

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

# Καρκίνος τραχήλου της μήτρας και νοσηλευτικές παρεμβάσεις

ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ:

ΘΑΝΑΣΗ ΜΑΡΙΑ

ΕΠΟΠΤΕΥΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΑΣΠΡΟΥΚΟΣ ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2015

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η συγγραφή της πτυχιακής αυτής εργασίας με θέμα τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και τις νοσηλευτικές παρεμβάσεις εκπονήθηκε στα πλαίσια των υποχρεώσεων μου για την ολοκλήρωση του κύκλου σπουδών μου στο Τμήμα Νοσηλευτικής του Ανώτατου Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος Πατρών.

Η επιθυμία μου να ασχοληθώ με το συγκεκριμένο θέμα πηγάζει από το γεγονός ότι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο δεύτερος συχνότερος καρκίνος σε γυναίκες κάτω των 45 ετών, ενώ αποτελεί την τρίτη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες παγκοσμίως, μετά τον καρκίνο του μαστού και του πνεύμονα.

Φυσικά, για την ολοκλήρωση αυτής της πτυχιακής εργασίας με υποστήριξε ένας αριθμός ανθρώπων στους οποίους θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου. Πρώτα από όλους θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου, που τόσα χρόνια στέκονται πλάι μου ως θερμοί υποστηρικτές μου, στηρίζοντας με σε οποιοδήποτε βήμα θελήσω να κάνω. Τελειώνοντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή μου και υπεύθυνο για την πτυχιακή μου εργασία κύριο Ασπρούκο Απόστολο, για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθούμε με ένα τόσο ιδιαίτερο θέμα, τη συνεχή υποστήριξη, γενικότερη συμπαράσταση, καθοδήγηση, επίβλεψη, επιμονή και υπομονή καθώς και την άψογη συνεργασία μας. Όσα με δίδαξε με όρεξη και ενδιαφέρον και οι πολύτιμες συμβουλές της με ενέπνευσαν όχι μόνο όσον αφορά στην εκπόνηση της πτυχιακής εργασίας μου αλλά και στη ζωή μου γενικότερα.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο δεύτερος πιο κοινός καρκίνος στις γυναίκες παγκοσμίως. Η γνώση σχετικά με τα αίτια και την παθογένεια του καρκίνου του τραχήλου αναπτύσσεται ραγδαία. Η επίμονη μόλυνση με έναν από τους περίπου 15 γονότυπους του καρκινογόνου ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) προκαλεί σχεδόν όλες τις περιπτώσεις. Υπάρχουν τέσσερα σημαντικά βήματα στην ανάπτυξη τραχηλικού καρκίνου: η λοίμωξη του μεταπλαστικού επιθηλίου στην αυχενική ζώνη μετασχηματισμού, η ιογενής ανθεκτικότητα, η εξέλιξη της ανθεκτικότητας του μολυσμένου επιθηλίου του τραχήλου της μήτρας σε προκαρκινικά στάδια και η διήθηση διαμέσου της βασικής μεμβράνης του επιθηλίου. Η μόλυνση είναι εξαιρετικά συχνή σε νεαρές γυναίκες κατά την πρώτη δεκαετία της σεξουαλική δραστηριότητας. Οι επίμονες μολύνσεις και τα προκαρκινικά στάδια συστήνονται, συνήθως μέσα σε 5-10 χρόνια, σε λιγότερο από το 10% των νέων μολύνσεων. Ο διηθητικός καρκίνος τίθεται εδώ και πολλά χρόνια, ακόμη και δεκαετίες, σε μια μειοψηφία των γυναικών με τα προκαρκινικά στάδια, με την αιχμή του κινδύνου περίπου στα 35-55 έτη. Κάθε γονότυπος του HPV ενεργεί ως ανεξάρτητος λοίμωξη, με διαφορετικούς καρκινογόνους κινδύνους που συνδέονται με τα εξελικτικά είδη. Η κατανόησή μας έχει οδηγήσει σε βελτίωση της πρόληψης και των στρατηγικών κλινικής διαχείρισης, συμπεριλαμβανομένων των βελτιωμένων δοκιμών προσυμπτωματικού ελέγχου και τα εμβόλια.

## ABSTRACT

Cervical cancer is the second most common cancer in women worldwide, and knowledge regarding its cause and pathogenesis is expanding rapidly. Persistent infection with one of about 15 genotypes of carcinogenic human papillomavirus (HPV) causes almost all cases. There are four major steps in cervical cancer development: infection of metaplastic epithelium at the cervical transformation zone, viral persistence, progression of persistently infected epithelium to cervical precancer, and invasion through the basement membrane of the epithelium. Infection is extremely common in young women in their first decade of sexual activity. Persistent infections and precancer are established, typically within 5–10 years, from less than 10% of new infections. Invasive cancer arises over many years, even decades, in a minority of women with precancer, with a peak or plateau in risk at about 35–55 years of age. Each genotype of HPV acts as an independent infection, with differing carcinogenic risks linked to evolutionary species. Our understanding has led to improved prevention and clinical management strategies, including improved screening tests and vaccines.

## Πίνακας περιεχομένων

ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....	2
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	3
ΑΒΣΤΑΚΤ .....	4
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ .....	8
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	9
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ.....	10
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	11
1 <sup>ο</sup> ΚΕΦΑΛΑΙΟ : ΑΝΑΤΟΜΙΑ .....	13
1.1. Ο τράχηλος της μήτρας .....	13
2 <sup>ο</sup> ΚΕΦΑΛΑΙΟ : ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ .....	16
2.1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ – ΟΡΙΣΜΟΣ .....	16
2.2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ .....	17
2.3. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ – ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ.....	18
2.3.1. Ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.....	19
2.3.1.1. Μετάδοση του HPV .....	20
2.3.1.2. Η εξάλειψη έναντι της ανθεκτικότητας της HPV λοίμωξης .....	22
2.3.1.3. Εξέλιξη σε προκαρκινικά στάδια του τραχήλου της μήτρας ....	23
2.3.1.4. Διηθητικός καρκίνος του τραχήλου .....	27
2.4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ .....	29
2.4.1. Τεστ Παπανικολάου .....	29
2.4.2. Λήψη κολπικών εκκρίσεων .....	30
2.4.3. Κολποσκόπηση.....	30
2.4.4. Μεγάλη αγγυλωτή χειρουργική αφαίρεση της εξαλλαγμένης ζώνης (large loop of the transformation zone) .....	33
2.4.5. Κωνοειδής βιοψία.....	33
2.4.6. Laser.....	33

2.4.7.	Αγκύλη διαθερμίας.....	33
2.4.8.	HPV – test (Ανίχνευση και τυποποίηση του HPV DNA).....	33
2.4.9.	Τραχηλογραφία.....	37
2.4.10.	Πολικός δείκτης.....	38
2.4.11.	Άλλες μέθοδοι διάγνωσης.....	39
2.5.	ΣΤΑΔΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ.....	41
2.6.	ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ.....	43
2.6.1.	Εγχείρηση.....	43
2.6.2.	Τραχηλεκτομή.....	45
2.6.3.	Εκτεταμένη πυελική χειρουργική επέμβαση.....	46
2.6.4.	Ακτινοθεραπεία.....	46
2.6.5.	Χημειοθεραπεία.....	49
2.7.	ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ.....	51
2.7.1.	Αποτελεσματικότητα του ασυμπτωματικού ελέγχου (screening) χωρίς την εφαρμογή του εμβολιασμού.....	52
2.7.2.	Ο συνδυασμός του HPV-DNA - τεστ και του τεστ-Παπανικολάου στον ασυμπτωματικό έλεγχο.....	53
2.7.3.	Ανάλυση των αποτελεσμάτων από την εφαρμογή του HPV εμβολιασμού με μαθηματικά μοντέλα.....	54
2.7.4.	Συνδυασμός HPV - εμβολιασμού και ασυμπτωματικού ελέγχου για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.....	55
3 <sup>ο</sup>	ΚΕΦΑΛΑΙΟ : ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	57
3.1.	Επιδημιολογία του HPV σε σχέση με τον καρκίνο του τραχήλου.....	57
3.2.	Η επιδημιολογία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας παγκοσμίως	64
4 <sup>ο</sup>	ΚΕΦΑΛΑΙΟ : ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ.....	68
4.1.	ΕΠΙΚΕΝΤΡΟ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΟΥ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ.....	68
4.2.	ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ.....	69

4.3. ΣΚΟΠΟΙ ΤΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ.....	69
4.4. ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ.....	70
4.5. ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ.....	73
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	79

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1 : Θέση του τραχήλου της μήτρας (12).....	14
Εικόνα 2 : Ανατομική απεικόνιση του γεννητικού συστήματος (13) .....	15
Εικόνα 3 : Cervical cancer (14) .....	16
Εικόνα 4 : Major steps in the development of cervical cancer (18).....	20
Εικόνα 5 : (15) .....	28
Εικόνα 6: Χαμηλού επιπέδου αλλοιώσεις του πλακώδους επιθηλίου (80) ....	31
Εικόνα 7: Υψηλού επιπέδου αλλοιώσεις του πλακώδους επιθηλίου (80).....	31
Εικόνα 8: Άτυπα αδενικά κύτταρα (80) .....	31
Εικόνα 9: Μετά την εφαρμογή οξικού οξέος (80) .....	32
Εικόνα 10: Μετά την εφαρμογή του διαλύματος ιωδίου του Lugol (80) .....	32
Εικόνα 11: Μετά από διαδικασία βρόχο ηλεκτροχειρουργικής εκτομής (80)..	32
Εικόνα 12: Σε 6 μήνες παρακολούθησης (80) .....	32
Εικόνα 13: Άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιορίστου σημασίας.....	37
Εικόνα 14: Άτυπα πλακώδη κύτταρα, δεν μπορούν να αποκλειστούν υψηλού βαθμού αλλοιώσεις του πλακώδους επιθηλίου .....	37
Εικόνα 15 : Προτεινόμενο μοντέλο ελέγχου του γυναικείου πληθυσμού για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην εποχή μετά τον εμβολιασμό (121) .....	53



## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Estimated Age-adjusted Survival (%) from 11 Cancer Types, by Country/Area (166).....	66
-------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Γράφημα 1 : Cervical Cancer / Incidence Rates* by Race and Ethnicity, U.S., 1999–2011 (165).....	62
Γράφημα 2 : Ποσοστά του καρκίνου του τραχήλου στην Ευρώπη (14).....	63
Γράφημα 3: Age-standardized Incidence and Mortality Rates for Cervix Uteri Cancer. Data shown per 100,000 (166) .....	65

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μία από τις πιο σημαντικές ανακαλύψεις στην αιτιολογική διερεύνηση του καρκίνου τα τελευταία 25 χρόνια ήταν η επίδειξη ότι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας προκαλείται από την επίμονη μόλυνση από ορισμένους γονότυπους του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV). Τα επιστημονικά στοιχεία που έχουν συσσωρευτεί από τις ιολογικές, μοριακές, κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει κατηγορηματικά ότι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι στην πραγματικότητα μια συνέχεια σε μια μακροχρόνια άλυτη λοίμωξη από ορισμένους γονότυπους του HPV. Έτσι, μπορούμε τώρα να επιβεβαιώσουμε ότι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι το τελικό αποτέλεσμα μιας ιογενούς μόλυνσης και, ως εκ τούτου, ο εμβολιασμός είναι μια στρατηγική που εξετάζεται στην πρωτογενή πρόληψη των καρκίνων και άλλων ασθενειών που προκαλούνται από HPV. Σε όρους δημόσιας υγείας, αυτό το εύρημα είναι εξίσου σημαντικό όπως η ανακάλυψη της σύνδεσης μεταξύ καπνίσματος και καρκίνου του πνεύμονα, ή μεταξύ χρόνιων λοιμώξεων με τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) ή τον ιό της ηπατίτιδας C και του κινδύνου για καρκίνο του ήπατος. Επιπλέον, όπως στο HBV μοντέλο της νόσου, γίνονται έντονες προσπάθειες να εισέλθει στην ανάπτυξη και τη δοκιμή των εμβολίων που μπορούν να αποτρέψουν τις σχετικές λοιμώξεις από HPV, και κατά πάσα πιθανότητα, τον καρκίνο του τραχήλου (1).

Ο καρκίνος του τραχήλου είναι ο δεύτερος πιο κοινός καρκίνος στις γυναίκες παγκοσμίως, και ο κύριος καρκίνος των γυναικών στις περισσότερες αναπτυσσόμενες χώρες, όπου εμφανίζεται στο 80% των περιπτώσεων (2). Η μοριακή επιδημιολογική απόδειξη δείχνει σαφώς ότι ορισμένα είδη ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) είναι η κύρια αιτία του διηθητικού καρκίνου του τραχήλου και η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας (1,3–6). Περισσότεροι από 80 τύποι HPV έχουν ταυτοποιηθεί, και περίπου 40 μπορούν να μολύνουν το γεννητικό σύστημα (7).

Οι HPV τύποι των γεννητικών οργάνων έχουν υποδιαιρεθεί σε τύπους χαμηλού κινδύνου, οι οποίοι βρίσκονται κυρίως στα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων, και σε τύπους υψηλού κινδύνου, οι οποίοι συχνά

συνδέονται με διηθητικό καρκίνο του τραχήλου. Ωστόσο, δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με την κατηγοριοποίηση των πολλών τύπων HPV με τον χαμηλό επιπολασμό ανάλογα με τον κίνδυνο. Επιπλέον, ο αριθμός των θεωρούμενων τύπων υψηλού κινδύνου κυμαίνεται από 13 έως 19, και μόνο 11 τύποι HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, και 58) είναι σταθερά ταξινομούμενοι ως υψηλού κινδύνου (8–11).

## 1<sup>ο</sup> ΚΕΦΑΛΑΙΟ : ANATOMIA

Το γεννητικό σύστημα της γυναίκας, μπορεί να διαιρεθεί τοπογραφικώς και εμβρυολογικώς σε έσω και έξω γεννητικά όργανα.

Τα έσω γεννητικά όργανα της γυναίκας περιλαμβάνουν την ωοθήκη, τη σάλπιγγα ή ωαγωγό, τη μήτρα και τον κόλπο ή κολεό. Τα έξω γεννητικά όργανα περιλαμβάνουν το μείζον χείλος, το έλασσον χείλος, τον πρόδρομο του κολεού, τους αδένες (βαρθολίνειους) του προδρόμου και την κλειτορίδα. Συνήθως στην κλινική πρακτική, ο όρος αιδοίον αναφέρεται στα έξω γεννητικά όργανα περιλαμβανομένων και του στομίου της ουρήθρας, του κολεού και του εφηβαίου όρους, το τελευταίο είναι το λιπώδες σώμα που βρίσκεται πάνω από την ηβική σύμφυση. Τα επικουρικά γεννητικά όργανα που αποτελούνται από τις σάλπιγγες και τις ωοθήκες είναι γνωστά σαν εξαρτήματα.

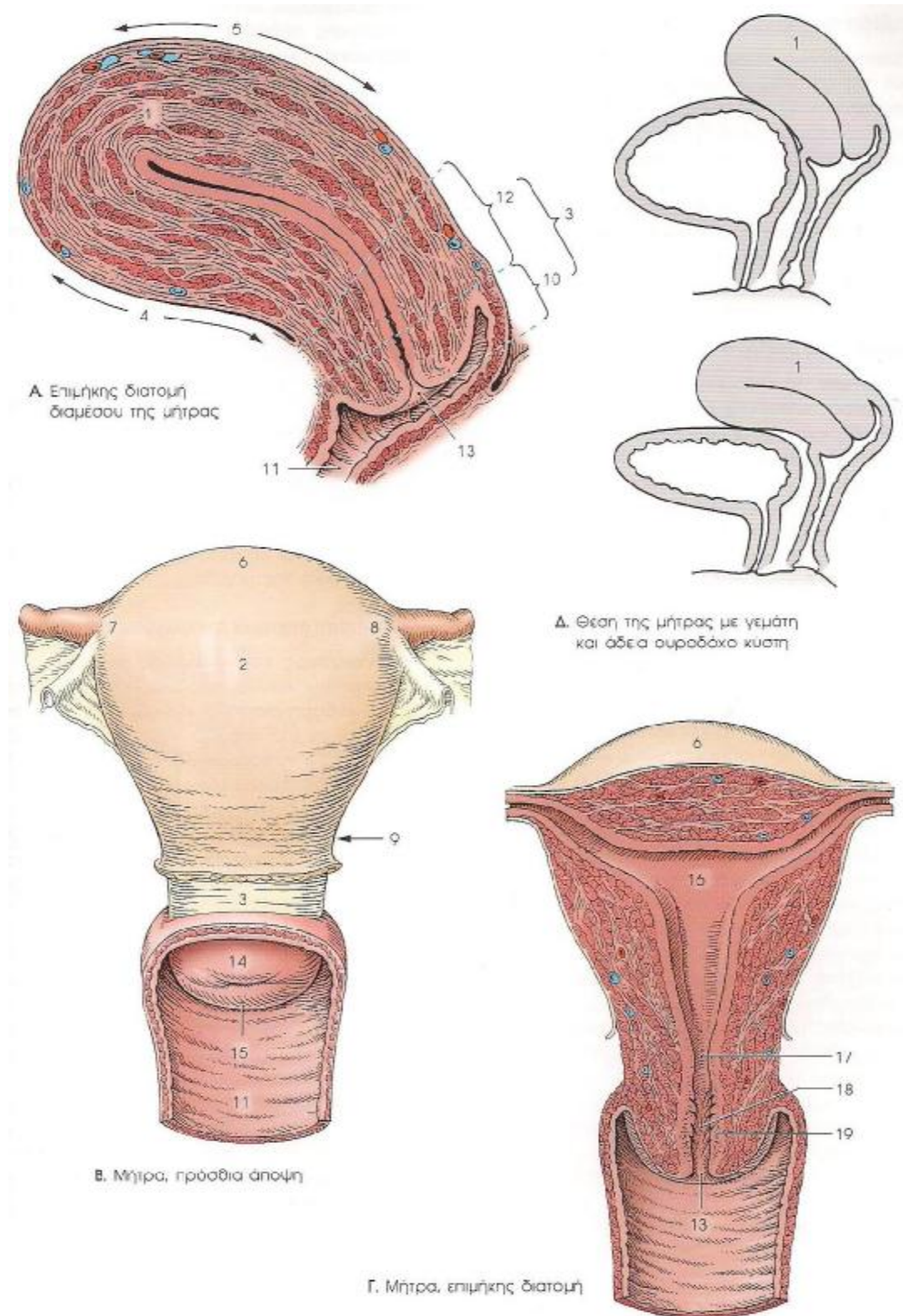
Τα αναπαραγωγικά κύτταρα της γυναίκας, δηλαδή τα ωάρια (ωοκύτταρα), ωριμάζουν στην ωοθήκη. Τα ώριμα ωάρια απελευθερώνονται σε κάθε κύκλο μέσα στην σάλπιγγα και μεταφέρονται προς την μήτρα. Εάν συμβεί γονιμοποίηση, το νεαρό έμβρυο (βλαστοκύστη) εμφυτεύεται στο κατάλληλο προετοιμασμένο ενδομήτριο (12).

### 1.1. Ο τράχηλος της μήτρας

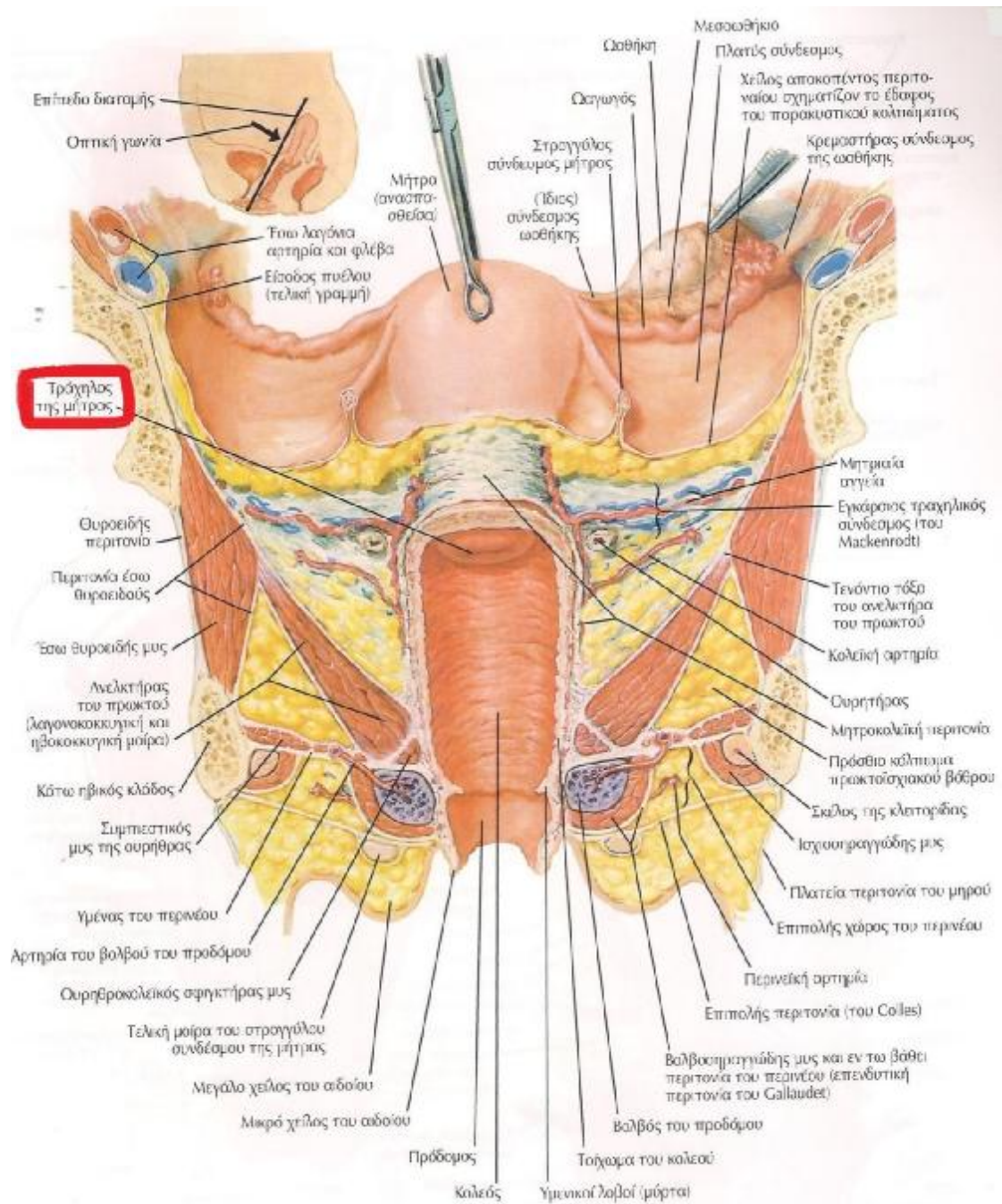
Ο τράχηλος είναι το σχετικά λεπτότερο και στρογγυλό κατώτερο τριτημόριο της μήτρας και κατευθύνεται προς τα πίσω και κάτω (Εικόνα 1: A,B3). Η ενδοκολεϊκή (ενδοκολπική) μοίρα του τραχήλου (Εικόνα 1: A10) προβάλλει μέσα στον κολεό (κόλπο) (Εικόνα 1: A,B11) και η υπερκολεϊκή (υπερκολπική) μοίρα του τραχήλου (Εικόνα 1: A,B12) βρίσκεται πάνω από τον κολεό. Το κολεϊκό άκρο της κολεϊκής μοίρας του τραχήλου παρουσιάζεται ένα στόμιο γνωστό ως έξω τραχηλικό στόμιο (Εικόνα 1: A,Γ13), το οποίο αφορίζεται μπροστά από το πρόσθιο χείλος (Εικόνα 1: B14) και πίσω από το οπίσθιο χείλος του τραχήλου (Εικόνα 1: B15).

Στην κλινική πράξη, η ενδοκολεϊκή μοίρα του τραχήλου αναφέρεται σαν εξωτράχηλος. Το έξω τραχηλικό στόμιο ξεχωρίζεται από το έσω τραχηλικό στόμιο, το οποίο αναφέρεται στην περιοχή του σωλήνα του ισθμού. Κατά την

διάρκεια της κύησης, ο ισθμός της μήτρας διευρύνεται και ονομάζεται τότε κατώτερο μητριαίο τμήμα (12).



Εικόνα 1 : Θέση του τραχήλου της μήτρας (12)



Εικόνα 2 : Ανατομική απεικόνιση του γεννητικού συστήματος (13)

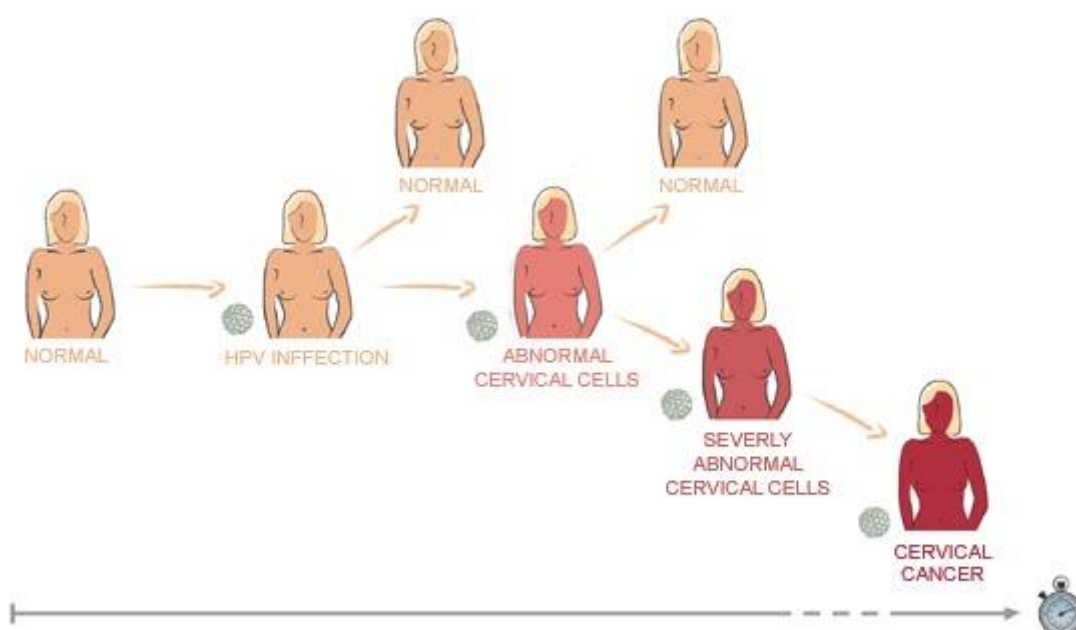
## 2<sup>ο</sup> ΚΕΦΑΛΑΙΟ : ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

### 2.1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ – ΟΡΙΣΜΟΣ

Ο καρκίνος του τραχήλου είναι νόσος που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη κακόηθων (καρκινικών) κυττάρων στους ιστούς του τραχήλου της μήτρας. Ο καρκίνος του τραχήλου αναπτύσσεται συνήθως μετά από μακρό χρονικό διάστημα εξέλιξης ιστολογικών μεταβολών στα κύτταρα του τραχήλου οι οποίες είναι γνωστές ως δυσπλασία.

Στο σύνολό τους οδηγούν στην εμφάνιση μη φυσιολογικών κυττάρων στους ιστούς του τραχήλου. Προοδευτικά, τα καρκινικά κύτταρα αρχίζουν να αυξάνονται και να εξαπλώνονται σε μεγαλύτερο βάθος διήθησης μέσα στον τράχηλο και στις περιβάλλουσες ανατομικές δομές.

Οι συχνότερες μορφές είναι ο επιθηλιακός καρκίνος (90% των περιπτώσεων) που αναπτύσσεται στο έξω μέρος του τραχήλου και το αδενοκαρκίνωμα (10% των περιπτώσεων) που εμφανίζεται στο εσωτερικό μέρος του τραχηλικού καναλιού (ενδοτράχηλος) (14).



Εικόνα 3 : Cervical cancer (14)



## 2.2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Οι καταστάσεις που οδηγούν στον Καρκίνο Τραχήλου Μήτρας συνήθως δεν προκαλούν πόνο. Γι' αυτό η ασθένεια μπορεί να εξελιχθεί αθόρυβα χωρίς συμπτώματα. Δεν υπάρχει συνήθως κανένα κλινικό σημείο του καρκίνου του τραχήλου που βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο αλλά μπορεί να ανιχνευθεί εγκαίρως με ετήσιο προσυμπτωματικό έλεγχο (screening test).

Ο καρκίνος του τραχήλου σε αρχικό στάδιο μπορεί να μην προκαλεί κλινικά συμπτώματα και σημεία. Οι πρώτες ενοχλήσεις εμφανίζονται όταν τα ανώμαλα κύτταρα γίνουν πλέον καρκινικά και αρχίζουν να διηθούν τους γειτονικούς ιστούς. Όταν αυτό συμβεί το συχνότερο σημείο είναι η ασυνήθιστη απώλεια αίματος από τον κόλπο. Επίσης μπορεί να εκδηλωθεί και πόνος ή άλλες κολπικές εκκρίσεις.

Είναι γι' αυτούς τους λόγους που πρέπει να γίνονται συστηματικά από το γιατρό γυναικολογικές εξετάσεις και το τεστ Παπανικολάου. Με την κολποσκόπηση ο γυναικολόγος μπορεί να εξετάσει καλύτερα τον τράχηλο και εάν χρειαστεί να κάνει βιοψίες για να διευκρινιστεί ιστολογικά το είδος μιας ανωμαλίας που πιθανό να υπάρχει. Η πρόγνωση (πιθανότητα επιβίωσης) είναι καλύτερη όταν ο καρκίνος διαγιγνώσκεται σε πρώιμο στάδιο εξέλιξης.

Τα πιθανά συμπτώματα του καρκίνου του τραχήλου περιλαμβάνουν την κολπική αιμόρροια και τον πόνο στην περιοχή της πυέλου. Αυτά και άλλα συμπτώματα μπορεί να οφείλονται στον καρκίνο του τραχήλου ή σε άλλες καταστάσεις. Ο ασθενής πρέπει να απευθυνθεί στον ιατρό εάν παρουσιάσει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα: Κολπική αιμόρροια (αποβολή αίματος από τον κόλπο), Ασύνηθες κολπικό έκκριμα, Άλγος στην περιοχή της πυέλου, Πόνος κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής (14).

### 2.3. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ – ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η μόλυνση από τον ανθρώπινο θηλωματοϊό (HPV) είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου. Ο ιός των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων, γνωστός σαν Human Papilloma Virus ή HPV, θεωρείται σαν μια πιθανή αιτία του καρκίνου τραχήλου της μήτρας. Συχνά είναι ανιχνεύσιμος στον τράχηλο γυναικών που πάσχουν από τον καρκίνο αυτό. Υπάρχουν 80 τύποι του ιού HPV. Η μόλυνση του τραχήλου από τον ανθρώπινο θηλωματοϊό (HPV) αποτελεί την πιο κοινή αιτία του καρκίνου του τραχήλου.

Εντούτοις, δε θα αναπτύξουν καρκίνο του τραχήλου όλες οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από HPV. Γυναίκες που δεν παρακολουθούνται τακτικά με Τεστ Παπανικολάου, το οποίο χρησιμεύει στην ανίχνευση κυττάρων που έχουν προσβληθεί από HPV ή άλλου είδους παθολογικών κυττάρων στον τράχηλο, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου. Άλλοι πιθανοί παράγοντες κινδύνου είναι οι εξής (15):

- ü **Πρώτη σεξουαλική επαφή σε νεαρή ηλικία:** 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.
- ü **Μεγάλος αριθμός ερωτικών συντρόφων:** 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.
- ü **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.

ü Μεγάλος αριθμός τοκετών.

ü Κάπνισμα.

ü Διατροφή φτωχή σε βιταμίνες A και C.

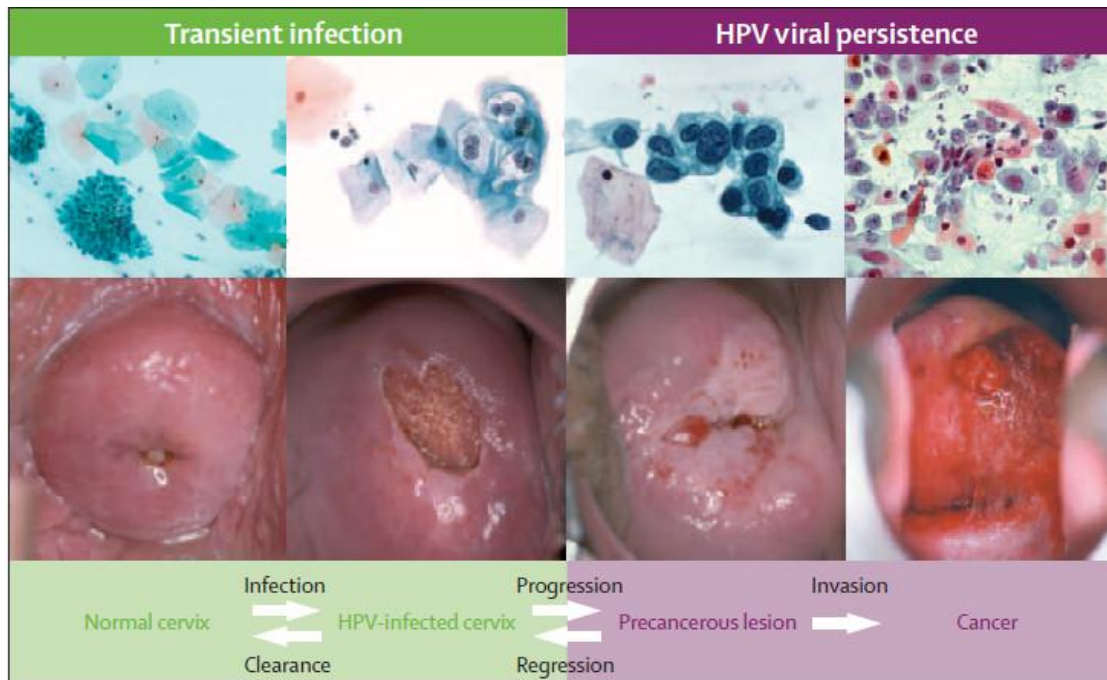
ü Χρήση αντισυλληπτικών από το στόμα (σε μορφή δισκίων).

ü Ανοσοκαταστολή (πτώση της άμυνας του οργανισμού).

ü AIDS: Οι γυναίκες που πάσχουν από AIDS.

### 2.3.1. Ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

Ο καρκίνος του τραχήλου εκδηλώνεται μέσα από μια σειρά τεσσάρων βημάτων (Η HPV μετάδοση, η ιογενής ανθεκτικότητα, η εξέλιξη ενός κλώνου των ανθεκτικά μολυσμένων κυττάρων σε προκαρκινικά στάδια και ο διηθητικός καρκίνος) που μπορούν να είναι επιφανής αναπαραγωγίμα και τα οποία παρέχουν μια λογική αφετηρία για οποιαδήποτε συζήτηση της βέλτιστης πρόληψη. Προς τα πίσω βήματα εμφανίζονται επίσης, συγκεκριμένα η εκκαθάριση της HPV λοίμωξης και η λιγότερο συχνή παλινδρόμηση από το προκαρκινικό στάδιο στην ομαλότητα. Η μοριακή ιολογία της υποκείμενης ανθεκτικής HPV λοίμωξης, η εξέλιξη και η διήθηση δεν είναι καλά κατανοητή, αλλά αυτό το αιτιώδης μοντέλο υποστηρίζεται από επιδημιολογικά και εργαστηριακά δεδομένα και δεν απαιτεί αναξιόπιστες μορφολογικές διαφορές, όπως η ιστολογική CIN βαθμού 1 (CIN 1) ή κυτταρολογικά άτυπα πλακώδη κύτταρα της ακαθόριστης σημασίας (cytological atypical squamous cells of undetermined signifi cance - ASC-US) ανάλογο της οριακής δυσκαρύωσης (16,17).



Εικόνα 4 : Major steps in the development of cervical cancer (18)

### 2.3.1.1. Μετάδοση του HPV

Οι HPV λοιμώξεις του ανώτερου γεννητικού συστήματος μεταδίδονται κυρίως με την επαφή από δέρμα σε δέρμα ή από βλεννογόνο προς βλεννογόνο. Η πιθανότητα λοίμωξης ανά σεξουαλική πράξη δεν είναι γνωστή, αλλά είναι σαφώς υψηλή, χωρίς γνωστή διαφορά ανάμεσα στους τύπους του HPV (19,20). Λόγω της κοινής διαδρομής μετάδοσης τους, οι τύποι HPV έχουν την τάση να μεταδίδονται μαζί, με αποτέλεσμα ένα μεγάλο ποσοστό (20-30%) των ταυτόχρονων μολύνσεων με πολλούς διαφορετικούς τύπους να βρίσκονται στις γυναίκες που είναι στη δειγματοληψία του γενικού πληθυσμού (21–23). Επίσης οι άνδρες είναι συχνά μολυσμένοι με διάφορους τύπους του HPV ταυτόχρονα, πράγμα που σημαίνει ότι η σεξουαλική πράξη θα μπορούσε να μεταδώσει πολλά είδη ταυτόχρονα.

Ανεξάρτητα από τον τύπο, μολυσμένα ιογενή σωματίδια φτάνουν στο βασικό στρώμα των βλαστικών κυττάρων προφανώς μέσω μικροσκοπικών δακρύων του βλεννογόνου (15). Η ανδρική περιτομή μπορεί να μειώσει την μόλυνση και μεταφορά του HPV στους άνδρες, πιθανώς λόγω της ανθεκτικότητας του κερατινοποιημένου επιθηλίου, μειώνοντας έτσι την μετάδοση (24). Η

διείσδυση κατά την σεξουαλική επαφή δεν είναι απολύτως αναγκαία για τη μετάδοση και οι HPV τύποι μπορούν προφανώς να μεταφερθούν στον τράχηλο από την αρχική λοίμωξη του αιδοίου (25).

Οι περισσότερες γυναίκες στον κόσμο είναι πιθανόν να έχουν μολυνθεί με τουλάχιστον έναν, αν όχι με διάφορους τύπους, του HPV κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής ζωής. Η τελική έκθεση στην λοίμωξη είναι δύσκολο να μετρηθεί γιατί η ανίχνευση DNA είναι συνήθως παροδική και οι ορολογικές εξετάσεις δεν είναι ακριβείς. Έτσι, παρόλο που ένα σημαντικό ποσοστό των HPV DNA είναι αρνητικό, οι οροαρνητικές γυναίκες έχουν εκτεθεί (26,27).

Ενώ ψάχνουμε για ασυνήθιστες, σημαντικές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας, οι παθολόγοι και οι κλινικοί γιατροί αντιμετωπίζουν μια τεράστια ποικιλία των ανωμαλιών που είναι ήσσονος σημασίας ή, ακόμα πιο συχνά, διαφορούμενες. Πολλά εκατομμύρια γυναικών διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο με τέτοια ανωμαλίες (28). Μια επιθετική προσέγγιση διαχείρισης δεν μπορεί να δικαιολογηθεί γιατί σχεδόν όλες οι ανωμαλίες ξεπερνιούνται χωρίς θεραπεία (29). Ωστόσο, αυτές οι ανωμαλίες δεν μπορούν να αγνοηθούν, διότι οι περισσότεροι προκαρκίνοι και καρκίνοι διαγιγνώσκονται σε γυναίκες με διαφορούμενα ή ήπια ανώμαλα κυτταρολογικά ευρήματα (30).

Μόνο το ένα τρίτο περίπου των γυναικών με λοιμώξεις από HPV που είναι ανιχνεύσιμες από εξέταση DNA έχουν αναγνωρίσει κυτταροπαθολογικά. Οι κυτταρολογικές ανωμαλίες είναι λιγότερο ευαίσθητες στην ανίχνευση του ιού HPV από μοριακές δοκιμές. Ο HPV16 και τα συναφή είδη του είναι πιο πιθανό να παράγουν υψηλότερο επίπεδο πλακωδών ενδοεπιθηλιακών βλαβών, σε αντίθεση με τον HPV18 (ο δεύτερος πιο κοινός τύπος σε καρκίνους) που προκαλεί δυσανάλογο χαμηλό κλάσμα αυτών των βλαβών (31,32). Η έλλειψη του HPV18 που προκαλεί υψηλού επιπέδου πλακώδες ενδοεπιθηλιακή βλάβη θα μπορούσε να εξηγήσει, τουλάχιστον εν μέρει, την κακή απόδοση της διαλογής για ενδοτραχηλικές ή αδενικές αλλοιώσεις και αυξημένη αναλογία των αδενοκαρκινωμάτων, οι οποίες συνδέονται με HPV18 (33,34).

Σε μακροχρόνιες μελέτες των κυτταρολογικά κανονικών ενήλικων γυναικών που έχουν HPV DNA θετικά κατά την εγγραφή τους, ο αθροιστικός κίνδυνος

για διαφορούμενες και μικρές κυτταρολογικές ανωμαλίες αυξάνεται σε υψηλά επίπεδα (περίπου 25-50% των επιχρισμάτων) 1-2 έτη μετά την εγγραφή τους και μειώνεται στη συνέχεια, επιστροφή στην αρχική εκτίμηση έχουμε (<5% των επιχρισμάτων) σε περίπου 4 χρόνια (35,36). Ο μικρότερος αθροιστικός κίνδυνος των προκαρκινικών σταδίων του καρκίνου εξακολουθεί να αυξάνονται για όσο χρονικό διάστημα κατορθώνουμε να παρατηρήσουμε προοπτικά ( $\geq 15$  ετών), γεγονός που υποδηλώνει ότι μερικές γυναίκες παραμένουν ανθεκτικά μολυσμένες. Πόσο συχνά τα προκαρκινικά στάδια προκύπτουν από την προφανή ήπια βλάβη σε σχέση με μία διαφορούμενη βλάβη ή κυτταρολογικά κανονική δεν είναι γνωστή (37,38).

#### 2.3.1.2. Η εξάλειψη έναντι της ανθεκτικότητας της HPV λοίμωξης

Οι περισσότερες λοιμώξεις από HPV του τραχήλου της μήτρας (με κυτταρολογική ανωμαλία ή όχι) εκκαθαρίζονται ή καταστέλλονται από την κυτταρική ανοσία μέσα σε 1-2 χρόνια από την έκθεση (39). Οι πιο ανθεκτικοί τύποι HPV τείνουν να είναι η πιο κοινοί (40). Η αντιστοιχία αυτή πρέπει να αναμένεται επειδή ο επιπολασμός ισούται με την συχνότητα που πολλαπλασιάζεται με την διάρκεια. Η επικράτηση των διάφορων τύπων του HPV είναι τροποποιημένοι από διαφορική λογοκρισία λόγω της ανίχνευσης και της θεραπείας, η οποία είναι πιο κοινή για βλάβες που προκαλούνται από τον HPV16 παρά από τους άλλους τύπους.

Με την παραμονή μιας ανθεκτικής HPV λοίμωξης ενός συγκεκριμένου τύπου, η πιθανότητα της μεταγενέστερης εκκαθάρισης για πάνω από ένα σταθερό χρονικό διάστημα μειώνεται και ο κίνδυνος αυξάνεται στα προκαρκινικά στάδια διάγνωσης (22). Ωστόσο, ο μέσος όρος επιμονής ορισμένων μη καρκινογόνων τύπων (π.χ., HPV 61) μπορεί επίσης να είναι μεγάλος (40). Οι διαδεδομένες μολύνσεις ανιχνεύθηκαν στον έλεγχο της διατομής (cross-sectional screening) να παραμένουν περισσότερο σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας από ότι σε νεότερες γυναίκες, ίσως επειδή είναι πιο πιθανόν να αντιπροσωπεύουν λοιμώξεις ήδη μακράς διάρκειας (41). Ο διάμεσος χρόνος για την εκκαθάριση των λοιμώξεων από HPV που ανιχνεύονται κατά τη διάρκεια των screening μελετών είναι 6-18 μήνες (22). Δεν υπάρχει κανένας

αποδεκτός ορισμός για την κλινικά σημαντική ανθεκτικότητα, αλλά η παρακολούθηση των στρατηγικών που στοχεύουν στις ανωμαλίες που διαρκούν περισσότερο από περίπου 1 χρόνο (και ειδικά 2 χρόνια) φαίνεται να διακρίνονται σε λοιμώξεις και βλάβες που σχετίζονται και παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για τον ασθενή με παροδικές μολύνσεις (42). Το μικρό ποσοστό (περίπου 10%) των καρκινογόνων λοιμώξεων επιμένει για αρκετά χρόνια να είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με το υψηλό απόλυτο κίνδυνο διάγνωσης των προκαρκινικών σταδίων (40).

Οι τρέχουσες cohort μελέτες με πάνω από 10 χρόνια δεδομένα παρακολούθησης έχουν δείξει ότι, μετά την εκκαθάριση, ο ίδιος τύπος HPV περιστασιακά μπορεί εκ νέου να εμφανιστεί (43). Είτε οι λοιμώξεις επιλυθούν με πλήρη ιογενή κάθαρση είτε με διατήρηση μιας λανθάνουσας κατάσταση στο επιθήλιο βασικών κυττάρων, στα οποία ο ιός αντιγράφεται σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα χωρίς πλήρη ιογενή έκφραση, είναι ασαφής. Η εμφάνιση πολλών μολύνσεων HPV μεταξύ HIV-θετικά ανοσοκατασταλμένα άτομα υποδεικνύει ότι είναι μια πιθανά λανθάνουσα κατάσταση (44). Σε πληθυσμούς με κορυφωμένη δευτερογενή HPV λοίμωξη, π.χ., μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η επανεμφάνιση από την λανθάνουσα κατάσταση εξαιτίας της γήρανση του κυττάρου θα μπορούσε να έχει ένα ρόλο, όπως ένας νέος σεξουαλικός σύντροφος (από τις γυναίκες ή τους συντρόφους τους) ή οι συνέπειες της γενιάς. Ωστόσο, οι γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας με μια μακρά περίοδο χωρίς κυτταρολογικά σημάδια της λοίμωξης HPV δείχνουν πολύ μικρό κίνδυνο για μετέπειτα καρκίνο του τραχήλου, γεγονός που υποδηλώνει ότι η επαναδραστηριοποίηση από την λανθάνουσα κατάσταση συνήθως δεν προκαλεί βλάβη (45).

### **2.3.1.3. Εξέλιξη σε προκαρκινικά στάδια του τραχήλου της μήτρας**

Όσον αφορά την ιστοπαθολογική εξέταση, τα προκαρκινικά στάδια περιλαμβάνουν την μορφολογικά αξιόπιστη διάγνωση της CIN3, την σοβαρή δυσπλασία ή δυσκαρύωση ή το καρκίνωμα. Στα προκαρκινικά στάδια, τα αδιαφοροποίητα κύτταρα με σταθερές γενετικές ανωμαλίες έχουν αντικατασταθεί σχεδόν σε όλο το πάχος του επιθηλίου του τραχήλου της

μήτρας (46). Η CIN βαθμού 2 (CIN2) είναι ετερογενής: μερικές φορές παράγεται από μη-καρκινογόνους τύπους του ιού HPV και, ως εκ τούτου, είναι δυνητικά διφορούμενη (47). Ο καρκίνος CIN1 είναι ένα αναίσθητο ιστοπαθολογικό σημάδι λοίμωξης από HPV, και δεν θεωρείται προκαρκινικό στάδιο. Μια προσεκτική μελέτη των περιπτώσεων με ιστολογικά επιβεβαιωμένη CIN1 έχει αποκαλύψει ότι οι εν λόγω αλλοιώσεις στην πραγματικότητα αντιπροσωπεύουν χαμηλότερο κίνδυνο εξέλιξης σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας από ότι η ερμηνεία της κυτταρολογικά χαμηλού βαθμού πλακώδης βλάβης. Η διάγνωση του CIN1 ενσωματώνει τα λάθη της τοποθέτησης, επεξεργασίας και ερμηνείας της κολποσκόπησης καθοδηγούμενη από την βιοψία, αν και μια τέτοια διάγνωση είναι ελάχιστα αναπαραγόμενη ακόμη και όταν γίνεται επί της βάσης των μεγάλων δειγμάτων.<sup>26</sup> Για τον οποιονδήποτε τύπο καρκινογόνου HPV, η διάγνωση του CIN 1 δεν προβλέπει ουσιαστικά υψηλότερο κίνδυνο της CIN3 από ότι της αρνητικής βιοψίας (48).

Η χρονική καθυστέρηση μεταξύ της μόλυνσης και της εμφάνισης της πρώτης μικροσκοπικής απόδειξης του προκαρκίνου σταδίου μπορεί να είναι εκπληκτικά σύντομη, συχνά εντός 5 χρόνων (49). Στην πραγματικότητα, τα ιστολογικά προκαρκινικά στάδια έχουν διαγνωσθεί εντός 2 ετών από την έναρξη της σεξουαλικής ζωής (25,50,51). Η βιολογική σημασία και η κλινική σπουδαιότητα (δηλαδή, ο κίνδυνος διήθησης) αυτών των πρώιμων προκαρκινικών σταδίων είναι άγνωστη. Η μέση ηλικία διάγνωσης των προκαρκινικών σταδίων κυμαίνεται στα 25-35 χρόνια και εξαρτάται τόσο από το μέσο όρο της κοινωνικής ηλικίας κατά την πρώτη συνουσία, το οποίο μπορεί να εξυπηρετήσει (με αξιοσημείωτες εξαιρέσεις, όπως η πρόωρη σεξουαλική κακοποίηση) για την πρώτη έκθεση με τον HPV, όσο και από την ένταση του screening. Το screening tests για τον HPV μπορούν να ανιχνεύσουν έγκαιρα τα προκαρκινικά στάδια που διαφορετικά θα αυξάνονταν αργά μέχρι το σημείο ανίχνευσης με λιγότερο ευαίσθητες μεθόδους όπως η κυτταρολογική κολποσκόπηση και η αποτύπωση (52). Ωστόσο, μια πιο ευαίσθητη εξέταση θα κατηγοριοποιήσει επίσης ως αλλοίωση τις περισσότερες βλάβες και μολύνσεις που θα εξαλειφθούν χωρίς θεραπεία.



Οι παράγοντες κινδύνου για την ανθεκτικότητα και τα προκαρκινικά στάδια δεν έχουν ξεμπερδευτεί. Ο τύπος HPV είναι ο ισχυρότερος παράγοντας που επηρεάζει τους απόλυτους κινδύνους της ιογενούς ανθεκτικότητας και την εξέλιξη των προκαρκινικών σταδίων δίνοντας ιογενή ανθεκτικότητα (37,40). Ο HPV16 είναι εξαιρετικά καρκινογόνος, με απόλυτο κίνδυνο διάγνωσης των προκαρκινικών σταδίων να πλησιάζει το 40% μετά από 3-5 χρόνια της εμμένουσας λοίμωξη (38,40,53). Ο συνολικός κίνδυνος των προκαρκινικών σταδίων για μια γυναίκα που φέρει διάφορους τύπους HPV είναι αυξημένος σε σύγκριση με τις γυναίκες που έχουν μολυνθεί με έναν οποιοδήποτε από τους HPV τύπους που φέρει, αλλά δεν είναι σαφές κατά πόσο ο κίνδυνος της είναι μεγαλύτερος από το άθροισμα των κινδύνων που ενέχουν οι επιμέρους HPV τύποι (23).

Οι μετρήσεις ανθεκτικότητας δεν είναι κλινικά χρήσιμες. Τα ανιχνεύσιμα επίπεδα μόνο με PCR συνδέονται με μικροσκοπική ομαλότητα και με χαμηλό κίνδυνο για μετέπειτα προκαρκίνο ή καρκίνο, αλλά το όλο και πιο υψηλό ιογενές φορτίο δεν συνεπάγεται αύξηση του μελλοντικού κινδύνου, εκτός του HPV16 (54–56). Η ποσότητα του HPV DNA μετριέται σε εκδορές του τραχηλικού επιθηλίου είναι ένα πολύπλοκο άθροισμα του αριθμού, του μεγέθους και του βαθμού των HPV που σχετίζονται με βλάβες, και ως εκ τούτου η σημασία του ιογενές φορτίου είναι ασαφής. Μερικά από τα υψηλότερα ιογενή φορτία μπορούν να αποδοθούν σε πρόσφατα αποκτηθείσα ελάσσονα τραύματα που παράγουν μεγάλες ποσότητες του ιού, ανάλογα με τα καλοήγη κονδυλώματα (57).

Ο κίνδυνος του καρκίνου του τραχήλου είναι κυρίως σε συνάρτηση της HPV λοίμωξης και της έλλειψης της αποτελεσματικότητας του screening. Οι εξωτερικοί παράγοντες (πέρα από το screening) είναι ήσσονος σημασίας σε σχέση με τους εξαιρετικά υψηλούς πρωτογενείς κινδύνους από τους πιο καρκινογόνους τύπους του HPV. Το κάπνισμα, η πολυτοκία και η μακροχρόνια χρήση του από του στόματος αντισυλληπτικών μπορεί να διπλασιάσει ή να τριπλασιάσει τον κίνδυνο των προκαρκινικών σταδίων και των καρκίνο μεταξύ των γυναικών που έχουν μολυνθεί από καρκινογόνους τύπους του HPV (58–60). Ο ρόλος της χρόνιας φλεγμονής, ιδίως εξαιτίας της

συνμόλυνσης με *Chlamydia trachomatis*, είναι λιγότερα βέβαιοι (61). Περαιτέρω, δεν έχει υπάρξει καμία επαναβεβαίωση του ρόλου ενός οποιουδήποτε μικροθρεπτικού σε μελέτες παρατήρησης και δοκιμών συμπληρωμάτων, αν και υπάρχουν κάποιες ενδείξεις για μια πιθανή προστατευτική συσχέτιση μεταξύ υψηλότερου φυλλικού οξέος και του κινδύνου για προ καρκίνο (62). Μεταξύ των γυναικών που έχουν μολυνθεί με HPV λοίμωξη, η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση θα μπορούσε να παραμείνει ένας παράγοντας κινδύνου για τα προκαρκινικά στάδια, ακόμα και όταν λαμβάνεται υπόψη πρόσφατη ιατρική περίθαλψη (63). Είναι ενδιαφέρον και έχει βρεθεί σε μελέτες, μια προκαταρκτική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης προφυλακτικού και της μείωσης της ανθεκτικότητας ή της εξέλιξης. Οι μηχανισμοί δράσης για τους HPV συμπαραγόντες (είτε το ανοσοποιητικό, γενετοξικό είτε το ορμονικό) δεν είναι καλά κατανοητοί (64,65).

Οι κυτταρικές ανοσοαποκρίσεις επηρεάζουν έντονα το αν η λοίμωξη τελικά εξαλείφει ή επιμένει να θέσει σε κίνδυνο τα προκαρκινικά στάδια. Οι προσπάθειες για τον εντοπισμό συγκεκριμένων υποομάδων T κυττάρων που είναι υπεύθυνα για την εκκαθάριση, παραμένουν ασαφή. Επιδημιολογικές μελέτες σε διαφορετικούς πληθυσμούς έχουν δείξει ότι το ανθρώπινο αντιγόνο λευκοκυττάρων (human leucocyte antigen) DRB1\*1301 είναι προστατευτικό (66). Εκτός από τις επίκτητες ανοσολογικές αποκρίσεις, η έμφυτη ανοσοαπόκριση (η πρώτη γραμμή άμυνας του βλεννογόνου) θα μπορούσε επίσης να έχει ένα σημαντικό ρόλο (67).

Η HPV λοίμωξη σε ανθρώπους που ζουν με HIV/AIDS έχει εξεταστεί λεπτομερώς σε πολλές μελέτες (44,68,69). Εν συντομία, η κατάσταση του HIV, ορίζεται από το CD4 + T-κυττάρων και το ιογενές φορτίο του HIV, επηρεάζει έντονα την πρώιμη φυσική ιστορία του HPV. Τα οροθετικά άτομα αντιμετωπίζουν αυξημένο επιπολασμό του HPV και της ανθεκτικότητας, και μειωμένη ιογενή εξάλειψη σε σύγκριση με τον ιό HIV-αρνητικών ατόμων για τύπους άλλους από εκείνους της ανθεκτικότητας και τους καρκινογόνους τύπους του HPV16. Τα μολυσμένα με HIV άτομα έχουν συχνά μολυνθεί με περισσότερους HPV τύπους από ότι τα μη-μολυσμένα άτομα, υποδηλώνοντας διαφορές αναλόγως του τύπου για την επιτυχία της

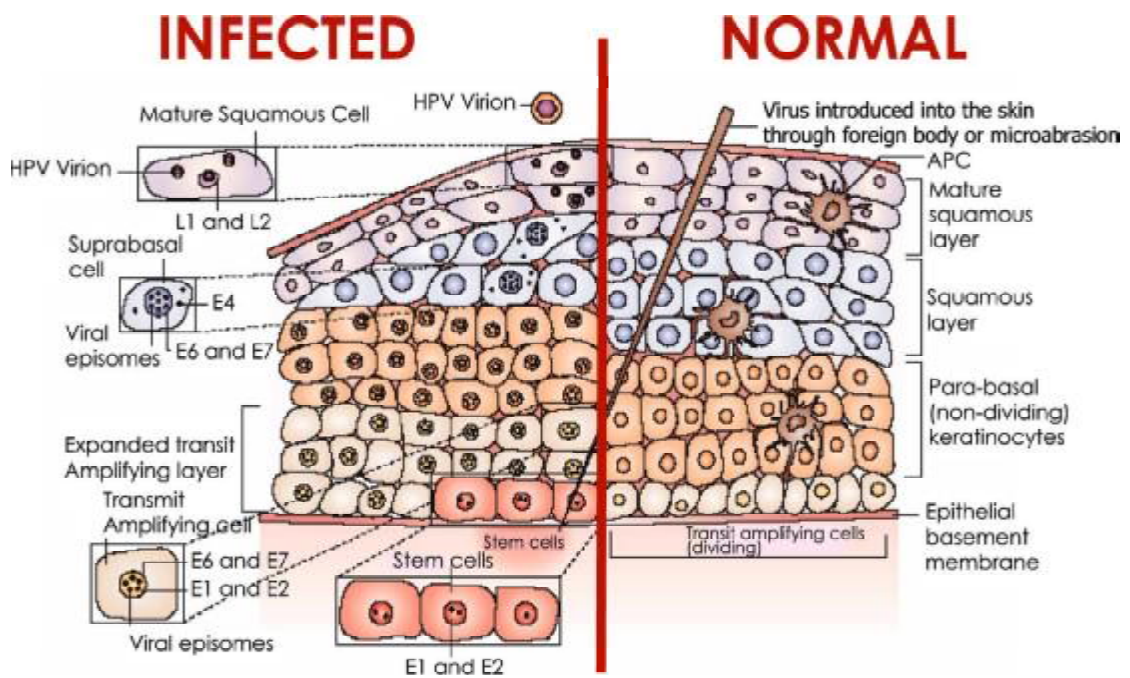
ανοσοκαταστολής. Η πιθανότητα διήθησης δεν επηρεάζεται έντονα από τον ιό HIV. Η εξαιρετικά δραστική αντιρετροϊκή θεραπεία (Highly active antiretroviral therapy - HAART) δεν φαίνεται να επηρεάζει την φυσική ιστορία της HPV λοίμωξης ή να μειώνει τον κίνδυνο του τραχηλικού προκαρκίνου και καρκίνου. Ωστόσο, η σχέση μεταξύ αυτής της θεραπείας και του κινδύνου είναι ίσως αποτυχημένη επειδή οι γυναίκες με HIV λοίμωξη σε HAART ζουν περισσότερο και επιτρέπουν στον τράχηλο να έχει παρατεταμένη έκθεση σε καρκινογόνους HPV στα πλαίσια της σχετικής ανοσοκαταστολής (70).

#### **2.3.1.4. Διηθητικός καρκίνος του τραχήλου**

Σε μη ελεγμένων πληθυσμό, η κορύφωση του κινδύνου για διηθητικό καρκίνου του τραχήλου εμφανίζεται νωρίτερα από ότι για τους περισσότερους καρκίνους ενηλίκων, φθάνοντας σε ένα επίπεδο περίπου 35-55 ετών (71). Αυτή η κατανομή οφείλεται στο γεγονός ότι οι καρκίνοι του τραχήλου της μήτρας προέρχονται κυρίως από HPV λοιμώξεις μεταδιδόμενοι σεξουαλικά στο τέλος της εφηβείας και στις αρχές του ενηλικίωσης. Ο μέσος χρόνος μεταξύ της HPV λοίμωξης και της εγκατάσταση ενός (μικρού) προκαρκινικού σταδίου, φαίνεται να είναι πολύ μικρότερη από τη μέση διάρκεια της ανάπτυξης προκαρκινικού σταδίου που οδηγεί σε διήθηση. Υπάρχουν πολλοί περισσότεροι προκαρκίνοι από ότι καρκίνοι, γεγονός που υποδηλώνει ότι μόνο μια μειοψηφία καρκίνων μετατρέπονται σε διηθητικό καρκίνο. Η ακριβής έκταση και ο χρόνος του κινδύνου διήθησης, αν οι προκαρκίνοι είχαν αφεθεί χωρίς θεραπεία, θα παραμείνει άγνωστα, διότι οι μελέτες σύγχρονων κοινωνικών ομάδων, στις οποίες η θεραπεία των προκαρκινικών σταδίων ανατέθηκε, δεν μπορεί να μελετήσει την διήθηση σύμφωνα με τους κανόνες ηθικής και δεοντολογίας.<sup>78</sup> Πρόχειρες εκτιμήσεις από τις πρώτες μελέτες των μεγάλων προκαρκινικών σταδίων πρότεινε ένα 20- 30% κίνδυνο διήθησης σε χρονικό διάστημα πάνω από 5-10 έτη (72,73).

Εκτός από την ηλικία, οι παράγοντες κινδύνου για διήθηση είναι άγνωστες εκτός από τον ιογενή τύπο. Ειδικότερα, ο HPV16, HPV18 και HPV45 βρίσκονται σε ένα υψηλότερο κλάσμα των καρκίνων παρά των προκαρκίνων και των άλλων HPV τύπων (74). Η ενσωμάτωση του γονιδιώματος του HPV στο γονιδίωμα του ξενιστή συνδέεται με διηθητικό καρκίνο και μπορεί να είναι

ένας σημαντικός βιοδείκτης διακρίνοντας την HPV λοίμωξη από προκαρκίνο (75). Ωστόσο, η ενσωμάτωση μπορεί να μην είναι αναγκαία για να προκαλέσει την διήθηση, αφού δεν έχουν όλες οι γυναίκες με διηθητικό καρκίνο μετρήσιμη ενσωμάτωση (76,77). Η συνεχή μεταγραφική δραστηριότητα των HPV ογκογονιδίων είναι απαραίτητη για να διατηρηθεί ο καρκίνος (78).



Εικόνα 5 : (15)

## 2.4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Το 1/4 μόνο των περιπτώσεων καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας μπορεί να διαγνωστεί έγκαιρα αλλά είναι δυνατό να διαγνωστούν προκαρκινικές αλλαγές στα κύτταρα του τραχήλου (δυσπλασίες) πολύ πριν αυτές προχωρήσουν και γίνουν καρκίνος. Ο καρκίνος του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας είναι δυνατό να ανιχνευθεί με τη φυσική εξέταση και επιβεβαιώνεται με εργαστηριακές, απεικονιστικές και ειδικές διαγνωστικές εξετάσεις, που παρατίθενται κατωτέρω (79).

### 2.4.1. Τεστ Παπανικολάου

Το τεστ Παπανικολάου (Pap Test) είναι μια προληπτική δοκιμασία ελέγχου που ανιχνεύει με επιτυχία κύτταρα ενδεικτικά καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ή κύτταρα που μπορεί μελλοντικά να εξελιχθούν σε καρκινικά κύτταρα. Εφευρέθηκε από τον Έλληνα Γεώργιο Παπανικολάου πριν από 50 χρόνια και ουσιαστικά δεν έχει αλλάξει από τότε. Τακτικά τεστ Παπανικολάου συμβάλλουν στην πρόληψη του καρκίνου της μήτρας. Τα κύτταρα του τράχηλου της μήτρας μπορεί να εξελίσσονται χωρίς να υπάρχουν συμπτώματα ή πόνος. Ακόμα και μικρές αλλοιώσεις στα κύτταρα μπορούν να εξελιχθούν σε καρκίνο αν δεν αντιμετωπιστούν με θεραπεία. Επίσης με το Pap Test ελέγχεται η ορμονική λειτουργία όπως και η χορήγηση ορμονικών σκευασμάτων. Τέλος ανιχνεύονται φλεγμονές του κόλπου ή του τραχήλου (κολπίτιδες, τραχηλίτιδες) καθώς και οι αιτιολογικοί τους παράγοντες (μικρόβια, μύκητες, τριχομονάδες, ιοί κ.ά.). Ο γιατρός που κάνει το Pap Test ξύνει κύτταρα από τον τράχηλο της μήτρας με την βοήθεια μίας μικρής σπάτουλας και μίας βούρτσας. Τα κύτταρα επαλείφονται σε μία γυάλινη πλάκα την οποία και στέλνει στο εργαστήριο για μικροσκοπική εξέταση. Ένα επίχρισμα Παπανικολάου που έχει ληφθεί σωστά, μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση του καρκινώματος του τραχήλου της μήτρας σε περίπου 95% των περιπτώσεων. Εάν το τεστ είναι θετικό, τότε μας δείχνει την ανάγκη για μια βιοψία. Το Pap Test είναι απαραίτητο και μετά την εγκυμοσύνη. Καλό είναι, δύο μήνες μετά από το τέλος της εγκυμοσύνης, να

εκτελείται πάλι το τεστ Παπανικολάου, έτσι ώστε να υπάρχει ένας καλός έλεγχος της κατάστασης του τραχήλου της μήτρας (18,79,80).

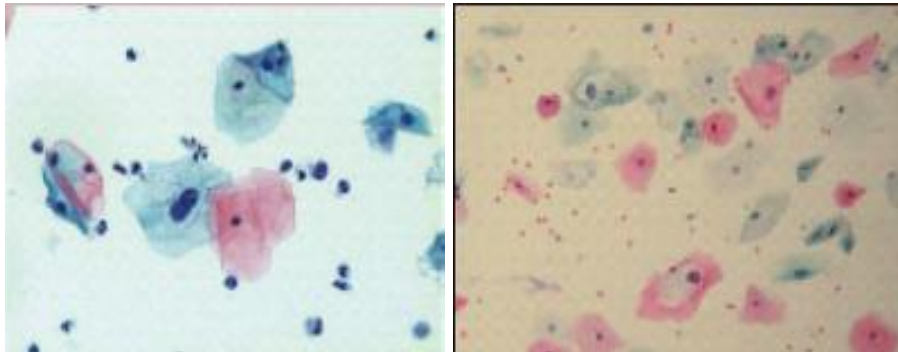
#### **2.4.2. Λήψη κολπικών εκκρίσεων**

Είναι μία άλλη μέθοδος συλλογής κυττάρων και είναι παρόμοια με τη λήψη επιχρίσματος. Τα κύτταρα συλλέγονται με ειδική βούρτσα και τοποθετούνται μέσα σε υγρό για τη μεταφορά τους στο χημείο. Στο χημείο τα κύτταρα τοποθετούνται πάνω σε γυάλινα πλακάκια και εξετάζονται κάτω από το μικροσκόπιο (79).

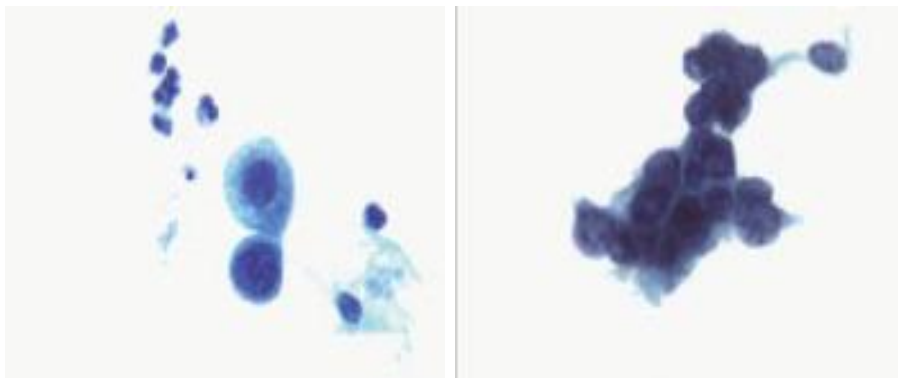
#### **2.4.3. Κολποσκόπηση**

Αποτελεί απλή, μη επεμβατική και σύντομη στην διενέργειά της εξέταση, με την οποία επισκοπείται ο τράχηλος υπό μεγέθυνση με την βοήθεια ειδικού μικροσκοπίου. Η επίθεση του τραχηλικού επιθηλίου με διάλυμα οξεικού οξέος 3%-5% προκαλεί τήξη των πρωτεϊνών του πυρήνα των κυττάρων και έτσι, στις περιοχές όπου υπάρχει αλλοιωμένο επιθήλιο και όπου κατά κανόνα αυτό είναι υπερπλαστικό, εμφανίζεται λευκάζουσα απόχρωση. Η ύπαρξη υπερπλαστικών αγγείων του στρώματος δίνει επιφανειακά την εικόνα διάστιξης ή μωσαϊκού (το φυσιολογικό επιθήλιο διατηρεί την ερυθρά ομαλή εμφάνισή του και μετά την δράση του οξεικού οξέος). Ιδιαίτερης σημασίας είναι η ανεύρεση άτυπων αγγείων στο τραχηλικό επιθήλιο. Η επίθεση με διάλυμα Lugol (δοκιμασία κατά Schiller) προκαλεί στο φυσιολογικό επιθήλιο μία έντονη φαιά χρώση. Η κολποσκόπηση θεωρείται ικανοποιητική, όταν το σύνολο της ζώνης μετάπτωσης είναι ορατό. Αντίθετα, εάν μέρος αυτής της ζώνης ευρίσκεται στο βάθος του ενδοτραχηλικού αυλού και δεν είναι δυνατή η δια του κολποσκοπίου επισκόπησή του, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή ως προς την συνολική εκτίμηση του κινδύνου. Η ύπαρξη ψευδώς αρνητικών και ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων τόσο της κυτταρολογικής όσο και της κολποσκοπικής εξέτασης καθιστούν επιβεβλημένη την διενέργεια, αν είναι δυνατόν, και των δύο μεθόδων, ως συμπληρωματικών η μία της άλλης. Ο περιορισμός μόνο στην κυτταρολογική εξέταση έδειξε στο παρελθόν ότι έχει μερικές φορές ως αποτέλεσμα (λόγω ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων) την εξέλιξη ενός αδιάγνωστου τραχηλικού καρκίνου. Από την άλλη πλευρά, η διενέργεια κολποσκόπησης είναι δυνατόν να εφαρμοσθεί ως μέθοδος μαζικού

ελέγχου σε πληθυσμιακό επίπεδο. Τελευταία συζητείται και η εξ' αρχής ανίχνευση του HPV-DNA των ογκογόνων τύπων του ιού ως μέθοδος μαζικού προληπτικού ελέγχου των γυναικών με στόχο την αναγνώριση των γυναικών υψηλού κινδύνου. Παρόλα τα ανωτέρω, η ιστολογική εξέταση βιοψιών υπό κολποσκοπικό έλεγχο ήταν και παραμένει η "χρυσή αρχή" (gold standard) της διάγνωσης όλων των αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας (79–81).



Εικόνα 6: Χαμηλού επιπέδου αλλοιώσεις του πλακώδους επιθηλίου (80)



Εικόνα 7: Υψηλού επιπέδου αλλοιώσεις του πλακώδους επιθηλίου (80)

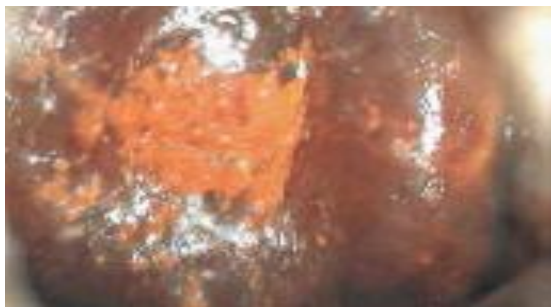


Εικόνα 8: Άτυπα αδενικά κύτταρα (80)

Η κολποσκοπική εμφάνιση της τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας βαθμού 1:



Εικόνα 9: Μετά την εφαρμογή οξικού οξέος (80)



Εικόνα 10: Μετά την εφαρμογή του διαλύματος ιωδίου του Lugol (80)



Εικόνα 11: Μετά από διαδικασία βρόχο ηλεκτροχειρουργικής εκτομής (80)



Εικόνα 12: Σε 6 μήνες παρακολούθησης (80)



#### **2.4.4. Μεγάλη αγγυλωτή χειρουργική αφαίρεση της εξαλλαγμένης ζώνης (large loop of the transformation zone)**

Αυτός ο χειρισμός γίνεται για να αφαιρεθεί από τον τράχηλο η περιοχή που εμπεριέχει τα ανώμαλα κύτταρα (εξαλλαγμένη ζώνη) και να εξεταστούν κάτω από το μικροσκόπιο. Η αφαίρεση γίνεται με τοπική αναισθησία και κάποιες γυναίκες αναφέρουν το αίσθημα ελάχιστου πόνου. Μετά την εξέταση συστήνεται η αποχή από σεξουαλικές δραστηριότητες καθώς και η χρήση ταμπόν για λίγο χρονικό διάστημα. Η παρουσία ελάχιστου αίματος από τον κόλπο για μερικές ημέρες θεωρείται φυσιολογική (82).

#### **2.4.5. Κωνοειδής βιοψία**

Ο γιατρός αφαιρεί ένα κωνοειδές κομμάτι του τραχήλου. Παλιότερα γινόταν με νυστέρι, νάρκωση και ράμματα. Αυτός ο τρόπος πλέον έχει εγκαταλειφθεί γιατί είχε πολλές παρενέργειες. Σήμερα η κωνοειδής εκτομή γίνεται με Laser ή με LLETZ, μέθοδοι και οι δύο που δεν απαιτούν νάρκωση, ούτε ράμματα (83).

#### **2.4.6. Laser**

Στη διαδικασία αυτή η ακτίνα Laser χρησιμοποιείται για να εξαχνώσει τα άτυπα κύτταρα. Η θεραπεία μπορεί να πραγματοποιηθεί στα εξωτερικά ιατρεία νοσοκομειακών μονάδων αλλά και σε ιδιωτικό επίπεδο, με χρήση γενικής ή τοπικής αναισθησίας (84).

#### **2.4.7. Αγκύλη διαθερμίας**

Η χρήση της αγκύλης διαθερμίας είναι η πιο συχνή και απλή μέθοδος θεραπείας σήμερα (επίσης ονομάζεται LEEP ή LLETZ). Η μέθοδος χρησιμοποιεί μία μεταλλική αγκύλη που θερμαίνεται με χρήση ηλεκτρισμού, ώστε να αποκόψει τον άτυπο τραχηλικό ιστό. Η θεραπεία μπορεί να πραγματοποιηθεί στα εξωτερικά ιατρεία νοσοκομειακών μονάδων αλλά και σε ιδιωτικό επίπεδο, με χρήση γενικής ή τοπικής αναισθησίας (84,85).

#### **2.4.8. HPV – test (Ανίχνευση και τυποποίηση του HPV DNA)**

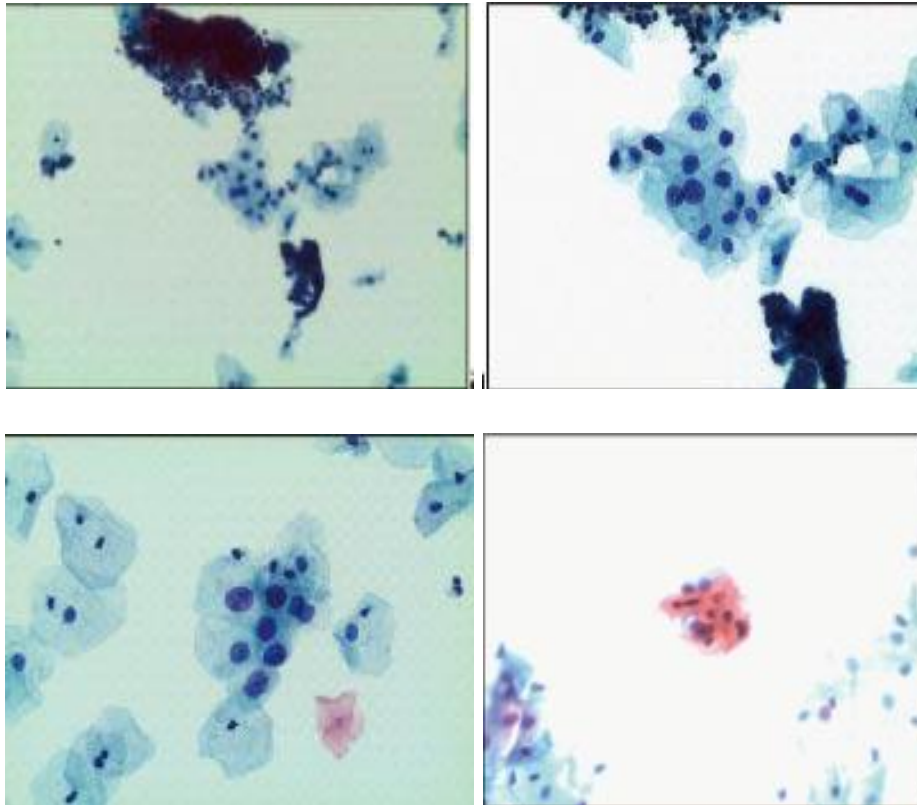
Όπως ήδη αναφέρθηκε, η αναγνώριση της αιτιολογικής δράσης του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων στη διαδικασία καρκινογένεσης στον τράχηλο της μήτρας και η πιστοποίηση του ογκογόνου δυναμικού ορισμένων μόνο

τύπων του ιού αυτού οδήγησε, όπως ήταν επόμενο, στον έλεγχο ύπαρξης του ιού και ιδιαίτερα της ύπαρξης των ογκογόνων τύπων του σε σειρά περιπτώσεων με προ-καρκινικές και καρκινικές αλλοιώσεις του τραχήλου (86,87). Στόχος των πολυάριθμων αυτών μελετών κατά την τελευταία δεκαετία ήταν η αναζήτηση του κατά πόσον η ανίχνευση ή μη των ειδικών για κάθε τύπο περιοχών του HPV- DNA μπορούσε να συσχετισθεί αφενός με τη βαρύτητα της υπάρχουσας αλλοίωσης και αφετέρου με την πρόγνωση της νόσου, γεγονός το οποίο ελέγχθηκε με μακροχρόνια παρακολούθηση των περιπτώσεων αυτών (88). Οι μέθοδοι αυτές ελέγχου του HPV-DNA βασίστηκαν σε ειδικές εξεταστικές τεχνικές της μοριακής βιολογίας, όπως southern blotting, dot blotting, in situ υβριδισμό, PCR, PCR ανάστροφης μεταγραφής (RT-PCR), SHARP (είδος PCR) και hybride capture TM (HCS) (89–92). Η τελευταία μάλιστα μέθοδος (Digene Corporation, Silver Spring, Maryland, USA), σχετικά απλή, σύντομη, με λιγότερο κόστος, με μεγαλύτερη εξειδίκευση και μικρότερη ευαισθησία από την PCR (γεγονός επιθυμητό στην περίπτωση αυτή, λόγω του γνωστού προβλήματος των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της τελευταίας), άρχισε πρόσφατα να εφαρμόζεται και για κλινικούς σκοπούς στις ΗΠΑ σε περιπτώσεις όπου υπάρχει ένδειξη, με βάση τα αποτελέσματα της κυτταρολογικής εξέτασης του τραχήλου. Πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής, και μάλιστα της λεγόμενης 2ης γενιάς hybride capture (hybride capture microplate [HCM]), που ανιχνεύει ένα σύνολο (“cocktail”) 13 ογκογόνων HPV-τύπων (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 και 68), είναι η δυνατότητα και της ποσοτικής εκτίμησης του ιογενές φορτίου στο κυτταρικό υλικό της βλάβης (η μέθοδος είναι σε θέση να ανιχνεύσει 1000 HPV γονιδιώματα ανά αντίδραση) (89). Παρ’ όλα αυτά, άλλοι συγγραφείς προτιμούν τη λεγόμενη ποσοτική PCR για την εφαρμογή του HPV-test, λόγω της μεγαλύτερης της ευαισθησίας. Η ανίχνευση κατ’ ουσία μόνον των ογκογόνων τύπων του HPV (η παρουσία των μη ογκογόνων τύπων δεν επιβαρύνει κατά πολύ την πρόγνωση μιας ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης) έχει εισαχθεί ήδη σε πολλούς αλγόριθμους διαγνωστικής προσέγγισης των αλλοιώσεων του τραχηλικού επιθηλίου, κατά κανόνα δε η εφαρμογή αυτού του HPV-test αφορά μόνο σε περιπτώσεις χαμηλού βαθμού (κυτταρολογικών) αλλοιώσεων (οι υψηλού βαθμού

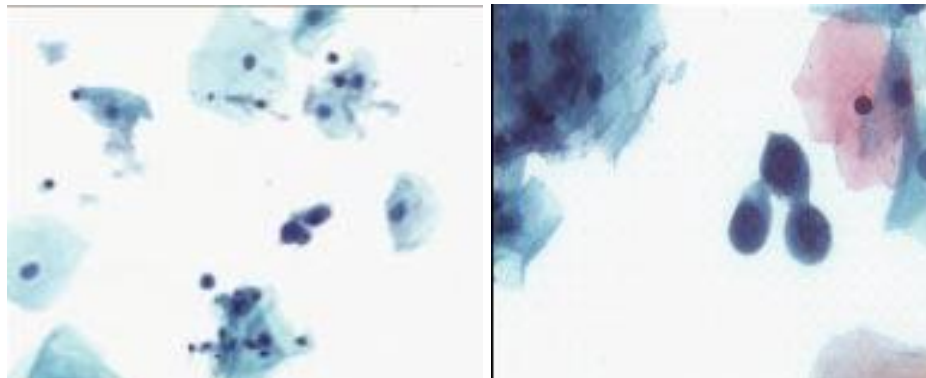
[κυτταρολογικές] αλλοιώσεις πρέπει, όπως αναφέρθηκε, να αντιμετωπιστούν θεραπευτικά, ανεξάρτητα της ύπαρξης ή μη ογκογόνων HPV-τύπων - αν και αυτή θεωρείται πλέον δεδομένη -). Σε χαμηλού βαθμού (κυτταρολογικές) αλλοιώσεις ο χρόνος της εφαρμογής του HPV-test διαφοροποιείται και πάλι ανάλογα με το αν επί μη φυσιολογικού τεστ Παπανικολάου ή και ως εξέταση ρουτίνας εφαρμόζεται άμεσα κολποσκόπηση (“ευρωπαϊκή/λατινοαμερικανική σχολή”) ή εάν η κολποσκόπηση είναι η εξέταση της οποίας ο αριθμός εφαρμογών πρέπει να διατηρηθεί όσο το δυνατόν χαμηλότερος (“βορειοαμερικανική/βρετανική σχολή”). Σύμφωνα με την τελευταία αυτή άποψη σε όλες τις γυναίκες με χαμηλού βαθμού ευρήματα στο επαναληπτικό Pap-test (μετά 6μηνο από το αρχικό) πρέπει να διενεργείται το HPV-test (89,93–95). Επί θετικού HPV- test μόνον οι γυναίκες με ηλικία άνω των 25 ετών ή γυναίκες υψηλού κινδύνου κάθε ηλικίας θα πρέπει να παραπέμπονται προς κολποσκόπηση (η περαιτέρω αντιμετώπιση [παρακολούθηση ή θεραπεία] θα είναι ανάλογη με τα κολποσκοπικά ευρήματα και σύμφωνα με όσα έχουν προηγουμένως αναφερθεί). Σε περίπτωση επαναληπτικού Pap-test με χαμηλού βαθμού ευρήματα και αρνητικό HPV-test θα επαναληφθούν και οι δύο εξετάσεις σε 6 μήνες και αν η μία ή και οι δύο αποβούν θετικές θα παραπεμφθεί η γυναίκα προς κολποσκόπηση (αν αποβούν και οι δύο αρνητικές η επανεξέταση της γυναίκας με Pap-test θα γίνει σε 2 χρόνια) Η ευαισθησία του συνδυασμού Pap-test και HPV-test για την αναγνώριση υψηλού βαθμού τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών βλαβών σε γυναίκες με χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις στο τεστ Παπανικολάου ανέρχεται σύμφωνα με τελευταίες αμερικανικές μελέτες στο 95-100% (89,93–97) και σύμφωνα με βρετανική μελέτη στο 91% (98). Παράλληλα, σύμφωνα με τους ίδιους συγγραφείς, η ανεύρεση αρνητικού (εντός φυσιολογικών ορίων) Pap-test και αρνητικού HPV-test κατά την παρακολούθηση (follow-up) είναι σε θέση να αποκλείσει την ύπαρξη ενδοεπιθηλιακής βλάβης υψηλού βαθμού με εξειδίκευση 93-100%. Υπολογίστηκε δε ότι με τη μέθοδο αυτή (δηλαδή του διπλού τεστ [Pap-test + HPV-test]) μπορεί ο αριθμός των κολποσκοπήσεων και των “υπερθεραπειών” να μειωθεί κατά 30-50%. Ως ιδιαίτερο πλεονέκτημα θεωρείται η δυνατότητα μιας και μόνης λήψης υλικού από τη γυναίκα που προσέρχεται για την προληπτική κυτταρολογική εξέταση με την εφαρμογή της

τελευταία όλο και περισσότερο διαδιδόμενη μεθόδου της “βασισμένης σε υγρό” (liquid-based) συλλογής κυτταρικού υλικού προς κυτταρολογική εξέταση (Autocyte, Inc. [Roche CytoRich Automated Preparation System] Elon College, NC, USA] και Cytoc ThinPrep Processor [Cytoc Corp., Marlborough, M, USA]). Η μέθοδος αυτή ελαττώνει αρκετά τις πιθανότητες πλημμελούς συλλογής υλικού και κατά συνέπεια ελαττώνει τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα της κυτταρολογικής εξέτασης (99,100) και παράλληλα επιτρέπει τη διενέργεια στο ίδιο ληφθέν υλικό και του HPV-test, είτε άμεσα (ως μέθοδος screening) είτε έμμεσα, δηλαδή μόνο αν τα αποτελέσματα του Pap-test δείξουν ατυπίες ή χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις (95). Σημαντικό λοιπόν, και πάλι από την πλευρά του κόστους αλλά και της ευκολίας για την ασθενή, είναι το γεγονός ότι αν υπάρξουν τα παραπάνω αποτελέσματα στο Pap-test δεν απαιτείται η επαναπροσέλευση της γυναίκας στο ιατρείο για τη νέα λήψη υλικού για το HPV-test (95). Η τελική κλινική αξία του “διπλού” αυτού τεστ (Pap-test + HPV- test) σε περιπτώσεις γυναικών με ASCUS και LGSIL θα εκτιμηθεί το προσεχές χρονικό διάστημα, όταν θα υπάρξουν τα αποτελέσματα από τις μεγάλες μελέτες που διενεργούνται, όπως αναφέρθηκε, στις ΗΠΑ από το Centre for Disease Control και το National Cancer Institute. Πάντως τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα από μεγάλη μελέτη του Johns Hopkins University των ΗΠΑ είναι πολύ ενθαρρυντικά (92). Παράλληλα, υπάρχουν ήδη οι πρώτες προοπτικές μελέτες και απόψεις, σύμφωνα με τις οποίες το HPV-test θα μπορούσε πιθανόν στο μέλλον ακόμη και να αντικαταστήσει το τεστ Παπανικολάου για το μαζικό προληπτικό έλεγχο ασυμπτωματικών γυναικών με στόχο την πρόληψη του τραχηλικού καρκίνου (101,102). Στις τελευταίες δημοσιευμένες και μη μελέτες από συγγραφείς, οι οποίοι συνιστούν την κολποσκόπηση είτε ως μέθοδο ρουτίνας είτε επιλεκτικά, όταν υπάρξουν μη φυσιολογικά ευρήματα στο τεστ Παπανικολάου (“ευρωπαϊκή/ λατινοαμερικανική σχολή”), η ανίχνευση και τυποποίηση του HPV-DNA είτε δεν αναφέρεται καθόλου είτε αναφέρεται ως μία επιπλέον εξεταστική μέθοδος, η οποία όμως δεν αντικαθιστά ούτε μετατοπίζει την κολποσκόπηση σε μια πιο προχωρημένη φάση της διαγνωστικής προσέγγισης της γυναίκας με χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις (96,103,104). Έτσι, σύμφωνα με αυτούς τους συγγραφείς οι αλγόριθμοι αντιμετώπισης των

γυναικών με χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις δεν διαφοροποιούνται από την προσθήκη του HPV-test, τουλάχιστον μέχρι σήμερα.



Εικόνα 13: Άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιορίστου σημασίας



Εικόνα 14: Άτυπα πλακώδη κύτταρα, δεν μπορούν να αποκλειστούν υψηλού βαθμού αλλοιώσεις του πλακώδους επιθηλίου

#### 2.4.9. Τραχηλογραφία

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η τραχηλογραφία εισήχθη από τον StafI το 1981 ως νέα μέθοδος screening για πρόληψη του τραχηλικού καρκίνου, με ανάδοχο το Ιατρικό Κολλέγιο του Wisconsin/ USA (National Testing Laboratories/USA).

Ουσιαστικά πρόκειται για φωτογράφιση του τραχήλου, μετά την επίδραση 5% οξεικού οξέος, με ειδική πανοραμική camera, που εστιάζει μία έντονη δέσμη φωτός με πολύ μικρό χρόνο έκθεσης και ελάττωση της σφαιρικής απόκλισης. Η διαδικασία είναι απλή, σύντομη (<2 λεπτά) και μπορεί να διενεργηθεί και από παραϊατρικό προσωπικό. Η (διπλή) φωτογραφία (cervigram) εκτιμάται σε ειδικά κέντρα με εξειδικευμένο προσωπικό, προβαλλόμενη (ως διαφάνεια) σε οθόνη, τα δε αποτελέσματα κατατάσσονται ως αρνητικά, άτυπα, θετικά ή τεχνικά μη αξιολογήσιμα. Επί αρνητικής τραχηλογραφίας η γυναίκα επανέρχεται στην κλασική ετήσια ή διετή παρακολούθηση με Pap-test, επί άτυπου ο κυτταρολογικός έλεγχος πρέπει να επαναληφθεί σε 6 μήνες και να συμπληρωθεί εκ νέου με τραχηλογραφία και επί θετικής τραχηλογραφίας πρέπει να ακολουθήσει κολποσκόπηση (105). Οι αρχικές μελέτες εφαρμογής της μεθόδου είτε ως διαδικασίας μαζικού ελέγχου ασυμπτωματικού πληθυσμού (screening) είτε ως μεθόδου συμπληρωματικής του τεστ Παπανικολάου για την αναγνώριση των γυναικών με σοβαρού βαθμού βλάβη, επί φυσιολογικού Pap-test ή LGSIL, είχαν πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Παρ' όλη την σχετικά ευρεία εφαρμογή της τραχηλογραφίας στις ΗΠΑ, η μέθοδος δεν βρήκε αντίστοιχη εφαρμογή στην Ευρώπη, κυρίως λόγω του κόστους του εξοπλισμού, της ανάγκης χρήσης της γυναικολογικής εξεταστικής κλίνης και λήψης από τη γυναίκα της θέσης λιθοτομής, καθώς και της έλλειψης ειδικών κέντρων (τουλάχιστον στη Μ. Βρετανία) αξιολόγησης των τραχηλοφωτογραφιών (98,106).

#### **2.4.10. Πολικός δείκτης**

Η μέθοδος του “πολικού δείκτη” (Polarprobe [Polartechnics Ltd, Sydney, Australia]) είναι μια νέα ηλεκτρονική μέθοδος αναγνώρισης προκαρκινικών και καρκινικών αλλοιώσεων του τραχηλικού επιθηλίου βασιζόμενη στη διαφορετική αντίδραση του παθολογικού από το φυσιολογικό επιθήλιο σε φωτεινά και ηλεκτρικά ερεθίσματα. Τα ερεθίσματα εκπέμπονται με την εφαρμογή (επαφή) στον τράχηλο - μέσω μητροσκοπίου - ενός “δείκτη” μήκους 25 cm, με ειδική άκρη 5 mm εφοδιασμένη με στοιχεία για εκπομπή τεσσάρων διαφορετικού μήκους κύματος οπτικών και χαμηλής τάσης ηλεκτρικών ερεθισμάτων. Το φυσιολογικό, το προκαρκινωματώδες και το καρκινικό τραχηλικό επιθήλιο αντανακλούν τα οπτικά και ηλεκτρικά αυτά ερεθίσματα με

διαφορετικό τρόπο, με χαρακτηριστικές καμπύλες αποπόλωσης, οι οποίες καταγράφονται ευκρινώς, κατατάσσονται και αξιολογούνται σύμφωνα με το ειδικό soft ware του συνδεδεμένου computer (μεγέθους βιβλίου). Έτσι, ανάλογα με την καταγραφόμενη καμπύλη ο υπολογιστής είναι σε θέση να αναγνωρίσει την κατάσταση των κυττάρων του τραχηλικού επιθηλίου και να μεταδώσει το αποτέλεσμα στον χρήστη με οπτικό ή ακουστικό σήμα. Η διαδικασία είναι πολύ απλή και σύντομη (<20 δευτερόλεπτα), μπορεί να διενεργηθεί από ιατρό αλλά και παραϊατρικό προσωπικό με απλές οδηγίες, δεν έχουν παρατηρηθεί παρενέργειες, δεν είναι ιδιαίτερα ακριβή, είναι εύκολα αποδεκτή από τις γυναίκες και μάλιστα περισσότερο από την κλασική λήψη του τεστ Παπανικολάου, είναι δε ιδιαίτερα ελκυστική λόγω της άμεσης λήψης του αποτελέσματος (98,107). Παρ' όλα αυτά απαιτούνται ακόμη αρκετές μελέτες για να ελέγξουν και να αποδείξουν την αξιοπιστία της μεθόδου.

#### **2.4.11. Άλλες μέθοδοι διάγνωσης**

##### **Αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση**

Ελέγχεται ο κόλπος, ο τράχηλος, η μήτρα, οι παραμήτριοι χώροι, οι ωοθήκες, και το ορθό έντερο. Ο γιατρός εισάγει ένα ή δύο δάκτυλα του ενός χεριού φορώντας γάντια και έχοντάς λιπάνει τον κόλπο ενώ το άλλο χέρι τοποθετείται πάνω από το κατώτερο μέρος της κοιλίας ψηλαφώντας το μέγεθος, τη μορφή και τη θέση της μήτρας και των ωοθηκών. Ένα ενδοσκόπιο εισάγεται επίσης στον κόλπο, ο οποίος εξετάζεται μαζί με τον τράχηλο για πιθανές αλλοιώσεις χαρακτηριστικές της νόσου. Παράλληλα λαμβάνεται υλικό για τεστ Παπανικολάου. Επίσης διενεργείται δακτυλική εξέταση του ορθού για τυχόν διογκώσεις ή παθολογικές περιοχές (79).

##### **Thin Prep (Κυτταρολογία υγρής φάσης)**

Τα τελευταία χρόνια έχει βρεθεί μια καινούργια μέθοδο, πιο αξιόπιστη, όσον αφορά τον έλεγχο των κυττάρων που λαμβάνονται από τον τράχηλο. Μέχρι πριν λίγα χρόνια, στο κλασικό τεστ Παπανικολάου, λαμβάνονταν τα κύτταρα, με τη βοήθεια μιας σπάτουλας και μιας βούρτσας και τοποθετούνταν πάνω σε δύο γυάλινα πλακάκια (αντικειμενοφόρα πλακάκια), και αποστέλλονταν για εξέταση. Αυτό το δείγμα πολλές φορές ήταν υποκείμενο αλλαγών από τον

τρόπο που γινόταν η μονιμοποίηση και μεταφορά του, καθώς επίσης και η ανάγνωση του, γιατί στο ίδιο οπτικό πεδίο βρίσκονταν πολλά κύτταρα το ένα πάνω στο άλλο. Με την καινούργια μέθοδο, το τεστ λαμβάνεται με τον ίδιο ακριβώς τρόπο, τοποθετείται όμως μέσα σε ένα μπουκαλάκι με συντηρητικό. Έτσι παραμένει αναλλοίωτο μέχρι την ανάλυση του. Κατά την ανάλυση το μικροσκόπιο συνδεδεμένο με υπολογιστή και σαρωτή ελέγχει όλα τα κύτταρα καθένα ξεχωριστά. Με αυτό τον τρόπο εξετάζονται πολύ περισσότερα κύτταρα και η αξιοπιστία του αποτελέσματος αυξάνει περίπου 25% (80).

### **Κρυοθεραπεία**

Στην κρυοθεραπεία μία μεταλλική πλάκα ψύχεται σε πολύ χαμηλή θερμοκρασία και τοποθετείται στο τράχηλο ώστε να απομακρύνει καταψύχοντας τα παθολογικά τραχηλικά κύτταρα. Η κρυοθεραπεία μπορεί να πραγματοποιηθεί στα εξωτερικά ιατρεία νοσοκομειακών μονάδων αλλά και σε ιδιωτικό επίπεδο, χωρίς την απαραίτητη χρήση αναισθησίας (80,108).



## 2.5. ΣΤΑΔΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Τα αποτελέσματα των παραπάνω εξετάσεων συνεκτιμώνται μαζί με τα αποτελέσματα της αρχικής βιοψίας του όγκου για να καθοριστεί το στάδιο του καρκίνου του τραχήλου. Η σταδιοποίηση για τον καρκίνο του τραχήλου περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια (14,109):

- ✚ **Στάδιο 0 (καρκίνωμα *in situ* ή ενδοεπιθηλιακό)**: Στο στάδιο 0, ο καρκίνος καταλαμβάνει μόνο το επιφανειακό στρώμα των κυττάρων που επενδύουν τον τράχηλο χωρίς να εισβάλει στους ιστούς του τραχήλου που εντοπίζονται βαθύτερα. Ο καρκίνος που βρίσκεται σ' αυτό το στάδιο καλείται επίσης *in situ* ή ενδοεπιθηλιακός ή μη διηθητικός.
- ✚ **Στάδιο I**: Στο στάδιο I, ο καρκίνος εντοπίζεται μόνο στον τράχηλο. Το στάδιο I διαιρείται σε στάδια IA και IB, με βάση την έκταση του καρκίνου. Στάδιο IA: Μικρής έκτασης καρκινικός ιστός μέσα στον τράχηλο που είναι ορατός μόνο με το μικροσκόπιο. Το βάθος διήθησης δεν ξεπερνά τα 5 χιλιοστά και η έκταση σε πλάτος τα 7 χιλιοστά. Στάδιο IB: Ο κακοήθης όγκος βρίσκεται ακόμα μέσα στον τράχηλο και είτε είναι ορατός μόνο με μικροσκόπιο διηθώντας σε βάθος μεγαλύτερο από 5 χιλιοστά ή σε πλάτος μεγαλύτερο από 7 χιλιοστά, είτε είναι ορατός χωρίς μικροσκόπιο με μέγεθος κλινικής βλάβης πάνω από 4 εκατοστά.
- ✚ **Στάδιο II**: Στο στάδιο II, ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί πέραν του τραχήλου αλλά όχι στο τοίχωμα της πυέλου. Το στάδιο II διαιρείται στα στάδια IIA και IIB, με κριτήριο το βαθμό επέκτασης του καρκίνου στους γειτονικούς ιστούς. Στάδιο IIA: Ο καρκίνος έχει προχωρήσει στα ανώτερα δύο τρίτα του κόλπου αλλά όχι στους ιστούς γύρω από την μήτρα (παραμήτρια). Στάδιο IIB: Ο καρκίνος έχει προχωρήσει στα ανώτερα δύο τρίτα του κόλπου με διήθηση και των παραμητρίων.
- ✚ **Στάδιο III**: Στο στάδιο III, ο καρκίνος έχει διηθήσει το κατώτερο τριτημόριο του κόλπου με πιθανή επέκταση στο πυελικό τοίχωμα και τους επιχώριους (γειτονικούς) λεμφαδένες. Το στάδιο III διακρίνεται σε: Στάδιο IIIA στο οποίο τα καρκινικά κύτταρα έχουν εξαπλωθεί στο κατώτερο τριτημόριο του κόλπου αλλά όχι στο πυελικό τοίχωμα. Στάδιο

IIIB στο οποίο το πνευλικό τοίχωμα διηθείται ή / και το μέγεθος του όγκου έχει αυξηθεί αρκετά ώστε να πιέζει τους ουρητήρες (κοίλα όργανα που συνδέουν τους νεφρούς με την κύστη). Αυτή η πίεση εκ των έξω μπορεί να οδηγήσει σε διόγκωση των νεφρών λόγω απόφραξης (υδρονέφρωση) ή να τους καταστήσει μη λειτουργικούς. Τα καρκινικά κύτταρα διηθούν επίσης τους πνευλικούς λεμφαδένες.

✚ **Στάδιο IV:** Στο στάδιο IV, ο καρκίνος έχει επεκταθεί στην ουροδόχο κύστη, το ορθό έντερο, ή άλλα μέρη του σώματος. Το στάδιο IV διαιρείται στα στάδια IVA και IVB, ανάλογα με τις περαιτέρω διηθήσεις του καρκίνου. Στάδιο IVA έχει προσβληθεί η κύστη ή / και το τοίχωμα του ορθού, με θετικούς (προσβεβλημένους) λεμφαδένες της πυέλου. Στάδιο IVB ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί πέραν της πυέλου και των πνευλικών λεμφαδένων σε πιο απομακρυσμένα μέρη του σώματος, όπως στην κοιλία, στο ήπαρ, στο γαστρεντερικό σωλήνα, ή στους πνεύμονες (απομακρυσμένες μεταστάσεις).

## 2.6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

### 2.6.1. Εγχείρηση

Πριν από κάθε χειρουργική επέμβαση ο ιατρός επεξηγεί και συζητεί με την ασθενή για το είδος και την έκταση της χειρουργικής επέμβασης που εισηγείται με βάση τα ευρήματα από τις διάφορες εξετάσεις που προηγήθηκαν. Η ασθενής πριν από την επέμβαση πρέπει να είναι απόλυτα σίγουρη ότι έχει συζητήσει με τον ιατρό της λεπτομερώς την κατάσταση της και το όφελος που θα έχει από την εγχείρηση καθώς επίσης και τις πιθανές επιπλοκές είτε αυτές θα είναι παροδικές ή μόνιμες. Τέτοιου είδους επεμβάσεις είναι καλό να γίνονται από ιατρούς που έχουν εξειδίκευση ή εμπειρία στον γυναικολογικό καρκίνο.

Η χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας μπορεί να αφορά την αφαίρεση της μήτρας, τους λεμφαδένες της περιοχής και μικρό μέρος του κόλπου. Αν τα καρκινικά κύτταρα εντοπίζονται μόνο στην επιφάνεια του τραχήλου τότε η θεραπευτική αντιμετώπιση θα αφορά, κωνοειδή εκτομή του τραχήλου και βιοψία, θεραπεία με laser, κρυοπηξία ή τραχηλεκτομή. Επίσης είναι πιθανή η αμφοτερόπλευρη αφαίρεση των ωοθηκών και των σαλπίγγων εκτός αν η ασθενής είναι νέα γυναίκα και η περίπτωση της επιτρέπει την μη αφαίρεση τους για να μην επέλθει πρόωμη εμμηνόπαυση.

Επίσης για κάποιες ασθενείς η χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι προτιμότερη αντί της χορήγησης ακτινοθεραπείας στην περιοχή της πυέλου ως θεραπευτική επιλογή, καθ' ότι η επίδραση της ακτινοθεραπείας πάνω στις ωοθήκες αδρανοποιεί τη λειτουργία τους με αποτέλεσμα την πρόωρη εμμηνόπαυση. Σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου το θεραπευτικό όφελος είναι μεγαλύτερο από την αφαίρεση ή την αδρανοποίηση των ωοθηκών ο ιατρός θα χορηγήσει υποκατάστατα ορμονών (Hormone replacement therapy-HRT) για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης. Αυτά τα υποκατάστατα χορηγούνται είτε σε χάπια, είτε σε επιδερμικά έμπλαστρα ή σε κρέμες (18,79,110).

### **Μετά τη χειρουργική επέμβαση**

Μετά τη χειρουργική επέμβαση το νοσηλευτικό προσωπικό του θαλάμου ενθαρρύνει την ασθενή για έγκαιρη κινητοποίηση με σκοπό την πρόληψη πιθανών μετεγχειρητικών επιπλοκών (θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονία κ.τ.λ.). Αν η κατάσταση της ασθενούς δεν το επιτρέπει ακόμα θα καλεστεί η/ο φυσιοθεραπεύτρια/της για να επιδείξει τις πρέπουσες ασκήσεις.

Η ασθενής θα παίρνει ενδοφλέβια υγρά σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού μέχρι να μπορέσει να σιτίζεται κανονικά. Επίσης είναι συνηθισμένη η εισαγωγή διουρηθρικού καθετήρα πριν ή κατά τη διάρκεια της επέμβασης, ο οποίος συνδέεται με ουροσυλλέκτη. Σε κάποιες περιπτώσεις ο ιατρός τοποθετεί σωλήνα παροχέτευσης για να αποβάλλονται τα υγρά από την περιοχή της επέμβασης. Υγρά και αίμα είναι φυσιολογικό να αποβάλλονται και από τον κόλπο. Ο ιατρός μετά από κάθε επέμβαση μεριμνά και ελέγχει το θέμα του πόνου με τα κατάλληλα παυσίπονα, ο οποίος φυσιολογικά υπάρχει για μερικές ημέρες. Η παραμονή στο νοσοκομείο/κλινική διαρκεί περίπου 6-8 ημέρες και η ασθενής αναχωρεί αφού προηγουμένων της αφαιρεθούν οι ραφές/κλιπς.

Οι ασθενείς που ζουν μόνες τους και δεν έχουν βοήθεια στο σπίτι είναι καλό να συζητήσουν το πρόβλημα τους με την κοινωνική λειτουργό του νοσοκομείου ή την κοινωνική λειτουργό των οργάνωσεων/συνδέσμων ασθενών με καρκίνο προτού φύγουν για το σπίτι τους. Μετά την επέμβαση πιθανό να υπάρχουν διαταραχές στην περίοδο καθώς και προβλήματα σύλληψης εκτός, από τις περιπτώσεις όπου η εμμηνόπαυση οριστικοποιείται μετά από ολική υστερεκτομή. Η σεξουαλική δραστηριότητα πρέπει να ανασταλεί για μερικές εβδομάδες (τουλάχιστον 6) μέχρι να επουλωθεί η περιοχή της επέμβασης. Κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης μετά από υστερεκτομή ορισμένες γυναίκες δυσκολεύονται να οδηγήσουν για μερικές εβδομάδες. Γίνονται συστάσεις προς όλες τις ασθενείς να αποφεύγουν την εντατική σωματική κούραση/άσκηση και το σήκωμα βάρους για 2 μήνες τουλάχιστον καθώς επίσης και την οδήγηση.

Κάποιες ασθενείς μετά από τη διάγνωση και τη χειρουργική αφαίρεση του καρκίνου ίσως να αισθάνονται ψυχολογική αναστάτωση ή φόρτιση. Σε τέτοιες περιπτώσεις η απομόνωση και η σιωπή δεν ενεργούν θετικά. Σημαντική είναι η βοήθεια από εξειδικευμένους επαγγελματίες ψυχολόγους, κοινωνικούς λειτουργούς και νοσηλεύτριες.

### **Πιθανές μακροχρόνιες μετεγχειρητικές επιπλοκές**

Οι περισσότερες γυναίκες που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση λόγω καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας δεν παρουσιάζουν καμία μετεγχειρητική επιπλοκή. Ωστόσο, οι πιθανές επιπλοκές που θα μπορούσαν να εμφανιστούν είναι βλάβη στο νεύρο που ελέγχει τη λειτουργία της ουροδόχου κύστης ή του παχέος εντέρου, με συμπτώματα όπως η ακράτεια ούρων ή κοπράνων και λεμφοίδημα στο/στα κάτω άκρο/α σε περίπτωση που επιβάλλεται η αφαίρεση λεμφαδένων, με συμπτώματα το οίδημα λόγω ελλιπούς κυκλοφορίας του λεμφικού υγρού.

#### **2.6.2. Τραχηλεκτομή**

Γίνεται μόνο στις περιπτώσεις έγκαιρης διάγνωσης του καρκίνου. Στις νεαρές γυναίκες με έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας υπάρχει η δυνατότητα εφαρμογής της νέας χειρουργικής μεθόδου που ονομάζεται τραχηλεκτομή. Με αυτό το είδος της χειρουργικής αντιμετώπισης αφαιρούνται μόνο ο τράχηλος και το άνω μέρος του κόλπου ενώ το υπόλοιπο μέρος της μήτρας παραμένει. Οι λεμφαδένες της περιοχής αφαιρούνται διαδερμικά με μία μικρή τομή πάνω στην κοιλία (keyhole surgery).

Αυτό το είδος χειρουργικής αντιμετώπισης του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας δίνει το πλεονέκτημα στη νεαρή γυναίκα να τεκνοποιήσει. Σε περίπτωση μελλοντικής εγκυμοσύνης γίνεται συρραφή στο κάτω μέρος της μήτρας για συγκράτηση της κύησης λόγω του υψηλού κινδύνου για αποβολή. Ο τοκετός προγραμματίζεται και γίνεται πάντοτε με καισαρική τομή. Η τραχηλεκτομή είναι εξειδικευμένη χειρουργική μέθοδος και γίνεται από ειδικούς γυναικολόγους σε νοσοκομεία ή κλινικές (18,79,110).

### **2.6.3. Εκτεταμένη πνευλική χειρουργική επέμβαση**

Σε κάποιες περιπτώσεις μετά από την συμπλήρωση της ενδεικνυόμενης θεραπευτικής αγωγής μπορεί να υπάρξει υποτροπή της νόσου μέσα στην πύελο. Αυτή η εξέλιξη πιθανόν να οδηγήσει τον ιατρό στη ριζική χειρουργική αφαίρεση των οργάνων που βρίσκονται μέσα στην πύελο όπως η μήτρα, ο τράχηλος, οι ωοθήκες, η ουροδόχος κύστη και το κάτω μέρος του παχέος εντέρου. Κατά την αφαίρεση των πιο πάνω οργάνων, που ευτυχώς σπάνια συμβαίνει, ο ιατρός θα μεριμνήσει για την αποκατάσταση της εντερικής λειτουργίας καθώς επίσης και την διοχέτευση των ούρων κάνοντας ανοίγματα, ένα για την κάθε περίπτωση, πλάγια πάνω στην κοιλιά (κολοστομία, ουροστομία) για περισυλλογή των κενώσεων, κοπράνων και ούρων. Επίσης θα κάνει αποκατάσταση του κόλπου (18,79,110).

Ο ιατρός και η ειδική νοσηλεύτρια στη φροντίδα των στομιών επεξηγούν με λεπτομέρεια όλους τους χειρισμούς για την επέμβαση και την φροντίδα των στομιών. Η ειδική νοσηλεύτρια επισκέπτεται συχνά την ασθενή μετεγχειρητικά μέχρι να συνηθίσει να χειρίζεται με ασφάλεια από μόνη της τις στομίες και δίνει όλες τις απαραίτητες συμβουλές για καλή φροντίδα του δέρματος γύρω από την περιοχή.

Γενικά αυτού του είδους οι επεμβάσεις είναι χρονικά μεγάλες όπως μεγάλος είναι και ο χρόνος ανάρρωσης και αποδοχής των νέων συνθηκών που αφορούν την εικόνα του σώματος και τις αλλαγές στην ποιότητα ζωής.

### **2.6.4. Ακτινοθεραπεία**

Χρησιμοποιεί ακτίνες υψηλής ενέργειας για να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα και να τα σταματήσει από την ανάπτυξή τους. Η ακτινοθεραπεία είναι τοπική θεραπεία όπως η εγχείρηση και μπορεί να επιδράσει μόνο στα καρκινικά κύτταρα της περιοχής που ακτινοβολείται και γίνεται με χορήγηση υψηλών δόσεων ακτινών Χ. Για τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας η ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί εξωτερικά (επιφάνεια του δέρματος) ή εσωτερικά (ενδοκολπικά) ή σε συνδυασμό και των δύο μεθόδων (18,79,111).

### **Σχεδιασμός της θεραπείας**

Ο σχηματισμός της θεραπείας είναι πολύ σημαντικός αφού αποσκοπεί τόσο στην καταπολέμηση της ασθένειας όσο και στον περιορισμό των πιθανών επιπλοκών από την ακτινοβολία. Για το σχεδιασμό της θεραπείας δίνεται ραντεβού και συμπληρώνεται συνήθως μέσα σε 1-2 ημέρες. Περιλαμβάνει ακτινολογικές απεικονίσεις και αξονική τομογραφία καθώς επίσης την τοποθέτηση μικρών σημαδιών πάνω στο δέρμα με μαρκαδόρο ή και tattoo για καθοδήγηση της ακτινοβολίας. Για καλύτερες εικόνες, ενδοκολπικά τοποθετείται ταμπόν και χορηγείται ακτινο-απεικονιστικό υγρό από τον πρωκτό (18,79,111).

### **Εξωτερική ακτινοθεραπεία**

Η εξωτερική ακτινοθεραπεία (διαδερμική) χορηγείται σε καθημερινές μικρές δόσεις εκτός Σαββάτου και Κυριακής και είναι ανώδυνη. Η υψηλής ενέργειας ακτινοβολία εκπέμπεται από ειδικό μηχάνημα το οποίο είναι εγκατεστημένο σε ειδικά διαμορφωμένο δωμάτιο και χώρο του νοσοκομείου/κλινικής για σκοπούς ακτινοπροστασίας. Μέσα σε αυτό το διαμορφωμένο δωμάτιο οι ασθενείς παίρνουν τη θεραπεία τους ξαπλωμένοι χωρίς την παρουσία του ακτινογράφου. Ο ακτινογράφος θα χορηγήσει τη θεραπεία με τη χρήση του ηλεκτρονικού υπολογιστή, από άλλο χώρο όπου παράλληλα έχει τη δυνατότητα να παρακολουθεί τον ασθενή διαμέσου του κλειστού συστήματος καθ' όλη την διάρκεια της θεραπείας του.

Ο ασθενής δεν χρειάζεται να διανυκτερεύσει στο νοσοκομείο/κλινική για όσο παίρνει ακτινοθεραπεία εκτός και εάν ο γιατρός κρίνει διαφορετικά. Κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας γίνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα αναλύσεις αίματος και δίδονται ανάλογες συμβουλές, από τον ιατρό ή τη νοσηλεύτρια, για φροντίδα του δέρματος στην περιοχή που ακτινοβολείται καθώς επίσης και οδηγίες για το είδος της διατροφής (18,79,111).

### **Εσωτερική ακτινοθεραπεία – Βραχυθεραπεία**

Η εσωτερική ακτινοθεραπεία χορηγείται ενδοκολπικά απευθείας πάνω στον τράχηλο με τη χρήση υψηλών δόσεων ακτινοβολίας και με χαμηλή επίδραση στους γύρω ιστούς και όργανα. Η διάρκεια της χορήγησης της θεραπείας είναι μικρή και συμπληρώνεται συνήθως σε σύντομο χρονικό διάστημα. Δεν χρειάζεται η παραμονή της ασθενούς εντός του νοσοκομείου/κλινικής (18,79,111).

### **Παρενέργειες της ακτινοθεραπείας**

Η απώλεια ενδοκολπικών υγρών ή μικροαιμορραγίας δεν είναι ασυνήθιστο φαινόμενο μετά τη συμπλήρωση της θεραπείας. Αν όμως η ποσότητα είναι μεγάλη θα πρέπει να ενημερωθεί ο ιατρός ή η νοσηλεύτρια. Η ακτινοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει διάρροια, κάψιμο κατά την διούρηση και κόπωση. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι ήπια ή και σοβαρά μερικές φορές. Ο γιατρός δίνει πάντοτε οδηγίες για αποφυγή ή περιορισμό των συμπτωμάτων.

Σε κάποιες περιπτώσεις η ακτινοβολία μπορεί να επηρεάσει τις ωθήκες και να παρουσιασθούν συμπτώματα εμμηνόπαυσης 3 μήνες περίπου μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό σημαίνει ότι ο κύκλος της περιόδου μπορεί να σταματήσει και η ασθενής να παρουσιάσει εξάψεις, εφίδρωση, ξηρότητα του δέρματος και του κόλπου. Επίσης λόγω της θεραπείας μπορεί να συρρικνωθεί/στενέψει ο κόλπος και να δυσκολεύει την σεξουαλική επαφή (112).

### **Πιθανές παρενέργειες μακράς διάρκειας**

Σπάνια κάποιες παρενέργειες μπορεί να διαρκέσουν περισσότερο. Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών μπορεί να παρουσιαστούν παρατεταμένες διάρροιες ή συχνουρία. Επίσης μπορεί να παρουσιάσουν μικροαιμορραγία από τα αγγεία του εντέρου ή της ουροδόχου κύστης. Η συρρίκνωση και η στένωση του κόλπου μπορεί να παραταθεί και να δυσκολεύει τη σεξουαλική επαφή.

Σπανιότερα μπορεί να παρουσιασθεί οίδημα στα πόδια – λεμφοίδημα. Σαν αιτία αυτού του προβλήματος μπορεί να είναι η αφαίρεση λεμφαδένων που βρίσκονται στην περιοχή της πυέλου κατά την χειρουργική



επέμβαση ή και η αναγκαία συμπερίληψη των λεμφαδένων στην ακτινοθεραπεία (112).

### **2.6.5. Χημειοθεραπεία**

Είναι η χρήση κυτταροστατικών φαρμάκων που καταστρέφουν καρκινικά κύτταρα. Υπάρχουν διάφορα είδη κυτταροστατικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας. Τα περισσότερα φάρμακα χορηγούνται ενδοφλέβια. Συνήθως η χημειοθεραπεία χορηγείται σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία για πιο δραστική θεραπευτική αντιμετώπιση. Σε κάποιες περιπτώσεις η χημειοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί πριν τη χειρουργική επέμβαση με σκοπό τη σμίκρυνση του όγκου και την ευκολότερη αφαίρεση του.

Χημειοθεραπεία επίσης μπορεί να χορηγηθεί σε άτομα που παρουσιάζουν μεταστάσεις σε άλλα μέρη του σώματος τους και σε άτομα όπου η αρρώστια τους επανεμφανίζεται μετά την ακτινοθεραπεία. Σε αυτές τις περιπτώσεις η χημειοθεραπεία στοχεύει στη συρρίκνωση και τον περιορισμό της ασθένειας, στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και στην παράταση της καλής ποιότητας της ζωής τους (18,79,113).

#### **Παρενέργειες της χημειοθεραπείας**

Οι παρενέργειες της χημειοθεραπείας μπορεί να είναι κάπως πιο έντονες όταν χορηγείται σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία. Τα κυτταροστατικά φάρμακα επηρεάζουν παροδικά την παραγωγή των κυττάρων του αίματος, τα λευκά και τα ερυθρά αιμοσφαίρια καθώς και τα αιμοπετάλια. Οι καθορισμένες αιματολογικές εξετάσεις προσβλέπουν στον εντοπισμό για τυχόν πτώση αυτών των αιμοσφαιρών και τη χορήγηση κατάλληλης αγωγής και φροντίδας. Τα κυτταροστατικά φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν την ηπατική και τη νεφρική λειτουργία, γι' αυτό πριν τη χορήγηση της χημειοθεραπείας γίνεται αιματολογικός έλεγχος.

Άλλες παρενέργειες είναι το αίσθημα της κόπωσης, η ναυτία, ο εμετός, η αλωπεκία (απώλεια μαλλιών). Για τη ναυτία και τον εμετό χορηγούνται προληπτικά αντιεμετικά φάρμακα. Η απώλεια μαλλιών είναι επίσης παροδική,

δύο με τρεις μήνες μετά τη συμπλήρωση της χημειοθεραπείας τα μαλλιά ξαναφυτρώνουν.

Κάποια φάρμακα της χημειοθεραπείας μπορεί να προκαλέσουν ερεθισμό ή και μικρά έλκη στο βλεννογόνο του στόματος. Η υγιεινή και το τακτικό πλύσιμο του στόματος συμβάλλει στην απάμβλυνση του προβλήματος. Όλες οι παρενέργειες υποχωρούν μετά τη συμπλήρωση της θεραπείας (113).

### **Η ιατρική παρακολούθηση**

Μετά τη συμπλήρωση της θεραπείας η ιατρική παρακολούθηση της ασθενούς θα είναι σε τακτά χρονικά διαστήματα και θα περιλαμβάνουν την επίσκεψη στον ιατρό, τον ακτινολόγο και αιματολογικό έλεγχο. Αν ενδιάμεσα των επισκέψεων προκύψει οτιδήποτε που ανησυχεί την ασθενή θα πρέπει να ενημερωθεί ο ιατρός.

## 2.7. ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

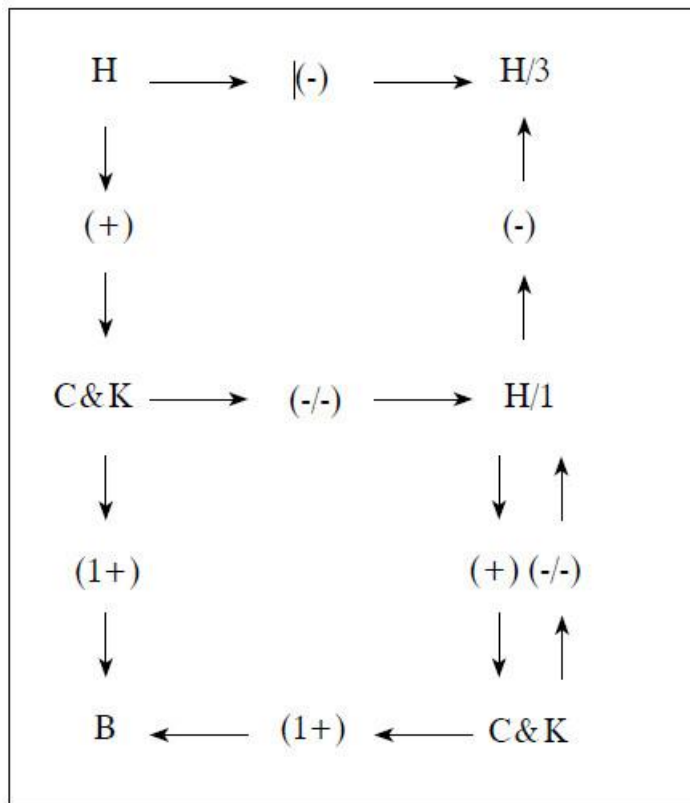
Εδώ και πάρα πολλά χρόνια, τα προγράμματα πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, βασιζόμενα από τη δεκαετία του 1950 στο τεστ Παπανικολάου, έπαιξαν σημαντικό ρόλο στον τομέα της δημόσιας υγείας, έχοντας ως αποτέλεσμα τη ριζική μείωση τόσο της συχνότητας όσο και της θνησιμότητας από αυτή τη μορφή καρκίνου. Ωστόσο, παρά τις μακροχρόνιες προσπάθειες για ευρεία εφαρμογή του τεστ-Παπανικολάου, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας εξακολουθεί να κατέχει στις μέρες μας τη δεύτερη θέση ως αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες σε παγκόσμιο επίπεδο (114). Νεότερα επιτεύγματα έχουν αλλάξει το πλαίσιο για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, με σημαντικότερες αρχικά την αναγνώριση της αιτιολογικής συσχέτισής του με τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (Human Papilloma Virus – HPV) και στη συνέχεια την ανάπτυξη και εφαρμογή στην κλινική πράξη των πολυδύναμων εμβολίων εναντίον του HPV (4,115). Ωστόσο, ποικίλα είναι τα ερωτήματα που ανακύπτουν γύρω από την εφαρμογή του συνδυασμού πρωτογενούς (HPV εμβολιασμός) και δευτερογενούς (ασυμπτωματικός έλεγχος - screening) πρόληψης (116). Αδιαμφισβήτητο είναι το γεγονός ότι ο προφυλακτικός εμβολιασμός εναντίον του HPV δεν πρόκειται να αντικαταστήσει τις άλλες στρατηγικές πρόληψης, και αυτό επειδή δεν επιτυγχάνεται ανοσιακή προστασία από όλους τους τύπους του ιού. Γυναίκες που έχουν εμβολιαστεί θα πρέπει να συνεχίσουν να υποβάλλονται σε προληπτικό ασυμπτωματικό έλεγχο. Ωστόσο, ο εμβολιασμός μπορεί να επιτρέψει την έναρξη του ασυμπτωματικού ελέγχου σε μεγαλύτερη ηλικία, την αύξηση των μεσοδιαστημάτων του ελέγχου και να οδηγήσει στη μείωση της επιβάρυνσης από την παρακολούθηση και θεραπεία των προ-διηθητικών αλλοιώσεων του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Θα πρέπει να γίνει γενικά κατανοητό ότι ο εμβολιασμός και ο ασυμπτωματικός έλεγχος αλληλοσυμπληρώνονται και ότι η παραμέληση του τακτικού ελέγχου λόγω του εμβολιασμού θα μπορούσε να αυξήσει τη συχνότητα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (117,118). Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στη νέα εποχή, ώστε να εντοπιστούν έγκαιρα φαινόμενα υποκατάστασης τύπων που έχουν καταπολεμηθεί με το εμβολιασμό από άλλους, μέχρι σήμερα

σπανιότερους, τύπους του ιού, καθώς και η αναγνώριση άλλων πιθανών αιτίων αποτυχίας του εμβολιασμού (119).

### **2.7.1. Αποτελεσματικότητα του ασυμπτωματικού ελέγχου (screening) χωρίς την εφαρμογή του εμβολιασμού**

Μετά την αναγνώριση της αιτιολογικής σχέσης του HPV με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, στον ασυμπτωματικό έλεγχο, πέρα από το τεστ Παπανικολάου, προστέθηκε και το HPV-DNA-τεστ. Διάφοροι τρόποι συνδυασμού των δύο αυτών μεθόδων έχουν προταθεί (120). Ένας χαρακτηριστικός αλγόριθμος συνδυασμού του τεστ Παπανικολάου με το HPV-DNA-τεστ παρουσιάζεται στην παρακάτω εικόνα (121). Ο συνδυασμός του τεστ Παπανικολάου με το HPV-DNA-τεστ παρουσιάζει ποικίλα πλεονεκτήματα, τα οποία παρουσιάζονται παρακάτω σε συντομία. Το HPV-DNA-τεστ αποτελεί μία αυτοματοποιημένη, αντικειμενική και πολύ ευαίσθητη μέθοδο και έτσι το τεστ Παπανικολάου μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο στις HPV θετικές περιπτώσεις. Αποφεύγεται έτσι η άσκοπη περαιτέρω διερεύνηση HPV-αρνητικών κυτταρικών αλλοιώσεων και ταυτόχρονα δίνεται η δυνατότητα μεγαλύτερου μεσοδιαστήματος ελέγχου, κάτι που θα μπορούσε να βελτιώσει τόσο το κόστος όσο και τη συνέπεια ως προς τον ασυμπτωματικό έλεγχο. Οι περισσότερες αναπτυγμένες ευρωπαϊκές χώρες προτείνουν έναρξη του ελέγχου στην ηλικία των 20-25 ετών και στη συνέχεια κάθε 3-5 χρόνια μέχρι την ηλικία των 60-65 ετών. Για τις χώρες αυτές θα πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα η όσο το δυνατόν μεγαλύτερη κάλυψη του πληθυσμού με την χρήση νέων μεθόδων, όπως το HPV-DNA-τεστ, με αποδοτικό τρόπο ως προς τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας. Γυναίκες 65 ετών που υποβλήθηκαν τακτικά σε ασυμπτωματικό έλεγχο κατά την διάρκεια της ζωής τους και είχαν κατ' επανάληψη αρνητικά αποτελέσματα, μπορούν να διακόψουν τον έλεγχο σε αυτή την ηλικία. Αντίθετα, γυναίκες που δεν ελέγχθηκαν επαρκώς στο παρελθόν θα πρέπει να συνεχίσουν να ελέγχονται και σε μεγαλύτερες ηλικίες, αφού ο κίνδυνος νόσησης είναι αυξημένος σε μεγαλύτερης ηλικίας μη-ελεγμένες γυναίκες (122). Επειδή το HPV-DNA - τεστ παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία από το τεστ-Παπανικολάου, τα μεσοδιαστήματα ελέγχου με τη μέθοδο αυτή θα πρέπει να είναι μεγαλύτερα, ειδικά το αναμενόμενο

όφελος θα είναι πολύ μικρό, ενώ παράλληλα θα αυξηθεί σημαντικά το κόστος (123).



Εικόνα 15 : Προτεινόμενο μοντέλο ελέγχου του γυναικείου πληθυσμού για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην εποχή μετά τον εμβολιασμό (121)

### 2.7.2. Ο συνδυασμός του HPV-DNA - ΤΕΣΤ και του ΤΕΣΤ-Παπανικολάου στον ασυμπτωματικό έλεγχο

Υπολογίζεται ότι το επιπλέον κόστος από την εισαγωγή του HPV-DNA-τεστ σε συνδυασμό με την κυτταρολογική εξέταση μπορεί ως έναν βαθμό να αντισταθμιστεί από την αύξηση του μεσοδιαστήματος ελέγχου (124). Ο ανά τρία έτη έλεγχος γυναικών άνω των 30 ετών με συνδυασμό HPV-DNA-τεστ και κυτταρολογικής εξέτασης φαίνεται να παρέχει ισοδύναμα ή και μεγαλύτερα οφέλη από τη συνηθισμένη ετήσια κυτταρολογική εξέταση (122,125,126). Ως προς το κόστος, η πραγματοποίηση HPV-DNA - τεστ ανά τρία έτη υπολογίζεται ότι κοστίζει λιγότερο από ότι το τεστ Παπανικολάου ανά δύο έτη (127). Επίσης, υπολογίζεται ότι η ταυτόχρονη λήψη HPV-DNA-τεστ και τεστ-Παπανικολάου κοστίζει λιγότερο και είναι πιο αποτελεσματική από ότι η

επανάληψη της κυτταρολογικής εξέτασης ή ένα μεταγενέστερο HPV-DNA-τεστ (128). Η οικονομική ανάλυση που θα πραγματοποιηθεί στο πλαίσιο μίας μεγάλης τυχαιοποιημένης μελέτης, στην οποία γίνεται σύγκριση ανάμεσα στο HPV-τεστ και το τεστ-Παπανικολάου και συμμετέχουν περισσότερες από 9.000 γυναίκες, αναμένεται να συμβάλλει στην καλύτερη εκτίμηση του κόστους και στον καθορισμό του μεσοδιαστήματος ελέγχου (129). Από μελέτες που διεξήχθησαν στην Ευρώπη και στη Βόρειο Αμερική βρέθηκε ότι η ευαισθησία του HPV DNA - τεστ είναι παρόμοια στις διάφορες περιοχές, ενώ αντίθετα η ευαισθησία του τεστ-Παπανικολάου παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις. Η ευαισθησία του HPV DNA-τεστ είναι σε όλες τις ηλικίες υψηλή, ενώ αυτή της κυτταρολογικής εξέτασης είναι εμφανώς υψηλότερη σε γυναίκες άνω των 50 ετών σε σύγκριση με γυναίκες νεότερης ηλικίας. Έτσι, όλα τα παραπάνω συγκλίνουν στο ότι το HPV-DNA-τεστ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μεμονωμένη μέθοδος ασυμπτωματικού ελέγχου, και σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος να πραγματοποιείται κυτταρολογική εξέταση. Αυτό θα πρέπει, ωστόσο, να επιβεβαιωθεί με μεγάλες και σωστά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες (123).

### **2.7.3. Ανάλυση των αποτελεσμάτων από την εφαρμογή του HPV εμβολιασμού με μαθηματικά μοντέλα**

Υπολογίζεται ότι ο χρόνος που μεσολαβεί από τη στιγμή της μόλυνσης με τον HPV μέχρι την ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας πιθανότατα ξεπερνάει τις δύο δεκαετίες. Έτσι, διάφορα μαθηματικά μοντέλα χρησιμεύουν στο να πραγματοποιηθούν μακροπρόθεσμες προβλέψεις με βάση τα σημερινά ευρήματα των μελετών για τον εμβολιασμό (128). Οι Barnabas και συν. ανέλυσαν με μαθηματικό μοντέλο τη σεξουαλική μετάδοση του HPV-16 στη Φιλανδία, την επίδραση αλλαγών στη σεξουαλική συμπεριφορά και στο κάπνισμα στη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου και την επίδραση του εμβολιασμού εναντίον του τύπου HPV-16 (130). Θεωρώντας ότι το εμβόλιο είναι 100% αποτελεσματικό και προκαλεί ισόβια ανοσία, φαίνεται ότι ο εμβολιασμός τόσο των ανδρών όσο και γυναικών μόνο ελαφρώς υπερέχει σε σύγκριση με τον εμβολιασμό αποκλειστικά των γυναικών. Επιπρόσθετα, με κάλυψη του 90% του πληθυσμού με εμβολιασμό, η ετήσια συχνότητα εμφάνισης καρκίνου οφειλόμενου στον HPV-16 μειώνεται

όσο μειώνεται και η ηλικία του εμβολιασμού. Υπολογίζεται, ότι χωρίς καμία παρέμβαση η προβλεπόμενη συχνότητα καρκίνου από HPV-16 είναι 7/100.000 γυναίκες. Με τα τρέχοντα προγράμματα ασυμπτωματικού ελέγχου και χωρίς εμβολιασμό, η προβλεπόμενη συχνότητα ανέρχεται σε 2,8/100.000 γυναίκες. Εμβολιάζοντας το 90% των γυναικών και χωρίς την πραγματοποίηση ασυμπτωματικού ελέγχου, η προβλεπόμενη συχνότητα ελαττώνεται σε 0,6/100.000 γυναίκες. Εμβολιασμός και έλεγχος κάθε 10 χρόνια προβλέπεται να οδηγήσει σε συχνότητα 0,4/100.000 γυναίκες, ενώ εμβολιασμός και έλεγχος κάθε 5 χρόνια σε 0,2/100.000 γυναίκες. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από το παραπάνω μαθηματικό μοντέλο συγκλίνουν με αυτά άλλων μελετών. Στοιχεία απαραίτητα για τη μείωση της συχνότητας του καρκίνου του τραχήλου θεωρούνται ο εμβολιασμός μεγάλου ποσοστού γυναικών, όχι όμως και ανδρών, ο εμβολιασμός πριν από την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας και η μακροχρόνια προστασία του εμβολιασμού, με ή χωρίς αναμνηστικές δόσεις. Ένα αρνητικό ενδεχόμενο είναι η τυχόν αύξηση περιπτώσεων καρκίνου από ογκογόνους τύπους HPV που δεν περιλαμβάνονται στο εμβόλιο, κάτι που όμως θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί με την εισαγωγή και αυτών των τύπων σε ένα νεότερο πολυδύναμο εμβόλιο. Γενικά, πιο αποτελεσματική στρατηγική θεωρείται ο συνδυασμός του εμβολιασμού με τα πρωτόκολλα ασυμπτωματικού ελέγχου (τεστ Παπανικολάου ή και HPV DNA - τεστ), από ότι ο εμβολιασμός ή ο ασυμπτωματικός έλεγχος από μόνοι τους (130).

#### **2.7.4. Συνδυασμός HPV - εμβολιασμού και ασυμπτωματικού ελέγχου για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας**

Το ζητούμενο στην εποχή μετά τον HPV εμβολιασμό είναι η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού του εμβολιασμού με τον ασυμπτωματικό έλεγχο. Η αποτελεσματικότητα αυτή αναλύθηκε με ένα ιδιαίτερο μαθηματικό μοντέλο. Υπολογίζεται ότι από τη στιγμή του εμβολιασμού μέχρι την ελάττωση της συχνότητας μόλυνσης από τον ιό και της θνησιμότητας από καρκίνο του τραχήλου χρειάζονται δεκαετίες. Η ηλικία εμβολιασμού έχει μεγάλη πρακτική σημασία, γιατί καθορίζει από τη μια το γιατρό της ειδικότητας που θα πραγματοποιήσει τον εμβολιασμό (παιδίατρο ή

γυναικολόγο) και από την άλλη το ποσοστό κάλυψης που πληθυσμού που μπορεί να επιτευχθεί. Είναι απόλυτα λογικό να εμβολιάζονται τα κορίτσια πριν από την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας, και αυτό επιβεβαιώνεται από μαθηματικό μοντέλο. Εάν οι δέκτες του εμβολίου δεν συνεχίσουν να υποβάλλονται σε ασυμπτωματικό έλεγχο, τότε υπάρχει ο κίνδυνος να αυξηθεί η θνησιμότητα με το πέρασμα του χρόνου, αφού η ανοσιακή προστασία εξασθενεί. Επίσης, εξετάστηκε το κατά πόσο το ποσοστό κάλυψης του πληθυσμού με εμβολιασμό και ασυμπτωματικό έλεγχο μπορεί να μειώσει τη συχνότητα του καρκίνου και ποιο θα είναι το αντίστοιχο κόστος ανά γυναίκα. Όταν το ποσοστό κάλυψης του πληθυσμού με εμβολιασμό είναι μικρότερο του 50%, τότε ο ασυμπτωματικός έλεγχος προσφέρει σημαντικά οφέλη, ενώ όταν το ποσοστό κάλυψης φτάνει στο 75% τα οφέλη από τον ασυμπτωματικό έλεγχο είναι πολύ μικρότερα. Σε κάθε χώρα, μία τέτοια ανάλυση θα πρέπει να συνδυάζεται με δεδομένα για το κόστος του εμβολιασμού και του ασυμπτωματικού ελέγχου στη συγκεκριμένη χώρα, ώστε να γίνει η κατάλληλη προσαρμογή στις ιδιαίτερες τοπικές συνθήκες, με τελικό αποτέλεσμα την καλύτερη δυνατή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας (131).



## 3<sup>ο</sup> ΚΕΦΑΛΑΙΟ : ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

### 3.1. Επιδημιολογία του HPV σε σχέση με τον καρκίνο του τραχήλου

Η μετάδοση του ιού HPV γίνεται κυρίως με την επαφή από δέρμα με δέρμα. Οι επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν σαφώς ότι ο κίνδυνος προσβολής από HPV λοίμωξη των γεννητικών οργάνων και του καρκίνου του τραχήλου επηρεάζεται από τη σεξουαλική δραστηριότητα. Ο HPV είναι πολύ ανθεκτικός στην θερμότητα και στην αποξήρανση, και η μη σεξουαλική μετάδοση μέσω μικροβιοφόρων ουσιών μπορεί επίσης να συμβεί, όπως η παρατεταμένη έκθεση σε κοινά μολυσμένα ρούχα (132). Ένα άτομο βρίσκεται σε μεγαλύτερο κίνδυνο να προσβληθεί από τον ιό HPV, αν αυτός ή αυτή έχει πολλαπλούς σεξουαλικούς συντρόφους σε οποιαδήποτε στιγμή ή είναι ο σύντροφος κάποιου που είχε ή έχει ταυτόχρονα πολλαπλούς σεξουαλικούς συντρόφους. Η σεξουαλική δραστηριότητα σε νεαρή ηλικία δίνει επίσης σε ένα άτομο αυξημένο κίνδυνο, όπως και η ιστορία των άλλων σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, για κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων, μη φυσιολογικό τεστ Παπ, ή του τραχήλου της μήτρας ή του πέους σε ένα άτομο ή σεξουαλικό σύντροφο. Η χρήση προφυλακτικών δεν μπορεί να προστατεύσει επαρκώς τα άτομα από την έκθεση στον ιό HPV, εφόσον ο HPV μπορεί να μεταδοθεί με την επαφή με μολυσμένα χείλη, όσχεα, ή πρωκτικούς ιστούς που δεν προστατεύονται από το προφυλακτικό.

Εκτός από τη σεξουαλική δραστηριότητα, η ηλικία είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας κινδύνου της λοίμωξης από HPV (133,134). Οι περισσότεροι καρκίνοι του τραχήλου της μήτρας προκύπτουν στο σημείο του τραχήλου μεταξύ του κυλινδρικού επιθήλιου του ενδοτράχηλου και του πλακώδους επιθήλιου του εξωτράχηλου. Σε αυτό το σημείο, υπάρχουν συνεχείς μεταπλαστικές αλλαγές. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος μόλυνσης από HPV συμπίπτει με τη μεγαλύτερη μεταπλαστική δραστηριότητα. Η καλύτερη μεταπλαστική δραστηριότητα λαμβάνει χώρα κατά την εφηβεία και την πρώτη εγκυμοσύνη και μειώνεται μετά την εμμηνόπαυση. Η HPV λοίμωξη είναι πιο συχνή σε σεξουαλικά ενεργές νέες γυναίκες ηλικίας 18 - 30 ετών. Υπάρχει μια

απότομη μείωση του επιπολασμού της λοίμωξης μετά από 30 χρόνια της ηλικίας τους. Ωστόσο, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι πιο κοινή σε γυναίκες ηλικίας άνω των 35 χρόνων, που υποδηλώνουν λοίμωξη σε νεαρότερη ηλικία και αργή εξέλιξη σε καρκίνο. Η επιμονή της λοίμωξης είναι πιο κοινή με τους υψηλού κινδύνου τύπους HPV και είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας στην ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Η ανίχνευση HPV υψηλού κινδύνου είναι απαραίτητη αλλά μπορεί να μην είναι επαρκής για την ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Μελέτες δείχνουν ότι για το εάν μια γυναίκα θα αναπτύξει καρκίνο του τραχήλου της μήτρας εξαρτάται από μια ποικιλία επιπρόσθετων παραγόντων που δρουν σε συνεννόηση με τον καρκίνο που σχετίζεται με τους τύπους HPV στη διαδικασία που οδηγεί σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Η πρωτογενής ανοσολογική απόκριση σε μόλυνση HPV είναι η μεσολάβηση των κυττάρων. Ως εκ τούτου, οι συνθήκες που εξασθενούν την κυτταρική ανοσία, όπως η νεφρική μεταμόσχευση ή ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας της νόσου, αυξάνει τον κίνδυνο απόκτησης και εξέλιξης του HPV (134–136). Η ανοδική ρυθμιστική περιοχή του HPV περιέχει αλληλουχίες παρόμοιες με τα γλυκοκορτικοειδή δεκτικά στοιχεία που είναι επαγώγιμοι με στεροειδείς ορμόνες όπως η προγεστερόνη (το δραστικό συστατικό των χορηγούμενων αντισυλληπτικών του στόματος) και η δεξαμεθαζόνη. Η μακροχρόνια χρήση αντισυλληπτικών από του στόματος είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την υψηλού βαθμού τραχηλική ασθένεια σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, αλλά όχι σε άλλες (133,137). Ο κίνδυνος εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας φαίνεται να επηρεάζεται ανεξάρτητα και από άλλες μεταβλητές, συμπεριλαμβανομένων των τρεχουσών κάπνισμα και κληρονομικότητα (133). Η τοπική ανοσοκαταστολή που προκαλείται από το κάπνισμα και την μεταλλαξιγόνο δράση των συστατικών των τσιγάρων έχουν καταδειχθεί σε κύτταρα του τραχήλου και μπορούν να συμβάλουν στην επιμονή του HPV ή σε κακοήγη μετασχηματισμό παρόμοιο με αυτόν που παρατηρείται στον πνεύμονα (138–140). Φαίνεται ότι το κάπνισμα είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου ανεξάρτητος της HPV λοίμωξης για υψηλότερα στάδια

της νόσου του τραχήλου (133). Το κάπνισμα δείχνει μικρή ή καμία σχέση με χαμηλού βαθμού στάδια της νόσου του τραχήλου. Οι πολύδυμες κυήσεις ήταν ένας σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου μεταξύ των γυναικών με ιστοπαθολογικές ενδείξεις της λοίμωξης HPV σε δείγματα βιοψίας και μεταξύ των γυναικών με μέτριου έως υψηλού σταδίου της νόσου του τραχήλου. Σε γυναίκες με ήπια ασθένεια του τραχήλου της μήτρας, μόνο η παρουσία της λοίμωξης HPV υψηλού κινδύνου ήταν ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου. Άλλοι παράγοντες όπως η κατανάλωση αλκοόλ και η διατροφή δεν έχουν ακόμη καθιερωθεί.

Υπήρξε κάποια υπόδειξη ότι οι ιοί που μεταδίδονται σεξουαλικά μπορούν να χρησιμεύσουν ως συμπαραγοντες στην ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Έχει διατυπωθεί ότι η συνμόλυνση με τον ιό του απλού έρπητα τύπου 2 μπορεί να παίζει ένα ρόλο στην έναρξη του καρκίνου του τραχήλου (141). Ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV), ο ανθρωπίνος ερπητοϊός 6 (HHV-6), και ο HHV-7 έχουν επίσης ανιχνευθεί στον τράχηλο. Η συνμόλυνση προσφέρει την ευκαιρία για αυτούς τους ιούς να αλληλεπιδρούν με τον HPV. Υποθετικά ογκογονίδια και μετατρέψιμοι παράγοντες έχουν προταθεί για τον CMV και τον HHV-6, αλλά τα επιδημιολογικά και in vitro δεδομένα δεν είναι καθοριστικά για την συσχέτισή τους με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (142–145). Πρόσφατες μελέτες χρησιμοποιώντας PCR για την ανίχνευση CMV, HHV-6, και HHV-7 σε γυναίκες με μη φυσιολογικά τραχηλικά κυτταρολογικά αποτελέσματα, δείχνουν ότι αυτοί οι ιοί είναι μόνο παρευρισκόμενοι παρά συμπαραγοντες στην ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου (146).

Έχει προταθεί ότι το ιογενές φορτίο συσχετίζεται άμεσα με τη σοβαρότητα της ασθένειας. Μελέτες χρησιμοποιώντας ποσοτική συγκεκριμένου τύπου PCR για τον υψηλού κινδύνου HPV-16, -18, -31, -33, -45 και χαμηλού κινδύνου HPV-6 και -11 έχουν δείξει ότι το HPV-16 μπορεί να φτάσει πολύ υψηλότερο ιογενές φορτίο από ότι των άλλων τύπων και ότι μόνο για τον HPV-16 έχει αυξηθεί το ιογενές φορτίο που συσχετίζεται με αυξημένη σοβαρότητα της νόσου του τραχήλου (147,148). Η υψηλού κινδύνου HPVs όλων των τύπων είναι ικανή να επάγει κακοήθης όγκους, ακόμη και όταν είναι παρούσα σε χαμηλά στάδια (149).

Ένας σημαντικός αναδυόμενος παράγοντας στην ανάπτυξη της νεοπλασίας του τραχήλου είναι ο ρόλος των παραλλαγών του HPV (150). Παραλλαγές του HPV διαφέρουν σε βιολογικές και χημικές ιδιότητες καθώς και στην παθογένεια (151,152). Με βάση την παραλλαγή αλληλουχίας των περιοχών L1, L2, και LCR του HPV-16, πέντε φυσικά εμφανιζόμενα φυλογενετικά δίκτυα έχουν οριστεί για τον HPV-16: Ευρωπαϊκό (E), της Ασίας (As), της Ασίας και της Αμερικής (AA), της Αφρικής -1 (AF1) και της Αφρικής -2 (AF2). Η ενδοτυπική παραλλαγή αλληλουχίας έχει βρεθεί επίσης στα E2, E4, E5, E6, και E7 γονίδια του HPV-16. Δεδομένου ότι η LCR περιέχει αρκετές θέσεις πρόσδεσης της E2, επιπλέον θέσεις πρόσδεσης για αρκετούς παράγοντες μεταγραφής, παραλλαγή ακολουθίας νουκλεοτιδίων στο LCR, E2, E6, και E7 γονίδιο, μπορεί να είναι λειτουργικής σημασίας. Η ογκογένεση των συγκεκριμένων παραλλαγών HPV φαίνεται να ποικίλλει γεωγραφικά, αλλά και με την εθνική καταγωγή του υπό μελέτη πληθυσμού. Μια μελέτη έδειξε ότι λόγω της αυξημένης μεταγραφικής δραστηριότητα και των αλλαγών στα στοιχεία απόκρισης της προγεστερόνης, οι παραλλαγές της Ασίας και της Αμερικής μπορούν να έχουν αυξημένη ογκογόνο δράση σε σύγκριση με τις ευρωπαϊκές απομονώσεις (152). Οι Ευρωπαϊκές παραλλαγές του HPV με σημειακές μεταλλάξεις στις θέσεις σύνδεσης της LCR έχουν αυξημένη μεταγραφική δραστηριότητα σε σύγκριση με το ευρωπαϊκό πρότυπο (153). Σε μια μεγάλη κλινική μελέτη των 10.000 γυναικών στην Κόστα Ρίκα, βρέθηκε το πρωτότυπο της Ευρωπαϊκή HPV-16 και τρεις παραλλαγές της (154). Η πιο κοινή παραλλαγή, EP [a], περιείχε ένα μοναδικό σημείο μετάλλαξης και δεν σχετιζόταν με τη νόσο. Μια δεύτερη παραλλαγή, EL, περιείχε σημειακές μεταλλάξεις σε θέσεις διαφορετικές από εκείνη της EP [a] και συνδέθηκε με φυσιολογική κυτταρολογία και κάποιες υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές πλακώδεις βλάβες (HSILs). Μια άλλη παραλλαγή, NE, περιείχε πολλαπλές αντικαταστάσεις εντός του LCR και συνδέθηκε με την HSIL και τον καρκίνο σε ποσοστά πολύ υψηλότερα από τα αναμενόμενα. Οι μηχανισμοί για αυτή την ένωση δεν είναι γνωστοί, και δεδομένου ότι ο μετασχηματισμός είναι μια πολύπλοκη διαδικασία, οι μεταλλάξεις θα μπορούσαν άμεσα να επηρεάσουν τη μεταγραφή με την αύξηση της δραστηριότητας των προαγωγών, θα μπορούσαν να επηρεάσουν άλλες περιοχές του γονιδιώματος του ιού, ή θα

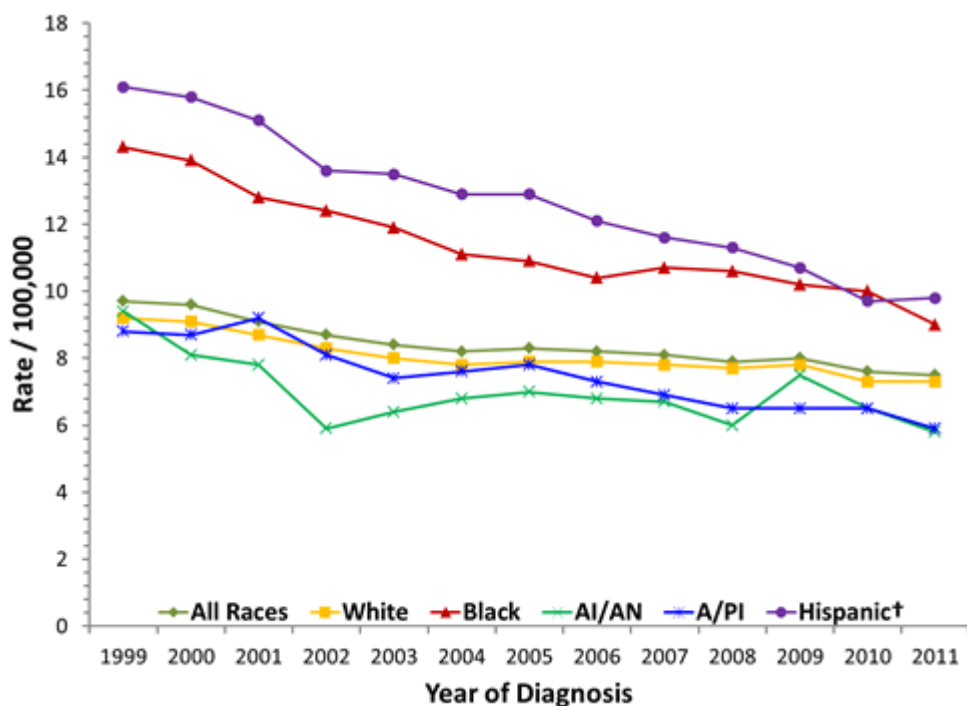
μπορούσαν να επηρεάσουν τη σχέση μεταξύ παραλλαγών HPV και μη ιογενείς παράγοντες όπως HLA και p53. Η μελέτη ανέφερε επίσης μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση της παραλλαγής NE με την παρουσία της HLA αλληλόμορφου γονιδίου κατηγορίας II. Άλλες μελέτες έχουν επίσης αναφερθεί με τη σύνδεση των HLA τάξης II αλληλόμορφων γονιδίων με καρκίνο του τραχήλου της νόσου του HPV. Ωστόσο, οι ενώσεις αυτές φαίνεται να είναι σχετικά ασθενής (155–157). Η ενδοτυπική παραλλαγή αλληλουχίας επίσης αναλύθηκε για άλλους υψηλού και ενδιάμεσου κινδύνου τύπους HPV και για τους χαμηλού κινδύνου τύπους 6 και 11. Η ακολουθία διακύμανση στους χαμηλού κινδύνου τύπους δεν συσχετίστηκε με την αυξημένη δραστηριότητα των υποκινητών υπεύθυνων για την E6 και E7 έκφραση της πρωτεΐνης (150).

Μια γενετική προδιάθεση για καρκίνο του παχέος εντέρου, του καρκίνου του πνεύμονα, και του μελανώματος έχει αναγνωριστεί από καιρό και είναι ευρέως αποδεκτή. Η γενετική προδιάθεση βρέθηκε να είναι ακόμη μεγαλύτερη συνιστώσα σε καρκίνο του τραχήλου, όταν χρησιμοποιήθηκε η ίδια μέθοδος ανάλυσης (158). Η γενετική κληρονομικότητα βρέθηκε να αντιστοιχεί στο 27% του αποτελέσματος των υποκείμενων παραγόντων για την ανάπτυξη των όγκων. Η κληρονομικότητα μπορεί να επηρεάσει πολλούς παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου, συμπεριλαμβανομένων της ευαισθησίας στην μόλυνση HPV, της ικανότητας να καθαρίσει την μόλυνση HPV και του χρόνου για την ανάπτυξη της ασθένειας. Η επίδραση του κοινού οικογενειακού περιβάλλοντος δείχθηκε να είναι μικρό στο 2% και βρέθηκε μόνο μεταξύ αδελφές και όχι μεταξύ της μητέρας και της κόρης.

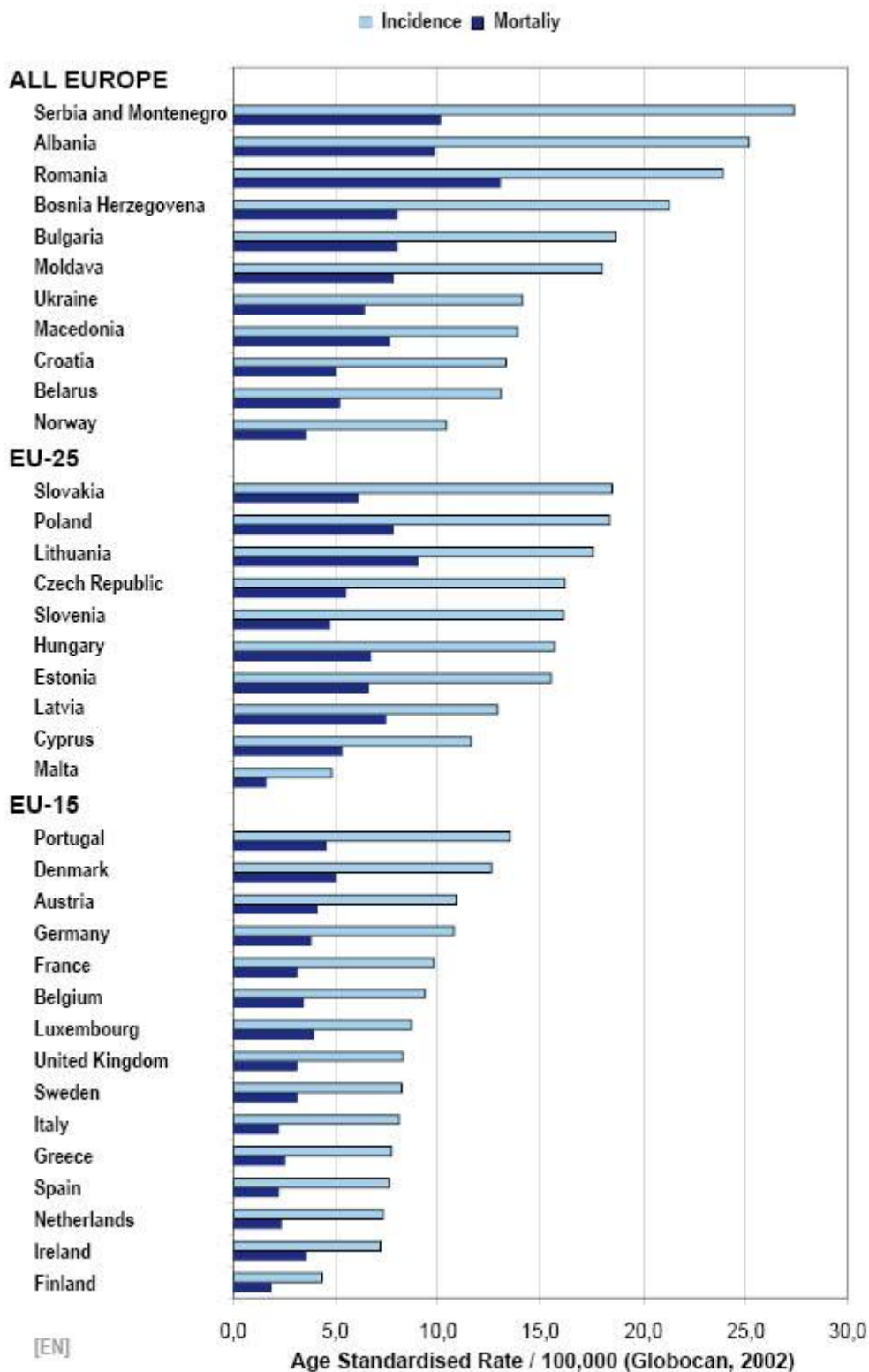
Μελέτες έχουν δείξει ότι οι μολύνσεις με πολλαπλούς τύπους του HPV μπορεί να συμβούν (159–161). Τα ποσοστά πολλαπλής μόλυνσης έως και 39% έχουν βρεθεί. Η παρουσία πολλαπλών γονοτύπων HPV έτεινε να αυξάνεται με τη βαρύτητα της νόσου του τραχήλου της μήτρας. Πολλαπλοί γονότυποι, συνήθως με τουλάχιστον έναν τύπο που ταξινομείται ως υψηλού κινδύνου, βρέθηκαν στο 11.8% των ασθενών με φυσιολογική κυτταρολογία και σε 34,5% των ασθενών με ήπια ή μέτρια δυσκαρύωση. Ωστόσο, η επικράτηση

των πολλαπλών γονότυπων ήταν πολύ χαμηλότερη σε δείγματα τραχηλικού καρκινικού ιστού (4,4%) (160). Η πλειοψηφία των πολλαπλών μολύνσεων περιέχει δύο HPV γονότυπους, αλλά τα δείγματα με τρεις, τέσσερις ή πέντε γονότυπους παρατηρήθηκαν επίσης (161,162).

Η συνμόλυνση με συναφείς αδenoϊούς συσχετίζεται με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο νεοπλασίας του τραχήλου (163). Η αναπαραγωγή του γονιδίου με συναφείς αδenoϊοί του Rep78 διαταράσσει τη μεταγραφή των HPV-16, E6 και E7 ογκογονιδίων παρεμβαίνοντας με την σύνδεση της πρόσδεσης της πρωτεΐνης TATA στον πυρήνα ρ97 προαγωγέα στην περιοχή LCR του γονιδιώματος HPV. Η παρέμβαση αυτή δεν απαιτεί HPV γονιδιακό προϊόν (164).



Γράφημα 1 : Cervical Cancer / Incidence Rates\* by Race and Ethnicity, U.S., 1999–2011 (165)

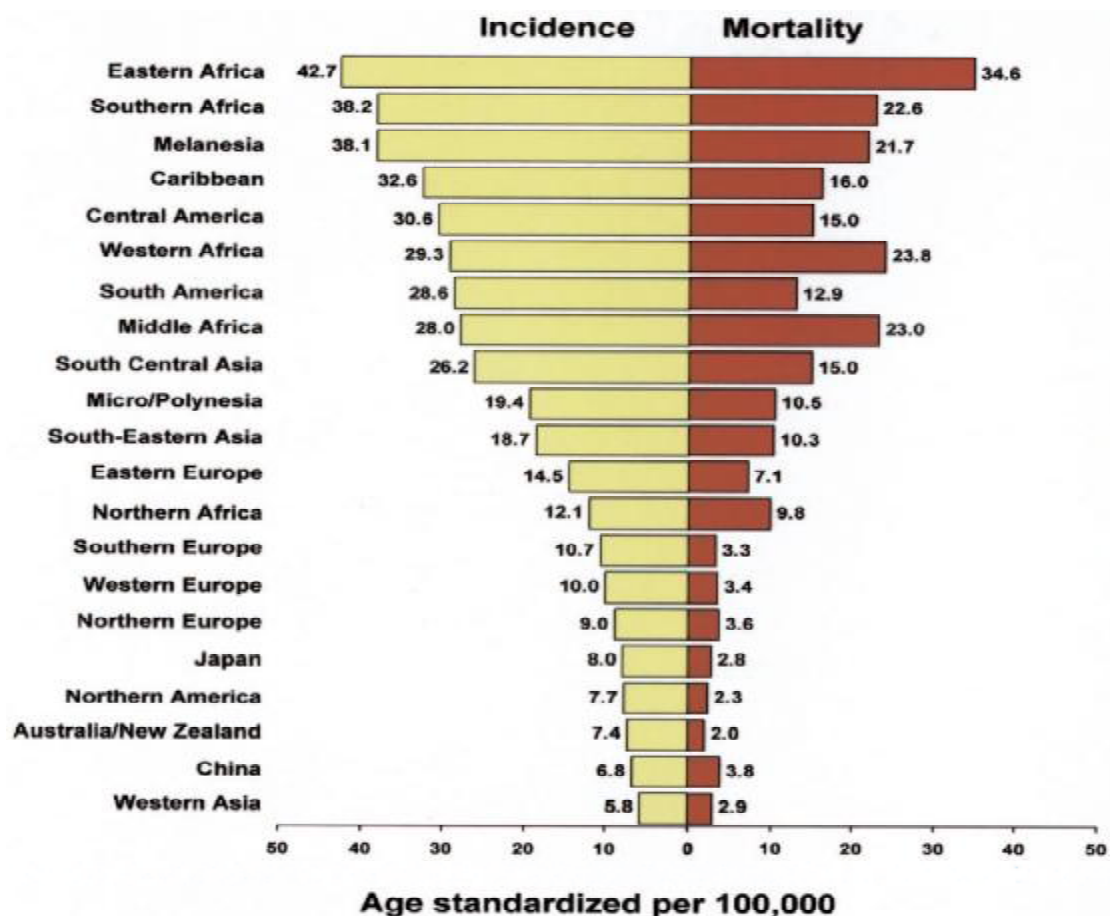


Γράφημα 2 : Ποσοστά του καρκίνου του τραχήλου στην Ευρώπη (14)

### 3.2. Η επιδημιολογία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας παγκοσμίως

Ο Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο έβδομος στη συνολική συχνότητα, αλλά η δεύτερη πιο κοινή μορφή καρκίνου μεταξύ των γυναικών σε όλο τον κόσμο, με περίπου 493.000 νέα κρούσματα και 274.000 θανάτους το έτος 2002. Σε γενικές γραμμές, είναι πολύ πιο συχνή σε αναπτυσσόμενες χώρες, όπου εμφανίζεται στο 83% των περιπτώσεων και υπολογίζεται ότι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι το 15% των γυναικείων καρκίνων, με κίνδυνο πριν από την ηλικία των 65 κατά 1,5%. Στις ανεπτυγμένες χώρες, ο καρκίνος του τραχήλου αντιπροσωπεύει μόνο το 3,6% των νέων καρκίνων, με αθροιστικό κίνδυνο (μηδέν έως 64) στο 0,8% (166).

Τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης παρατηρούνται στην υποσαχάρια Αφρική, τη Μελανησία, τη Λατινική Αμερική και την Καραϊβική, την νοτιοκεντρική Ασία και νοτιοανατολική Ασία (Παρακάτω γράφημα).





**Γράφημα 3: Age-standardized Incidence and Mortality Rates for Cervix Uteri Cancer. Data shown per 100,000 (166)**

Τα ποσοστά επίπτωσης είναι τώρα γενικά χαμηλά στις αναπτυγμένες χώρες, με ποσοστά τυποποιημένης ηλικίας λιγότερο από 14,5 ανά 100.000. Αυτό το σχέδιο είναι σχετικά πρόσφατο, ωστόσο, πριν από την εισαγωγή των προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου στις δεκαετίες του 1960 και του 1970, η επίπτωση στο μεγαλύτερο μέρος της Ευρώπης, της Βόρειας Αμερικής και της Αυστραλίας / Νέας Ζηλανδίας ήταν παρόμοια με τις αναπτυσσόμενες χώρες του σήμερα (71). Για παράδειγμα, η επίπτωση ήταν 38,0 ανά 100.000 στη Δεύτερη Εθνική Έρευνα του Καρκίνου των Ηνωμένων Πολιτειών. Πολύ χαμηλά ποσοστά παρατηρούνται επίσης στην Κίνα (6,8 ανά 100.000) και τη Δυτική Ασία (5,8 ανά 100.000). Το χαμηλότερο καταγεγραμμένο ποσοστό είναι 0,4 ανά 100.000 στο Ardabil, βορειοδυτικά του Ιραν (167).

Τα ποσοστά θνησιμότητας είναι σημαντικά χαμηλότερα από ότι της επίπτωσης. Παγκοσμίως, η αναλογία θνησιμότητας - συχνότητας είναι 55%. Τα ποσοστά επιβίωσης ποικίλλουν μεταξύ των περιφερειών με πολύ καλή πρόγνωση σε περιοχές χαμηλού κινδύνου (74% σε SEER<sup>1</sup> και 63% στα Ευρωπαϊκά μητρώα). Ακόμη και στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου πολλές περιπτώσεις παρουσιάζουν σχετικά προχωρημένο στάδιο, τα ποσοστά επιβίωσης είναι εύλογα (Παρακάτω πίνακας) (166).

---

<sup>1</sup> Surveillance, Epidemiology, and End Results

	DEVELOPED AREAS					DEVELOPING AREAS				
	United States	Eastern Europe	Western Europe	Japan	All developed areas	South America	India	Thailand	Sub-Saharan Africa	All developing areas
Esophagus (male)	14	6	18	25	15	7	13	13	4	17
Esophagus (female)	8	2	14	15	8	5	14	10	5	16
Stomach (male)	44	15	30	54	35	25	14	12	7	21
Stomach (female)	33	16	24	51	31	24	14	14	5	20
Colon/rectum (male)	66	35	56	65	56	50	28	37	13	39
Colon/rectum (female)	65	36	53	58	54	50	31	37	14	39
Liver (male)	20	~0	~0	9	6	~0	4	3	2	5
Liver (female)	0	~0	~0	12	0	~0	9	3	1	3
Lung (male)	21	9	9	15	13	8	12	5	4	12
Lung (female)	26	10	14	22	20	1	11	5	5	12
Kaposi sarcoma (male)									11	
Kaposi sarcoma (female)									12	
Breast	81	58	74	75	73	67	46	62	32	57
<u>Cervix uteri</u>	<u>70</u>	<u>51</u>	<u>66</u>	<u>65</u>	<u>61</u>	<u>55</u>	<u>42</u>	<u>58</u>	<u>21</u>	<u>41</u>
Corpus uteri	89	69	83	79	82	70	59	67	61	67
Prostate	87	44	72	55	76	62	35	36	21	45
Leukemia (male)	43	29	43	25	40	24	19	15	14	19
Leukemia (female)	45	29	45	29	39	24	19	15	17	19

Πίνακας 1: Estimated Age-adjusted Survival (%) from 11 Cancer Types, by Country/Area (166)

Είναι αρκετά σαφές ότι οι μεγάλοι αιτιολογικοί παράγοντες είναι οι ογκογόνοι υπότυποι του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV). Οι πρόσφατες γεωγραφικές μελέτες χρησιμοποιώντας ευαίσθητες μεθόδους δοκιμής της αντίδρασης του DNA αλυσίδων πολυμεράσης για την ανίχνευση ενός ευρέως φάσματος τύπων HPV έχουν γενικά παρατηρήσει ότι ο HPV επιπολασμός συσχετίζεται με τον κίνδυνο του καρκίνου του τραχήλου, αν και δεν ήταν πάντα δυνατό να ληφθεί υπόψη η σχετική αποτελεσματικότητα των περιφερειακών προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου (screening) (168,169).

Άλλα συμπαράγοντες (π.χ. υψηλή κληρονομικότητα, κάπνισμα και χρήση των από του στόματος αντισυλληπτικών) ίσως επηρεάζουν τον κίνδυνο μόλυνσης στις γυναίκες από τον HPV. Υπήρξαν αρκετά σημαντικές μειώσεις στην επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και στη θνησιμότητα, που παρατηρήθηκε πιο καθαρά στις δυτικές χώρες όπου υπάρχουν ανεπτυγμένα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου (screening). Οι μειώσεις αυτές είναι επίσης εμφανείς σε ορισμένες αναπτυσσόμενες χώρες. Αυτό είναι ιδιαίτερα έντονο στην Κίνα, όπου το εκτιμώμενο ποσοστό επίπτωσης των τυποποιημένων ηλικιακών ομάδων το 2002 ήταν 6,8, σε σύγκριση με το 17,8

που ήταν το 1985. Παρά το γεγονός ότι μερικές από τις διαφορές αντανακλούν στην αλλαγή των πηγών των δεδομένων, τα αποτελέσματα του μητρώου του καρκίνου δείχνουν επίσης μια αρκετά δραματική μείωση στα ποσοστά των τελευταίων ετών. Ως αποτέλεσμα αυτών των τάσεων, ο καρκίνος του τραχήλου έχει δώσει τη θέση του ως ο μεγαλύτερος καρκίνος στις αναπτυσσόμενες χώρες στον καρκίνο του μαστού. Μόνο στην υποσαχάρια Αφρική, την Κεντρική Αμερική, την νοτιοκεντρική Ασία και τη Μελανησία είναι τώρα η κύρια μορφή καρκίνου στις γυναίκες (166).

## 4<sup>ο</sup> ΚΕΦΑΛΑΙΟ : ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

### 4.1.ΕΠΙΚΕΝΤΡΟ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΟΥ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ

Ο πρωταρχικός σκοπός του σχεδιασμού της νοσηλευτικής διεργασίας, είναι η κατάρτιση ενός σχεδίου φροντίδας τόσο για τον ασθενή όσο και μαζί με του, το οποίο αφού εφαρμοστεί καταλήγει στην πρόληψη, μείωση ή επίλυση των προβλημάτων υγείας του ασθενούς. Ένα πλήρες σχέδιο φροντίδας καθορίζει λεπτομερώς κάθε νοσηλευτική βοήθεια που χρειάζεται ο ασθενής για να ικανοποιήσει τις βασικές ανθρώπινες ανάγκες και περιγράφει τις νοσηλευτικές ευθύνες για την εκπλήρωση του ιατρικού σχεδίου φροντίδας. Οι νοσηλευτές οργανώνουν σχέδια φροντίδας τα οποία ενσωματώνουν τις ανεξάρτητες αρμοδιότητες τους, αλλά και τις αρμοδιότητες που προέρχονται από τη συνεργασία τους με τους άλλους επαγγελματίες υγείας. Επειδή η νοσηλευτική ενδιαφέρεται για την ανταπόκριση του ασθενούς στην υγεία και την ασθένεια, το σχέδιο φροντίδας, υποστηρίζει τους ευρύτερους νοσηλευτικούς σκοπούς, την προαγωγή της ευεξίας, την πρόληψη της ασθένειας, την προαγωγή της ανάρρωσης και τη διευκόλυνση της αντιμετώπισης της διαταραγμένης λειτουργικότητας (170).

Όσον αφορά λοιπόν το θέμα της εργασίας, ο νοσηλευτικός σχεδιασμός στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας επικεντρώνεται στην αναγνώριση των προβλημάτων και των αναγκών του ασθενούς, που προκύπτουν από το στάδιο της νόσου, στον προγραμματισμό ενός κατάλληλου σχεδίου φροντίδας με σκοπό την αντιμετώπιση των προβλημάτων του ασθενούς και την αποκατάσταση τους και τέλος στην όσο το δυνατόν ταχύτερη και αποτελεσματικότερη εφαρμογή όλων των απαραίτητων παρεμβάσεων που θα οδηγήσουν στο επιθυμητό αποτέλεσμα. Επίσης, το νοσηλευτικό σχέδιο φροντίδας κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας θα πρέπει να περιλαμβάνει την ενημέρωση του ασθενούς για την κατάστασή του, την ενθάρρυνση του ασθενούς με σκοπό την καλύτερη εικόνα του σωματικού ειδώλου καθώς και την πρόληψη όλων των πιθανών υποτροπών μέσω της εξασφάλισης των κατάλληλων συνθηκών.

## 4.2.ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Κατά τον σχεδιασμό της νοσηλευτικής φροντίδας θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα εξής προβλήματα του ασθενή με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας:

- ✚ Ψυχολογικά προβλήματα, ανησυχία, φόβος καρκίνου και θανάτου.
- ✚ Μεταβολή σωματικού ειδώλου εξαιτίας της επέμβασης.
- ✚ Προβλήματα σεξουαλικής δραστηριότητας και γονιμότητας, κυρίως αν δεν έχει παιδιά.

## 4.3.ΣΚΟΠΟΙ ΤΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ

Οι σκοποί της νοσηλευτικής φροντίδας του ασθενή με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι :

### **ΑΜΕΣΟΙ:**

- ✚ Μείωση ανησυχίας και φόβου της εγχείρησης.
- ✚ Βοήθεια στη δημιουργία θετικού σωματικού ειδώλου.

### **ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΟΙ:**

- ✚ Παροχή βοήθειας στην άρρωστη να ζήσει με την διάγνωση του καρκίνου.
- ✚ Μείωση κινδύνου υποτροπής.

#### 4.4.ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

##### **Προεγχειρητική παρέμβαση:**

1. Ενημέρωση της άρρωστης σχετικά με μετεγχειρητική θεραπεία (ακτινοβολία), πόνο, δραστηριότητα, δίαιτα, συνουσία, έμμηνη ρύση.
2. Παροχή συμβουλών που αφορούν τη σεξουαλική δραστηριότητα, θηλυκότητα και γονιμότητα.
3. Παροχή ευκαιριών στην άρρωστη να εκφράσει τα αισθήματα, τους φόβους και τις ανησυχίες της.
4. Κατανόηση των πολύπλοκων προβλημάτων της άρρωστης ( φυσικών, συγκινησιακών και κοινωνικών).
5. Υποστήριξη της άρρωστης κατά την περίοδο της συγκινησιακής της προσαρμογής στην απώλεια των γεννητικών οργάνων.
6. Παροχή φυσικής ετοιμασίας της άρρωστης για το χειρουργείο
  - ü Εξέταση αιμοσφαιρίνης, αντιμετώπιση αναιμίας, αν υπάρχει
  - ü Προσδιορισμός ομάδας αίματος και εξασφάλιση αίματος για μετάγγιση
  - ü Ενδοφλέβια πυελογραφία (οι ουρητήρες μπορεί να έχουν προσβληθεί)
  - ü Διακοπή αντισυλληπτικών δισκίων
  - ü Ακτινογραφία θώρακα
  - ü Διδασκαλία αναπνευστικών, κοιλιακών ασκήσεων
  - ü Ετοιμασία εγχειρητικού πεδίου
  - ü Καθαρτικός υποκλυσμός και κολπική πλύση με αντισηπτικό σε κολπική υστερεκτομή
  - ü Χορήγηση ηρεμιστικού για εξασφάλιση ύπνου

##### **Μετεγχειρητική παρέμβαση:**

1. Εκτίμηση: ζωτικά σημεία, πόνο, προσλαμβανόμενα και αποβαλλόμενα, κολπική εκροή, παροχέτευση τραύματος.
2. Προαγωγή ανάπαυσης και χαλάρωσης.
3. Ανακούφιση από τον πόνο.
4. Προαγωγή επούλωσης του τραύματος.
5. Στενή παρακολούθηση της άρρωστης για έγκαιρη διαπίστωση μετεγχειρητικών επιπλοκών και αντιμετώπισή τους.

- ü Αν η μετεγχειρητική αιμορραγία είναι υπερβολική, ίσως χρειαστεί να επιστρέψει η άρρωστη στο χειρουργείο για αιμόσταση
6. Μείωση πιθανότητας εμφάνισης προβλημάτων από την κύστη.
- ü Παρακολούθηση και αναγραφή προσλαμβανόμενων και αποβαλλόμενων υγρών, χορήγηση υγρών παρεντερικά σύμφωνα με την οδηγία.
  - ü Τοποθέτηση μόνιμου καθετήρα (σύμφωνα με οδηγία)
  - ü Αφαίρεση καθετήρα.
  - ü Διαπίστωση υπολείμματος.
7. Ανακούφιση από τη δυσφορία εξαιτίας της κοιλιακής διάτασης.
- ü Εισαγωγή ρινογαστρικού καθετήρα, ενώ η άρρωστη είναι ακόμα στο χειρουργείο.
  - ü Τα υγρά και οι τροφές περιορίζονται, μέχρις ότου επανέλθει ο περισταλτισμός
  - ü Ακρόαση της κοιλιάς για διαπίστωση έναρξης περισταλτισμού του εντέρου.
  - ü Χορήγηση υγρών και μαλακής δίαιτας, μόλις επανέλθει ο περισταλτισμός.
8. Πρόληψη αναπνευστικών και κυκλοφορικών διαταραχών.
9. Πρόληψη λοίμωξης. Συνήθως παραγγέλλονται πλύση και τοποθέτηση αλοιφών ή υπόθετων για μείωση πιθανότητας μετεγχειρητικής λοίμωξης.
10. Παρακολούθηση για κοιλιακή αππέκκριση, αλλαγή γαζών με άσηπτη τεχνική.
11. Έγκαιρη έγερση της άρρωστης, για πρόληψη επιπλοκών.
12. Ετοιμασία της άρρωστης για ακτινοβολία (προφυλακτικά) με ακτίνες Rontgen ή ραδιενεργό κοβάλτιο-60.
13. Σχεδιασμός εξόδου από το νοσοκομείο-Διδασκαλία.
- ü Η ολική υστερεκτομή προκαλεί εμμηνόπαυση και στειρότητα.
  - ü Επεξήγηση της σπουδαιότητας της ορμονικής αντικατάστασης, αν η άρρωστη έχει υποβληθεί σε ολική υστερεκτομή με ωθηκεκτομή / σαλπινγεκτομή.
  - ü Παροχή συμβουλών στην άρρωστη:

- Ø Να αποφεύγει κατά την περίοδο της ανάρρωσης να σηκώνει βαριά αντικείμενα (για ένα μήνα μέχρι 6 εβδομάδες) ή να συμμετέχει σε δραστηριότητες, όπως οδήγηση ή άνοδο κλίματος, για πρόληψη διάσπασης του τραύματος.
- Ø Να ασκείται και να αποφεύγει το παρατεταμένο κάθισμα.
- Ø Να αποφεύγει τη συνουσία για 6-8 εβδομάδες μετά την υστερεκτομή.
- Û Παροχή επεξηγήσεων στην άρρωστη ότι η κοιλιακή έκκριση, που παρατηρείται μετά την υστερεκτομή και έχει ένα καφεοειδές χρώμα, είναι φυσιολογική και ότι η ποσότητά της θα μειωθεί προοδευτικά και τελικά θα σταματήσει.
- Û Ενημέρωση της άρρωστης για πιθανή εμφάνιση «αισθήματος κόπωσης» κατά τις πρώτες ημέρες μετά την επιστροφή της στο σπίτι, γ'αυτόν τον λόγο, δεν θα πρέπει να προγραμματίσει πολλές δραστηριότητες την πρώτη εβδομάδα.
- Û Βοήθεια της άρρωστης στο σχεδιασμό ενός προγράμματος οικιακών δραστηριοτήτων, που θα είναι σε θέση να πραγματοποιήσει μέσα σ'ένα μήνα. Μετά από 2 μήνες θα αισθάνεται τον εαυτό της φυσιολογικό.
- Û Έμφαση για ανάληψη των επαγγελματικών της δραστηριοτήτων μόνο με οδηγία του γιατρού.
- Û Ενημέρωση της άρρωστης να μην αποθαρρύνεται αν κατά διαστήματα, κατά την περίοδο της ανάρρωσης, αισθάνεται κατάθλιψη, εκδηλώνει διάθεση να φωνάζει και φαίνεται ασυνήθιστα νευρική.
- Û Τονισμός της σπουδαιότητας του υπερσιτισμού, της παρακολούθησης του βάρους του σώματος και του ανά τρίμηνο κλινικοεργαστηριακού ελέγχου για 5 χρόνια.

### **Ακτινοθεραπεία :**

Φροντίδα της άρρωστης μετά την ακτινοβολία.



## 4.5.ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ

### 1<sup>ο</sup> Περιστατικό

#### Ιστορικό ασθενούς:

Ασθενής γυναίκα, ηλικίας 50 ετών, προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του Νοσοκομείου με κολπική αιμόρροια και πόνο στην περιοχή της πυέλου. Έγιναν οι απαραίτητες εξετάσεις (Αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση, τεστ Παπανικολάου, κολποσκόπηση) και διαγνώστηκε με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Της χορηγήθηκε αναλγητική αγωγή και έγινε εισαγωγή στην παθολογική κλινική και περαιτέρω νοσηλεία.

Στην ασθενή τοποθετήθηκε κεντρικός φλεβικός καθετήρας στην αριστερή υποκλείδιο για χρήση φαρμάκων και υγρών. Την 2<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας η ασθενής παρουσίασε πυρετό 39<sup>ο</sup> C με ρίγος και πόνο στην περιοχή της πυέλου. Η ασθενής επίσης είναι ανήσυχη και αγχωμένη για την επέμβαση.

<u>Ανάγκες – Προβλήματα Νοσηλευτική διάγνωση</u>	<u>Αντικειμενικός Σκοπός</u>	<u>Προγραμματισμός νοσηλευτικής φροντίδας</u>	<u>Εφαρμογή</u>	<u>Εκτίμηση αποτελέσματος</u>
Πυρετός 39° C με ρίγος	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Ανακούφιση του ασθενή από τον πυρετό</li> <li>ü Πτώση της θερμοκρασίας στα φυσιολογικά επίπεδα</li> <li>ü Εξάλειψη του ρίγους</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Διατήρηση σωστής θερμοκρασίας περιβάλλοντος</li> <li>ü Αύξηση της IV χορηγίας υγρών</li> <li>ü Χορήγηση φαρμάκων και αντιπυρετικών για διατήρηση της φυσιολογικής θερμοκρασίας</li> <li>ü Τοποθέτηση κουβερτών για εξάλειψη του ρίγους</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Αποφυγή θερμών και σφικτών ενδυμάτων</li> <li>ü Μείωση θερμοκρασίας περιβάλλοντος</li> <li>ü Αύξηση της IV χορηγίας υγρών για πρόληψη αφυδάτωσης</li> <li>ü Χορηγήθηκαν τα αντιπυρετικά (Depon/Aprotel)</li> <li>ü Τοποθετήθηκαν κουβέρτες για να ζεσταθεί ο άρρωστος</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Παρακολούθηση ανά 3ωρο και μέτρηση ζωτικών σημείων</li> <li>ü Πτώση της θερμοκρασίας στα φυσιολογικά επίπεδα</li> </ul>
Πόνος στην περιοχή της πυέλου	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Ανακούφιση του ασθενή από τον πόνο</li> <li>ü Εξάλειψη του πόνου</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Χορήγηση φαρμάκων και αναλγητικών για την ανακούφιση από τον πόνο</li> <li>ü Τοποθέτηση του ασθενή σε σωστή στάση για ανακούφιση από τον πόνο</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Χορηγήθηκαν αναλγητικά</li> <li>ü Τοποθετήθηκε ο ασθενής σε πλάγια θέση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Παρακολούθηση του ασθενή ανά 1 ώρα και μέτρηση ζωτικών σημείων</li> <li>ü Εξάλειψη του πόνου</li> </ul>
Κολπική αιμόρροια	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Να ελεγχθεί ο</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Να γίνει λήψη</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Λήψη αίματος για</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Φυσιολογικός</li> </ul>

<p>Άγχος και ανησυχία που σχετίζεται με την κατάσταση της υγείας της και την επέμβαση που θα πραγματοποιηθεί</p>	<p>αιματοκρίτης του ασθενούς εξαιτίας της αιμορραγίας</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Καθησυχασμός του ασθενούς</li> </ul>	<p>αίματος για έλεγχο αιματοκρίτη</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Να γίνει συχνός καθαρισμός της ασθενούς και αλλαγής υποσέντονων</li> <li>• Να συζητήσουμε με τον ασθενή ώστε να καθησυχαστεί και να μην υπάρχει φόβος</li> </ul>	<p>έλεγχο αιματοκρίτη</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Αλλαγή των ρούχων και υποσέντονων της ασθενούς και καθαρισμός</li> <li>• Μιλήσαμε με την ασθενή και την καθησυχάσαμε έτσι ώστε να μην υπάρχει φόβος</li> </ul>	<p>αιματοκρίτης</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Η ασθενής είναι ήσυχη και εμφανίζεται πιο ευχάριστη στη συμπεριφορά της</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Να αντιμετωπιστεί με την κατάλληλη συζήτηση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Να ενθαρρύνουμε τον άρρωστο να εκφράσει τα συναισθήματά του</li> <li>• Να απαντήσουμε με ειλικρίνεια στις ερωτήσεις του αρρώστου, μέσα στα πλαίσια των αρμοδιοτήτων μας</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μιλήσαμε στον ασθενή, τον καθησυχάσαμε και τον ενημερώσαμε για την κατάσταση της υγείας του</li> <li>• Δόθηκαν οδηγίες – συμβουλές για καλύτερο έλεγχο και αντιμετώπιση του προβλήματος του.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ο άρρωστος εμφάνισε μείωση του άγχους μέσα στις επόμενες ώρες που έγινε εμφανές από την συμπεριφορά του και από τα σταθερά ζωτικά σημεία.</li> </ul>

## **2ο Περιστατικό**

### **Ιστορικό ασθενούς:**

Ασθενής γυναίκα, ηλικίας 45 ετών, προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του Νοσοκομείου με πόνο στην κατώτερη πυελική χώρα, απώλεια βάρους, έπειξη προσούρηση και ιστορικό καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Έγιναν οι απαραίτητες εξετάσεις (Αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, αξονική τομογραφία) και διαγνώστηκε μάζα πυέλου διηθούσα τα πλέγματα της περιοχής και το τοίχωμα της ουροδόχου κύστης. Της χορηγήθηκε αρχική αναλγητική αγωγή και έγινε εισαγωγή στην χειρουργική κλινική και περαιτέρω νοσηλεία.

Στην ασθενή τοποθετήθηκε κεντρικός φλεβικός καθετήρας στην αριστερή υποκλείδιο για χρήση φαρμάκων και υγρών. Την 3η ημέρα νοσηλείας η ασθενής παρουσίασε αιματουρία, κοιλιακή διάταση, αναστολή κοπράνων και εμέτους. Η ασθενής επίσης είναι ανήσυχη και αγχωμένη για την εξέλιξη της νόσου.

<u>Ανάγκες</u> <u>Προβλήματα</u> <u>Νοσηλευτική</u> <u>διάγνωση</u>	<u>– Αντικειμενικός Σκοπός</u>	<u>Προγραμματισμός</u> <u>νοσηλευτικής</u> <u>φροντίδας</u>	<u>Εφαρμογή</u>	<u>Εκτίμηση αποτελέσματος</u>
<b>Αιματουρία</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Να περιοριστεί η αιματουρία</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Να τοποθετηθεί ειδικός καθετήρας στην κύστη από τον οποίο θα γίνουν πλύσεις για την απομάκρυνση των πηγμάτων</li> <li>• Να γίνει εκτίμηση της αιμοσφαιρίνης του ασθενούς</li> <li>• Να χορηγηθούν υγρά ενδοφλέβια</li> <li>• Να χορηγηθεί προληπτικά αντιβίωση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Τοποθετήθηκε ειδικός καθετήρας στην κύστη από τον οποίο έγιναν πλύσεις για την απομάκρυνση των πηγμάτων</li> <li>• Εκτίμηση της αιμοσφαιρίνης του ασθενούς</li> <li>• Χορηγήθηκαν υγρά ενδοφλέβια</li> <li>• Χορηγήθηκε προληπτική αντιβίωση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Περιορίστηκε η αιματουρία</li> <li>• Φυσιολογική αιμοσφαιρίνη ασθενούς</li> </ul>
<b>Κοιλιακή διάταση</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Απαλαγή της ασθενούς από την κοιλιακή διάταση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Να τοποθετηθεί σωλήνας αερίων</li> <li>• Να χορηγηθούν προκινητικοί παράγοντες</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Τοποθετήθηκε σωλήνας αερίων</li> <li>• Χορηγήθηκαν προκινητικοί παράγοντες</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ελέγχθηκε η κοιλιακή διάταση</li> <li>• Η ασθενής δείχνει πιο ήσυχη και ήρεμη</li> </ul>
<b>Έμετοι</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Εξάλειψη των εμέτων</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Να τοποθετηθεί ρινογαστρικός καθετήρας</li> <li>• Να χορηγηθούν IV υγρά για την αποφυγή αφυδάτωσης</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Τοποθετήθηκε ρινογαστρικός καθετήρας</li> <li>• Χορηγήθηκαν IV υγρά</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Παρακολούθηση ανά 1ωρα και μέτρηση ζωτικών σημείων</li> <li>• Εξάλειψη των</li> </ul>

<p>Η ασθενής είναι ανήσυχη και αγχωμένη για την εξέλιξη της νόσου.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Να αντιμετωπιστεί με την κατάλληλη συζήτηση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Να ενθαρρύνουμε τον άρρωστο να εκφράσει τα συναισθήματά του</li> <li>• Να απαντήσουμε με ειλικρίνεια στις ερωτήσεις του αρρώστου, μέσα στα πλαίσια των αρμοδιοτήτων μας</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μιλήσαμε στον ασθενή, τον καθησυχάσαμε και τον ενημερώσαμε για την κατάσταση της υγείας του</li> <li>• Δόθηκαν οδηγίες – συμβουλές για καλύτερο έλεγχο και αντιμετώπιση του προβλήματος του.</li> </ul>	<p>εμέτων</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Η ασθενής φαίνεται καλύτερα και δείχνει σταθερότητα</li> <li>• Ο άρρωστος εμφάνισε μείωση του άγχους μέσα στις επόμενες ώρες που έγινε εμφανές από την συμπεριφορά του και από τα σταθερά ζωτικά σημεία.</li> </ul>
------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah K V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002 Apr;55(4):244–65.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P PD. Globocan 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. version 1. IARC CancerBase no. 5. Lyons: France: IARC Press; 2001.
3. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Tafur L, Izarzugaza I, Gili M, et al. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer.* 1992 Nov 11;52(5):743–9.
4. Walboomers JM, Jacobs M V, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah K V, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999 Sep;189(1):12–9.
5. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Jun 16;85(12):958–64.
6. Kjaer SK, van den Brule AJ, Bock JE, Poll PA, Engholm G, Sherman ME, et al. Human papillomavirus--the most significant risk determinant of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 1996 Mar 1;65(5):601–6.
7. E-M. de V. Taxonomic classification of papillomaviruses. *Papillomavirus Rep.* 2001;12:57–63.
8. Jacobs M V, de Roda Husman AM, van den Brule AJ, Snijders PJ, Meijer CJ, Walboomers JM. Group-specific differentiation between high- and low-risk human papillomavirus genotypes by general primer-

- mediated PCR and two cocktails of oligonucleotide probes. *J Clin Microbiol.* 1995 Apr;33(4):901–5.
9. Van den Brule AJC, Pol R, Fransen-Daalmeijer N, Schouls LM, Meijer CJLM, Snijders PJF. GP5+/6+ PCR followed by reverse line blot analysis enables rapid and high-throughput identification of human papillomavirus genotypes. *J Clin Microbiol.* 2002 Mar;40(3):779–87.
  10. Davies P, Kornegay J, Iftner T. Current methods of testing for human papillomavirus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001 Oct;15(5):677–700.
  11. Gravitt PE, Peyton CL, Apple RJ, Wheeler CM. Genotyping of 27 human papillomavirus types by using L1 consensus PCR products by a single-hybridization, reverse line blot detection method. *J Clin Microbiol.* 1998 Oct;36(10):3020–7.
  12. Fritsch H, Kühnel W. Εγχειρίδιο Περιγραφικής Ανατομικής - Εσωτερικά Όργανα. Τόμος 2. Αθήνα: Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης; 2009. 212-214 p.
  13. Netter H. Frank. Ανατομία του ανθρώπου. Άτλας Βασικών Ιατρικών Επιστημών Ι. 3th editio. Αθήνα: Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης; 2004. 355 p.
  14. ECCA ECC. Cervical cancer [Internet]. ECCA. 2013. Available from: <http://www.ecca.info/index.html>
  15. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/1–10.
  16. Malpica A, Matisic JP, Niekirk D Van, Crum CP, Staerke GA, Yamal J-M, et al. Kappa statistics to measure interrater and intrarater agreement for 1790 cervical biopsy specimens among twelve pathologists: qualitative histopathologic analysis and methodologic issues. *Gynecol Oncol.* 2005 Dec;99(3 Suppl 1):S38–52.



17. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA*. 2001 Mar 21;285(11):1500–5.
18. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007 Sep 8;370(9590):890–907.
19. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/52–61.
20. Roberts JN, Buck CB, Thompson CD, Kines R, Bernardo M, Choyke PL, et al. Genital transmission of HPV in a mouse model is potentiated by nonoxynol-9 and inhibited by carrageenan. *Nat Med*. 2007 Jul;13(7):857–61.
21. Mendez F, Munoz N, Posso H, Molano M, Moreno V, van den Brule AJC, et al. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types and possible implications for the prevention of cervical cancer by HPV vaccines. *J Infect Dis*. 2005 Oct 1;192(7):1158–65.
22. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucort-Boulch D, Wheeler CM. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis*. 2007 Jun 1;195(11):1582–9.
23. Herrero R, Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A, Morales J, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005 Jun 1;191(11):1796–807.
24. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah K V, de Sanjose S, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus

- infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*. 2002 Apr 11;346(15):1105–12.
25. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003 Feb 1;157(3):218–26.
  26. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*. 2005 Mar;32 Suppl 1:S16–24.
  27. Pagliusi SR, Dillner J, Pawlita M, Quint WG V, Wheeler CM, Ferguson M. Chapter 23: International Standard reagents for harmonization of HPV serology and DNA assays--an update. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/193–200.
  28. Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, Colgan TJ, Styer PE, Mody DR. Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med*. 2004 Nov;128(11):1224–9.
  29. Moscicki A-B, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet (London, England)*. Jan;364(9446):1678–83.
  30. Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol*. 1998 Jun;91(6):973–6.
  31. Kovacic MB, Castle PE, Herrero R, Schiffman M, Sherman ME, Wacholder S, et al. Relationships of human papillomavirus type, qualitative viral load, and age with cytologic abnormality. *Cancer Res*. 2006 Oct 15;66(20):10112–9.

32. Kurman RJ, Schiffman MH, Lancaster WD, Reid R, Jenson AB, Temple GF, et al. Analysis of individual human papillomavirus types in cervical neoplasia: a possible role for type 18 in rapid progression. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Aug;159(2):293–6.
33. Woodman CBJ, Collins S, Rollason TP, Winter H, Bailey A, Yates M, et al. Human papillomavirus type 18 and rapidly progressing cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet (London, England).* 2003 Jan 4;361(9351):40–3.
34. Berrington de González A, Green J. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2007 Feb 15;120(4):885–91.
35. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA.* 2001 Jun 20;285(23):2995–3002.
36. Castle PE, Wacholder S, Sherman ME, Lorincz AT, Glass AG, Scott DR, et al. Absolute risk of a subsequent abnormal pap among oncogenic human papillomavirus DNA-positive, cytologically negative women. *Cancer.* 2002 Nov 15;95(10):2145–51.
37. Kjaer S, Høgdall E, Frederiksen K, Munk C, van den Brule A, Svare E, et al. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res.* 2006 Nov 1;66(21):10630–6.
38. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible

- utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Jul 20;97(14):1072–9.
39. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine.* 2006 Mar 30;24 Suppl 1:S16–22.
  40. Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology.* 2005 Jun 20;337(1):76–84.
  41. Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis.* 2005 Jun 1;191(11):1808–16.
  42. Bulkmands NWJ, Berkhof J, Bulk S, Bleeker MCG, van Kemenade FJ, Rozendaal L, et al. High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. *Br J Cancer.* 2007 May 7;96(9):1419–24.
  43. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003 Jan;(31):14–9.
  44. Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, Anastos K, Minkoff H, Massad LS, et al. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Apr 20;97(8):577–86.
  45. Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL, Lawson HW, Kerlikowske K, Melnikow J, et al. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Engl J Med.* 2003 Oct 16;349(16):1501–9.
  46. Von Knebel Doeberitz M. New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. *Eur J Cancer.* 2002 Nov;38(17):2229–42.

47. Castle PE, Stoler MH, Solomon D, Schiffman M. The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnoses: an ALTS report. *Am J Clin Pathol.* 2007 May;127(5):805–15.
48. Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jun;188(6):1406–12.
49. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet (London, England).* 2001 Jun 9;357(9271):1831–6.
50. Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003 Jun;12(6):485–90.
51. Rodriguez AC, Burk R, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, et al. The natural history of human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia among young women in the Guanacaste cohort shortly after initiation of sexual life. *Sex Transm Dis.* 2007 Jul;34(7):494–502.
52. Kiviat NB, Critchlow CW, Kurman RJ. Reassessment of the morphological continuum of cervical intraepithelial lesions: does it reflect different stages in the progression to cervical carcinoma? *IARC Sci Publ.* 1992 Jan;(119):59–66.
53. Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical

- precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Jul 20;97(14):1066–71.
54. Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, Scott DR, Glass AG, Wacholder S, et al. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. *Lancet (London, England)*. 2002 Jul 20;360(9328):228–9.
  55. Ylitalo N, Sørensen P, Josefsson AM, Magnusson PK, Andersen PK, Pontén J, et al. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet (London, England)*. 2000 Jun 24;355(9222):2194–8.
  56. Josefsson AM, Magnusson PK, Ylitalo N, Sørensen P, Qvarforth-Tubbin P, Andersen PK, et al. Viral load of human papilloma virus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet (London, England)*. 2000 Jun 24;355(9222):2189–93.
  57. Sherman ME, Wang SS, Wheeler CM, Rich L, Gravitt PE, Tarone R, et al. Determinants of human papillomavirus load among women with histological cervical intraepithelial neoplasia 3: dominant impact of surrounding low-grade lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003 Oct;12(10):1038–44.
  58. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodill A, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2006 Mar 15;118(6):1481–95.
  59. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2006 Sep 1;119(5):1108–24.

60. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* (London, England). 2003 Apr 5;361(9364):1159–67.
61. Smith JS, Bosetti C, Muñoz N, Herrero R, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Int J Cancer*. 2004 Sep 1;111(3):431–9.
62. García-Closas R, Castellsagué X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer*. 2005 Nov 20;117(4):629–37.
63. Khan MJ, Partridge EE, Wang SS, Schiffman M. Socioeconomic status and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer*. 2005 Jul 1;104(1):61–70.
64. Hogewoning CJA, Bleeker MCG, van den Brule AJC, Voorhorst FJ, Snijders PJF, Berkhof J, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer*. 2003 Dec 10;107(5):811–6.
65. Richardson H, Abrahamowicz M, Tellier P-P, Kelsall G, du Berger R, Ferenczy A, et al. Modifiable risk factors associated with clearance of type-specific cervical human papillomavirus infections in a cohort of university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 May;14(5):1149–56.
66. Wang SS, Hildesheim A. Chapter 5: Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003 Jan;(31):35–40.

67. Carrington M, Wang S, Martin MP, Gao X, Schiffman M, Cheng J, et al. Hierarchy of resistance to cervical neoplasia mediated by combinations of killer immunoglobulin-like receptor and human leukocyte antigen loci. *J Exp Med*. 2005 Apr 4;201(7):1069–75.
68. Palefsky JM, Gillison ML, Strickler HD. Chapter 16: HPV vaccines in immunocompromised women and men. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/140–6.
69. Harris TG, Burk RD, Palefsky JM, Massad LS, Bang JY, Anastos K, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results. *JAMA*. 2005 Mar 23;293(12):1471–6.
70. Clifford GM, Gonçalves MAG, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS*. 2006 Nov 28;20(18):2337–44.
71. Gustafsson L, Pontén J, Zack M, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control*. 1997 Sep;8(5):755–63.
72. Chang AR. Carcinoma in situ of the cervix and its malignant potential. A lesson from New Zealand. *Cytopathology*. 1990 Jan;1(6):321–8.
73. Kinlen LJ, Spriggs AI. Women with positive cervical smears but without surgical intervention. A follow-up study. *Lancet (London, England)*. 1978 Aug 26;2(8087):463–5.
74. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer*. 2007 Aug 1;121(3):621–32.
75. Peitsaro P, Johansson B, Syrjänen S. Integrated human papillomavirus type 16 is frequently found in cervical cancer precursors as



- demonstrated by a novel quantitative real-time PCR technique. *J Clin Microbiol.* 2002 Mar;40(3):886–91.
76. Pirami L, Giachè V, Becciolini A. Analysis of HPV16, 18, 31, and 35 DNA in pre-invasive and invasive lesions of the uterine cervix. *J Clin Pathol.* 1997 Jul;50(7):600–4.
  77. Arias-Pulido H, Peyton CL, Joste NE, Vargas H, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 integration in cervical carcinoma in situ and in invasive cervical cancer. *J Clin Microbiol.* 2006 May;44(5):1755–62.
  78. Wentzensen N, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract. *Cancer Res.* 2004 Jun 1;64(11):3878–84.
  79. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev.* 2003 Jan;16(1):1–17.
  80. Comparetto C, Borruto F. Cervical cancer screening: A never-ending developing program. *World J Clin cases.* 2015 Jul 16;3(7):614–24.
  81. Mayowan B. *Gynecological Oncology Cervical Smears, Colposcopy And Cervical Cancer.* Churchills Pocket Book Of Obstetrics And Gynecology; 2000. 241-246 p.
  82. Prendiville W. Large loop excision of the transformation zone. *Clin Obstet Gynecol.* 1995 Sep;38(3):622–39.
  83. Boardman LA, Steinhoff MM, Shackelton R, Weitzen S, Crowthers L. A randomized trial of the Fischer cone biopsy excisor and loop electrosurgical excision procedure. *Obstet Gynecol.* 2004 Oct 1;104(4):745–50.
  84. Wright Tc Jr, Cox Jt ML. Consensus Guidelines For The Management Of Women With Cytological Abnormalities. *Jama.* 2002;207:2120–9.

85. Samson S-LA, Bentley JR, Fahey TJ, McKay DJ, Gill GH. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2005 Feb;105(2):325–32.
86. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med.* 1992 Oct 29;327(18):1272–8.
87. 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 Apr;4(2):159–67.
88. Syrjänen KJ. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996 Mar;65(1):45–53.
89. AT L. Molecular methods for the detection of human papillomavirus infection. In: Lorincz AT RR, editor. *Human Papillomavirus.* Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 707.
90. Αγοραστός Θ ΠΕ. Ιοί ανθρωπίνων κονδυλωμάτων (HPV's). Ι. Στοιχεία μοριακής βιολογίας του ιικού γονιδιώματος και των μεθόδων ανίχνευσής του (Υβριδοποίηση DNA, PCR). *Ελλην Μαιευτ Γυναικολ.* 3(3,4):167–74.
91. 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 HPV16 and 18 in the cervical smears of Greek women. *J Med Virol.* 1994 Jul;43(3):228–30.
92. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Shieh-Ngai J, Sherman ME KR, Ransley JE, Pawlick G HR. Utility of HPV Testing and Liquid-Based Cytology in the Triage of Women with Mild Pap Abnormalities. In: 3rd Intern Congress on Lower Genital Tract Infections and Neoplasia. p. 110.

93. Wright TC, Sun XW, Koulos J. Comparison of management algorithms for the evaluation of women with low-grade cytologic abnormalities. *Obstet Gynecol.* 1995 Feb;85(2):202–10.
94. Cox JT, Lorincz AT SM et al. HPV testing by hybrid capture is useful in triaging women with a cytologic diagnosis of ASCUS. *Am J Obs Gynecol.* 1995;172:946.
95. Ferenczy A. Optimal Management of Cervical Cancer Precursors: Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. In: Franco E MJ, editor. *New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention.* Oxford: Blackwell Science,; p. 109–15.
96. Hatch KD, Schneider A, Abdel-Nour MW. An evaluation of human papillomavirus testing for intermediate- and high-risk types as triage before colposcopy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Apr;172(4 Pt 1):1150–5; discussion 1155–7.
97. Hall S, Lörincz A, Shah F, Sherman ME, Abbas F, Paull G, et al. Human papillomavirus DNA detection in cervical specimens by hybrid capture: correlation with cytologic and histologic diagnoses of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Gynecol Oncol.* 1996 Sep;62(3):353–9.
98. Mould TAJ SA. Human Papillomavirus Testing for Diagnostic Triage of Minor-grade Cytological Abnormalities: The European Perspective. In: Franco E MJ, editor. *New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention.* Oxford: Blackwell Science,; p. 354–9.
99. Vassilakos P, Cossali D, Albe X, Alonso L, Hohener R, Puget E. Efficacy of monolayer preparations for cervical cytology: emphasis on suboptimal specimens. *Acta Cytol.* Jan;40(3):496–500.
100. Wilbur DC, Facik MS, Rutkowski MA, Mulford DK, Atkison KM. Clinical trials of the CytoRich specimen-preparation device for cervical cytology. Preliminary results. *Acta Cytol.* Jan;41(1):24–9.

101. Remmink AJ, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Voorhorst FJ, Rozendaal L, Risse EK, et al. The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. *Int J Cancer*. 1995 May 4;61(3):306–11.
102. Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P, et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Sep 20;87(18):1365–71.
103. Quaas J HJ. HPV and the role of colposcopy for early detection of cervical cancer and further management of cervical lesions. In: 3rd Intern Congress on Lower Genital Tract Infections and Neoplasia. Paris; p. 127.
104. R T. Colposcopy in Menopause. In: 3rd Intern Congress on Lower Genital Tract Infections and Neoplasia. Paris; p. 124.
105. Greenberg MD, Champion MJ, Rutledge LH. Cervicography as an adjunct to cytologic screening. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1993 Mar;20(1):13–29.
106. Paraskevaïdis E, Koliopoulos G, Alamanos Y, Malamou-Mitsi V, Lolis ED, Kitchener HC. Human papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2001 Nov;98(5 Pt 1):833–6.
107. Quek SC, Mould T, Canfell K, Singer A, Skladnev V, Coppleson M. The Polarprobe--emerging technology for cervical cancer screening. *Ann Acad Med Singapore*. 1998 Sep;27(5):717–21.
108. UK CR. Cryotherapy [Internet]. Cancer Research UK; [cited 2015 Aug 27]. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/treatment/other/cryotherapy>

109. UK CR. Cervical cancer stages [Internet]. Cancer Research UK; [cited 2015 Aug 27]. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/cervical-cancer/treatment/cervical-cancer-stages>
110. UK CR. Surgery for cervical cancer [Internet]. Cancer Research UK; [cited 2015 Aug 27]. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/cervical-cancer/treatment/surgery/surgery-for-cervical-cancer>
111. UK CR. Cervical cancer radiotherapy [Internet]. Cancer Research UK; 2014 [cited 2015 Aug 27]. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/cervical-cancer/treatment/radiotherapy/>
112. UK CR. Cervical cancer radiotherapy side effects [Internet]. Cancer Research UK; 2014 [cited 2015 Aug 27]. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/cervical-cancer/treatment/radiotherapy/cervical-cancer-radiotherapy-side-effects>
113. UK CR. About chemotherapy for cervical cancer [Internet]. Cancer Research UK; 2015 [cited 2015 Aug 27]. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/cervical-cancer/treatment/chemotherapy/about-chemotherapy-for-cervical-cancer#sfx>
114. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* Jan;56(2):106–30.
115. M. W. Recent developments and perspectives of the human papillomavirus vaccine. In: Αγοραστός Θ, Βαβίλης Δ ΜΙ, editor. Σύγχρονες Εξελίξεις στην Πρόληψη του Γυναικολογικού Καρκίνου. Θεσσαλονίκη: University Studio Press; 2006. p. 167–86.
116. Θ. Α. Εμβόλιο εναντίον του HPV: ανοικτά θέματα και ερωτηματικά. In: Θ Α, Βαβίλης Δ ΜΙ, editors. Σύγχρονες Εξελίξεις στην Πρόληψη του

- Γυναικολογικού Καρκίνου. Θεσσαλονίκη: University Studio Press; 2006. p. 193–207.
117. Schiller JT, Davies P. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. *Nat Rev Microbiol.* 2004 Apr;2(4):343–7.
118. Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *J Clin Virol.* 2007 Mar;38(3):189–97.
119. Dillner J, Arbyn M, Dillner L. Translational mini-review series on vaccines: Monitoring of human papillomavirus vaccination. *Clin Exp Immunol.* 2007 May;148(2):199–207.
120. Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J. Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine.* 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/90–7.
121. Θ. Α. Νέα εποχή στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. In: Αγοραστός Θ. , Βαβίλης Δ ΜΙ, editor. Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) Εύρος - Επιπτώσεις – Πρόληψη. Θεσσαλονίκη: University Studio Press; 2008. p. 243–9.
122. Goldie SJ, Kim JJ, Myers E. Chapter 19: Cost-effectiveness of cervical cancer screening. *Vaccine.* 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/164–70.
123. Cuzick J, Clavel C, Petry K-U, Meijer CJLM, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer.* 2006 Sep 1;119(5):1095–101.
124. Holmes J, Hemmett L, Garfield S. The cost-effectiveness of human papillomavirus screening for cervical cancer. A review of recent modelling studies. *Eur J Health Econ.* 2005 Mar;6(1):30–7.

125. Sherlaw-Johnson C, Philips Z. An evaluation of liquid-based cytology and human papillomavirus testing within the UK cervical cancer screening programme. *Br J Cancer*. 2004 Jul 5;91(1):84–91.
126. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 61, April 2005. Human papillomavirus. *Obstet Gynecol*. 2005 Apr;105(4):905–18.
127. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang Y, et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA*. 2002 May 8;287(18):2372–81.
128. Kim JJ. Mathematical model of HPV provides insight into impacts of risk factors and vaccine. *PLoS Med*. 2006 May;3(5):e164.
129. Mayrand M-H, Duarte-Franco E, Coutlée F, Rodrigues I, Walter SD, Ratnam S, et al. Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCaST). *Int J Cancer*. 2006 Aug 1;119(3):615–23.
130. Barnabas R V, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehtinen M, Garnett GP. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Med*. 2006 May;3(5):e138.
131. Garnett GP, Kim JJ, French K, Goldie SJ. Chapter 21: Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/178–86.
132. Roden RB, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus is resistant to desiccation. *J Infect Dis*. 1997 Oct;176(4):1076–9.
133. Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z, Icenogle J, Reeves WC, Kaufman RH. Papillomavirus detection: demographic and behavioral

- characteristics influencing the identification of cervical disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Feb;182(2):257–64.
134. 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.* Jan;23(4):333–41.
135. Cubie HA, Seagar AL, Beattie GJ, Monaghan S, Williams AR. A longitudinal study of HPV detection and cervical pathology in HIV infected women. *Sex Transm Infect.* 2000 Aug;76(4):257–61.
136. Torrisi A, Del Mistro A, Onnis GL, Merlin F, Bertorelle R, Minucci D. Colposcopy, cytology and HPV-DNA testing in HIV-positive and HIV-negative women. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000 Jan;21(2):168–72.
137. Brisson J, Morin C, Fortier M, Roy M, Bouchard C, Leclerc J, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low- and high-grade lesions. *Am J Epidemiol.* 1994 Oct 15;140(8):700–10.
138. Phillips DH, Ni Shé M. Smoking-related DNA adducts in human cervical biopsies. *IARC Sci Publ.* 1993 Jan;(124):327–30.
139. Yang X, Jin G, Nakao Y, Rahimtula M, Pater MM, Pater A. Malignant transformation of HPV 16-immortalized human endocervical cells by cigarette smoke condensate and characterization of multistage carcinogenesis. *Int J Cancer.* 1996 Jan 26;65(3):338–44.
140. Villa LL. Human papillomaviruses and cervical cancer. *Adv Cancer Res.* 1997 Jan;71:321–41.
141. Zur Hausen H. Human genital cancer: synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events? *Lancet (London, England).* 1982 Dec 18;2(8312):1370–2.



142. Chen M, Popescu N, Woodworth C, Berneman Z, Corbellino M, Lusso P, et al. Human herpesvirus 6 infects cervical epithelial cells and transactivates human papillomavirus gene expression. *J Virol.* 1994 Feb;68(2):1173–8.
143. Razzaque A, Williams O, Wang J, Rhim JS. Neoplastic transformation of immortalized human epidermal keratinocytes by two HHV-6 DNA clones. *Virology.* 1993 Jul;195(1):113–20.
144. Romano N, Romano FM, Viviano E, Vitale F, Villafrate MR, Perna AM, et al. Rare association of human herpesvirus 6 DNA with human papillomavirus DNA in cervical smears of women with normal and abnormal cytologies. *J Clin Microbiol.* 1996 Jun;34(6):1589–91.
145. Shen CY, Ho MS, Chang SF, Yen MS, Ng HT, Huang ES, et al. High rate of concurrent genital infections with human cytomegalovirus and human papillomaviruses in cervical cancer patients. *J Infect Dis.* 1993 Aug;168(2):449–52.
146. Chan PK, Chan MY, Li WW, Chan DP, Cheung JL, Cheng AF. Association of human beta-herpesviruses with the development of cervical cancer: bystanders or cofactors. *J Clin Pathol.* 2001 Jan;54(1):48–53.
147. Swan DC, Tucker RA, Tortolero-Luna G, Mitchell MF, Wideroff L, Unger ER, et al. Human papillomavirus (HPV) DNA copy number is dependent on grade of cervical disease and HPV type. *J Clin Microbiol.* 1999 Apr;37(4):1030–4.
148. Zerbini M, Venturoli S, Cricca M, Gallinella G, De Simone P, Costa S, et al. Distribution and viral load of type specific HPVs in different cervical lesions as detected by PCR-ELISA. *J Clin Pathol.* 2001 May;54(5):377–80.
149. Zur Hausen H. Papillomavirus infections--a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta.* 1996 Oct 9;1288(2):F55–78.

150. Giannoudis A, Herrington CS. Human papillomavirus variants and squamous neoplasia of the cervix. *J Pathol.* 2001 Mar;193(3):295–302.
151. Stöppler MC, Ching K, Stöppler H, Clancy K, Schlegel R, Icenogle J. Natural variants of the human papillomavirus type 16 E6 protein differ in their abilities to alter keratinocyte differentiation and to induce p53 degradation. *J Virol.* 1996 Oct;70(10):6987–93.
152. Veress G, Szarka K, Dong XP, Gergely L, Pfister H. Functional significance of sequence variation in the E2 gene and the long control region of human papillomavirus type 16. *J Gen Virol.* 1999 Apr;80 ( Pt 4):1035–43.
153. Dong XP, Stubenrauch F, Beyer-Finkler E, Pfister H. Prevalence of deletions of YY1-binding sites in episomal HPV 16 DNA from cervical cancers. *Int J Cancer.* 1994 Sep 15;58(6):803–8.
154. Hildesheim A, Schiffman M, Bromley C, Wacholder S, Herrero R, Rodriguez A, et al. Human papillomavirus type 16 variants and risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Feb 21;93(4):315–8.
155. Allen M, Kalantari M, Ylitalo N, Pettersson B, Hagmar B, Scheibenpflug L, et al. HLA DQ-DR haplotype and susceptibility to cervical carcinoma: indications of increased risk for development of cervical carcinoma in individuals infected with HPV 18. *Tissue Antigens.* 1996 Jul;48(1):32–7.
156. Apple RJ, Becker TM, Wheeler CM, Erlich HA. Comparison of human leukocyte antigen DR-DQ disease associations found with cervical dysplasia and invasive cervical carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1995 Mar 15;87(6):427–36.
157. Bontkes HJ, van Duin M, de Gruijl TD, Duggan-Keen MF, Walboomers JM, Stukart MJ, et al. HPV 16 infection and progression of cervical intra-epithelial neoplasia: analysis of HLA polymorphism and HPV 16 E6 sequence variants. *Int J Cancer.* 1998 Oct 5;78(2):166–71.

158. Magnusson PK, Lichtenstein P, Gyllenstein UB. Heritability of cervical tumours. *Int J Cancer*. 2000 Dec 1;88(5):698–701.
159. Hummel M, Hudson JB, Laimins LA. Differentiation-induced and constitutive transcription of human papillomavirus type 31b in cell lines containing viral episomes. *J Virol*. 1992 Oct;66(10):6070–80.
160. Kleter B, van Doorn LJ, Schrauwen L, Molijn A, Sastrowijoto S, ter Schegget J, et al. Development and clinical evaluation of a highly sensitive PCR-reverse hybridization line probe assay for detection and identification of anogenital human papillomavirus. *J Clin Microbiol*. 1999 Aug;37(8):2508–17.
161. Quint WG, Scholte G, van Doorn LJ, Kleter B, Smits PH, Lindeman J. Comparative analysis of human papillomavirus infections in cervical scrapes and biopsy specimens by general SPF(10) PCR and HPV genotyping. *J Pathol*. 2001 May;194(1):51–8.
162. Jacobs M V, Snijders PJ, van den Brule AJ, Helmerhorst TJ, Meijer CJ, Walboomers JM. A general primer GP5+/GP6(+)-mediated PCR-enzyme immunoassay method for rapid detection of 14 high-risk and 6 low-risk human papillomavirus genotypes in cervical scrapings. *J Clin Microbiol*. 1997 Mar;35(3):791–5.
163. Coker AL, Russell RB, Bond SM, Pirisi L, Liu Y, Mane M, et al. Adeno-associated virus is associated with a lower risk of high-grade cervical neoplasia. *Exp Mol Pathol*. 2001 Apr;70(2):83–9.
164. Su PF, Chiang SY, Wu CW, Wu FY. Adeno-associated virus major Rep78 protein disrupts binding of TATA-binding protein to the p97 promoter of human papillomavirus type 16. *J Virol*. 2000 Mar;74(5):2459–65.
165. CDC C for DC and P-. CDC - Cervical Cancer Rates by Race and Ethnicity [Internet]. CDC. 2014 [cited 2015 Aug 20]. Available from: <http://www.cdc.gov/cancer/cervical/statistics/race.htm>

166. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* Jan;55(2):74–108.
167. Sadjadi A, Malekzadeh R, Derakhshan MH, Sepehr A, Nourai M, Sotoudeh M, et al. Cancer occurrence in Ardabil: results of a population-based cancer registry from Iran. *Int J Cancer.* 2003 Oct 20;107(1):113–8.
168. Bosch FX, de Sanjosé S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis Markers.* 2007 Jan;23(4):213–27.
169. Pham THA, 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 Mar 20;104(2):213–20.
170. Λεμονίδου, Χ. Π– ΚΕ. Θεμελιώδεις αρχές της Νοσηλευτικής. Η επιστήμη και η τέχνη της νοσηλευτικής φροντίδας. Τόμος 1. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη; 2002.