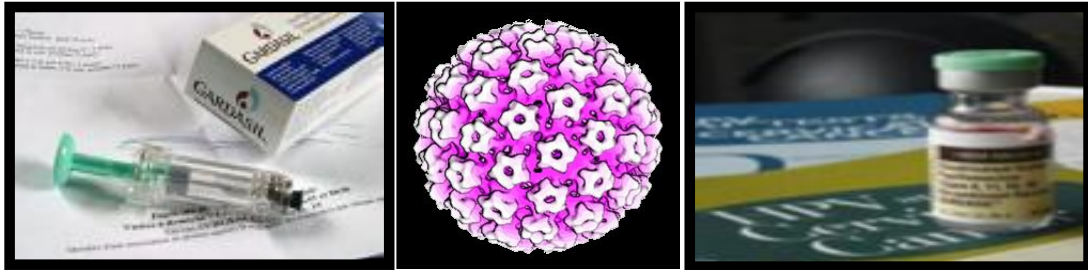


ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΠΑΤΡΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΤΟΥ  
ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ



**Υπεύθυνος Καθηγητής:** Στεφανόπουλος Νίκος

**Εργάστηκε:** Αναστασία Κούβελα

ΠΑΤΡΑ 2011

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ  
ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ**

**Υπεύθυνος Καθηγητής:** Στεφανόπουλος Νίκος

**Εργάστηκε:** Αναστασία Κούβελα

**Τίτλος πτυχιακής Εργασίας:** Πρόληψη και Νοσηλευτική παρέμβαση του Καρκίνου του Τραχήλου της Μήτρας

**Αριθμός Μητρώου:** 7027

**ΠΑΤΡΑ 2011**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>Περίληψη</b>	5
<b>Κεφάλαιο Πρώτο</b>	6
1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
<b>Κεφάλαιο Δεύτερο</b>	8
2. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΜΗΤΡΑΣ	8
2.1 Γενικά Στοιχεία	9
2.2 Σημασία Τραχήλου της Μήτρας	9
<b>Κεφάλαιο Τρίτο</b>	11
3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	11
<b>Κεφάλαιο Τέταρτο</b>	18
4.1 ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ	18
4.1.1 Πολύποδες	19
4.1.2 Ινομώματα	19
4.1.3 Κακοήθεις Αλλοιώσεις του Τραχήλου	19
4.2 Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας	19
4.2.1 Συμπτώματα	20
4.2.2 Διάγνωση	21
4.2.3 Επέκταση	22
4.2.4 Σταδιοποίηση	23
<b>Κεφάλαιο Πέμπτο</b>	25
5. ΙΟΣ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΚΟΝΔΥΛΩΜΑΤΩΝ (HUMAN PAPILOMA VIRUS-HPV)	25
5.1 Γενικά Στοιχεία	26
5.2 Μοριακό Προφίλ και Μηχανισμός Δράσης του HPV	27
<b>Κεφάλαιο Έκτο</b>	
6. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	31
6.1 Πολυτοκία	32
6.2 Χρήση Αντισυλληπτικών	32
6.3 Κάπνισμα	33
6.4 Ανοσοκαταστολή	33
6.5 Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα	33
6.6 Κοινωνικοοικονομική Θέση	34
6.7 Αριθμός Ερωτικών Συντρόφων	34
<b>Κεφάλαιο Έβδομο</b>	35
7. ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ	35
7.1 Πρωτογενής Πρόληψη	36
7.2 Δευτερογενής Πρόληψη-Προσυμπτωματικός Έλεγχος	37
7.2.1 Θετικά Στοιχεία	37
7.2.2 Περιορισμοί	37
7.2.3 Βλαπτικές Επιδράσεις	38
7.2.4 Μέθοδο VLA και VILI	38
7.2.5 HPV test	40

7.2.6 Προσυμπτωματικός Έλεγχος στην Ευρώπη	40
7.2.7 Προσυμπτωματικός Έλεγχος στην Ελλάδα	41
7.2.8 Αρνητικές Επιπτώσεις Προσυμπτωματικού Ελέγχου	41
7.2.9 Σχεδιασμός Προσυμπτωματικού Ελέγχου	42
7.2.10 Οικογενειακός Γιατρός και Προσυμπτωματικός Έλεγχος	42
7.2.11 Ο ρόλος του Νοσηλεύτη	43
7.2.12 Παράγοντες που σχετίζονται με τη μη συμμετοχή των γυναικών στον προσυμπτωματικό έλεγχο και στρατηγικές αντιμετώπισής τους	44
<b>Κεφάλαιο Όγδοο</b>	46
8.ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΙ HPV	49
8.1 Αναγκαιότητα Εμβολιασμού του Γυναικείου Πληθυσμού	50
8.2 Τετραδύναμο Εμβόλιο Gardasil	50
8.2.1 Τρόπος Δράσης	50
8.2.2 Μελέτες σχετικά με το Gardasil	51
8.2.3 Ανεπιθύμητες Ενέργειες	52
8.3 Διδύναμο Εμβόλιο Cervarix	52
8.3.1 Τρόπος Δράσης	53
8.3.2 Αποτελεσματικότητα Cervarix	53
8.4 Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών	54
8.5 Εναλλακτικές στρατηγικές Πρόληψης	56
8.5.1 Ανασυνδιασμένο ιοί/βακτήρια ως οχήματα μεταφοράς	56
8.5.2 Πεπτίδια	57
8.5.3 Πρωτεΐνες	57
8.5.4 Ιικό DNA	57
8.5.5 Δενδριτικά Κύτταρα	57
<b>Κεφάλαιο Ένατο</b>	59
9.ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	59
9.1 Χημειοθεραπεία	62
9.2 Πρόγνωση	62
9.3 Καρκίνος του Τραχήλου και Εγκυμοσύνη	62
9.4 Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία	63
9.5 Αντιμετώπιση Οξυτενών Κονδυλωμάτων	63
<b>Κεφάλαιο Δέκατο</b>	66
10.ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	66
<b>Κεφάλαιο Ενδέκατο</b>	71
11. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	71

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του τραχήλου είναι γυναικολογικός καρκίνος. Αναπτύσσεται στον τράχηλο, δηλαδή την περιοχή μεταξύ του κόλπου και της μήτρας. Είναι ο δεύτερος συχνότερος καρκίνος στις γυναίκες παγκοσμίως. Περίπου 500.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου του 5 τραχήλου διαγιγνώσκονται ετησίως. Στην Ευρώπη, καταγράφονται 60.000 νέες περιπτώσεις και περίπου 30.000 θάνατοι κάθε χρόνο. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αφορά κυρίως γυναίκες ηλικίας 40 έως 45 ετών όταν πολλές από αυτές έχουν ακόμη οικογενειακές και επαγγελματικές υποχρεώσεις. Το γεγονός αυτό έχει επομένως μεγάλες κοινωνικές προεκτάσεις. Σήμερα, γνωρίζουμε αρκετά για τον καρκίνο του τραχήλου. Το σημαντικότερο είναι ότι ξέρουμε ότι ο ιός των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων (HPV) είναι απαραίτητος παράγων για την ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου. Αυτό σημαίνει ότι ο συγκεκριμένος καρκίνος δεν μπορεί να αναπτυχθεί εάν υπάρχει απουσία λοίμωξης του τραχήλου της γυναίκας από συγκεκριμένους τύπους των HPV. Εντούτοις είναι γνωστό ότι η πλειοψηφία των λοιμώξεων HPV θα αποτραπούν αυτόματα χωρίς να δημιουργήσουν κάποιο πρόβλημα. Μόνο ένας μικρός αριθμός λοιμώξεων θα επιμείνει, και θα προχωρήσει σταδιακά στην ανάπτυξη τραχηλικού καρκίνου. Έτεροι παράγοντες που είναι απαραίτητοι για να συμβεί αυτό, δεν είναι γνωστοί προς το παρόν. Ο καρκίνος του τραχήλου χρειάζεται αρκετά χρόνια για να αναπτυχθεί και να προχωρήσει μέσα από μία σειρά σταδίων τα οποία μπορεί να αναγνωριστούν μέσα από τη διαδικασία του πληθυσμιακού ελέγχου. Όλες οι περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου μπορούν να προληφθούν εάν τα πρώιμα στάδια της νόσου αναγνωριστούν μέσω του πληθυσμιακού ελέγχου. Σήμερα έχουν εγκριθεί προληπτικά εμβόλια έναντι της HPV λοίμωξης, τα οποία αναμένεται να μειώσουν σημαντικά την επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας τις επόμενες δεκαετίες. Θεραπευτικά εμβόλια βρίσκονται επίσης υπό δοκιμή. Στην παρούσα διπλωματική εργασία θα πραγματοποιηθεί αναφορά των επιδημιολογικών στοιχείων του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας καθώς επίσης και εκτενής αναφορά των θεραπευτικών σχημάτων και των μελλοντικών θεραπειών για την καλύτερη πρόληψη και κατ' επέκταση αντιμετώπιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

# **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>**

## **1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Ο πρωτοπαθής καρκίνος του τραχήλου της μήτρας ήταν μέχρι πριν από μερικά χρόνια ο πλέον συχνός γυναικολογικός καρκίνος, με σχέση καρκίνου τραχήλου/καρκίνο ενδομητρίου 2:1. Σήμερα, η σχέση αυτή έχει αντιστραφεί και ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι δυο φορές πιο συχνός από τον καρκίνο του τραχήλου. Ο καρκίνος του τραχήλου είναι πιο συχνός σε αναπτυσσόμενες και υπανάπτυκτες χώρες. Ο δευτεροπαθής καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι σπάνιος. Η συχνότητα του καρκίνου του τραχήλου ποικίλει από χώρα σε χώρα και εξαρτάται εν πολλοίς από τη μέθοδο μαζικού ελέγχου (screening), που εφαρμόζεται για την πρόληψη του<sup>1</sup>.

Γενικώς, η συχνότητα του καρκίνου του τραχήλου εμφανίζει τα τελευταία χρόνια μια τάση μείωσης και αυτό οφείλεται στην ευρεία διάδοση της κυτταρολογικής εξέτασης κατά Παπανικολάου. Σε χώρες, που έχει εφαρμοσθεί ένα σοβαρό πρόγραμμα πρόληψης, όπως τις Σκανδιναβικές, η συχνότητα του καρκίνου του τραχήλου έχει μειωθεί σημαντικά. Από ορισμένες στατιστικές υπολογίζεται ότι περίπου 1 στα 60 θήλεα νεογνά θα αναπτύξουν διηθητικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε κάποιο στάδιο της ζωής τους. Στις ΗΠΑ, αλλά και σε άλλες χώρες έχει παρατηρηθεί μείωση των θανάτων από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κατά περίπου 60%. Εκτός από την πτωτική τάση στη συχνότητα, μεταβολές έχουν επίσης παρατηρηθεί κατά ηλικίες και στον τύπο της νεοπλασίας, με αύξηση της συχνότητας της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας σε νέες γυναίκες. (εικ.1)

Η μεταβολή αυτή, σε χώρες που έχουν υπηρεσίες καταγραφής των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου, έχει σαφή σχέση με την εφαρμογή προγραμμάτων μαζικού ελέγχου, δηλαδή της κυτταρολογίας. Έτσι, η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου έχει αυξηθεί σημαντικά σε ηλικίες μεταξύ 20 και 39 ετών. Από διάφορες στατιστικές προκύπτει ότι η μέγιστη συχνότητα για τον καρκίνο in situ εμφανίζεται μεταξύ 30 και 40 ετών, ενώ για το διηθητικό καρκίνο μεταξύ 40 και 50 ετών<sup>2</sup>.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>**

### **2.ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΜΗΤΡΑΣ**



## 2.1 Γενικά Στοιχεία

Η μήτρα είναι ένα κοίλο, μυώδες όργανο απιοειδούς σχήματος που βρίσκεται μεταξύ ουροδόχου κύστης και ορθού<sup>3,4</sup>. Το βάρος της στην άτοκη γυναίκα είναι περίπου 40γρμ.και,στη γυναίκα που γέννησε,70γρμ. Τα τοιχώματα της έχουν πάχος 2εκ. και το μήκος της είναι περίπου 7,5εκ. Η μήτρα αποτελείται από πάνω προς τα κάτω, από τον πυθμένα, το σώμα, και τον τράχηλο.

Στο πυθμένα βρίσκονται τα στόμια των σαλπίνγων. Το σώμα της μήτρας περικλείει την ενδομήτρια κοιλότητα η οποία είναι τριγωνική με τη βάση προς τον πυθμένα και την κορυφή προς το μέρος της συμβολής του σώματος με τον τράχηλο, όπου σχηματίζεται το εσωτερικό τραχηλικό στόμιο. Στις γωνίες της βάσης της ενδομήτριας κοιλότητας βρίσκονται τα στόμια που οδηγούν στις σάλπιγγες.

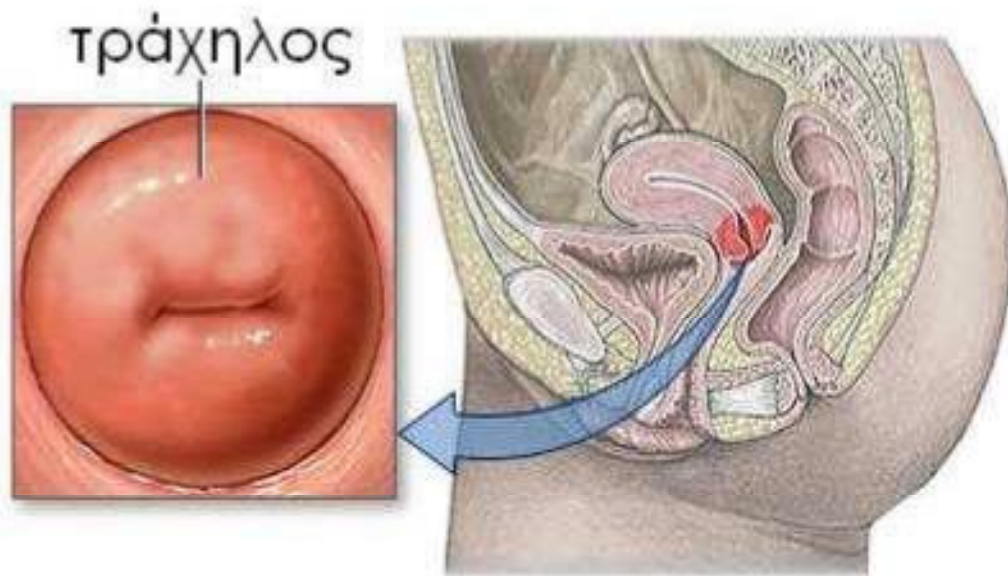
Η μήτρα συγκρατείται στη θέση της από: Α) τον τόνο των κοιλιακών τοιχωμάτων Β) το έδαφος της πυέλου Γ) το περιτόναιο και Δ) από τέσσερα ζευγάρια συνδέσμων: α) τους δύο στρογγυλούς, β) τους δύο πλατείς, γ) τους δύο πλάγιους και δ) τους δύο ιερομητριαίους<sup>3</sup>.

Η μήτρα αποτελείται από τρεις χιτώνες: α) τον εξωτερικό ή περιμήτριο, που αποτελεί τον ορογόνο χιτώνα της μήτρας, β) το μυομήτριο ή μυϊκό χιτώνα, που βρίσκεται κάτω από το περιμήτριο και περιέχει βηματοδότες που ρυθμίζουν τη συσταλτικότητα της μήτρας. γ) το ενδομήτριο που είναι βλεννογόνος που καλύπτει την ενδομήτρια κοιλότητα και περιοδικά ανανεώνεται, ύστερα από απόπτωση του(εμμηνορρυσία).Ο χιτώνας αυτός βρίσκεται υπό την επίδραση των ωοθηκικών ορμονών, από την ήβη ως την εμμηνόπαυση, με σκοπό την προετοιμασία του για να υποδεχθεί το γονιμοποιημένο ωάριο. Η αγγείωση της μήτρας γίνεται από τις δύο μητριαίες (κλάδοι των έσω λαγονίων) και τις δύο ωοθηκικές αρτηρίες.

## 2.2 Σημασία Τραχήλου της Μήτρας

Ο τράχηλος της μήτρας είναι μια περιοχή του σώματος, όπου αναπτύσσονται σημαντικές παθήσεις όπως ο καρκίνος. Βρίσκεται στο ανώτερο μέρος του κόλπου της γυναίκας και ουσιαστικά είναι εκτεθειμένος σε μικροοργανισμούς και ιούς. Για παράδειγμα όταν υπάρχει ερωτική επαφή, το ανδρικό πέος έρχεται σε επαφή με τον τράχηλο και με αυτόν τον τρόπο μπορούν να μεταδοθούν ιοί. Υπάρχει μια σειρά ιών που ονομάζονται Ιοί Ανθρώπινων Θηλωμάτων (Human Papilloma viruses-HPV) οι οποίοι είναι ευρύτατα διαδεδομένοι μεταξύ των ανθρώπων και ορισμένοι ορότυποι αυτών των ιών προκαλούν προκαρκινικές αλλοιώσεις μέχρι και καρκίνο. Υπολογίζεται ότι το 70% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας προκαλούνται από τους ιούς HPV 16 και 18.

Ο τράχηλος της μήτρας διακρίνεται σε δύο μοίρες: την υπερκολπική, που βρίσκεται σε συνέχεια με το σώμα της μήτρας, και την ενδοκολπική, που είναι συνέχεια της πρώτης και προβάλλει μέσα στον κόλπο. Ο αυλός του τραχήλου που, έχει σχήμα ατράκτου, προς τα πάνω οδηγεί στην ενδομήτρια κοιλότητα με το εσωτερικό στόμιο και προς τα κάτω στην κολπική με το εξωτερικό στόμιο. Όριο μεταξύ τραχήλου και σώματος της μήτρας αποτελεί ο ισθμός.



**Εικόνα 1.** Ανατομική θέση του τραχήλου της μήτρας

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>**

### **3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Η πρωτοπαθής λοίμωξη προσβάλλει συνήθως άτομα νεαρής ηλικίας, ενώ η διάδοση του ιού είναι τόσο ραγδαία ώστε η πιθανότητα μια σεξουαλικά ενεργής γυναίκα μέχρι 30 ετών να προσβληθεί από τη λοίμωξη, είναι 10-30%. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο δεύτερος σε συχνότητα καρκίνος για το γυναικείο φύλο διεθνώς, μετά τον καρκίνο του μαστού. Είναι, επίσης, η κύρια αιτία θανάτου των γυναικών από καρκίνο στις αναπτυσσόμενες χώρες<sup>12,13</sup>. Στη Νότια Αφρική και Κεντρική Αμερική, ωστόσο, αποτελεί την πιο συχνή μορφή καρκίνου του γυναικείου φύλου. Ο κύριος τρόπος μετάδοσης του ιού είναι η χωρίς προφύλαξη σεξουαλική επαφή. Πιθανότητα μετάδοσης του ιού υπάρχει και στο νεογνό κατά τη διαδικασία του φυσιολογικού τοκετού προκαλώντας κάποιες φορές δυσπλασίες στο αναπνευστικό του επηθήλιο, παρόμοιες με τα κονδυλώματα. Επίσης έχει παρατηρηθεί και μετάδοση του ιού μεταξύ μελών μιας οικογένειας από τους γονείς στα παιδιά πιθανώς με την χρήση κοινών ειδών υγιεινής, όπως είναι πετσέτες κ.α. αν και προς αυτή την κατεύθυνση δεν υπάρχουν συγκεκριμένες μελέτες. Συνήθως η παρατήρηση αλλοιώσεων από τον HPV σε παιδιά, αποδίδεται στη πιθανή σεξουαλική κακοποίηση τους.

Ο Winer με τους συνεργάτες του, μελέτησε την πιθανότητα HPV λοίμωξης σε φοιτήτριες στη Washington. Μελέτησαν 603 γυναίκες για 7 χρόνια. Η έρευνα έδειξε, ότι οι περισσότερες γυναίκες μολύνονται από τον ιό τα πρώτα χρόνια που γίνονται σεξουαλικά ενεργείς. Κατέληξαν λοιπόν στο συμπέρασμα ότι οι περισσότεροι σεξουαλικά ενεργείς ενήλικοι θα μολυνθούν από τον ιό κατά την διάρκεια της ζωής τους<sup>14</sup>.

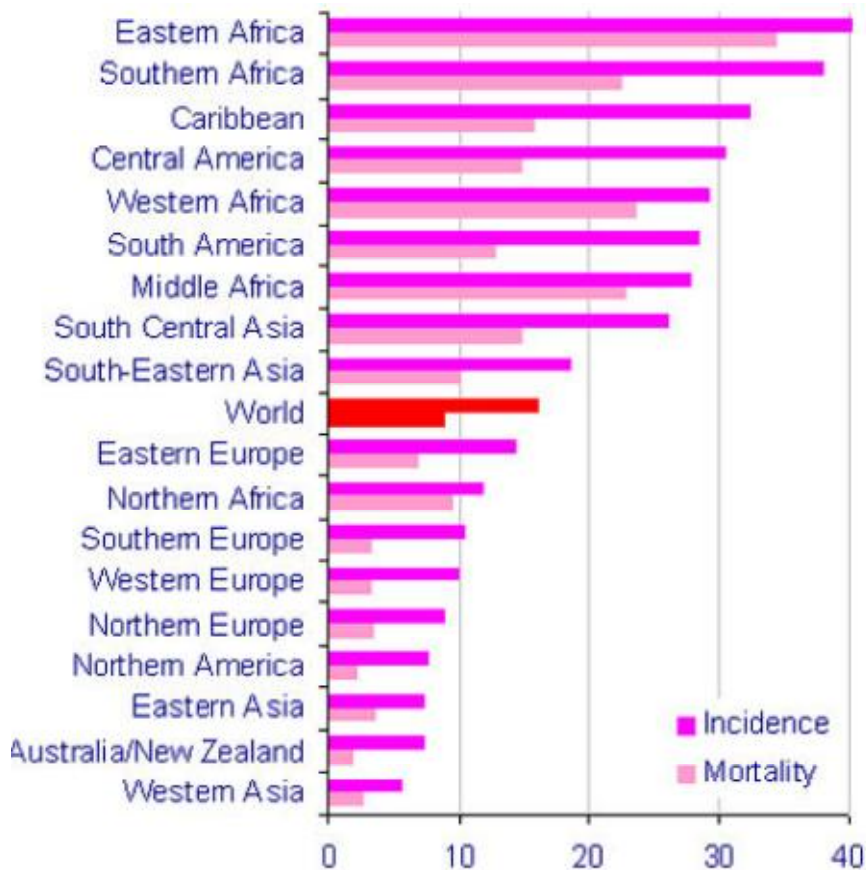
Επίσης ο Margazo και οι συνεργάτες του, ανασκόπησαν τη βιβλιογραφία για τον HPV, ανάμεσα σε γυναίκες που έχουν ομοφυλόφιλες σεξουαλικές επαφές και κατέληξαν στα εξής α) Η HPV λοίμωξη είναι κοινή σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα, β) Η διάδοση του ιού συμβαίνει και μεταξύ συντρόφου του ιδίου φύλου και άρα οι συστάσεις για δοκιμασίες πληθυσμιακού ελέγχου για καρκίνο του τραχήλου, στις ομοφυλόφιλες, δεν διαφέρουν από αυτές των ετεροφιλόφιλων γυναικών. Η περίοδος επώασης του ιού ποικίλει και κυμαίνεται μεταξύ 6 εβδομάδων και 18 μηνών με μέσο όρο του 3 μήνες<sup>14</sup>.

Ο HPV έχει θεωρηθεί ο πρώτος πιστοποιημένος ιός που ευθύνεται για την ανάπτυξη καρκίνου στον άνθρωπο. Σε πρακτικό επίπεδο αυτό σημαίνει ότι, για να αναπτυχθεί καρκίνος του τραχήλου της μήτρας η παρουσία του DNA του ιού είναι απαραίτητος παράγοντας. Ο HPV ανιχνεύεται σε πάνω από 90% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας<sup>5</sup>. Επιστημονικά η υπόθεση ότι υπάρχει ένας μικρός αριθμός HPV αρνητικών καρκίνων τραχήλου της μήτρας θα πρέπει να παραμείνει, διότι θεωρητικά όλα τα επιθηλιακά κύτταρα μπορούν να υποστούν αυτόματη εξαλλαγή και να οδηγήσουν στην ανάπτυξη καρκίνου. Επομένως καρκίνος του τραχήλου της μήτρας μπορεί να υπάρξει και σε απουσία HPV. Εκτός αυτού, μη επιθηλιακοί καρκίνοι συμβαίνουν, έστω και αν η συχνότητα τους είναι μικρή. Βέβαια, το 5-10% περιπτώσεων HPV αρνητικών, που πιθανόν να είναι και ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, δεν είναι ικανοί παράγοντες για να μας οδηγήσουν σε περαιτέρω έρευνες για ανεύρεση άλλων αιτίων. Σε μια μεγάλη έρευνα όπου έλαβαν μέρος 22 χώρες με πάνω από 1000 περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που εξετάστηκαν με την μέθοδο MX09/11 PCR, αναφέρεται ανίχνευση του HPV-DNA σε ποσοστό 93%<sup>6</sup>. Τα HPV-DNA αρνητικά αποτελέσματα διερευνήθηκαν περαιτέρω και διαπιστώθηκε ότι τα HPV-ορολογικά προφίλ των θετικών και αρνητικών περιπτώσεων είναι παρόμοια, ενώ η πλειοψηφία των «HPV αρνητικών» περιπτώσεων τελικά ήταν « HPV θετικά». Με βάση τα τελικά αποτελέσματα αυτής της μελέτης, αλλά και μιας σειράς άλλων μελετών, θεωρείται ότι ο HPV-DNA είναι τελικά ένας

απαραίτητος προδιαθεσικός παράγοντας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που λόγω αυτού και για πρακτικούς λόγους, οι αποδοτέοι στον HPV καρκίνοι του τραχήλου θα πρέπει να θεωρηθούν ως 100% <sup>5</sup>.

Σε πρόσφατη ανάλυση 85 εργασιών, εξέτασε τύπους HPV που συνδέονται με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, δηλαδή καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων, αδενοκαρκίνωμα και αδενπλακώδες καρκίνωμα, ενώ χρησιμοποιώντας τη μέθοδο PCR, λοίμωξη HPV από τον τύπο 16 ανευρέθη στο 50% των περιπτώσεων, ενώ από τον τύπο 18 του HPV, στο 10-14% των όγκων <sup>7</sup>. Μεγάλο ποσοστό των λοιμώξεων είναι παροδικές και ασυμπτωματικές και δεν προκαλούν επιθηλιακές δυσπλασίες λόγω προστατευτικών ανοσολογικών μηχανισμών της κυτταρικής ανοσίας. Η παραμονή της HPV λοίμωξης συνδέεται με την ανάπτυξη τραχηλικής δυσπλασίας και καρκίνου <sup>8</sup>.

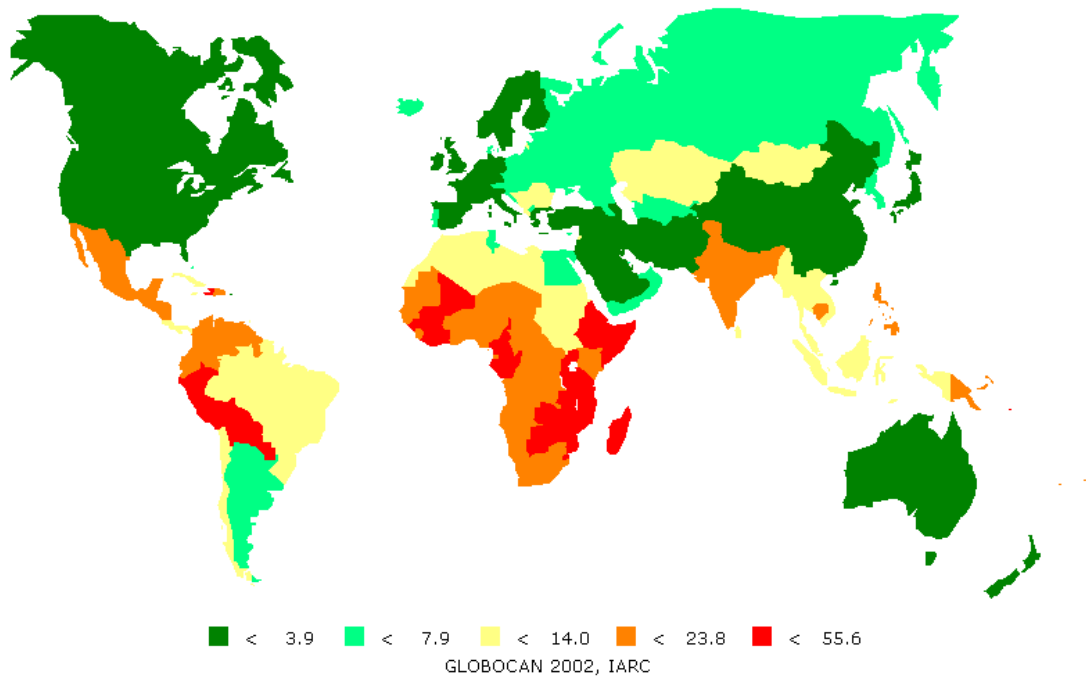
Υπολογίζεται ότι το 30-35% όλων των βαθμών CIN θα υποστρέψει, ένα 40% θα επιμείνει και μόνο το 25% θα εξελιχθεί. Από τις εξελισσόμενες βλάβες μόνο ένα 105 θα οδηγήσει σε καρκίνο in situ και το 1% σε διηθητικό καρκίνο <sup>9</sup>. Επειδή η λοίμωξη από τον HPV είναι απαραίτητο αλλά όχι αρκετό αίτιο για την ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, θεωρούμε ότι υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που θα πρέπει να συνδυαστούν με τον HPV, για να επηρεάσουν το επιθήλιο του τραχήλου και να οδηγήσουν σε μετάπτωση του από HPV λοίμωξη σε τραχηλική δυσπλασία. Επιδημιολογικά, έχει αναφερθεί ότι οι βλάβες CIN εμφανίζονται κυρίως στο τέλος της 2<sup>ης</sup> εικοσαετίας, ο καρκίνος in situ (CIS) περίπου στην ηλικία των 35 ετών και ο διηθητικός καρκίνος περίπου στην ηλικίας μεταξύ 50 και 60 ετών <sup>10</sup>. Ο χρόνος εξέλιξης από CIN σε CIS, με ελάχιστες εξαιρέσεις, έχει υπολογισθεί σε 10-15 χρόνια, κατά την διάρκεια των οποίων η νόσος μπορεί να αναγνωρισθεί και να αντιμετωπισθεί αποτελεσματικά <sup>11</sup>. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, είναι ο τρίτος πιο διαδεδομένος καρκίνος στον κόσμο. Είναι ο δεύτερος πιο κοινός και κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες στις αναπτυσσόμενες χώρες. Περίπου 200.000 γυναίκες πέθαναν από την νόσο το 2000 <sup>12</sup>. Η επίπτωση της νόσου παγκοσμίως απεικονίζεται στο διάγραμμα 1



**Διάγραμμα 1.** Σταθμισμένη ανά ηλικία επίπτωση και θνησιμότητα καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε επιλεγμένες χώρες (στοιχεία 2002). Προσαρμοσμένο από GLOBOCAN 2002 7,8

Λαμβάνοντας υπόψιν τις διαφορές από χώρα σε χώρα, συμπερασματικά θα μπορούσε να ειπωθεί ότι η επίπτωσή του αυξάνει κυρίως μετά την ηλικία των 30 και είναι ιδιαίτερα υψηλή την 5η και 6η δεκαετία της ζωής των γυναικών. Το 2005 τα νέα περιστατικά καρκίνου τραχήλου μήτρας έφτασαν τις 500.000 και το 90% αυτών στις αναπτυσσόμενες χώρες. Την ίδια χρονιά, πέθαναν σχεδόν 260.000 γυναίκες από τη νόσο και το 95% των γυναικών αυτών ήταν στις αναπτυσσόμενες χώρες. Ο κίνδυνος στη ζωή μιας γυναίκας να αναπτύξει και να πεθάνει από διηθητικό καρκίνο είναι περίπου 1% και 0,3% αντίστοιχα<sup>14</sup>. Η σταθμισμένη για την ηλικία θνησιμότητα από καρκίνο τραχήλου μήτρας παγκοσμίως φαίνεται στο χάρτη 1.

Cervix uteri  
Age-Standardized mortality rate per 100,000

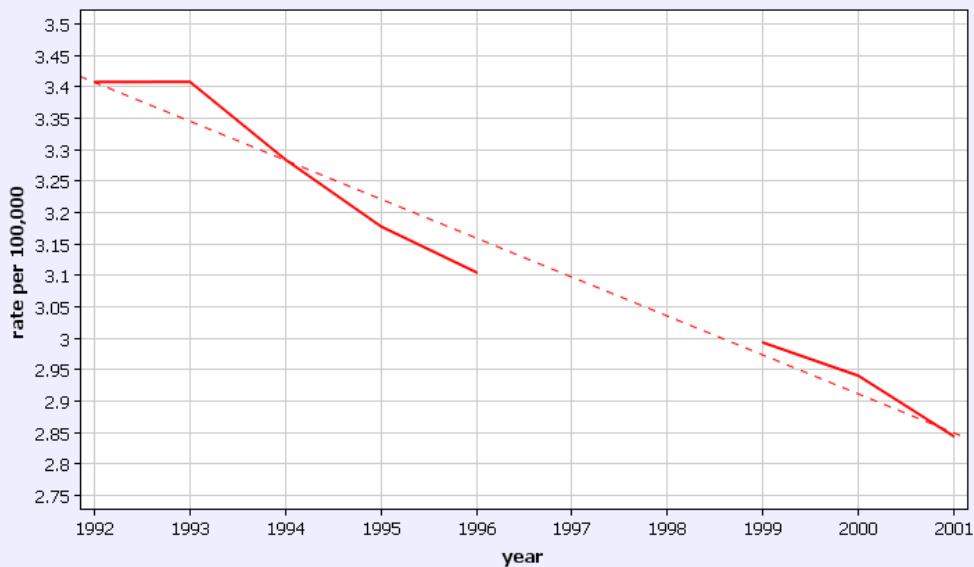


**Χάρτης 1.** Σταθμισμένη για την ηλικία θνησιμότητα από καρκίνο τραχήλου μήτρας παγκοσμίως

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας εμφανίζει τον υψηλότερο σταθμισμένο για την ηλικία δείκτη επίπτωσης (33,5/100.000) στη Λατινική Αμερική και στις χώρες της Καραϊβικής, στην υποσαχάρια Αφρική, στη νότια και νοτιοανατολική Ασία<sup>85</sup>. Στα 25 κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης διαγνώστηκαν για το 2004 περίπου 31.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου τραχήλου μήτρας, ενώ 14.000 γυναίκες πέθαναν από τη συγκεκριμένη νόσο στις χώρες αυτές. Ο παγκόσμιος σταθμισμένος κατά ηλικία δείκτης επίπτωσης είναι 10,7/100.000 και ο παγκόσμιος σταθμισμένος κατά ηλικία δείκτης θνησιμότητας είναι 3,5/100.000, στην ΕΕ των 25 χωρών.

Στην Ευρώπη συνολικά καταγράφηκαν περίπου 52.000 γυναίκες με καρκίνο τραχήλου μήτρας μέσα στο 2004 και 27.000 θάνατοι από τη νόσο<sup>19</sup>. Ο συντελεστής θνησιμότητας από το συγκεκριμένο καρκίνο παρουσιάζει πτωτική τάση στην Ευρωπαϊκή Ένωση των 27 χωρών για το διάστημα 1992-2001, όπως φαίνεται στο διάγραμμα 2.

Mortality from Cervix uteri Cancer  
European Union (27 countries)  
Age-standardized rate (World) all ages



International Agency for Research on Cancer (IARC) - 21.3.2009

**Διάγραμμα 2.** Σταθμισμένος για την ηλικία συντελεστής θνησιμότητας από καρκίνο τραχήλου μήτρας στην Ευρωπαϊκή Ένωση (27 χώρες), το διάστημα 1992-2001.

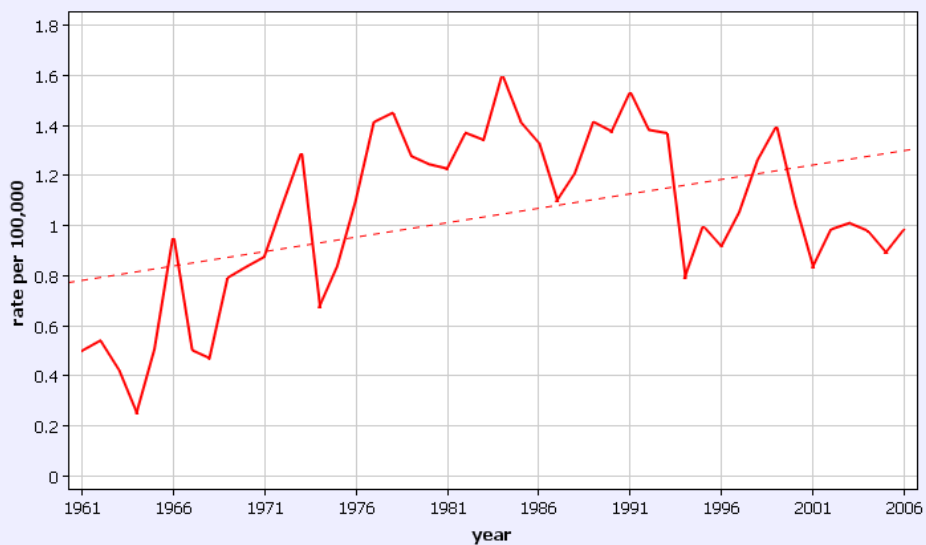
. Στην Ευρώπη ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί την 14η αιτία θανάτου από καρκίνο στο γυναικείο πληθυσμό. Το 2001 καταγράφηκαν 11.416 θάνατοι, ενώ ο αδρός δείκτης θνησιμότητας ήταν 4,7 και η ειδική ανά ηλικία θνησιμότητα 2,9. Η νόσος παρουσιάζεται σε γυναίκες άνω των 30 ετών με τη θνησιμότητα να αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας. Σημαντική μείωση στην επίπτωση και τη θνησιμότητα από το συγκεκριμένο καρκίνο έχει παρατηρηθεί στις χώρες που εφαρμόζουν οργανωμένα προγράμματα

προσυμπτωματικού ελέγχου, ενώ μείωση των παραπάνω δεικτών, σε μικρότερη κλίμακα, έχει διαπιστωθεί και σε χώρες που, ευκαιριακά έστω, εφαρμόζουν προσυμπτωματικό έλεγχο<sup>22</sup>. Στην Ελλάδα, η σταθμισμένη για την ηλικία επίπτωση είναι 7,2/100.000 και η σταθμισμένη για την ηλικία θνησιμότητα 2,1/100.000<sup>90</sup>. Στην έλλειψη πρωτογενούς ή και δευτερογενούς πρόληψης θα μπορούσε να αποδοθεί η έλλειψη πτωτικής τάσης στη θνησιμότητα από καρκίνο τραχήλου μήτρας στην Ελλάδα, σε σύγκριση με τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης και της Ευρώπης συνολικά<sup>23</sup>. Στην Ελλάδα ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας το 2004 ήταν υπεύθυνος για 98 θανάτους. Ο αδρός δείκτης θνησιμότητας ήταν 1,8 και η ειδική ανά ηλικία θνησιμότητα 1,0. Στη χώρα μας παρατηρείται κυρίως σε ηλικίες άνω των 40 ετών. Η συχνότητα της νόσου αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας (γράφημα 6). Σε αντίθεση με την Ευρωπαϊκή Ένωση, στη χώρα μας σημειώνεται αύξηση της θνησιμότητας από το 1961 έως το 2004<sup>7</sup>

Στην Ελλάδα παρατηρείται αύξηση της θνησιμότητας μετά το 1960 και σταθεροποίηση, χωρίς πτωτική τάση, το διάστημα 1980-2006 (διάγραμμα 3).



Mortality from Cervix uteri Cancer  
Greece  
Age-standardized rate (World) all ages



International Agency for Research on Cancer (IARC) - 21.3.2009

**Διάγραμμα 3.** Σταθμισμένος για την ηλικία συντελεστής θνησιμότητας από καρκίνο τραχήλου μήτρας στην Ελλάδα, το διάστημα 1961-2006.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>**

### **4. ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ**

## **4.1 Καλοήθεις Όγκοι του Τραχήλου της Μήτρας**

### **4.1.1 Πολύποδες**

Συνήθως πρόκειται για μισχωτούς πολύποδες εξορμούμενους από τον ενδοτραχηλικό αυλό και καλυπτόμενους από κυλινδρικό επιθήλιο. Μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή να προκαλέσουν άτυπη αιμόρροια από τον κόλπο, μετά από σεξουαλική επαφή. Η θεραπεία εκλογής είναι η εξαίρεση ακολουθούμενη συνήθως και από απόξεση του ενδοτραχήλου και του ενδομητρίου, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένες γυναίκες, για τον εντοπισμό και άλλων πολυπόδων, που μπορεί να υπάρχουν στον ενδοτραχηλικό αυλό ή στην ενδομήτρια κοιλότητα.

### **4.1.2 Ινομύωματα**

Δεν είναι συνήθη σε σχέση με τα ινομύωματα του τοιχώματος της μήτρας. Συνήθως είναι μισχωτά, με μίσχο άλλοτε άλλου πάχους, είναι δε δυνατή η συστροφή τους κατάσταση η οποία οδηγεί συχνά σε νέκρωση του ινομύωματος. Σε περίπτωση κατά την οποία το ινομύωμα του τραχήλου προωθείται αυτόματα δια μέσου του τραχηλικού αυλού στον κόλπο παρατηρείται άλγος στο υπογάστριο, ιδιαίτερα κατά την διάρκεια της εμμηνορρυσίας. Συχνή είναι και η εμφάνιση άτυπων αιμορραγιών από τον κόλπο. Η αντιμετώπιση αφορά στην εξαίρεση του ινομύωματος, επέμβαση η οποία απαιτεί προσοχή, λόγω του κινδύνου έντονης αιμορραγίας από τα αγγεία του μίσχου. Η πιθανότητα σαρκωματοδούς εξαλλαγής του ινομύωματος του τραχήλου είναι παρόμοια με αυτήν των ινομυωμάτων άλλης εντόπισης, περίπου 0,5%.

### **4.1.3 Κακοήθεις Αλλοιώσεις του Τραχήλου**

Η μήτρα είναι ένα όργανο με σχήμα και μέγεθος αχλαδιού. Το φαρδύ της μέρος λέγεται σώμα και εκεί αναπτύσσεται το έμβρυο. Το μέρος αυτό βρίσκεται μέσα στην μικρή λεκάνη της γυναίκας. Το λεπτότερο τμήμα λέγεται τράχηλος και βρίσκεται στο βάθος του κόλπου απ' όπου και είναι ορατό. Στα δύο αυτά μέρη μπορούν να αναπτυχθούν δύο τελείως διαφορετικοί καρκίνοι.

- Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας.
- Ο καρκίνος του σώματος της μήτρας ή του ενδομητρίου. (ενδομήτριο είναι ο ιστός που καλύπτει την κοιλότητα του σώματος της μήτρας)

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας οφείλεται κατά κύριο λόγο στην δράση του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papilloma Virus –HPV) στα κύτταρα του τραχηλικού επιθηλίου, με την σύγχρονη δράση και των άλλων παραγόντων.

## **4.2 Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας**

Οι αιτίες που προκαλούν τον ΚΤΜ, όπως και σε πολλούς άλλους καρκίνους δεν είναι απόλυτα γνωστές. Όμως υπάρχουν ορισμένοι συσχετισμοί και ορισμένοι παράγοντες κινδύνου που φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση του καρκίνου αυτού και οι σημαντικότεροι από αυτούς είναι:

- Μόλυνση από ιούς: Ο ιός των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων, γνωστός σαν Human Papilloma Virus ή HPV, θεωρείται σαν μια πιθανή αιτία του ΚΤΜ. Συχνά είναι ανιχνεύσιμος στον τράχηλο γυναικών που πάσχουν από τον καρκίνο αυτό. Υπάρχουν 80 τύποι του ιού HPV.
- Σεξουαλική δραστηριότητα: Οι γυναίκες που ήσαν σεξουαλικά δραστήριες σε μια

νεαρή ηλικία και που είχαν πολλούς ερωτικούς συντρόφους έχουν περισσότερο κίνδυνο να παρουσιάσουν τον καρκίνο αυτό. Όσο νωρίτερα στην ηλικία αρχίσει την σεξουαλική δραστηριότητα μια γυναίκα τόσο περισσότερο είναι αυξημένος ο κίνδυνος της για την ασθένεια. Το ίδιο επίσης ισχύει με τον αριθμό των ερωτικών συντρόφων με αποτέλεσμα, αυτές με πολλούς να έχουν περισσότερο κίνδυνο. Να σημειωθεί ότι ο καρκίνος αυτός είναι σπάνιος στις παρθένες. Πιστεύεται ότι ο αυξημένος κίνδυνος στις γυναίκες με πολλούς ερωτικούς συντρόφους και σ' αυτές που αρχίζουν σε μικρή ηλικία το σεξ, έχει σχέση με την μόλυνση με τον ιό HPV

- **Ηλικία:** Οι καρκίνοι που ανιχνεύονται επί του τραχήλου, οι οποίοι δεν έχουν ξαπλωθεί στα υπόλοιπα μέρη του σώματος είναι αυξημένοι στις ηλικίες από 20 έως 30 ετών. Μετά από τα 25, αυξάνονται ανάλογα με την ηλικία τα περιστατικά διεισδυτικού καρκίνου. Στις γυναίκες μαύρου χρώματος αυξάνονται περισσότερο.
- **Κάπνισμα:** Το κάπνισμα έχει την δυνατότητα να δημιουργεί χημικές ενώσεις οι οποίες προκαλούν βλάβες στα κύτταρα του τραχήλου με αποτέλεσμα να δημιουργούν ένα υπόστρωμα στο οποίο μπορεί να αναπτυχθεί ο ΚΤΜ
- **Τεστ Παπανικολάου:** Οι γυναίκες που δεν έκαναν ποτέ τεστ Παπανικολάου ή δεν το κάνουν όσο θα έπρεπε, έχουν ψηλότερο κίνδυνο να παρουσιάσουν ΚΤΜ. Σε πολλές περιπτώσεις το τεστ μπορεί να ανιχνεύσει προκαρκινικές αλλοιώσεις. Υπάρχουν 3 ειδών αυξανόμενης σοβαρότητας αλλοιώσεις, CIN I, CIN II και CIN III 11
- **AIDS:** Οι γυναίκες που πάσχουν από AIDS έχουν αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν ΚΤΜ.
- Λοίμωξη από χλαμύδια.
- Κακή διατροφή.
- Ανοσοκαταστολή μετά από μεταμόσχευση οργάνου.
- Λήψη του φαρμάκου διαιθυλοστιλβεστρόλη από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

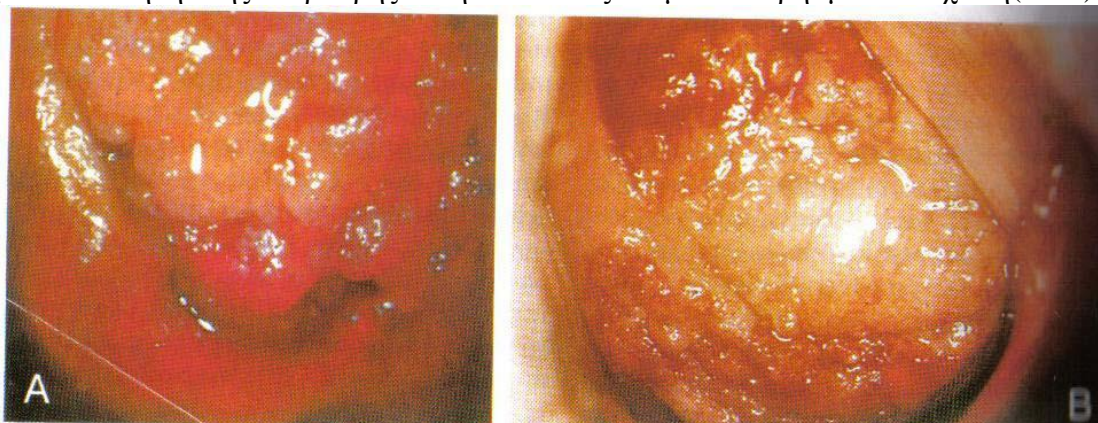
#### **4.2.1 Συμπτώματα**

Στις περιπτώσεις, που υπάρχει μικροσκοπική διήθηση ή μικροδιηθητικό καρκίνωμα (Στάδιο Ia), σπάνια εμφανίζονται συμπτώματα. Η πλειονότητα των περιπτώσεων αυτών διαγιγνώσκεται με το τραχηλικό επίχρισμα κατά Παπανικολάου, την κολποσκόπηση και την κωνοειδή εκτομή. Σε μερικές περιπτώσεις πραγματικής διήθησης, είναι δυνατόν να παρατηρείται κολπική αιμόρροια ή κολπική υπερέκκριση. Βεβαίως στις περιπτώσεις, που υπάρχει ορατή εικόνα καρκινώματος κατά την κλινική εξέταση (Στάδιο Ib), είναι δυνατόν εάν η βλάβη εξελκωθεί να εμφανισθεί μητρορραγία. Το ίδιο μπορεί να προκύψει και ως αποτέλεσμα σεξουαλικής επαφής ή γυναικολογικής εξέτασης. Κάτι τέτοιο μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και αν δεν υπάρχει κλινική εικόνα καρκίνου, λόγω του ότι ο διηθητικός καρκίνος δημιουργεί εύθρυπτο επιθήλιο. Σε περιπτώσεις προχωρημένου καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, η αιμορραγία μπορεί να είναι μεγάλη έως κατακλυσμίαια, με άμεσο κίνδυνο για τη ζωή της γυναίκας. Άλλο σύμπτωμα μπορεί να είναι η δύσοσμη κολπική υπερέκκριση από νέκρωση ιστών. Το άλγος είναι ασύνηθες σύμπτωμα και

παρατηρείται μόνο σε περιπτώσεις προχωρημένου καρκίνου, όπως επίσης το οίδημα του σκέλους και η συχνοουρία. Το άλγος στον προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας εμφανίζεται χαμηλά στην πύελο και προς την ιερά περιοχή και μπορεί να επεκτείνεται κατά μήκος του ισχιακού νεύρου και στα κάτω άκρα. Αν και τα συμπτώματα αυτά δεν είναι ειδικά για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, έχει βρεθεί ότι η παρουσία τους αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα αυξάνοντας την πιθανότητα υποτροπών. Άλλα συμπτώματα προχωρημένου καρκίνου του τραχήλου περιλαμβάνουν, δυσουρία, αιματουρία και αιμορραγία από το έντερο ή δυσκοιλιότητα, τα οποία προέρχονται από επέκταση του όγκου στα αντίστοιχα όργανα. Τέλος, σε πολύ βαριές τελικές καταστάσεις παρατηρούνται μαζί και αιμορραγία και ουραιμία. Η τελευταία προκύπτει από στάση ούρων λόγω υδρονέφρωσης, ενώ η διήθηση πυελικών αγγείων και νεύρων δημιουργεί οίδημα, θρομβοφλεβίτιδα και νευραλγία.

#### 4.2.2 Διάγνωση

Η κλινική εξέταση μπορεί να δώσει ενδείξεις για την ύπαρξη καρκίνου τόσο κατά την επισκόπηση όσο και κατά την ψηλάφηση του τραχήλου. Επισκοπικά, όπως αναφέρθηκε, ο καρκίνος του τραχήλου μπορεί να εμφανίζεται με τη μορφή εξωφυτικής διόγκωσης μερικές φορές εξελκωμένης ή νεκρωτικής ή με τη μορφή μόνο διηθητικής βλάβης ή έλκους με επηρησμένα χείλη(εικ.2).



**Εικόνα 2.** Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας (A, B)

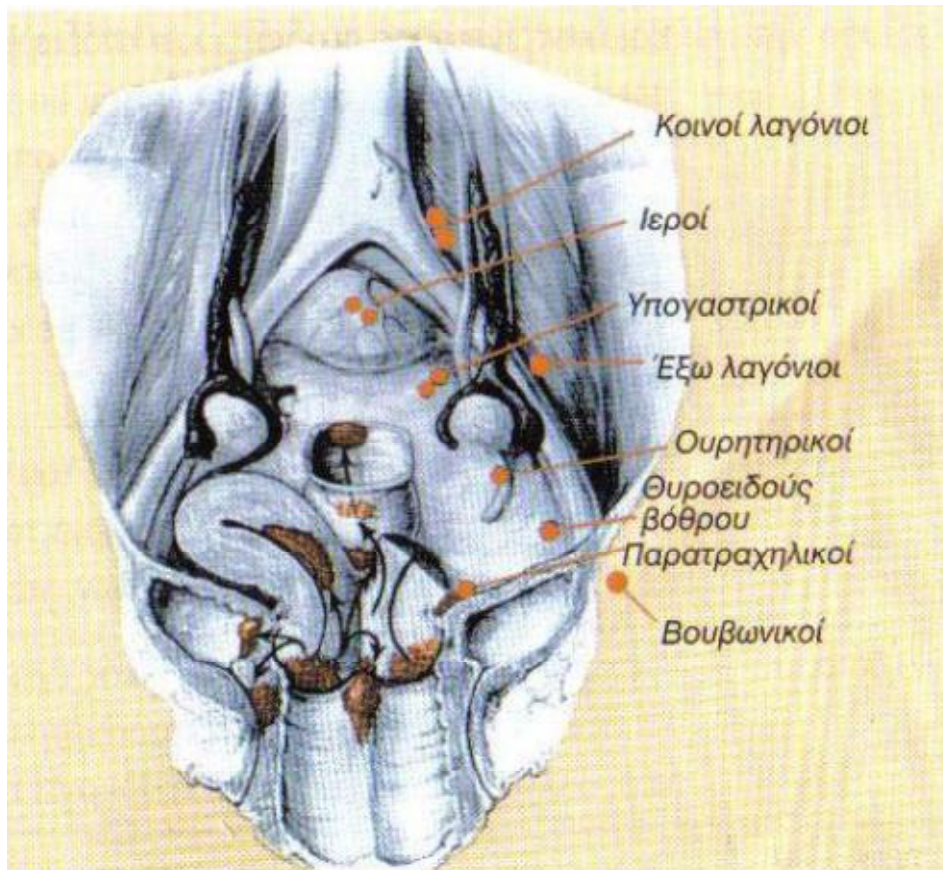
Βλάβες του ενδοτράχηλου μπορεί να μην είναι ορατές, αν και ο τράχηλος τείνει να παίρνει βαρελοειδή μορφή. Εάν υπάρχει επέκταση προς τους κολπικούς θόλους, αυτή θα γίνει ορατή κατά την επισκόπηση, ενώ κατά την ψηλάφηση διαπιστώνεται σκληρία. Η διήθηση των παραμητρίων μπορεί να διαπιστωθεί με την αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση, η οποία για τις περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου θα πρέπει να γίνεται και από το ορθό. Η εξέταση αυτή είναι ουσιώδης για τη σταδιοποίηση της νόσου και πρέπει να γίνεται υπό αναισθησία. Καταστάσεις, οι οποίες δυνατόν να συγχυθούν με τον καρκίνο του τραχήλου, είναι η χρόνια τραχηλίτις, η φυματίωση, η σύφιλη, το αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα, το βουβωνικό κοκκίωμα και η ακτινομύκωση ( επί χρήσεως ενδομήτρικων σπειραμάτων). Ουσιαστικά, η διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου θα γίνει με τη θετική κυτταρολογική εξέταση, την κολποσκόπηση και την κωνοειδή εκτομή σε περιπτώσεις μη ορατής κλινικής εικόνας ( στάδιο Ia), δηλαδή με τη βιοψία και την ιστολογική εξέταση. Σε περιπτώσεις μη εμφανούς βλάβης αλλά θετικής της κυτταρολογικής εξέτασης ή και της βιοψίας, θα πρέπει να γίνεται, όπως έχει ήδη αναφερθεί, κωνοειδής εκτομή. Με την κωνοειδή εκτομή, θα γίνει η διάγνωση της αρχόμενης διήθησης ( στάδιο Ia1) και του μικροδιηθητικού καρκινώματος (στάδιο Ia2). Να

σημειωθεί ακόμη ότι η διάγνωση της ενδοτραχηλικής εντόπισης του καρκίνου μπορεί να γίνει με την απόξεση του τραχήλου, η οποία πρέπει να έχει τη μορφή της κλασματικής απόξεσης της μήτρας.

#### **4.2.3 Επέκταση**

Η επέκταση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας γίνεται κατά συνέχεια ιστών και μέσω των λεμφαγγείων, ενώ σε προχωρημένα στάδια γίνεται και αιματογενώς. Η τοπική προς το παραμήτριο επέκταση αφορά στους πλάγιους τραχηλικούς συνδέσμους και μπορεί να περιλαμβάνει ολόκληρο το σύνδεσμο μέχρι το πυελικό τοίχωμα ή να υπάρχει μόνο κατά τόπους. Επίσης, μπορεί να περιλαμβάνει λεμφαδένες, που υπάρχουν μέσα στο παραμήτριο (τραχηλικό σύνδεσμο) και είναι ανεξάρτητοι των πυελικών λεμφαδένων. Η διήθηση των παραμητρικών λεμφαδένων εξαρτάται από το στάδιο και ανέρχεται περίπου σε 15% στο στάδιο I και 20-25% στο στάδιο IIb, εμφανίζει δε θετική συσχέτιση με τη διήθηση των πυελικών λεμφαδένων. Η επέκταση του καρκίνου του τραχήλου μπορεί επίσης να γίνει τοπικά προς τον κόλπο και προς το σώμα της μήτρας (ιδίως από τον ενδοτράχηλο). Η πιθανότητα επέκτασης του καρκίνου του τραχήλου στις ωοθήκες ή στο περιτόναιο είναι πολύ μικρή. Επίσης, ο καρκίνος μπορεί να επεκταθεί σε γειτονικά όργανα, όπως είναι η ουροδόχος κύστη και το ορθό. Το βάθος της διήθησης μετράται από το όριο του επιθηλίου με το στρώμα των πλέον επιφανειακών επιθηλιακών θηλών μέχρι το μέγιστο σημείο της διήθησης. Η διήθηση αγγειακών φλεβωδών ή λεμφωδών χώρων δεν αλλάζει τη σταδιοποίηση. Οι λεμφαγγειακές μεταστάσεις είναι ο κυριότερος τρόπος επέκτασης του καρκίνου και γίνονται προς τους πυελικούς λεμφαδένες και από κει στους παραορτικούς. Ο πρώτος σταθμός λεμφαδένων εκτός από τους παραμητρικούς περιλαμβάνει τις έσω λαγονίου αρτηρίας (θυρεοειδούς βόθρου-υπογαστρικούς), της έξω λαγονίου αρτηρίας, τους προιερούς και τους κοινούς λαγόνιους. Οι παραορτικοί λεμφαδένες θεωρούνται έως δεύτερος σταθμός και κατά βάση χαρακτηρίζονται ως απομακρυσμένες μεταστάσεις. Η διήθηση των λεμφαδένων εξαρτάται από το μέγεθος του όγκου. Γενικώς, υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ μεγέθους της πρωτοπαθούς εστίας και του αριθμού των λεμφαδένων, που διηθούνται. Οι λεμφαδένες, που συχνότερα ανευρίσκονται διηθημένοι, είναι η ομάδα του θυρεοειδούς νεύρου. Σε ποσοστό περίπου 16% του σταδίου II, υπάρχει διήθηση των παραορτικών λεμφαδένων. Σε ελάχιστες περιπτώσεις είναι δυνατή η απ' ευθείας διήθηση των παραορτικών λεμφαδένων, χωρίς να ανευρίσκονται θετικοί πυελικοί λεμφαδένες. Τέλος, απομακρυσμένες μεταστάσεις σε όργανα, όπως στους πνεύμονες, το ήπαρ, τα οστά, το έντερο, τον εγκέφαλο, τα επινεφρίδια, το σπλήνα και το πάγκρεας έχουν παρατηρηθεί στον καρκίνο του τραχήλου.





**Εικόνα 3.** Λεμφαδένες της πυέλου και μεταστάσεις του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

#### 4.2.4 Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για την αντιμετώπιση του και γίνεται με την κλινική εξέταση. Χρησιμοποιείται η ταξινόμηση, που έχει προταθεί από τη FIGO (1988). Αν και η σταδιοποίηση γίνεται πριν από ενδεχόμενη χειρουργική επέμβαση, εν τούτοις επεμβατικές διαδικασίες, όπως η κωνοειδής εκτομή, αλλά και άλλες ειδικές εξετάσεις, όπως η ακτινογραφία θώρακος, η ενδοφλέβια πυελογραφία, η κυστεοσκόπηση και η ορθοσιγμοειδοσκόπηση είναι αναγκαίες. Άλλες εξετάσεις, όπως ο βαριούχος υποκλυσμός ή η κολonosκόπηση, η λεμφαγγειογραφία, η αξονική και η μαγνητική τομογραφία μπορεί να προσφέρουν σημαντική βοήθεια, αλλά δεν είναι υποχρεωτικές. Η μαγνητική τομογραφία ενδεχομένως να συμπεριληφθεί στις βασικές εξετάσεις, αφού η απεικονιστική της συνεισφορά είναι σημαντική ως προς το βαθμό επέκτασης της νόσου. Πάντως, μέχρι σήμερα δεν έχει συμπεριληφθεί στη διαδικασία της σταδιοποίησης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, η οποία όπως αναφέρθηκε είναι κλινική.

Είναι προφανές, ότι η χρησιμοποίηση της κλινικής εξέτασης ως τις πλέον σημαντικής μεθόδου για τη σταδιοποίηση δημιουργεί εσφαλμένες εκτιμήσεις σε αρκετές περιπτώσεις. Έτσι, η εκτίμηση ότι πρόκειται για στάδιο Ib, που σημαίνει διήθηση των παραμητρίων, σύμφωνα με μια μελέτη ήταν σωστή μόνο στο ένα τρίτο των περιπτώσεων μετά από την ιστολογική εξέταση των παραμητρίων. Φλεγμονώδης αντίδραση των παραμητρίων η έλξη του παραμητρίου από διόγκωση, που προκαλεί ο καρκίνος στον τράχηλο, δυνατόν να δημιουργήσουν την ψευδή εντύπωση περί σταδίου Ib. Επίσης, σε ποσοστό περίπου 12-14% των περιπτώσεων, που εκτιμώνται

κλινικά ως στάδια Ib και IIa υπάρχει διήθηση των παραμητρίων βεβαιωμένη ιστολογικός. Παρόλα αυτά, η κλινική εξέταση παραμένει η κύρια μέθοδος σταδιοποίησης και το στάδιο, προκειμένου για σύγκριση των αποτελεσμάτων της θεραπείας μεταξύ των διάφορων Κέντρων, δεν αλλάζει μετά τη χειρουργική θεραπεία, έστω και εάν τα ιστολογικά δεδομένα δεν συμφωνούν με την κλινική εκτίμηση. Επίσης, η παρακολούθηση της ασθενούς γίνεται σύμφωνα με το αρχικό στάδιο. Η σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας περιλαμβάνει τέσσερα στάδια.

Αν και για τη σταδιοποίηση, η κλινική εξέταση αποτελεί τη βασική μέθοδο, ορισμένες επιπλέον εξετάσεις είναι αποδεκτές, προκειμένου να ολοκληρωθεί η σταδιοποίηση. Αυτές περιλαμβάνουν την κολποσκόπηση, την ενδοτραχηλική απόξεση, την υστεροσκόπηση, την κυστεοσκόπηση, την ορθοσιγμοειδοσκόπηση, την πρωκτοσκόπηση, την ενδοφλέβια πυελογραφία και την ακτινογραφία των πνευμόνων και του σκελετού. Εάν υπάρχει υποψία για διήθηση της ουροδόχου κύστεως ή του ορθού, αυτό θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με βιοψία και ιστολογική εξέταση. Όταν η διάγνωση του σταδίου τίθεται με την κωνοειδή εκτομή, αυτή θεωρείται ως μέρος της κλινικής εξέτασης (στάδιο I). Οι λοιπές εξετάσεις, που αναφέρθηκαν παραπάνω, δεν είναι υποχρεωτικές, αφού δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς την αξιολόγησή τους. Μετά τη χειρουργική επέμβαση, όπως αναφέρθηκε, η αξιολόγηση των ιστολογικών ευρημάτων δεν μεταβάλλει το στάδιο. Σε περίπτωση, κατά την οποία έχει εκτελεσθεί ολική υστερεκτομία χωρίς προηγουμένως να έχει γίνει η κατάλληλη διαγνωστική διαδικασία και αποδειχθεί ότι πρόκειται για εκτεταμένο διηθητικό καρκίνωμα του τραχήλου, τότε η περίπτωση αυτή δεν μπορεί να σταδιοποιηθεί κλινικά και αναφέρεται χωριστά, αποκλειόμενη από τις θεραπευτικές στατιστικές.

Όπως αναφέρθηκε ήδη, σε περιπτώσεις σταδίου Ia, η ανεύρεση κατά την ιστολογική εξέταση διηθημένων αγγειακών, φλεβωδών ή λεμφωδών χώρων, δεν μεταβάλλει το στάδιο αλλά καταγράφεται και λαμβάνεται υπόψη για την περαιτέρω θεραπεία. Μια παράμετρος, η οποία θεωρείται σημαντική, ιδιαίτερα σε ότι έχει σχέση με τη διήθηση των παραμητρικών και πυελικών λεμφαδένων, είναι, όπως ήδη αναφέρθηκε, το μέγεθος των λεμφαδένων. Προσπάθειες αξιολόγησης του δεδομένου αυτού προεγχειρητικά δεν έχουν απόδοση ανάλογα αποτελέσματα, ενώ η εφαρμογή της αξονικής τομογραφίας δεν είναι πάντα βοηθητική. Ο ρόλος της λεμφαγγειογραφίας για την ανακάλυψη μεταστάσεων στους λεμφαδένες υπερέχει της αξονικής τομογραφίας. Νεότερες τεχνικές περιλαμβάνουν ραδιοσημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα για την ανακάλυψη μεταστάσεων και υποτροπών. Άλλες τεχνικές είναι η ανοσοιστοχημεία, η κυτταρομετρία ροής και η τυποποίηση του HPV με τεχνικές in situ υβριδισμού και PCR. Τέλος, η σημασία διάφορων ογκογονιδίων, όπως πρωτοογκογονιδίων, στην ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μελετάται τα τελευταία χρόνια. Αναμένεται η μελλοντική έρευνα να βοηθήσει προς την κατεύθυνση αυτή.



## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup>**

### **5. ΙΟΣ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΚΟΝΔΥΛΩΜΑΤΩΝ (HUMAN PAPILOMA VIRUS-HPV)**

## 5.1 Γενικά Στοιχεία

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papilloma Virus-HPV) είναι ο αιτιολογικός παράγοντας της τραχηλικής νεοπλασίας από πλακώδες ή αδενικό επιθήλιο. Ο HPV μεταδίδεται κυρίως με τη σεξουαλική επαφή, αποτελεί την αιτία στο 100% των περιπτώσεων καρκίνου τραχήλου μήτρας, ενώ μπορεί να προκαλέσει επίσης καρκίνο στοματικής κοιλότητας, καρκίνο του κόλπου, του αιδοίου, του πρωκτού και του πέους και την καλοήγη, αλλά υψηλής νοσηρότητας, υποτροπιάζουσα λαρυγγική θηλωμάτωση<sup>2</sup>. Μέχρι το 64% των εφήβων γυναικών έχουν λοίμωξη από HPV, ενώ οι γυναίκες κάτω των 25 παρουσιάζουν λοίμωξη σε ποσοστό 36% και οι γυναίκες άνω των 45 σε ποσοστό 2,8%<sup>2</sup>. Η πιθανότητα να μεταδοθεί ο HPV σε μια σεξουαλική επαφή είναι περίπου 60%. Ο διηθητικός καρκίνος του τραχήλου μήτρας εμφανίζεται κυρίως σε γυναίκες μετά τα 40.

Η μόλυνση από τον ιό HPV αποτελεί το πρώτο γεγονός στη διαδικασία ανάπτυξης του συγκεκριμένου καρκίνου. Εάν παραμείνει η λοίμωξη για μεγάλο χρονικό διάστημα και κάτω από την επίδραση συγκεκριμένων συνθηκών, ο ιός δημιουργεί αλλαγές στο τραχηλικό επιθήλιο σε κυτταρικό επίπεδο, με αποτέλεσμα να ξεκινήσει ο ανώμαλος πολλαπλασιασμός των κυττάρων. Οι αλλαγές αυτές χαρακτηρίζονται, μέσω της κυτταρολογικής εξέτασης, ως χαμηλού βαθμού τραχηλική ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση από πλακώδες επιθήλιο (LSIL) και ως υψηλού βαθμού τραχηλική ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση από πλακώδες επιθήλιο (HSIL), ανάλογα με την έκταση της βλάβης και το βαθμό ατυπίας των κυττάρων. Εκτός από τις LGSIL και HGSIL, διαπιστώνονται, επίσης, οι κατηγορίες άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιόριστης σημασίας (ASCUS) και άτυπα αδενικά κύτταρα απροσδιόριστης σημασίας (AGCUS)<sup>4</sup>.

Ο ιός απομακρύνεται συνήθως από τον οργανισμό μέσα σε λίγους μήνες, ενώ περισσότερες από 90% των λοιμώξεων από HPV θα υποχωρήσουν χωρίς καμία θεραπευτική παρέμβαση μέσα σε δύο χρόνια<sup>5</sup>. Οι λοιμώξεις από HPV που μεταπίπτουν σε χρονιότητα αγγίζουν το ποσοστό 10-30%. Οι προκαρκινικές βλάβες χρειάζονται από 5-15 χρόνια για να εξελιχθούν σε διηθητικό καρκίνο.

Έχουν αναφερθεί γύρω στους 100 υποτύπους του ιού, εκ των οποίων υψηλού κινδύνου για καρκινογένεση στον τράχηλο της μήτρας θεωρούνται οι 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 και 66. Στο διηθητικό καρκίνο εκ πλακώδους επιθηλίου ανιχνεύεται κυρίως ο HPV 16, ενώ στο αδενοκαρκίνωμα του τραχήλου ανιχνεύεται κυρίως ο HPV 18<sup>10</sup>. Οι HPV 16 και 18 μαζί, ευθύνονται για το 73% των καρκίνων τραχήλου μήτρας στην Ευρώπη<sup>10</sup>. Η μόλυνση από τον HPV είναι πολύ συχνή στο γυναικείο πληθυσμό, ελάχιστες, όμως, από τις γυναίκες αυτές θα αναπτύξουν καρκίνο. Η εξέλιξη της HPV λοίμωξης σε καρκίνο εξαρτάται από παράγοντες που συνδέονται με τον ιό, όπως η παραμονή της λοίμωξης από υποτύπους HPV υψηλού κινδύνου για διάστημα πάνω από ένα χρόνο, η λοίμωξη από περισσότερους του ενός υψηλού κινδύνου HPV υποτύπους και το υψηλό ιικό φορτίο.

Ο σχετικός κίνδυνος νόσησης από καρκίνο τραχήλου μήτρας αυξάνει ανάλογα με τον αριθμό των σεξουαλικών συντρόφων της γυναίκας, με τον αριθμό των σεξουαλικών συντρόφων του συζύγου και αυξάνει, επίσης, όσο πιο πρώιμα αρχίζει τη σεξουαλική ζωή της η γυναίκα. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος, η ταυτόχρονη λοίμωξη από άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, κυρίως η λοίμωξη από χλαμύδια, η προέλευση από χαμηλότερα κοινωνικοοικονομικά στρώματα, η αυξημένη τεκνοποίηση, η μακροχρόνια χρήση αντισυλληπτικών από το στόμα και το κάπνισμα<sup>4</sup>.

Υπάρχουν τρεις ιστολογικοί τύποι του καρκίνου τραχήλου μήτρας. Η πιο συχνή μορφή είναι το πλακώδες καρκίνωμα, το οποίο αποτελεί το 90% όλων των

περιπτώσεων καρκίνου τραχήλου μήτρας και εμφανίζεται στο πλακώδες επιθήλιο του τραχήλου.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	
<b>Δέρμα</b>	
Εν ω βάθει μυρμηγκιές των πελμάτων	HPV-1
Κοινές μυρμηγκιές	HPV-2,4
Επίπεδες μυρμηγκιές	HPV-3,10
<b>Βλεννογόνο</b>	
Γεννητικά Κονδυλώματα	HPV-6,1
Καρκίνος τραχήλου της μήτρας: Υψηλού κινδύνου (HR)	HPV-16,18,31,33,35,39, 45,51,52, 56,58,59,68,73,82
Χαμηλού κινδύνου (LR)	HPV-6,11,40,42,43,44,54,61, 70,72,81 CP6108
Αιδοϊκός καρκίνος	HPV-16
Πεϊκός Καρκίνος	HPV-16
Στοματοφαρυγγικός Καρκίνος	HPV-16
Αναπνευστικά Θηλώματα	HPV-6,11

**Πίνακας 1.** Τύποι HPV και κλινικές εκδηλώσεις

Ακολουθεί σε συχνότητα το αδενοκαρκίνωμα (10%), το οποίο καταλαμβάνει το κυλινδρικό επιθήλιο του ενδοτραχήλου, ενώ τελευταίο έρχεται το αδenoπλακώδες καρκίνωμα, το οποίο αποτελεί κακοήθη μετάλλαξη των πλακωδών και κυλινδρικών κυττάρων του τραχήλου και κάποιοι ερευνητές υπολογίζουν τη συχνότητά του σε 2% του συνόλου των καρκίνων τραχήλου μήτρας<sup>6</sup>.

## 5.2 Μοριακό Προφίλ και Μηχανισμός Δράσης του HPV

Έχουν ανιχνευθεί και κλωνοποιηθεί πάνω από 100 γονότυποι HPV<sup>15</sup>. Γενικά, οι HPVs ανήκουν στην οικογένεια PΑΡΟVΑ ιών και διακρίνονται σε α) Επιφανειακούς και β) Βλεννογονικούς. Οι Βλεννογονικοί τύποι ανευρίσκονται κυρίως στην πρωκτογεννητική περιοχή και οδηγούν είτε σε καλοήθεις βλάβες (κονδυλώματα), είτε σε προκαρκινικές αλλοιώσεις (CIN, VIN, VAIN). Επίσης, οι HPV διακρίνονται σε α) Υψηλού κινδύνου ή ογκογόνοι: 16, 18, 45, 56, 58 β) Χαμηλού κινδύνου ή καλοήθεις: 6, 11, 42, 43, 44, 53 και γ) ενδιάμεσου κινδύνου 31, 33, 35, 39, 51, 52, 59, 68 ανάλογα με τον κίνδυνο εξαλλαγής (15). Οι ογκογόνοι HPV προκαλούν τόσο υποκλινικές αλλοιώσεις χαμηλού βαθμού (LGSIL) όσο και αλλοιώσεις υψηλού βαθμού (HGSIL που αντιστοιχούν σε αλλοιώσεις CIN 2 και 3), στο κατώτερο γεννητικό σύστημα της γυναίκας. Σπανιότερα προκαλούν καρκίνους του πρωκτού και του πέους. Στις υποκλινικές αλλοιώσεις χαμηλού κινδύνου περιλαμβάνονται οι περιπτώσεις που χαρακτηρίζουν πριν ως HPV φλεγμονή, επίπεδα κονδυλώματα αλλά και ελαφρές δυσπλασίες (CIN 1). Από την ομάδα αυτή, ένα μικρό μέρος θα εξελιχθεί σε σαφείς προκαρκινικές αλλοιώσεις και καρκίνο. Οι κυτταρολογικές αλλοιώσεις του HPV αναγνωρίστηκαν για πρώτη φορά το 1956 από τους Koss και Durfee και πήραν το όνομα «κοιλοκύτταρα»<sup>16</sup>.

Μελέτες μοριακής Βιολογίας, έδειξαν υψηλά επίπεδα του HPV DNA και του αντιγόνου του καψιδίου, δείχνοντας παραγωγική ιϊκή λοίμωξη στα κοιλοκύτταρα<sup>17</sup>. Επίσης το γονιδίωμα του HPV έχει απομονωθεί σε όλους τους βαθμούς τραχηλικής νεοπλασίας<sup>18</sup>. Καθώς οι αλλοιώσεις CIN γίνονται σοβαρότερες, τα κοιλοκύτταρα εξαφανίζονται, ο αριθμός των αντιγράφων HPV μειώνονται και το αντιγόνο καψιδίου εξαφανίζεται, δείχνοντας ότι ο ιός δεν είναι ικανός να αναπαραχθεί σε λιγότερο διαφοροποιημένα κύτταρα<sup>19</sup>. Αντίθετα τμήματα DNA του HPV διεισδύουν στο

κύτταρο του ξενιστή. Αυτή η διείσδυση, του μεταγραφικά ενεργού DNA, φαίνεται πως είναι απαραίτητη για ανάπτυξη κακοήθειας<sup>20</sup>. Η κακοήθης εξαλλαγή φαίνεται ότι απαιτεί την έκφραση των E6, E7 ογκοπρωτεϊνών από τον HPV<sup>21</sup>.

Συγκεκριμένα, όπως αναφέρει η Dr. Margaret Stanley στο άρθρο της 'Human Papillomavirus and Cervical Cancerogenesis' τα γονίδια E6 και E7 των υψηλού κινδύνου HPV ιών είναι καρκινογενή διότι διαταράσσουν τους παράγοντες που ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο, δηλαδή οι πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από τα συγκεκριμένα γονίδια απορυθμίζουν τα σημεία ελέγχου της κυτταρικής διαφοροποίησης. Η καρκινογένεση από τα E6 και E7 απαιτεί απορύθμιση των ιικών και κυτταρικών γονιδίων, οπότε επιτρέπει αφύσικες εκφράσεις των E6 και E7. Αυτή είναι ένα σπάνιο φαινόμενο αλλά η συνεχής προσβολή από τους ιούς και η χρόνια έκθεση του οργανισμού στις στεροειδείς ορμόνες αυξάνει την πιθανότητα αυτής της απορύθμισης.

Το E7 δεσμεύει το pRb μπλοκάροντας αποτελεσματικά τη δράση του, ως μεταγραφικού παράγοντα καταστολέα και συνεπακόλουθα τη συνολική του λειτουργία. Το E6 αναστέλλει την έκφραση του p53 οπότε ελαττώνει την ικανότητα του κυττάρου να ωριμάσει σωστά. Ως αποτέλεσμα αυτών των αλληλεπιδράσεων, «τα κλειδιά» του κυτταρικού κύκλου, καθώς και τα σημεία ελέγχου καταστέλλονται, οπότε οι μεταλλάξεις συσσωρεύονται και μεταδίδονται στα θυγατρικά κύτταρα.

Τα κύτταρα που προσβάλλονται από τον HPV εμφανίζουν:

- A) ανωμαλίες στη διαφοροποίηση
- B) "αθάνατο" φαινότυπο
- Γ) χρωμοσωμικές ανευπλοειδίες και αυξανόμενες πιθανότητες περαιτέρω μεταλλάξεων, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε εκακοήθη εξαλλαγή των κυττάρων και διήθηση των ιστών.

Ωστόσο, η λοίμωξη από υψηλού κινδύνου HPV στελέχη, από μόνη της, δεν είναι αρκετή για κακοήθη εξαλλαγή, επειδή μόνο ένα μέρος των μολυσμένων γυναικών θα αναπτύξει SIL και μόνο το 30-50% με HGSIL προχωρά σε καρκίνο. Η καρκινογένεση λόγω του HPV, απαιτεί την απορύθμιση των ιικών και κυτταρικών γονιδίων, οπότε ανενεργά, 'ακατάλληλα' γονίδια εκφράζονται σε διαφοροποιημένα επιθηλιακά κύτταρα. Τα γεγονότα που επιτρέπουν κάτι τέτοιο, πρέπει να είναι γενετικά συμβάντα του ξενιστή, συνδυαζόμενα ίσως με την παρεμβολή του ιικού γονιδιώματος με το χρωμοσωμικό DNA. Η πιθανότητα να συμβούν τα ανωτέρω αυξάνεται αν το επιθήλιο:

- A) παραμένει χρονίως μολυσμένο από τον HPV, λόγω της μη αποτελεσματικής ανοσολογικής του απάντησης
- B) Ήταν HPV μολυσμένο και βρίσκεται σταθερά σε μια επιθηλιακή υπερπλασία εξαιτίας της χρόνιας έκθεσης του στις στεροειδείς ορμόνες ή λόγω των επανειλημμένων ερεθισμών και επουλώσεων ως συνέπεια άλλων γεννητικών λοιμώξεων ή τραυμάτων
- Γ) Ήταν HPV μολυσμένο και εκτίθετο σε μιτογόνα όπως π.χ. στους καπνιστές<sup>22</sup>

Παρόλα αυτά οι πληροφορίες για τον HPV εξακολουθούν να είναι περιορισμένες, όσον αφορά τη διαδικασία μόλυνσης από τους ιούς των κονδυλωμάτων, την πρόσφυση στην κυτταρική μεμβράνη, την μεταφορά τους στους πυρήνες και τις διαδικασίες αποδέσμευσης τους, ενώ δεν έχει προσδιοριστεί επακριβώς ο ρόλος των T- κυττάρων στην προστασία από την HPV λοίμωξη. Το 90% του HGSIL και

καρκίνου προκαλείται από τους HPV τύπους 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58 (23). Ο HPV-16 είναι ο πιο κοινός τύπος στο διηθητικό καρκίνο και το CIN2-3 και ανευρίσκεται στο 47% των γυναικών και των 2 κατηγοριών<sup>24</sup>. Το γονιδίωμα του HPV-16 έχει πλήρως προσδιοριστεί (7.905 ζεύγη βάσεων) και αποτελείται από 3 περιοχές α) την LCR (Long Control Region) που είναι μη μεταγραφόμενη περιοχή, υπεύθυνη για τη ρυθμιστική λειτουργία του ιϊκού γονιδιώματος, β) των E (Early Region) που αποτελεί μεταγραφική περιοχή και αποτελείται από τις E1-E7 πρωτεΐνες που είναι ρυθμιστικές για την αναπαραγωγή του HPV. Οι E6, E7 ορισμένων τύπων συνδέονται με τα ογκοκατασταλτικά γονίδια των κυττάρων του ξενιστή (p53, pRb) και τα αδρανοποιούν. Η απώλεια των ρυθμιστικών αυτών μηχανισμών οδηγεί σε συνεχή πολλαπλασιασμό των κυττάρων (αθανασιοποίηση). Ο συνδυασμός αθανασιοποίησης και συσσώρευσης μεταλλάξεων οδηγεί σε καρκίνο, γ) την LR (Late Region), που κωδικοποιεί τις δομικές πρωτεΐνες L1, L2 του καψιδίου του ιού<sup>9</sup>.

Οι λειτουργίες των προσδιορισμένων τμημάτων του HPV-16 είναι:

E6: σε συνεργασία με το E7 αρχικά 'αθανатоποιεί' τα ανθρώπινα κερατινοκύτταρα. Δεσμεύει την ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη p53 και με πρωτεολυτικές διαδικασίες κατευθύνει την αποδιοργάνωση του

E7: σε συνεργασία με το E6 αρχικά 'αθανатоποιεί' τα ανθρώπινα κερατινοκύτταρα. Δεσμεύει την πρωτεΐνη Rb οδηγώντας στην απορύθμιση του G1/S σημείου ελέγχου στον κυτταρικό κύκλο. Καταστολή της δράσης του μεταγραφικού παράγοντα E2F.

E1: ελικάση απαραίτητη για την αντιγραφή του ιϊκού DNA

E2: ιϊκός μεταγραφικός παράγοντας. Δέσμευση του E1 για να διεκολυνθεί η αρχή της αντιγραφής του ιϊκού DNA. Βασικό για την δημιουργία της κάψας του γονιδιακού υλικού

E5: μικρή μεταλλακτικότητα. Ρυθμιστικό για τους αριθμούς των υποδοχέων του αυξητικού παράγοντα

E4: αλληλεπιδρά με τις κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες. Επιτρέπει τη συναρμολόγηση του ιού

L1:μείζονα καψική πρωτεΐνη

L2: ελάσσονα καψική πρωτεΐνη<sup>22</sup>

Οι λειτουργίες των E6 και E7 στον κύκλο ζωής του ιού είναι δύο:

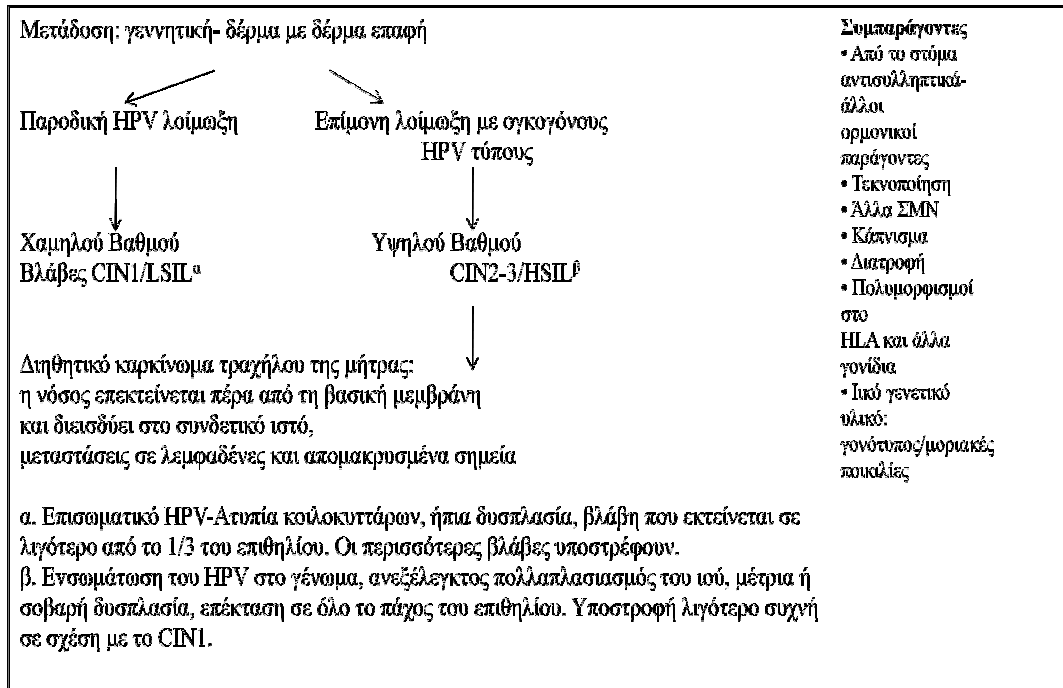
A) να επιφέρουν τα εκτός κύκλου διαφοροποιημένα κερατινοκύτταρα στη φάση S του κύκλου (αλλά όχι και στην M).

B) να αποτρέψουν την απόπτωση που συνοδεύει, μοιραία μια λανθασμένη σύνθεση DNA

Οι παραπάνω διεργασίες ρυθμίζονται από την E4 πρωτεΐνη του HPV, η οποία μπορεί να σταματήσει τον πολλαπλασιασμό του κυτταρικού DNA<sup>22</sup>.

Στην κλινική πράξη η βιολογική συμπεριφορά του HPV έχει ως εξής: ο ιός στη φάση ενοφθαλμισμού προσβάλλει τα κύτταρα της βασικής στοιβάδας του επιθηλίου διασπά την πυρηνική μεμβράνη και εισέρχεται στον πυρήνα. Στην φάση επώασης ή λανθάνουσας φλεγμονής που διαρκεί από 6 εβδομάδες-8 μήνες, ο ιός αναδιπλώνεται και μεταφέρεται σε άλλα κύτταρα χωρίς να ενσωματώνεται στο DNA του κυττάρου του ξενιστή. Η μετάβαση στη φάση ενεργού έκφρασης του ιού εξαρτάται από την ανοχή του κυττάρου, τον τύπο του ιού και την ανοσολογική κατάσταση του ξενιστή. Στα ευπαθή άτομα, ο ιός πολλαπλασιάζεται γρήγορα, τα κύτταρα υπερπλάσσονται και εμφανίζουν κοίλοκύττωση. Αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση οξυτενών κονδυλωμάτων ή υπερπλαστικών λευκωπών αλλοιώσεων στον κολποσκοπικό έλεγχο. Στην επόμενη φάση, 9 μήνες μετά, άλλοι παρουσιάζουν ύφεση και άλλοι υποτροπιάζουν στην προηγούμενη φάση. Πάντως ένα

μεγάλο μέρος του πληθυσμού έχει προσβληθεί από τον HPV, σπανίως εμφανίζεται CIN ή καρκίνος<sup>9</sup>.



**Πίνακας 2.** Σχηματική παράσταση της λοίμωξης από HPV και των άλλων παραγόντων που συμβάλλουν στην ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6<sup>ο</sup>**

### **6. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ**

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει πως ένα μικρό ποσοστό γυναικών που έχουν μολυνθεί από ογκογόνους HPV τύπους θα αναπτύξουν HGSIL και καρκίνο. Επειδή η λοίμωξη με ογκογόνους HPV τύπους είναι ένας απαραίτητος αλλά όχι αρκετός παράγοντας για καρκινογένεση<sup>5</sup>, τέθηκε η υπόθεση ότι άλλοι παράγοντες σε συνδυασμό με τον HPV, οδηγούν την τραχηλική HPV λοίμωξη σε κακοήθεια. Όλοι οι παράγοντες που σχετίζονται με τη σεξουαλική συμπεριφορά και έχουν συσχετισθεί με την καρκινογένεση, σε παλαιότερες μελέτες, καθώς και οι περιβαλλοντικοί και μη παράγοντες έχουν αναθεωρηθεί ή βρίσκονται υπό αναθεώρηση. Η επικρατούσα σήμερα άποψη για την HPV καρκινογένεση έχει ως εξής: η HPV λοίμωξη είναι απαραίτητη, αλλά πρέπει να συνυπάρχουν α) περιβαλλοντικοί παράγοντες ( χρήση αντισυλληπτικών, πολλαπλές εγκυμοσύνες κ.α.) και/ή β) μη περιβαλλοντικοί παράγοντες (ανοσολογική απάντηση ξενιστή και παράγοντες που σχετίζονται με τον ιό).

### **6.1 Πολυτοκία**

Γυναίκες με τρεις ή τέσσερις τελειόμηνες κυήσεις διατρέχουν 2,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας συγκριτικά με άτοκες. Η αιτιολογική συσχέτιση δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Ενδεχομένως να εμπλέκονται ορμονικοί παράγοντες που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη ή τραυματισμοί της μήτρας κατά τη διάρκεια του τοκετού<sup>61</sup>. Οι HPV θετικές γυναίκες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης HGSIL/CC, όταν αναφέρουν μεγάλο αριθμό τελειόμηνων κυήσεων. Γυναίκες με 7 ή περισσότερες τελειόμηνες κυήσεις έχουν (από 3 έως 6 φορές), κατά μέσο όρο 4 φορές, μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου τραχήλου της μήτρας από επιθηλιακά κύτταρα από ότι οι HPV θετικές γυναίκες που δεν είχαν ποτέ εγκυμοσύνη<sup>25</sup>. Οι μηχανισμοί αυτής της συσχέτισης πιθανολογείται ότι είναι ορμονικοί, τραυματικοί και ανοσολογικοί. Πιθανώς ο αυξημένος αριθμός καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στις γυναίκες με συχνές εγκυμοσύνες να οφείλεται και στο ότι διατηρεί τη ζώνη μετάπτωσης στον εξωτράχηλο για πολλά χρόνια ακόμα και με αυτόν τον τρόπο διευκολύνει την απ' ευθείας έκθεση στον HPV καθώς και την επίδραση των άλλων παραγόντων<sup>26</sup>.

### **6.2 Χρήση αντισυλληπτικών**

Η χρήση αντισυλληπτικών από του στόματος πέραν των πέντε ετών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε γυναίκες με ταυτόχρονη λοίμωξη με HPV. Ειδικότερα, μετά από πενταετή χρήση, περίπου 10 στις 1000 γυναίκες θα εμφανίσουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ενώ μετά από χρήση 5 έως 9 ετών, 14 στις 1000 θα εμφανίσουν τη νόσο. Λήψη πέραν των 10 ετών διπλασιάζει τον κίνδυνο<sup>23</sup>. Η μακροχρόνια χρήση αντισυλληπτικών δισκίων (ΑΔ) για πάνω από 5 χρόνια φαίνεται να πολλαπλασιάζει μέχρι και 4 φορές τον κίνδυνο για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, μεταξύ των γυναικών που είναι φορείς του HPV-DNA<sup>27</sup>. Χρήση των ΑΔ για 5-9 χρόνια διπλασιάζει τον κίνδυνο, ενώ για πάνω από 10 χρόνια τον τετραπλασιάζει<sup>28</sup>. Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η οιστραδιόλη διεγείρει την έκφραση των E6 και E7 του HPV-16 στα κύτταρα της περιφέρειας που περιέχουν ενσωματωμένο το συγκεκριμένο ιό<sup>29</sup>. Επίσης βρέθηκε ότι υπάρχει συνεργικός μηχανισμός δράσης μεταξύ της χρόνιας έκθεσης στα οιστρογόνα και του ογκογονιδίου HPV-16, ενώ τα ΑΔ μπορούν να διευκολύνουν τη δράση του HPV και την παραμονή του στους ιούς<sup>30</sup>. Παρόλα αυτά υπάρχουν ορισμένες μελέτες που δεν σχετίζουν η χρήση ΑΔ με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στις HPV θετικές γυναίκες<sup>25,28</sup>.



### 6.3 Κάπνισμα

Το κάπνισμα αποτελεί γνωστό καρκινογόνο παράγοντα μέσω της βλαπτικής επίδρασης στα κύτταρα του Langerhans. Συνδέεται στενά με την ανάπτυξη τόσο προκαρκινικών αλλοιώσεων όσο και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Οι καπνίστριες διατρέχουν διπλάσιο κίνδυνο νόσησης. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν την καρκινογόνο δράση του καπνίσματος στις γυναίκες με HPV-λοίμωξη. Σημαντικό εύρημα αποτελεί η συσχέτιση με τον αριθμό των τσιγάρων<sup>31, 32</sup>. Η γνώση που αφορά τους μηχανισμούς με τους οποίους το κάπνισμα επηρεάζει την ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου παραμένει ελλιπής και χρειάζονται περαιτέρω έρευνες. Υπάρχει απευθείας δράση των μεταβολιτών της νικοτίνης και έμμεση σχέση μέσω της ανοσοκαταστολής που προκαλείται από την νικοτίνη καθώς και την με'ωση των διαφορετικών αντιοξειδωτικών ουσιών. Το γεγονός ότι η νικοτίνη και τα καρκινογόνα που σχετίζονται με το κάπνισμα έχουν ανιχνευτεί στην τραχηλική βλέννη των καπνιστριών ισχυροποιεί την υπόθεση ότι ανάμεσα στο κάπνισμα και στον HPV υπάρχει συνεργική δράση για την ανάπτυξη SIL και καρκίνου<sup>33</sup>. Τα χημικά καρκινογόνα που περιέχονται στο τσιγάρο μπορούν να οδηγήσουν απευθείας σε μίτωση και να προκαλέσουν την καταστροφή του DNA. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι, η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα του ξενιστή να έχει μια τοπική ανοσολογική απάντηση κατά της λοίμωξης, καθώς είναι γνωστό ότι το κάπνισμα μπορεί να επηρεάσει τον αριθμό των κυττάρων του Langerhans και να δημιουργήσει με διάφορους τρόπους ανοσοκαταστολή. Η επίδραση στα κύτταρα του Langerhans και να στην κυτταρική ανοσία στη ζώνη μετάπτωσης ευθύνονται για την αύξηση της συχνότητας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στις HPV θετικές γυναίκες<sup>34</sup>. Σε μια ομάδα με ελάχιστου βαθμού οργανικές βλάβες, με τη διακοπή του καπνίσματος επήλθε μείωση του μεγέθους της οργανικής βλάβης, κάτι που ισχυροποιεί το ρόλο που παίζει το κάπνισμα στην καρκινογένεση από HPV<sup>35</sup>.

### 6.4 Ανοσοκαταστολή

Οι ανοσοκατασταλμένες γυναίκες λόγω λοίμωξης με HIV65 ή λήψης ανοσοκατασταλτικών (π.χ. μετά από μεταμόσχευση) μολύνονται συχνότερα με τον HPV, και μάλιστα παρουσιάζουν συλλοίμωξη από περισσότερους του ενός ογκογόνων τύπων του ιού και μακροχρόνιες λοιμώξεις. Εν γένει, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, με προχωρημένο στάδιο συνήθως κατά τη διάγνωση και δυσμενέστερη πρόγνωση<sup>21</sup>.

### 6.5 Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα

Ως κύριος παράγοντας θεωρείται η σεξουαλική συμπεριφορά που σχετίζεται με την πιθανότητα έκθεσης στον HPV και μόλυνσης από αυτόν Ταυτόχρονη μόλυνση με τον HPV και κάποιο άλλο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα, όπως χλαμύδια του τραχώματος ή έρπη των γεννητικών οργάνων τύπου 2 (HSV-2) επαυξάνει τις πιθανότητες για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Ειδικότερα, στην ταυτόχρονη μόλυνση με HPV και χλαμύδια ο κίνδυνος αυξάνεται

κατά 70%, ενώ κατά τη συνύπαρξη του HPV και του HSV-2 ο κίνδυνος αυτός είναι τριπλάσιος<sup>68</sup>. Η λοίμωξη από HPV σε συνδυασμό με άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα όπως το C. Trachomatis και HSV-2 δεν έχει οδηγήσει μέχρι στιγμής σε ασφαλή συμπεράσματα. Έχει αποδειχθεί ότι η ύπαρξη IgG αντισωμάτων των C. Trachomatis, σχετίζονται με τα υψηλότερα ποσοστά καρκίνου του τραχήλου σε σχέση με τις οροαρνητικές<sup>36</sup>. Οι HIV- θετικές γυναίκες, έχουν αυξημένο κίνδυνο για τραχηλικό SIL σε σχέση με τις οροαρνητικές γυναίκες. Η σχέση αυτή είναι πιο

ισχυρή στις γυναίκες με χαμηλό απόλυτο αριθμό CD4<sup>+</sup> T-λεμφοκυττάρων. Αυτές που έχουν μολυνθεί και από τους δύο ιούς, HIV και HPV, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για SIL βλάβη απ' ό,τι οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί με τον ένα από τους δύο ιούς<sup>37</sup>. Αυτή η σχέση του HIV με τον καρκίνο του τραχήλου, δείχνει και τον ρόλο που παίζει η κατάσταση του ανοσολογικού συστήματος της γυναίκας στην ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου.

### **6.6 Κοινωνικοοικονομική θέση**

Η χαμηλή κοινωνικοοικονομική θέση θεωρείται παράγοντας κινδύνου για πλειάδα παθήσεων, συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η συσχέτιση αυτή οφείλεται στην ανεπαρκή διατροφή, στην περιορισμένη και δυσχερή πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας και στην ελλιπή ενημέρωση σχετικά με τη νόσο και το τεστ Παπανικολάου<sup>9</sup>.

Όσον αφορά την επίδραση που έχει η διαίτα και οι υπόλοιποι παράγοντες διτροφής στην ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου είναι περιορισμένες. Φαίνεται ότι η αυξημένη λήψη φρούτων και λαχανικών έχει κάποια σχέση με τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης του. Δεν υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις για τον προστατευτικό ρόλο της Βιταμίνης Α και των κορτικοειδών ενώ υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι η λήψη μεγάλων ποσοτήτων Βιταμίνης C και E έχουν προστατευτική δράση<sup>38</sup>. Επίσης η λήψη μεγάλων ποσοτήτων φυλικού οξέος, Βιταμίνης Β6 και Β12 είναι αντιστρόφως ανάλογη με την ανάπτυξη του τραχηλικού SIL<sup>39</sup>.

Η περιτομή στους άνδρες φαίνεται να μειώνει την πιθανότητα να μολυνθούν από τον HPV, καθώς υπάρχει μειωμένη πιθανότητα ανεύρεσης καρκίνου του τραχήλου μεταξύ των μονογαμικών γυναικών, των οποίων οι άνδρες έχουν υποστεί περιτομή, ακόμη και αν αναφέρουν στη διάρκεια της ζωής τους περισσότερες από 5 ερωτικούς συντρόφους, σε σχέση με την πιθανότητα ανεύρεσης, καρκίνου του τραχήλου σε γυναίκες των οποίων οι άνδρες δεν υπέστησαν περιτομή<sup>40</sup>.

### **6.7 Αριθμός ερωτικών συντρόφων**

Η πληθώρα ερωτικών συντρόφων ή η έναρξη σεξουαλικής επαφής σε νεαρή ηλικία αυξάνει τις πιθανότητες για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Πιθανά ο συσχετισμός αυτός να οφείλεται στη μεγαλύτερη πιθανότητα μόλυνσης με τον HPV. Επίσης σημαντικό ρόλο, φαίνεται να παίζει και η ηλικία στην οποία οι γυναίκες είχαν την πρώτη τους ερωτική επαφή, και η ηλικία στην οποία εκτέθηκαν πρώτη φορά στον HPV. Η επίδραση του HPV κοντά στην εμμηνарχή, οπότε και αναπτύσσεται ο τράχηλος στην τελική του μορφή, η θεραπεία τραύματος του τραχήλου ή άλλης λοίμωξης του, δημιουργούν για τον HPV τις προϋποθέσεις ώστε να φτάσει στα βασικά στρώματα και να εγκατασταθεί εκεί ως χρόνια λοίμωξη<sup>41</sup>. Μη ειδικές φλεγμονώδεις αλλοιώσεις πάλι φαίνεται να έχουν σχέση με αυξημένη ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε HPV-θετικές γυναίκες<sup>42</sup>.

Κανένα από τα παραπάνω δεν είναι εύκολο να αρθεί και κύριος λόγος γι' αυτό είναι η ίδια η λοίμωξη από HPV, η οποία μπορεί να διαρκέσει δεκαετίες και είναι ασυμπτωματική, με εξαίρεση τα κονδυλώματα που σχετίζονται με τους ιούς HPV τύπων 6 και 11. Άλλοι μη περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η ανοσολογική απάντηση του ξενιστή και οι παράγοντες που σχετίζονται με τον ίδιο τον ιό, όπως ο γονότυπος, τα είδη, ο επιπολασμός και άλλων ειδών του HPV, το ιϊκό φορτίο και η ικανότητα ενσωμάτωσης του ιού στο κύτταρο, είναι παράγοντες στους οποίους δε μπορούμε να επεμβούμε.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7<sup>ο</sup>**

### **7. ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ**

Η πρόληψη του καρκίνου τραχήλου μήτρας επιτυγχάνεται μέσω της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης.

### 7.1 Πρωτογενής Πρόληψη

Η πρωτογενής πρόληψη του καρκίνου τραχήλου μήτρας περιλαμβάνει, σύμφωνα με τον WHO, τα εξής πεδία παρέμβασης:

- Εκπαίδευση για τη μείωση της συμπεριφοράς που θέτει σε κίνδυνο, μέσω της αγωγής υγείας και της συμβουλευτικής
- Εφαρμογή στρατηγικών, σε τοπικό επίπεδο, για αλλαγή της συμπεριφοράς
- HPV εμβολιασμός
- Διακοπή καπνίσματος

Η *αγωγή υγείας*, στα πλαίσια προγραμμάτων πρόληψης για τον καρκίνο τραχήλου μήτρας, ενημερώνει τις γυναίκες για τον συγκεκριμένο καρκίνο, ενώ παράλληλα τις ενισχύει και τις ενδυναμώνει για να νικήσουν το φόβο, την αμηχανία και το αίσθημα στιγματισμού που δημιουργεί, ειδικά σε κάποιες κοινωνίες, ο καρκίνος του τραχήλου μήτρας.

Η αγωγή υγείας στοχεύει στην αύξηση της συμμετοχής στον προσυμπτωματικό έλεγχο και γενικότερα ωθεί τις γυναίκες στην αναζήτηση φροντίδας<sup>11</sup>. Βοηθητικά λειτουργούν μέσα, όπως το ενημερωτικό φυλλάδιο, η προβολή βίντεο ή σλάιντς, τα ραδιοφωνικά ή τηλεοπτικά προγράμματα, οι εκδηλώσεις- συζητήσεις και η δραματοποίηση ρόλων<sup>12</sup>.

*Συμβουλευτική (counseling)*, στα πλαίσια του προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, είναι η προσωπική, ατομική επικοινωνία, η οποία, μέσα σε κλίμα αμοιβαίας εμπιστοσύνης, βοηθάει τη γυναίκα να αποκτήσει την αναγκαία γνώση, να πάρει αποφάσεις και να ενεργήσει ανάλογα με τις ανάγκες της<sup>31</sup>. Για την πρόληψη από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κυκλοφορούν δύο εμβόλια, τα οποία, από τον Ιούνιο του 2008 χορηγούνται δωρεάν από τα ασφαλιστικά ταμεία της χώρας μας<sup>13</sup>. Και τα δύο εμβόλια προστατεύουν από τους υποτύπους HPV16/18, ενώ το τετραδύναμο προστατεύει επιπλέον και από τους υποτύπους HPV 6/11, που είναι υπεύθυνοι για τα οξυτενή κονδυλώματα και για χαμηλού βαθμού δυσπλασίες στον τράχηλο. Οι μέχρι τώρα μελέτες έχουν αποδείξει προστασία από HPV μόλυνση για διάστημα πέντε ετών από τη στιγμή του εμβολιασμού. Και τα δύο εμβόλια χορηγούνται σε τρεις δόσεις ενδομυϊκά σε διάστημα 0-6 μηνών<sup>14-16</sup>. Πληθυσμός στόχος για την εφαρμογή του HPV εμβολιασμού είναι τα κορίτσια πριν την έναρξη της σεξουαλικής ζωής. Επίσημα ο WHO έχει ορίσει ως πρωταρχικό πληθυσμό-στόχο τα κορίτσια ηλικίας 9-13 ετών<sup>16-18</sup>.

Προβληματισμός δημιουργείται για την εφαρμογή του μαζικού εμβολιασμού HPV σε χώρες με οργανωμένο προσυμπτωματικό έλεγχο, καθώς η προσθήκη του εμβολίου αναμένεται να επιφέρει μικρή μείωση στη θνησιμότητα από καρκίνο τραχήλου μήτρας. Επίσης, μπορεί να επηρεαστούν αρνητικά και τα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου μέσω τεστ Παπανικολάου, καθώς ο εμβολιασμός μπορεί, από τη μια πλευρά, να επιφέρει μια αίσθηση πλασματικής ασφάλειας στις γυναίκες, με αποτέλεσμα να μην προσέρχονται για προσυμπτωματικό έλεγχο, ενώ από την άλλη, μπορεί να μειώσει την ευαισθησία του τεστ Παπανικολάου μέσω της μειωμένης επαγρύπνησης των κυτταρολόγων, που θα αναμένουν πλέον μικρό αριθμό παθολογικών δειγμάτων<sup>17</sup>. Για την εφαρμογή του μαζικού εμβολιασμού HPV σε εθνικό επίπεδο θα πρέπει να εκτιμηθούν παράγοντες ειδικοί για κάθε χώρα, όπως η μέση ηλικία έναρξης της σεξουαλικής ζωής, ο ειδικός ανά ηλικία επιπολασμός της

HPV λοίμωξης, οι στρατηγικές εμβολιασμού και η αποδοχή του εμβολιασμού από τον πληθυσμό στόχο<sup>11</sup>.

## **7.2 Δευτερογενής πρόληψη - προσυμπτωματικός έλεγχος**

Το τεστ Παπανικολάου άρχισε να χρησιμοποιείται τη δεκαετία του '50. Με τη διαδικασία αυτή λαμβάνονται κύτταρα από τη ζώνη μεταπτώσεως και εξετάζονται για την παρουσία ή μη προκαρκινικών ή καρκινικών αλλοιώσεων. Η ευρεία εφαρμογή του ως εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας οδήγησε στη μείωση της επίπτωσης και της θνησιμότητας της νόσου μέχρι και 80% σε χώρες με οργανωμένο σύστημα προσυμπτωματικού ελέγχου του πληθυσμού, όπως Καναδά, ΗΠΑ, Σκανδιναβία, ενώ στις υπόλοιπες Ευρωπαϊκές χώρες η μείωση αυτή κυμάνθηκε στο 50-60%<sup>43-47</sup>.

Η ευαισθησία και η ειδικότητα του τεστ ποικίλουν. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται δύο μετα-αναλύσεις. Η πρώτη (1995) αναφέρει ότι η ευαισθησία του τεστ ποικίλλει από 11 έως 99% και η ειδικότητά του από 14 έως 97%. Επίσης, διαπιστώνει ότι το τεστ-Παπανικολάου δεν μπορεί να επιτύχει ταυτόχρονα υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Για παράδειγμα ευαισθησία της τάξεως του 90-95% αντιστοιχεί σε ειδικότητα μόλις 20-35%. Υπάρχει, δηλαδή, αρνητική συσχέτιση μεταξύ τους ( $r = -0.63$ )<sup>72</sup>. Η δεύτερη μετα-ανάλυση αναφέρει ευαισθησία από 30 έως 87% και ειδικότητα 86 έως 100%. Καθώς αυξάνεται ο βαθμός των αλλοιώσεων του τραχήλου, αυξάνεται η ευαισθησία του τεστ, ενώ συγχρόνως ελαττώνεται η ειδικότητά του. Από τις 9 μελέτες, που αναφέρονται σε στάδιο LSIL/CIN-I η ευαισθησία κυμαίνεται από 30 έως 80%, με μέσο όρο 47%, και η ειδικότητα από 86 έως 100%, με μέσο όρο 95%. Για τα στάδια LSIL/CIN-II-III η ευαισθησία αυξάνεται στο 44-99% και η ειδικότητα στο 91-98%<sup>53</sup>. Τα λάθη κατά τη λήψη υλικού από τον τράχηλο μπορεί να οφείλονται στην παράλειψη λήψης ανώμαλων κυττάρων ή ακόμα σε λανθασμένη μεταφορά του υλικού από τον τράχηλο στο πλακάκι. Επιπλέον, λάθη δύναται να συμβούν κατά τη μικροσκοπική εξέταση του υλικού. Θα πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια ώστε η λήψη του δείγματος να πραγματοποιείται από ολόκληρη τη ζώνη μεταπτώσεως, περιοχή εντόπισης των υψηλού βαθμού αλλοιώσεων.

### **7.2.1 Θετικά Σημεία**

Πέρα από τη σημαντική ελάττωση της επίπτωσης και της θνησιμότητας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, το τεστ διακρίνεται για την υψηλή ειδικότητά του και το χαμηλό κόστος του, γεγονός σημαντικό για μια εξέταση που χρησιμοποιείται για προσυμπτωματικό έλεγχο του πληθυσμού.

### **7.2.2. Περιορισμοί**

Το τεστ Παπανικολάου, λειτουργεί ως ένα σημαντικό εργαλείο στα χέρια του ιατρού, ωστόσο δεν παύει να αποτελεί μία εξέταση, με περιορισμούς, όπως η μέτρια ευαισθησία και τα υψηλά ποσοστά ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων<sup>41</sup>. Για αυτούς τους δύο λόγους κρίνεται απαραίτητος ο τακτικός έλεγχος, ο οποίος, ωστόσο, είναι ανέφικτος σε οικονομικά υπανάπτυκτες χώρες.

Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα του τεστ εξαρτάται από τις ικανότητες του ατόμου, που λαμβάνει το υλικό (ιατρικό, νοσηλευτικό προσωπικό). Ένα άλλο σημαντικό μειονέκτημά του είναι η ανάγκη ύπαρξης κατάλληλου υλικοτεχνικού εξοπλισμού, παθολογοανατομικού εργαστηρίου και εξειδικευμένου προσωπικού για την επάνδρωσή του. Τα αποτελέσματα δεν είναι άμεσα διαθέσιμα στις ενδιαφερόμενες και απαιτούνται τουλάχιστον δύο επισκέψεις, προκειμένου να

παραληφθούν από την εξεταζόμενη. Με τη διαδικασία αυτή είναι δυνατόν ένα μέρος του εξεταζόμενου πληθυσμού να μην παραλάβει τα αποτελέσματα της εξέτασης, λόγω αμέλειας ή κωλύματος για επανεξέταση. Είναι απαραίτητη συνεπώς η ύπαρξη ενός ηλεκτρονικού συστήματος επαναπρόσκλησης των εξεταζομένων. Ακόμη, είναι σημαντική η σαφής και ακριβής καταγραφή των στοιχείων του παρασκευάσματος και της εξεταζόμενης για την αποφυγή οποιουδήποτε λάθους<sup>42</sup>.

Αυτό προϋποθέτει υψηλής οργάνωσης σύστημα μεταφοράς και επεξεργασίας του υλικού. Ένα επιπρόσθετο αρνητικό στοιχείο είναι η ίδια η φύση της εξέτασης που πολλές φορές αποτελεί πηγή άγχους και αμηχανίας για την εξεταζόμενη. Τέλος, είναι δυνατόν η ακρίβεια του τεστ να επηρεάζεται στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες<sup>54</sup>. Θα πρέπει να αναφερθεί η μερική αναποτελεσματικότητα του τεστ στην εντόπιση καρκινικών κυττάρων, λόγω της επικάλυψής τους από φλεγμονώδεις εκκρίσεις. Κατά τη διενέργεια της εξέτασης είναι σκόπιμη η επισκόπηση το εσωτερικού της μήτρας. Οποιαδήποτε αιμορραγία κατά τη διάρκεια της εξέτασης ή κάθε είδους ανώμαλη επισκοπική εικόνα της μήτρας αποτελεί λόγο για κολποσκόπηση<sup>43-47</sup>.

### 7.2.3 Βλαπτικές Επιδράσεις

Οι βλαπτικές συνέπειες του τεστ οφείλονται στα ψευδώς θετικά αποτελέσματα και στην αύξηση της συχνότητας ανίχνευσης χαμηλού βαθμού αλλοιώσεων, που οδηγούν στην άσκοπη επανάληψη της εξέτασης και στην αναίτια διενέργεια βιοψίας. Ενδεχομένως, να γίνει θεραπευτική αντιμετώπιση αλλοιώσεων χαμηλού σταδίου, χωρίς αυτό να είναι απαραίτητο, προκαλώντας επιπρόσθετη και ίσως αδικαιολόγητη ανησυχία και αγωνία στις ασθενείς<sup>54-58</sup>.

### 7.2.4 Μέθοδος VIA και VILI

Η επισκοπική μέθοδος (visual method) για προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου τραχήλου μήτρας περιλαμβάνει την εμβροχή του τραχήλου με acetic acid και ονομάζεται VIA (Visual inspection with acetic acid) ή την εμβροχή του με διάλυμα Lugol και ονομάζεται VILI (Visual inspection with Lugol's iodine). Είναι μέθοδος που βρίσκει εφαρμογή σε πιλοτικά προγράμματα στις αναπτυσσόμενες χώρες και αναμένονται αποτελέσματα από τυχαιοποιημένες μελέτες για την αποτελεσματικότητά της στη μείωση της επίπτωσης και της θνησιμότητας για τον καρκίνο τραχήλου μήτρας. Τα σημαντικότερα *πλεονεκτήματα* της μεθόδου είναι το χαμηλό κόστος και η δυνατότητα θεραπευτικής παρέμβασης κατά την ίδια επίσκεψη (screen and treat), γεγονός που την καθιστά χρήσιμη σε περιοχές όπου είναι δύσκολη η πρόσβαση ή η επάνοδος της γυναίκας για επανεξέταση<sup>33-37</sup>. Τα *μειονεκτήματα* της μεθόδου είναι η χαμηλή ειδικότητα, που οδηγεί σε περιττές θεραπευτικές παρεμβάσεις, και η ακαταλληλότητα της μεθόδου για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, καθώς η ζώνη μετάπλασης, της οποίας η αξιολόγηση είναι απαραίτητη, μπορεί να είναι στον ενδοτράχηλο<sup>33</sup>. Βιοψία των γεννητικών κονδυλωμάτων δεν είναι απαραίτητη ως ρουτίνα, παρά μόνο όταν υπάρχει υπερχρωμάτωση, ελκοποίηση ή υποψία τραχηλικού καρκίνου.

American Academy of Family Physicians

American Cancer Society and

Όλες οι γυναίκες που είναι ή υπήρξαν σεξουαλικά ενεργές και έχουν τράχηλο θα πρέπει να υποβάλλονται σε τεστ ΠΑΠ τουλάχιστον κάθε 3 χρόνια. Το τεστ δεν ενδείκνυται σε γυναίκες με υστερεκτομή για καλοήγη πάθηση. Όλες οι γυναίκες θα πρέπει να ξεκινούν το τεστ ΠΑΠ από την έναρξη της

American College of  
Obstetricians and  
Gynecologists and National  
Cancer Institute

American College of  
Physicians

American College of  
Preventive Medicine

Canadian Task Force on the  
Periodic Health Examination

σεξουαλικής ζωής ή την ηλικία των 18 ετών και να το επαναλαμβάνουν ετησίως. Μετά από 3 ή περισσότερα ετήσια, φυσιολογικά τεστ, η επανάληψη του προληπτικού ελέγχου μπορεί να γίνεται λιγότερο συχνά εάν η γυναίκα είναι χαμηλού κινδύνου.

Σεξουαλικά ενεργές γυναίκες ηλικίας 20-65 ετών θα πρέπει να ελέγχονται με τεστ ΠΑΠ κάθε 3 χρόνια. Το ίδιο ισχύει και για γυναίκες ηλικίας 66-75 ετών που δεν ελέγχθηκαν μέσα σε 10 χρόνια πριν από την ηλικία των 66 ετών.

Γυναίκες που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου θα πρέπει να ελέγχονται κάθε 2 χρόνια.

Ο προληπτικός έλεγχος σε γυναίκες που είναι ή υπήρξαν σεξουαλικά ενεργές θα πρέπει να ξεκινά από τη στιγμή της έναρξης της σεξουαλικής ζωής και να επαναλαμβάνεται κάθε χρόνο, 2 φορές αρχικά. Σε γυναίκες που έχουν τουλάχιστον 2 ετήσια, φυσιολογικά τεστ ο έλεγχος μπορεί να γίνεται λιγότερο συχνά. Μετά την ηλικία των 65 ετών, ο έλεγχος μπορεί να σταματήσει εάν η γυναίκα μέσα στα προηγούμενα 9 χρόνια είχε 2 τουλάχιστον φυσιολογικά τεστ. Σε γυναίκες άνω των 65 ετών που δεν έχουν υποβληθεί ποτέ σε τεστ, 3 ετήσια τεστ θα πρέπει να γίνονται και μόνο εάν είναι φυσιολογικά επιτρέπεται η διακοπή του ελέγχου.

Το τεστ ΠΑΠ ενδείκνυται σε γυναίκες που είναι ή υπήρξαν σεξουαλικά ενεργές. Αρχικά, το τεστ θα πρέπει να γίνεται κάθε χρόνο μέχρι να προκύψουν 2 φυσιολογικά τεστ οπότε και η συχνότητά του μπορεί να μειωθεί στα 3 χρόνια μέχρι την ηλικία των 69 ετών. Πιο συχνός έλεγχος προτείνεται σε γυναίκες υψηλού κινδύνου, όπως εκείνες που ξεκίνησαν τις σεξουαλικές επαφές κάτω από την ηλικία των 18 ετών, που έχουν πολλούς σεξουαλικούς συντρόφους, καπνίζουν ή ανήκουν σε χαμηλές κοινωνικοοικονομικές τάξεις.

### 7.2.5 HPV Τεστ

Η αναγνώριση του ιού HPV ως αιτία που προκαλεί, μετά από μια τυπικά μακρόχρονη πορεία, καρκίνο στον τράχηλο της μήτρας, οδήγησε στην ανάπτυξη μιας σειράς μεθόδων ανίχνευσης του ιού, οι οποίες βιβλιογραφικά συναντώνται κάτω από τον όρο HPV test<sup>19</sup>. Το HPV test ανιχνεύει τους ογκογόνους τύπους του ιού HPV στα τραχηλικά και κολπικά επιχρίσματα, ανιχνεύει δηλαδή τη μόλυνση από τον HPV και όχι τις καρκινικές ή προκαρκινικές αλλοιώσεις. Το HPV test χρειάζεται εργαστηριακή υποδομή προηγμένης τεχνολογίας, η οποία δεν έχει περάσει ακόμα στο δημόσιο τομέα<sup>19</sup>, ενώ η ίδια η εξέταση είναι ακόμα αρκετά δαπανηρή και το κόστος ανεβαίνει ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με την κλασική κυτταρολογική εξέταση σε προγράμματα πληθυσμιακού προσυμπτωματικού ελέγχου<sup>20</sup>. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μεταανάλυσης του 2006, όταν το HPV test και συγκεκριμένα ο τύπος HC2, χρησιμοποιείται ως δοκιμασία μαζικού πληθυσμιακού προσυμπτωματικού ελέγχου, έχει ευαισθησία 89,5% για τις CIN-2 βλάβες και 89% για τις CIN-3. Η ειδικότητα του test βρέθηκε 87,5% για τις CIN-2 βλάβες και 90,8% για τις CIN-3. Όταν το HC2 test συνδυάζεται με CP, η ευαισθησία του προσυμπτωματικού ελέγχου γίνεται 99,2% και η ειδικότητα 87,3%<sup>134</sup>. Η ειδικότητα του τεστ για γυναίκες γύρω στα 35 είναι 90%<sup>88</sup>.

Ο WHO προτείνει, το HPV DNA test να χρησιμοποιείται, προς το παρόν, μονάχα σε πιλοτικά προγράμματα. Σε περιοχές, επίσης, όπου επαρκούν οι πόροι μπορεί να συνδυάζεται με τον κυτταρολογικό έλεγχο ή άλλες μεθόδους προσυμπτωματικού ελέγχου. Ο έλεγχος με το συγκεκριμένο τεστ απευθύνεται μονάχα σε γυναίκες πάνω από 30<sup>23-25</sup>.

### 7.2.6 Προσυμπτωματικός έλεγχος στην Ευρώπη

Η Ευρωπαϊκή Ένωση, στα πλαίσια του προγράμματος «Ευρώπη Κατά του Καρκίνου», έχει προτείνει οργανωμένα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου από το 1987<sup>53, 85</sup>. Το Συμβούλιο της Ευρώπης, από το 2003, έχει προτείνει επιπλέον, την προσωπική πρόσκληση προς τις γυναίκες και την εφαρμογή ποιοτικού ελέγχου<sup>31</sup>. Παρόλες, όμως, τις συστάσεις και τη δωρεάν συμμετοχή στα οργανωμένα προγράμματα, ο ευκαιριακός προσυμπτωματικός έλεγχος είναι αυτό που κυριαρχεί<sup>35</sup>. Τις δεκαετίες 1960 και 1970 ξεκίνησαν εθνικά προγράμματα στην Ισλανδία, Φινλανδία, Σουηδία και Ισπανία<sup>85</sup>. Το έτος 2004, εθνικά προγράμματα λειτουργούν σε Φινλανδία, Αγγλία, Γερμανία, Λουξεμβούργο, Ολλανδία, Σουηδία, Σλοβενία και Ουγγαρία. Την ίδια χρονιά καταγράφονται περιφερειακά προγράμματα στις χώρες Αυστρία, Βέλγιο, Ισπανία, Πορτογαλία, Ιταλία, Ρουμανία και Τσεχία. Πιλοτικά προγράμματα εφαρμόστηκαν από τις αρχές του 1990 σε Γαλλία, Ελλάδα, Ιρλανδία και Εσθονία<sup>53</sup><sup>36</sup>. Η συμμετοχή του πληθυσμού στα προγράμματα, κυμαινόταν από 30% στη Σλοβενία έως και 100% στις βόρειες χώρες και στην Ιταλία<sup>35</sup>. Στα οργανωμένα προγράμματα, ο προσυμπτωματικός έλεγχος απευθύνεται κυρίως σε γυναίκες 20-65 ετών και το μεσοδιάστημα μεταξύ των ελέγχων είναι, συνήθως, τα 3 χρόνια. Στην Αγγλία προτείνεται μεσοδιάστημα 3 χρόνων για τις ηλικίες 25-49 και 5 χρόνων για τις ηλικίες 50-64. Στη Γερμανία και στην Αυστρία προτείνεται ετήσιος προσυμπτωματικός έλεγχος, ενώ σε Φινλανδία, Ιρλανδία και Ολλανδία συστήνεται έλεγχος ανά πενταετία<sup>53</sup>.



### 7.2.7 Προσυμπτωματικός έλεγχος στην Ελλάδα

Στην Ελλάδα δεν υπάρχει εθνικό πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο τραχήλου μήτρας. Από το 1991 ξεκίνησαν δύο προγράμματα στα πλαίσια του προγράμματος «Ευρώπη κατά του καρκίνου», το ένα στην Ορμούλια Χαλκιδικής και το άλλο στην Ηλεία και τη Μεσσηνία. Στο πρόγραμμα της Ορμούλιας ο προσυμπτωματικός έλεγχος γινόταν στις εγκαταστάσεις «Παναγίας Φιλανθρωπικής», είχε πληθυσμό-στόχο 17.000 γυναίκες και, μέχρι το έτος 2000, αναφέρεται κάλυψη 80% του πληθυσμού αυτού από τεστ Παπανικολάου. Η λήψη των δειγμάτων γινόταν μόνο από γυναικολόγους<sup>37</sup>. Στην Ηλεία και τη Μεσσηνία η συλλογή των δειγμάτων γινόταν σε κινητή μονάδα από γυναικολόγους, εκπαιδευμένους αγροτικούς ιατρούς και μαίες. Και τα δύο προγράμματα, αναφέρεται ότι ακολουθούσαν τις Ευρωπαϊκές οδηγίες ποιοτικού ελέγχου, είχαν κατάλληλα εκπαιδευμένους επαγγελματίες υγείας και συνδέονταν με δημόσια νοσοκομεία για την αποστολή των δειγμάτων και για τον επανέλεγχο, καλούσαν τις γυναίκες προσωπικά με γράμμα, εφάρμοζαν σύστημα υπενθύμισης και στηρίζονταν στους φορείς της τοπικής κοινωνίας για την ενημέρωση και τη διατήρηση της επαφής με τον πληθυσμό<sup>36,37</sup>.

Η αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων πρόληψης για τον καρκίνο τραχήλου μήτρας έχει εκτιμηθεί με βάση την ελάττωση της επίπτωσης και της θνησιμότητας που προκαλείται από τη νόσο. Οι εκτιμήσεις αυτές έχουν προκύψει από μελέτες που αξιολογούν τις υπηρεσίες των οργανωμένων προγραμμάτων πρόληψης σε διάφορες χώρες, όπως Φινλανδία, Σουηδία, %ανία, Νορβηγία και Αγγλία<sup>53</sup>. Με βάση τις μελέτες αξιολόγησης των προγραμμάτων αυτών, υπήρξε μείωση της επίπτωσης του καρκίνου τραχήλου μήτρας 22%-60% και μείωση της θνησιμότητας από αυτόν 36%-65%, ανάλογα με τη χώρα, τη διάρκεια εφαρμογής του προγράμματος και τα μεθοδολογικά εργαλεία της μελέτης<sup>38-40</sup>.

### 7.2.8 Αρνητικές επιπτώσεις του προσυμπτωματικού ελέγχου

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος για τον καρκίνο τραχήλου μήτρας έχει, εκτός από αναμφισβήτητα θετικά αποτελέσματα, και αρνητικές επιπτώσεις. Η διαδικασία της λήψης του τεστ δημιουργεί σε πολλές γυναίκες άγχος, αμηχανία και φόβο, ενώ νιώθουν ότι παραβιάζεται η ιδιωτικότητά τους. Ένα θετικό αποτέλεσμα ταυτίζεται στη συνειδησή τους ως διάγνωση καρκίνου, προκαλώντας τους επιπλέον φόβο και αίσθημα στιγματισμού, ενώ μπορεί να δημιουργήσει αρνητική αντίληψη για το σώμα και τη σεξουαλικότητα<sup>41-43</sup>.

Ένα αρνητικό τεστ Παπανικολάου μπορεί λανθασμένα να ερμηνευτεί ως απόλυτη απουσία κινδύνου για καρκίνο, αντί για χαμηλό κίνδυνο νόσησης, με αποτέλεσμα να γίνεται ελλιπής διερεύνηση και υποεκτίμηση συμπτωμάτων. Τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα δημιουργούν ένα επίπλαστο αίσθημα ασφάλειας, ενώ τα ψευδώς θετικά οδηγούν σε υπερδιάγνωση και περιττές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις μπορεί να έχουν επιπλοκές, όπως αιμορραγία, μόλυνση, στένωση και ανεπάρκεια τραχήλου, στειρότητα και πρόωρο τοκετό<sup>44</sup>. Τα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου χρησιμοποιούν πόρους, οι οποίοι θα μπορούσαν να διατεθούν σε άλλες παρεμβάσεις, που ενδεχομένως να είναι πιο σημαντικές για την υγεία του πληθυσμού, όπως για παράδειγμα η καταπολέμηση ενός λοιμώδους νοσήματος. Θα πρέπει να γίνεται σωστή εκτίμηση και ιεράρχηση των αναγκών υγείας του πληθυσμού, προκειμένου να τεθεί ως προτεραιότητα και να απορροφήσει πόρους<sup>28,45</sup>.

### 7.2.9 Σχεδιασμός προσυμπτωματικού ελέγχου

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος για τον καρκίνο τραχήλου μήτρας πρέπει να γίνεται στα πλαίσια οργανωμένου προγράμματος με βάση εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες<sup>46</sup>. Ένα εθνικό πρόγραμμα χρειάζεται πολιτική υποστήριξη ώστε να εξασφαλιστεί η χρηματοδότησή του, η ομαλή ένταξη και λειτουργία του στο σύστημα υγείας και η αποδοχή του από τον πληθυσμό και τους επαγγελματίες υγείας που το υποστηρίζουν<sup>19</sup>. Ένα οργανωμένο πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο τραχήλου μήτρας, στα πλαίσια του συστήματος υγείας, περιλαμβάνει τα εξής βήματα:

- Ταυτοποίηση του πληθυσμού-στόχου σε σαφώς καθορισμένες γεωγραφικά περιοχές. Ο ιδανικός πληθυσμός- στόχος πρέπει να έχει σταθερή διαμονή και, με βάση τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, να περιλαμβάνει γυναίκες 25 έως 65 ετών<sup>28-31</sup>.
- Πρόσκληση των γυναικών του πληθυσμού-στόχου, σύμφωνα με τη βάση δεδομένων που έχει δημιουργηθεί από πηγές, όπως πληθυσμιακοί κατάλογοι, εκλογικοί κατάλογοι, λίστες ασφαλιστικών ταμείων, ιατρικοί φάκελοι ασθενών, μητρώα δήμων κ.α. Η πρόσκληση των γυναικών ενδείκνυται να γίνεται με επιστολή, όπου αναγράφεται προκαθορισμένο ραντεβού, με τηλεφωνική επικοινωνία ή με συνδυασμό επιστολής και τηλεφωνικής επικοινωνίας<sup>47</sup>.
- Συλλογή των δειγμάτων τεστ Παπανικολάου από επαγγελματίες υγείας, όπως μαιές, γυναικολόγοι, γενικοί γιατροί, νοσηλεύτες, κυτταρολόγοι. Οι συγκεκριμένοι επαγγελματίες υγείας πρέπει να διαθέτουν άρτια εκπαίδευση στην τεχνική λήψης του δείγματος και επικοινωνιακές τεχνικές, ικανές να περιορίσουν το άγχος που δημιουργεί η εξέταση. Χρειάζεται, επίσης, κωδικοποίηση των δειγμάτων και συμπλήρωση σωστών παραπεμπτικών<sup>19</sup>.
- Εξέταση των δειγμάτων και αναφορά αποτελεσμάτων από κυτταρολογικά εργαστήρια, στα οποία εφαρμόζεται ποιοτικός έλεγχος. Η σταδιοποίηση του κυτταρολογικού πορίσματος γίνεται σύμφωνα με εθνικά πρότυπα<sup>19</sup>.
- Ανακοίνωση των φυσιολογικών αποτελεσμάτων στις γυναίκες και του χρόνου επανεξέτασης.
- Πρόσκληση των γυναικών με μη ικανοποιητικά ή ακατάλληλα δείγματα για επανέλεγχο.
- Παρακολούθηση γυναικών με παθολογικά τεστ Παπανικολάου. Το σημείο τομής για έναρξη παρακολούθησης αποτελούν τα τεστ με διάγνωση LGSIL. Οι γυναίκες με θετικό Τεστ Παπανικολάου θα πρέπει να λαμβάνουν σαφείς οδηγίες για την επιπλέον παρακολούθηση ή θεραπευτική παρέμβαση που χρειάζονται και για όσες δεν ακολουθούν τις οδηγίες αυτές θα πρέπει να λειτουργεί σύστημα υπενθύμισης<sup>19</sup>. Καταγραφή, παρακολούθηση και αξιολόγηση του προγράμματος. Ένα σύστημα πληροφορικής σε πληθυσμιακό επίπεδο, που θα υποστηρίζει το πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου, από την ανίχνευση του πληθυσμού-στόχου έως την καταγραφή των διαγνωσμένων καρκίνων, μπορεί να αυξήσει την αποδοτικότητα του προγράμματος και να συμβάλλει στην παραπέρα βελτίωσή του. Επίσης, η παρακολούθηση του προγράμματος, ως μια διαδικασία απολογισμού των βημάτων και της επίτευξης των ενδιάμεσων στόχων, βοηθάει στην έγκαιρη ανίχνευση των προβλημάτων και στη δρομολόγηση των αναγκαίων αλλαγών για βελτίωση<sup>19</sup>.

### 7.2.10 Οικογενειακός γιατρός και προσυμπτωματικός έλεγχος

Οι επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται σε ένα πρόγραμμα οργανωμένου προσυμπτωματικού ελέγχου είναι: γιατροί δημόσιας υγείας, γενικοί γιατροί, γυναικολόγοι, νοσηλεύτες, επισκέπτες υγείας, μαιές και κυτταρολόγοι<sup>19</sup>. Οι γενικοί

γιατροί μπορούν να παίξουν σημαντικό ρόλο στην ενημέρωση του πληθυσμού, στην πρόσκληση για συμμετοχή και στην καταγραφή των δεδομένων μέσω των ιατρικών φακέλων. Ιδιαίτερα αποτελεσματική, σε σχέση με οποιαδήποτε άλλη μορφή πρόσκλησης των γυναικών, έχει αποδειχτεί η αποστολή γραμμάτων υπογεγραμμένων από τον οικογενειακό γιατρό<sup>47</sup>. Σημαντική, επίσης, είναι η συμβολή των οικογενειακών γιατρών στην ακριβή καταγραφή αιτίας θανάτου από καρκίνο τραχήλου μήτρας, ώστε να υπάρχουν σωστά επιδημιολογικά δεδομένα<sup>47</sup>. Στην Αγγλία, το σύστημα υπενθύμισης με τη χρήση υπολογιστών και η αμοιβή των γενικών γιατρών αύξησε τη συμμετοχή από 40% το 1988 σε 80% το διάστημα 1992-2003<sup>48</sup>.

#### **7.2.11 Ο ρόλος του σχολικού νοσηλευτή.**

Η Ελλάδα είναι από τις λίγες Ευρωπαϊκές χώρες που δεν έχει συγκεκριμένη πολιτική στο θέμα της σεξουαλικής διαπαιδαγώγησης. Το μάθημα της Σεξουαλικής αγωγής χωρίς να είναι απαγορευμένο πρακτικά δεν γίνεται. Στις παρυφές κάποιων μαθημάτων (Βιολογία, Ανθρωπολογία, Θρησκευτικά) υπάρχουν κάποια στοιχεία πάνω στο θέμα, αλλά και αυτά πολλές φορές καταχωνιασμένα στο τέλος των βιβλίων δεν διδάσκονται. Κατά καιρούς διατίθενται φυλλάδια ενημερωτικά για επίκαιρα θέματα από το Υπουργείο Παιδείας (πχ AIDS). Δυνατότητα σεξουαλικής διαπαιδαγώγησης υπάρχει μέσα από τα θεσμοθετημένα, τελευταία, προγράμματα Υγείας, αρκεί φυσικά να έχει επιλεγθεί ανάλογο θέμα. Αυτά αναπτύσσονται συνήθως εκτός ωρολογίου προγράμματος και ο αριθμός των παιδιών που συμμετέχουν είναι περιορισμένος

Αλλά και η εκπαίδευση των στελεχών που θα πραγματοποιήσουν αυτά τα προγράμματα είναι περιορισμένη. Μόνο τα νέα Παιδαγωγικά τμήματα των Πανεπιστημίων έχουν μαθήματα πάνω στο θέμα. Ο μεγάλος όγκος των εκπαιδευτικών είναι μακριά από το ζήτημα. Κάποια σποραδικά σεμινάρια των Περιφερειακών Επιμορφωτικών Κέντρων (Π.Ε.Κ.) και κάποιες διημερίδες διάφορων φορέων περιορισμένη μόνο εμβέλεια έχουν.

Σχεδόν όλες οι Ευρωπαϊκές χώρες έχουν εμπειρίες στα θέματα σεξουαλικής διαπαιδαγώγησης. Έχουν δοκιμαστεί πολλά μοντέλα για την εισαγωγή του μαθήματος στα σχολεία. Αυτή η εμπειρία μπορεί να αποτελέσει καλό εφόδιο για την επεξεργασία συνολικής πολιτικής πάνω στο ζήτημα στην Ελλάδα, και να εισαχθεί τελικά η σεξουαλική διαπαιδαγώγηση στα αναλυτικά προγράμματα.

Δεν είναι φυσικά απαραίτητο να εισαχθεί σαν αυτόνομο μάθημα σε όλες τις τάξεις. Σαν αυτόνομο μάθημα μπορεί να διδαχθεί στην Γ΄ Γυμνασίου ή στην Α΄ Λυκείου όπου οι μαθητές έχουν αναπτυχθεί διανοητικά αρκετά ώστε να συμμετέχουν σε αυτό με ωριμότητα. Όμως από το Νηπιαγωγείο (σαν μια συγκεκριμένη δραστηριότητα) έως και την Γ΄ Λυκείου μπορεί να ενταχθεί σε κεφάλαια πολλών μαθημάτων (Μελέτη περιβάλλοντος, Βιολογία, Ανθρωπολογία, Θρησκευτικά κλπ). Έτσι επιτυγχάνεται και η συνεχής ενημέρωση των μαθητών πάνω στο ζήτημα ώστε να ξεπερνιούνται οι αναστολές τους και ταυτόχρονα αναδεικνύεται η ευρύτητα του θέματος.

Όλες όμως οι απόπειρες θα αποτύχουν αν δεν γίνουν δύο βασικά βήματα ταυτόχρονα. Πρώτα πρέπει να απαγκιστρωθεί το εκπαιδευτικό σύστημα από τον αποκλειστικό στόχο της επαγγελματικής αποκατάστασης του μαθητή και να δώσει περισσότερη σημασία στις ανθρώπινες σχέσεις, την συναισθηματική ωρίμανση και την ολοκλήρωση της προσωπικότητας του μαθητή. Ο θεσμός του «σχολικού νοσηλευτή» που είναι ούτως ή άλλως ένα αίτημα των σύγχρονων εκπαιδευτικών πλαισίων αγωγής υγείας θα μπορούσε να επιτελέσει καταλυτικό ρόλο προς την υλοποίηση και επίτευξη των στόχων της προληπτικής παρέμβασης. Ούτως ή άλλως η

ηλικία του εμβολιασμού συμπίπτει με τη σχολική ηλικία. Άρα πέρα από την αγωγή υγείας μπορεί να αναλάβει την οργάνωση και την υλοποίηση του προγράμματος εμβολιασμών σύμφωνα πάντα με τις ιατρικές οδηγίες. Παράλληλα μπορεί να εφαρμοσθεί πρόγραμμα ενημέρωσης και αγωγής υγείας των γονέων και κηδεμόνων.

Δεύτερο χρειάζεται εντατικοποίηση στην εκπαίδευση των εκπαιδευτικών πάνω στο ζήτημα. Το θέμα είναι διεπιστημονικό και σιγά σιγά είναι αναγκαίο όλοι οι εκπαιδευτικοί να αποκτήσουν συγκροτημένη στάση στο ζήτημα αυτό.

Το θέμα της εκπαίδευσης των στελεχών που θα διδάξουν την σεξουαλική διαπαιδαγώγηση είναι αρκετά δύσκολο. Οι εκπαιδευτικοί πρέπει να αποστασιοποιηθούν από τα προσωπικά τους βιώματα και πιστεύω, να είναι συναισθηματικά ώριμοι, να προσεγγίζουν τα θέματα επιστημονικά, να σέβονται τις αντιλήψεις και επιλογές των άλλων, και βασικότερο να ξεφεύγουν από την παραδοσιακή σχέση δασκάλου - διδασκόμενων και να προσεγγίζουν το κάθε παιδί σαν μοναδική και ανεπανάληπτη οντότητα.

Δεν πρέπει τέλος να αγνοηθεί ότι η όλη προσπάθεια πρέπει να γίνει με συνεργασία με τους φυσικούς παιδαγωγούς των παιδιών (τους γονείς), και με συμμετοχή των λοιπών εξωσχολικών δομών (Κέντρα Υγείας, κλπ).

#### ***Κεντρικός στόχος του προγράμματος:***

Είναι η ευαισθητοποίηση των μαθητών και των μαθητριών σε θέματα που αφορούν στη σεξουαλική αγωγή, και την ενημέρωσή τους για τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, το AIDS, την ηπατίτιδα, την υγιεινή του σώματος, το γεννητικό σύστημα του άντρα και της γυναίκας, την έμμηνου ρύση, τις διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου, την εγκυμοσύνη και την πρώτη μαιευτική επίσκεψη.

Επίσης, γυναίκες που οι υπηρεσίες υγείας απείχαν αρκετά από την μόνιμη κατοικία τους ή χρειαζόταν να πληρώσουν για τη μεταφορά τους, συμμετείχουν λιγότερο στον προσυμπτωματικό έλεγχο<sup>56</sup>.

#### ***Για την επίτευξη των στόχων χρησιμοποιούνται οι παρακάτω εκπαιδευτικές μέθοδοι:***

- Καταιγισμός ιδεών(Brainstorming)
- Ελεύθερος συνειρμός
- Παίξιμο ρόλων
- Εργασία σε μικρές ομάδες
- Ομαδική συζήτηση στη μεγάλη ομάδα
- Ομαδικές εργασίες
- Εκπαιδευτικές επισκέψεις
- Προβολή βιντεοταινιών και cd-rom με κατάλληλη θεματολογία

#### **7.2.12 Παράγοντες που σχετίζονται με τη μη συμμετοχή των γυναικών στον προσυμπτωματικό έλεγχο και στρατηγικές αντιμετώπισής τους**

Οι γυναίκες που συνήθως δεν συμμετέχουν στον προσυμπτωματικό έλεγχο για τον καρκίνο τραχήλου μήτρας είναι γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, από χαμηλότερα κοινωνικοοικονομικά στρώματα, γυναίκες με αναπηρία, μόνες, ανασφάλιστες, γυναίκες από μειονότητες και γυναίκες που ζουν σε απομακρυσμένες περιοχές<sup>49,50</sup>. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά τη συμμετοχή των γυναικών στον προσυμπτωματικό έλεγχο είναι ο φόβος για τον καρκίνο και ο στιγματισμός που μπορεί να προκαλέσει μια τέτοια διάγνωση, ο φόβος, η ντροπή και η αμηχανία για τη

γυναικολογική εξέταση και ο κοινωνικός ρόλος της γυναίκας ως φροντιστή υγείας που βάζει τη δικιά της υγεία σε δεύτερη μοίρα<sup>51-53</sup>.

Η φροντίδα υγείας των γυναικών από το *σύστημα υγείας*, όταν παρέχεται με σταθερότητα και συνέχεια, μπορεί να εξασφαλίσει αυξημένη συμμετοχή<sup>54,55</sup>. Γυναίκες που είχαν ενημερωθεί σωστά για τον προσυμπτωματικό έλεγχο, που είχαν σταθερή σχέση με τον προσωπικό τους γιατρό, που είχαν καλή εμπειρία από προηγούμενο προσυμπτωματικό έλεγχο και γυναίκες που βίωσαν σεβασμό της προσωπικότητάς τους κατά την εξέταση ή εξετάστηκαν από γυναίκα επαγγελματία υγείας, είχαν περισσότερες πιθανότητες να συμμετέχουν<sup>55-57</sup>. Μικρότερη πιθανότητα συμμετοχής είχαν γυναίκες που βίωναν μη φιλικές τις υπηρεσίες υγείας και αντιμετώπιζαν μεγάλους χρόνους αναμονής για τα ραντεβού<sup>53</sup>. Γυναίκες που ήταν ανασφάλιστες είχαν μικρότερες πιθανότητες να συμμετέχουν<sup>50,58</sup>.

**Στρατηγικές** που έχουν υιοθετηθεί και έχουν αυξήσει τη συμμετοχή των γυναικών, είναι η προσωπική πρόσκληση με επιστολή και με υπογραφή από τον προσωπικό γιατρό, η τηλεφωνική πρόσκληση και η πρόσκληση από επαγγελματίες υγείας τόσο στο χώρο των υπηρεσιών υγείας, όσο και σε κατ' οίκον επισκέψεις<sup>59</sup>.

Άλλες στρατηγικές για αύξηση της συμμετοχής είναι η χρήση έντυπου εκπαιδευτικού υλικού, η προβολή βίντεο ή σλάιντς και η συμβουλευτική που απευθύνεται εξατομικευμένα στην κάθε γυναίκα<sup>88, 160</sup>. Καλά αποτελέσματα στην αύξηση της συμμετοχής δίνει και η χρήση χειρόγραφου ή ηλεκτρονικού συστήματος υπενθύμισης από τους γιατρούς<sup>61</sup>. Η εμπλοκή της κοινότητας με τις υπάρχουσες κοινωνικές και οργανωτικές δομές της, η εμπλοκή των αντρών και συζύγων και η χρήση των μέσων μαζικής επικοινωνίας, όπως η τηλεόραση και το ραδιόφωνο, μπορούν να συμβάλλουν σημαντικά στην απόφαση των γυναικών να συμμετέχουν στον προσυμπτωματικό έλεγχο<sup>62</sup>.

Στάδιο 0	Καρκίνος in situ
Στάδιο I	Ο καρκίνος περιορίζεται στον τράχηλο ( επέκταση στο σώμα της μήτρας δεν λαμβάνεται υπ' όψη) και διακρίνεται σε στάδιο Ia και στάδιο Ib. Το στάδιο Ia περιλαμβάνει μόνο μικροσκοπική διήθηση και διακρίνεται σε στάδιο Ia1 , όπου υπάρχει ελάχιστη μικροσκοπική διήθηση ( $\leq 3\text{mm}$ και πλάτος $\leq 7\text{mm}$ ) και το στάδιο Ia2 , κατά το οποίο η διήθηση σε βάθος δεν είναι πέραν των 5 mm ( από 3-5 mm ) και σε πλάτος πέραν των 7 mm . Το στάδιο Ib διακρίνεται επίσης σε Ib1 με κλινική βλάβη όχι μεγαλύτερη από 4 cm σε μέγεθος και σε στάδιο Ib2 με κλινική βλάβη όχι μεγαλύτερη από 4 cm σε μέγεθος στην μεγαλύτερη διάμετρο.
Στάδιο II	Ο καρκίνος έχει προχωρήσει πέραν του τραχήλου και διακρίνεται σε στάδιο IIa, που περιλαμβάνει διήθηση μέχρι τα δύο άνω τρητομόρια του κόλπου όχι όμως τα παραμήτρια και στάδιο IIb , που περιλαμβάνει διήθηση των παραμητρίων, χωρίς όμως να φθάνει μέχρι το πυελικό τοίχωμα.
Στάδιο III	Διακρίνεται σε IIIa, όπου ο καρκίνος έχει διηθήσει το κάτω τριτημόριο του κόλπου και σε στάδιο IIIb, κατά το οποίο η διήθηση των παραμητρίων φθάνει μέχρι το πλάγιο πυελικό τοίχωμα ή υπάρχει υδρονέφρωση ή νεφρός, που δεν λειτουργούν και τα δύο.
Στάδιο IV	Περιλαμβάνει το στάδιο Iva, κατά το οποίο έχει διηθηθεί ο βλεννογόνος ( όχι απλό οίδημα) της ουροδόχου κύστεως ή/και του ορθού και σε στάδιο IVb, που περιλαμβάνει απομακρυσμένες μεταστάσεις

**Πίνακας 1.** Σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8<sup>ο</sup>**  
**8. ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΙ HPV**

Τα τελευταία 15 χρόνια, μετά την αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ του HPV και του τραχηλικού καρκίνου, άρχισαν να γίνονται ευρείες μελέτες για την ανεύρεση εμβολίου ενάντια στον ιό. Ο στόχος του εμβολίου είναι τόσο η προφύλαξη, όσο και η θεραπεία. Βέβαια παρουσιάζονται αρκετά προβλήματα όπως το γεγονός ότι υπάρχουν πολυάριθμοι γονότυποι του ιού που πρέπει να συμπεριληφθούν, γεγονός που αυξάνει κατά πολύ το κόστος παρασκευής του εμβολίου.

Δεν υπάρχει ιδιαίτερα μεγάλη ευαισθητοποίηση του πληθυσμού ως προς τον ιό και αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι οι άντρες σπάνια αναπτύσσουν ορισμένες ασθένειες που σχετίζονται με τον HPV (π.χ. καρκίνο του πέους και του πρωκτού), ενδεχομένως λόγω διαφορών του επιθηλίου ανάμεσα στο πέος και τον τράχηλο της μήτρας. Επιπλέον προβληματισμό επιφέρει η άποψη ότι, συμπεριλαμβάνοντας μερικά μόνο στελέχη του ιού, είναι πιθανό να έχουμε αρνητικές επιπτώσεις σε κάποιους άλλους ορότυπους. Λόγω διασταυρούμενης προφύλαξης σε ορισμένα στελέχη, κάποια άλλα που σήμερα σπάνια εμφανίζονται, θα αναπτυχθούν και θα διαδοθούν μέσω πληθώρας μηχανισμών, αφού δεν καταπολεμούνται από το εμβόλιο.

Έχουν πραγματοποιηθεί προσπάθειες συσχέτισης των ιών HIV και HPV προκειμένου να δημιουργηθεί ένα ενιαίο εμβόλιο, επειδή σε αυτές τις δύο οικογένειες ιών εντοπίζονται πολλά κοινά σημεία: είναι και οι δύο «αναδυόμενα» παθογόνοι, είναι κατά κύριο λόγο και οι δύο σεξουαλικά μεταδιδόμενοι ( αν και ο HPV είναι κατ' εξοχήν σεξουαλικά μεταδιδόμενος), έχουν βρεθεί πολλοί και διαφορετικοί ξενιστές (άνθρωποι και ζώα) και στις δύο οικογένειες ιών και υπάρχουν και στους δύο ιούς περίοδοι γήρανσης διαφοροποίησης. Κύριες διαφορές των ιών αυτών , είναι η διαφορετική συχνότητα μετάλλαξης τους και η διαφορετική συχνότητα στη γεωγραφική τους κατανομή.

Οι κυριότερες στρατηγικές στην παρασκευή HPV εμβολίων<sup>59</sup> είναι:

A) Προφυλακτικά HPV εμβόλια

I) HPV L1,capsid protein based vaccine(VLPs)

II) HPV L2,capsid protein based vaccine

B) Θεραπευτικά HPV εμβόλια

I) Viral vector vaccines

II) Bacterial vector

III) Peptide/protein

IV) Nucleic acid

V) Cell based

Γ) Συνδυασμένα προφυλακτικά και θεραπευτικά εμβόλια

I) HPV χιμαιρικά VLPs

II) HPV pseudovirion

Γενικά, τα προφυλακτικά εμβόλια χρησιμοποιούν πρωτεΐνες καψιδίου, τα L1 και L2 γονιδιακά προϊόντα. Τα θεραπευτικά εμβόλια χρησιμοποιούν τα ογκογενή E6, E7. Παγκοσμίως, γίνονται πάρα πολλές μελέτες που αφορούν τα εμβόλια κατά του HPV. Ενδεικτικά αναφέρουμε ορισμένες από αυτές:

Ο Lacey και οι συνεργάτες του αναφέρουν ότι 27 ασθενείς με γεννητικά κονδυλώματα αντιμετωπίστηκαν με ένα πειραματικό εμβόλιο που αποτελούνταν από μια HPV6L2E7 fusion πρωτεΐνη. Από αυτές 8 ασθενείς θεραπεύτηκαν τελείως χωρίς να εμφανιστούν κονδυλώματα<sup>60</sup>.

Μια άλλη μεγάλη μελέτη αναφέρθηκε στο New England Journal of Medicine, στην οποία έπαιρναν μέρος 2400 γυναίκες. Το σχέδιο εμβολιασμού ήταν όμοιο με εκείνο της Ηπατίτιδας Β, με 40μg HPV16L πρωτεΐνη, που δόθηκε στους 0, 2 και 6 μήνες. Η παρακολούθηση διήρκεσε 18 μήνες μετά το τέλος του εμβολιασμού. Δεν

υπήρχαν περιπτώσεις με HPV επίμονη λοίμωξη ή HPV-related τραχηλική δυσπλασία στις γυναίκες που εμβολιάστηκαν. Η υπολογισμένη αποτελεσματικότητα του εμβολίου ήταν 90-100%<sup>61</sup>.

Επίσης, από το 2002 έχει ξεκινήσει η εφαρμογή ενός εμβολίου για την πρόληψη της λοίμωξης από τον HPV. Το εμβόλιο αυτό περιέχει πρωτεΐνες του καψιδίου του ιού που προκαλούν τη δημιουργία ειδικών αντισωμάτων έναντι ακριβώς αυτών των ιικών πρωτεϊνών. Το εμβόλιο περιέχει 4 τύπους του HPV (6, 11, 16 και 18), οι οποίοι ευθύνονται για το 80% περίπου των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου, δηλαδή τους δύο συχνότερους και τους δύο περισσότερο ογκογόνους τύπους, με στόχο να προστατέψει διεθνώς, ένα μεγάλο μέρος των γυναικών. Τα αποτελέσματα αναμένονται με αισιοδοξία. Στην εφαρμογή αυτού του εμβολίου, που εντάσσεται στα πλαίσια ενός διεθνούς προγράμματος, συμμετείχε από την Ελλάδα το Τμήμα Εφηβικής Γυναικολογίας της Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο «Αρεταίειο» Νοσοκομείο.

Η δοκιμασία σχεδιάστηκε ως εξής:

Πρόκειται για μια διεθνή πολυκεντρική μελέτη σε 3000 άτομα. Από αυτά, 1250 ήταν γυναίκες 16-23 χρονών, 1250 ήταν κορίτσια 10-15 χρονών και 500 αγόρια 10-15 χρονών. Έφηβες και ενήλικες γυναίκες (N=2500) τυχαιοποιήθηκαν σε μια αναλογία 1:1:1:2 για να λάβουν το 20%, 40%, 60% ή 100% της δόσης από το τετραδύναμο εμβόλιο, σε 2 κατηγορίες.

Η πρώτη κατηγορία αποτελούνταν από 1250 γυναίκες 16-23 χρονών και η δεύτερη από 1250 κορίτσια 10-15 χρονών. Ακόμα 500 αγόρια 10-15 χρονών έλαβαν πλήρη δόση του εμβολίου. Όλοι παρακολουθήθηκαν για 7 μήνες. Η μελέτη ήταν τυχαιοποιημένη και διπλή-τυφλή όσον αφορούσε τις διάφορες δόσεις του εμβολίου. Όσον αφορούσε τη σύγκριση εφήβων-ενήλικων η μελέτη δε τυχαιοποιήθηκε ούτε ήταν τυφλή.

Πλήρη δόση του τετραδύναμου HPV εμβολίου (HPV-20 μg, HPV11-40μg, HPV16-40μg και HPV 18-20μg) έλαβαν 1500 άτομα (500 γυναίκες, 500 κορίτσια και 500 αγόρια) σε χρόνους: ημέρα 1, μήνες 2 και 6. Πεντακόσια άτομα (250 γυναίκες και 250 κορίτσια) έλαβαν 20%, 40% και 60% της δόσης του τετραδύναμου εμβολίου (συνολικά 1500 θα λάβουν εμβόλιο μερικής δόσης).

Το υπό μελέτη εμβόλιο χορηγήθηκε την ημέρα 1, μήνα 2 και 6, αφού έγιναν οι απαραίτητες εξετάσεις και όλα τα άτομα της μελέτης υποβλήθηκαν σε μέτρηση των αντι-HPV 6, 11, 16 και 18 με cRIA (competitive radioimmunoassay) στις: ημέρα 1, μήνα 3 και μήνα 7.

Στόχοι της μελέτης:

Ασφάλεια: Η μελέτη ήθελε να δείξει ότι το σχήμα 3 δόσεων του τετραδύναμου HPV VLP εμβολίου είναι γενικά καλά ανεκτό σε έφηβους και ενήλικους.

Αντιγονικότητα: Η μελέτη ήθελε να δείξει ότι το τετραδύναμο εμβόλιο όταν δίνεται σε σχήμα 3 δόσεων, οδηγεί σε όμοιες αντι-HPV 6, 11, 16 και 18 απαντήσεις, 4 εβδομάδες μετά τη δόση 3, σε κορίτσια 10-15 χρονών, όπως και στις ενήλικες μεταξύ 16-23 χρονών και να καθορίσει την ελάχιστη μερική δόση (20%, 40% , 60%) του τετραδύναμου εμβολίου που θα προκαλέσει ανοσολογική απάντηση όμοια με αυτή του πλήρους εμβολίου. Τα αποτελέσματα του εμβολίου αναμένεται να φανούν με δημογραφικές αλλαγές ικανές να τεκμηριώσουν την αποτελεσματικότητα και τη χρησιμότητα του εμβολίου, τουλάχιστον το 2040.

Συμπερασματικά, μπορεί πλέον να υποστηριχτεί πως η εξέλιξη της HPV λοίμωξης εξαρτάται από τη χρόνια παραμονή του ιού στον οργανισμό, το υψηλό ιικό φορτίο, την παρουσία υψηλού κινδύνου υποτύπων και κάποιων άλλων επιβαρυντικών παραγόντων. Στο διαγνωστικό τομέα, η δοκιμασία HPV-DNA δεν έχει ακόμα



καθιερωθεί ως δοκιμασία ελέγχου πληθυσμού, ενώ εξελίξεις αναμένονται και στο πεδίο των προφυλακτικών και θεραπευτικών εμβολίων κατά του HPV. Το μέλλον παραμένει ελπιδοφόρο σε ότι αφορά την παρασκευή εμβολίου κατά του HPV. Θα χρειαστούν βεβαίως πολλές και μακροχρόνιες κλινικές μελέτες για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα του εμβολίου κατά του ιού και των συνοδών συνεπειών του.

### **8.1 Αναγκαιότητα Εμβολιασμού του Γυναικείου Πληθυσμού**

Το εμβόλιο έναντι του HPV που κυκλοφορεί σήμερα είναι ένα ανασυνδυασμένο εμβόλιο, που περιέχει μόνο πρωτεΐνες του περιβλήματος του ιού και όχι DNA, και κατά συνέπεια δεν μπορεί να προκαλέσει νόσο (ούτε σε ήπια μορφή όπως συμβαίνει με άλλα εμβόλια που περιέχουν εξασθενημένα στελέχη μικροβίων). Η προστασία η οποία παρέχει είναι έναντι 4 στελεχών του ιού HPV και συγκεκριμένα: των στελεχών 6 και 11 που ευθύνονται για το 90% των κονδυλωμάτων και των στελεχών 16 και 18 που ευθύνονται για το 70% των περιπτώσεων καρκίνου τραχήλου της μήτρας.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι με τον εμβολιασμό δεν αντικαθίσταται ο προληπτικός έλεγχος, αλλά οι πιθανότητες να προσβληθεί μια γυναίκα είναι κατά πολύ ελαττωμένες. Η προστασία που παρέχει το εμβόλιο φαίνεται πως είναι μακράς διάρκειας, αλλά μέχρι αυτή τη στιγμή, τα δεδομένα παρέχουν στοιχεία για προστασία 5 ετών. Το εάν θα χρειαστεί μια αναμνηστική δόση σε 5 ή 10 χρόνια μετά τον αρχικό εμβολιασμό ερευνάται ακόμη. Ήδη κυκλοφορεί και δεύτερο εμβόλιο, που παρέχει κάλυψη από τα στελέχη 16 και 18 του HPV. Το εμβόλιο δεν έχει θεραπευτική δράση, και επομένως δε χορηγείται για τη θεραπεία των υψηλού βαθμού δυσπλαστικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας, του καρκίνου του τραχήλου ή και των κονδυλωμάτων.

Ιδανικά, το εμβόλιο πρέπει να γίνει πριν την έναρξη των σεξουαλικών επαφών (η πλήρης προστασία έναντι των 4 στελεχών του ιού παρέχεται μετά και την 3η δόση του εμβολίου, αν και επαρκής ανοσία αναπτύσσεται ήδη μετά τη 2η δόση), επειδή πριν την έναρξη σεξουαλικών επαφών ο οργανισμός δεν έχει εκτεθεί ακόμη στον ιό. Ακόμη, η απάντηση του οργανισμού στο εμβόλιο (η δημιουργία δηλαδή αντισωμάτων) είναι πολύ μεγαλύτερη στις μικρές ηλικίες. Για τους δύο αυτούς λόγους, συστήνεται να εμβολιάζονται τα κορίτσια από 9-15 ετών. Προς το παρόν δεν υπάρχει οδηγία για εμβολιασμό των αγοριών και ο εμβολιασμός τους είναι προαιρετικός. Πρέπει όμως να τονισθεί πως μια γυναίκα που έχει σεξουαλικές επαφές έχει πιθανότητες να έχει έρθει ήδη σε επαφή με κάποιο στέλεχος του ιού HPV. Η ασφάλεια που παρέχει σε αυτήν την περίπτωση το εμβόλιο είναι ελαττωμένη. Εάν έχει ήδη προσβληθεί από έναν από τους 4 τύπους του ιού που καλύπτει το εμβόλιο, το εμβόλιο θα την προφυλάξει από τους άλλους 3 τύπους, αλλά όχι από τον ιό με τον οποίο έχει έρθει ήδη σε επαφή. Δηλαδή, μπορεί να εμφανίσει στο μέλλον κάποια βλάβη (κονδύλωμα ή ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση στον τράχηλο) που θα οφείλεται στο στέλεχος του ιού με το οποίο είχε έρθει παλαιότερα σε επαφή.

Επιπλέον, φαίνεται πως στις μεγαλύτερες ηλικίες (μετά την εφηβεία) η αποτελεσματικότητα του εμβολίου είναι ελαττωμένη. Δεν υπάρχουν αξιόπιστες δοκιμασίες ανίχνευσης αντισωμάτων στο αίμα όπως συμβαίνει με άλλες καταστάσεις (πχ ερυθρά). Μπορούμε όμως να κάνουμε ανίχνευση του ιού στον τράχηλο, με το HPV-DNA test, με μια διαδικασία λήψης παρόμοια με αυτήν του test Παπανικολάου. Με αυτήν τη δοκιμασία μπορούμε να ελέγξουμε εάν η γυναίκα έχει αυτήν τη στιγμή λοίμωξη με κάποιο στέλεχος του HPV. Φαίνεται όμως πως αυτό είναι μια ικανοποιητική προσέγγιση, γιατί ακόμη και εάν είχε έρθει στο παρελθόν σε επαφή με

κάποιο στέλεχος HPV και με το HPV-DNA test δεν ανιχνεύουμε τον ιό τώρα, σημαίνει πως η λοίμωξη ήρθε και πέρασε χωρίς να δημιουργήσει αλλοίωση. Δεν έχει όμως διευκρινιστεί εάν η δημιουργία αντισωμάτων από την παλαιά αυτή λοίμωξη είναι αρκετή για να προστατεύσει τον οργανισμό από ενδεχόμενη νέα επαφή με τον ιό. Συμπερασματικά, δεν είναι απαραίτητο για μια γυναίκα να κάνει κάποιον έλεγχο πριν το εμβόλιο, αλλά εάν ελεγχθεί θα μπορέσει ο γιατρός της να την ενημερώσει σωστά για την αποτελεσματικότητα του εμβολίου<sup>62</sup>.

## 8.2 Τετραδύναμο Εμβόλιο Gardasil

Το Gardasil είναι ένα ενέσιμο ελαιώρημα το οποίο περιέχει καθαρές πρωτεΐνες L1 για 4 τύπους του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (τύποι 6, 11, 16 και 18). Χρησιμοποιείται για τον εμβολιασμό κατά των λοιμώξεων που προκαλούνται από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) τύπου 6, 11, 16 και 18. Το Gardasil έχει ως στόχο την προφύλαξη από την υψηλού βαθμού δυσπλασία (προ-καρκινική, μη φυσιολογική, ανάπτυξη των κυττάρων) του τραχήλου της μήτρας ή του αιδοίου, του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και των ακροχορδόνων των γεννητικών οργάνων που προκαλούνται από τις εν λόγω λοιμώξεις από HPV. Η αποτελεσματικότητα του Gardasil μελετήθηκε σε ενήλικες γυναίκες ηλικίας 16-26 ετών, και η ανοσογονικότητά του (η ικανότητά του να ενεργοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα έναντι των ιών) έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 9-15 ετών. Η αποτελεσματικότητά του δεν έχει μελετηθεί σε άνδρες. Το Gardasil χορηγείται σύμφωνα με τις επίσημες συστάσεις. Το φάρμακο χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή.



Τετραδύναμο

**Εικόνα 3.**  
εμβόλιο Gardasil

Το Gardasil χορηγείται σε άτομα ηλικίας 9 ετών και άνω, σε τρεις δόσεις, με διάστημα 2 μηνών μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης δόσης, και 4 μηνών μεταξύ της δεύτερης και της τρίτης δόσης<sup>63</sup>. Εάν απαιτείται διαφορετικό σχήμα, πρέπει να μεσολαβήσει διάστημα τουλάχιστον 1 μηνός μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης δόσης, και τουλάχιστον 3 μηνών μεταξύ της δεύτερης και της τρίτης δόσης, ενώ το σύνολο των δόσεων πρέπει να χορηγηθεί σε διάστημα ενός έτους. Το εμβόλιο χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση (ένεση σε μυ), κατά προτίμηση στον μυ του άνω βραχίονα ή στον μηρό.

### 8.2.1 Τρόπος Δράσης του Gardasil

Οι ιοί των ανθρωπίνων θηλωμάτων προκαλούν ακροχορδόνες και μη φυσιολογική ανάπτυξη των ιστών. Υπάρχουν πάνω από 100 τύποι ιών των ανθρωπίνων θηλωμάτων, και ορισμένοι τύποι σχετίζονται με καρκίνους των γεννητικών οργάνων. Οι τύποι 16 και 18 του HPV προκαλούν περίπου το 70% των καρκίνων του τραχήλου

της μήτρας και οι τύποι 6 και 11 του HPV προκαλούν περίπου το 90% των ακροχορδόνων των γεννητικών οργάνων<sup>64</sup>.

Όλοι οι ιοί των ανθρωπίνων θηλωμάτων διαθέτουν ένα περίβλημα, ή «καψίδιο», το οποίο αποτελείται από πρωτεΐνες (πρωτεΐνες L1). Το Gardasil περιέχει καθαρές πρωτεΐνες L1 για τέσσερις τύπους του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων, τους τύπους 6, 11, 16, και 18. Οι πρωτεΐνες στο Gardasil παράγονται με μια μέθοδο γνωστή ως «τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA».

Προέρχονται από ζυμομύκητα στον οποίο έχει ενσωματωθεί ένα γονίδιο (DNA) που του επιτρέπει την παραγωγή πρωτεϊνών L1. Οι πρωτεΐνες σχηματίζουν σωματίδια προσομοιάζοντα του ιού (πρόκειται για δομές που μοιάζουν με τον ιό HPV, ούτως ώστε το σώμα να τις αναγνωρίζει εύκολα).

Το εμβόλιο περιέχει επίσης «ανοσοενισχυτικό» (ένα συστατικό που περιέχει αργίλιο) για καλύτερη ανταπόκριση του οργανισμού. Όταν το εμβόλιο χορηγείται στον ασθενή, το ανοσοποιητικό του σύστημα (το σύστημα που καταπολεμά τις ασθένειες) παράγει αντισώματα ενάντια στις συγκεκριμένες πρωτεΐνες<sup>65</sup>.

Τα αντισώματα βοηθούν στην εξόντωση του ιού. Έπειτα από τον εμβολιασμό, το ανοσοποιητικό σύστημα είναι σε θέση να παράγει τα αντισώματα γρηγορότερα όταν εκτεθεί εκ νέου στους ιούς. Η διαδικασία αυτή βοηθάει στην προστασία έναντι των ασθενειών που προκαλούνται από τους εν λόγω ιούς.

## 8.2.2 Μελέτες σχετικά με το Gardasil

Τα αποτελέσματα του Gardasil ελέγχθηκαν πρώτα σε πειραματικά μοντέλα πριν μελετηθούν σε ανθρώπους. Στις τέσσερις βασικές μελέτες συμμετείχαν περισσότερες από 20.000 γυναίκες ηλικίας 16-26 ετών. Το Gardasil συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο (εικονικό εμβόλιο). Στις μελέτες εξετάστηκε πόσες γυναίκες ανέπτυξαν ακροχορδόνες των γεννητικών οργάνων, βλάβες στα γεννητικά όργανα ή μη φυσιολογική ανάπτυξη των κυττάρων, που συνδέονται με τις λοιμώξεις του ιού HPV. Οι γυναίκες βρίσκονταν υπό παρακολούθηση για 2 έως 4 έτη<sup>67</sup>.

Το Gardasil αποδείχθηκε αποτελεσματικό ενάντια στη δυσπλασία του τραχήλου της μήτρας και στις βλάβες των έξω γεννητικών οργάνων που σχετίζονται με τους τύπους 6, 11, 16 και 18 του HPV. Εξετάζοντας συνολικά τα αποτελέσματα των 4 μελετών, αποδείχθηκε ότι καμία από τις γυναίκες που δεν είχαν ποτέ πριν μολυνθεί από τους τύπους 6, 11, 16 και 18 του HPV και οι οποίες είχαν λάβει το πλήρες εμβολιαστικό σχήμα του Gardasil (8.487 γυναίκες) δεν παρουσίασε υψηλό βαθμό δυσπλαστικών βλαβών του τραχήλου της μήτρας, οφειλόμενων στους τύπους 16 ή 18 του HPV, ενώ 53 από τις 8.460 γυναίκες που έλαβαν εικονικό εμβόλιο παρουσίασαν τέτοιες βλάβες<sup>68</sup>.

Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις των επιστημόνων, οι τέσσερις τύποι του ιού HPV 6, 11, 16 και 18 προκαλούν το 75% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας στην Ευρώπη, το 70% των καρκίνων του κόλπου και του αιδοίου, το 70% των προκαρκινικών και το 35-50% των πρώιμων τραχηλικών αλλοιώσεων, το 70% των αιδοϊκών και κολπικών προκαρκινικών αλλοιώσεων, καθώς και το 90% των οξυτενών κονδυλωμάτων. Επιπλέον, τα πρώτα αποτελέσματα των δύο μεγάλων κλινικών μελετών φάσης III στις οποίες μελετήθηκε το GARDASIL δείχνουν ότι το εμβόλιο προλαμβάνει τις προκαρκινικές τραχηλικές αλλοιώσεις (CIN 2/3, AIS) που

προκαλούνται από άλλους 10 τύπους του ιού, οι οποίοι δεν περιλαμβάνονται σε αυτούς που το εμβόλιο στοχεύει άμεσα! Αυτοί οι 10 ιοί, σύμφωνα με τους ειδικούς, προκαλούν ένα ποσοστό 16% επιπλέον καρκίνων του τραχήλου στην Ευρώπη και 22% παγκοσμίως<sup>55</sup>.

Σύμφωνα πάντοτε με τους ειδικούς, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας παραμένει ο δεύτερος πιο θανατηφόρος καρκίνος στις γυναίκες πίσω από τον καρκίνο του μαστού<sup>56</sup>, ενώ κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται στην Ευρώπη περίπου 30.000 νέες περιπτώσεις αιδοικών και κολπικών προκαρκινικών αλλοιώσεων οι οποίες σχετίζονται με τον ιό HPV<sup>57</sup>.

Τα παραπάνω ανακοινώθηκαν στο Ευρωπαϊκό Συνέδριο Γυναικολογικής Ογκολογίας (EUROGIN), που πραγματοποιήθηκε στο Μονακό από 4-6 Οκτωβρίου του 2009, με την συμμετοχή κορυφαίων επιστημόνων από όλη την Ευρώπη.

Σχετικά με τις ακροχορδόνες των γεννητικών οργάνων που οφείλονται στους τύπους 6, 11, 16 ή 18 του HPV, μελετήθηκαν τα αποτελέσματα 3 μελετών, και παρατηρήθηκε ότι 1 γυναίκα από την ομάδα που εμβολιάστηκε με Gardasil (7.897) και 91 γυναίκες από την ομάδα που έλαβε το εικονικό εμβόλιο (7.899) παρουσίασαν ακροχορδόνες των γεννητικών οργάνων.

### 8.2.3 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Στις μελέτες, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (εμφανίζονται σε περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς) είναι η πυρεξία (πυρετός) και οι αντιδράσεις στην περιοχή εφαρμογής της ένεσης (ερυθρότητα, πόνος, οίδημα). Ο πλήρης κατάλογος όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το Gardasil περιλαμβάνεται στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Το Gardasil δεν πρέπει να χορηγείται σε άτομα που μπορεί να είναι υπερευαίσθητα (αλλεργικά) στη δραστική ουσία του εμβολίου ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά του. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει σημάδια αλλεργίας έπειτα από μία δόση Gardasil, δεν πρέπει να λάβει τις υπόλοιπες δόσεις του εμβολίου. Ο εμβολιασμός πρέπει να αναβάλλεται σε άρρωστους ασθενείς με υψηλό πυρετό. Το Gardasil, το νέο εμβόλιο του ιού των κονδυλωμάτων (HPV) της Merck, που χορηγείται με ένδειξη την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, προστέθηκε στο συνιστώμενο πρόγραμμα εμβολιασμών της Αμερικής στις 29 Ιουνίου 2006. Έως το τέλος του 2006, το Σύστημα Αναφοράς Ανεπιθύμητων Ενεργειών Εμβολίων (VAERS) του Αμερικάνικου Οργανισμού Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA), δέχτηκε 385 αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών για το Gardasil. Στο 66% των περιπτώσεων, δηλαδή σε 253 περιπτώσεις, χρειάστηκε περαιτέρω διακομιδή σε ιατρείο ή νοσοκομείο. Σύμφωνα με τις αναφορές, 12 ασθενείς ηλικίας 13-23 ετών νοσηλεύθηκαν σε νοσοκομείο για διάστημα έως και 5 ημερών. Μερικά από τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν, κατά σειρά συχνότητας, ήταν: Συγκοπή(55), ζάλη(41), πυρετός(41), εξάνθημα(33), παραισθησία και υπαισθησία(32), κνησμός(31), πονοκέφαλος(19), εμετός(16), μυαλγία(13), λεμφαδενοπάθεια(10), αρθραλγία(7), σύνδρομο Guillain-Barre(5).

### 8.3 Διδύναμο Εμβόλιο Cervarix

Το Cervarix είναι εμβόλιο σε μορφή ενέσιμου εναιωρήματος που περιέχει καθαρές «πρωτεΐνες L1» για δύο τύπους του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (τύποι 16 και 18). Διατίθεται σε φιαλίδιο ή σε προγεμισμένη σύριγγα. Το Cervarix χρησιμοποιείται για προστασία έναντι προκαρκινικών τραχηλικών βλαβών (μη φυσιολογική ανάπτυξη

κυττάρων) και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που προκαλούνται από λοίμωξη από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) τύποι 16 ή 18.



**Εικόνα 4.** Διδύναμο

Εμβόλιο Cervarix

Η χρήση του Cervarix βασίζεται στην απόδειξη της αποτελεσματικότητάς του σε γυναίκες ηλικίας 15 έως 25 ετών και της ανοσογονικότητάς του (της ικανότητάς του να αναγκάζει το ανοσοποιητικό σύστημα να αποκρίνεται στο εμβόλιο) σε κορίτσια και γυναίκες ηλικίας 10 έως 25 ετών<sup>53</sup>.

Το Cervarix χορηγείται σύμφωνα με τις επίσημες συστάσεις.

Το φάρμακο χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή. Το Cervarix χορηγείται σε άτομα ηλικίας 10 ετών και άνω, σε τρεις δόσεις, μεσολαμβάνοντας διαστήματος ενός μήνα μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης δόσης και πέντε μηνών μεταξύ της δεύτερης και της τρίτης δόσης. Τα άτομα που λαμβάνουν την πρώτη δόση του Cervarix συνιστάται να ολοκληρώνουν και τις τρεις δόσεις. Το εμβόλιο χορηγείται με ένεση στον μυ του άνω τμήματος του βραχίονα. Δεν συνιστάται η χορήγηση του Cervarix σε κορίτσια ηλικίας κάτω των 10 ετών, λόγω έλλειψης πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια και την ανοσογονικότητα στην εν λόγω ομάδα<sup>55</sup>.

### **8.3.1 Τρόπος Δράσης του Cervarix**

Οι ιοί των θηλωμάτων είναι ιοί που προκαλούν κονδυλώματα και μη φυσιολογική ανάπτυξη των ιστών. Υπάρχουν πάνω από 100 τύποι ιών των θηλωμάτων, ορισμένοι δε από αυτούς σχετίζονται με καρκίνους των γεννητικών οργάνων. Οι τύποι 16 και 18 των ιών των ανθρώπινων θηλωμάτων προκαλούν περίπου το 70% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

### **8.3.2 Αποτελεσματικότητα Cervarix**

Σύμφωνα με ανακοίνωση της εταιρείας που το παράγει και το διακινεί, το 'Cervarix' στηρίζεται σε ένα πρωτοποριακό ανοσοενισχυτικό σύστημα (AS04). Το σύστημα αυτό προστατεύεται από δίπλωμα ευρεσιτεχνίας και είναι σχεδιασμένο για να ενισχύει την ανοσολογική απάντηση και να αυξάνει τη διάρκεια της προστασίας έναντι ογκογόνων τύπων του ιού<sup>53</sup>.

Επάγει μεγαλύτερη σε μέγεθος και διάρκεια ανοσολογική απάντηση σε σύγκριση με την ίδια σύσταση εμβολίου, ενισχυμένη μόνο με το παραδοσιακό ανοσοενισχυτικό υδροξειδίου του αργιλίου<sup>50</sup>. Το νέο εμβόλιο ενδείκνυται για την πρόληψη προκαρκινικών αλλοιώσεων στον τράχηλο (υψηλού βαθμού τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες - CIN 2 και 3) και του καρκίνου του τραχήλου της

μήτρας που σχετίζεται αιτιολογικά με τους τύπους 16 και 18 του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV). Η ένδειξη βασίζεται σε στοιχεία που προέρχονται από κορίτσια και γυναίκες ηλικίας 10 έως 25 ετών.

Η έγκριση ακολούθησε τη Θετική Γνωμοδότηση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) τον Ιούλιο του 2007. Βασίστηκε, δε, στην ανασκόπηση στοιχείων από κλινικές μελέτες, οι οποίες περιλάμβαναν περίπου 30.000 γυναίκες και οι οποίες κατέδειξαν καλά στοιχεία αποτελεσματικότητας και ανοσογονικότητας.

Μελέτη	Koutsky et al (Merck study)	Harper et al (GlaxoSmithKline study)
Σχεδιασμός	Τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη	Τυχαιοποιημένη τυφλή διπλή μελέτη
Ηλικία (Ετη)	16-25	15-25
Αριθμός Συμμετεχόντων	2.392	1.113
Τόπος	16 περιοχές στην Αμερική	32 περιοχές στη Β. Αμερική και Βραζιλία
Αντιγόνο	40μg HPV-16 L1 VLP	20μg HPV-16 L1 VLP 20μg HPV-18 L1 VLP
Έκδοχο	225mg aluminum hydroxyphosphate sulfat	500mg aluminum hydroxide 50mg3-deacylated monophosphoryl lipid (ASO4)
Σχεδιασμός Εμβολιασμού	0, 2 και 6 μήνες	0, 1 και 6 μήνες
Παρακολούθηση	Μέση τιμή 17,4 μήνες	Έως 27 μήνες
Ειδικό τίτλο συγκριτικά με τη φυσική λοίμωξη	60 φορές μεγαλύτεροι	50 φορές μεγαλύτεροι για τον HPV-16 80 φορές μεγαλύτεροι για τον HPV - 18
Κλινικά Αποτελέσματα	100% αποτελεσματικότητα στη πρόληψη της επίμονης. Καμία κυτταρολογική ή ιστολογική διαταραχή	100% αποτελεσματικότητα στη πρόληψη της εμμένουσας λοίμωξης από HPV-16/18 ιστολογική διαταραχή 93% αποτελεσματικότητα στην πρόληψη κυτταρολογικών διαταραχών
Παρενέργειες	Μη σημαντικές	Μη σημαντικές

**Πίνακας 3.** Σύγκριση του τετραδύναμου και μονοδύναμου εμβολίου

#### 8.4 Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών

Σύμφωνα πάντοτε με τους ειδικούς, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας παραμένει ο δεύτερος πιο θανατηφόρος καρκίνος στις γυναίκες πίσω από τον καρκίνο

του μαστού, ενώ κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται στην Ευρώπη περίπου 30.000 νέες περιπτώσεις αιδοικών και κολπικών προκαρκινικών αλλοιώσεων οι οποίες σχετίζονται με τον ιό HPV<sup>61</sup>.

Τα παραπάνω ανακοινώθηκαν στο Ευρωπαϊκό Συνέδριο Γυναικολογικής Ογκολογίας (EUROGIN), που πραγματοποιήθηκε στο Μονακό από 4-6 Οκτωβρίου, με την συμμετοχή κορυφαίων επιστημόνων από όλη την Ευρώπη. Στο Συνέδριο, κεντρικό θέμα του οποίου αποτέλεσε για άλλη μία φορά ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, οι ομιλητές επεσήμαναν την αξία του τετραδύναμου εμβολίου (6,11,16,18) GARDASIL, τόσο για την πρόληψη των προκαρκινικών αλλοιώσεων που οδηγούν μακροπρόθεσμα στην εμφάνιση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας όσο και για την πρόληψη των οξυτενών κονδυλωμάτων. Και αυτό διότι, σύμφωνα με τους ειδικούς, οι τύποι του ιού 6 και 11 είναι αυτοί που προκαλούν τη συντριπτική πλειονότητα (90%) των οξυτενών κονδυλωμάτων, ενώ οι τύποι του ιού 16 και 18 ενοχοποιούνται για το 75% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων, όπως εξήγησε η καθηγήτρια Βιολογίας του Επιθηλίου στο Πανεπιστήμιο του Cambridge, δρ. Margaret Stanley, χαρακτηρίζεται ως ιός υψηλού κινδύνου αφού ενοχοποιείται για το 75% όλων των μορφών καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και των γεννητικών οργάνων στις γυναίκες. Μάλιστα, δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις που ο ιός έχει προκαλέσει προκαρκινικές αλλοιώσεις και στη γεννητική περιοχή των ανδρών<sup>44</sup>.

Όπως εξήγησε η καθηγήτρια, ο ιός επηρεάζει όχι μόνο τα εσωτερικά γεννητικά όργανα των γυναικών αλλά και το δέρμα που βρίσκεται έξω από αυτά, αφού έχει τη δυνατότητα να διεισδύει και να προσβάλλει τους βλεννογόνους και τους ιστούς του σώματος. Αυτός εξάλλου είναι και ο λόγος που ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων έχει εντοπιστεί σε νεαρά κορίτσια ηλικίας 12-13 ετών που δεν είχαν καν ξεκινήσει τις ολοκληρωμένες σεξουαλικές σχέσεις. Ακόμη και τα 'αθώα παιχνίδια' ανάμεσα στους νεαρούς είναι ικανά να μεταδώσουν έναν από τους επικίνδυνους τύπους του ιού και να προκληθούν στις έφηβες τα οξυτενή κονδυλώματα. Μια κατάσταση, που όχι μόνο είναι σε πολλές περιπτώσεις δύσκολο να αντιμετωπιστεί, αλλά επιπλέον χρειάζεται συνεχή παρακολούθηση λόγω της συχνής επανεμφάνισής της. 'Ο ψυχολογικός αντίκτυπος της νόσου στο γυναικείο πληθυσμό θα πρέπει να συνυπολογιστεί', κατέληξε η κ. Stanley<sup>43</sup>.

Ο ιός HPV, τόνισε η επικεφαλής του Κέντρου Δυσπλασιών του Πανεπιστημίου Düsseldorf, δρ. Monika Hampl, και πιο συγκεκριμένα, οι τύποι του ιού 6 και 11 ενοχοποιούνται αποκλειστικά για τα οξυτενή κονδυλώματα τόσο στις γυναίκες όσο και στους άνδρες. Δυστυχώς, ακόμη και αν αντιμετωπιστούν με επιτυχία θα πρέπει το άτομο που είναι φορέας να παρακολουθείται επί σειρά ετών, όπως είπε, κι αυτό γιατί οι ιοί αν και παραμένουν 'σιωπηλοί' επί σειρά ετών είναι δυνατόν να προκαλούν αθόρυβα σημαντικότερες βλάβες στο δέρμα και στους βλεννογόνους<sup>32</sup>.

Είναι αποδεδειγμένο, εξήγησε η κ. Hampl, ότι στην Ευρώπη οι περισσότερες προκαρκινικές αλλοιώσεις στα εξωτερικά αλλά και στα εσωτερικά γεννητικά όργανα των γυναικών νεαρής και μέσης ηλικίας προκαλούνται από τους τέσσερις τύπους του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων 6, 11, 16, 18. Κάθε χρόνο, κατέληξε, καταγράφονται στο γυναικείο πληθυσμό της Ευρώπης 163.000 νέες αλλοιώσεις στον τράχηλο της μήτρας. Από την πλευρά της, η διευθύντρια του τμήματος Έρευνας Καρκίνου στο Ινστιτούτο Ludwig του Sao Paulo της Βραζιλίας, δρ. Luisa Villa, παρουσίασε τις νεότερες κλινικές μελέτες οι οποίες δείχνουν ότι το τετραδύναμο εμβόλιο GARDASIL προλαμβάνει το 75% των κρουσμάτων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και των προκαρκινικών αλλοιώσεων, οι οποίες μπορούν να εντοπιστούν με το

Τεστ Παπανικολάου<sup>34</sup>.

Όπως είπε, η δρ. Villa, το εμβόλιο GARDASIL μπορεί να χορηγηθεί σε παιδιά και εφήβους από 9-15 ετών αλλά και σε ενήλικες γυναίκες από 16-26 ετών ώστε να αποκτήσουν ανοσία έναντι των επικίνδυνων τύπων του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων. Οι έρευνες ωστόσο συνεχίζονται και σε μεγαλύτερες ηλικίες γυναικών. Ήδη, οι επιστήμονες έχουν αρχίσει κλινικές μελέτες σε γυναίκες ηλικίας έως 45 ετών προκειμένου να δουν πώς αυτές αντιδρούν μετά τον εμβολιασμό με GARDASIL. Παρά τα προγράμματα ελέγχου για την πρόωμη διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, η νόσος παραμένει η δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου παγκοσμίως', πρόσθεσε ο καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας κ. Εμ. Διακομανώλης, 'με πρώτη αιτία τον καρκίνο του μαστού'<sup>35-39</sup>.

Περίπου 33.500 γυναίκες διαγιγνώσκονται με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κάθε χρόνο και οι 15.000 χάνουν τελικά τη ζωή τους, γεγονός που ισοδυναμεί με 40 θανάτους γυναικών την ημέρα. Αυτός ο καρκίνος προκαλείται αποκλειστικά από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων και μάλιστα τέτοια συσχέτιση δεν έχει αποδειχθεί ούτε μεταξύ καπνίσματος και του καρκίνου του πνεύμονα', είπε ο καθηγητής<sup>40-41</sup>.

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων είναι πολύ συχνός και εκτιμάται ότι το 70% των σεξουαλικά ενεργών ατόμων θα εκτεθούν κάποια στιγμή της ζωής τους σε αυτόν. Οι λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος που προκαλούνται από τον HPV είναι πολύ συνήθεις, με την πλειονότητα τους να συμβαίνουν στην εφηβεία ή νωρίς στην ενήλικη ζωή. Πολλές Ευρωπαϊκές χώρες έχουν ήδη συστήσει τον εμβολιασμό ρουτίνας έναντι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων σε κορίτσια προεφηβικής ηλικίας και νεαρές γυναίκες<sup>50-53,62</sup>. Συγκεκριμένα οι χώρες που έχουν δώσει επίσημες συστάσεις εμβολιασμού με GARDASIL είναι : Γαλλία, Ολλανδία, Βέλγιο, Ιταλία, Γερμανία, Αυστρία, Νορβηγία, Λουξεμβούργο, Δανία και Ελβετία. Οι περισσότερες από αυτές τις χώρες, συμπεριλαμβανομένων της Αμερικής και της Αυστραλίας, αποζημιώνουν τον εμβολιασμό ή έχουν ξεκινήσει χρηματοδοτούμενα προγράμματα για τον εμβολιασμό. Με κάλυψη από τα **ασφαλιστικά Ταμεία** θα χορηγείται το εμβόλιο κατά του **καρκίνου τραχήλου της μήτρας**. Ο συγκεκριμένος ιός έχει μεγάλα ποσοστά θνησιμότητας, έως και διπλάσια σε σχέση με άλλους καρκινογόνους ιούς. Το εμβόλιο ήταν οικονομικά ασύμφορο για το μεγαλύτερο μέρος του γυναικείου πληθυσμού. Η ένταξή του, ωστόσο, στο **Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών**, δρομολόγησε την κάλυψή του από τα ασφαλιστικά Ταμεία. Το εμβόλιο θα χορηγείται δωρεάν σε κορίτσια από 12 έως 15 και σε νεαρές γυναίκες, ηλικίας από 15 έως 26 ετών, εφόσον δεν έχουν εμβολιαστεί στην συνιστώμενη ηλικία.

Στη χώρα μας **κυκλοφορούν δύο εμβόλια**, τα οποία παρέχουν προστασία κατά ομάδα ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), η οποία «ενοχοποιείται» για πρόκληση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ο συγκεκριμένος ιός έχει μεγάλα ποσοστά θνησιμότητας, έως και διπλάσια σε σχέση με άλλους καρκινογόνους ιούς. Το εμβόλιο ήταν οικονομικά ασύμφορο για το μεγαλύτερο μέρος του γυναικείου πληθυσμού. Η πρόσφατη ένταξή του, ωστόσο, στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών, δρομολόγησε την κάλυψή του από τα ασφαλιστικά Ταμεία.

## 8.5 Εναλλακτικές Στρατηγικές Πρόληψης

### 8.5.1 Ανασυνδυασμένοι ιοί/βακτήρια ως οχήματα μεταφοράς:

Αρκετοί ιοί έχουν δοκιμαστεί, όπως ο Semliki Forest, ιός που ανήκει στους άλφα ιούς, καθώς και οι αδενοϊοί<sup>14</sup>. Γενικά η χρησιμοποίηση των ιών ως οχήματα μεταφοράς είναι ιδιαίτερα ελκυστική, καθώς είναι ισχυρά ανοσογόνοι και μπορούν να



παρασκευαστούν σχετικά εύκολα<sup>14</sup>. Απαιτείται, όμως, περαιτέρω διερεύνηση για να διαπιστωθεί κατά πόσο μπορεί να αποτραπεί η ενσωμάτωση των ιών και κατά πόσο μπορούν τα εμβόλια αυτά να επάγουν ισχυρή και μακράς διάρκειας ανοσολογική απάντηση<sup>14</sup>. Διάφορα βακτήρια, όπως η Λιστέρια η μονοκυτογόνος, η Σαλμονέλλα, η Σιγκέλα και το Κολοβακτηρίδιο μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ως φορείς, είτε πλασμιδίων με τα γονίδια που μας ενδιαφέρουν, είτε των αντίστοιχων πρωτεϊνών στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα<sup>4</sup>. Ο κύκλος ζωής της λιστέριας την καθιστά ιδανικό όχημα μεταφοράς θεραπευτικών HPV εμβολίων<sup>9</sup>. Σημαντικός, όμως, φαίνεται ότι είναι ο ρόλος και της οδού χορήγησης του εμβολίου.

Διαπιστώθηκε με μελέτες σε ζώα ότι η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ανασυνδυασμένων στελεχών λιστέριας είναι πιο αποτελεσματική στην υποστροφή ήδη εγκατεστημένων όγκων σε σύγκριση με τη χορήγηση από το στόμα<sup>2</sup>. Και στην περίπτωση, όμως, των βακτηρίων φορέων, πολλά ζητήματα παραμένουν ακόμη αδιευκρίνιστα.

### 8.5.2 Πεπτίδια

Στην περίπτωση των εμβολίων αυτών πρέπει να ξεπεραστεί το πρόβλημα της ασθενούς ανοσογονικότητας και της ανάγκης για HLA ταυτοποίηση<sup>4,6</sup>.

### 8.5.3 Πρωτεΐνες

Τα εμβόλια που βασίζονται σε πρωτεΐνες εξαρτώνται λιγότερο από το HLA του ασθενή<sup>4</sup>.

### 8.5.4 Ιικό DNA

Έχουν αναφερθεί αρκετές επιτυχείς μελέτες «γυμνών» DNA εμβολίων σε ζωικά μοντέλα<sup>9</sup>. Το βασικό τους μειονέκτημα είναι η αδυναμία τους να ενισχυθούν και να διαδοθούν in vivo, γεγονός που φαίνεται να περιορίζει την αποτελεσματικότητά τους<sup>9</sup>.

### 8.5.5 Δενδριτικά κύτταρα

Η αναγνώριση των δενδριτικών κυττάρων (DC) ως ισχυρά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, ικανά να προκαλέσουν ισχυρή, κυτταρικού τύπου απάντηση in vitro και in vivo, έχει στρέψει το ενδιαφέρον στον τομέα της ανοσοθεραπείας διαφόρων κακοηθειών που βασίζεται στα κύτταρα αυτά<sup>9</sup>. Τελευταία έχει προταθεί ο συνδυασμός διαφόρων θεραπευτικών εμβολίων προκειμένου να παραχθεί η καλύτερη άνοση απάντηση<sup>4</sup>, καθώς και η ταυτόχρονη χορήγηση ενός θεραπευτικού DNA εμβολίου μαζί με κάποιο αντικό ή αντικαρκινικό παράγοντα<sup>4</sup>.

	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Ανασυνδυασμένοι βακτήρια ως μεταφορές	Ισχυρά ανοσογόνα	Θέματα ασφάλειας, Προηγούμενη ανοσοποίηση
Πεπτίδια	Ασφαλές, εύκολο να παραχθεί	Ασθενώς ανοσογόνο, απαιτεί HLA συμβατότητα
Πρωτεΐνες	Ασφαλές, χωρίς περιορισμό HLA	Ασθενής ενεργοποιητής της κυτταρικής ανοσίας

Ιικό DNA	Εύκολο να παραχθεί, αποθηκευτεί/ μεταφερθεί- παρατεταμένη αντιγονική έκφραση	
Δενδριτικά κύτταρα	Ισχυρό ανοσογόνο	Δύσκολο να παραχθεί, μικρή βιοδιαθεσιμότητα

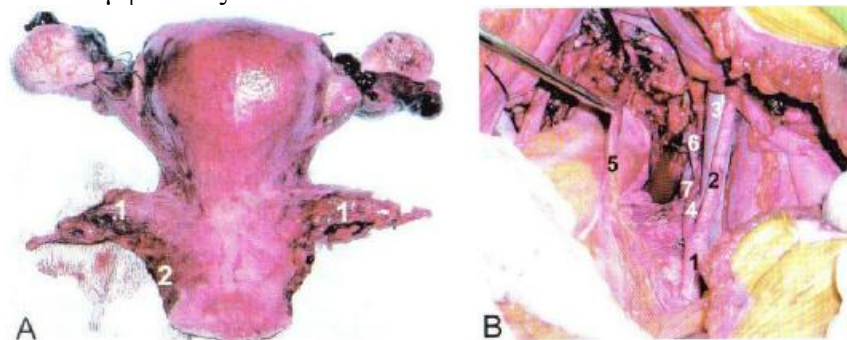
**Πίνακας 4.** Θεραπευτικά HPV εμβόλια

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9<sup>ο</sup>**

### **9.ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ**

Το είδος της θεραπείας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας εξαρτάται από το στάδιο της νόσου. Έτσι, η χειρουργική θεραπεία εφαρμόζεται μέχρι το στάδιο Ια, ενώ για τα υπόλοιπα στάδια η χειρουργική θεραπεία αποφεύγεται και εφαρμόζεται η ακτινοθεραπεία. Ειδικότερα στο στάδιο Ια1, σε νέα άτομα και εφόσον η αγγειακή και λεμφώδεις χώροι δεν έχουν διηθηθεί, ο καρκίνος μπορεί να αντιμετωπισθεί όπως ο καρκίνος *in situ*, δηλαδή με ευρεία κωνοειδή εκτομή, με την προϋπόθεση ότι η αφαίρεση έγινε επί υγιών ιστών. Σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, που έχουν τεκνοποιήσει, η αντιμετώπιση στο στάδιο Ια1 γίνεται με απλή ολική υστερεκτομία. Η αφαίρεση των ωθηκών δεν είναι απαραίτητη στις περιπτώσεις αυτές, επειδή ο καρκίνος του τραχήλου δεν είναι ορμονοεξαρτώμενος, εκτός αν η γυναίκα είναι ηλικίας άνω των 45 ετών ή μετεμμηνοπαυσιακή. Από το στάδιο Ια2 αλλά και στο Ια1 εφ' όσον έχουν διηθηθεί η αγγειακή και οι λεμφώδεις χώροι και μέχρι το στάδιο Ιβ εφαρμόζεται η ριζική υστερεκτομία, (εικ.4) η οποία περιλαμβάνει εκτός από την ολική αφαίρεση της μήτρας και των εξαρτημάτων, την αφαίρεση των παραμητρίων (τραχηλικών συνδέσμων) και συνεπώς και των λεμφαδένων, που υπάρχουν σε αυτά καθώς επίσης την αφαίρεση των λεμφαδένων της περιοχής του θυρεοειδούς νεύρου και των αγγείων, την αφαίρεση των λεμφαδένων των έξω λαγόνιων αγγείων, των κοινών λαγόνιων αγγείων, των έσω λαγόνιων αγγείων και την αφαίρεση των προιερών λεμφαδένων.

Παράλληλα, αφαιρείται ο κυτταρολιπώδης ιστός, που καλύπτει τον περικυστικό και περιορθικό χώρο, ενώ αφαιρείται εκτεταμένα ο πλατύς σύνδεσμος και το άνω τριτημόριο του κόλπου. Επίσης, αφαιρούνται οι λεμφαδένες της περιοχής του ουρητήρα πλησίον δηλαδή του χιασμού του με τη μητριάια αρτηρία καθώς επίσης και οι παραορτικοί λεμφαδένες.



**Εικόνα 5.** Ριζική υστερεκτομία A: Παρασκευάσμα μήτρας (1:Παραμήτριο, 2: Κόλπος). B: Μεγάλα αγγεία της πυέλου μετά το λεμφαδενικό καθαρισμό(1: Κοινή λαγόνιος αρτηρία, 2 και 3: Έξω λαγόνιος αρτηρία και φλέβα , 4: Έσω λαγόνιος αρτηρία. 5: Ουρητήρας, 6 και 7 Κλάδοι έσω λαγόνιας αρτηρίας )

Στα στάδια Ιβ, ΙΙα, ΙΙβ και ΙV, εφαρμόζεται μόνο ακτινοθεραπεία, η οποία περιλαμβάνει την ενδοκολπική και ενδοτραχηλική ακτινοβολία, καθώς και την εξωτερική πυελική ακτινοβολία των λεμφαδένων. Τα τελευταία χρόνια, γίνεται προσπάθεια της εφαρμογής ολοένα και λιγότερο εκτεταμένων χειρουργικών επεμβάσεων. Έτσι, στα στάδια Ια2 μέχρι Ια, δοκιμάζεται η λαπαροσκοπική λεμφαδενεκτομή των πυελικών λεμφαδένων και η κολπική ριζική τραχηλεκτομή με εξαίρεση και τμήματος του παραμητρίου. Με τη μέθοδο αυτή<sup>24</sup> είναι δυνατόν να διατηρηθεί η γονιμότητα της γυναίκας. Παρ' όλα αυτά, μακροπρόθεσμα αποτελέσματα από τη χρήση της μεθόδου, δεν είναι ακόμα διαθέσιμα.

Συνήθως, μετά τη χειρουργική επέμβαση συνιστάται συμπληρωματική ακτινοθεραπεία των πυελικών λεμφαδένων, αν και δεν είναι βέβαιο ότι στο στάδιο I αυτό βελτιώνει την πρόγνωση περισσότερο από τη χειρουργική θεραπεία μόνη της. Για τα στάδια Ib και IIa, το μέγεθος του όγκου και η επέκταση στους πυελικούς λεμφαδένες κυρίως της κοινής λαγονίου αποτελούν παράγοντες κίνδυνου, που συνεκτιμώνται για την εφαρμογή συμπληρωματικής ακτινοθεραπείας. Και στην περίπτωση αυτή, η επιβίωση των ασθενών δεν είναι βέβαιο ότι βελτιώνεται με τη συμπληρωματική ακτινοθεραπεία. Παρόλα αυτά, μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία συνιστάται μετά από τη χειρουργική επέμβαση και στα στάδια Ia2 μέχρι και IIa σχεδόν σε όλες τις ασθενείς, ιδιαίτερα εάν υπάρχουν κακοί προγνωστικοί παράγοντες, όπως εκτομή πλησίον των ορίων του καρκίνου, περισσότεροι από δυο θετικοί πυελικοί λεμφαδένες ή ένδειξη για μικροσκοπική διήθηση του παραμητρίου. Σχετικά με την ακτινοβόληση των παραορτικών λεμφαδένων, αυτή κρίνεται ως μη σκόπιμη σε περιπτώσεις, που έχουν αφαιρεθεί πλήρως οι λεμφαδένες της περιοχής αυτής<sup>64</sup>.

Η εφαρμογή προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας αποτελεί επίσης μια πρακτική, η οποία όμως αυξάνει τον κίνδυνο των επιπλοκών. Η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία συνιστάται από ορισμένους στο στάδιο Ib2 ακολουθούμενη από χειρουργική επέμβαση. Οι κυριότερες επιπλοκές από την ακτινοθεραπεία είναι η δημιουργία συριγγίων. Τα συρίγγια αφορούν στην ουροδόχο κύστη, τους ουρητήρες, το ορθοσιγμοειδές και το λεπτό έντερο. Άλλες πιθανές επιπλοκές είναι η αιμορραγική κυστίτις, η πρωκτίτις, η σιγμοειδίτις και ο αποφρακτικός ειλεός. Παρόλα αυτά, ορισμένοι εφαρμόζουν ως μοναδική θεραπεία την ακτινοθεραπεία σε όλα τα στάδια της νόσου με εξίσου καλά (για τα δυο πρώτα στάδια) αποτελέσματα με τη ριζική υστερεκτομία. Συνήθως, εφαρμόζεται εξωτερική ακτινοβολία στην πύελο και εσωτερική στον τράχηλο με ράδιο ή κάσιο.

Αν και, όπως αναφέρθηκε, η κλινική σταδιοποίηση αποτελεί το βασικό τρόπο εκτίμησης της έκτασης της νόσου, ορισμένοι κατά τη χειρουργική επέμβαση διενεργούν ταχεία βιοψία των παροντικών λεμφαδένων και εάν αυτή αποβεί θετική, σταματούν την επέμβαση, θεωρώντας τη νόσο ως εκτεταμένη, έστω και εάν κλινικά είχε εκτιμηθεί ως στάδιο I ή II. Η συχνότητα θετικών παραορτικών λεμφαδένων ανέρχεται σε 20% στο στάδιο II και σε 30% στο στάδιο III. Περίπου το 10% των ασθενών με στάδιο II ή μεγαλύτερο στάδιο έχουν μεταστάσεις στο περιτόναιο, τα εξαρτήματα ή το ήπαρ, οι οποίες διαγιγνώσκονται κατά τη χειρουργική επέμβαση<sup>67</sup>.

Η σοβαρότερη επιπλοκή της ριζικής υστερεκτομίας είναι η στένωση ή τα συρίγγια του ουρητήρα. Η συχνότητα αυτών σήμερα έχει μειωθεί στο 1-2% επειδή αποφεύγεται η έντονη απογύμνωση του ουρητήρα από την αγγείωση του. Η συχνότερη επιπλοκή της ριζικής υστερεκτομίας είναι η κακή λειτουργία της ουροδόχου κύστεως, λόγω διατομής των νεύρων, που διέρχονται μετά από τους τραχηλικούς και τους ιερομητρικούς συνδέσμους. Μια άλλη λιγότερο συχνή, αλλά πιο επικίνδυνη επιπλοκή, είναι η θρομβοφλεβίτις και η πνευμονική εμβολή.

Στην περίπτωση, κατά την οποία μετά από ολική απλή υστερεκτομία σε προηγούμενως μη διαγνωσθείσα περίπτωση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας αποδειχθεί ότι πρόκειται για διηθητικό καρκίνωμα, η ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε μετεγχειρητική πυελική ακτινοθεραπεία. Αν πρόκειται μόνο για μικροδιηθητικό καρκίνωμα, δεν χρειάζεται προσθετή θεραπεία.

### 9.1 Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας έχει αρχίσει να εφαρμόζεται ευρύτερα τα τελευταία χρόνια. Μπορεί να χορηγηθεί είτε πριν από τη χειρουργική επέμβαση είτε μετά από αυτήν ως συμπληρωματική θεραπεία μόνη σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία. Μπορεί επίσης να εφαρμοστεί σε υποτροπές της νόσου μόνη ή σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία. Η εφαρμογή της πριν από την εγχείρηση έχει ως στόχο να ελαττώσει το μέγεθος του όγκου, ιδιαίτερα σε ασθενείς σταδίου Ib ή μεγαλύτερου σταδίου. Έτσι, ανεγχείρητες περιπτώσεις μπορεί στη συνέχεια να γίνουν χειρουργήσιμες. Το θεραπευτικό χημικοθεραπευτικό σχήμα έχει ως βάση τη σισπλατίνη<sup>69</sup>.

Η συμπληρωματική χημειοθεραπεία μετά από τη χειρουργική φαίνεται κατά ορισμένες μελέτες να αυξάνει την πενταετή επιβίωση και να ελαττώνει τις υποτροπές και τους θανάτους από τη νόσο σε μεγαλύτερο ποσοστό, πάρα όταν η χειρουργική θεραπεία εφαρμοσθεί μόνη της ή συμπληρωθεί με ακτινοθεραπεία. Στα στάδια III και IV, η ακτινοθεραπεία, που είναι και η πρωταρχική θεραπεία, παρέχει καλύτερα αποτελέσματα, εάν συνδυαστεί με χημειοθεραπεία, παρά εάν χορηγηθεί μόνη της. Σε περιπτώσεις προχωρημένου καρκίνου με διήθηση της ουροδόχου κύστεως ή και του ορθού ή σε υποτροπές, ορισμένοι εφαρμόζουν την πρόσθια ή οπίσθια εξεντέρωση, η οποία θεωρείται ακρωτηριαστική μέθοδος και συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών και αυξημένη θνησιμότητα.

Σε περίπτωση υποτροπής της νόσου μετά από ακτινοθεραπεία χωρίς προηγούμενη επέμβαση, εφόσον πρόκειται για μικρή περιορισμένη εντόπιση στο κέντρο της πυέλου και χωρίς μεταστάσεις, εφαρμόζεται ριζική υστερεκτομή και μερική κολποεκτομή. Εάν όμως πρόκειται για μεγαλύτερες υποτροπές, ενδεχομένως η χημειοθεραπεία να ενεργήσει παρηγορητικά. Στην περίπτωση, που έχει προηγηθεί ολική υστερεκτομία και αναπτυχθεί καρκίνος αργότερα στο κοιλιακό κοιλώμα, η αντιμετώπιση είναι ίδια με αυτή, που αναφέρθηκε παραπάνω.

### 9.2 Πρόγνωση

Η επιβίωση στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας εξαρτάται από το στάδιο της νόσου. Έτσι, στο μικροδιηθητικό καρκίνωμα και ειδικότερα σε πολύ αρχόμενη διήθηση (στάδιο Ia1), η πιθανότητα θανάτου στα πέντε έτη είναι μόλις 0.2%. Σε περιπτώσεις μικροδιηθητικού καρκινώματος (στάδιο Ia2), η πιθανότητα θανάτου ανέρχεται σε 0.4% ανεξάρτητα της εφαρμογής περισσότερο ή λιγότερο ριζικής χειρουργικής θεραπείας. Η πενταετής επιβίωση στο στάδιο Ib είναι κατά μέσον όρο σύμφωνα με διάφορες μελέτες 85%, στο στάδιο IIa 75% στο IIb 65%, στο IIIa 40% στο IIIb 30% στο Iva 15% και στο IVb 10%. Στο αδενοκαρκίνωμα αντίστοιχα τα ποσοστά είναι μικρότερα. Τα ποσοστά πάντως αυτά μειώνονται σημαντικά ακόμη και στο στάδιο Ib σε περιπτώσεις θετικών πυελικών λεμφαδένων. Κακοί προγνωστικοί παράγοντες είναι, όπως αναφέρθηκε, το μέγεθος του όγκου, η διήθηση των λεμφαγγείων και αγγείων, η διήθηση του παραμητρίου και η προσβολή των πυελικών λεμφαδένων<sup>58</sup>.

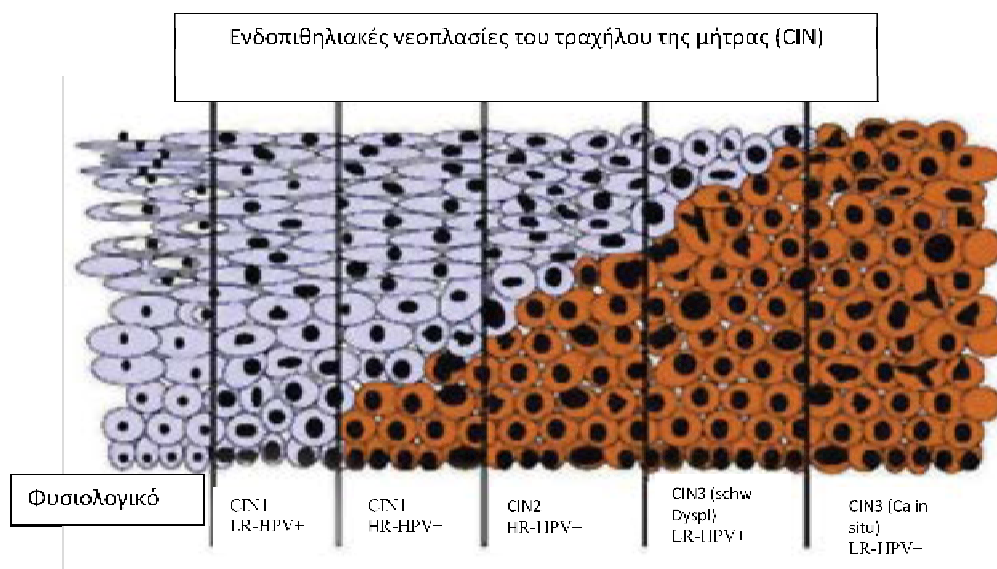
### 9.3 Καρκίνος του τραχήλου και εγκυμοσύνη

Η συνύπαρξη καρκίνου τραχήλου της μήτρας και κύησης είναι σπάνια, 1 ανά 2200 κύσεις και σημαίνει τη διάγνωση κατά την κύηση ή μέσα σε 12 μήνες μετά τον τοκετό. Τα συμπτώματα είναι ίδια με εκείνα εκτός κύησης, με συνηθέστερη την αιμορραγία, που μπορεί να εκληφθεί ότι προέρχεται από επιπλοκή της κύησης. Η

διάγνωση γίνεται, όπως εκτός κύησης, δηλαδή με test Παπανικολάου, κολποσκόπηση και βιοψία. Η κωνοειδής εκτομή, εάν κριθεί αναγκαία, είναι καλύτερα να γίνει στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, για να αποφευχθεί ο κίνδυνος αυτόματης έκτρωσης κατά το πρώτο τρίμηνο και μεγάλης αιμορραγίας ή πρόωρου τοκετού κατά το τρίτο τρίμηνο. Η απόξεση του ενδοτράχηλου πρέπει να αποφεύγεται για τον κίνδυνο ρήξης των εμβρυικών υμένων<sup>44</sup>. Σε περίπτωση καρκίνου *in situ* ή μικροδιηθητικού, που διαγνώστηκε με κωνοειδή εκτομή, συνιστάται αναμονή μέχρι τον τοκετό με κολποσκοπική παρακολούθηση κατά την κύηση και οριστική αντιμετώπιση 6-8 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Σε περίπτωση διηθητικού καρκίνου, η αντιμετώπιση είναι όπως στις μη έγκυες γυναίκες. Δηλαδή, εάν η διάγνωση γίνει μετά τις 20 εβδομάδες της κύησης θα γίνει συζήτηση με τη γυναίκα και εφόσον αυτή αποδεχθεί, θα εφαρμοσθεί η αναμονή μέχρι την 28η εβδομάδα, όπου σε χειρουργήσιμα στάδια θα γίνει ταυτόχρονα καισαρική τομή και ριζική υστερεκτομή, ενώ σε μη χειρουργήσιμα στάδια θα εφαρμοσθεί ακτινοθεραπεία. Εάν η διάγνωση γίνει νωρίτερα από τις 20 εβδομάδες, ιδιαίτερα δε στο πρώτο τρίμηνο η αντιμετώπιση θα γίνει όπως σε μη έγκυες γυναίκες<sup>43</sup>. Εάν τότε εφαρμοσθεί ακτινοθεραπεία, πιθανόν προηγουμένως να αφαιρεθεί το κύημα με υστερεκτομία, ενώ στο πρώτο τρίμηνο η εξωτερική ακτινοβολία θα οδηγήσει σε αυτόματη έκτρωση<sup>45</sup>.

#### 9.4 Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία

Στον τράχηλο, μπορούν να αναπτυχθούν προκαρκινικές προδιηθητικές αλλοιώσεις, οι οποίες ονομάζονται δυσπλασία του τραχήλου ή ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (Cervical Intraepithelial Neoplasia-CIN). Βασικός παράγοντας στην έγκαιρη ανακάλυψη των βλαβών αυτών του τραχήλου, οι οποίες εάν αφεθούν χωρίς θεραπεία μπορούν να οδηγήσουν σε διηθητικό καρκίνο, είναι η χρήση της κολπικής και τραχηλικής κυτταρολογίας.



Εικόνα 6. Ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας

#### 9.5 Αντιμετώπιση Οξυτενών Κονδυλωμάτων

Καμία θεραπεία δεν είναι 100% αποτελεσματική και καμία δεν υπερέρχει. Η επανεμφάνιση είναι συνήθης. Η κύρια ένδειξη για θεραπεία είναι η αφαίρεση συμπτωματικών αλλοιώσεων. Μικρά κονδυλώματα είναι δυνατόν να υποστρέφουν

χωρίς θεραπεία. Η προτεινόμενη θεραπευτική προσέγγιση, σύμφωνα με το Center for Disease Control & Prevention (CDC), το 2002, για τα κονδυλώματα είναι η εξής:

- 1) Θεραπεία που εφαρμόζεται από τον ασθενή 1α) Ποδοφυλλοτοξίνη 0,5% sol ή gel, 1β) Imiquimod 5% cream.
- 2) Θεραπεία που εφαρμόζεται από τον Ιατρό: 2α) Κρυοθεραπεία με υγρό άζωτο, 2β) ) Ποδοφυλλοτοξίνη 10 ή 25%, 2γ) Διχλωρο ή τριχλωρικό οξύ 80-90%, 2δ) Χειρουργική αφαίρεση<sup>47</sup>

Θεραπείες όπως η εξάχνωση με χρήση Laser, ιντερφερόνη και τοπικά 5-φλουουρακίλη, δε συνιστώνται λόγω κόστους, παρενεργειών και μικρής αποτελεσματικότητας<sup>48</sup>. Σκοπός της θεραπείας στις έγκυες είναι επίσης η ανακούφιση από τα συμπτώματα, Imiquimod, ποδοφυλλίνη και ποδοφυλλοτοξίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται<sup>47</sup>. Καισαρική τομή ενδείκνυται μόνο στην περίπτωση που τα κονδυλώματα φράσουν τον κόλπο. Περιγεννητική διάδοση του HPV είναι σπάνια. Ασθενείς με ανοσκαταστολή όπως οι ασθενείς με AIDS, μπορεί να μην ανταποκριθούν στις συνήθεις θεραπείες<sup>49</sup>. Η δράση της αντιρετροϊκής αγωγής στη φυσική ιστορία της HPV λοίμωξης είναι άγνωστη. Νέα αντιρετροϊκά φάρμακα όπως το Cidofovir, έχουν δώσει κάποιες ελπίδες<sup>50</sup>.

#### B) Αντιμετώπιση του CIN1:

Η αυτόματη υποστροφή του CIN1 πιστοποιημένου με βιοψία είναι περίπου 60-85% σε προοπτικές μελέτες<sup>51,52</sup>. Οι υποστροφές συμβαίνουν στα 2 χρόνια παρακολούθησης με κυτταρολογία και κολποσκόπηση. Σύμφωνα με τα ανωτέρω, η σύσταση στις ασθενείς με διαγνωσμένο CIN1 με βιοψία, ικανοποιητική κολποσκόπηση και που συμφωνούν με την παρακολούθηση της νόσου κάθε 6 μήνες, μπορούν να αντιμετωπισθούν με παρακολούθηση.

Αν οι αλλοιώσεις προχωρήσουν κατά την διάρκεια της παρακολούθησης ή επιμένουν για 2 χρόνια, οι καταστροφικές μέθοδοι θεραπείας πρέπει να χρησιμοποιηθούν όπως, κρυοπηξία, ηλεκτροκαυτηριασμοί, εξάχνωση με Laser κ.α.

Οι καταστροφικές μέθοδοι, αφορούν εξωτερικούς ασθενείς με ή χωρίς τοπική αναισθησία. Μια υχοποιημένη προοπτική μελέτη που συνέκρινε την κρυοπηξία, το Laser και το LEEP, δεν έδειξε καμία διαφορά όσον αφορά την παραμονή (47%) ή επανεμφάνιση της νόσου (17%)<sup>53</sup>.

#### Γ) Αντιμετώπιση του CIN2-3

Όλες οι βλάβες βαθμού CIN2-3 χρειάζονται θεραπεία. Αυτή η σύσταση στηρίζεται σε μια μεταανάλυση που δείχνει ότι το CIN2 προχωρά σε CIS σε 20% των περιπτώσεων και σε διήθηση στο 5%, ενώ η πρόοδος του CIS σε διήθηση είναι 5% (54). Όπως και στην αντιμετώπιση γυναικών με CIN1, γυναίκες με CIN 2-3 και ικανοποιητική κολποσκόπηση μπορούν να αντιμετωπισθούν είτε με τις καταστροφικές είτε με τις αφαιρετικές μεθόδους όπως, η κωνοειδής, εκτομή, η κωνοειδής εκτομή με Laser και η αγκύλη διαθερμίας (Large Loop Excision of the Transformation Zone-LLETZ), η ολική υστερεκτομία. Όπως και στο CIN1, ολόκληρη η ζώνη μετάπτωσης πρέπει να περιλαμβάνεται στην περιοχή θεραπείας<sup>56</sup>. Οι αφαιρετικές μέθοδοι πλεονεκτούν των καταστροφικών, επειδή παρέχουν ικανό τμήμα τραχηλικού ιστού για ιστολογική εξέταση και τεκμηρίωση της εξαίρεσης επί υγιούς ιστού. Οι καταστροφικές μέθοδοι αντενδείκνυται στη θεραπεία γυναικών με CIN2-3 και μη ικανοποιητική κολποσκόπηση, εκτός όταν χρησιμοποιούνται περιφερικά μια σ τραχηλικής βλάβης που αντιμετωπίστηκε με αφαιρετική μέθοδο για να εξαλείψει τη νόσο έξω από την περιοχή και όχι για να την αφαιρέσει<sup>57</sup>.



Η αντιμετώπιση του CIN2-3 με παρακολούθηση με επαναλαμβανόμενες δοκιμασίες κατά Παπανικολάου και κολποσκοπήσεις δεν είναι αποδεκτή, παρά μόνο στη εγκυμοσύνη και σε μερικά πολύ νεαρά κορίτσια.

#### Γ1) Αντιμετώπιση CIN2-3 στην εγκυμοσύνη

Εκτός εάν δε μπορεί να αποκλεισθεί ο διηθητικός καρκίνος, όλα τα CIN2-3 που ανιχνεύονται στην εγκυμοσύνη παρακολουθούνται μέχρι μετά τον τοκετό γιατί ο κίνδυνος να προχωρήσει σε διηθητικό καρκίνο είναι μικρός και μπορεί να υποστρέψει (58, 59). Παρακολουθούνται με δοκιμασία κατά Παπανικολάου και κολποσκόπηση.

#### Γ2) Αντιμετώπιση CIN2-3 στην εφηβεία

Οι έφηβες με CIN2-3 συχνά έχουν παροδική νόσο αν και το CIN2 θεωρείται HGSIL. Γι' αυτό οι οδηγίες αφορούν παρακολούθηση με κολποσκόπηση και δοκιμασία κατά Παπανικολάου κάθε 4-6 μήνες , για 1 χρόνο, αν η κολποσκόπηση είναι ικανοποιητική, η ενδοτραχηλική δειγματοληψία αρνητική και αν η ασθενής αποδέχεται τον κίνδυνο προσβολής από ασυμπτωματική νόσο<sup>58</sup>.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10<sup>ο</sup>**

### **10.Συζήτηση-Συμπέρασμα**

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο δεύτερος πιο συχνός καρκίνος στις γυναίκες παγκοσμίως και ο πιο συχνός τύπος καρκίνου στις αναπτυσσόμενες χώρες. Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papiloma Virus-HPV) είναι ο αιτιολογικός παράγοντας της τραχηλικής νεοπλασίας από πλακώδες ή αδενικό επιθήλιο. Ο HPV μεταδίδεται κυρίως με τη σεξουαλική επαφή, αποτελεί την αιτία στο 100% των περιπτώσεων καρκίνου τραχήλου μήτρας, ενώ μπορεί να προκαλέσει επίσης καρκίνο στοματικής κοιλότητας, καρκίνο του κόλπου, του αιδοίου, του πρωκτού και του πέους και την καλοήγη, αλλά υψηλής νοσηρότητας, υποτροπιάζουσα λαρυγγική θηλωμάτωση<sup>92</sup>. Μέχρι το 64% των εφήβων γυναικών έχουν λοίμωξη από HPV, ενώ οι γυναίκες κάτω των 25 παρουσιάζουν λοίμωξη σε ποσοστό 36% και οι γυναίκες άνω των 45 σε ποσοστό 2,8%. Η πιθανότητα να μεταδοθεί ο HPV σε μια σεξουαλική επαφή είναι περίπου 60%. Ο διηθητικός καρκίνος του τραχήλου μήτρας εμφανίζεται κυρίως σε γυναίκες μετά τα 40.

Στην περίπτωση που η λοίμωξη παραμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα και κάτω από την επίδραση συγκεκριμένων συνθηκών, ο ιός δημιουργεί αλλαγές στο τραχηλικό επιθήλιο σε κυτταρικό επίπεδο, με αποτέλεσμα να ξεκινήσει ο ανώμαλος πολλαπλασιασμός των κυττάρων. Οι αλλαγές αυτές χαρακτηρίζονται, μέσω της κυτταρολογικής εξέτασης, ως χαμηλού βαθμού τραχηλική ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση από πλακώδες επιθήλιο (LSIL) και ως υψηλού βαθμού τραχηλική ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση από πλακώδες επιθήλιο (HSIL), ανάλογα με την έκταση της βλάβης και το βαθμό ατυπίας των κυττάρων. Εκτός από τις LGSIL και HGSIL, διαπιστώνονται, επίσης, οι κατηγορίες άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιόριστης σημασίας (ASCUS) και άτυπα αδενικά κύτταρα απροσδιόριστης σημασίας (AGCUS).

Σήμερα είναι γνωστό ότι η λοίμωξη με ογκογόνους HPV τύπους είναι ένας απαραίτητος αλλά όχι αρκετός παράγοντας για καρκινογένεση<sup>5</sup>. Έτσι τέθηκε λοιπόν η υπόθεση ότι και άλλοι παράγοντες σε συνδυασμό πάντοτε με τον HPV, οδηγούν την τραχηλική HPV λοίμωξη σε κακοήθεια. Όλοι οι παράγοντες που σχετίζονται με τη σεξουαλική συμπεριφορά και έχουν συσχετισθεί με την καρκινογένεση, σε παλαιότερες μελέτες, καθώς και οι περιβαλλοντικοί και μη παράγοντες έχουν αναθεωρηθεί ή βρίσκονται υπό αναθεώρηση. Σε αυτούς τους παράγοντες περιλαμβάνονται :α) πολυτοκία, β) κάπνισμα, γ) αριθμός σεξουαλικών συντρόφων, δ) αριθμός ολοκληρωμένων κυήσεων, ε) ανοσοκαταστολή και ε) πολύ σημαντικό ρόλο διαδραματίζει επίσης και η κοινωνικοοικονομική θέση των ατόμων αυτών.

Η πρωτοπαθής λοίμωξη προσβάλλει συνήθως άτομα νεαρής ηλικίας, ενώ η διάδοση του ιού είναι τόσο ραγδαία ώστε η πιθανότητα μια σεξουαλικά ενεργής γυναίκα μέχρι 30 ετών να προσβληθεί από τη λοίμωξη, είναι 10-30%. Σύμφωνα με τα επιδημιολογικά στοιχεία ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο δεύτερος σε συχνότητα καρκίνος για το γυναικείο φύλο διεθνώς, μετά τον καρκίνο του μαστού. Είναι, επίσης, η κύρια αιτία θανάτου των γυναικών από καρκίνο στις αναπτυσσόμενες χώρες<sup>53-55</sup> Στη Νότια Αφρική και Κεντρική Αμερική, ωστόσο, αποτελεί την πιο συχνή μορφή καρκίνου του γυναικείου φύλου. Ο κύριος τρόπος μετάδοσης του ιού είναι η χωρίς προφύλαξη σεξουαλική επαφή. Πιθανότητα μετάδοσης του ιού υπάρχει και στο νεογνό κατά τη διαδικασία του φυσιολογικού τοκετού προκαλώντας κάποιες φορές δυσπλασίες στο αναπνευστικό του επιθήλιο, παρόμοιες με τα κονδυλώματα. Επίσης έχει παρατηρηθεί και μετάδοση του ιού μεταξύ μελών μιας οικογένειας από τους γονείς στα παιδιά πιθανώς με την χρήση κοινών ειδών υγιεινής, όπως είναι πετσέτες κ.α. αν και προς αυτή την κατεύθυνση δεν υπάρχουν συγκεκριμένες μελέτες. Συνήθως η παρατήρηση αλλοιώσεων από τον HPV σε παιδιά, αποδίδεται στη πιθανή σεξουαλική κακοποίηση τους.

Στις ΗΠΑ, πρόσφατη μελέτη σε δείγμα 1.921 γυναικών έδειξε ότι ο επιπολασμός της HPV-λοίμωξης ήταν 26,8%, με μεγαλύτερο ποσοστό (44,8%) στις ηλικίες 20–24 ετών.<sup>5</sup> Επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη νότια Ινδία, σε αγροτική περιοχή, σε δείγμα 1.891 έγγαμων γυναικών, κατέδειξε ότι ο επιπολασμός της HPV-λοίμωξης ήταν 16,9%, και, συγκεκριμένα, 14,0% στις γυναίκες χωρίς παθολογικό κυτταρολογικό εύρημα και 73,9% σε αυτές με παθολογικό κυτταρολογικό εύρημα.<sup>6</sup> Επίσης, σύμφωνα με τα αποτελέσματα πολυκεντρικής μελέτης 11 χωρών (Νιγηρία, Ινδία, Βιετνάμ, Ταϊλάνδη, Κορέα, Κολομβία, Αργεντινή, Χιλή, Ολλανδία, Ιταλία και Ισπανία), ο επιπολασμός της HPV-λοίμωξης ήταν μεγαλύτερος στη Νιγηρία (25,6%) και μικρότερος στην Ισπανία (1,4%)<sup>7</sup>. Στην Ελλάδα, σε μελέτη που διεξήχθη σε Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών με συμμετοχή 1.636 γυναικών ηλικίας 18–48 ετών, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της HPV-λοίμωξης ήταν 75,4% σε γυναίκες με παθολογικά κυτταρολογικά ευρήματα και 24,6% σε γυναίκες χωρίς παθολογικό κυτταρολογικό εύρημα<sup>8</sup>. Τα αποτελέσματα μελέτης, σε δείγμα 1.296 γυναικών που προσήλθαν στα εξωτερικά ιατρεία έξι γυναικολογικών κλινικών στη βόρεια Ελλάδα, έδειξαν ότι ο επιπολασμός του HPV ήταν 2,5% (95% CI=1,6–3,3%)<sup>9</sup>.

Η ανίχνευση των HPV-υποτύπων ομάδας υψηλού κινδύνου σε συνδυασμό με το test Παπανικολάου ίσως θεωρείται ο πλέον αποτελεσματικός συνδυασμός για την έγκαιρη αναγνώριση γυναικών που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για δημιουργία αλλοιώσεων και κατ' επέκταση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας<sup>10,11</sup>. Επιπλέον, η εφαρμογή προγραμμάτων εμβολιασμού ενδέχεται να βοηθήσει στη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας<sup>12</sup>. Ειδικά, ο εμβολιασμός μπορεί να συντελέσει στην πρόληψη περισσότερων από τα δύο τρίτα περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας παγκοσμίως<sup>13</sup>. Η γνώση του επιπολασμού του ιού, τόσο από το ιατρικό όσο και από το νοσηλευτικό προσωπικό, αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση προκειμένου να εκτιμηθεί η αναγκαιότητα της εφαρμογής του εμβολιασμού έναντι του ιού, σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες και με στόχο το βέλτιστο δυνατό αποτέλεσμα. Ο νοσηλευτής, ως ισότιμο μέλος της υγειονομικής ομάδας καλείται να συμμετέχει ενεργά σε προγράμματα αγωγής υγείας και προσυμπτωματικού ελέγχου των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων

Όσον αφορά την Ελλάδα ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας το 2004 ήταν υπεύθυνος για 98 θανάτους. Ο αδρός δείκτης θνησιμότητας ήταν 1,8 και η ειδική ανά ηλικία θνησιμότητα 1,0. Στη χώρα μας παρατηρείται κυρίως σε ηλικίες άνω των 40 ετών. Η συχνότητα της νόσου αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας (γράφημα 6). Σε αντίθεση με την Ευρωπαϊκή Ένωση, στη χώρα μας σημειώνεται αύξηση της θνησιμότητας από το 1961 έως το 2004<sup>7</sup>. Στην Ελλάδα παρατηρείται αύξηση της θνησιμότητας μετά το 1960 και σταθεροποίηση, χωρίς πτωτική τάση, το διάστημα 1980-2006 (διάγραμμα 3).

Τα τελευταία 15 χρόνια, μετά την αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ του HPV και του τραχηλικού καρκίνου, άρχισαν να γίνονται ευρείες μελέτες για την ανεύρεση εμβολίου ενάντια στον ιό. Ο στόχος του εμβολίου είναι τόσο η προφύλαξη, όσο και η θεραπεία. Βέβαια παρουσιάζονται αρκετά προβλήματα όπως το γεγονός ότι υπάρχουν πολυάριθμοι γονότυποι του ιού που πρέπει να συμπεριληφθούν, γεγονός που αυξάνει κατά πολύ το κόστος παρασκευής του εμβολίου.

Δεν υπάρχει ιδιαίτερα μεγάλη ευαισθητοποίηση του πληθυσμού ως προς τον ιό και αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι οι άντρες σπάνια αναπτύσσουν ορισμένες ασθένειες που σχετίζονται με τον HPV (π.χ. καρκίνο του πέους και του πρωκτού), ενδεχομένως λόγω διαφορών του επιθηλίου ανάμεσα στο πέος και τον τράχηλο της μήτρας. Επιπλέον προβληματισμό επιφέρει η άποψη ότι, συμπεριλαμβάνοντας μερικά

μόνο στελέχη του ιού, είναι πιθανό να έχουμε αρνητικές επιπτώσεις σε κάποιους άλλους ορότυπους. Λόγω διασταυρούμενης προφύλαξης σε ορισμένα στελέχη, κάποια άλλα που σήμερα σπάνια εμφανίζονται, θα αναπτυχθούν και θα διαδοθούν μέσω πληθώρας μηχανισμών, αφού δεν καταπολεμούνται από το εμβόλιο. Οι κυριότερες στρατηγικές στην παρασκευή HPV εμβολίων<sup>59</sup> είναι:

A) Προφυλακτικά HPV εμβόλια

B) Θεραπευτικά HPV εμβόλια

Γ) Συνδυασμένα προφυλακτικά και θεραπευτικά εμβόλια

Γενικά, τα προφυλακτικά εμβόλια χρησιμοποιούν πρωτεΐνες καψιδίου, τα L1 και L2 γονιδιακά προϊόντα. Τα θεραπευτικά εμβόλια χρησιμοποιούν τα ογκογενή E6, E7. Παγκοσμίως, γίνονται πάρα πολλές μελέτες που αφορούν τα εμβόλια κατά του HPV.

Στη χώρα μας **κυκλοφορούν δύο εμβόλια**, το Gardasil και το Cervarix τα οποία παρέχουν προστασία κατά ομάδα ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), η οποία «ενοχοποιείται» για πρόκληση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ο συγκεκριμένος ιός έχει μεγάλα ποσοστά θνησιμότητας, έως και διπλάσια σε σχέση με άλλους καρκινογόνους ιούς.

Ειδικότερα όσον αφορά για το Gardasil είναι ενέσιμο εναιώρημα το οποίο περιέχει καθαρές πρωτεΐνες L1 για 4 τύπους του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (τύποι 6, 11, 16 και 18). χρησιμοποιείται για τον εμβολιασμό κατά των λοιμώξεων που προκαλούνται από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) τύπου 6, 11, 16 και 18. Το Gardasil έχει ως στόχο την προφύλαξη από την υψηλού βαθμού δυσπλασία (προκαρκινική, μη φυσιολογική, ανάπτυξη των κυττάρων) του τραχήλου της μήτρας ή του αιδοίου, του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και των ακροχορδόνων των γεννητικών οργάνων που προκαλούνται από τις εν λόγω λοιμώξεις από HPV. Η αποτελεσματικότητα του Gardasil μελετήθηκε σε ενήλικες γυναίκες ηλικίας 16-26 ετών, και η ανοσογονικότητά του (η ικανότητά του να ενεργοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα έναντι των ιών) έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 9-15 ετών. Η αποτελεσματικότητά του δεν έχει μελετηθεί σε άνδρες. Το Gardasil χορηγείται σύμφωνα με τις επίσημες συστάσεις. Το φάρμακο χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή. Το Gardasil χορηγείται σε άτομα ηλικίας 9 ετών και άνω, σε τρεις δόσεις, με διάστημα 2 μηνών μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης δόσης, και 4 μηνών μεταξύ της δεύτερης και της τρίτης δόσης.

Το Cervarix είναι εμβόλιο σε μορφή ενέσιμου εναιωρήματος που περιέχει καθαρές «πρωτεΐνες L1» για δύο τύπους του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (τύποι 16 και 18). Διατίθεται σε φιαλίδιο ή σε προγεμισμένη σύριγγα. Το Cervarix χρησιμοποιείται για προστασία έναντι προκαρκινικών τραχηλικών βλαβών (μη φυσιολογική ανάπτυξη κυττάρων) και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που προκαλούνται από λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) τύποι 16 ή 18. Η χρήση του Cervarix βασίζεται στην απόδειξη της αποτελεσματικότητάς του σε γυναίκες ηλικίας 15 έως 25 ετών και της ανοσογονικότητάς του (της ικανότητάς του να αναγκάζει το ανοσοποιητικό σύστημα να αποκρίνεται στο εμβόλιο) σε κορίτσια και γυναίκες ηλικίας 10 έως 25 ετών. Το Cervarix χορηγείται σύμφωνα με τις επίσημες συστάσεις. Το Cervarix χορηγείται σε άτομα ηλικίας 10 ετών και άνω, σε τρεις δόσεις, μεσολαμβάνοντας διαστήματος ενός μήνα μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης δόσης και πέντε μηνών μεταξύ της δεύτερης και της τρίτης δόσης. Τα άτομα που λαμβάνουν την πρώτη δόση του Cervarix συνιστάται να ολοκληρώνουν και τις τρεις δόσεις. Το εμβόλιο χορηγείται με ένεση στον μυ του άνω τμήματος του βραχίονα. Ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί στην έρευνα για την ανακάλυψη νέων θεραπειών για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ειδικότερα μελλοντικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν **ανασυνδυασμένοι ιοί/βακτήρια ως οχήματα μεταφοράς**,

### **πρωτεΐνες, πεπτίδια, ιϊκό DNA** ακόμα και τα **δενδριτικά κύτταρα**.

Είναι γεγονός ότι παρά τη τεράστια πρόοδο των τελευταίων 50 ετών στον τομέα της έγκαιρης ανίχνευσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας με την εφαρμογή του τεστ Παπανικολάου, τα ευεργετικά αποτελέσματα έχουν γίνει εμφανή κατά κύριο λόγο στις ανεπτυγμένες χώρες<sup>2</sup>. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας συνεχίζει να αποτελεί ένα τεράστιο πρόβλημα δημόσιας υγείας στις αναπτυσσόμενες χώρες και ιδιαίτερα στις χώρες της Αφρικής και της Λατινικής Αμερικής<sup>2</sup>. Στις χώρες αυτές ο προφυλακτικός εμβολιασμός έναντι του ιού HPV αναμένεται να μεταβάλλει ριζικά την επιδημιολογία της νόσου<sup>2</sup>. Εάν ληφθεί υπόψιν ότι το 25% των μολύνσεων συμβαίνει στις ηλικίες από 15-25 ετών, η εφαρμογή του εμβολίου θα αποτελέσει σταθμό στην πρόληψη. Τα αποτελέσματα των ερευνών μέχρι σήμερα είναι ενθαρρυντικά.

Για τα θεραπευτικά εμβόλια το πεδίο έρευνας είναι ανοιχτό, καθώς υπάρχουν σημαντικά προβλήματα, όπως η ανοσοκαταστολή των ασθενών με καρκίνο και οι ιδιαίτερες διέγερσης του ανοσοποιητικού τους συστήματος<sup>4,9</sup>. Υπενθυμίζεται, όμως, ότι τα προφυλακτικά εμβόλια που θα χρησιμοποιηθούν στο άμεσο μέλλον δεν ήταν παρά ένας μακρινός στόχος δύο δεκαετίες πριν. Πρέπει να τονιστεί, ιδιαίτερα, ότι η εφαρμογή των εμβολίων δεν θα πρέπει να αποτελέσει αιτία εφησυχασμού. Τα ανιχνευτικά προγράμματα παραμένουν ο κύριος τρόπος πρόληψης, άλλωστε θα χρειαστούν δεκαετίες μέχρις ότου η εμβολιαστική κάλυψη του πληθυσμού θα επιτρέψει με ασφάλεια τη μεταβολή των προγραμμάτων πρόληψης. Στο άμεσο μέλλον, λοιπόν, αναμένεται η καθιέρωση του προφυλακτικού εμβολιασμού έναντι του ιού, μετά την ολοκλήρωση των δοκιμών της αποτελεσματικότητάς του. Παράλληλα είναι αναγκαίο να εφαρμόζονται εντατικά προγράμματα ανίχνευσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας<sup>2</sup>. Πολλά θέματα σχετικά με το εμβόλιο αναμένουν απαντήσεις.

Όμως, η έρευνα έχει ήδη ανοίξει δρόμους, που δικαιολογημένα δημιουργούν την προσδοκία για την πρόληψη και ριζική αντιμετώπιση μίας μορφής καρκίνου.

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11<sup>ο</sup>**  
**11.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Pisani P, Bari F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer* 2002, 97:72–81
2. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995, 87:796–802
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999, 189:12–19
4. Franco EL, Schlecht NF, Saslow D. The epidemiology of cervical cancer. *Cancer J* 2003, 9:348–359
5. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007, 297:813–819
6. Franceschi S, Rajkumar R, Snijders PJ, Arslan A, Mahe C, Plummer M et al. Papillomavirus infection in rural women in southern India. *Br J Cancer* 2005, 92:601–606
7. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: A pooled analysis. *Lancet* 2005, 366:991–998
8. Panotopoulou E, Tserkezoglou A, Kouvousi M, Tsiaousi I, Chatzieleftheriou G, Daskalopoulou D et al. Prevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, 18, 31, and 33 in a cohort of Greek women. *J Med Virol* 2007, 79:1898–1905
9. Agorastos T, Dinas K, Lloveras B, Bosch FX, Kornegay JR, Bontis JN et al. Cervical human papillomavirus infection in women attending gynaecological outpatient clinics in northern Greece. *Eur J Cancer Prev* 2004, 13:145–147
10. Meijer CJ, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, van der Linden JC, Voorhorst FJ, Walboomers JM. HPV typing and testing in gynaecological pathology: Has the time come? *Histopathology* 1998, 33:83–86
11. Rozendaal L, Walboomers JM, Van der Linden JC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Helmerhorst TJ et al. PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytomorphologically normal cervical smears. *Int J Cancer* 1996, 68:766–769
12. Harro CD, Pang YY, Roden RB, Hildesheim A, Wang Z, Reynolds MJ et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93:284–292



13. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2003, 88:63–73
14. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003, 348:518–527
15. Manos MM, Ting Y, Wright DK, Lewis AJ, Broker TR, Wolinsky SM. The use of polymerase chain reaction amplification for the detection of genital human papillomaviruses. *Cancer Cells* 1989, 7:209–214
16. Evander M, Edlund K, Boden E, Gustafsson A, Jonsson M, Karlsson R et al. Comparison of a one-step and a two-step polymerase chain reaction with degenerate general primers in a population-based study of human papillomavirus infection in young Swedish women. *J Clin Microbiol* 1992, 30:987–992
17. Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, Wacholder S, Castle PE, Glass AG et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: A 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95:46–52
18. Kroupis C, Thomopoulou G, Papatomas TG, Vourlidis N, Lazaris AC. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Athens, Greece. *Epidemiol Infect* 2007, 135:943–950
19. Labropoulou V, Diakomanolis E, Dailianas S, Kalpaktsoglou K, Balamotis A, Mavromara P. Type-specific prevalence of genital human papillomaviruses in benign, premalignant, and malignant biopsies in patients from Greece. *Sex Transm Dis* 1997, 24:469–474
20. Agorastos T, Bontis J, Lambropoulos AF, Constantinidis TC, Nasioutziki M, Tagou C et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in Greek asymptomatic women. *Eur J Cancer Prev* 1995, 4:159–167
21. de Sanjose S, Almirall R, Lloveras B, Font R, Diaz M, Muñoz N et al. Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sex Transm Dis* 2003, 30:788–793
22. Pham TH, Nguyen TH, Herrero R, Vaccarella S, Smith JS, Nguyen Thuy TT et al. Human papillomavirus infection among women in South and North Vietnam. *Int J Cancer* 2003, 104:213–220
23. Shin HR, Lee DH, Herrero R, Smith JS, Vaccarella S, Hong SH et al. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Busan, South Korea. *Int J Cancer* 2003, 103:413–421
24. Lazcano-Ponce E, Herrero R, Muñoz N, Cruz A, Shah KV, Alonso P et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer* 2001, 91:412–420

25. Matos E, Loria D, Amestoy GM, Herrera L, Prince MA, Moreno J et al. Prevalence of human papillomavirus infection among women in Concordia, Argentina: A population-based study. *Sex Transm Dis* 2003, 30:593–599
26. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006, 118:3030–3044
27. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006, 24(Suppl 3):S3/11–S25
28. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in lowgrade cervical lesions: Comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14:1157–1164
29. Bauer HM, Hildesheim A, Schiffman MH, Glass AG, Rush BB, Scott DR et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. *Sex Transm Dis* 1993, 20:274–278
30. Kjaer SK, van den Brule AJ, Bock JE, Poll PA, Engholm G, Sherman ME et al. Determinants of genital human papillomavirus (HPV) infection in 1000 randomly chosen young Danish women with normal Pap smear: Are there different risk profiles for oncogenic and nononcogenic HPV types? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997, 6:799–805
31. Burk RD, Kelly P, Feldman J, Bromberg J, Vermund SH, DeHovitz JA et al. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Transm Dis* 1996, 23:333–341
32. Sikstrom B, Hellberg D, Nilsson S, Mardh PA. Smoking, alcohol, sexual behaviour and drug use in women with cervical human papillomavirus infection. *Arch Gynecol Obstet* 1995, 256:131–137
33. Tolstrup J, Munk C, Thomsen BL, Svare E, van den Brule AJ, Gronbaek M et al. The role of smoking and alcohol intake in the development of high-grade squamous intraepithelial lesions among high-risk HPV-positive women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006, 85:1114–1119
34. Syrjanen S, Shabalova I, Petrovichev N, Kozachenko V, Zakharova T, Pajanidi J et al. Acquisition of high-risk human papillomavirus infections and pap smear abnormalities among women in the New Independent States of the Former Soviet Union. *J Clin Microbiol* 2004, 42:505–511
35. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman M, Hutchinson M, Morales J et al. A population-based study of all grades of cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92:464–473
36. Kahn JA, Lan D, Kahn RS. Sociodemographic factors associated with high-risk human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol* 2007, 110:87–95

37. Shields TS, Brinton LA, Burk RD, Wang SS, Weinstein SJ, Ziegler RG et al. A case-control study of risk factors for invasive cervical cancer among US women exposed to oncogenic types of human papillomavirus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, 13:1574–1582
38. Catania JA, Gibson DR, Chitwood DD, Coates TJ. Methodological problems in AIDS behavioural research: Influences on measurement error and participation bias in studies of sexual behaviour. *Psychol Bull* 1990, 108:339–362
39. Riza E, Kyriakogianni-Psaropoulou P, Koumantakis E, Symiakaki H, Garas I, Linos A. Cervical cancer screening in Greece. *Eur J Cancer* 2000 Nov; 36(17):2227-32
40. Tsamandouraki K, Alamanos Y, Tountas Y. Knowledge of and attitudes towards family planning and early detection of breast and cervical cancer in two female populations in Greece. *Soz Prfiventivmed* 1992; 37:136-141
41. Garas I, Pateras J, Triandafilou D et al. Breast cancer screening in Southern Greece. *Eur J Cancer Prev* 1994; 3(S1):35-40
42. Ferlay J, Bray F, Pisani P and Parkin DM. *Globocan 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide: IARC CancerBase number 5 version 2.0*, Lyon IARC PRESS 2004. Available at <http://www-dep.iarc.fr>
43. Cancer Research UK News and Resources web site, CancerStats, <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/breast>
44. Μεσσήνης Ε. Ιωάννης. Σύγχρονη Μαιευτική Γυναικολογία. Ιατρικές Εκδόσεις MD, Αθήνα 2005
45. Γεωργακόπουλος Α. Παν. Επιτομή Μαιευτικής Γυναικολογίας και Νοσηλευτικής. Επιστημονικές Εκδόσεις Γρηγόριος Παρισιάνος, «Διάδοχος Μαρία Γρ. Παρισιάνου», Αθήνα 1993.
46. Λώλης Ε. Δημήτριος. Γυναικολογία και Μαιευτική. Επιστημονικές Εκδόσεις Γρηγόριος Παρισιάνος, «Διάδοχος Μαρία Γρ. Παρισιάνου», Αθήνα 1995.
47. Σαχίνη-Καρδάση Άννα, Πάνου Μαρία Παθολογική και Χειρουργική Νοσηλευτική. Εκδόσεις ΒΗΤΑ medical arts, Δεύτερος Τόμος Β΄ Έκδοση, Αθήνα 1997.
48. Χρανιώτης Ιωαν. Φραγκίσκος: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 1997
49. Αγοραστός Θ. & Μ Lambropoulos AF, Agorastos T, Frangoulides E, Karahaliou R, Bontis J, Dozi-Vassiliades I: Detection of Human Papillomavirus Using the Polymerase Chain Reaction and Typing for HPV 16 and 18 in the Cervical Smears of Greek Women. *J Med Virol*, 43, 228-230, 1994.
49. Πόντης Ι.Ν. (εκδ) Καρκινογένεση στο γυναικείο γεννητικό σύστημα, University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 1997, σελ. 139-162.

- 50 Miedema B., Tatemichi S. Breast and cervical cancer screening for women between 50 and 69 years of age: What prompts women to screen? *Women's Health Issues*. 2003;13: 180-184
- 51 Hsia J., Kemper E., Kiefe C., Zapka J., Sofaer S., Pettinger M., Bowen D., Limacher M., Lillington L. & Mason E. The importance of health insurance as a determinant of cancer screening: evidence from the Women's Health Initiative. *Preventive Medicine*. 2000; 31: 261–270
- 52 Margolis, K.L., Lurie, N., McGovern, P.G., Tyrrell, M. & Slater, J.S. Increasing breast and cervical cancer screening in low-income women. *Journal of General Internal Medicine* 1998; 13: 515–521
- 53 Rimer B.K., Conaway M., Lyna P., Glassman B., Yarnall K.S., Lipkus I. & Barber L.T. The impact of tailored interventions on a community health center population. *Patient Education and Counseling*. 1999; 37: 125–140
- 54 Kupets R., Covens A. Strategies for the implementation of cervical and breast cancer screening of women by primary care physicians. *Gynecologic Oncology*. 2001; 83:186-197
- 55 Alliance for Cervical Cancer Prevention. Improving Screening Coverage Rates of Cervical Cancer Prevention Programs: A Focus on Communities. *Cervical Cancer Prevention Issues in Depth*, No.4. Seattle: ACCP; 2004
- 56 World Health Survey. 2002. B-Individual Questionnaire. World Health Organization. Evidence and Information for Policy
- 57 Huisman M., Kunst AE., Bopp M., et al. Educational inequalities in cause-specific mortality in middle-aged and older men and women in Western European populations. *Lancet* 2005; 365(9473): 1765-66
- 58 The Guide to Clinical Preventive Services 2007. Recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality
- 59 Commission of the European Communities (2001) European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening, 2001, 3rd Ed; Europe Against Cancer Programme, Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities
- 60 Givery S., Kahan E. Patient adherence to family practitioners' recommendations for breast cancer screening: a historical cohort study. *Family Practice* 2000; 17: 42-45
61. Cui Y., Peterson NB., Hargreaves M., Wen W., Patel K., Drake J., Munro HM., Signorello LB., Blot WJ. Mammography use in the Southern Community Cohort Study (United States). *Journal of Health Care for the Poor and Underserved*, 2007; 18: 102-117

62 Lubetkin EI., Santana A., Tso A., Jia H. Predictors of Cancer Screening among Low-Income Primary Care Patients. *Journal of Health Care for the Poor and Underserved*, 2008; 19: 135-148

63 Glockner S., Holden M., Hilton S., Norcross, W. Women's attitudes toward screening mammography. *American Journal of Preventive Medicine*, 1992; 8: 69-77

64 Mandelblatt J.S., Gold K., O' Malley A.S., et al. Breast and cervix cancer screening among multiethnic women: role of age, health and source of care. *Preventive Medicine*. 1999a; 28: 418-425

65 Sankaranarayanan R., Rajkumar R., Arrossi S., Theresa R. et al. Determinants of participation of women in a cervical cancer visual screening trial in rural south India. *Cancer Detection and Prevention*. 2003b; 27: 457-465

69 Republic of Peru. National Program of Gynecological Cancer Prevention. How can we prevent cervical cancer? A guide for community facilitators. Program for Appropriate Technology in Health (PATH) 2003.