληλα, τόσο στη Μεγάλη Βρετανία όσο και στην Βόρεια Αμερική παρατηρείται



Διάγραμμα 1. Επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου από το 1975 έως το 2011 ΗΠΑ (SEER Study National Cancer Institute)

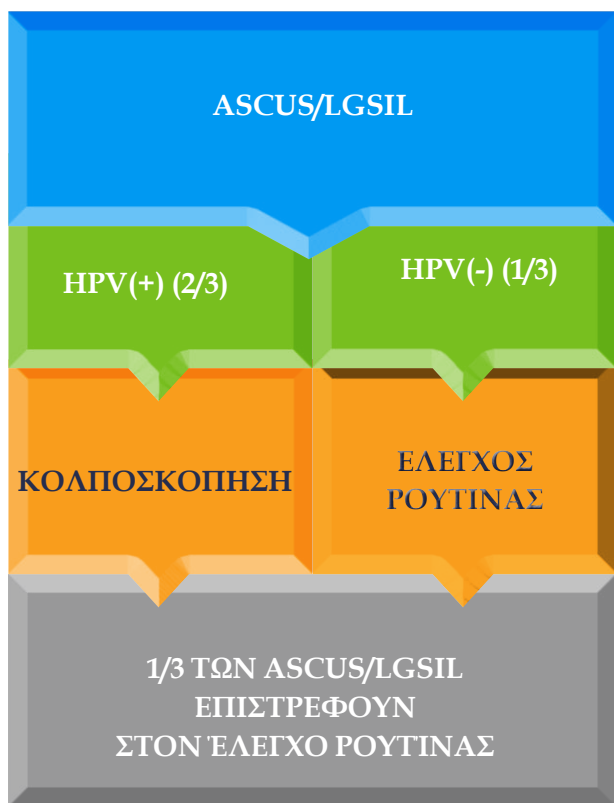
την τελευταία δεκαετία μια στασιμότητα (plateau) στον ρυθμό μείωσης των περιστατικών καρκίνου του τραχήλου, μετά τη θεαματική μείωση που σημειώθηκε τα προηγούμενα χρόνια με το screening βάσει test pap (Διάγραμμα 1). Επιπρόσθετα η ευαισθησία (αληθώς θετικά αποτελέσματα) και η ειδικότητα (αληθώς αρνητικά) της κυτταρολογίας με όποια μεθοδολογία εκτίμησης και αν υπολογιστούν, δεν υπερβαίνουν το 70-80% και 95% αντίστοιχα⁸. Έχει φτάσει λοιπόν η εποχή προσθήκης νέων μεθόδων στο ήδη επιτυχημένο screening και ήδη μελετάται η ανάλογη προσαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών.

Κατευθυντήριες οδηγίες

Συγκεκριμένα για τις κατευθυντήριες οδηγίες, στη Μεγάλη Βρετανία η πρακτική αφορά τηλεφωνική πρόσκληση για την 1η εξέταση στα 25 έτη. Από τα 25 - 49 έτη η πρόσκληση για screening είναι ανά τρίτη, από τα 50 - 64 έτη ανά πενταετία και στα 65+ έτη

ενδεικνύεται screening μόνο για τις γυναίκες που δεν έχουν ελεγχθεί ως τα 50 ή που είχαν πρόσφατο μη φυσιολογικό κυτταρολογικό αποτέλεσμα⁹. Το κατώτερο όριο των 25 ετών προέκυψε από τα στοιχεία ερευνών που δείχνουν ότι ο έλεγχος σε μικρότερη ηλικία περισσότερο βλάπτει παρά ωφελεί. Ο καρκίνος στις <25 ηλικίες είναι σπάνιο γεγονός¹⁰ και η HPV λοίμωξη παρότι είναι συχνή (τουλάχιστον 1 στις 6 γυναίκες κάτω των 25 θα έχει παθολογικό κυτταρολογικό αποτέλεσμα ενδεικτικό της ανωτέρω λοίμωξης) αυτή συνήθως υποχωρεί αυτόματα¹¹. Η εξέταση επομένως στις <25 ηλικίες θα δημιουργούσε αυξημένη ανησυχία, αυξημένα ποσοστά παραπομπών για κολποσκόπηση και πιθανόν «υπερθεραπεία» με διακύβευμα μελλοντικές επιπλοκές στην αναπαραγωγική ζωή των γυναικών, συμπεριλαμβανομένου και του πρόωρου τοκετού^{12,13}.

Από την άλλη, οι οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρίας Κολποσκόπησης και Παθολογίας Τραχήλου



Διάγραμμα 2. HPV 6 Sentinel Sites, UK. HPV DNA - test triage των ASCUS/LGSIL κυτταρολογικών αποτελεσμάτων

(ASCCP) για τις ηλικίες <21 δεν συνιστούν screening, ενώ στα 21 - 29 έτη συνιστούν screening ανά τριετία με κυτταρολογική εξέταση τραχηλικού επιχρίσματος, στα 30-65 έτη συνιστούν screening με κυτταρολογική εξέταση ανά τριετία (αποδεκτό) ή «Cotesting» κυτταρολογία και HPV DNA - test ανά πενταετία (προτιμάται). Στην ηλικιακή ομάδα 65+ κανένας έλεγχος, αν υπάρχει επαρκής και αρνητικός πρότερος έλεγχος¹⁴.

HPV DNA

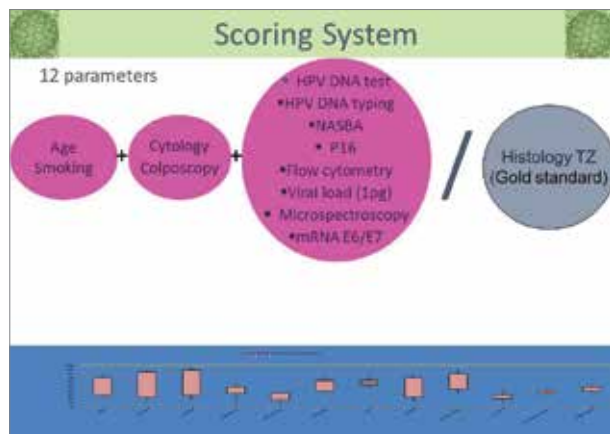
Ο Γερμανός ιολόγος Harald zur Hausen διατύπωσε τη θεωρία ότι διάφορα στελέχη του HPV εμπλέκονται στην αιτιολογία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (1976). Στη συνέχεια κλωνοποίησε το DNA του HPV από κονδυλώματα της πρωκτογεννητικής περιοχής, απομόνωσε τους HPV16 (1983)¹⁵ και HPV18 (1984) από καρκινικούς όγκους τραχήλου και το 1985 περιέγραψε την ενσωμάτωση του ιού και την έκφραση των ογκογονιδίων E6 και E7.

Βέβαια, σημαντική ήταν και η συμβολή του Ολλανδού Walboomers (1999) που έδειξε ότι στο 99,7% των καρκίνων του τραχήλου ανιχνεύεται ο HPV. Δηλαδή, αποδείχτηκε ότι ο HPV είναι «απαραίτητος παράγοντας (necessary cause) για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας» και το HPV test μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με την κυτταρολογία ή αντί της κυτταρολογίας¹⁶. Κατά συνέπεια ταυτοποιήθηκε πρώτη φορά αιτιολογικός παράγοντας καρκίνου και το γεγονός αυτό οδήγησε στη δημιουργία εμβολίου. Αυτό έγινε το 2006 με τη δημιουργία εμβολίου κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, με τον Καθηγητή Zur Hausen να τιμάται με το Νόμπελ ιατρικής / φυσιολογίας το 2008.

Παρόλα αυτά, αξίζει να αναφερθεί ότι καμία Ευρωπαϊκή χώρα έως σήμερα δεν έχει ενσωματώσει στις κατευθυντήριες οδηγίες της το HPV DNA screening. Από την άλλη έχει σημειωθεί σημαντική επιστημονική προσπάθεια προς την κατεύθυνση αυτή. Σε Ευρωπαϊκή μετά - ανάλυση του 2007 η χρήση των μεθόδων ανίχνευσης του HPV DNA, δείχνει σημαντικά μεγαλύτερη ευαισθησία για τις CIN2+ βλάβες σε σύγκριση με την κυτταρολογία αλλά χαμηλότερη ειδικότητα, ενώ ο συνδυασμός κυτταρολογίας και HPV DNA - test επιτυγχάνει την υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα¹⁷.

Από τον Ιανουάριο 2008 ως τον Απρίλιο 2009 διεξήχθη στην Αγγλία (Bristol, Manchester, Liverpool, Northwick Park, Sheffield) η μελέτη HPV 6 Sentinel-Sites (10.051 γυναίκες 25 - 64ετών) στην οποία βασίστηκε η οδηγία για διαλογή-triage των ASCUS/LGSIL με HPV DNA - test (Διάγραμμα 2). Η χρήση του HPV DNA έχει ως αποτέλεσμα λιγότερες παραπομπές για κολποσκόπηση, μείωση της ανησυχίας για ένα σημαντικό αριθμό γυναικών και τελικά βελτίωση της αποτελεσματικότητας και μείωση του κόστους του προγράμματος. Εκτός από HPV triage η ίδια μελέτη εισήγαγε στην Αγγλία την έννοια του «test of cure», της χρήσης δηλαδή του HPV DNA μετά από επέμβαση-θεραπεία για CIN. Πιο συγκεκριμένα, αν 6 μήνες μετά τη θεραπεία έχουμε αποτέλεσμα HPV(+) (ή κυτταρολογικά HSIL) τότε ενδείκνυται κολποσκόπηση, ενώ αν HPV(-) τότε ενδείκνυται επιστροφή στον ανά τριετία έλεγχο, όπως στο γενικό πληθυσμό¹⁸.

Επιπλέον, τυχαίοι δοκιμές σε Σουηδία,



Διάγραμμα 3. Scoring system

Ολλανδία, Αγγλία και Ιταλία απέδειξαν ότι το HPV screening παρέχει κατά 60 - 70% μεγαλύτερη προστασία έναντι του διηθητικού καρκίνου του τραχήλου σε σύγκριση με την κυτταρολογία. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών υποστηρίζουν ακόμη την έναρξη του HPV based screening στην ηλικία των 30 και την αναπροσαρμογή του μεσοδιαστήματος μεταξύ των ελέγχων το ελάχιστο, στα 5 έτη¹⁹.

HPV DNA μέθοδοι

Τρεις είναι οι μέθοδοι ανίχνευσης του HPV DNA που έχουν εγκριθεί από τον Αμερικανικό οργανισμό FDA. Η πρώτη από αυτές, η Hybrid Capture 1999 (HC2) χρησιμοποιεί μονόκλωνες αλληλουχίες νουκλεοτιδίων (RNA probes) που είναι ειδικά σχεδιασμένες - συμπληρωματικές των HPV DNA αλύσων. Μετά από την αποδιάταξη του δίκλωνου HPV DNA και την υβριδοποίηση με τα RNA probes, το DNA-RNA σύμπλεγμα δεσμεύεται από ειδικό φθορίζον αντίσωμα και ανάλογα με τον φθορισμό προκύπτει ημυποσοτική μέθοδος υπολογισμού του ιικού φορτίου. Ανιχνεύει τους 13 υψηλόβαθμους τύπους του ιού (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). Οι άλλες δύο, είναι οι Cervista HPV HR Test (2009) και Cobas 4800 HPV Test (2014). Αυτές βασίζονται στην αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) και δίνουν τη δυνατότητα ελέγχου αποκλειστικά για τους HPV16/18 αλλά και την επιλογή ελέγχου των 14 HPV τύπων υψηλού κινδύνου.

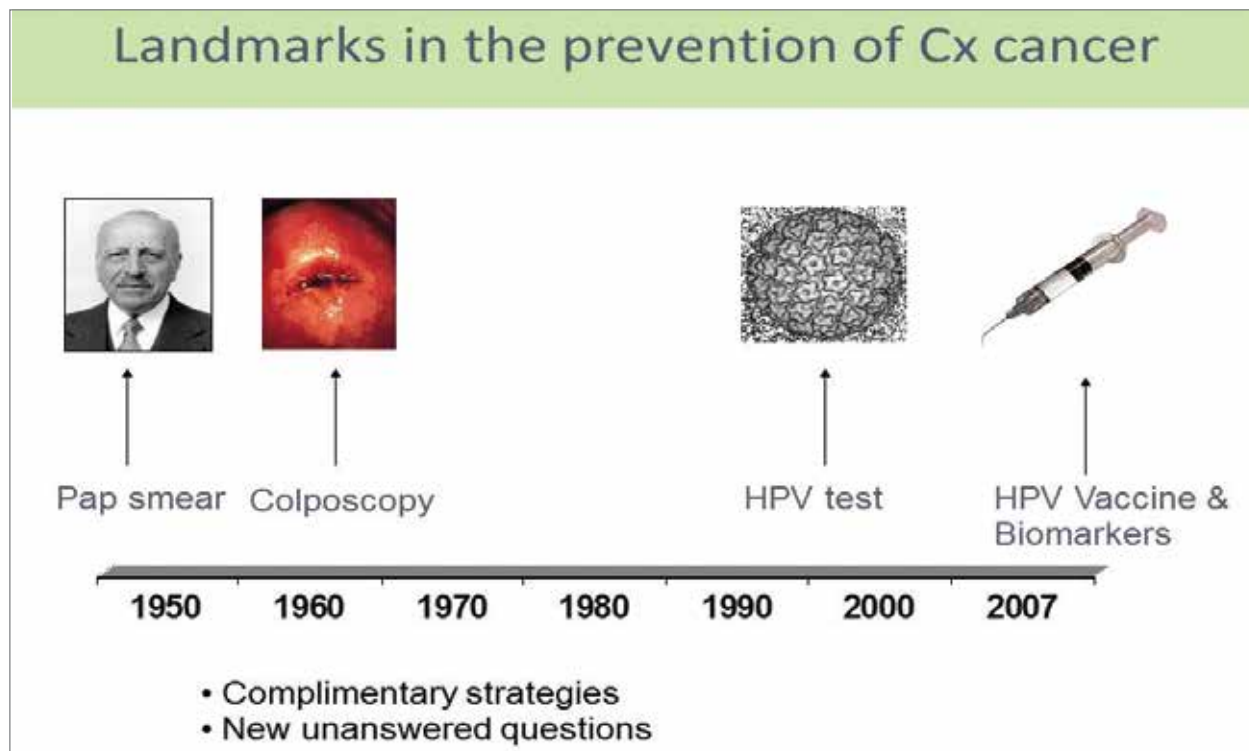
Η εφαρμογή των μεθόδων ανίχνευσης του HPV DNA περιλαμβάνεται στις Αμερικανικές κα-

τευθοντήριες οδηγίες από το 2011. Η ένδειξη χρησιμοποίησής τους αφορά: α) τη διαλογή - triage των ASCUS και β) τον ταυτόχρονο έλεγχο με test pap και HPV DNA test (co - testing) στις γυναίκες >30 ετών. Η λογική του co - testing, βασίζεται τόσο στην κατά 25 - 40% υψηλότερη ευαισθησία του HPV DNA-test στην ανίχνευση CIN3 συγκριτικά με το test pap, όσο και στο γεγονός ότι το HPV DNA - test αποτελεί μέθοδο αντικειμενική, σε αντίθεση με το test pap που εμφανίζει εγγενή υποκειμενικότητα. Επιπλέον, η κυτταρολογία (test pap/LBC) εμφανίζει την υψηλότερη ειδικότητα. Συνδυάζοντας λοιπόν τις δύο μεθόδους έχουμε αποτέλεσμα υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας. Ωστόσο το co - testing δεν ενδείκνυται στην κατηγορία <30 ετών και αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι στις γυναίκες της κατηγορίας αυτής οι λοιμώξεις με υψηλόβαθμους τύπους hrHPV(+) παρότι είναι συχνές (15 - 46%) συνήθως υποστρέφουν. Αντιθέτως, αξίζει να τονιστεί ότι η συχνότητα hrHPV(+) στην ηλικιακή ομάδα >40 είναι 5% ενώ τέλος, η πιθανότητα ανάπτυξης νόσου αυξάνει με την ηλικία σε γυναίκες hrHPV(+).

Στο μέλλον

Απώτερος στόχος είναι η καθιέρωση εκείνης της μεθόδου screening που θα συνδυάζει το μέγιστο αποτέλεσμα με το μικρότερο κόστος. Αναφορικά με το HPV DNA - test, πρέπει να αποδειχτεί αν θα επικρατήσει ως μοναδική μέθοδος αρχικού ελέγχου στις ηλικίες >30 (stand alone primary screening). Ήδη τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι το HPV DNA - test είναι η μέθοδος με το βέλτιστο αποτέλεσμα κόστους - αποτελεσματικότητας με triage των hrHPV(+) με test pap/LBC²⁰.

Ένα ακόμη πεδίο συζήτησης αποτελεί η διαχείριση των hrHPV+/Cyto - αποτελεσμάτων. Στις προτάσεις διαχείρισης περιλαμβάνονται είτε η επανάληψη του HPV DNA - test στην περίπτωση των HPV+/Cyto-, 20 είτε η διαλογή - triage με έλεγχο για τους HPV16/18, δεδομένου ότι οι συγκεκριμένοι τύποι ευθύνονται για το 70% των καρκίνων του τραχήλου. Στην περίπτωση HPV16/18(+) συνιστάται παραπομπή για κολποσκόπηση ενώ στην περίπτωση HPV 16,18(-), συνιστάται co - testing σε 1 έτος για έλεγχο πιθανής εμμένουσας HPV θετικότητας. Η συγκεκριμένη τακτική θα είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση περι-



Εικόνα 1. Σταθμοί στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

που στο ήμισυ των test pap σε σύγκριση με την τακτική του screening με test pap και διαλογή - triage HPV DNA - test (reflex HPV test)²¹.

Άλλο σημαντικό πεδίο έρευνας είναι το screening και η διαχείριση του πληθυσμού που έχει εμβολιαστεί. Το τετραδύναμο-2006, και το διδύναμο εμβόλιο - 2007 είναι αποδεδειγμένα ασφαλή, με σαφή αποτελεσματικότητα στη μείωση της συχνότητας των CIN2/3 και του αδενοκαρκινώματος in situ, σύμφωνα με μελέτες τόσο πριν την αδειοδότηση εμβολίων (FUTURE, PATRICIA trials) όσο και μετά²². Οι τύποι 16, 18 των εμβολίων είναι υπεύθυνοι για το 70% των περιπτώσεων καρκίνου. Κατά συνέπεια, εύλογο στόχο αποτελεί η δημιουργία πολυδύναμου εμβολίου έναντι και των υπόλοιπων υψηλόβαθμων τύπων που δεν καλύπτονται από τα υπάρχοντα εμβόλια. Επιπλέον, η συνέχιση του προσυμπτωματικού ελέγχου/screening κρίνεται απαραίτητη, όχι μόνο για τον πληθυσμό που δεν έχει εμβολιασθεί αλλά και για την ανίχνευση των αλλοιώσεων από τους HPV ιούς που δεν καλύπτονται από τα εμβόλια, όπως επίσης και για τις γυναίκες που εκτέθηκαν στον ιό πριν τον εμβολιασμό. Ακόμη, πρέπει να

διερευνηθεί η διάρκεια κάλυψης από τον εμβολιασμό και το ενδεχόμενο να καταστεί στο μέλλον αναγκαία επαναληπτική δόση²³. Επειδή φαίνεται ότι οι περιπτώσεις υψηλόβαθμων βλαβών θα μειώνονται στο μέλλον, θα χρειαστεί αντιστοιχη προσαρμογή των προγραμμάτων screening στον εμβολιασμένο πληθυσμό και πιθανόν δημιουργία δύο διαφορετικών προσεγγίσεων: ενός αλγορίθμου για τον εμβολιασθέντα πληθυσμό και ενός δεύτερου, διαφορετικού για τον υπόλοιπο πληθυσμό.

Στη νέα αυτή εποχή, η έρευνα νομοτελειακά θα οδηγηθεί προς την αξιολόγηση και αξιοποίηση υπαρχόντων και νέων βιοδεικτών (HPV DNA -test, ιικό φορτίο, HPV E6/E7 mRNA test, p16/Ki67 ανοσοϊστοχημεία)^{24,25,26}. Πέρα από τη μελέτη των χαρακτηριστικών του ιού, ενδιαφέρον παρουσιάζει και η μελέτη των πρωτεϊνών (proteomics) και των μεταβολιτών (metabolomics) του κόλπου και του τραχήλου σε συνάρτηση με την λοίμωξη από HPV, την επιμονή της λοίμωξης αυτής και τη βαρύτητα της αλλοίωσης²⁷.

Μια ματιά στο μέλλον του screening κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, αποτελεί επίσης και η μελέτη των δειγμάτων LBC μέσω της «βιοφασματο-

σκοπίας». Η επιστημονική αυτή σκέψη βασίζεται στο γεγονός ότι οι ηλεκτροφυσικές ιδιότητες των δειγμάτων LBC είναι διαφορετικές όταν το υλικό αφορά φυσιολογικό κυτταρολογικό επίχρισμα και διαφορετικές όταν αφορά επίχρισμα χαμηλόβαθμης ή επίχρισμα υψηλόβαθμης κυτταρολογικής αλλοίωσης. Χάρη σε αυτό το γεγονός, μπορεί να αναπτυχθεί μια χρήσιμη, αυτοματοποιημένη - αντικειμενική μέθοδος, που θα ανιχνεύει αλλοιώσεις με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από την κυτταρολογία^{28,29}.

Τέλος, στόχο αποτελεί η εξατομικευμένη διαβάθμιση κινδύνου μέσω ανάπτυξης ενός αλγορίθμου που θα περιλαμβάνει τα επιδημιολογικά στοιχεία αλλά και την κυτταρολογική, κολποσκοπική και μοριακή

εικόνα (βιοδείκτες). Με άλλα λόγια η επιστημονική έρευνα στοχεύει στην ανάπτυξη ενός scoring system (Διάγραμμα 3). Αυτός ο αλγόριθμος, που μπορεί να δημιουργηθεί μέσω μαθηματικών μοντέλων και συστημάτων τεχνητής νοημοσύνης, θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανάπτυξη ενός σημαντικού εργαλείου στα χέρια του κλινικού γιατρού (αλλά ταυτόχρονα και ενημέρωσης των γυναικών ή και συμμετοχής τους) για τη λήψη κλινικών αποφάσεων. Έτσι, θα επιτευχθεί στο μέγιστο δυνατό βαθμό η ιδεώδης ισορροπία μεταξύ, αφενός της αποτελεσματικής και επαρκούς θεραπείας και αφετέρου της αποφυγής του ενδεχομένου της υπερ-θεραπείας και της μελλοντικής αυξημένης νοσηρότητας στην αναπαραγωγική ζωή της γυναίκας³⁰. ☺

Take home messages

- Ως και 80% των γυναικών με καρκίνο τραχήλου αμέλησαν να υποβληθούν σε test pap για >5 χρόνια.
- Το εμβόλιο κατά του καρκίνου είναι ασφαλές και αποτελεσματικό στην ελάττωση προκαρκινικών αλλοιώσεων
- Το HPV DNA - test και οι βιοδείκτες είναι ήδη πραγματικότητα και οι νέες μοριακές τεχνικές θα αποτελέσουν την επανάσταση που απαιτείται εκ νέου, ώστε ο καρκίνος του τραχήλου να περάσει στην ιστορία.

Screening of women for cancer of the cervix. When and How?

Synopsis

Cervical cancer is a rare complication of a very frequent infection. The persistent infection of the genital tract by the human papilloma virus, is responsible for literally all the cases of cervical cancer. The natural history of the disease is well known due to scientific research and it is probably known in more detail than any other cancer. The progress of the disease is slow and invasive disease develops gradually in a stepwise manner from low - grade and high - grade precancerous lesions. Screening programs aim to early identification of those lesions and early treatment when indicated, in order to prevent from progressing to invasive disease. The main screening modality nowadays is the cytological examination of cervical exfoliative cells (test Papanicolaou). Further examination, is performed via the visual inspection of the metaplastic transformation zone of the cervix, through magnifying lenses under a light source (colposcopy). During the last few years the HPV DNA test has been incorporated in the US guidelines for the screening of cervical cancer. In addition, the first ever vaccines against cancer has been licensed against HPV viruses and this has proved to be a safe and efficient method of immunization. In the molecular techniques and vaccination era, new methods are being explored in order to increase screening performance and cost effectiveness.

KEY WORDS: Cancer of the cervix, screening, test pap, HPV DNA, biomarkers, scoring system

References

1. Wilson JMG, Jungner G.(1968) Principles and practice of screening for disease. Geneva. WHO.
2. Papanicolaou GN, Traut HF (1943) Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear. New York, NY: Commonwealth Fund.
3. Ferlay J, Steliarova - Foucher E, Lortet - Tieulent J. et al. (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. Apr. 49(6): 1374-403
4. American Cancer Society (2012) Cervical Cancer: Can cervical cancer be found early?
5. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin - Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. (2008) Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta - analysis. *Obstet Gynecol*. Jan. 111(1): 167-77.
6. Bogdanich W. (1967) Lax Laboratories: The Pap Test Misses Much Cervical Cancer Through Labs Errors. Wall Street J.
7. Hartmann KE, Hall SA, Nanda K, Boggess JF, Zolnoun D.(2002) Screening for Cervical Cancer [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). Jan. (Systematic Evidence Reviews, No. 25.) Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK42831/>
8. Nanda K, McCrory DC, Myers ER et al. (2000): Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med*. 132 (10): 810-9.
9. Colposcopy and Programme Management (2010) Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. NHSCSP Publications No20, May. Available from: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp20.pdf>
10. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J.(2009) Effectiveness of cervical screening with age: population based case - control study of prospectively recorded data. *BMJ*. 339: b2968. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b2968> (Published 29 July 2009)
11. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H et al. (2002) High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG*. 109: 96-98
12. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C et al. (2008) Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ*. 337: a1284.
13. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin - Hirsch, Arbyn M, Prendiville W, Paraskeva E (2006) Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 367: 489-498.
14. Saslow D, Solomon D, Lawson HW et al. (2012) ACS - ASCCP - ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. May-Jun;62(3): 147-72.
15. Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H (1983) A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci U.S.A*. Jun. 80(12): 3812-15.
16. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. (1999) Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. Sep. 189(1): 12-19.
17. Koliopoulos G, Arbyn M, Martin - Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskeva E (2007) Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non - randomized studies. *Gynecol.Oncol* Jan. 104(1): 232-46.
18. Kelly RS, Patnick J, Kitchener HC, Moss SM (2011) NHSCSP HPV Special Interest Group. HPV testing as a triage for borderline or mild dyskaryosis on cervical cytology: results from the Sentinel Sites study. *Br J Cancer*. Sep 27. 105(7): 983-8.

19. Ronco G, Dillner J, Elfström KM et al. (2014) International HPV screening working group. Efficacy of HPV - based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow - up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. Feb 8. 383(9916): 524-32.
20. Naucler P, Ryd W, Törnberg S et al. (2009) Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst*. Jan 21. 101(2): 88-99.
21. Cox JT (2009) History of the use of HPV testing in cervical screening and in the management of abnormal cervical screening results. *J Clin Virol*. Jul. 45 Suppl 1: S3-S12.
22. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C et al. (2009) Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*. Aug 19. 302(7): 750-7.
23. Arbyn M, Dillner J (2007) Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *J Clin Virol*. Mar. 38(3): 189-97.
24. Nasioutziki M, Daniilidis A, Dinas K et al. (2011) The evaluation of p16INK4a immunoperoxidase/immunostaining and human papillomavirus DNA test in cervical liquid - based cytological samples. *Int J Gynecol Cancer*. Jan. 21(1): 79-85.
25. Valasoulis G, Stasinou SM, Nasioutziki M et al. (2014) *Acta Obstet Gynecol Scand*. Expression of HPV-related biomarkers and grade of cervical intraepithelial lesion at treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Feb. 93(2): 194-200.
26. Karakitsos P, Pouliakis A, Meristoudis Ch et al. (2011) A preliminary study of the potential of tree classifiers in triage of high - grade squamous intra - epithelial lesions *Anal Quant Cytol Histol*. 33(3): 132-40.
27. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012 Jun 13. 486(7402): 207-14.
28. Purandare NC, Trevisan J, Patel II et al. (2013) Exploiting biospectroscopy as a novel screening tool for cervical cancer: towards a framework to validate its accuracy in a routine clinical setting. *Bioanalysis*. Nov. 5(21): 2697-711.
29. Gajjar K, Ahmadzai AA, Valasoulis G et al. (2014) Histology verification demonstrates that biospectroscopy analysis of cervical cytology identifies underlying disease more accurately than conventional screening: removing the confounder of discordance. *PLoS One*. 14. 9(1): e82416.
30. Karakitsos P, Chrelis C, Pouliakis A et al. (2012) Identification of Women for Referral to Colposcopy by Neural Networks: a Preliminary Study Based on LBC and Molecular Biomarkers. *Journal Biomedicine and Biotechnology*;2012 Article ID 303192:1-8, doi:10.1155/2012/303192

Διάγνωση και αντιμετώπιση των προδιηθητικών βλαβών

Σπύρος Δημητρόπουλος MRCOG, BSCCP
ΙΑΣΩ

Περίληψη

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας έχει μια μακρά φυσική ιστορία με μια παρατεταμένη προκαρκινική φάση η οποία είναι εύκολα ανιχνεύσιμη και θεραπεύσιμη. Η τραχηλική κυτταρολογία παραμένει η βάση στην διαγνωστική προσέγγιση των προκαρκινικών βλαβών. Η εκτίμηση των γυναικών με παθολογική κυτταρολογία και η επιλογή εκείνων που χρειάζονται θεραπεία βασίζεται κυρίως στην κολποσκοπική εντύπωση με ή χωρίς μικροβιοψίες, στην ανοσοϊστοχημεία καθώς και στο HPV test.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: πληθυσμιακός έλεγχος, κολποσκόπηση, υγρή κυτταρολογία, HPV test, εμβόλια, LSIL, HSIL

Ορολογία

Η ορολογία LSIL (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion) και HSIL (High Grade Squamous Intraepithelial Lesion) κατά το σύστημα Bethesda αναφέρεται σε κυτταρικές αλλοιώσεις του πλακώδους επιθηλίου οι οποίες περιλαμβάνουν μη νεοπλασματικές εκδηλώσεις της HPV λοίμωξης που στο παρελθόν εκκαλούντο ελαφρά δυσπλασία και σοβαρού βαθμού δυσπλασία αντίστοιχα.

Στην Αγγλία η ορολογία των τραχηλικών αλλοιώσεων CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia) περιλαμβάνει τρεις βαθμούς (CIN I, II, III) υπογραμμίζοντας έτσι το γεγονός ότι η αλλοίωση ακολουθεί μια

ομαλή μετάβαση μέχρι τον καρκίνο και δεν εξελίσσεται βήμα βήμα όπως υπονοεί το σύστημα Bethesda.

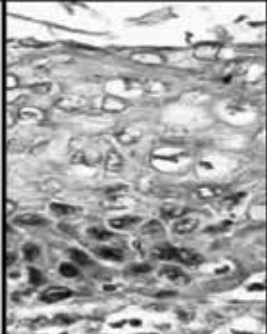
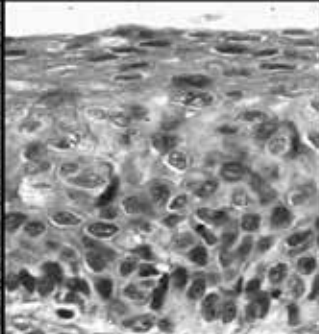
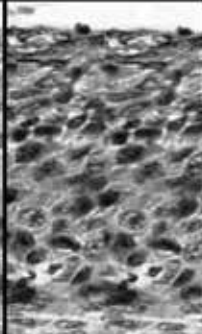
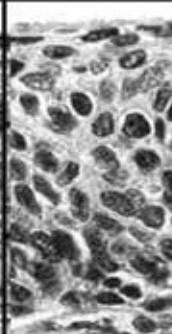
Το σύστημα Bethesda ενσωματώνοντας τις δύο ορολογίες χρησιμοποιεί τους όρους (SIL, CIN) για να περιγράψει κυτταρολογική και ιστολογική αλλοίωση αντίστοιχα¹.

Το 2012 παρουσιάστηκε νέα ορολογία σύμφωνα με το σύστημα LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) από την Αμερικάνικη Εταιρία Κολποσκόπησης και Παθολογίας Τραχήλου καθώς και το αμερικανικό κολέγιο ιστολογίας. Οι δυο κύριες διαφορές είναι ότι το LAST σύστημα χρησιμοποιεί το (SIL) τόσο για κυτταρολογική όσο και ιστολογική πε-

Corresponding author

Σπύρος Δημητρόπουλος
ΙΑΣΩ, Λεωφ. Κηφισίας 37-39 Μαρούσι Αθήνα, τηλ. 6974441528 E - mail: sdimitropoulos70@gmail.com

Πίνακας 1. Αντιστοιχία μεταξύ LSIL / HSIL και ιστολογικής εικόνας

LAST System [1]	Cytology	LSIL	HSIL		
	Histology	LSIL	p16 staining should be performed*	HSIL	
Bethesda Classification System [2]	Cytology	LSIL	HSIL		
	Histology	CIN 1	CIN 2	CIN 3	
Previous terminology		Mild dysplasia	Moderate dysplasia	Severe dysplasia	Carcinoma in-situ
Histologic images					

ριγραφη ενώ το CIN II κατατάσσεται σε χαμηλόβαθμη βλάβη ή υψηλόβαθμη εάν το p-16 είναι αρνητικό ή θετικό αντιστοιχά². (Πίνακας 1)

Η ορολογία LAST δεν έχει υιοθετηθεί διεθνώς αφού χρειάζονται περισσότερες μελέτες ώστε να τεκμηριωθεί επαρκώς. Αναπόφευκτα όπως σε κάθε υποκειμενική διαδικασία υπάρχουν γκριζες περιοχές σε κυτταρικές αλλαγές μεταξύ καλοήθων ατυπιών και ελαφράς δυσκαρώωσης. Οι αλλαγές αυτές περιλαμβάνονται στην κατηγορία ASC σύμφωνα με το σύστημα Bethesda ή στην κατηγορία BNC σύμφωνα με το αγγλικό σύστημα.

Η κατηγορία ASC υποδιαιρείται σε δυο κατηγορίες:

1. ASC - US (Atypical Squamous Cells of Unknown Significance): κύτταρα που δεν πληρούν τα κριτήρια να χαρακτηριστούν φυσιολογικά ή ότι προέρχονται από περιοχές SIL
2. ASC - H: άτυπα κύτταρα ενδεικτικών HGSIL.

Πρόγραμμα πληθυσμιακού έλεγχου (screening)

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας εμφανίζει τα μεγαλύτερα ποσοστά αποτελεσματικού έλεγχου με την εφαρμογή προγραμμάτων διαλογής καθώς υπάρχει απλή και αποτελεσματική δοκιμασία έλεγχου και θεραπεία των προκαρκινικών αλλοιώσεων.

Έτσι το screening με την κυτταρολογική εξέταση

κατά Παπανικολάου κάθε 3 - 5 χρόνια μπορεί να μειώσει την επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατά 80%³. Το screening αυτό αποτελεί σύσταση της ΕΕ σε όλα τα κράτη μέλη⁴.

Κάθε γυναίκα πρέπει να κάνει την πρώτη εξέταση στο διάστημα μεταξύ 20-30 ετών και να την επαναλαμβάνει κάθε 3-5 χρόνια ανάλογα με το αποτέλεσμα της προηγούμενης εξέτασης τουλάχιστον έως την ηλικία των 65 ετών.

Η τεχνική της Κυτταρολογίας Υγρής Φάσεως (Liquid Based Cytology - LBC) αναπτύχθηκε προκειμένου να βελτιωθούν οι σημαντικότερες αιτίες που περιορίζουν τη διαγνωστική ακρίβεια του συμβατικού τεστ Παπανικολάου. Έτσι λοιπόν και σύμφωνα με πολυάριθμες μελέτες η κυτταρολογία υγρής φάσης μειώνει σε ποσοστό 70% το ποσοστό των ακατάλληλων δειγμάτων, κατά 25% τα ASCUS, ενώ αυξάνει κατά 16 - 37% το ποσοστό των ορθών διαγνώσεων LSIL και κατά 9 - 15% το ποσοστό HSIL ενώ παράλληλα διευκολύνει το HPV - DNA testing από το ίδιο δείγμα.

Η χρήση του HPV test έχει στατιστικά σημαντικά καλύτερη ευαισθησία από το συμβατικό τεστ PAP και σαφώς μικρότερη ευαισθησία⁵.

Η American Society for Colposcopy and Cervical Pathology προτείνει την προσθήκη του HPV test

Πίνακας 2. Ορολογία κολποσκοπικών ευρημάτων (Walker et al 2003)

Φυσιολογικά κολποσκοπικά ευρήματα
Αρχικό πλακώδες επιθήλιο Κυλινδρικό επιθήλιο Ζώνη μετάπλασης (SCJ)
Παθολογικά κολποσκοπικά ευρήματα
Επίπεδο οξύλευκο επιθήλιο Έντονο λευκό επιθήλιο Λεπτό μωσαϊκό Αδρό μωσαϊκό Λειπή διάστιξη Αδρή διάστιξη Μερική πρόσληψη ιωδίου (Shiller' s test) Αρντική πρόσληψη ιωδίου Άτυπα αγγεία
Καρκίνος
Μη ικανοποιητική κολποσκόπηση
SCJ μη ορατή Σοβαρή φλεγμονή, σαβαρή ατροφία, τραύμα Τράχηλος μη ορατός
Διάφορα ευρήματα
Κονδυλώματα Κεράτωση Εξέλκωση Φλεγμονή Ατροφία Deciduosus Πολύποδες

στον κυτταρολογικό προληπτικό έλεγχο σε γυναίκες ηλικίας 30 - 64 ετών⁶.

Διαχείριση των παθολογικών screening tests χωρίς να έχει προηγηθεί θεραπεία^{7,8}

- Όλες οι γυναίκες με κυτταρολογία HSIL πρέπει να υποβάλλονται σε κολποσκόπηση.
- Γυναίκες με κυτταρολογικό τεστ LSIL ιδανικά θα πρέπει να υποβάλλονται σε κολποσκόπηση. Εναλλακτικά εάν το HPV τεστ είναι διαθέσιμο και αρνητικό τότε επανάληψη και τον δύο τεστ μπορεί να γίνει σ' ένα χρόνο και η γυναίκα υποβάλλεται σε κολποσκόπηση τότε με οποιοδήποτε άλλο αποτέλεσμα εκτός από αρνητικό HPV τεστ και κυτταρολογία.
- Γυναίκες με κυτταρολογικό τεστ ASCUS (BNC) υποβάλλονται σε κολποσκόπηση εφόσον το τεστ δεν είναι

αρνητικό σ' ένα χρόνο. Ιδανικά εφόσον το HPV τεστ είναι θετικό η γυναίκα υποβάλλεται σε κολποσκόπηση με το πρώτο τεστ ASCUS ενώ αν το HPV τεστ είναι αρνητικό επαναλαμβάνει το συνδυασμένο τεστ σε 3 χρόνια.

■ Γυναίκες με τρία συνεχόμενα μη ικανοποιητικά κυτταρολογικά τεστ ανά 6 μήνες πρέπει να υποβάλλονται σε κολποσκόπηση. Γυναίκες >30 ετών με διαθέσιμο αρνητικό HPV τεστ και επαναληπτικό κυτταρολογικό τεστ μη αρνητικό πρέπει να υποβάλλονται σε κολποσκόπηση. Οι ίδιες γυναίκες με θετικό HPV τεστ μπορούν να υποβληθούν σε κολποσκόπηση χωρίς επανάληψη κυτταρολογίας.

■ Σύμφωνα με την ASCCP στις γυναίκες 30 - 64 ετών ενδεικνύται το συνδυασμένο screening (κυτταρολογία και HPV τεστ). Όταν λοιπόν η κυτταρολογία είναι αρνητική και το HPV τεστ θετικό, υπάρχουν δύο επιλογές. Είτε επανάληψη του συνδυασμένου τεστ σ' ένα χρόνο και παραπομπή σε κολποσκόπηση εφόσον κάποιο από τα δύο είναι θετικό είτε HPV DNA typing και εφόσον είναι θετικό σε HPV 16, 18 παραπομπή σε κολποσκόπηση. Αλλιώς επανάληψη του συνδυασμένου τεστ σ' ένα χρόνο.

Κολποσκόπηση

Ο ρόλος της κολποσκόπησης είναι ο ανατομικός καθορισμός της επιθηλιακής βλάβης και η αρχική εκτίμηση της σοβαρότητας αυτής. Πιο συγκεκριμένα οι πρώτες ερωτήσεις που καλείται να απαντήσει ο ιατρός που εκτελεί την εξέταση είναι αν η ασθενής έχει καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ή όχι και αν όλη η ζώνη μετάπλασης είναι ορατή, έτσι ώστε να χαρακτηριστεί η κολποσκόπηση ικανοποιητική.

Επόμενοι στόχοι της εξέτασης που πρέπει να εκτελείται συστηματικά, είναι η επιβεβαίωση ή όχι και η περιγραφή της κυτταρολογικής βλάβης, αναγνώριση αλλοιώσεων στο αδενικό επιθήλιο και ο σχεδιασμός θεραπευτικών επεμβάσεων.

Το σύγχρονο κολποσκόπιο είναι ένα διοπτρικό μικροσκόπιο με μια ενσωματωμένη πηγή φωτός, έναν αντικειμενικό φακό, ένα σύστημα μεταβολής της μεγέθυνσης, έναν διοπτρικό σωλήνα με δύο προσοφθάλμιους φακούς και ένα πράσινο φίλτρο για την μελέτη των αιμοφόρων αγγείων. Η εστιακή απόσταση (απόσταση εργασίας) είναι συνήθως 250 - 350 mm επιτρέποντας τον άνετο χειρισμό χειρουργικών εργαλείων.

Πίνακας 3. Επιλογή χειρουργικής θεραπείας ανάλογα με τη ζώνη μετάπτωσης

Τυπος ζώνης μετάπτωσης (SCJ)	Ηλεκτροχειρουργική	Εναλλακτικές μέθοδοι
Τύπος 1 (Μεγάλη ή μικρή)	Μικρή αγκύλη διαθερμίας (20x10 mm) ή μεγαλύτερη (20x15 mm)	Τοπική καταστροφή με Laser CO2 ή άλλες μέθοδοι
Τύπος 2 (Μεγάλη ή μικρή)	Αγκύλη διαθερμίας (10x10mm) ή (20x20mm) ή NETZ	Κωνοειδής εκτομή με Laser
Τύπος 3 (Μεγάλη ή μικρή)	Αγκύλη διαθερμίας 20x20mm ή NETZ	Κωνοειδής εκτομή με Laser ή κλασσική κωνοειδής

Τα υλικά που χρησιμοποιούνται στην κολποσκόπηση είναι το Οξικό οξύ 3% έως 5%, το υδατικό διάλυμα ιωδίου (Lugol) σε αναλογία ¼ ιώδιο προς ¾ νερό, και το διάλυμα θειικού σιδήρου Monsel που χρησιμοποιείται για αιμόσταση.

Το οξικό οξύ προκαλεί οίδημα και πήξη των εξωκυττάρων λευκωμάτων, τα οποία είναι αυξημένα στις παθολογικές περιοχές και κάτω από το έντονο φως η αντανάκλαση δίνει την εικόνα της λευκάζουσας περιοχής.

Η επάλειψη του τραχήλου με το διάλυμα Lugol προκαλεί τη χαρακτηριστική σκούρα καφέ απόχρωση του φυσιολογικού επιθηλίου. Αυτό συμβαίνει επειδή το φυσιολογικό πλακώδες είναι πλούσιο σε γλυκογόνο ενώ το παθολογικό είναι πτωχό σε γλυκογόνο και έτσι δεν προσλαμβάνεται το διάλυμα.

Τα ευρήματα που προκύπτουν κατά τη διάρκεια της κολποσκόπησης περιγράφονται σύμφωνα με την IFCPC όπως φαίνεται στο παρακάτω διάγραμμα. (Πίνακας 2)

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. Γι' αυτό η λήψη μιας κολποσκοπικά κατευθυνόμενης βιοψίας (punch biopsy) απαιτεί καλά εκπαιδευμένο κολποσκόπο ιατρό που θα αναγνωρίσει τις πλέον ύποπτες περιοχές στη ζώνη μετάπτωσης.

Η σωστή εκπαίδευση τόσο στη διαγνωστική όσο και στη θεραπευτική κολποσκόπηση (D&T) απαιτεί από τον εκπαιδευόμενο να πραγματοποιήσει συγκεκριμένο αριθμό κολποσκοπήσεων και θεραπειών (log - book) με και χωρίς επίβλεψη από τον εκπαιδευ-

τή, να εκτιμήσει με audit τα αποτελέσματά του, και να επιτύχει στις εξετάσεις της Εταιρίας Κολποσκόπησης και Παθολογίας τραχήλου⁹.

Θεραπεία

Είναι προφανές ότι η κολποσκόπηση έχει κεντρικό ρόλο στη διάγνωση και 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 3). Επίσης κατά την κολποσκόπηση λαμβάνονται κατευθυνόμενες βιοψίες από την υπό εξέταση περιοχή για να γίνει και ιστολογική διάγνωση. Σε μια μελέτη το ποσοστό το γυναικών που υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση με κυτταρολογία LSIL και βρέθηκε να έχει CINII, CINIII ήταν 17,8%.

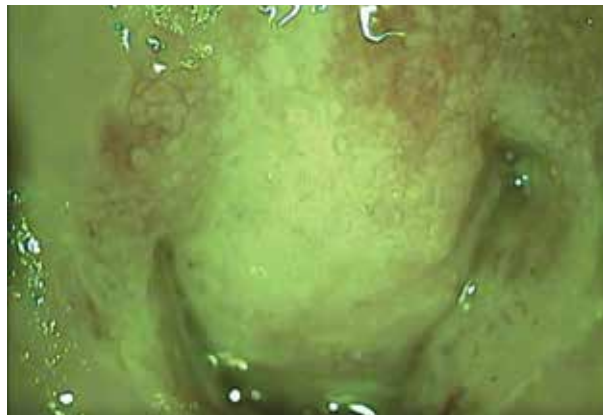
Διαχείριση γυναικών με ιστολογική διάγνωση CIN I (εικόνα 1)

Κυτταρολογία ASCUS, LSIL, persistent HPV

- Η θεραπεία δεν κρίνεται απαραίτητη αφού τα ποσοστά υποστροφής της βλάβης είναι μεγάλα¹⁰⁶.
- Επανάληψη συνδυασμένου τεστ σε 1 χρόνο. Εάν και τα δύο τεστ είναι αρνητικά συνίσταται επιστροφή στον έλεγχο ρουτίνας. Εάν κάποιο από τα δύο είναι παθολογικό τότε συνίσταται κολποσκόπηση.
- Εάν το CIN I παραμένει για τουλάχιστον 2 χρόνια μπορεί να γίνει θεραπεία ή να συνεχιστεί η παρακολούθηση. Αφαιρετική μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί. Καταστροφική μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο σε περίπτωση ικανοποιητικής κολποσκόπησης.



Εικόνα 1: Ηπιου μωσαϊκού. Ιστολογική διάγνωση CIN I



Εικόνα 2: Αυξημένης πυκνότητας λευκάζοντος επιθηλίου, αδρού μωσαϊκού, με αυξημένες μεσοτριχοειδικές αποστάσεις και ανώμαλη διάταξη αγγείων. Ιστολογική διάγνωση CIN III

Κυτταρολογία ASC-H, HSIL

■ Συνιστάται είτε αφαιρετική θεραπεία είτε συνδυασμένο τεστ σε 12 και 24 μήνες εφόσον η κολποσκόπηση είναι ικανοποιητική. Επανεξέταση των κυτταρολογικών, ιστολογικών και κολποσκοπικών ευρημάτων είναι αποδεκτή.

Σε ειδικές κατηγορίες γυναικών με CIN I όπως οι έγκυες και οι ηλικίες 21 - 24 η θεραπεία πρέπει να αποφεύγεται και έμφαση πρέπει να δίνεται στην παρακολούθηση με κυτταρολογία και κολποσκόπηση.

Διαχείριση γυναικών με CINII, CIN III (Εικόνα 2)

■ Γυναίκες με CIN II, CIN III μπορούν να υποβληθούν σε αφαιρετική ή καταστροφική θεραπεία εφόσον η κολποσκόπηση είναι ικανοποιητική. Εξαιρούνται οι έγκυες και οι νέες γυναίκες.

■ Η υστερεκτομή είναι απαράδεκτη μέθοδος σαν πρώτη θεραπεία για CINII, CINIII.

■ Η παρακολούθηση μετά από θεραπεία είναι συνδυασμένο τεστ στους 12 και 24 μήνες.

■ Εάν υπάρχουν CIN II, CIN III στα έσω χειρουργικά όρια εκτομής επανέλεγχος με κυτταρολογικό δείγμα από τον ενδοτράχηλο συνιστάται σε 4 - 6 μήνες. Επανάληψη της διαγνωστικής αφαιρετικής θεραπείας είναι αποδεκτή.

■ Στις νέες γυναίκες με CIN II, CINIII τόσο η θεραπεία όσο και η παρακολούθηση για 1 χρόνο ανά 6 μήνες με κυτταρολογία και κολποσκόπηση είναι αποδεκτές με την προϋπόθεση ότι η κολποσκόπηση είναι ικανοποιητική. Θεραπεία συνιστάται όταν

η κολποσκόπηση είναι μη ικανοποιητική, υπάρχει CIN III, και όταν η βλάβη CIN II, CIN III επιμένει για περισσότερο από δύο χρόνια.

■ Στις έγκυες γυναίκες επανέλεγχος συνιστάται με κολποσκόπηση και κυτταρολογία σε 12 εβδομάδες. Εξαιρούνται οι περιπτώσεις όπου υπάρχει υποψία διηθητικής νόσου. Διαγνωστική βιοψία συνιστάται όταν η εμφάνιση της βλάβης χειροτερεύει ή όταν η κυτταρολογία συνιστά διηθητική νόσο. Θεραπεία συνιστάται μόνο σε διάγνωση διηθητικής νόσου.

■ Όλες οι αφαιρετικές μέθοδοι θεραπείας σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο προωρότητας σε μελλοντική εγκυμοσύνη. Ο κίνδυνος αυτός σχετίζεται περισσότερο με τον όγκο του τραχήλου που αφαιρείται παρά με τη μέθοδο που χρησιμοποιείται^{11,12}.

Παρακολούθηση

Ασθενείς μετά από θεραπεία για CIN χρειάζονται μακροχρόνια παρακολούθηση γιατί ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας παραμένει και 20 χρόνια μετά τη θεραπεία. Παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση υποτροπής αποτελεί η ανίχνευση HPV DNA (test of cure) στελέχους υψηλού κινδύνου στο τραχηλικό επίχρισμα γυναικών μετά από θεραπεία.^{13,14} Η ευαισθησία της μεθόδου για την ανίχνευση υποτροπιάζουσας ή εμμένουσας CIN βλάβης βρέθηκε να είναι 90% στους πρώτους 6 μήνες και παρέμεινε στα ίδια επίπεδα μετά από 24 μήνες. Η θετική ανίχνευση HPV DNA χωρίς την παρουσία CIN μετά από θεραπεία CIN δεν αποτελεί ένδειξη θεραπείας αλλά μόνο παρακολούθησης.

Πρόληψη

Η δημιουργία ιόμορφων σωματιδίων (VLPs) στο εργαστήριο αποτέλεσε τη βάση παρασκευής προφυλακτικών εμβολίων έναντι συγκεκριμένων τύπων του HPV. Υπάρχουν δύο τέτοια εμβόλια το διδύναμο και το τετραδύναμο, παρασκευάζονται από VLPs είναι μη λοιμογόνα και έχουν καλό προφίλ ασφαλείας. Και τα δύο προστατεύουν έναντι των στελεχών υψηλού κινδύνου 16, 18 που ευθύνονται για το 73% περίπου των περιπτώσεων καρκίνου τραχήλου της μήτρας στην Ευρώπη. Το τετραδύναμο προστατεύει και έναντι των στελεχών 6, 11 που ευθύνονται για τα γεννητικά κονδυλώματα. Η αποτελεσματικότητα των εμβολίων είναι υψηλότερη

εάν ο εμβολιασμός γίνει πριν από την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας και συνεπώς πριν από την εκδήλωση HPV λοίμωξης.

Συμπέρασμα

Το screening και η κολποσκόπηση αποτελούν τα βασικά εργαλεία για τη διάγνωση των προδιηθητικών ρη κάλυψη του πληθυσμού και η καλύτερη εκπαίδευση των ιατρών στην κολποσκόπηση σε συνδυασμό με τον προφυλακτικό εμβολιασμό αλλά και τις τεχνικές της ανοσοϊστοχημείας, της (LBC) και του HPV test μπορούν να μειώσουν τα ποσοστά του καρκίνου του τραχήλου. ☺

Take home messages

- Η τραχηλική κυτταρολογία αποτελεί τη βάση στη διάγνωση των προκαρκινικών βλαβών του τραχήλου της μήτρας
- Η διεθνής ορολογία βασίζεται στο ανανεωμένο σύστημα Bethesda
- Στις ηλικίες 30 - 64 προτείνεται η προσθήκη του HPV test στο screening (θετικό HPV test σημαίνει ανίχνευση high risk στελέχους του ιού)
- Η θεραπεία υποπληθυσμών όπως ηλικίες 20-25 και έγκυες χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή
- Η πρόληψη και κατ' επέκταση η ενημέρωση των γυναικών σχετικά με τα εμβόλια αποτελεί βασικό στάδιο στην αντιμετώπιση του ιού.

Diagnosis and management of preinvasive lesions

Synopsis

The intention of this article is to give directions based on updated guidelines for the management of patients with cervical dyskaryosis. The great dilemma is to avoid overtreatment especially in young girls, with subsequent complications, and on the other hand to reduce the cervical cancer incidence. Prevention is the first and most important step. The effective management of cervical dyskaryosis necessitates good knowledge of the guidelines backed with common sense and good training. A simple advice was given to me by my trainer Mr C.W Redman. "Don't do anything unless you have to do it, and if you are going to do it, do it properly".

Seeking advice and reviewing results again with cytologist and histopathologist, especially in difficult cases, constitutes a basic part of the management.

KEY WORDS: population screening, colposcopy, LBC, HPV test, vaccines, LSIL, HSIL

References

1. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. (2002) The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 287:2114.
2. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, et al. (2013) The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol*. 32:76.
3. IARC Handbooks on Cancer Prevention (2005) Cervix cancer screening Vol 10 IARC Press, Lyon.
4. Council of the European Union (2003). Council recommendation of the 2 December on Cancer Screening. *Off J Eur Union*. 878:34-38
5. Koliopoulos G, Arbyn M, Martin - Hirsch P, et al. (2007) Diagnostic accuracy of Human Papillomavirus testing in primary cervical screening: A systematic review and meta - analysis. *Gynecologic Oncology*. 104:232-46
6. Cox JT, Schiffman M, Solomon D. (2003) Prospective follow up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol*. 188:1406Y12
7. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. (2013) 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 17:S1.
8. Colposcopy and Programme management. Guidelines for the NHS cervical Screening Programme 2nd edition. NHSCSP Publication No 20. May 2010
9. C.W.E Redman. Education, training and accreditation in colposcopy. *Handbook of colposcopy*. 2nd Edition
10. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al. (2004) Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women. *Lancet*. 364:1678Y83
11. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, et al. (2008) Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meya - analysis. *BMJ*. 337:α1284. doi: 10.1136/bmj.α1284
12. Paraskevoidis E, Kyrgiou M, Martin - Hirsch P, (2007) Have we dismissed ablative treatment too soon in colposcopy practice? *BJOG*. jan. 114(1):3-4
13. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, et al. (2006) Chapter 9: clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine*. 24 (suppl 3):S78-S89
14. Paraskevoidis E, Arbyn M, Sotiriadis A, et al. (2004) The role of HPV DNA testing in the follow up period after treatment for CIN: A systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev*. 30:205-11

Διάγνωση και σταδιοποίηση διηθητικού καρκίνου του τραχήλου

Παναγιώτης Τσικούρας¹, Κωνσταντίνος Ρωμανίδης², Γεώργιος Γαλάζιος¹

¹ Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

² Δεύτερη Χειρουργική Κλινική Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Περίληψη

Παρά τα ευρέως διαδεδομένα προγράμματα ανίχνευσης του στις αναπτυσσόμενες χώρες ο καρκίνος του τραχήλου έχει υψηλή συχνότητα παγκοσμίως και ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες. Ο σκοπός του μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου (screening) είναι να εντοπίσει προκαρκινικές αλλοιώσεις, ώστε η διάγνωση μπορεί να γίνει σε προδιηθητικό πρώιμο διηθητικό στάδιο. Ο κίνδυνος ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι 3 - 10 φορές μεγαλύτερος σε πληθυσμούς στους οποίους δεν εφαρμόζεται μαζικός προληπτικός έλεγχος ενώ αναφέρεται μείωση της θνησιμότητας από τον καρκίνο του τραχήλου σε ποσοστά 50% - 75% σε πληθυσμούς που καλύπτονται πλήρως από προγράμματα προληπτικού ελέγχου.

Η θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας βασίζεται στην σταδιοποίηση του κατά FIGO 2009. Η λεμφαδενική διασπορά αποτελεί την χαρακτηριστική για την νόσο μορφή διασποράς.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: διηθητικός καρκίνος τραχήλου, διάγνωση, σταδιοποίηση

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί τον περισσότερο συχνό, επιθετικό γυναικολογικό καρκίνο στις αναπτυσσόμενες χώρες με εμφάνιση σε περίπου 500.000 νέες περιπτώσεις ετησίως, από τις οποίες περίπου οι μισές 250.000 αναμένεται να αποβιώσουν κυρίως σε χώρες του τρίτου κόσμου^{1,2,3}. Είναι ο τρίτος σε συχνότητα καρκίνος παγκοσμίως του

γυναικείου γενετικού συστήματος (9,8%) μετά τον καρκίνο του μαστού (21%) και του παχέος εντέρου (10,1%)⁴. Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου του τραχήλου είναι 4 - 5 φορές μεγαλύτερος σε γυναίκες που έχουν υποστεί συντηρητικές θεραπευτικές μεθόδους από ότι στον γενικό πληθυσμό και παραμένει σταθερός τα πρώτα οκτώ μετεγχειρητικά χρόνια⁵.

Corresponding author

Παναγιώτης Τσικούρας

Αν. Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας ΔΠΘ Δραγάνα / Πέτρινα Τ.Θ. 106 68100 Αλεξανδρούπολη
τηλ. 6974728272, E - mail ptsikour@med.duth.gr

Στις τελευταίες δεκαετίες η συχνότητα εμφάνισης του στις αναπτυσσόμενες χώρες έχει σημαντικά ελαττωθεί λόγω στην πρώιμη διάγνωση βασιζόμενη στα screening προγράμματα και εμφανίζεται σε όλο και μικρότερες ηλικίες με μέση ηλικία διάγνωσης το 40 έτος πιθανώς οφειλόμενη στην πιο πρώιμη έκθεση σε παράγοντες κινδύνου για την τραχηλική καρκινογένεση, προσβολή από τον ιό HPV^{6,7}.

Έχει διαπιστωθεί κατά τα τελευταία έτη υπερδιπλασιασμός του ποσοστού των γυναικών κάτω των 40 ετών με καρκίνο του τραχήλου συγκριτικά με τις προηγούμενες δεκαετίες, αύξηση της εμφάνισης αδενοκαρκινώματος σε σχέση με εκείνους προερχόμενους από πλακώδη κύτταρα, αύξηση συχνότητας εμφάνισης μεταστάσεων σε πνευμονικούς λεμφαδένες και πρώιμες υποτροπιές σε νεότερες ασθενείς σε αρχικά στάδια καρκίνου^{8,9,10}.

Διάγνωση

Οι γυναίκες με μικροδιηθητικό καρκίνο τραχήλου παρουσιάζουν σπάνια κλινικά συμπτώματα και προσέρχονται λόγω παθολογικού τραχηλικού επιχρισματος. Η κυτταρολογία του τραχήλου της μήτρας, η εφαρμογή της προληπτικής εξέτασης των τραχηλικών επιχρισμάτων (Pap test) αποτελεί ένα αξιολογικό διαγνωστικό μέσο για τη διερεύνηση γυναικών με κλινική συμπτωματολογία καρκίνου του τραχήλου καθώς και για την παρακολούθηση ασθενών οι οποίες υποβλήθηκαν σε θεραπεία για προδιηθητικό ή διηθητικό καρκίνο τραχήλου¹¹. Σε περιπτώσεις με διηθητικό καρκίνο τραχήλου παρουσιάζει η πλειονότητα των γυναικών κολπική αιμόρροια, μηνομητρορραγίες ή έκκριση, ορώδη και δύσοσμη που οφείλεται είτε στην παρουσία αλλοιωμένου αίματος είτε σε επιμόλυνση νεκρωτικών περιοχών του τραχηλικού όγκου. Συμπτώματα όπως οσφυαλγία, αιματουρία ή αλλαγές στις συνήθειες του εντέρου συσχετίζονται με νόσο προχωρημένου σταδίου. Σε περιπτώσεις παθολογικών τεστ Pap ακόμη και χωρίς κλινική εικόνα κακοήθειας είναι απαραίτητη η κολποσκόπηση. Στα παθολογικά κολποσκοπικά ευρήματα των CIN ανήκουν: Λευκό επιθήλιο, διάσφιξη, μωσαϊκά πεδία, άτυπα αγγεία, λευκοπλακία. Στις πιο σοβαρές αλλοιώσεις αυξάνεται η απόσταση μεταξύ των αγγείων. Σε διηθητική νόσο παρατηρείται ανώμαλη διακλάδωση με συνύπαρξη αδρής διάσφιξης και εμφανίζονται άτυπα αγγεία. Κατά την επισκόπη-

ση σε περίπου 20% των περιπτώσεων δεν είναι κλινικά εμφανής η νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας διότι αναπτύσσεται στον ενδοτραχηλικό σωλήνα, ο τράχηλος είναι βαρελοειδώς διογκωμένος και ψηλαφάται κατά την εξέταση από το ορθό. Στις άλλες περιπτώσεις μακροσκοπικής κλινικής εκδήλωσης περιγράφονται τρεις κατηγορίες: Εξωφυτική βλάβη (η πιο συχνή), μικρή εξέλκωση με σκληρό διηθημένο τράχηλο και ελκωτικό όγκο με διάβρωση τμήματος τραχήλου και κολπικού θύλου δημιουργία τοπικής λοίμωξης και οροπυώδες έκκριμα.

Για την τελική διάγνωση είναι απαραίτητα η λήψη ιστοτεμαχίων, η εκτέλεση κωνοειδούς εκτομής και απόξεσης. Σε περιπτώσεις κωνοειδούς εκτομής είναι σημαντικό θεραπευτικό κριτήριο η TFD (tumor - free distance from outermost layer of cervix) που ορίστηκε ως η απόσταση ανάμεσα στην πλέον εξωτερική στοιβάδα του τραχήλου και στη βαθύτερη διήθηση του τραχηλικού στρώματος. Σύμφωνα με μία πρώτη μελέτη γίνεται αναφορά στην προγνωστική σημασία της ελεύθερης όγκου απόστασης από το εξώτατο όριο του τραχήλου (TFD) σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά. Η TFD αποτελεί προγνωστικό παράγοντα της συμμετοχής πνευμονικών λεμφαδένων και λεμφαγγειακού χώρου. Όσο μεγαλύτερη η TFD, τόσο μεγαλύτερη η ελεύθερη νόσου επιβίωση. Θέτοντας τα 2,5 mm ως τιμή διαχωριστικού ορίου της TFD, επετεύχθη η πιο αποτελεσματική ισορροπία ανάμεσα στην ευαισθησία και στην ειδικότητα όσον αφορά την πρόβλεψη της υποτροπής της νόσου¹². Για την διάγνωση του διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας εφαρμόζονται απεικονιστικές μέθοδοι (τραχηλοσκόπηση, τραχηλογραφία), βιοψυικές μέθοδοι (φασματοσκόπηση φθορισμού - Fluorescence Spectroscopy - πολικός δείκτης - Polar probe), μεθόδους μοριακής διαγνωστικής (HPV DNA test), μορφομετρικές - κυτταρομετρικές μεθόδους (ανίχνευση ανευπλοειδικών πυρήνων - DNA ploidy) νέες μέθοδοι παρασκευής των τραχηλικών επιχρισμάτων (κυτταρολογία υγρής μορφής - Thinprep, CytoRich -) και μέθοδοι αυτοματοποιημένου ελέγχου των τραχηλικών επιχρισμάτων (Papanet, Cytoc, AUTOcyte και AutoPap 300)¹³.

Σε τοπικά προχωρημένη νόσο, MRI (Μαγνητική τομογραφία πυέλου) πυέλου και PET - CT (Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου) πρέπει να πραγματοποιη-

Πίνακας 1. FIGO Staging of Gynecologic Cancer. 2009

Σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (FIGO)	
Στάδιο I	Ο καρκίνος περιορίζεται αυστηρά στον τράχηλο
Στάδιο IA	Η διήθηση αναγνωρίζεται μόνο μικροσκοπικά. Όλες οι εμφανείς βλάβες ακόμη και με επιπολής διήθηση θεωρούνται στάδιο IB. Η διήθηση του στρώματος έχει μέγιστο βάθος $\leq 5,0$ mm και οριζόντια έκταση $\leq 7,0$ mm
Στάδιο IA1	Μέγιστο βάθος διήθησης $\leq 3,0$ mm και οριζόντια έκταση $\leq 7,0$ mm
Στάδιο IA2	Βάθος διήθησης > από 3,0 mm αλλά \leq των 5,0 mm, οριζόντια έκταση $\leq 7,0$ mm
Στάδιο IB	Κλινικά εμφανής βλάβη περιοριζόμενη στον τράχηλο, ή προκλινική (μικροσκοπική) βλάβη μεγαλύτερη από αυτήν του σταδίου IA
Στάδιο IB1	Κλινική βλάβη $\leq 4,0$ cm σε έκταση
Στάδιο IB2	Κλινική βλάβη > σε έκταση από 4,0 cm
Στάδιο II	Επέκταση πέραν του τραχήλου αλλά όχι έως το πυελικό τοίχωμα. Επέκταση στον κόλπο αλλά όχι στο κάτω τριτημόριο
IIA ₁	Κλινική βλάβη $\leq 4,0$ cm, Επέκταση < 2/3 του κόλπου Χωρίς εμφανή διήθηση του παραμητρίου
IIA ₂	Κλινική βλάβη > 4,0 cm, Επέκταση < 2/3 του κόλπου Χωρίς εμφανή διήθηση του παραμητρίου
IIB	Εμφανής διήθηση του παραμητρίου
Στάδιο III	Επέκταση έως και το πυελικό τοίχωμα (δεν υπάρχει ελεύθερος χώρος μεταξύ όγκου και πυελικού τοιχώματος στην από ορθού δακτυλική εξέταση) ή επέκταση στο κάτω τριτημόριο του κόλπου. Περιπτώσεις υδρονέφρωσης ή νεφρική σιγή, εκτός εάν οφείλονται σε άλλα αίτια.
IIIA	Όχι επέκταση στο πυελικό τοίχωμα, επέκταση όμως στο κάτω τριτημόριο του κόλπου
IIIB	Επέκταση στο πυελικό τοίχωμα ή υδρονέφρωση ή νεφρική σιγή
Στάδιο IV	Επέκταση εκτός πυέλου ή κλινικά διαπιστωμένη συμμετοχή του βλεννογόνου της ουροδόχου κύστεως ή του ορθού
Στάδιο IVA	Εξάπλωση του όγκου στα παρακείμενα όργανα(ουροδόχος κύστη, παχύ έντερο)
Στάδιο IVB	Εξάπλωση σε απομακρυσμένα όργανα(περιτοναϊκές μεταστάσεις λεμφαδενικές μεταστάσεις περιλαμβάνοντας: λεμφαδένες στην υποκλείδια περιοχή, μεδιστίνο, παρασφρηνικούς, και μεταστάσεις στους πνεύμονες, ήπαρ, οστά

ούνται κατά τη διάγνωση. Οι T2 ακολουθίες της MRI υπερέρχουν της κλινικής εξέτασης και της CT (Αξονική Τομογραφία) στον καθορισμό της έκτασης της αρχικής νόσου, με συνολική ακρίβεια για τη σταδιοποίηση μεταξύ 75% - 96%¹⁴. Η MRI παρουσιάζει καλύτερη ανάλυση των μαλακών μοριών σε σχέση με τη CT. Έχει αποδειχθεί ότι εντοπίζει καλύτερα την έκταση

του όγκου, τη συμμετοχή των παραμητρίων και τη διήθηση των παρακείμενων οργάνων. Σε μια σειρά ασθενών, οι οποίοι χειρουργήθηκαν κατόπιν σταδιοποίησης που πραγματοποιήθηκε με τη χρήση MRI, η διαγνωστική ακρίβεια της MRI όσον αφορά τη σταδιοποίηση υπολογίστηκε σε 81%¹⁴. Η PET - CT είναι η καλύτερη απεικονιστική μέθοδος στον εντοπισμό λεμ-

φαδένων, με ευαισθησία και ειδικότητα 99% για μεταστατικούς λεμφαδένες με μέγεθος 5 χιλ. έχει υψηλή προγνωστική αξία για την επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου, ανεξαρτήτως του σταδίου κατά FIGO¹⁴.

Σταδιοποίηση του καρκίνωματος του τραχήλου της μήτρας

Στη σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σύμφωνα με τη International Federation of Gynecology and Obstetrics - FIGO 2009, η κατηγορία IA περιλαμβάνει τον προκλινικό καρκίνο ο οποίος διαγιγνώσκεται μόνο με τη μικροσκοπική εξέταση¹⁵. (Πίνακας 1) Η κατηγορία αυτό υποδιαιρείται στη κατηγορία IA1 (μικροδιηθητικό καρκίνωμα) στο οποίο η διήθηση δεν ξεπερνάει τα 3mm σε βάθος και τα 7 mm σε πλάτος, και στη κατηγορία IA2 (μικροκαρκίνωμα) στο οποίο το βάθος της διήθησης του στρώματος είναι μεταξύ 3 mm και 5 mm και το πλάτος μικρότερο των 7 mm. Οι προγνωστικοί παράγοντες στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι: Λεμφαγγειακή διήθηση, λεμφαδενικό status, βάθος διήθησης του στρώματος του τραχήλου, χειρουργικά χείλη εκτομής, νόσος στο παραμήτριο^{16,17}. Οι λεμφαδενικές μεταστάσεις σύμφωνα με την FIGO stage 2009 δεν προσμετρώνται στο στάδιο της νόσου και παρά ταύτα έχουν καθοριστικό ρόλο αναφορικά με την υποτροπή της νόσου και την επιβίωση των ασθενών ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια.

Παρ' όλο που στη νέα σταδιοποίηση της FIGO αναγνωρίζεται για πρώτη φορά η σπουδαιότητα του όγκου της βλάβης ως ανεξάρτητου προγνωστικού παράγοντα, άλλοι συγγραφείς αναφέρουν πως ο υπολογισμός του όγκου της βλάβης με τη χρήση τριών διαστάσεων είναι διαδικασία περίπλοκη και όχι πρακτική ώστε να εφαρμόζεται κατά ρουτίνα^{18,19,20}.

Η διάγνωση του μικροδιηθητικού καρκινώματος μπορεί να γίνει μόνο μετά από προσεκτική ιστολογική εξέταση του παρασκευάσματος, το οποίο περιέχει ολόκληρη τη βλάβη, και η εξαίρεση έχει γίνει σε υγιή ιστό. Αναφορικά με τον μικροδιηθητικό καρκίνο λόγω της μικρής πιθανότητας ύπαρξης λεμφαδενικών μεταστάσεων (1%, στάδιο IA1) είναι εφικτή η συντηρητική αντιμετώπιση ή ριζική τραχηλεκτομή με λαπαροσκοπική αφαίρεση πυελικών λεμφαδένων^{21,22}.

Ο διηθητικός καρκίνος του τραχήλου διασπείρε-

ται μέσω άμεσης επέκτασης στις γειτονικές δομές και μέσω λεμφαγγείων, ενώ είναι σπάνιες οι αιματογενείς μεταστάσεις. Η διήθηση του καρκίνου πέραν του τραχήλου γίνεται στο ανώτερο τμήμα του κόλπου, παραμήτριο, πυελικό τοίχωμα και μπορεί να υπάρξει απόφραξη του ουρητήρα, διήθηση της ουροδόχου κύστεως και ορθού.

Ο κίνδυνος λεμφαδενικών μεταστάσεων συσχετίζεται τόσο με το στάδιο, όσο και με το μέγεθος του όγκου. Στο στάδιο I της νόσου σε 10% των περιπτώσεων υπάρχει συμμετοχή πυελικών λεμφαδένων, ενώ στο στάδιο III το αντίστοιχο ποσοστό είναι 35%. Τα αντίστοιχα ποσοστά συμμετοχής παραορτικών λεμφαδένων είναι 5% στο στάδιο I και 25% στο στάδιο III²³. Στην περίπτωση του μικροδιηθητικού καρκινώματος του τραχήλου, ο κίνδυνος μετάστασης στους λεμφαδένες όπως και η υποτροπή σε διηθητική νόσο μετά από πλήρη εξαίρεση της βλάβης είναι <1%^{23,24}. Σύμφωνα με Copeland και συν., ο κίνδυνος υποτροπής της νόσου σε περίπτωση μικροδιηθητικού καρκινώματος (βάθος διήθησης <3) είναι 4,4 φορές μεγαλύτερος στις περιπτώσεις επινέμησης των αγγείων²⁵. Παρά το ότι ο αριθμός των γυναικών με διηθητικό καρκίνο του τραχήλου ελαττώνεται, ο αριθμός των ασθενών που διαγιγνώσκονται με πρώιμα στάδια καρκίνου του τραχήλου κατά την εγκυμοσύνη αυξάνεται. Η προτεινόμενη χειρουργική θεραπεία για τα στάδια IA2 - IB1 του καρκίνου του τραχήλου είναι η ολική ριζική υστερεκτομή και αμφοτερόπλευρη πυελική λεμφαδενεκτομή. Piver type - three / Wertheim's ριζικής υστερεκτομή. Η εξατομικευμένη λήψη αποφάσεων εξαρτάται από τον όγκο της μάζας, την τοπική διασπορά και την επιθυμία της ασθενούς. Σε περιπτώσεις κήσης προτείνεται η Κοιλιακή Ριζική Τραχηλεκτομή ή ριζική κολπική τραχηλεκτομή, περίδεση του εναπομείναντος τμήματος τραχήλου, με ευρύ, μόνιμο ράμμα²⁶.

Η οριστική ακτινοθεραπεία αποτελεί την αποδεκτή μέθοδο για ασθενείς αρχικού σταδίου ακατάλληλος για χειρουργική αντιμετώπιση μπορεί να συνδυαστεί με χημειοθεραπεία σε θετικούς λεμφαδένες ή τοπικά προχωρημένους όγκους >4 εκ (τα στάδια I B2, ή ≥ II A2 κατά FIGO). Η οριστική ακτινοθεραπεία αποτελείται από ένα συνδυασμό εξωτερικής ακτινοθεραπείας και βραχυθεραπείας και βελτιώνει τη συνολική επιβίωση. ☺

Take home messages

- Για την τελική διάγνωση είναι απαραίτητα η λήψη ιστοτεμαχίων, η εκτέλεση κωνοειδούς εκτομής και απόξεσης
- Σε τοπικά προχωρημένη νόσο, MRI πυέλου και PET - CT πρέπει να πραγματοποιούνται
- Η σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας γίνεται βάσει των κριτηρίων της FIGO 2009
- Σε στάδια I και III της νόσου η πιθανότητα προσβολής των πνευκικών λεμφαδένων είναι 10% και 30% αντιστοίχα.

Diagnosis and staging of invasive cancer of the cervix

Synopsis

Despite the wide use of screening programs for cervical cancer in developed countries, the problem remains and is more frequent in developing countries. The aim of these population screening programs is to detect the lesion either at preinvasive or early invasive stage.

The relative risk of developing invasive cervical cancer is 3 to 10 times greater in populations without a screening program, while mortality rate due to cervical cancer is reported to be reduced by 50%-75% in populations with an effective massive screening program. The treatment of cancer depends on the FIGO 2009 classification system. The lymph system constitutes the main route of systematic spread of cervical cancer.

KEY WORDS: invasive cervical cancer, diagnosis, staging

References

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D (2011). Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* Mar-Apr. 61(2):69-90
2. Da Fonseca AJ, Ferreira LP, Dalla - Benetta AC, Roldan CN, Ferreira ML.(2010) Epidemiology and economic impact of cervical cancer in Roraima, a Northern state of Brazil: the public health system perspective. *Rev Bras Ginecol Obstet.* Aug. 32(8):386-92. Portuguese.
3. Missaoui N, Trabelsi A, Landolsi H. et al. (2010) Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among Tunisian women. *Asian Pac J Cancer Prev.*11(3):777-80
4. Moshkovich O, Lebrun - Harris L, Makaroff L et al.(2015) Challenges and Opportunities to Improve Cervical Cancer Screening Rates in US Health Centers through Patient - Centered Medical Home Transformation. *Adv Prev Med.* 2015: 182073. doi: 10.1155/2015/182073. Epub 2015 Jan 21
5. Soutter WP1, de Barros Lopes A, Fletcher.(1997) Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet.* Apr 5. 349 (9057): 978-80.
6. Volerman A, Cifu AS.(2014) Cervical cancer screening. *JAMA.* Dec 3. 312(21):2279-80. doi: 10.1001/jama.2014.14992.
7. Demir F, Kimiloglu E, Igdem AA, Ayanoglu YT,

- Erdogan N.(2014) High risk HPV in situ hybridization, p16 INK 4A, and survivin expressions in cervical carcinomas and intraepithelial neoplasms: evaluation of prognostic factors. *Eur J Gynaecol Oncol*.14. 35(6): 708-17
8. Ojha RP, Jackson BE, Tota JE, et al. (2014) Younger age distribution of cervical cancer incidence among survivors of pediatric and young adult cancers. *Gynecol Oncol*. Aug. 134(2): 309-13. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.05.011. Epub 2014 May 27.
 9. Stăfănescu BI.(2007) Adenocarcinoma of the uterine cervix-risk factors. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. Jan-Mar. 111(1):155-60.
 10. Zhao XY, Cui Y, Jiang SF, et al.(2015) Human Telomerase Gene and High-Risk Human Papillomavirus Infection are Related to Cervical Intraepithelial Neoplasia *Asian Pac J Cancer Prev*.16(2): 693-7.
 11. Koss LG.(1992) Diagnostic cytology. Chapter: Part I: Inflammatory processes; Part II: other benign disorders of the cervix and vagina Winters R, Orem E, Gibbons T, editors. JB Lippincott company, (4th edition), Philadelphia, pp.314-370
 12. Saatli B, Olgan S, Gorken IB.et al. (2014) Tumor - free distance from outermost layer of cervix is of prognostic value in surgically treated cervical cancer patients: a multicenter study. *Arch Gynecol Obstet*. Jun.289(6):1331-5. doi: 10.1007/s00404-014-3142-7. Epub 2014 Jan 17
 13. Fontaine PL, Saslow D, King VJ (2012)ACS/ASCCP/ASCP guidelines for the early detection of cervical cancer.*Am Fam Physician*. Sep 15. 86(6):501, 506-7.
 14. Banerjee R, Kamrava M.(2014) Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review *Int J Womens Health*. May 28;6:555-64. doi: 10.2147/IJWH.S46247. eCollection 2014. Review.
 15. Kasamatsu T, Onda T, Sawada M, Kato T, Ikeda S.(2009) Radical hysterectomy for FIGO stage IIB cervical cancer: clinicopathological characteristics and prognostic evaluation. *Gynecol Oncol*. Jul. 114(1):69-74. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.03.026. Epub 2009 Apr 26.
 16. Takeda N, Sakuragi N, Takeda M.et al.(2002) Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Dec.81(12): 1144-51.
 17. Pecorelli S. (2009) Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. May.105(2): 103-4
 18. Seski JC, Murray RA, Morley G. (1977) Microinvasive squamous carcinoma of the cervix. Definition, histologic analysis, late results of treatment. *Obstet Gynecol*. 50:410-414
 19. Ostor AG.(1993) Studies of 200 cases of early squamous cell carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Pathol*. 12:193-207
 20. Schlaerth AC, Abu-Rustum NR. (2006) Role of minimally invasive surgery in gynecologic cancers. *Oncologist*. Sep.11(8):895-901
 21. Denschlag D, Reed NS, Rodolakis A. (2012) Fertility - sparing approaches in gynecologic cancers: a review of ESGO task force activities. *Curr Oncol Rep*. Dec.14(6):535-8. doi: 10.1007/s11912-012-0261-9.
 22. Beriwal S, Gan GN, Heron DE, et al. (2007) Early clinical outcome with concurrent chemotherapy and extended-field, intensity - modulated radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. May 1. 68(1): 166-71. Epub 2007 Feb 22
 23. Sevin BU, Nadji M, Averette HE et al.(1992) Microinvasive carcinoma of the cervix. *Cancer*. 70:2121-2128
 24. Coperland LJ, Silva EG, Gershenson DM, Morris M, Young DC, Wharton JT.(1992) Superficially invasive cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*. 45:30-37
 25. Shepherd J, Milliken D. (2008) Conservative surgery for carcinoma of the cervix. *Clin Oncol*. 20:395-400
 26. Vargo JA, Beriwal S.(2014) Image - based brachytherapy for cervical cancer. *World J Clin Oncol*. Dec 10. 5(5): 921-30. doi: 10.5306/wjco.v5.i5.921. Review.

Θεραπεία διηθητικού καρκίνου του τραχήλου. Ποιές είναι οι θεραπευτικές επιλογές?

Θεόδωρος Πανοσκάλτης MD, FRCOG, CCST (London, UK)

Τμήμα Γυναικολογικής Ογκολογίας, Β' Παν/κή Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Περίληψη

Πολλαπλά καινούργια επιστημονικά δεδομένα τόσο στην πρόληψη όσο και θεραπεία του καρκίνου τραχήλου της μήτρας μας γεμίζουν με αισιοδοξία ότι αυτός ο καρκίνος, όχι μόνο μπορεί να ιαθεί πλήρως, αλλά και να καταπολεμηθεί εν τω γεννάσθαι. Επίσης, πλέον, είναι εφικτή η ριζική χειρουργική αντιμετώπιση του χωρίς να απολέσει μία νέα άτοκη γυναίκα το σώμα της μήτρας, τις σάλπιγγες και ωοθήκες, ώστε να μπορέσει να τεκνοποιήσει στο μέλλον. Σήμερα, περισσότερο από προηγούμενες δεκαετίες, είναι επιτακτική η ανάγκη και στην πατρίδα μας να εφαρμόσουμε ότι γίνεται σε όλες τις αναπτυγμένες χώρες, δηλαδή τον μαζικό εμβολιασμό των εφήβων, τον συστηματικό κυτταρολογικό έλεγχο του πληθυσμού και την θεραπεία των προκαρκινικών αλλοιώσεων και του διηθητικού καρκίνου τραχήλου σε εξειδικευμένα κέντρα, όπου η θεραπεία θα γίνεται με βάση τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Επίσης, κρίνεται απαραίτητη η δημιουργία αξιόπιστου κέντρου καταγραφής (αρχείου νεοπλασιών), ώστε να έχουμε σαφή εικόνα για τον επιπολασμό και αποτελεσματικότητα θεραπείας της νόσου.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: καρκίνος τραχήλου μήτρας, ριζική υστερεκτομή/τραχηλεκτομή, φρουρός λεμφαδένας

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι, ίσως, ο καλύτερα μελετημένος καρκίνος του ανθρώπινου σώματος. Ογκολογικές χειρουργικές τεχνικές έχουν εφαρμοσθεί, ήδη, από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα

και η διάγνωση και θεραπεία των προκαρκινικών αλλοιώσεων, δηλαδή των ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών (Cervical Intraepithelial Neoplasia), εφαρμόζεται με επιτυχία τα τελευταία 50 έτη. Η ανάπτυξη προγραμμάτων πληθυσμιακού ελέγχου

Corresponding author

Θεόδωρος Πανοσκάλτης MD, FRCOG, CCST, (London, UK)

Τμήμα Γυναικολογικής Ογκολογίας, Β' Παν/κή Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα, Βασιλίσσης Σοφίας 82, Αθήνα, TK 11528 τηλ. 210 - 6440240, E - mail: panoskaltis@ath.forthnet.gr

Θεραπεία διηθητικού καρκίνου του τραχήλου. Ποιές είναι οι θεραπευτικές επιλογές?

(δευτερογενής πρόληψη), καθώς και, την τελευταία δεκαετία, η εφαρμογή εμβολιασμού έναντι των πιο συχνών ογκογόνων υποτύπων του HPV (πρωτογενής πρόληψη) μας καθιστούν αισιόδοξους ότι παγκοσμίως ο αριθμός των περιπτώσεων διηθητικού καρκίνου τραχήλου μπορεί να μειωθεί παρά πολύ από τις περίπου 500.000 καινούργιες ασθενείς ανά έτος, από τις οποίες οι 275.000 καταλήγουν σε θάνατο. Αυτές οι σημαντικές πρόοδοι συνδυάζονται με εξελίξεις και στη χειρουργική αντιμετώπιση του αρχόμενου καρκίνου τραχήλου, έτσι ώστε να καθίσταται εφικτή και η διατήρηση της γονιμότητας, που σε πολλές περιπτώσεις είναι άτοκες όταν διαγιγνώσκεται ο καρκίνος. Στην παρούσα ανασκόπηση θα αναφερθούμε στα νεότερα δεδομένα και εξελίξεις των χειρουργήσιμων περιπτώσεων.

Αρχές χειρουργικής θεραπείας

Η ριζική υστερεκτομή παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της χειρουργικής αντιμετώπισης στα αρχικά στάδια, αλλά ο σχεδιασμός και η κατηγοριοποίηση της έκτασης της ριζικότητας έχει μελετηθεί αναλυτικά τα τελευταία έτη. Η λεγόμενη εγχείρηση Wertheim, αρχικά, υποκατηγοριοποιήθηκε το 1974 από τους River και συνεργάτες σε πέντε (5) τύπους, ανάλογα με την έκταση του όγκου, σε μία προσπάθεια να ελαττωθούν οι συχνές μετεγχειρητικές επιπλοκές, που σχετίζονται με τη ριζική αφαίρεση του παραμητρικού ιστού που μπορεί να προκαλέσει κακώσεις των ουρητήρων, της κυστεο-ουρητηρικής συμβολής, νέκρωση των ουρητήρων λόγω της απαγγείωσης και σκελετοποίησης αυτών και διαταραχές της ούρησης και αφόδευσης, λόγω διατομής των πυελικών νεύρων¹. Η πιο πρόσφατη νέα κατηγοριοποίηση προτάθηκε από τους Querleu και Morrow το 2008, με σκοπό την απλοποίηση κυρίως της εκτομής του παραμητρίου, στηριζόμενη σε ακριβή ανατομικά στοιχεία². Μια σημαντική παράμετρος είναι η αναγνώριση της σημασίας και της διατήρησης των πυελικών νεύρων (nerve-sparing radical hysterectomy). Μια πιο λεπτομερής περιγραφή ακολούθησε το 2011, στηριζόμενη σε τρισδιάστατη απεικόνιση του πλάνου εκτομής του παραμητρίου, σε επιμήκεις και εγκάρσιες διατομές³. Ο αναγνώστης ενθαρρύνεται να μελετήσει το συγκεκριμένο άρθρο για την πλήρη κατανόηση της ορολογίας, με τη βοήθεια εγχειρητικών ανατομικών έγχρωμων φωτογραφιών. Στον πίνακα 1 περιγράφονται οι διαφορετικές

θεραπευτικές επιλογές στον χειρουργήσιμο ΚΤ (στάδια ΙΑ1-ΙΙΑ) και στη συνέχεια θα αναλυθούν οι θεραπευτικές επιλογές σε σχέση με τη διατήρηση της γονιμότητας.

Ο ρόλος της λαπαροσκοπικής χειρουργικής στην αντιμετώπιση του ΚΤ

Οι πρώτες λαπαροσκοπικές ριζικές υστερεκτομές έγιναν στις αρχές της δεκαετίας 1990 - 2000, στην Ευρώπη από τον Canis στη Γαλλία και από τον Nezhat στις ΗΠΑ, και έκτοτε η λαπαροσκόπηση και η ρομποτική είναι οι χειρουργικές προσελάσεις εκλογής σε πολλά ογκολογικά κέντρα παγκοσμίως. Αν και δεν έχει γίνει ποτέ μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη, όπως στον καρκίνο ενδομητρίου, ο μεγάλος αριθμός περιστατικών που έχει δημοσιευθεί δείχνει ότι, ενώ απαιτείται μεγαλύτερος χειρουργικός χρόνος με την ενδοσκοπική χειρουργική, η απώλεια αίματος είναι μικρότερη, οι επιπλοκές λιγότερες και ο χρόνος παραμονής στο νοσοκομείο βραχύτερος⁴. Όμως, η διενέργεια μιας τέτοιας επέμβασης λαπαροσκοπικά απαιτεί ευρεία εμπειρία πρώτα στην κλασσική χειρουργική τεχνική και έχει μεγάλη καμπύλη εκμάθησης. Υπολογίζεται ότι απαιτείται η διενέργεια 40 λαπαροσκοπικών ογκολογικών επεμβάσεων για να αποκτηθεί η κατάλληλη εμπειρία. Όλες οι αναδρομικές σειρές καταδεικνύουν ίδια ποσοστά επιβίωσης και υποτροπών σε σχέση με τη λαπαροτομία, αλλά επειδή δεν υπάρχουν επαρκή προοπτικά δεδομένα δεν έχει υπάρξει μέχρι τώρα καμία Cochrane ανάλυση στο θέμα αυτό. Παρ' όλα αυτά, το National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) στη Βρετανία έχει ήδη εγκρίνει τη λαπαροσκοπική χειρουργική ως αποδεκτή χειρουργική μέθοδο αντιμετώπισης του ΚΤ.

Διατήρηση της γονιμότητας και συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση αρχόμενου καρκίνου τραχήλου (ΚΤ)

Υπολογίζεται ότι το 25 - 30% των ασθενών που διαγιγνώσκονται με ΚΤ είναι αναπαραγωγικής ηλικίας και πολλές θα ήθελαν να διατηρήσουν τη γονιμότητα τους. Τα τελευταία 5 - 10 χρόνια έχουν συλλεχθεί επαρκή στοιχεία από μεγάλο αριθμό περιστατικών που έχουν αντιμετωπισθεί ριζικά αλλά, ταυτόχρονα, με διατήρηση της γονιμότητας ώστε να μπορούμε να μιλάμε πλέον για παγιωμένες χειρουργικές τεχνικές διατήρησης γονιμότητας ανάλογα με το στάδιο της νόσου.

Πίνακας 1. Χειρουργική θεραπεία καρκίνου τραχήλου μήτρας

	Στάδιο	Θεραπεία
IA1	Μέγιστο βάθος διήθησης $\leq 3\text{mm}$ Μέγιστη έκταση όγκου $\leq 7\text{mm}$	Κώνος, ολική υστερεκτομή (κοιλιακά, κολπικά, λαπαροσκοπικά, ρομποτικά) Σε διατήρηση γονιμότητας, αρκεί ο κώνος εφ' όσον τα όρια είναι καθαρά και δεν υπάρχει LVSI Σε LVSI, αντιμετωπίζεται σαν IA2
IA2	Μέγιστο βάθος διήθησης 3 - 5mm Μέγιστη έκταση όγκου (μδ) 7mm	Ριζική Υστερεκτομή (τύπου B1) & Πυελική Λεμφαδενεκτομή (ΠΛ) Σε διατήρηση γονιμότητας, μεγάλος κώνος ή ριζική τραχηλεκτομή & ΠΛ (και λαπαροσκοπικά)
IB1	Μέγιστη διάμετρος όγκου $\leq 4\text{ cm}$	Ριζική Υστερεκτομή (B1 ή C1) & ΠΛ

Στάδιο IA1

Είναι, γενικά, αποδεκτό ότι η απλή κωνοειδής εκτομή είναι αρκετή σε ασθενείς που θέλουν να διατηρήσουν τη γονιμότητα τους, με την προϋπόθεση ότι τα εγχειρητικά όρια είναι ελεύθερα νόσου. Πολλές φορές, η ανεύρεση ενός τέτοιου μικροδιηθητικού καρκίνου είναι τυχαία όταν γίνεται η κωνοειδής εκτομή για τη θεραπεία CIN και είναι μόνο ένα παθολογο - ανατομικό εύρημα. Προφανώς, και αυτό καταδεικνύει την ανάγκη ειδικής εκπαίδευσης στην κολποσκόπηση, διάγνωση και θεραπεία του CIN, κάτι που η Ελληνική Εταιρεία Κολποσκόπησης και Παθολογίας Τραχήλου έχει αναγνωρίσει εδώ και αρκετά χρόνια, παρέχοντας διεθνώς αναγνωρισμένα ειδικά σεμινάρια, πρακτική και πιστοποιητικά. Όταν υπάρχει κολποσκοπική υπόνοια μικροδιηθητικού ΚΤ, η κωνοειδής εκτομή θα πρέπει να γίνει με τέτοιο τρόπο ώστε όλη η βλάβη να βγει σ' ένα κομμάτι και χωρίς να υπάρχει θερμικό έγκαυμα, που θα δυσχεράνει τον παθολογο - ανατόμο στην εκτίμηση της ολικής αφαίρεσης της βλάβης. Σε αντίθετη περίπτωση, η ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε δεύτερη κωνοειδή εκτομή, χάνοντας περαιτέρω τμήμα του τραχήλου και αυξάνοντας την πιθανότητα μαιευτικών επιπλοκών (κυρίως, πρόωρου τοκετού) σε μελλοντική εγκυμοσύνη. Η ανεύρεση λεμφαγγειακής διήθησης (LVSI) αυξάνει την πιθανότητα ανεύρεσης μεταστάσεων στους πυελικούς λεμφαδένες (από <1% σε 5-8%). Σε αυτές τις περιπτώσεις συστήνεται η διενέργεια και συστηματικής λεμφαδενεκτομής (που μπορεί να γίνει και λαπαροσκοπικά).

Η μεγαλύτερη σειρά συντηρητικής αντιμετώπισης του σταδίου IA1 στη βιβλιογραφία έχει ανακοινωθεί

πρόσφατα από τους Wright και συνεργάτες και επιβεβαιώνει την εξαιρετική πρόγνωση μετά από απλή κωνοειδή εκτομή. Σε σύνολο 1.409 ασθενών, η 5-ετής επιβίωση μετά υστερεκτομή ήταν 99% και μετά από κωνοειδή εκτομή 98%, ενώ το συνολικό ποσοστό υποτροπής ήταν 3%⁵.

Στάδια IA2-IB1

Ριζική Τραχηλεκτομή

Η κολπική ριζική τραχηλεκτομή (PT), με διατήρηση του σώματος της μήτρας και αναστόμωσης του με τον κόλπο, σε συνδυασμό με λαπαροσκοπική πυελική λεμφαδενεκτομή προτάθηκε αρχικά από τον Γάλλο Dargent το 1987⁶. Από τότε έχουν ανακοινωθεί παγκοσμίως περισσότερες από 1.200 τέτοιες επεμβάσεις, είτε διακολπικά, είτε διακοιλιακά (ανοιχτά, λαπαροσκοπικά ή ρομποτικά) με αποτελέσματα επιβίωσης ίδια με αυτά της ριζικής υστερεκτομής (>90%). Ο Ungar θεωρείται ο πρώτος που ανέδειξε συστηματικά το 2005 τις εγχειρητικές δυσκολίες της ριζικής εκτομής του παραμητρίου διακολπικά και, ουσιαστικά, επανεισήγαγε την κοιλιακή ριζική τραχηλεκτομή σε συνδυασμό με πλήρη πυελικό λεμφαδενικό καθαρισμό⁷. Παράγοντες κινδύνου υποτροπής (μέχρι και 19%) είναι η μεγάλη διάμετρος του όγκου (> 2 cm), η λεμφαγγειακή διήθηση και το βάθος διήθησης > 1 cm. Η συντηρητική πλειοψηφία των περιπτώσεων που έχουν ανακοινωθεί έχει γίνει διακολπικά ή με λαπαροτομία, αλλά περίπου 150 περιπτώσεις που αντιμετωπίστηκαν λαπαροσκοπικά ή ρομποτικά δείχνουν τα ίδια ποσοστά επιβίωσης. Ιδανικά, θα πρέπει να διενεργείται πρώτα η

Θεραπεία διηθητικού καρκίνου του τραχήλου. Ποιές είναι οι θεραπευτικές επιλογές?

λεμφαδενεκτομή και μόνο επί απουσίας λεμφαδενικών μεταστάσεων, σε δεύτερο χρόνο, να γίνεται η ριζική τραχηλεκτομή.

Σε μία προσπάθεια να μπορέσουν γυναίκες με όγκους μεγαλύτερης διαμέτρου των 2 cm να υποβληθούν σε χειρουργική θεραπεία διατήρησης της γονιμότητας με ασφάλεια έχει αναφερθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών η χορήγηση νέο-επικουρικής χημειοθεραπείας. Η μεγαλύτερη σειρά είναι των Μανεο και συνεργατών σε σύνολο 21 ασθενών με όγκους μεγαλύτερης διαμέτρου των 3cm, που έλαβαν 3 κύκλους συνδυασμένης χημειοθεραπείας και, ακολούθως, υποβλήθηκαν σε κωνοειδή εκτομή και πυελική λεμφαδενεκτομή. Δεν βρέθηκε υπολειμματική νόσος σε 5 ασθενείς και δεν υπήρχαν υποτροπές μετά από μέση παρακολούθηση 69 μηνών. Έξι από τις 9 που προσπάθησαν, κατάφεραν να μείνουν έγκυες, με σύνολο 7 τελειόμηνων τοκετών, 2 πρόωρων τοκετών και μίας αποβολής 1^{ου} τριμήνου⁸.

Καθ' ότι η ΡΤ γίνεται για τη διατήρηση της γονιμότητας της γυναίκας, το μεγαλύτερο ποσοστό επιπλοκών σχετίζεται με την πλήρη αφαίρεση του τραχήλου. Το ποσοστό αποβολών 1^{ου} τριμήνου φαίνεται ότι είναι περίπου ίδιο με του γενικού πληθυσμού (17%), αλλά σε συνδυασμό με του 2^{ου} τριμήνου φτάνει σε περίπου 24%. Επίσης, σε 23%, σε αντίθεση με το 10% του γενικού πληθυσμού, συμβαίνει πρόωρος τοκετός (πριν τις 36 εβδομάδες κύησης). Η κυκλοτερής περιέδεση του ισθμού, πριν την αναστόμωση με τον κόλπο, φαίνεται ότι βοηθάει στη μείωση αυτών των επιπλοκών, λόγω της τραχηλικής έλλειψης, ενώ δεν επηρεάζει την αυξημένη πιθανότητα πρόωρης ρήξης των υμένων, που προφανώς σχετίζεται και με την έλλειψη τραχηλικής βλέννης. Αντίθετα, μειωμένη ικανότητα αυτόματης σύλληψης μπορεί να σχετίζεται με στένωση της ισθμο - κολπικής συμβολής (αναφέρεται στο 15% των ΡΤ), απουσία τραχηλικής βλέννης και υποκλινικής σαλπινγίτιδας. Προφανώς, σε περίπτωση τεχνικής γονιμοποίησης θα πρέπει να αποφεύγεται η πολύδυμη κύηση⁹.

Συντηρητικότερη χειρουργική αντιμετώπιση αρχόμενου καρκίνου τραχήλου (ΚΤ)

Στην ιστολογική εξέταση του υλικού ριζικής υστερεκτομής (ΡΥ) ή ριζικής τραχηλεκτομής (ΡΤ) σε πολλές γυναίκες που χειρουργούνται με αρχόμενο

ΚΤ δεν ανευρίσκεται νόσος στο παραμήτριο. Η μεγαλύτερη μελέτη στη βιβλιογραφία σε σύνολο 842 ασθενών, που υποβλήθηκαν σε ΡΥ για ΚΤ σταδίων από ΙΑ1 μέχρι και ΙΒ1, μόνο στο 4% αυτών βρέθηκε νόσος στο παραμήτριο¹⁰. Παράγοντες που σχετίζονταν με ανεύρεση νόσου στο παραμήτριο ήταν η μεγαλύτερη ηλικία, το μέγεθος του όγκου (μέση τιμή μέγιστης διαμέτρου 2,2 cm vs 1,8 cm, $p < 0,04$), η ανεύρεση λεμφαγγειακών εμβόλων (LymphoVascular Space Involvement - LVSI) (85% vs 45%, $p < 0,0004$), ο χαμηλός βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης του όγκου (95% vs 65%, $p = 0,001$), μεγαλύτερο βάθος διήθησης (μέση τιμή 18 vs 5 mm, $p < 0,001$) και η ανεύρεση θετικών μεταστατικών λεμφαδένων (44% vs 5%, $p < 0,0001$). Ειδικά, σε ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες, όγκους μέγιστης διαμέτρου 2 cm και βάθος διήθησης μέχρι 10 mm η πιθανότητα ανεύρεσης νόσου στα παραμήτρια ήταν μόνο 0,6%. Επίσης, όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία, στο 60% των ριζικών τραχηλεκτομών, που έχει προηγηθεί διαγνωστική κωνοειδής εκτομή, δεν ανευρίσκεται υπολειμματική νόσος. Πολλές μελέτες υποστηρίζουν αυτά τα δεδομένα, γεγονός που καταδεικνύει την ανάγκη για μείωση της ριζικότητας στην πλειοψηφία των ασθενών με αρχόμενο και χειρουργήσιμο ΚΤ, έτσι ώστε να μειωθεί αντίστοιχα και το ποσοστό των εγχειρητικών άμεσων και απότερων επιπλοκών.

Μία πρόσφατη ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας παρουσιάζεται από τους Ramirez και συνεργάτες. Σε 261 ασθενείς με αρχόμενο ΚΤ, 247 υποβλήθηκαν σε κωνοειδή εκτομή ή απλή τραχηλεκτομή ή απλή υστερεκτομή σε συνδυασμό με πυελική λεμφαδενεκτομή. Οι περισσότεροι είχαν νόσο σταδίου ΙΒ1. Μεταστατικοί λεμφαδένες βρέθηκαν μόνο σε 13 ασθενείς. Μετά από μέση παρακολούθηση από 16 έως 96 μήνες, παρατηρήθηκαν μόνο 2 περιπτώσεις επανεμφάνισης νόσου και ένας θάνατος¹¹. Σύντομα, θα ολοκληρωθούν και 3 προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες (GOG protocol 278, SHAPE trial, ConCerv). Και στις 3, τα κριτήρια επιλογής ασθενών για συντηρητικότερη θεραπεία περιλαμβάνουν ασθενείς με μέγιστη διάμετρο όγκου 2 cm.

Πρέπει το αδενοκαρκίνωμα στα αρχικά στάδια να αντιμετωπίζεται διαφορετικά;

Το αδενοκαρκίνωμα σε αρχικά στάδια εθεωρείτο πιο

επιθετικό από το συνηθέστερο πλακώδες καρκίνωμα. Παρ' όλα αυτά, στη πρόσφατη μετα - ανάλυση των Reade και συνεργατών, σε σύνολο 337 ασθενών με αδενοκαρκίνωμα σταδίου IA1, 118 σταδίου IA2 και 105 σταδίου IB1 δεν φαίνεται ότι έχει χειρότερη πρόγνωση και κίνδυνο υποτροπής από το πλακώδες καρκίνωμα¹².

Φρουρός Λεμφαδένας

Η πιθανότητα ανεύρεσης μεταστατικών πυελικών λεμφαδένων είναι περίπου 1% στο στάδιο IA 1, 8% στο στάδιο IA2 και 16 - 18% στο στάδιο IB. Παράλληλα, η λεμφαδενεκτομή επιβαρύνει κατά πολύ την επικινδυνότητα του χειρουργείου, αυξάνοντας την πιθανότητα επιπλοκών (παράταση επέμβασης, δημιουργία λεμφοκύστεων και λεμφοιδήματος). Προφανώς, η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών υπόκειται σε μία μεγάλη επέμβαση χωρίς πρακτικό όφελος. Πολλές μελέτες έχουν, ήδη, δημοσιευθεί σ' ότι αφορά την ευαισθησία διαφόρων μεθόδων επιτυχούς ανεύρεσης του φρουρού λεμφαδένα (ΦΛ) και τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά. Σε μία πρόσφατη μετα - ανάλυση 67 μελετών βρέθηκε ότι η ευαισθησία ανεύρεσης του ΦΛ υπερβαίνει το 90%¹³. Η ευαισθησία ανεύρεσης φαίνεται ότι αυξάνει με τη χρήση ραδιοσημασμένης χρωστικής, τη σωστή δοσολογία, τον τρόπο χορήγησης στον τράχηλο, το χρονικό παράθυρο των 30 min ανίχνευσης του ΦΛ, τη χρήση ενδοσκοπικών μεθόδων (λαπαροσκοπική ή

ρομποτική). Επίσης, όπως και σε άλλους καρκίνους, φαίνεται ότι η ταχεία ιστολογική βιοψία (frozen section) δεν είναι ασφαλής και θα πρέπει να γίνεται και ανοσο - ιστοχημική εξέταση (αυξάνει την πιθανότητα ανεύρεσης μικρομεταστάσεων). Παράγοντες που μπορεί να μειώσουν την ευαισθησία της μεθόδου είναι η κωνοειδής εκτομή, η χορήγηση νέο - επικουρικής χημειοθεραπείας, το μέγεθος του όγκου (> 2cm) και τα πιο προχωρημένα στάδια. Ένα μεγάλο πλεονέκτημα της μεθόδου ΦΛ είναι η ανεύρεση του με μεταστατική νόσο σε σημείο εκτός της συνήθους εντόπισης, όπως σπάνια μπορεί να συμβεί (κοινά λαγόνια αγγεία, παραορτικά). Αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα την καλύτερη αντιμετώπιση της ασθενούς, γιατί διαφορετικά αυτές οι μεταστάσεις θα παρέμεναν αδιάγνωστες.

Συμπέρασμα

Οι τεχνολογικές πρόοδοι των τελευταίων ετών και η καλύτερη κατανόηση της βιολογικής συμπεριφοράς του καρκίνου τραχήλου της μήτρας προσφέρουν τη δυνατότητα πρόωρης διάγνωσης και αποτελεσματικής χειρουργικής αντιμετώπισης με τρόπο που να μειώνονται οι εγχειρητικές επιπλοκές, χωρίς να επηρεάζεται το ογκολογικό αποτέλεσμα. Οι τελευταίες εξελίξεις προσφέρουν τη δυνατότητα διατήρησης της γονιμότητας της ασθενούς, καθ' ότι ο καρκίνος τραχήλου αφορά σε ποσοστό 40% ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας. ☺

Take home messages

- Ο καρκίνος τραχήλου είναι πλήρως θεραπεύσιμος στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων
- Η εφαρμογή νέων τεχνικών μπορεί να μειώσει τις σοβαρές επιπλοκές της ριζικής υστερεκτομής (διατήρηση νευρικού πλέγματος πυέλου)
- Είναι εφικτή η ριζική χειρουργική αντιμετώπιση με διατήρηση της γονιμότητας της γυναίκας
- Ο καρκίνος τραχήλου είναι πλήρως θεραπεύσιμος στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων
- Η εφαρμογή νέων τεχνικών μπορεί να μειώσει τις σοβαρές επιπλοκές της ριζικής υστερεκτομής (διατήρηση νευρικού πλέγματος πυέλου)
- Είναι εφικτή η ριζική χειρουργική αντιμετώπιση με διατήρηση της γονιμότητας της γυναίκας
- Ο φρουρός λεμφαδένας μπορεί στο μέλλον να μειώσει την ανάγκη συστηματικής λεμφαδενεκτομής και τις επιπλοκές της, αλλά ακόμα δεν εφαρμόζεται συστηματικά στην κλινική πράξη.

Treatment of invasive cancer of the cervix. What are the therapeutic options?

Synopsis

Numerous new scientific findings regarding both prevention and treatment of cervical cancer offer the opportunity to the scientific community worldwide to eradicate this disease. Also, surgical developments make fertility preservation possible in young nulliparous women diagnosed with cervical cancer, as it is well documented that preservation of the body of the uterus and ovaries is feasible, without compromising the radicality of treatment. Today, more than ever, there is a major need for Greece to develop services for the systematic prevention of the disease, through the vaccination of the adolescent population, the implementation of a national cytological screening program and for organizing designated centres, where expert treatment will be offered based on internationally agreed guidelines. A reliable national cancer registry is needed in order to monitor the prevalence of the disease and the efficacy of available treatment.

KEY WORDS: cancer of the uterine cervix, radical hysterectomy / trachelectomy, sentinel lymph node

References

1. Piver MS, Rutledge F, Smith JP.(1974) Five classes of extended radical hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 44: 265-272.
2. Querleu D, Morrow CP.(2008) Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol*. 9: 297-303.
3. Cibula D, Abu-Rustum NR, Benedetti-Panici P. et al (2011) New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. *Gynecol Oncol*. 122: 264-268.
4. Hong JH, Choi JS, Lee JH, et al.(2012) Can laparoscopic radical hysterectomy be a standard surgical modality in stage IA2-IIA cervical cancer? *Gynecol Oncol*.127: 102-106.
5. Wright JD, Nathavithrana R, Lewin SN et al.(2010) Fertility conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. *Obstet Gynecol*. 115: 585-590.
6. Dargent D, Brun JL, Roy M, et al.(1994) La trachelectomie elargie: une alternative a l'hysterectomie radicale dans le traitement des cancers infiltrants. *Jobgyn*. 2: 285-292.
7. Ungar L, Palfalvi L, Hogg R, et al.(2005) Abdominal radical trachelectomy: a sparing option for women with early cervical cancer. *Br J Obstet Gynaecol*.112: 366-369.
8. Maneo A, Chiari S, Bonazzi C, Mangioni C.(2008) Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol*.111: 438-443.
9. Shepherd JH.(2012) Cervical Cancer. *Best Practice & research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 26: 293-309.
10. Covens A, Rosen B, Murphy J. et al.(2002) How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol*.84: 145-9.
11. Ramirez PT, Pareja R, Rendon GJ, Millan C, Frumovitz M, Schmeler KM.(2014) Management of low-risk early - stage cervical cancer: should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? *Gynecol Oncol*.132: 254-259.
12. Reade CJ, Eiriksson LR, Covens A. (2013) Surgery for early stage cervical cancer: how radical should it be? *Gynecol Oncol*. 131: 222-230.
13. Kadkhodayan S, Hasanzadeh M, Treglia G. et al. (2015) Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: a systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. *Eur J Surg Oncol*. 41: 1-20.

Αδενοκαρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας. Διάγνωση και θεραπεία

Πολυξένη Βανακάρη¹, Αλέξανδρος Ι. Δαπόντε²

¹Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, 41110 Βιόπολις, Λάρισα

²Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, 41110 Βιόπολις, Λάρισα

Περίληψη

Το αδενοκαρκίνωμα του τραχήλου προέρχεται από τα αδενικά στοιχεία του τραχήλου. Η συχνότητα των αδενοκαρκινωμάτων, που περιλαμβάνει το βλεννώδες, ενδομητριοειδές εκ διαυγών κυττάρων και ορώδη τύπο έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες, ιδιαίτερα σε γυναίκες κάτω των 35 ετών. Μέρος αυτής της αύξησης μπορεί να είναι αποτέλεσμα της αυξανόμενης επίπτωσης της λοίμωξης από τον HPV, και ένα μέρος μπορεί να οφείλεται στην αποτελεσματικότητα στον έλεγχο και την πρόληψη των πλακωδών προδιηθητικών βλαβών που οδηγεί έτσι σε ιστολογική διάγνωση προς το αδενοκαρκίνωμα. Όταν η αρχική ανάπτυξη του αδενοκαρκινώματος του τραχήλου της μήτρας είναι εντός του ενδοτραχηλικού σωλήνα και ο εξωτράχηλος φαίνεται φυσιολογικός αυτή η βλάβη δεν μπορεί να διαγνωστεί μέχρι να προχωρήσει και να γίνει ελκωτική. Οι βλάβες είναι χαρακτηριστικά ογκώδη νεοπλάσματα που επεκτείνονται εντός του αυλού του τραχήλου και να δημιουργήσουν το λεγόμενο βαρελοειδή τράχηλο. Η επέκταση είναι παρόμοια με εκείνη του καρκίνου εκ πλακωδών κυττάρων και δεν υπάρχει καμία διαφορά στην επιβίωση όταν το αδενοκαρκίνωμα συγκρίνεται με το πλακώδες καρκίνωμα.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: αδενοκαρκίνωμα, καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, HPV

Εισαγωγή

Το αδενοκαρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας προέρχεται από τα αδενικά στοιχεία του τραχήλου. Στο 50 % των περιπτώσεων πρόκειται για πολυποειδείς εξωφυτι-

κές μάζες. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις αφορούν οζώδεις βλάβες με διάχυτη διόγκωση και εξέλκωση του τραχήλου. Η εν τω βάθος κυκλοτερής διήθηση του τοιχώματος έχει σαν αποτέλεσμα τον τράχηλο να διατείνεται

Corresponding author

Αλέξανδρος Ι. Δαπόντε

M.D. (Thessaloniki), Dr Med (LMU Munich), FCOG (SA), Διευθυντής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας, τηλ. επικ: 2413502795, 2413502796, E - mail: daponte@med.uth.gr

και συχνά προσλαμβάνει το σχήμα βαρελιού (βαρελοειδής τράχηλος). Σε ένα 15% των περιπτώσεων δεν υπάρχει ορατή βλάβη.

Παράγοντες κινδύνου και συχνότητα

Η συχνότητα του αδενοκαρκινώματος έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, ειδικά σε γυναίκες νεότερες από τα 35 έτη¹. Η αύξηση αυτή της συχνότητας δεν είναι ξεκάθαρη. Από τα αποτελέσματα μελετών πιθανολογείται ότι οφείλεται στην αυξημένη συχνότητα των HPV λοιμώξεων και στην αποτελεσματικότητα του screening. Παρόμοιοι HPV τύποι έχουν βρεθεί στο αδενοκαρκίνωμα *in situ* και διηθητικό αδενοκαρκίνωμα και συχνότερα οι 16, 18 και 45². Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος του τραχήλου είναι παρόμοιοι εκείνων που συντελούν στην ανάπτυξη του πλακώδους καρκινώματος. Η ηλικία έναρξης της σεξουαλικής δραστηριότητας καθώς και ο αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων η πολυτοκία και το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο αποτελούν σημαντικούς παράγοντες. Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας θεωρείται το κάπνισμα. Η επίδραση του καπνίσματος φαίνεται να είναι ανεξάρτητη άλλων παραγόντων, όπως της μεθόδου αντισύλληψης, της ηλικίας πρώτης κοήσεως και της κοινωνικής τάξης³.

Ιστοπαθολογία - ιστολογική εικόνα

Στο 90% των περιπτώσεων του αδενοκαρκινώματος παρατηρείται ο ενδοτραχηλικός τύπος. Άλλοι τύποι είναι το βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα, το ενδομητριοειδές, το αδενοκαρκίνωμα εκ διαυγών κυττάρων, το θηλώδες και το ορώδες - θηλώδες αδενοκαρκίνωμα. Η διαβάθμιση (*grading*) είναι σε τρεις κατηγορίες. Αν λιγότερο από 50% της έκτασης του όγκου δείχνει ένα πρότυπο ανάπτυξης με κυψελίδες ή/και σωληνώδεις σχηματισμούς τότε ο όγκος θεωρείται χαμηλής διαφοροποίησης. Αν στο 50% του όγκου παρατηρείται η δημιουργία αδενίων τότε ο όγκος χαρακτηρίζεται ως μέσης διαφοροποίησης. Αν στο περισσότερο από το 90% της έκτασης του όγκου παρατηρείται η δημιουργία αδενίων ο όγκος χαρακτηρίζεται καλής διαφοροποίησης. Στην ιστολογική εξέταση παρατηρούνται άτυποι σωληνώδεις σχηματισμοί με ελάχιστο συνεκτικό στρώμα, που διασπείρονται από τον αυλό των αδενίων προς τα περίξ με τη μορφή των επιθετικών αδενωμάτων προσεκβολών. Το χαρακτηριστικό γνώρισμα είναι

οι παραπάνω άτυποι αδενικοί σχηματισμοί, που έρχονται σε αντίθεση με την ομαλή κατανομή και εμφάνιση των φυσιολογικών τραχηλικών αδενίων. Παρατηρούνται κότταρα με ποικίλο μέγεθος λίγη ή καθόλου ενδοκυττάρια βλέννη και βαθυχρωματικούς πυρήνες.

Πρέπει να τονιστεί η ανάγκη ποιοτικών ιστοπαθολογικών εξετάσεων. Όλες οι ιστοπαθολογικές εκθέσεις πρέπει να αναφέρουν το grade και να καθορίζουν την εξωτερική επέκταση, το βάθος διήθησης και την παρουσία ή μη αγγειακής διήθησης. Η επάρκεια της υστερεκτομίας πρέπει πάντα να αξιολογείται σε σχέση με τα όρια του κόλλπου, εν τω βάθει τραχηλικό όριο και το παραμήτριο. Πρέπει να συμπεριλαμβάνονται η συμμετοχή ή όχι του παραμητρίου, του κόλλπου, του ισθμού και του σώματος της μήτρας. Η παρουσία ή απουσία λεμφαδενικών διογκώσεων και οι διαστάσεις πρέπει να αναφέρονται μαζί με τον αριθμό των λεμφαδένων της κάθε ανατομικής ομάδας⁴.

Ανοσοϊστοχημεία και διάγνωση του αδενοκαρκινώματος

Η ανοσοϊστοχημεία μπορεί να είναι χρήσιμη στην διαφορική διάγνωση καλοήθων καταστάσεων και πρωτοπαθών ενδοτραχηλικών καρκινωμάτων από πρωτοπαθή καρκινώματα του ενδομητρίου. Στην διαφορική διάγνωση της υψηλού βαθμού δυσπλασίας του αδενικού επιθηλίου από την μικρο-αδενική υπερπλασία και την σαλπγγική μεταπλασία έχουν χρησιμοποιηθεί το CEA και το CD44. Γενικά στις καλοήθεις καταστάσεις, μόνο μεμονωμένοι πυρήνες είναι θετικοί, ενώ στις υψηλόβαθμες δυσπλασίες του αδενικού επιθηλίου υπάρχει θετικότητα σε περισσότερο από 50% των πυρήνων. Το αντίσωμα P16 επίσης χρησιμοποιείται λόγω της υψηλής θετικότητας του στις υψηλόβαθμες δυσπλασίες. Οι όγκοι μέσης και χαμηλής κακοήθειας μπορεί να είναι δύσκολο να παρατηρηθούν σε μια αρχική μικροσκοπική εξέταση, αλλά η αξιολόγηση του πλήθους των μιτώσεων μπορεί να συμβάλει στον καθορισμό της κακοήθους συμπεριφοράς τους. Η ανοσοχρώση των κυττάρων με τον δείκτη πολλαπλασιασμού Ki67 (μιτωτικός δείκτης) είναι ένα αξιόπιστο μέσο για την αξιολόγηση των κυττάρων σε φάση κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Μπορεί να μετρηθούν τόσο οι μιτώσεις όσο και τα κύτταρα που είναι θετικά στον Ki67. Εάν ποσοστό μεγαλύτερο του 10% των κυττάρων είναι σε φάση κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αυτό υποδεικνύει έναν ταχύτατα

πολλαπλασιαζόμενο όγκο. Η ανοσοϊστοχημεία είναι χρήσιμη στον διαχωρισμό ενδοτραχηλικών από ενδομήτρια πρωτοπαθή καρκινώματα καθώς η θεραπευτική αντιμετώπιση των δύο καρκινωμάτων είναι διαφορετική. Χρησιμοποιούνται συνήθως τα αντισώματα για υποδοχείς προγεστερόνης, οιστρογόνων και του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου. Ο καρκίνος του ενδομητρίου εμφανίζει θετικότητα στην βιμεντίνη και στους υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης. Το αδενοκαρκίνωμα του τραχήλου είναι αρνητικό στους παραπάνω δείκτες και εμφανίζει θετικότητα στο καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο⁵.

Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα του αδενοκαρκινώματος δεν διαφέρει από την κλινική εικόνα του πλακώδους καρκινώματος. Το κλινικό σημείο του διηθητικού αδενοκαρκινώματος είναι η κολπική αιμόρροια στα 2/3 των περιπτώσεων. Υπάρχουν και ασυμπτωματικές περιπτώσεις που ανιχνεύονται σε έλεγχο ρουτίνας με test Παπανικολάου χωρίς ο κλινικός γιατρός να έχει εντοπίσει κάτι στην επισκόπηση τραχήλου. Ο διηθημένος από αδενοκαρκίνωμα βαρελοειδής τράχηλος πολύ σύντομα καθιλώνεται με τη διήθηση του παραμητρίου.

Σταδιοποίηση

Είναι σημαντικό να εκτιμηθεί η έκταση της νόσου όχι μόνο για προγνωστικούς σκοπούς, αλλά και για τον προγραμματισμό της θεραπείας. Η κλινική σταδιοποίηση παρέχει επίσης ένα μέσο σύγκρισης των μεθόδων θεραπείας για τα διάφορα στάδια της νόσου παγκοσμίως. Η ταξινόμηση κατά FIGO είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο σύστημα σταδιοποίησης. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας σταδιοποιείται με την κλινική εξέταση και τη βοήθεια της εκτίμησης του παραμητρίου από το ορθό και η σταδιοποίηση συμπληρώνεται την αξιολόγηση της ουροδόχου κύστης με κυστεοσκόπηση, εκτίμηση πιθανής διάτασης των ουρητήρων και διήθησης του ορθού. Συνεπώς ακόμη και αν η βλάβη περιορίζεται σαφώς στον τράχηλο κατά την γυναικολογική εξέταση στο εξωτερικό ιατρείο αναγκαία για την σταδιοποίηση είναι η ακτινογραφία θώρακος και εκτίμηση των ουρητήρων με ενδοφλέβια πυελογραφία ή αξονική ή μαγνητική τομογραφία με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό. Αν το στάδιο δεν μπορεί να καθοριστεί με την κλινική εξέταση στο γυναικολογικό ιατρείο τότε προ-

τείνεται η διενέργεια γυναικολογικής εξέτασης υπό γενική αναισθησία που επιτρέπει τη διενέργεια κυστεοσκόπησης και ορθοσιγμοειδοσκόπησης. Οι πληροφορίες που λαμβάνονται με την αξονική τομογραφία την μαγνητική τομογραφία και την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) μπορεί να είναι χρήσιμες για τον προγραμματισμό της θεραπείας αλλά δεν αλλάζουν το στάδιο κατά FIGO της νόσου. Πρέπει να διευκρινιστεί ότι το στάδιο της νόσου δεν αλλάζει με τα ιστοπαθολογικά ευρήματα μεταστατικής νόσου κατά την πραγματοποίηση της ριζικής υστερεκτομίας.

Διάγνωση

Χρειάζεται κωνοειδής εκτομή. Οι προκαρκινωμάτωσης βλάβες του αδενικού επιθηλίου είναι ασυμπτωματικές. Το screening με την κυτταρολογία μπορεί να προβλέψει την παρουσία αδενικών ενδοεπιθηλιακών ανωμαλιών που περιλαμβάνουν το αδενοκαρκίνωμα και την υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία. Μελέτες σε γυναίκες με παθολογική κυτταρολογική εξέταση αδενικών ανωμαλιών και ιστολογική επιβεβαίωση έδειξαν ότι οι συχνότερες διαγνώσεις ήταν: high grade CIN, αδενοκαρκίνωμα του τραχήλου, καρκίνος ενδομητρίου και high grade αδενική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία⁶. Σε διηθητικό αδενοκαρκίνωμα στο test Παπανικολάου μπορεί να διαπιστωθεί η παρουσία κυλινδρικών κυττάρων με ωοειδείς πυρήνες που διατίθενται σε ψευδοπασαλώδεις στοιχούς. Οι προκαρκινωμάτωσης βλάβης του αδενικού επιθηλίου διαγιγνώσκονται είτε με την κυτταρολογική εξέταση είτε τυχαία μετά από βιοψία για άλλο λόγο. Η κυτταρολογία έχει πτωχή ευαισθησία για την ανίχνευση των αδενικών βλαβών⁷. Μια πιθανή εξήγηση είναι η ακατάλληλη δειγματοληψία των αδενικών κυττάρων. Επιπροσθέτως, οι κυτταρολόγοι βλέπουν λιγότερο συχνά βλάβες του αδενικού επιθηλίου και τέλος οι τελευταίες μπορεί να συνυπάρχουν με βλάβες του πλακώδους επιθηλίου και να μη διαγιγνώσκονται. Σε ένα επίχρισμα που επικρατούν οι βλάβες του πλακώδους επιθηλίου, οι βλάβες του αδενικού επιθηλίου μπορεί να αγνοηθούν⁸. Σχετικά με την αναφορά των παθολογικών αδενικών δειγμάτων η αναφορά οποιουδήποτε δείγματος πρέπει να συμπληρωθεί με μια γραπτή περιγραφική έκθεση. Στο μέτρο του δυνατού, η γραπτή έκθεση πρέπει να αναφέρει την πιθανή πηγή των αδενικών κυττάρων. Μολονότι δεν αναμένεται να είναι 100% ακριβές, ευρήματα

παθολογικών κυττάρων ενδομητρίου διευκολύνουν τη διάγνωση καρκίνου του ενδομητρίου⁹. Η κολποσκοπική αξιολόγηση είναι απαραίτητη στην παρουσία κυταρολογικών ευρημάτων που υποδεικνύουν παθολογία από το αδενικό επιθήλιο. Σε αυτόν τον πληθυσμό έχει παρατηρηθεί ένας υψηλός επιπολασμός για διηθητικό αδενοκαρκίνωμα, CIN, ανωμαλίες των αδενικών κυττάρων. Τα μειονεκτήματα της κολποσκόπησης είναι τα παρακάτω: η θέση της βλάβης είναι πιθανό να είναι εντός του ενδοτραχηλικού σωλήνα και συνεπώς είναι δύσκολο να εξετασθεί. Μια πιθανή εξήγηση είναι επίσης το γεγονός ότι ακόμα και μέσα στο οπτικό πεδίο του εξεταστή δεν υπάρχουν γενικά αποδεκτά κολποσκοπικά χαρακτηριστικά των προδιηθητικών αδενικών βλαβών. Η παρουσία αδενοκαρκινωμάτων in situ σχετίζεται με πυκνές λευκάζουσες λάχνες και λευκάζον επιθήλιο που είναι εύθρυπτο και αποκολλάται εύκολα. Η κολποσκόπηση καταδεικνύει ότι σε περίπου 50% των γυναικών με αδενοκαρκίνωμα in situ συνυπάρχει CIN. Η κολποσκόπηση παρέχει μία εκτίμηση της ανατομίας του κόλπου και του τραχήλου και βοηθά στην επιλογή της κατάλληλης μεθόδου και έκτασης της βιοψίας. Η βιοψία του εξωτραχήλου δεν έχει πολλές φορές αξία στην εκτίμηση των αδενικών βλαβών και μπορεί να δώσει αρνητικά ευρήματα¹⁰. Η ενδοτραχηλική απόξεση δεν βοηθά όσο θα περιμέναμε στη διάγνωση της ενδοτραχηλικής επέκτασης των CIN ή την ταυτοποίηση των αδενικών βλαβών. Τα δείγματα είναι συχνά μη ικανοποιητικά, το βάθος της βλάβης δεν μπορεί να εκτιμηθεί και η διαδικασία είναι επώδυνη για την ασθενή¹¹. Επιπροσθέτως, σπάνια δίνει πληροφορίες όταν χρησιμοποιείται ως τεχνική ρουτίνας στο ιατρείο κολποσκόπησης. Σε μία μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2010 οι Cage και συνεργάτες αναφέρουν ότι μεγαλύτερες σε ηλικία ασθενείς που παραπέμπονται με υψηλόβαθμη δυσπλασία στο ιατρείο κολποσκόπησης μπορεί να έχουν κάποιο όφελος από την διενέργεια ενδοτραχηλικής απόξεσης¹².

Απεικόνιση

Η ταξινόμηση που έχει προταθεί από τη FIGO δεν περιλαμβάνει επίσημα απεικόνιση. Ωστόσο η FIGO υποστηρίζει τη χρήση MRI και PET/CT στη διαχείριση των ασθενών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Η μαγνητική τομογραφία παρέχει την καλύτερη απεικόνιση του πρωτοπαθούς όγκου και της επέκτασης αυτού

στα μαλακά μέρη, δεδομένου ότι έχει μεγάλη διακριτική ικανότητα για ιστούς διαφορετικής πυκνότητας. Το PET/CT είναι χρήσιμο στη διάγνωση διογκωμένων λεμφαδένων και απομακρυσμένων μεταστάσεων. Και οι δύο μέθοδοι χρησιμοποιούνται για την μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών και έλεγχο για πιθανή υποτροπή¹³. Δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν άμεσα τη χρησιμότητα αυτών των μέσων απεικόνισης¹⁴.

Θεραπεία και πρόγνωση

Το είδος θεραπείας εξαρτάται από το στάδιο της νόσου. Σύμφωνα με τις οδηγίες από το National Comprehensive Cancer Network (NCCN) δεν υπάρχουν διαφορές στη θεραπευτική προσέγγιση μεταξύ του πλακώδους καρκίνου και του αδενοκαρκινώματος.

Η οριστική διάγνωση του μικροδιηθητικού καρκινώματος (στάδιο Ia1, όπου υπάρχει ελάχιστη μικροσκοπική διήθηση \leq με 3mm και πλάτος \leq με 7mm) μπορεί να γίνει μόνο με κωνοειδή εκτομή. Για μια νέα γυναίκα που επιθυμεί να διατηρήσει τη γονιμότητα και έχει ορατό κυλινδροπλακώδες όριο κατά την κολποσκόπηση, μία κυλινδρικού σχήματος εκτομή που περιλαμβάνει ολόκληρη τη ζώνη μετάπτωσης και τουλάχιστον 1 cm από τον εξωτράχηλο πάνω από το κυλινδροπλακώδες όριο, θεωρείται κατάλληλη. Στη συντηρητική αντιμετώπιση τα όρια εκτομής πρέπει να είναι αρνητικά και να υπάρχει απουσία λεμφαδενικής διήθησης. Αν όχι προτείνεται επανάληψη της εκτομής με σκοπό να αποκλεισθεί το διηθητικό αδενοκαρκίνωμα, να επιτευχθούν αρνητικά όρια και να διατηρηθεί η μήτρα. Οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται συντηρητικά ενημερώνονται ότι το ποσοστό υποτροπιών φθάνει το 15% στα τέσσερα έτη καθώς επίσης και για την μετεγχειρητική παρακολούθηση στο ιατρείο κολποσκόπησης και μετά από συζήτηση στο Ογκολογικό Συμβούλιο¹⁵.

Βιβλιογραφικές αναφορές που εξετάζουν το ερώτημα αν η πρόγνωση είναι χειρότερη για το αδενοκαρκίνωμα εντοπίζουν στο γεγονός ότι το αδενοκαρκίνωμα μπορεί να διαγνωσθεί με καθυστέρηση λόγω της ενδοτραχηλικής εντόπισης του όγκου¹⁶. Η επέκταση γίνεται με παρόμοιο τρόπο με το πλακώδες καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας, κατά συνέχεια ιστών και με μεταστάσεις στους επιχώριους πνευμονικούς λεμφαδένες. Δεν υπάρχει διαφορά στην πρόγνωση όταν το αδενοκαρκίνωμα συγκρίνεται με το πλακώδες καρκίνωμα μετά τη διόρθωση για το στάδιο¹⁷. ☺

Adenocarcinoma of the uterine cervix. Diagnosis and treatment

Synopsis

Adenocarcinoma of the cervix is derived from the glandular elements of the cervix. The incidence of adenocarcinomas, including the mucinous, endometrioid, clear cell, and serous types has been rising over the last several decades, especially in women younger than 35 years of age. Part of this increase may be due to an increasing prevalence of HPV infection, and part may be due to improvements in screening and prevention of squamous preinvasive disease thus leading to a histologic shift toward adenocarcinoma. When the initial growth is within the endocervical canal and the ectocervix appears normal this lesion might not be diagnosed until it is advanced and ulcerative. The lesions are characteristically bulky neoplasms that expand the cervical canal and create the so-called barrel - shaped lesions of the cervix. The spread pattern is similar to that of squamous cancer and there is no difference in survival rates when it is compared to squamous carcinoma after correction for stage.

KEY WORDS: adenocarcinoma, cervical carcinoma, HPV

References

- Williams, N.L., Werner, T.L., Jarboe, E.A. et al. (2015) Adenocarcinoma of the cervix: should we treat it differently? *Curr Oncol Rep.* 17, 440.
- Fedewa, S.A., Sauer, A.G., Siegel, R.L. et al. (2015) Prevalence of Major Risk Factors and Use of Screening Tests for Cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 24, 637-652.
- Peto, J., Gilham, C., Fletcher, O., et al. (2004) The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet.* 364, 249-56.
- Jordan, J., Singer, A., Jones, H., et al. (2006) *The Cervix*, 2nd edition, p. 321.
- Tavassoli, F.A., Devilee, P. (2003) *Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs*, IARC Press, Lyon
- Cullimore, J., Scurr, J. (2000) The abnormal glandular smear: cytologic prediction, colposcopic correlation and clinical management. *J Obstet Gynaecol.* 20, 403-7.
- Ostör, A.G., Duncan, A., Quinn, M., et al. (2000) Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an experience with 100 cases. *Gynecol Oncol.* 79, 207-10.
- Luesly, D.M., Jordan, J.A., Woodman, C.B., et al. (1987) A retrospective review of adenocarcinoma in situ and glandular atypia of the uterine cervix. *Br J Obstet Gynaecol.* 94, 699-703.
- Colposcopy and Programme Management, NHSCSP May 2010, page 54, Management of glandular abnormalities.
- Cullimore, J.F., Luesley, D.M., Rollason, T.P. (1992) A prospective study of conization of the cervix in the management of cervical intraepithelial glandular neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 99, 314-318.
- Colposcopy and Programme Management, NHSCSP May 2010, page 56.
- Gage, J.C., Duggan, M.A., Nation, J.G., et al. (2010) Detection of cervical cancer and its precursors by endocervical curettage in 13,115 colposcopically guided biopsy examinations. *Am J Obstet Gynecol* 203, 481.
- Kusmirek, J., Robbins, J., Allen, H., et al. (2015) PET/CT and MRI in the imaging assessment of cervical cancer. *Abdom Imaging* (ahead of print).
- Liu, P.Y., Yen, T.C., Chen, M.Y. (2009) Detection of hematogenous bone metastases in cervical cancer; 18f-fluorodeoxyglycose-positron emission tomography versus computed tomography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 115: 5740-80.
- Colposcopy and Programme Management, NHSCSP May 2010, page 57, 58.
- Fujiwara, K., Monk, B., Devouassoux-Shisheboran, M. (2014) Adenocarcinoma of the uterine cervix: why is different ? *Curr Oncol Rep.* 16, 416
- Disaia, P., Creasman, W. (2006) *Clinical Gynecologic Oncology*, 6th edition, page 63.

Διηθητικός καρκίνος του τραχήλου κατά την διάρκεια της κύησης. Τι πρέπει να κάνουμε;

Θάλεια Τσαχαλίνα MD, PHD, FRCOG, CCT (GYN ONC)

Χειρουργός Γυναικολόγος Ογκολόγος, Διευθύντρια Γυναικολογικής Ογκολογικής Μονάδας ΕΡΡΙΚΟΣ ΝΤΥΝΑΝ Hospital Centre, Επιστημονικός συνεργάτης ομίλου ΥΓΕΙΑ- ΜΗΤΕΡΑ

Περίληψη

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι η δεύτερη αιτία θανάτου οφειλόμενη σε καρκίνο στην αναπαραγωγική ηλικία. Η πρώτη αιτία θανάτου οφειλόμενη σε καρκίνο είναι ο καρκίνος του μαστού. Ακολουθούν σε συχνότητα τα λεμφώματα, μελανώματα και καρκίνος του θυρεοειδή αδένα.

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ένα από τα πιο συνηθισμένα κακοήθη νοσήματα στην κύηση. Σχεδόν 3% των περιστατικών του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας διαγιγνώσκονται κατά την διάρκεια της κύησης. Το εκτιμώμενο ποσοστό του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατά την διάρκεια της κύησης είναι 1 περιστατικό για κάθε 1.000 έως 5.000 κύσεις. Το παρόν άρθρο αναπαριστά μια συστηματική αναδρομική ανάλυση της βιβλιογραφίας μέσω των PubMed, Cochrane και Cancer Research UK, χρησιμοποιώντας τις λέξεις: κύηση, καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, διάγνωση και θεραπεία.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: κύηση, καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, διάγνωση και θεραπεία

Διάγνωση

Η διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας βασίζεται στα κλινικά ευρήματα, στην εξέταση του τραχήλου, στην κυτταρολογική εξέταση, στην κολποσκόπηση, στις βιοψίες που έχουν ληφθεί κατά την διάρκεια της κολποσκόπησης και στην απεικονιστική εκτίμηση της πυέλου. Δεν είναι σκοπός του άρθρου να αξιολογήσει την σημαντικότητα της κάθε εξέτασης.

Διηθητικός καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

Όταν ο διηθητικός καρκίνος του τραχήλου της μήτρας εμφανίζεται στην εγκυμοσύνη προκαλεί θεραπευτικά και ηθικά διλήμματα. Η θεραπεία αυτής της νόσου θα εξαρτηθεί από την ηλικία της κύησης την στιγμή της διάγνωσης, του σταδίου της νόσου, του μεγέθους του όγκου και την επιθυμία της ασθενούς να συνεχίσει την κύηση και την ευκαιρία για να τεκνοποιήσει.

Corresponding author

Θάλεια Τσαχαλίνα

Βασ. Σοφίας 98, 3ος όροφος, 2107706610, 6937155605, E - mail: thaliauk@hotmail.com

Κατά την κύηση ο συχνότερος (σε ποσοστό 70-80%) ιστοπαθολογικός τύπος του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που εμφανίζεται, είναι ο πλακώδης και ακολουθεί το αδενοκαρκίνωμα. Τα ποσοστά αυτά είναι παρόμοια όταν συγκρίνονται με αυτά των μη εγκύων ασθενών. Σύμφωνα με την FIGO, η κατανομή των σταδίων την στιγμή της διάγνωσης είναι: 70-80% των εγκύων ασθενών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι στάδιο I, 10-20% είναι στάδιο II, 3-8% είναι στάδιο III και 3% είναι στάδιο IV.

A) Μικροδιηθητικός καρκίνος (στάδιο IA1)

Δεν υπάρχει 'consensus' όσο αφορά την θεραπεία του μικροδιηθητικού καρκίνου του τραχήλου κατά την διάρκεια της κύησης. Μερικοί συγγραφείς υποστηρίζουν την κωνοειδή εκτομή ως θεραπεία μόνο όταν, η αρχική βιοψία δείχνει μικροδιήθηση, αποκλείοντας το ενδεχόμενο ύπαρξης διηθητικού καρκίνου. Όταν διαγιγνώσκεται μικροδιηθητικός καρκίνος κατά τη διάρκεια της κύησης η θεραπευτική μας προσέγγιση μπορεί να είναι απλή παρατήρηση με κολποσκόπηση κάθε 2 μήνες και επανεκτίμηση 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό με καινούργια κολποσκόπηση, κυτταρολογική εξέταση και βιοψία σε περιπτώσεις που η εγκυμοσύνη είναι το ζητούμενο και δεν επίκειται άμεση χειρουργική παρέμβαση¹. Αν η διάγνωση γίνει μετά την 24η εβδομάδα της κύησης τότε η καλύτερη θεραπευτική μέθοδος είναι να περιμένει κανείς για ωρίμανση του επιφανειοδραστικού παράγοντα και ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου έτσι ώστε, να αποφευχθούν οι επιπλοκές της προωρότητας².

B) Διηθητικός καρκίνος (στάδιο IA2, IB και IIA)

Δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι η κύηση επιταχύνει την εξέλιξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Αξίζει να αναφερθεί ότι η επιβίωση δεν εξαρτάται από το τρίμηνο της κύησης που έγινε η διάγνωση. Υπάρχουν μελέτες στην βιβλιογραφία που υποστηρίζουν ότι όταν η διάγνωση γίνει πριν την 16η εβδομάδα της κύησης άμεση χειρουργική θεραπεία πρέπει να προσφερθεί στην ασθενή. Αν η διάγνωση γίνει μετά την 16η εβδομάδα η ασθενής με αρχικά στάδια διηθητικού καρκίνου (στάδιο IA, IB) μπορεί να περιμένει έως ότου επιτευχθεί ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου πριν την έναρξη θεραπείας. Όλες οι μελέτες δείχνουν ότι αναβολή της θεραπείας δεν επηρεάζει την πρόγνωση

της νόσου^{1,2}. Αυτές οι μελέτες συμπεριλαμβάνουν σημαντικό αριθμό γυναικών (80 περιστατικά) και αναφέρονταν σε αναβολή της θεραπείας από 1 έως 40 εβδομάδες. Η υποτροπή ήταν της τάξης του 5% δηλαδή παρόμοια με των μη εγκύων γυναικών³.

Όμως είναι σημαντικό να εξηγηθούν στην μέλλουσα μητέρα οι πιθανές θεραπευτικές επιλογές που έχει, συμπεριλαμβανομένης και της άμεσης διακοπής κύησης.

Διάγνωση πριν από την 20η εβδομάδα της κύησης

Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστάται άμεση διακοπή της κύησης και ριζική υστερεκτομή με το έμβρυο μέσα στην μήτρα και πυελικό λεμφαδενικό καθαρισμό ή ριζική ακτινοβολία με το έμβρυο ενδομητρικά, που αναπόφευκτα θα οδηγήσει σε θάνατο και αυτόματη αποβολή του εμβρύου. Αν αυτό δεν συμβεί τότε θα πρέπει να εκκενωθεί η μήτρα πριν την έναρξη βραχυθεραπείας. Κάποιοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι μπορεί να ακολουθηθεί η συντηρητική θεραπεία σε γυναίκες που η διάγνωση γίνει μετά την 12η εβδομάδα⁴.

Διάγνωση μετά την 20η εβδομάδα της κύησης

Όταν η διάγνωση γίνει μετά την 20η εβδομάδα οι περισσότερες μελέτες συμβουλεύουν αναμονή έως ότου ωριμάσει ο επιφανειοδραστικός παράγοντας χορηγώντας στεροειδή και εν συνέχεια προγραμματισμένη καισαρική τομή και ακολούθως ριζική υστερεκτομή με πυελική λεμφαδενεκτομή. Σε ασθενείς που η διάγνωση γίνεται στο 3ο τρίμηνο συνιστάται άμεση θεραπεία μετά την καισαρική.

Παρόλο ότι το μέγεθος της μήτρας είναι μεγαλύτερο κατά την ριζική υστερεκτομή, όταν συγκρίθηκαν η εξαίρεση των παραμητρίων, η κινητοποίηση των ουρητήρων και η εκτιμώμενη απώλεια αίματος κατά το χειρουργείο, είδαν ότι δεν υπήρχε διαφορά σε σχέση με περιστατικά μη εγκύων γυναικών⁵.

Μερικές μελέτες προτείνουν την έναρξη χημειοθεραπείας κατά την διάρκεια του 2ου τριμήνου όσο αναμένουν την ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου και μέχρι να γίνει η τελική θεραπεία. Το 2007 ο Bader et al.⁶, ανέφερε την χρήση 4 κύκλων cisplatin (50mg/m²) και vincristin (1mg/m²) για 21 μέρες σε γυναίκες που βρίσκονταν στην 19η εβδομάδα κύησης και με στάδιο IIA διηθητικού καρκίνου. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη καισαρική τομή την 33η εβδομάδα της κύησης και ακολούθως ριζική υστερεκτομή

και λεμφαδενεκτομή. Σε περιπτώσεις που υπήρχαν θετικοί λεμφαδένες οι ερευνητές συνιστούσαν χορήγηση συμπληρωματικής χημειοθεραπείας με cisplatin, vincristine και bleomycin για 10 ημέρες. Μετά από παρακολούθηση 80 μηνών δεν αναφέρθηκαν υποτροπές.

Η χρήση χημειοθεραπείας κατά την διάρκεια της κύησης για την θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας φαίνεται να είναι εφικτή. Συνιστάται όμως, να αποφεύγεται η χορήγηση στο 1ο τρίμηνο λόγω πιθανότητας των φαρμάκων να προκαλούν τερατογένεση. Η χορήγηση χημειοθεραπείας κατά την διάρκεια του 2ου και του 3ου τριμήνου, συνδέεται με υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου (παρατηρείται στο 40% των περιπτώσεων), προωρότητα και ενδομήτριο θάνατο. Επιπλέον η χημειοθεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται μετά τις 35 εβδομάδες γιατί η γέννηση του παιδιού θα συμπέσει με την μέγιστη ανοσοκαταστολή που προκαλεί η θεραπεία.

Γ) Διθηθικός καρκίνος (στάδιο IIB, III και IV)

Ευτυχώς αυτές οι περιπτώσεις σπάνια εμφανίζονται στην κύηση. Η βιβλιογραφία συνιστά άμεση θεραπεία η οποία αποτελείται από χημειοθεραπεία και ακτινοβολία. Έχει αποδειχθεί ότι, ο συνδυασμός αυτός μπορεί να αυξήσει την 5ετή επιβίωση κατά 12% σε σύγκριση με την χορήγηση μόνο ακτινοβολίας^{7,8}.

Πρόγνωση

Υπάρχουν μελέτες στις οποίες αναφέρεται ότι, αλλοιώσεις που εμφανίζονται στον τράχηλο της μήτρας κατά την διάρκεια της κύησης μπορεί να υποστραφούν σε ένα ποσοστό που κυμαίνεται από 10 - 70% και να εξαφανιστούν μετά την γέννηση του παιδιού. Επίσης σε ποσοστό 25 - 47% επιμένουν και σε μικρότερο ποσοστό εξελίσσονται.

Οι μελέτες δείχνουν ότι οι καρκίνοι κατά την διάρκεια της κύησης, συγκρινόμενοι με περιστατικά μη εγκύων γυναικών στάδιο με στάδιο, στατιστικά δεν έχουν διαφορά στην πρόγνωση, επιβίωση και επιπλοκές από την θεραπεία^{5,7}.

Συμπεράσματα

Η κύηση αποτελεί μια ευκαιρία εντοπισμού προ - νεοπλασματικών αλλοιώσεων και όγκων στα αρχικά στάδια, λόγω κλινικής εξέτασης των γυναικών. Όλες οι ασθενείς με παθολογικά τεστ Παπ θα πρέπει να εξε-

τάζονται κολποσκοπικά στο 1ο τρίμηνο της κύησης. Η κολποσκόπηση θα εκτιμήσει την ανάγκη λήψης βιοψιών. Επίσης η κολποσκόπηση θα αποκλείσει ή θα επιβεβαιώσει την ύπαρξη διθηθικού καρκίνου, έτσι ώστε να σχεδιαστεί το πλάνο θεραπείας. Η κωνοειδής εκτομή του τραχήλου στην κύηση συνιστάται μόνο στις ασθενείς που υποψιαζόμαστε την ύπαρξη διθηθικού καρκίνου και συνδέεται με υψηλό ποσοστό επιπλοκών. Προκαρκινικές αλλοιώσεις και carcinoma in situ μπορούν να παρακολουθηθούν κατά τη διάρκεια της κύησης και να επανεκτιμηθούν μετά την γέννηση του παιδιού.

Σε περιπτώσεις μικροδιθηθικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία αναφορές για το ποια είναι η καλύτερη θεραπεία. Όταν εμφανίζεται πριν την 14η εβδομάδα της κύησης η κωνοειδής εκτομή φαίνεται να είναι η καλύτερη θεραπεία. Μετά την 14η εβδομάδα η αναμονή της εξέλιξης της κύησης επιτρέπεται εφόσον είναι επιθυμητή.

Σε περιπτώσεις διθηθικού καρκίνου ο οποίος έχει διαγνωσθεί κάτω των 12 εβδομάδων της κύησης, πρέπει να γίνει διακοπή της κύησης γιατί προτεραιότητα έχει η επιβίωση της ασθενούς. Όταν η διάγνωση γίνεται στο 2ο τρίμηνο είναι εφικτή η αναμονή ανάπτυξης του εμβρύου.

Το θέμα των γυναικών με καρκίνο κατά την διάρκεια της κύησης αποτελεί ένα πολύπλοκο κλινικό σενάριο που εγείρει κλινικά και ηθικά διλήμματα. Οι χειρισμοί και οι αποφάσεις θα στηριχτούν σε συνεργασία πολλών κλινικών γιατρών όπως, μαιευτήρα - γυναικολόγου, ογκολόγου, ψυχολόγου και παθολόγου ογκολόγου. Οι ασθενείς, οι οποίες λόγω της φύσεως του προβλήματος έχουν κήσεις υψηλού κινδύνου, θα πρέπει να στέλνονται σε κέντρα αναφοράς αντιμετώπισης γυναικολογικού καρκίνου όπου θα είναι εφικτή η αντιμετώπιση του περιστατικού όχι μόνον ως ογκολογικού, αλλά και ως μαιευτικού. Η ύπαρξη Εντατικής Φροντίδας Μονάδας Νεογνών είναι απαραίτητη στο χειρισμό αυτών των περιστατικών, γιατί συχνά είναι πρόωρα και υπολειπόμενα σε ανάπτυξη. Ο φυσιολογικός τοκετός δεν συνιστάται λόγω της πιθανότητας εξάπλωσης της νόσου μέσω λεμφαγγειακής διασποράς, αυξημένης απώλειας αίματος, δυσκολίας στην διαστολή του τραχήλου, τραυματισμού του τραχήλου και εμφύτευσης νεοπλασματικών κυττάρων στην περιοχή της επισιοτομής. Η μέθοδος εκλογής του τοκετού παραμένει η προγραμματισμένη καισαρική τομή και ακολούθως η χειρουργική θεραπεία όπου αυτή ενδείκνυται. ☺

Take home messages

- Όλες οι ασθενείς με παθολογικά τεστ Παπ θα πρέπει να εξετάζονται κολποσκοπικά στο 1ο τρίμηνο της κύησης
- Μικροδιηθητικός καρκίνος πριν την 14η εβδομάδα της κύησης, καλύτερα να αντιμετωπίζεται με κωνοειδή εκτομή. Μετά την 14η εβδομάδα αναμονή για ωρίμανση του εμβρύου και πρόωρη καισαρική τομή
- Σε περιπτώσεις διηθητικού καρκίνου πριν την 12η εβδομάδα της κύησης, πρέπει να γίνει διακοπή της κύησης γιατί προτεραιότητα έχει η επιβίωση της ασθενούς
- Διάγνωση διηθητικού καρκίνου στο δεύτερο τρίμηνο σημαίνει «τεχνητή» ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου, πρόωρος καισαρική τομή, ριζική υστερεκτομή και πυελική λεμφαδενεκτομή.

Invasive cancer of the cervix during pregnancy. What to do?

Synopsis

Cervical cancer in pregnancy is a challenge. Once the diagnosis, the stage and the extent of invasive cervical cancer have been established, a multidisciplinary approach is required. Decisions regarding timing of treatment and delivery require careful considerations, as well as the trimester in which the diagnosis is made. Delaying definitive treatment to improve fetal outcome, may carry an additional risk of tumor progression, although a delay in definitive treatment is regarded feasible. Delayed treatment is safe in patients with small sized, early stage disease, if there is no evidence of disease progression. Neoadjuvant chemotherapy during pregnancy is still controversial. Caesarean section followed by radical hysterectomy is recommended. The effect of cervical cancer on pregnancy outcome is still not clear. The collaborative collection of data related to treatment and outcome is strongly encouraged.

KEY WORDS: pregnancy, cancer of the cervix, diagnosis, treatment

References

1. Jacobs IA, Chang CK, Salti GI.(2004) Coexisting pregnancy and cancer. Am Surg. 70(11): 1025-9
2. Simcock B, Shafi M.(2007) Invasive cancer of the cervix. Obstetrics Gynaecology and Reproductive Medicine. 17(6): 181-7
3. Lishner M.(2003) Cancer in pregnancy. Ann Oncol. 14 (Suppl3): 31-6
4. Traen K., Svane D., Kryger-Baggesen N., Bertelsen K., Mogensen O.(2006) Stage Ib cervical cancer during pregnancy: planned delay in treatment - case report. Eur J Gynaecol Oncol. 27(6): 615-7
5. Eitan R, Abu-Rustum NR.(2003) Management of cervical carcinoma diagnosed during pregnancy. Primary care update for Ob/Gyn.10(4): 196-200
6. Bader AA, Petru E, Winter R.(2007) Long term follow-up after neoadjuvant chemotherapy for high risk cervical cancer during pregnancy. Gynecol Oncol. 105: 269-72
7. Ribeiro F1, Correia L, Paula T. et al.(2013) Cervical cancer in pregnancy. J of Lower Gen Tract Dis. 17(1): 66-70
8. Van Calsteren K, Vergote I, Amant F. (2005) Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.19(4): 611-30.

Πρωτογενής πρόληψη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ο ρόλος των εμβολίων

Θεόδωρος Αγοραστός

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Δ' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Η ύπαρξη σήμερα ενός εμβολίου εναντίον της μόλυνσης από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), ο οποίος απεδείχθη ότι αποτελεί τον αναγκαίο αιτιολογικό παράγοντα για την εμφάνιση καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας, αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα βήματα προόδου στην Ιατρική κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Το εμβόλιο αυτό, το οποίο κατ' ουσίαν αποτελεί και το πρώτο εμβόλιο εναντίον καρκίνου γενικώς, είναι σήμερα διαθέσιμο, απολύτως ασφαλές και αποτελεσματικό. Η εφαρμογή του σε γυναίκες διεθνώς επέφερε ελάττωση του HPV επιπολασμού, σχεδόν εξάλειψη των κονδυλωμάτων και ελάττωση των HPV-σχετιζόμενων προκαρκινικών αλλοιώσεων). Δεδομένου ότι ο HPV προκαλεί καλοήθεις αλλοιώσεις και καρκίνο όχι μόνο στον τράχηλο της μήτρας, αλλά και σε άλλα όργανα (κόλπο, αιδοίο, πέος, λάρυγγα...), σε ποσοστά που κυμαίνονται από 30% έως 90%, από μια γενικευμένη πρόληψη της HPV - μόλυνσης έχουν να επωφεληθούν όχι μόνον οι γυναίκες αλλά και οι άνδρες. Ιδιαίτερα ενθαρρυντικό προβάλλει το γεγονός της ύπαρξης πλέον και ενός νεότερου, πολυδύναμου προφυλακτικού εμβολίου εναντίον της λοίμωξης από 9 τύπους του ιού, με την εφαρμογή του οποίου θα υπάρξει πολύ υψηλότερη προστασία από τις HPV - προκαλούμενες καλοήθεις και κακοήθεις παθήσεις και στα δύο φύλα και θα διαφοροποιηθεί πλήρως η εφαρμοζόμενη πρακτική πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: ιός ανθρωπίνων θηλωμάτων, HPV, εμβόλιο, καρκίνος τραχήλου μήτρας

Μετά την αναγνώριση της αξίας της ανακάλυψης από τον Καθηγητή H. zur Hausen της απόλυτης αιτιολογικής σχέσης της λοίμωξης από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων

(HPV) με την ανάπτυξη καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας - ανακάλυψη για την οποία τιμήθηκε ο ίδιος με το βραβείο Nobel Ιατρικής και Φυσιολογίας το 2008 -, η ιατρική κοινότητα ευτύχησε να αποκτή-

Corresponding author

Θεόδωρος Αγοραστός

Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Κτίριο Α', Κωνσταντινουπόλεως 49, 54642 Θεσσαλονίκη, τηλ.: 2313312140 & 6944687942, Fax: 2310 458776, E - mail: agorast@auth.gr & agorast@med.auth.gr

σει στην μάχη της εναντίον του καρκίνου μια από τις πλέον επαναστατικές δυνατότητες των τελευταίων δεκαετιών, δηλ. το προφυλακτικό εμβόλιο εναντίον της HPV λοίμωξης, το οποίο αποτελεί και το **1ο εμβόλιο εναντίον καρκίνου** στην ιστορία της Ιατρικής.

Ο εμβολιασμός εναντίον της HPV μόλυνσης, ως μέθοδος πρωτογενούς πρόληψης, εφαρμόζεται από βετίας σε περισσότερες από 100 χώρες παγκοσμίως και τα αποτελέσματά του σε γυναίκες είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Σήμερα μάλιστα, μετά την διαπίστωση ότι η HPV λοίμωξη μπορεί να γίνει πρόξενος κακοήθειας και σε άλλα όργανα όχι μόνο της γυναίκας αλλά και του άνδρα (πρωκτός, στοματική κοιλότητα, φάρυγγας, γλώσσα, αμυγδαλές, λάρυγγας, οισοφάγος, ...), συζητείται διεθνώς ή και εφαρμόζεται ήδη σε ορισμένες χώρες η επέκταση του εμβολιασμού και στα αγόρια 9 - 15 ετών ή και σε μεγαλύτερους άνδρες.

Η ύπαρξη σήμερα ενός εμβολίου εναντίον του HPV αποτελεί την πλέον καθοριστική δυνατότητα εφαρμογής της νέας γνώσης, της σχετικής με την πρόληψη του «ιογενούς αιτιολογίας» καρκίνου του τραχήλου, στην καθ' ημέρα πράξη. Ο εμβολιασμός συνιστάται σήμερα σε νέα κορίτσια (9 - 15 ετών) αλλά και μεγαλύτερες γυναίκες (15 - 25 ετών), έχει δε αποδειχθεί η προφυλακτική δράση του και σε ακόμη μεγαλύτερες γυναίκες (25 - 45 ετών), σε γυναίκες που έχουν ήδη θεραπευθεί χειρουργικά για προκαρκινικές αλλοιώσεις στον τράχηλο, καθώς και σε γυναίκες με προηγούμενη υποστραφείσα λοίμωξη από τους τύπους του ιού από τους οποίους προστατεύει το εμβόλιο (οροθετικές - DNA αρνητικές). Τα αποτελέσματα των μελετών εφαρμογής του μέχρι στιγμής σε πάρα πολλές χώρες ανά τον κόσμο είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά και υπόσχονται ιδιαίτερα ευοίωνες προοπτικές όσον αφορά στην τελική καταπολέμηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και πιθανόν και άλλων HPV σχετιζόμενων καλοήθων και κακοήθων παθήσεων σε άνδρες και γυναίκες.

Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι τα μέχρι στιγμής υπάρχοντα εμβόλια εναντίον του HPV δεν προφυλάσσουν από όλους τους ογκογόνους υποτύπους του ιού, αλλά μόνον από τους τύπους 16 και 18, οι οποίοι είναι και οι πλέον νοσογόνοι και επικίνδυνοι και είναι υπεύθυνοι για το 70 - 80% των καρκίνων παγκοσμίως. Παράλληλα, από τα δύο μέχρι σήμερα υπάρχοντα προφυλακτικά HPV - εμβόλια,

το ένα είναι διδύναμο, εναντίον των υποτύπων 16 & 18, και το άλλο είναι τετραδύναμο, δηλ. μπορεί να προφυλάξει όχι μόνον από τους υποτύπους 16 & 18, αλλά και από τους μη ογκογόνους υποτύπους 6 & 11, οι οποίοι είναι κατά 90% περίπου υπεύθυνοι για την ανάπτυξη των γνωστών κονδυλωμάτων. Μέχρι σήμερα, έχει διαπιστωθεί ότι η εφαρμογή του εμβολιασμού παρέχει πλήρη (96 - 100%) προστασία από προκαρκινικές αλλοιώσεις στον τράχηλο της μήτρας οφειλόμενες στους τύπους 16 και 18 του HPV. Η πλήρης αυτή προστασία διατηρείται για χρονικό διάστημα -μέχρι στιγμής- περίπου 10 ετών. Η ευρεία εφαρμογή του εμβολιασμού σε χώρες με μεγάλη εμβολιαστική κάλυψη του πληθυσμού (π.χ. Αυστραλία, Δανία, Μεγ. Βρετανία) έδειξε ήδη πολύ θετικά αποτελέσματα με σχεδόν εξάλειψη των γεννητικών κονδυλωμάτων αλλά και με ελάττωση των προκαρκινικών αλλοιώσεων και των χειρουργικών επεμβάσεων στον τράχηλο της μήτρας στις εμβολιασθείσες γυναίκες.

Ο εμβολιασμός εναντίον της HPV - λοίμωξης άρχισε στην Ελλάδα από τον Σεπτέμβριο του 2007. Τον Φεβρουάριο του 2008 δόθηκε η οδηγία από την κυβέρνηση για κάλυψη του κόστους του εμβολίου από όλα τα ασφαλιστικά ταμεία της χώρας σε γυναίκες 12 - 26 ετών. Η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών, μετά από μελέτη όλων των στοιχείων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των εμβολίων, έχει αποφανθεί επιστημονικά για την αναγκαιότητα εμβολιασμού έναντι του ιού HPV και με βάση το νέο εθνικό πρόγραμμα, που ισχύει από τις 22 Ιανουαρίου 2015 ο HPV - εμβολιασμός συστήνεται σε ακόμα μικρότερη ηλικία στους έφηβους, που είναι τα 11 έτη. Από τα 11 έως τα 15 έτη το εμβόλιο θα γίνεται σε δύο δόσεις με μεσοδιάστημα 6 μηνών. Για τις ηλικίες μετά τα 15 έτη χορηγούνται 3 δόσεις του εμβολίου. Το εμβόλιο μέχρι και τον Δεκέμβριο του 2016 θα χορηγείται στις γυναίκες 18-26 ετών δωρεάν ενώ μετά το 2016 το εμβόλιο θα χορηγείται δωρεάν μόνο στις ηλικίες 11 με 18 (επομένως μέχρι τότε θα πρέπει να εμβολιασθούν όλες οι γυναίκες 18 - 26 ετών που θέλουν να κάνουν χρήση της δωρεάν χορήγησής του). Μέχρι σήμερα ο εμβολιασμός κατά του ιού HPV αφορά μόνο τα κορίτσια, ενώ για πρώτη φορά το εμβόλιο αποζημιώνεται δωρεάν και στους ομοφυλόφιλους άνδρες κάτω των 26 ετών. Αυτή η ένταξη δείχνει την μελλοντική πρόθεση της εθνικής επιτροπής

εμβολιασμών να συμπεριλάβει και τα αγόρια στο εθνικό πρόγραμμα, αφού ο ιός HPV και οι επιπτώσεις του δεν αφορούν μόνο τον γυναικείο πληθυσμό, αλλά και τον αντρικό, καθώς νοσήματα σχετιζόμενα με τον HPV εμφανίζονται και στους άνδρες π.χ. γεννητικά κονδυλώματα, καρκίνος πέους, καρκίνος πρωκτού, αλλά και ορισμένες μορφές του καρκίνου του στοματοφάρυγγα, της στοματικής κοιλότητας και λάρυγγα, που έχουν υπερδιπλάσια συχνότητα στους άνδρες.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των μελετών που διενεργήθηκαν πριν την αδειοδότηση των δύο HPV εμβολίων αλλά και πολυάριθμων μελετών που ακολούθησαν την κυκλοφορία τους στην αγορά και την χορήγησή τους μέχρι σήμερα σε πολύ μεγάλους αριθμούς γυναικών ανά τον κόσμο¹⁻⁶, τα δύο κυκλοφορούντα εμβόλια αποδείχθηκαν μέχρι τώρα ασφαλή, χωρίς αιτιολογικά συσχετιζόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι παρενέργειες του HPV εμβολιασμού στην μεγάλη πλειονότητα (περίπου το 94% του συνόλου των παρενεργειών) αφορούν στις τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ήπιο άλγος, κνησμό, οίδημα και ερυθρότητα στην περιοχή που έγινε η ένεση του εμβολίου, οι συστηματικές δε, μη σοβαρές, ανεπιθύμητες ενέργειες, περιορίζονται σε ζάλη, λιποθυμία, ελαφρά πυρετική κίνηση, και σπανίως αλλεργικές αντιδράσεις, κάτι που παρατηρείται ουσιαστικά με όλα τα φαρμακευτικά σκευάσματα καθώς και με τα εμβόλια. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως π.χ. νευρολογικές απομυελινωτικές παθήσεις, σύνδρομο Guillain - Barre, παραλύσεις, θρομβοεμβολικά επεισόδια, επιληπτικοί σπασμοί, σκωληκοειδίτιδα, αναφυλαξία ή και θάνατος, που να έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται αιτιολογικά με τον HPV εμβολιασμό, δεν παρατηρήθηκαν. Είναι, βέβαια, προφανές, ότι η χρονική συσχέτιση ενός συμβάντος ή μιας εμφανιζόμενης πάθησης με την χορήγηση ενός εμβολίου, δεν αποτελεί ένδειξη - και πολύ περισσότερο απόδειξη - και αιτιώδους συσχέτισης.

Ως εκ των ανωτέρω, τα HPV - εμβόλια αποδεικνύονται μέχρι σήμερα πολύ ασφαλή και δεν εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα παρενεργειών ή ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε σχέση με άλλα εμβόλια που γίνονται στις ίδιες ηλικιακές ομάδες. Σε ό,τι αφορά στις περιπτώσεις ζάλης, απώλειας συνείδησης και τάσεων λιποθυμίας μετά τη χορήγηση του εμβολίου, πρέπει

να σημειωθεί πως αυτό είναι κάτι που συμβαίνει συχνά όταν εμβολιάζονται άτομα που βρίσκονται στην εφηβική ηλικία. Συστήνεται κατά τη διάρκεια του εμβολιασμού το κορίτσι ή η γυναίκα να βρίσκονται σε καθιστή ή ξαπλωμένη θέση, καθώς και να παραμείνουν επί 15 λεπτό στο χώρο του ιατρείου μετά τον εμβολιασμό. Μέχρι σήμερα, μετά από τη χορήγηση ~125.000.000 δόσεων του εμβολίου παγκοσμίως, σύμφωνα με τις επίσημες θέσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και των επίσημων φορέων ΗΠΑ, Καναδά, Αυστραλίας και Ευρωπαϊκής Ένωσης, δεν παρατηρήθηκαν - εκτός σπανίων αλλεργικών αντιδράσεων - σοβαρές παρενέργειες που να σχετίζονται αιτιολογικά με τον HPV - εμβολιασμό. Άτομα με σοβαρό αυτοάνοσο νόσημα, έντονη αλλεργική προδιάθεση ή εμφάνιση αλλεργικών αντιδράσεων στα συστατικά που εμπεριέχονται στο εμβόλιο είναι προτιμότερο να μην εμβολιάζονται. Επίσης, ο εμβολιασμός πρέπει να αναβάλλεται σε άτομα που εμφανίζουν υψηλό πυρετό καθώς και σε γυναίκες που ευρίσκονται σε κατάσταση εγκυμοσύνης (αν και δεν έχουν παρατηρηθεί μέχρι στιγμής αυξημένα ποσοστά συγγενών ανωμαλιών ή επιπλοκών της κύησης).

Μέχρι σήμερα λοιπόν, η εφαρμογή στην καθημερινή πράξη του HPV εμβολιασμού έχει γίνει πλήρως αποδεκτή από όλους τους επίσημους φορείς της παγκόσμιας επιστημονικής ιατρικής κοινότητας. Αυτοί οι ίδιοι φορείς δε, οι οποίοι εκφράζουν τις επίσημες θέσεις των παγκόσμιων Οργανισμών και των αντίστοιχων κυβερνήσεων, με συνεχή και αδιάλειπτο έλεγχο και με όλες τις προδιαγραφές της φαρμακοεπαγρύπνησης δημοσίευσαν και δημοσιεύουν συνεχώς κατά τακτά διαστήματα επίσημες αναφορές σχετικά με την ασφάλεια του εμβολίου⁷, η οποία - τουλάχιστον μέχρι στιγμής, δηλ. μετά την χορήγηση παγκοσμίως περισσότερων από 175.000.000 δόσεων του εμβολίου - είναι δεδομένη. Μάλιστα, στην τελευταία έκθεση της Διεθνούς Ένωσης Μαιευτήρων-Γυναικολόγων (FIGO), δημοσιευμένης τον Σεπτέμβριο του 2013⁸ αναφέρεται συμπερασματικά ότι η Συμβουλευτική Επιτροπή του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για την Ασφάλεια των Εμβολίων ανασκόπησε την ασφάλεια του HPV εμβολιασμού, λαμβάνοντας υπ' όψιν όλα τα διαθέσιμα τεκμηριωμένα δεδομένα και κατέληξε ότι και τα δύο κυκλοφορούντα εμβόλια είναι ασφαλή. Έτσι η FIGO, μετά από ανασκό-

πηση όλων των διαθέσιμων δεδομένων, υποστηρίζει την συνέχιση της διενέργειας του HPV εμβολιασμού στις ενδεδειγμένες ομάδες πληθυσμού.

Παράλληλα, όπως μπορεί κανείς να διαπιστώσει σαφώς ανατρέχοντας στις αναφερόμενες ιστοσελίδες, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.)⁹, τα Κέντρα για τον Έλεγχο των Νοσημάτων και την Πρόληψη (Centers for Disease Control and Prevention, CDC)¹⁰, η Διεύθυνση Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α. (FDA)¹¹, το Ευρωπαϊκό Κέντρο για την Πρόληψη και τον Έλεγχο των Νοσημάτων (ECDC)¹², η Διεύθυνση Θεραπευτικών Προϊόντων της Αυστραλίας (TGA)¹³, η Διαρκής Επιτροπή Εμβολίων της Γερμανίας (STIKO)¹⁴, η Γερμανική Εταιρεία του Καρκίνου (DKG)¹⁵ κ.ά., όλοι δηλώνουν απερίφραστα ότι το εμβόλιο εναντίον του HPV είναι ασφαλές και πρέπει να χορηγείται σε νεαρά κορίτσια. Την ίδια θέση εξάλλου έχει και το Ελληνικό Υπουργείο Υγείας και η Ελληνική Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών, και γ' αυτό τον λόγο το εμβόλιο εναντίον του HPV ευρίσκεται στον κατάλογο του Εθνικού Προγράμματος Εμβολιασμών της χώρας μας. Αξίζει δε να αναφερθεί και το γεγονός, ότι από τον Φεβρουάριο του 2013 η κυβέρνηση της Αυστραλίας εγκαινίασε και εφαρμόζει πλέον τον μαζικό εμβολιασμό στα σχολεία τόσο κοριτσιών όσο και αγοριών σε ηλικία 13 ετών, το παράδειγμα της δε ακολούθησε ήδη ο Καναδάς και συντόμως και το Ηνωμένο Βασίλειο και άλλες χώρες, διότι ο ιός αυτός, όπως ελέχθη, προκαλεί αλλοιώσεις, και μάλιστα κακοήθεις, όχι μόνον στις γυναίκες αλλά και στους άνδρες (καρκίνο στόματος, γλώσσας, στοματοφάρυγγα, αμυγδαλών, λάρυγγα, πρωκτού, πέους). Είναι προφανές, ότι τα HPV - εμβόλια συνεχίζουν να παρακολουθούνται διαρκώς εντατικά από τις

καθ' ύλην αρμόδιες Υπηρεσίες των διεθνών επισήμων Φορέων (Π.Ο.Υ. κλπ.) για την πιθανή εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο μέλλον.

Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η επικείμενη αδειοδότηση και κυκλοφορία διεθνώς και του νέου εννεαδύναμου εμβολίου εναντίον της μόλυνσης από 9 τύπους του HPV (δηλ. τους τύπους 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), εκ των οποίων οι 7 - εκτός των 6 & 11 - έχει αποδειχθεί με πολλές διεθνείς μελέτες ότι είναι υπεύθυνοι για το 92% περίπου των καρκίνων τραχήλου παγκοσμίως. Ως εκ τούτου, είναι αναμενόμενο ότι η προσφερόμενη προστασία θα είναι κατά πολύ μεγαλύτερη, και μάλιστα θα επιφέρει πολύ πιθανόν και μια συνολική αλλαγή της πρακτικής πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (τουλάχιστον). Έτσι, ο συνδυασμός αυτού του ιδιαίτερα προστατευτικού εμβολίου σε μικρές ηλικίες με την ανίχνευση του ιού των θηλωμάτων στον τράχηλο της μήτρας μεγαλύτερων γυναικών, θα επιτρέψει την ελάττωση των αναγκαίων τακτικών επαναλήψεων των προληπτικών εξετάσεων για την ανίχνευση του ιού (το τεστ Παπανικολάου θα έχει ήδη αντικατασταθεί από αυτή την εξέταση, δηλ. το HPV test, το οποίο, ως γνωστόν, προσφέρει διπλάσια προστασία για διπλάσιο χρόνο)¹⁶ γεγονός που θα συνεπάγεται και την μεγαλύτερη προστασία των γυναικών, με μικρότερη επιβάρυνση αλλά και μικρότερο κόστος. Παράλληλα, ο εμβολιασμός με το εννεαδύναμο εμβόλιο μεγαλύτερων γυναικών, οι οποίες αποδειχθούν αρνητικές στο HPV test, θα προσφέρει σ' αυτές προστασία, η οποία πιθανόν θα απαιτεί μόνον ελάχιστες (3 - 4) ανά 5 - 10 έτη επαναλήψεις του ελέγχου, μέχρι αυτές να εξέλθουν από την ηλικία που αυτός είναι αναγκαίος. ☺

Take home messages

- Ο συνδυασμός εφαρμογής του εμβολιασμού εναντίον της μόλυνσης από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) με την ανίχνευση του ιικού γονιδιώματος στον τράχηλο της μήτρας αλλάζει τελείως την πρακτική πρόληψης.
- Ο αντι - HPV εμβολιασμός μπορεί να προφυλάξει και από καλοήθεις και κακοήθεις HPV-σχετιζόμενες παθήσεις και άλλων οργάνων και στα δύο φύλα.
- Ο αντι - HPV εμβολιασμός, όπως έχει αποδειχθεί, δεν συνοδεύεται από σοβαρές παρενέργειες.

Primary prevention of cervical cancer. The role of vaccines

Synopsis

During the recent decades consensus has been reached on the direct relationship between human papillomavirus (HPV) infection and cervical carcinogenesis, and it has been demonstrated that HPV infection is a necessary condition for the development of pre - invasive and invasive cervical cancer. Therefore, the introduction of prophylactic vaccines against HPV infection are expected to prevent, almost completely, not only high - grade preinvasive and invasive disease in the uterine cervix - but also in other HPV - infected organs. The main target group for administration of prophylactic HPV vaccine is the prepubertal girls and boys before the commencement of sexual activity. However, several studies in adult women - till the age of 45 years - have proven the relatively high efficacy of the vaccines in preventive preinvasive cervical, vaginal, vulvar and anal disease. In addition, the quadrivalent vaccine has been licensed also for use in women and men for the prevention of condylomata. Many studies with a follow - up observation time up to 10 years have shown the lack of severe adverse events following vaccination against HPV. The coming second generation of nonavalent vaccine, against HPV infection, in conjunction with HPV DNA testing, will probably change, in the near future, the existing practice of cervical cancer prevention all over the world.

KEY WORDS: human papillomavirus (HPV), HPV, vaccine, cancer of the uterine cervix

References

1. Agorastos T, Chatzigeorgiou K, Brotherton J ML, Garland S. (2009) Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: A review of the international experience so far. *Vaccine* 27(52), 7270-7281.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Syncope after vaccination - United States, January 2005 - July 2007. *MMWR*
3. *MorbMortalWkly Rep* 2008. 57(17): 457-60. Chang S, O'Connor PM, Slade BA, Woo EJ. U.S. Postlicensure safety surveillance for adolescent and adult tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccines: 2005- 2007. *Vaccine* 2013. 31(10):1447-52.
4. Gee J, Naleway A, Shui I, et al. (2011) Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine*;29(46):8279-84.
5. Klein NP, Hansen J, Chao C, et al. (2012) Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 166 (12):1140-8.
6. Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JM. (2013) Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Saf.* 36 (6):393-412.
7. CVS. Safety update on HPV vaccines. http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/130619HPV_VaccineGACVSstatement.pdf. Published June 13, 2013.
8. www.figo.org/files/figo-corp/Statement
9. www.who.int.vaccine_safety/committee/topic/hpv/130619HPV_VaccineGACVSstatement.pdf
10. www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/hpv-gardasil.html
11. www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm186957.htm
12. www.eccdc.europa.eu
13. www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-gardasil-130516.htm
14. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40264-013-0039-5>
15. www.krebsgesellschaft.de/ip_pat_tdm_201304_hpv_leitartikel,229355.html
16. Agorastos, T., Chatzistamatiou K., Katsamagkas T., et al. (2015) Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. *Plos One*, in press

FERDIV

FERROUS GLUCONATE

695 mg (80 mg Fe⁺⁺)

Αναβράζοντα κοκκία

Ο δισθενής σίδηρος (Fe⁺⁺) απορροφάται τουλάχιστον 3 φορές ταχύτερα από τον τρισθενή (Fe⁺⁺⁺).^{1,2}

Η παρουσία ασκορβικού οξέος βελτιώνει την απορρόφηση του σιδήρου.³

Σε νέα εύχρηστη φαρμακοτεχνική μορφή με ευχάριστη γεύση πορτοκάλι.

Παραπομπές

1. Shinn Y, David M, editors. Iron deficiency and overload. New York: Humana Press, 2016.
2. Comparison of oral iron supplements. Pharmacist's Letter / Prescriber's Letter 2009;24(8):242911.
3. Harju E. Clinical pharmacokinetics of iron preparations. Clin Pharmacokinet. 1987 Aug;17(2):49-61.



Κόσμος Ψάρας Κυκλοφορείς
CROSS ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Ε.Π.Ε.
www.crosspharma.gr
13ο χλμ Βασιλειώνος - Νέοι Μοδελιάς, Θεσσαλονίκη
Μεσοκομίου 88, Αθήνα
T 2010.999.454, F 2010.999.529
E info@crosspharma.gr

Instructions to authors (chapter/review)

Δομή κεφαλαίου/ ανασκόπησης (Chapter/review structure)

Το κεφάλαιο πρέπει να έχει την ακόλουθη δομή:

- A. Περίληψη 150 - 200 λέξεων, άνευ υποδιακρίσεων (block abstract) και άνευ βιβλιογραφικών αναφορών.
- B. Λέξεις κλειδιά (Keywords) maximum 6 να εμφανίζονται κάτω από την περίληψη.
- Γ. Κυρίως κείμενο, με υποδιακρίσεις, συνολικός αριθμός λέξεων από 1.800 - 2.000 και μέχρι 4 εικόνες (πίνακες, διαγράμματα, φωτογραφίες).
- Δ. 'Take home messages', 5 - 8 γραμμές.
- Ε. Περίληψη 150 - 200 λέξεων στην Αγγλική γλώσσα. Μετάφραση της αρχικής περίληψης είναι αποδεκτή.

Βιβλιογραφία (References)

Ο μέγιστος αριθμός των βιβλιογραφικών αναφορών (references) είναι 30. Η εμφάνιση των βιβλιογραφικών αναφορών στο κείμενο και στην βιβλιογραφική λίστα πρέπει να βασίζεται στο σύστημα Vancouver. Αυτό είναι το 'αριθμημένο σύστημα' όπου οι βιβλιογραφικές αναφορές αριθμούνται διαδοχικά, όπως εμφανίζονται στο κείμενο και ταξινομούνται με αριθμητική αλληλουχία στην βιβλιογραφική λίστα. Δια την διευκόλυνση των συγγραφέων όλες οι λεπτομέρειες (για την βιβλιογραφία) του συστήματος Vancouver επισυνάπτονται στην παρούσα επιστολή. Περισσότερες πληροφορίες για το σύστημα υπάρχουν στο 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3142758/>

Web references

Η πλήρης URL πρέπει να αναγράφεται με τα ονόματα των συγγραφέων και τις ημερομηνίες.

Πληροφορίες στην σελίδα τίτλου (Title page information)

Η αρχική σελίδα του άρθρου πρέπει να περιλαμβάνει τις ακόλουθες πληροφορίες:

- A. Τίτλο του άρθρου, άνευ συντμήσεων.
- B. Ονόματα των συγγραφέων (Επίθετο - όνομα).
- Γ. Διευθύνσεις των συγγραφέων (κλινικές, νοσοκομεία, ερευνητικά κέντρα). Αμέσως μετά το όνομα του συγγραφέα πρέπει να υπάρχει ένας δείκτης (με μικρά γράμματα) και ο ίδιος δείκτης να εμφανίζεται πριν από την κατάλληλη διεύθυνση.
- Δ. Ταχυδρομική διεύθυνση κάθε κέντρου, τηλέφωνο επικοινωνίας και E - mail address για κάθε συγγραφέα.
- Ε. Συγγραφέας επικοινωνίας (Corresponding author). Ένα άτομο από την συγγραφική ομάδα για επικοινωνία κατά την διάρκεια της προετοιμασίας και μετά την δημοσίευση του άρθρου. Πλήρης ταχυδρομική διεύθυνση, τηλέφωνα επικοινωνίας και E-mail address είναι απαραίτητα.

Συντμήσεις (Abbreviations)

Συντμήσεις επιτρέπονται μόνο στο κυρίως κείμενο και πρέπει να εμφανίζονται ομοιόμορφα σε όλο το κείμενο.

Πίνακες και διαγράμματα

Πρέπει να περιλαμβάνονται στο κυρίως κείμενο του άρθρου, να εμφανίζονται με αριθμητική αλληλουχία και να γίνεται παραπομπή από το κείμενο στον αντίστοιχο πίνακα ή διάγραμμα.

Φωτογραφίες

Πρέπει να υποβάλλονται χωριστά και να είναι σε μορφή jpeg με ανάλυση τουλάχιστον 300 dpi. Κάθε φωτογραφία να έχει μια λεζάντα με σύντομο τίτλο και σύντομη περιγραφή της εικόνας. Η λεζάντα να μην είναι προσκολλημένη στην φωτογραφία.

Υποβολή των άρθρων

Τα άρθρα υποβάλλονται με E-mail, σε αρχείο MS Word, στην ηλεκτρονική διεύθυνση ezervou@mitera.gr. Τηλέφωνο επικοινωνίας 210 6869279, Fax 210 6840894.

Lutinus®

Προγεστερόνη

Κολπικά δισκία προγεστερόνης 100mg



Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ
Γιάζη 3, 151 25 Μαρούσι,
τηλ.: 210 68 43 449, fax: 210 68 44 721
www.ferring.gr



Εξειδίκευση στη Γυναικολογική Ογκολογία



Μεγάλη χειρουργική

**Στη ΜΗΤΕΡΑ αναπτύσσεται
όλη η γυναικολογική ογκολογία
που αφορά τόσο τον καρκίνο &
τα νεύρα, όσο και τις γυναικολογικές
παθήσεις που αφορούν
τα γυναικεία όργανα και ιδιαίτερα
στη φάση της**

Με υψηλές, κατά διεθνή πρότυπα:

- +Γυναικολογική Ογκολογία
- +Γυναικολογική Ουρολογία
- +Ανατομική Διατήρηση Οργάνων
- +Αποφασιστική Χειρουργία
- +Γυναικολογική Ακτινολογία
- +Χημειοθεραπεία

**Επίσης, έχουμε θέσει και 10
εξειδικευμένα υποεργαστήρια
γυναικολογικής ογκολογίας και
οφθαλμογυναικολογίας, όπως
και αναφέρεται και παρακάτω
σε αυτήν την ενότητα
αποτελούν μέρος των
Ογκολογικών Οργάνων.**

**Επιπλέον, διαθέτουμε και
αποφασιστική χειρουργική
και ανατομική διατήρηση
οργάνων, όπως επίσης
και ανατομική διατήρηση
οργάνων και γυναικεία
ουρολογία, γυναικολογική
και οφθαλμογυναικολογική
ακτινολογία και φυσικά
χημειοθεραπεία.**

