



HPV λοίμωξη & Παθολογίες Τραχήλου της Μήτρας

Πρόληψη, Διάγνωση, Θεραπεία

Εργασία Φοιτητών
Ακαδημαϊκό έτος 2019 - 2020

Γενική επιμέλεια: Σαλάκος Νικόλαος

Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας

Κορομπόκης Ηλίας

Ειδικευόμενος Ιατρός Μαιευτικής - Γυναικολογίας

Περιστέρης Κωνσταντίνος

Ειδικευόμενος Ιατρός Μαιευτικής - Γυναικολογίας



© Εθνικόν και Καποδιστριακόν Πανεπιστήμιον Αθηνών, 2020

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο της διδασκαλίας του Υποχρεωτικού Μαθήματος «Γυναικολογία και Μαιευτική» του έκτου έτους της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στη Β΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αρεταίειον» υπό τη Προεδρία του Καθηγητή Πέτρου Π. Σφηκάκη και υπό τη Διεύθυνση του Καθηγητή Νικόλαου Φ. Βλάχου. Το περιεχόμενο της παρούσης και τα αποτελέσματά της αποτελούν συνιδιοκτησία των συγγραφέων και της Β΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής, ο καθένας από τους οποίους έχει το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης και αναπαραγωγής τους (στο σύνολο ή τμηματικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, σε κάθε περίπτωση αναφέροντας τον τίτλο, το συγγραφέα και τους έχοντες την επιμέλεια της έκδοσης.

Περιεχόμενα

Αντί προλόγου	10
Ανατομικά Στοιχεία Μήτρας και Τραχήλου	11
Εμβρυολογικά Στοιχεία	14
Εμβρυολογία Μήτρας-Τραχήλου	15
Ζώνη Μετάπλασης Τραχήλου	19
Επιδημιολογία	21
Παγκόσμιες Τάσεις Καρκίνου του Τραχήλου της Μήτρας.....	21
Επιδημιολογία Καρκίνου του Τραχήλου Παγκοσμίως και στην Ελλάδα	22
Επιπολασμός του HPV και δράση του σε στατιστικά καρκίνου του τραχήλου	28
Ιός Ανθρώπινων Θηλωμάτων (HPV)	30
Ταξινόμηση HPV ιών	30
Μετάδοση	31
Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου.....	32
Δομή Ιού.....	33
Παθογένεια	34
Επαφή HPV ιού με επιθήλιο βλεννογόνου	34
Είσοδος του ιού HPV στο κύτταρο	35
Παραγωγική λοίμωξη	36
Μη παραγωγική (λανθάνουσα) λοίμωξη.....	37
HPV λοίμωξη-Καρκινογένεση	40
 <u>Πρωτογενής Πρόληψη HPV Λοίμωξης - Ca Τραχήλου</u>	
Εμβολιασμός έναντι του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων	43
Εμβόλια	43
Εμβόλια Πρώτης Γενιάς- Αποτελέσματα Μελετών.....	44
Εμβόλια δεύτερης γενιάς- Αποτελέσματα μελετών	48
Προγράμματα εμβολιασμού	50
Εμβολιαστικό σχήμα	50
Ειδικές ομάδες	52

Συμμόρφωση στα προγράμματα εμβολιασμού.....	53
Εμβολιασμός σε αγόρια-Αποτελέσματα μελετών	54
Έρευνα για νέα εμβόλια.....	56

Δευτερογενής Πρόληψη

Δοκιμασία Παπανικολάου59

Ορισμός.....	59
Προετοιμασία.....	59
Μεθοδολογία	59
Απαραίτητος εξοπλισμός	59
Θέση.....	60
Τύποι ελέγχου.....	60
Τεχνική και κριτήρια επάρκειας δείγματος.....	61

Φυσιολογική Χλωρίδα65

Ορισμός.....	65
Σύσταση	65
Ταξινόμηση.....	68
Κυρίαρχο είδος Lactobacillus.....	68
Lactobacilli, sine qua non για την κολπική ομοιοστάση.....	69
Η παραγωγή γαλακτικού οξέος	69
Χαμηλό pH.....	70
Εξειδικευμένες πρωτεΐνες και πεπτίδια.....	71
Η παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου	71
Ανταγωνισμός για προσκόλληση	72
Διακυμάνσεις και παραλλαγές της φυσιολογικής χλωρίδας.....	73
Διαφορές στις φυλετικές ομάδες και τις εθνικές κοινότητες	73
Διακυμάνσεις της κολπικής χλωρίδας	73
Γενετικοί πολυμορφισμοί.....	74
Ηλικιακό στάδιο και κύηση.....	75
Νεογνική ηλικία	75
Βρεφική, παιδική και προεφηβική ηλικία.....	75
Εφηβική ηλικία	75
Εμμηνόπαυση.....	76
Εγκυμοσύνη.....	76

Παθολογική Χλωρίδα	78
Ορισμός.....	78
Σύσταση παθολογικής χλωρίδας	78
Βακτηριακή κολπίτιδα	79
Αερόβια κολπίτιδα	79
Άλλες λοιμώξεις.....	80
Μεταβολικό προφίλ.....	81
Παθογονικότητα.....	82
CSTs και ανοσολογικό προφίλ	82
Διάσπαση του βλεννογονικού φραγμού	83
Βιοφίλμ	84
Προδιαθεσικοί παράγοντες δυσβίωσης.....	85
Ιδιοσυστασιακοί παράγοντες.....	85
Κάπνισμα.....	85
Στρες.....	86
Εμμηνόπαυση.....	86
Παθολογική χλωρίδα και HPV λοίμωξη.....	86
Ευρήματα Στο Τεστ Pap	89
Γενικά στοιχεία	89
Κατηγοριοποίηση ευρημάτων	89
Φλεγμονώδεις καταστάσεις τραχήλου	92
Τραχηλίτιδα	92
Συμπτωματολογία.....	92
Αιτιολογία.....	93
Επιπλοκές.....	93
Διάγνωση.....	94
Αντιμετώπιση	94
Ενδοτραχηλικοί πολύποδες.....	95
Σύστημα Bethesda	96
Διαγνωστική Ορολογία	96
Ταξινόμηση Συστήματος κατά Bethesda.....	98
Ταξινόμηση BETHESDA 2014	98
Κυτταρολογικά Ευρήματα,	103
Διαφοροδιαγνωστική Προσέγγιση & Κλινική Εφαρμογή.....	103

Bethesda 2014	108
Γιατί τότε;	108
Διαδικασία.....	108
Τι έχει αλλάξει;	109
Τρίτη έκδοση του άτλαντα Bethesda.....	109
Άτυπα Πλακώδη Κύτταρα (ASC)	115
ASC-US.....	115
ASC-H.....	116
Χαμηλού Βαθμού Πλακώδης Ενδοεπιθηλιακή Βλάβη (LGSIL).....	117
High Grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL)	120
Αιτιολογία	120
Επιδημιολογία	120
Κυτταροπαθολογία	121
Θεραπεία / Διαχείριση	124
LEEP	124
Κωνοειδής εκτομή (conization).....	124
Κρυοθεραπεία.....	124
Λείζερ.....	124
Πρόγνωση.....	127
Αποτροπή και εκπαίδευση των ασθενών.....	127
Αδενοκαρκίνωμα <i>in situ</i>	128
Αιτιολογία	128
Επιδημιολογία	128
Κυτταροπαθολογία	129
Διαχείριση/Θεραπεία	130
Άτυπα αδενικά κύτταρα	132
Αιτιολογία	133
Επιδημιολογία	134
Ιστοπαθολογία.....	136
Συσχέτιση μεταξύ της υποκατηγορίας AGC και της επακόλουθης ιστολογίας.....	136
Συχνότητα μιας συνυπάρχουσας πλακώδους κυτταρολογικής ανωμαλίας	136
Διαχείριση / Θεραπεία	137

HPV DNA test/ HPV mRNA test.....	140
Τρόπος Συλλογής Δείγματος	141
Κατηγορίες και Διαθέσιμα Είδη HPV test	141
HPV mRNA test	143
Αξιολόγηση και Ερμηνεία Αποτελεσμάτων	144
HPV test έναντι εξέτασης κατά Παπανικολάου.....	145
Κολποσκόπηση: φυσιολογικά και παθολογικά ευρήματα	147
Ενδείξεις Κολποσκόπησης	147
Αντενδείξεις Κολποσκόπησης.....	148
Προετοιμασία πριν τη διενέργεια Κολποσκόπησης.....	148
Διενέργεια Κολποσκόπησης	149
Follow-up.....	154
Επιπλοκές	154
Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των αλλοιώσεων σε διαπλαστικές βλάβες του τραχήλου μήτρας	155
Λοίμωξη από τον “human papilloma virus” (HPV).....	155
Ταξινόμηση δυσπλασιών από πλακώδη κύτταρα του τραχήλου	156
Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά HSIL	158
Δυσπλαστικές βλάβες από αδενικά κύτταρα και αδενοκαρκίνωμα <i>in situ</i> (AIS).....	161
Ιστοπαθολογία καρκίνου τραχήλου μήτρας.....	164
Κατευθυντήριες Οδηγίες.....	167
Κατευθυντήριες οδηγίες για γενικό πληθυσμό.....	167
Ο ρόλος του HPV τεστ στον επανέλεγχο.....	168
Πρωτογενής προληπτικός έλεγχος με τη χρήση του HPV τεστ.....	168
Προβληματισμοί στη χρήση του HPV τεστ	171
Κολποσκόπηση και Κατευθυντήριες Οδηγίες	172
Διαχείριση περιστατικού με ASCUS κυτταρολογική.....	174
Διαχείριση περιστατικού με ASC-H κυτταρολογική.....	175
Διαχείριση περιστατικού με LSIL κυτταρολογική.....	176
Διαχείριση περιστατικού με HSIL κυτταρολογική.....	177
Διαχείριση περιστατικού με κυτταρολογική AGC και AIS	178
Διαχείριση περιστατικού με AIS.....	180
Κατευθυντήριες οδηγίες για ειδικές πληθυσμιακές ομάδες	181
Ανοσοκατεσταλμένες γυναίκες	181

Γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης.....	183
Γυναίκες που κάνουν χρήση μεθόδων αντισύλληψης.....	186
Γυναίκες στην εμμηνόπαυση.....	186
Γυναίκες μετά από θεραπεία για CIN ή υστερεκτομή.....	187

Θεραπεία προκαρκινικών βλαβών του τραχήλου της μήτρας190

Εισαγωγή.....	190
Προεπισκόπηση θεραπευτικών επιλογών.....	190
Θεραπευτική προσέγγιση γυναικών με CIN1.....	191
Γυναίκες 21-24 ετών με CIN1.....	192
Θεραπευτική προσέγγιση γυναικών με CIN 2,3.....	192
CIN και γονιμότητα.....	195
CIN & Κύηση.....	196

Καρκίνος του Τραχήλου της Μήτρας

Αίτια και παράγοντες κινδύνου.....	197
Κλινική εικόνα και διάγνωση.....	199
Διαφορική διάγνωση.....	202
Ιστολογικοί Τύποι Ca Τραχήλου της Μήτρας.....	202
Βαθμός Διαφοροποίησης.....	204
Τρόποι Επέκτασης - Μετάστασης.....	204
Σταδιοποίηση.....	207
Διαδικασία Σταδιοποίησης.....	211

Γενικά για τις θεραπευτικές επιλογές του Ca τραχήλου215

Κωνοειδής εκτομή.....	215
Ριζική τραχηλεκτομή.....	215
Υστερεκτομή.....	216
Πυελική εξεντέρωση.....	218
Ακτινοθεραπεία.....	218
Χημειοθεραπεία, στοχευμένη θεραπεία και ανοσοθεραπεία.....	218

Στάδιο IA.....219

Στάδιο IA1.....	219
-----------------	-----

Στάδιο IA2.....	220
Στάδιο IB έως IIA	221
Θεραπεία.....	221
Αξιολόγηση χειρουργικών και ακτινοθεραπευτικών επιπλοκών.....	223
Θετικοί πνευμονικοί λεμφαδένες	223
Κίνδυνος υποτροπής	223
Επικουρική Υστερεκτομή μετά από πρώτης γραμμής ακτινοθεραπεία	224
Πρώιμο στάδιο τραχηλικού αδενοκαρκινώματος	224
Στάδια IIB έως IVA.....	224
Ακτινοθεραπεία.....	225
Χημειο - ακτινοθεραπεία.....	225
Πνευμονική εξεντέρωση	225
Στάδιο IVB	226
Παρακολούθηση.....	226
Μετά την Ακτινοθεραπεία	226
Μετά το χειρουργείο	227
Ορμονική Θεραπεία.....	227
Δευτεροπαθής νόσος	227
Εξεντέρωση της πυέλου στη δευτεροπαθή νόσο	228
Ακτινοθεραπεία ή Χημειοθεραπεία για τη Δευτεροπαθή Νόσο	228
Παρηγορητική φροντίδα.....	228
Καρκίνος τραχήλου και εγκυμοσύνη	230
Διάγνωση	231
Καρκίνος Σταδίου I και II κατά την εγκυμοσύνη.....	231
Καρκίνος προχωρημένου σταδίου κατά την εγκυμοσύνη	232
Βιβλιογραφία	233

«ἀσκεῖν περὶ τὰ νοσήματα δύο, ὠφελεῖν ἢ μὴ βλάπτειν»

Ἱπποκράτης ο Κῶος, 460-377 π.Χ.

Οι φοιτητές που εκπόνησαν την εργασία

Ζούμπου Θεοφανώ
Ζούμπου Μαρία
Κάππου Χριστίνα
Καπετανάκη Ελένη
Καζαντζιόγλου Ελένη
Ηλιοπούλου Μαρία
Ζωγράφου Ελένη
Κανακά Βασιλική
Κοζαμάνης Μιχαήλ

Καραγεώργος Δημήτριος
Κλεισιάρης Κωνσταντίνος
Καπόρη Μαριάννα
Τριπύλα Νίκη
Κανινής Ιωάννης
Κολαζά Αγγελική
Κολυπέρα Φαίδρα
Καλογιάννης Νικόλαος
Καπλανιάν Εγίς-Ανί

Αντί προλόγου...

Αξιότιμε Καθηγητά,

Μέλη Δ.Ε.Π.,

Ειδικευόμενοι της κλινικής,

Η άσκηση της ομάδας μας έτυχε να συμπέσει χρονικά με μια πρωτόγνωρη και πρωτοφανή κατάσταση, που δυστυχώς δεν μπόρεσε να μην επηρεάσει και την εκπαιδευτική μας εμπειρία. Ωστόσο, στο διάστημα που αλληλεπιδράσαμε μαζί σας, φάνηκε καθαρά ότι η κλινική είναι καλά οργανωμένη, συνεπής προς τον φοιτητή και υψηλού επιπέδου ως προς την εκπαίδευση που του προσφέρει.

Μέσα από την εργασία αυτή, είχαμε την ευκαιρία να εντρυφήσουμε σε καίρια θέματα της γυναικολογικής παθολογίας, της επιδημιολογίας, της πρόληψης, της διάγνωσης και της θεραπείας. Υπήρξε, επίσης, μια καλή αφορμή να ενισχύσουμε ικανότητες όπως η συνεργασία και η συγγραφή επιστημονικού περιεχομένου. Συνολικά, υπήρξε μια πολύ θετική εμπειρία και σας ευχαριστούμε που μας δώσατε αυτήν την δυνατότητα.

Τέλος, ευχαριστούμε ιδιαίτερως τον Καθηγητή κύριο Σαλάκο Νικόλαο, καθώς και τους ειδικευόμενους Κορομπόκη Ηλία και Περιστέρη Κωνσταντίνο, για το χρόνο που αφιέρωσαν και την υποστήριξη τους στην εκπόνηση της παρούσας εργασίας.

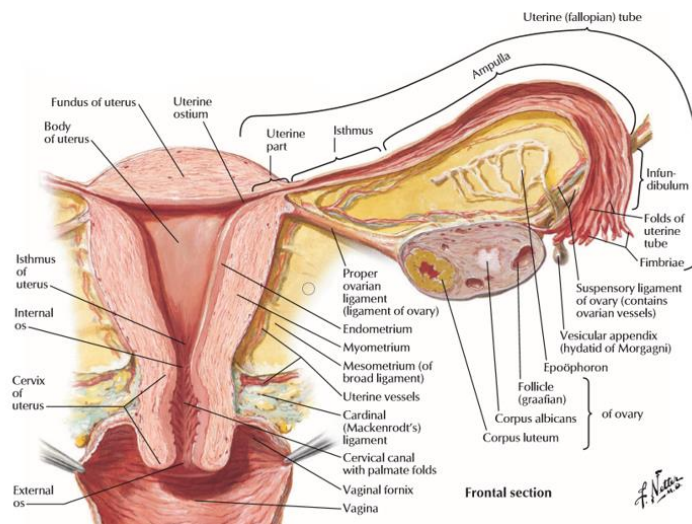
Με τιμή,

Οι φοιτητές

Ανατομικά Στοιχεία Μήτρας και Τραχήλου

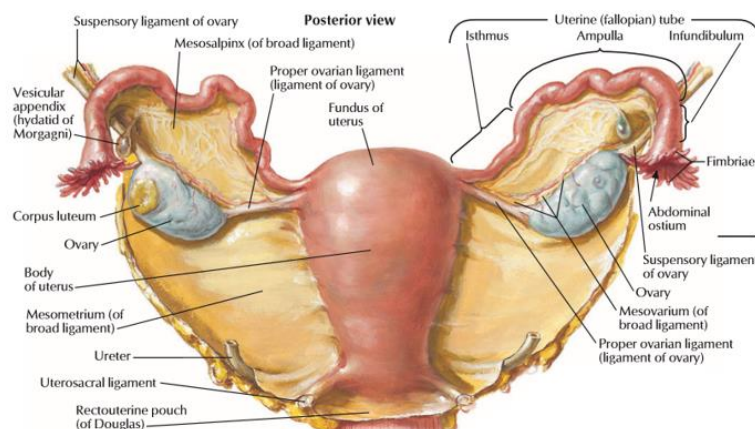
Μαρία Ηλιοπούλου

Η μήτρα είναι ένα όργανο σε σχήμα αχλαδιού, που είναι υπεύθυνο για ποικιλία λειτουργιών όπως η έμμηνος ρύση, η κυοφορία και ο τοκετός. Η φυσιολογική μήτρα εντοπίζεται στην πύελο της γυναίκας πίσω από την ουροδόχο κύστη και μπροστά από το ορθό. Από πάνω προς τα κάτω η μήτρα μπορεί να χωριστεί σε τρία τμήματα: τον θόλο, το σώμα και τον τράχηλο. Συνίσταται από τρεις στιβάδες ιστών. Από το εσωτερικό προς το εξωτερικό της εντοπίζονται: το ενδομήτριο, το μυομήτριο και το περιμήτριο ή έξω ορογόνος χιτώνας.¹ Κατά μέσο όρο, οι διαστάσεις της μήτρας είναι περίπου 8 cm μήκος, 5cm πλάτος και 2,5cm πάχος, με μέση χωρητικότητα 80 - 200 mL.²



Εικόνα 1 Netter, F. Ανατομία του Ανθρώπου. (Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης, 2004).

Η μήτρα στηρίζεται και σταθεροποιείται από συνδέσμους, μερικοί εκ των οποίων είναι ο ίδιος σύνδεσμος ωθήκης, ο στρογγυλός σύνδεσμος μήτρας, ο πλατύς σύνδεσμος, ο εγκάρσιος τραχηλικός σύνδεσμος και ο ιερομητρικός σύνδεσμος. Επιπρόσθετα στηρίζεται από την κάτω πλευρά από το πνευλικό διάφραγμα, το ουρογεννητικό διάφραγμα και το περίνεο. Η μήτρα μπορεί να έχει διαφορετική

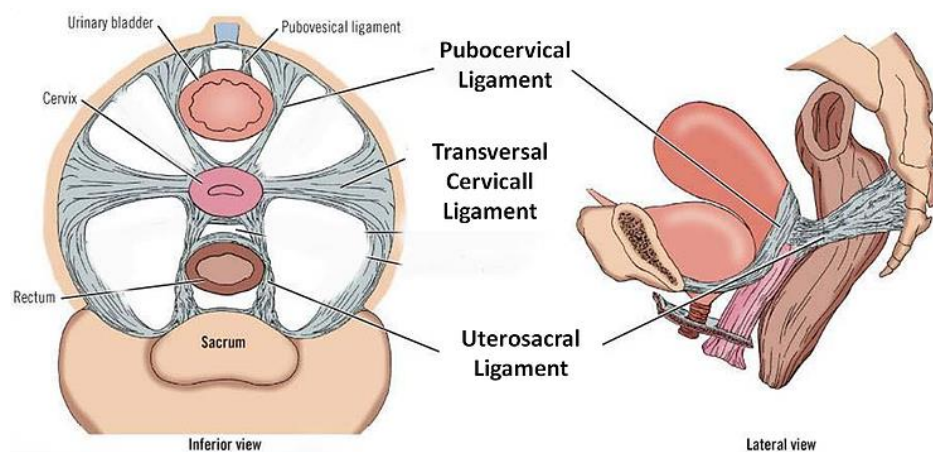


Εικόνα 2 Netter, F. Ανατομία του Ανθρώπου. (Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης, 2004).

κατεύθυνση σε κάθε γυναίκα με πιο συνηθισμένη την πρόσθια κάμψη και πρόσθια κλίση.¹

Η βασική λειτουργία της μήτρας είναι η αναπαραγωγή. Τα θεμελιώδη στοιχεία της φυσιολογίας της μήτρας αποτελούν το ενδομήτριο και το μυομήτριο. Η μήτρα είναι ορμονοευαίσθητο όργανο. Η διαφοροποίηση, η αύξηση και η απόπτωση του ενδομητρίου αλλά και η σύσπαση κατά τον τοκετό, ρυθμίζονται από την αλληλεπίδραση της μήτρας και του υποθαλάμου, της υπόφυσης και των ωθηκών.³ Τα οιστρογόνα είναι υπεύθυνα για την συνεχή αναδιαμόρφωση του πλακώδους επιθηλίου της μήτρας επάγοντας την ακολουθία πολλαπλασιασμού, διαφοροποίησης και απόπτωσης.⁴

Ο τράχηλος όπως προαναφέρθηκε είναι το κατώτερο τμήμα της μήτρας και αποτελείται από την ενδοκολπική ή ενδοκολεϊκή μοίρα και από την υπερκολπική ή υπερκολεϊκή μοίρα.^{5,6} Το μέσο μήκος του είναι 3-5cm, η διάμετρός του κυμαίνεται περί τα 2,5cm.⁷ Έχει κατά κανόνα κυλινδρικό σχήμα, με τον ενδοτραχηλικό σωλήνα να εντοπίζεται κατά μήκος του άξονά του εξυπηρετώντας την επικοινωνία του κόλπου με την κοιλότητα της μήτρας. Ο ενδοτραχηλικός σωλήνας οριοθετείται από το έξω και το έσω στόμιο του τραχήλου. Το μεν έξω οδηγεί στον κόλπο και το δε έσω οδηγεί στην κοιλότητα της μήτρας και είναι αυτό που διαστέλλεται για να εξέλθει το έμβρυο κατά τον τοκετό.⁷ Η σταθεροποίηση του τραχήλου εξυπηρετείται από το ζεύγος των ιεροτραχηλικών συνδέσμων, το ζεύγος των εγκάρσιων τραχηλικών συνδέσμων ή συνδέσμων του Mackenrodt, το ζεύγος των ηβοτραχηλικών συνδέσμων και το τοίχωμα του κολεού.^{5,6}



Εικόνα 3 Uterus | anatomy-website. <https://poonamkdc.wixsite.com/anatomy-website/uterus-c1w3i>.

Η αιματική παροχή του τραχήλου εξασφαλίζεται από κατιόντες κλάδους της μητρικής αρτηρίας, οι οποίοι πορεύονται αμφίπλευρα του τραχήλου κατά την 3η και 9η ώρα. Η νεύρωση του τραχήλου εξυπηρετείται από το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα και πιο συγκεκριμένα από το δεύτερο ως το τέταρτο νευροτόμιο της ιερής μοίρας του νωτιαίου μυελού (I2-I4) καθώς και από πολλούς αισθητικούς νευρώνες πόνου που πορεύονται παράλληλα με τους νευρώνες από τα I2-I4. Η λεμφική παροχέτευση του τραχήλου είναι περίπλοκη και εξυπηρετείται από τους θυροειδείς,

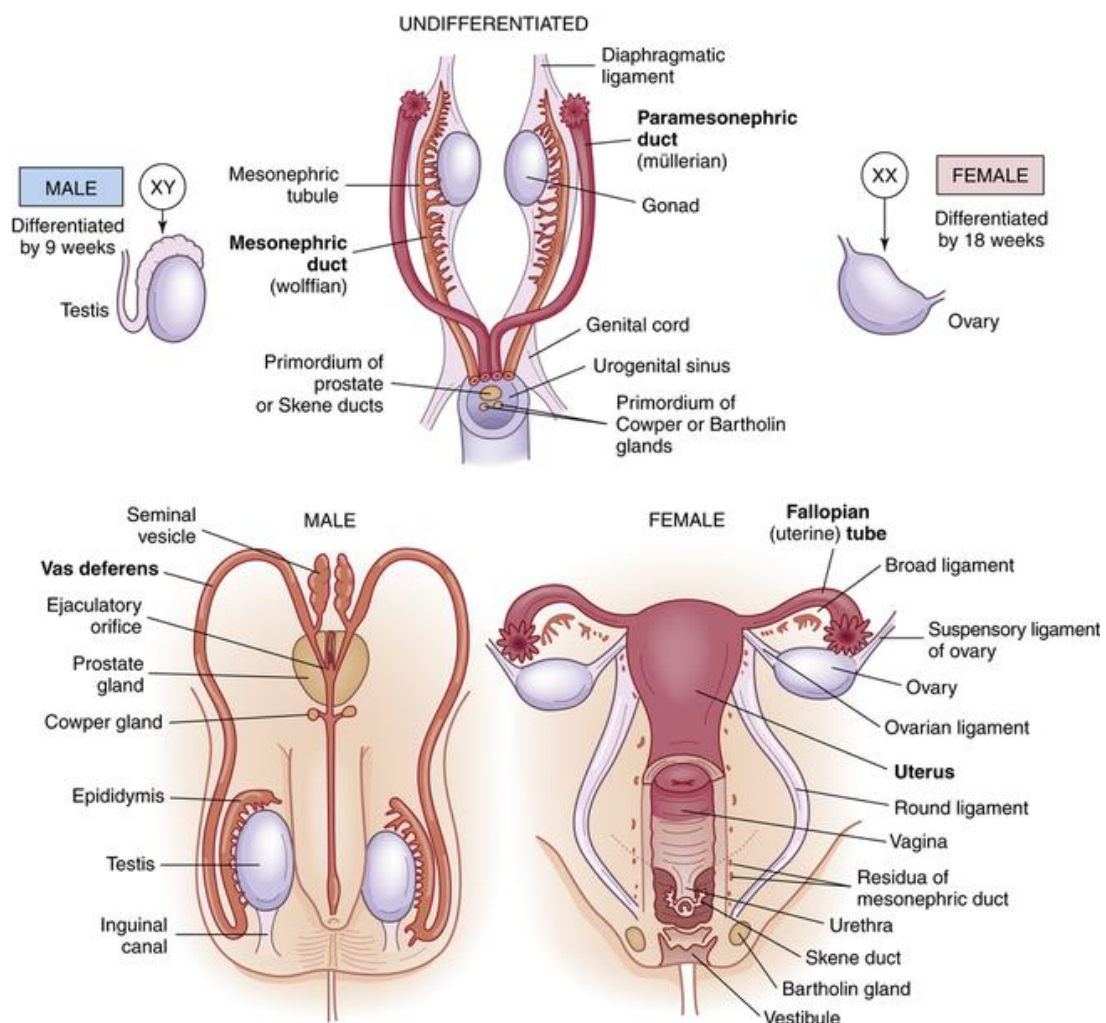
τους κοινούς λαγόνιους, τους έσω λαγόνιους, τους έξω λαγόνιους και τους σπλαχνικούς παραμητρικούς λεμφαδένες.⁷

Ο τράχηλος αποτελείται από ινομυώδη ιστό, ο οποίος στο μεγαλύτερο μέρος του αποτελείται από κολλαγονικό συνδετικό ιστό, λείο μυϊκό ιστό και βλεννοπολυσακχαριτιδικό υπόστρωμα.⁷ Στην περιοχή του εξωτραχήλου καλύπτεται από πολύστιβο μη κερατινοποιημένο πλακώδες επιθήλιο και στην περιοχή του ενδοτραχήλου από κυλινδρικό βλεννοπαραγωγό επιθήλιο.⁴

Η περιοχή του τραχήλου που περιβάλλει το έξω στόμιο του τραχήλου ονομάζεται ζώνη μετάπλασης, και αποτελεί το σημείο μετάβασης του επιθηλίου από εξωτραχηλικό πολύστιβο πλακώδες στο μονόστιβο κυλινδρικό του ενδοτραχηλικού σωλήνα. Η ζώνη μετάπλασης είναι η περιοχή στην οποία τα τραχηλικά κύτταρα ενδέχεται να υποστούν αλλαγές και να προκύψει δυσπλασία. Οι πλειοψηφία των αλλαγών αυτών ανιχνεύεται στο τεστ Παπανικολάου, που αποτελεί και την βασική εξέταση για το screening του καρκίνου του τραχήλου.⁷

Εμβρυολογικά Στοιχεία

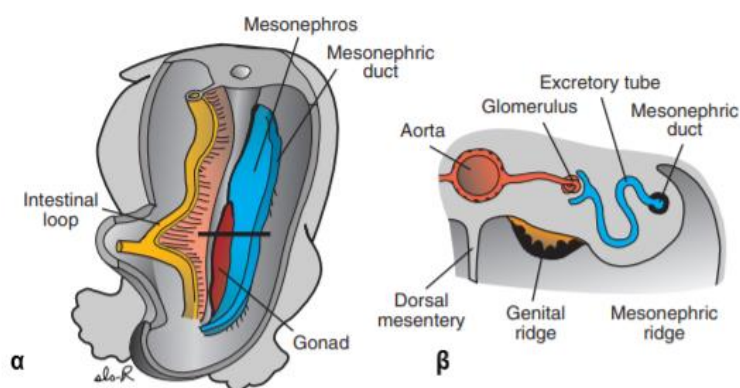
Για τις πρώτες 10 εβδομάδες, το ανθρώπινο έμβρυο έχει τη δυναμική να εξελιχθεί είτε σε θηλυκό είτε σε αρσενικό. Ο τελικός φαινότυπος εξαρτάται από την γονιδιακή πληροφορία που καθορίζει την διαφοροποίηση των εμβρυακών δομών. Το θηλυκό έμβρυο φυσιολογικά θα αναπτυχθεί εφόσον διαθέτει γονότυπο XX, ενώ το αρσενικό χρειάζεται την παρουσία του Y χρωμοσώματος. Το χρωμόσωμα Y κωδικοποιεί την SRY πρωτεΐνη, η οποία προάγει τη διαφοροποίηση των όρχεων, των επιδιδυμίδων, των σπερματικών πόρων, των εκσπερματιστικών πόρων και των σπερματοδόχων κυστών καθώς και την έκκριση της αντιμυλλεριακής ορμόνης (AMH) από τα κύτταρα του Sertoli, η οποία αναστέλλει την περαιτέρω διαφοροποίηση των παραμεσονεφρικών πόρων (του Muller) και δρομολογεί την υποσττροφή τους. Στις περιπτώσεις που η ακολουθία των γεγονότων δεν είναι μία από τις δύο προαναφερθείσες, προκύπτει ένα αναπτυξιακά ανώριμο θηλυκό ή ένα ερμαφρόδιτο έμβρυο.⁸



Εικόνα 1. Structure and Function of the Reproductive Systems | Basicmedical Key. <https://basicmedicalkey.com/structure-and-function-of-the-reproductive-systems/>.

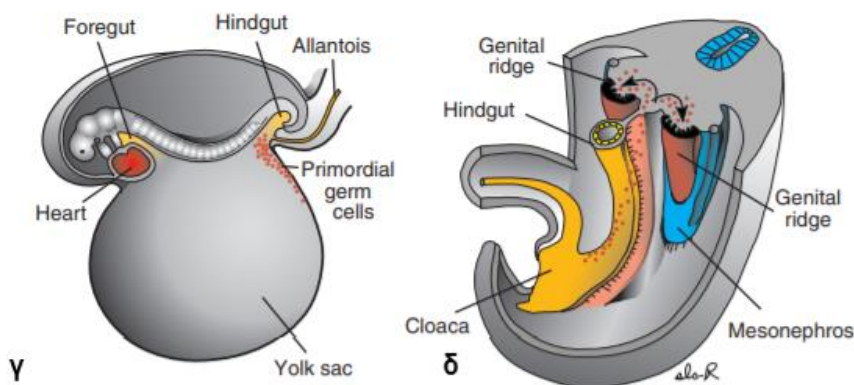
Εμβρυολογία Μήτρας-Τραχήλου

Τα πρώιμα στάδια της ανάπτυξης των γονάδων και των έξω γεννητικών οργάνων είναι πανομοιότυπα και στο αρσενικό και στο θηλυκό φύλο. Περί το τέλος της τέταρτης εβδομάδας στο διάμεσο μεσόδερμα, κατά μήκος της μεσοκοιλιακής επιφάνειάς του μεσονεφρικού συστήματος εμφανίζονται οι γονάδες υπό τη μορφή ζεύγους ακρολοφιών(α και β). Οι δύο αυτές δομές, αποτελούν την ουρογεννητική ακρολοφία. Σύντομα μετά την εμφάνιση των γοναδικών ακρολοφιών, τα επιθηλιακά κύτταρα που περιβάλλουν την ακρολοφία πολλαπλασιάζονται και εισχωρούν στο υποκείμενο μεσόδερμα για το σχηματισμό των αρχέγονων φυλετικών χορδών (β).



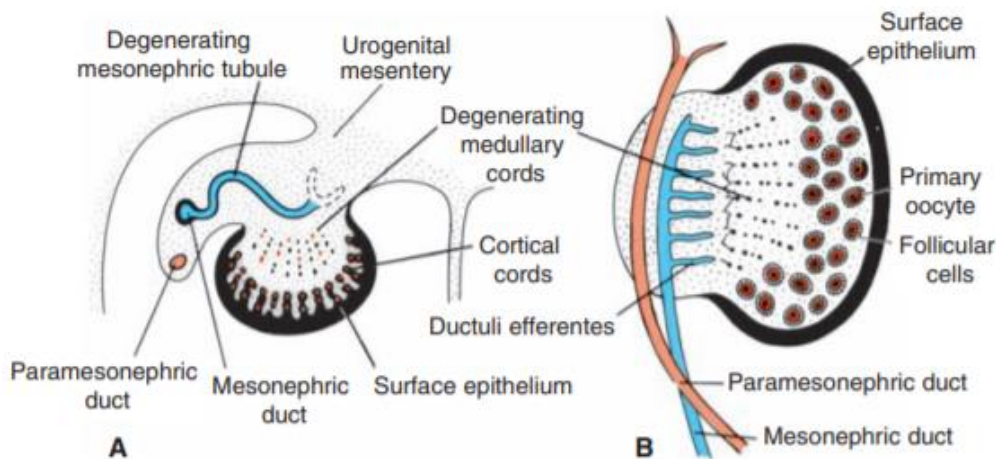
Εικόνα 2 T.W.Sadler. Langman's Essential Medical Embryology. (2006)

Περίπου στην ίδια χρονική στιγμή διαφοροποιούνται στο τοίχωμα του λεκιθικού ασκού πλησίον της αλλαντοΐδας τα αρχέγονα βλαστικά γεννητικά κύτταρα (μελλοντικά ωκύτταρα ή σπερματοζωάρια) με προέλευση από την επιβλάστη (γ). Κατόπιν τα κύτταρα αυτά μεταναστεύουν από τον λεκιθικό ασκό κατά μήκος του ραχιαίου μεσεντερίου του οπίσθιου εντέρου κατευθυνόμενα προς τις γοναδικές καταβολές (δ). Στις δομές αυτές φτάνουν την πέμπτη εβδομάδα (δ), εισχωρούν στο εσωτερικό αυτών την έκτη εβδομάδα, όπου και περιβάλλονται από τα επιθηλιακά κύτταρα των αρχέγονων φυλετικών χορδών.



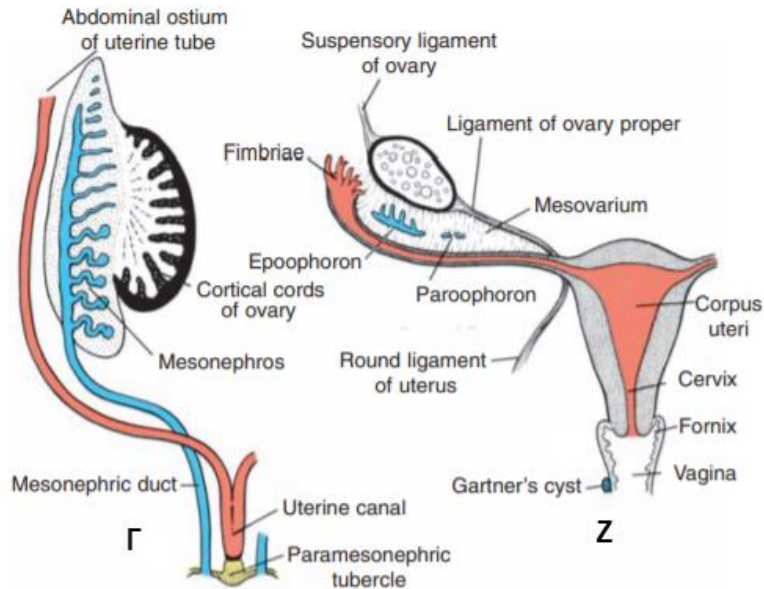
Εικόνα 3 T.W.Sadler. Langman's Essential Medical Embryology. (2006)

Στην ωοθήκη οι αρχέγονες φυλετικές χορδές εισχωρούν στη μυελική περιοχή και κατόπιν εκφυλίζονται (Α). Εν συνεχεία, την έβδομη εβδομάδα το επιφανειακό επιθήλιο της ωοθήκης σχηματίζει μία δεύτερη γενεά φυλετικών χορδών που ονομάζονται φλοιώδεις χορδές οι οποίες στην φλοιώδη μοίρα της ωοθήκης παραμένουν συνδεδεμένες με την επιφάνειά της (Α). Τον τέταρτο μήνα, οι χορδές αυτές διαχωρίζονται σε μεμονωμένα κυτταρικά αθροίσματα, κάθε ένα από τα οποία περιβάλλει ένα ή περισσότερα βλαστικά γεννητικά κύτταρα (γαμέτες). Στη συνέχεια τα βλαστικά γεννητικά κύτταρα αναπτύσσονται σε ωογόνια και τα επιθηλιακά κύτταρα που τα περιβάλλουν διαφοροποιούνται σε θυλακικά κύτταρα. Επίσης εκφυλίζεται το μεσонеφρικό σύστημα (εκτός από κάποια υποτυπώδη υπολείμματα που σχηματίζουν το επωοθήκιο το παρωοθήκιο και την κύστη του Gartner) (Ζ), ενώ αναπτύσσεται και ένα δεύτερο σύστημα πόρων. Το δεύτερο αυτό σύστημα αποτελείται από τους παραμεσонеφρικούς πόρους (πόρους του Muller), επειδή αναπτύσσονται δίπλα (παρά) από τους μεσонеφρικούς πόρους (Β και Γ). Το κεφαλικό τμήμα των παραμεσонеφρικών πόρων εκβάλλει στην περιτοναϊκή κοιλότητα, ενώ τα ουραία τμήματά τους συμπλησιάζουν προς τη μέση γραμμή, κοντά στο σημείο πρόσφυσής τους στον ουρογεννητικό κόλπο (Α και Γ).



Εικόνα 4 T.W.Sadler. Langman's Essential Medical Embryology. (2006).

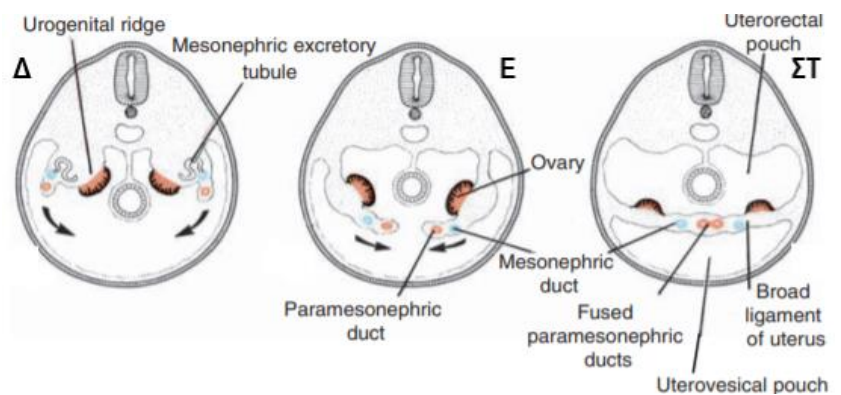
Κατόπιν, λόγω της αύξησης των ουρογεννητικών ακρολοφιών, στην οποία οφείλεται η αλλαγή της θέσης των ωοθηκών εντός της κοιλιακής κοιλότητας (Δ-ΣΤ), τα κατώτερα άκρα των πόρων συνενώνονται και σχηματίζουν τη μήτρα και το άνω τμήμα του κόλπου (κολεού) (Γ-Ζ). Οι ακρολοφίες αυτές (ουρογεννητικές) καθώς αναπτύσσονται προς το επίπεδο της μέσης γραμμής, περιβάλλονται η κάθε μία από μία στιβάδα περιτοναίου. Καθώς οι παραμεσонеφρικοί πόροι συμπλησιάζουν προς τη μέση γραμμή προκειμένου να συνενωθούν, οι περιτοναϊκές στιβάδες μεταφέρονται μαζί με τις ακρολοφίες στο επίπεδο της μέσης γραμμής, όπου συνενώνονται και σχηματίζουν μία πλατιά εγκάρσια πνευλική πτυχή μεσεντερίου, που είναι γνωστή ως πλατύς σύνδεσμος της μήτρας σε εγκάρσια θέση ως προς την κοιλιακή κοιλότητα (ΣΤ). Η πτυχή αυτή διαιρεί την πνευλική κοιλότητα σε ευθυμητρικό κόλπωμα σε οπίσθια θέση και σε κυστεομητρικό κόλπωμα σε πρόσθια θέση (ΣΤ).⁹



Εικόνα 5 T.W.Sadler. Langman's Essential Medical Embryology. (2006).

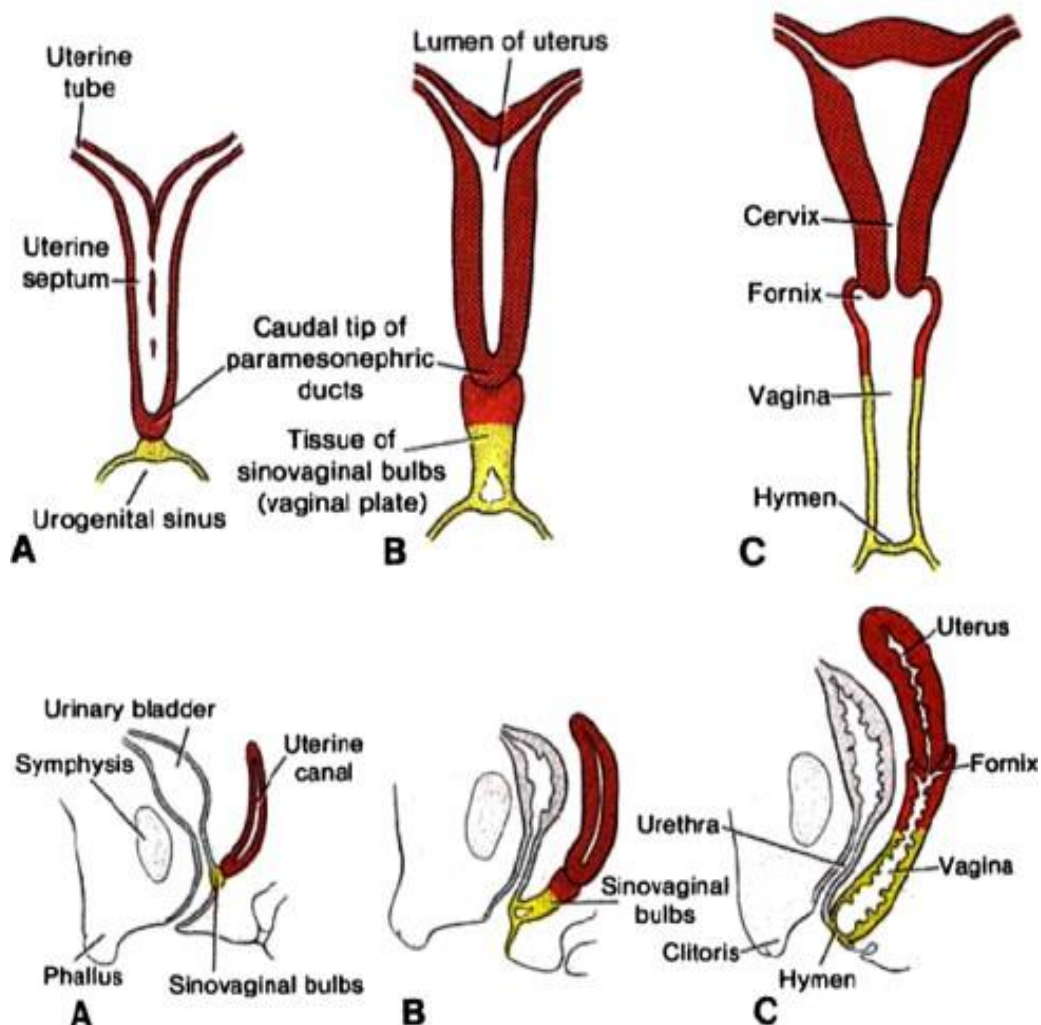
Ο κρεμαστήρας σύνδεσμος της ωθήκης και ο ουραίος γεννητικός σύνδεσμος της ωθήκης σχηματίζονται από συμπίκνωση του μεσοδέρματος των ουρογεννητικών ακρολοφιών και σχηματίζουν ινώδεις χορδές για τη στήριξη των ωθηκών (ΣΤ). Κατόπιν με την αύξηση του μεγέθους της μήτρας, ο ουραίος γεννητικός σύνδεσμος της ωθήκης προσφύεται στο τοίχωμα της μήτρας και σχηματίζει τον ίδιο σύνδεσμο της ωθήκης, που συνδέει τη μήτρα με την ωθήκη και το στρογγυλό σύνδεσμο της μήτρας που συνδέει τη μήτρα με τα μεγάλα χείλη (Z). Τα κεφαλικά τμήματα των παραμεσονεφρικών πόρων επιμηκύνονται για τον σχηματισμό των αγωγών (φαλλοπιανοί αγωγοί), των οποίων τα στόμια και οι κροσσοί εντοπίζονται πλησίον της ωθήκης (Z). Η ωθήκη και οι αγωγοί περιβάλλονται από περιτόναιο (πλατύς σύνδεσμος), αλλά

οι αγωγοί εκβάλλουν εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας. Για τούτο, κατά την ωορρηξία, τα ραγέντα ωκύτταρα διέρχονται διάμεσου του περιτοναίου που περιβάλλει την ωθήκη και αφού εισέλθουν στην περιτοναϊκή κοιλότητα έλκονται από το κροσσωτό στόμιο του αγωγού και μεταφέρονται στο εσωτερικό του.⁹



Εικόνα 6 T.W.Sadler. Langman's Essential Medical Embryology. (2006).

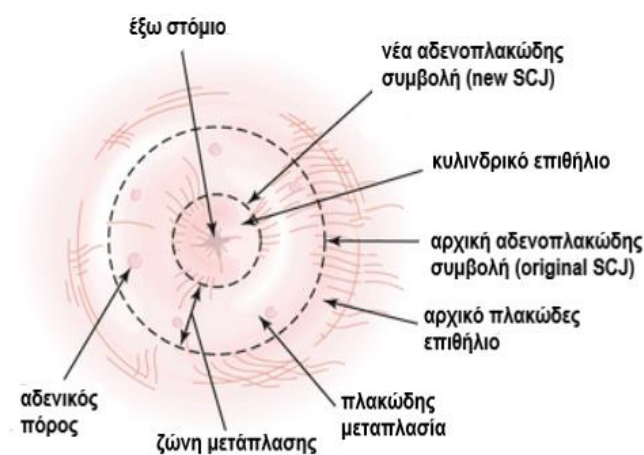
Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, η μήτρα και το ανώτερο τμήμα του κολεού (κόλπου) σχηματίζονται από την συνένωση των κατώτερων τμημάτων των παραμεσονεφρικών πόρων. Το κατώτερο τμήμα του κολεού προέρχεται από το οπίσθιο τοίχωμα του ουρογεννητικού κόλπου (A). Το ανώτερο τμήμα του ουρογεννητικού κόλπου σχηματίζει την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα. Καθώς τα περιφερικά άκρα των παραμεσονεφρικών πόρων συνενώνονται μεταξύ τους, στο οπίσθιο τοίχωμα του ουρογεννητικού κόλπου, επάγουν το σχηματισμό των κολποκολεϊκών βολβών (B). Οι βολβοί αυτοί αποτελούνται από ένα άθροισμα ενδοδερματικών κυττάρων του τοιχώματος του ουρογεννητικού κόλπου, τα οποία πολλαπλασιάζονται και σχηματίζουν μία συμπαγή στήλη ιστού τον 3^ο μήνα (B). Τον πέμπτο μήνα, ο ιστός αυτός αποκτά αυλό και σχηματίζει το κατώτερο τμήμα του κόλπου (C). Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του αυλού, σχηματίζεται ο παρθενικός υμένας υπό τη μορφή μίας λεπτής μεμβράνης, με μία κεντρικά τοποθετημένη μικρή οπή (C).⁹



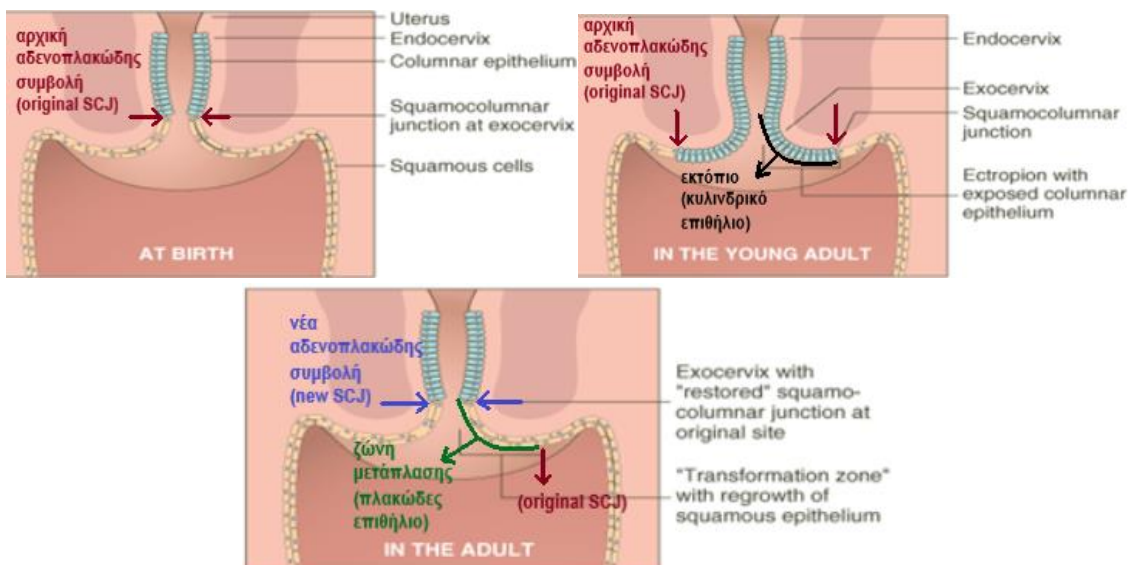
Εικόνα 7 The female reproductive system embryology. | Download Scientific Diagram. https://www.researchgate.net/figure/The-female-reproductive-system-embryology_fig4_257222313

Ζώνη Μετάπλασης Τραχήλου

Η Ζώνη μετάπλασης είναι μία δυναμική περιοχή που συνήθως εντοπίζεται στον εξωτράχηλο και στην οποία παρατηρείται αντικατάσταση του κυλινδρικού επιθηλίου από νέο μεταπλαστικό πολύστιβο πλακώδες. Εξ ορισμού η ζώνη αυτή οριοθετείται προς τα έξω από την αρχική αδеноπλακώδη συμβολή που έχει μετακινηθεί προς τον εξωτράχηλο (εκτρόπιο) και προς τα έσω από την νέα αδеноπλακώδη συμβολή, όπως αυτές έχουν διαμορφωθεί στην εκάστοτε χρονική στιγμή που εξετάζεται η γυναίκα. Η μετάπλαση επηρεάζεται σημαντικά από τις ορμόνες που δρουν τοπικά, όπως είναι τα οιστρογόνα, και είναι πιο έντονη κατά την εμβρυική ζωή, την εμμηναρχή και την κύηση.⁴



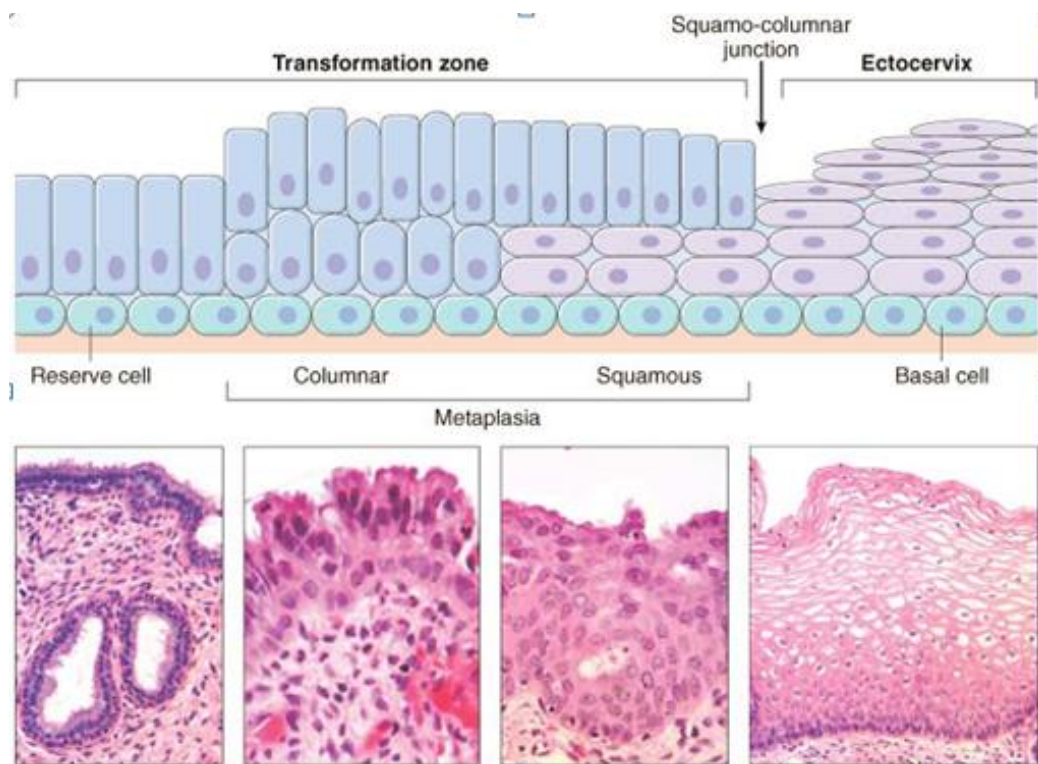
Εικόνα 1 Τράχηλος ενδοκολπική όψη - Hacker, N. F. Cervical Dysplasia and Cancer | Clinical Gate. <https://clinicalgate.com/cervical-dysplasia-and-cancer/>.



Εικόνα 4. Ζώνη Μετάπλασης Τραχήλου-. | Geoffrey E. Reed life. <http://geoffreyreedlife.blogspot.com/2010/12/cervical-transformation-zone.html>.

Στα νεογνά και στα νεαρά κορίτσια, ο ενδοτραχηλικός ιστός τείνει να προβάλλει έξω από το έξω τραχηλικό στόμιο. Αυτό το φαινόμενο αποκαλείται τραχηλικό εκτρόπιο και εφάπτεται της περιοχής της φυσιολογικής συμβολής πλακώδους και κυλινδρικού επιθηλίου.⁴ Σε μία φυσιολογική ζώνη μετάπλασης εάν το πλακώδες επιθήλιο υπερκαλύψει τα στόμια των βλεννογόνιων τραχηλικών αδένων είναι δυνατόν να τα αποφράξει και να οδηγήσει στο σχηματισμό βλεννογόνιων κύστεων κατακράτησης (θυλάκια του Naboth).¹⁰ Κατά την πτώση του επιπέδου των οιστρογόνων, στην μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία ο τράχηλος συρρικνώνεται, η ζώνη μετάπλασης μετακινείται μερικώς και στη συνέχεια εξ ολοκλήρου, εντός του ενδοτραχηλικού αυλού. Η ζώνη μετάπλασης έχει ιδιαίτερη σημασία σαν δομή καθώς σε αυτήν εντοπίζονται οι περισσότερες κακοήθειες του τραχήλου, αλλά και οι πρόδρομες μορφές τους.⁴

Συνοψίζοντας, η ζώνη μετάπλασης μπορεί να διαχωριστεί σε φυσιολογική και άτυπη. Η μεν φυσιολογική χαρακτηρίζεται από πλακώδη μετασχηματισμό (μεταπλασία) του κυλινδρικού ανεστραμμένου τραχηλικού επιθηλίου, στο οποίο παρεμβάλλονται νησίδια κυλινδρικού επιθηλίου, χωρίς ίχνη καρκινογένεσης. Η δε άτυπη ζώνη μετάπλασης προκύπτει από δυσπλασίες που συμβαίνουν στην ζώνη μετάπλασης, οι οποίες είναι ενδεικτικές τραχηλικής καρκινογένεσης.⁴



Εικόνα 5 Cervical transformation zone. | Geoffrey E. Reed life. <http://geoffreyreedlife.blogspot.com/2010/12/cervical-transformation-zone.html>.+=

Επιδημιολογία

Παγκόσμιες Τάσεις Καρκίνου του Τραχήλου της Μήτρας

Δημήτριος Καραγεώργος

10 χρόνια πριν ο καρκίνος τραχήλου της μήτρας ήταν η τρίτη πιο συχνή αιτία καρκίνου στις γυναίκες παγκοσμίως. Ωστόσο, σε 42 αναπτυσσόμενες χώρες, αποτελούσε την πιο κοινή αιτία καρκίνου στις γυναίκες.¹¹ Η γνώση ότι η εμμένουσα λοίμωξη με ογκογόνα στελέχη του ιού ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) είναι η κύρια αιτία ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου, άνοιξε νέους δρόμους τόσο στην πρωτογενή στην όσο και στην δευτερογενή πρόληψη.¹² Η υιοθέτηση και των δύο μεθόδων πρόληψης μπορούν να μειώσουν σημαντικά τόσο την επίπτωση της νόσου όσο και την θνητότητα της.

Συνεπή στοιχεία δείχνουν ότι τα αδειοδοτημένα διδύναμα και τετραδύναμα εμβόλια για τον HPV που περιέχουν αντιγόνα των στελεχών HPV16 και HPV18 προστατεύουν, άτομα που δεν έχουν ακόμα εκτεθεί στον ιό, με μεγάλη αποτελεσματικότητα από την λοίμωξη και τις προκαρκινωματώδεις βλάβες στην περιοχή του τραχήλου που σχετίζονται με τα στελέχη αυτά.¹³ Οι δύο τύποι αυτοί από κοινού προκαλούν το 70-75% τον καρκίνων της περιοχής του τραχήλου και το 40-60% των πρόδρομων σταδίων του.^{14,15} τα τελευταία χρόνια, έχει χορηγηθεί άδεια και σε ένα εννιαδύναμο εμβόλιο, το οποίο προσφέρει προστασία από 7 ογκογόνα στελέχη HPV που μαζί προκαλούν το 90% των καρκίνων του τραχήλου.¹⁶

Η θεραπεία των προκαρκινωματώδων βλαβών που ανιχνεύονται από μικροσκοπική εξέταση κυττάρων τα οποία έχουν αποξεστεί από τον τράχηλο αποτελεί το πρότυπο δευτερογενούς πρόληψης για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας για πάνω από μισό αιώνα.¹⁷ Παρόλο που το κυτταρολογικό screening αναμφισβήτητα οδήγησε σε μείζονα μείωση του φορτίου του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε πολλές αναπτυγμένες χώρες, η μέθοδος ίσως να έχει φτάσει στα όριά της αποτελεσματικότητάς της, με αναφορές από πολλές αναπτυγμένες χώρες να υποδεικνύουν ότι οι τάσεις έχουν είτε σταθεροποιηθεί είτε είναι ανοδικές.¹⁸ Μετα-αναλύσεις και συστηματικές ανασκοπήσεις από τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι το screening για τον HPV προστατεύει αποτελεσματικότερα από μελλοντικές προκαρκινοματώδεις βλάβες και διηθητικούς καρκίνους απ' ό,τι το κυτταρολογικό screening^{19,20} και συνεπώς η σύσταση προγραμμάτων ιολογικού screening αυξάνεται συνεχώς.^{21,22} Σήμερα περισσότερο από ποτέ, αποτελεσματικός έλεγχος του καρκίνου του τραχήλου απαιτεί πρόσβαση σε ακριβή στατιστικά δεδομένα. Σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας, ένα από τα κείρια βήματα στην πρόληψη μη μεταδοτικών ασθενειών αποτελεί η εγκαθίδρυση ενός υψηλής ποιότητας συστήματος επιτήρησης και καταγραφής που θα παρέχει τουλάχιστον αξιόπιστα στατιστικά δεδομένα όσον αφορά τον πληθυσμό για όλα τα μείζονα μη μεταδοτικά νοσήματα.²³

Με βάση τις προβλέψεις του 2018 για το καρκινικό φορτίο παγκοσμίως που συντάχθηκε από το International Agency for Research on Cancer (IARC) παρουσιάζονται τα εμφανιζόμενα πρότυπα επίπτωσης και θνησιμότητας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας παράλληλα με δεδομένα επιπολασμού του HPV, εκφράζοντας παρακάτω το παγκόσμιο καρκινικό φορτίο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.^{24,25}

Επιδημιολογία Καρκίνου του Τραχήλου Παγκοσμίως και στην Ελλάδα

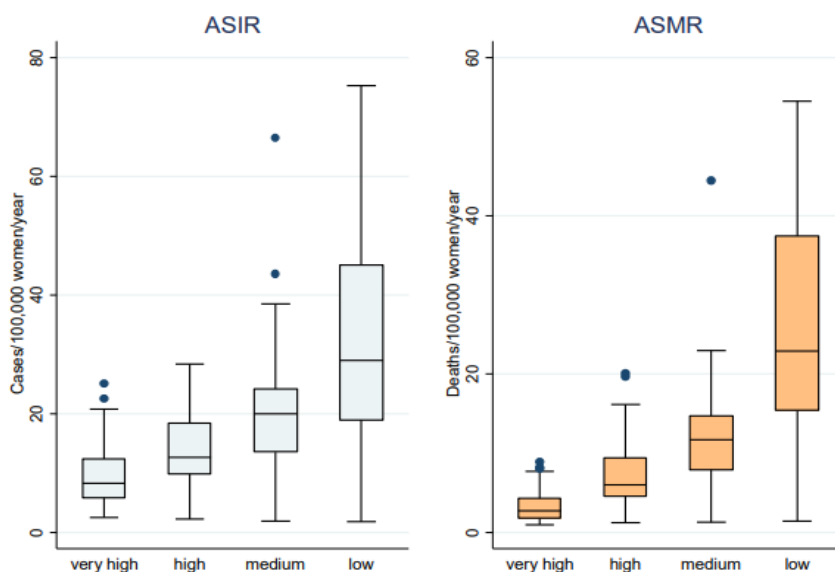
	Συνολικός πληθυσμός γυναικών (εκατομύρια)	Αριθμός περιστατικών	ASIR (ανά 100 χιλ. γυναίκες)	Αριθμός Θανάτων	ASMR (ανά 100 χιλ. γυναίκες)
Παγκοσμίως	3.782,1	569.847	13,1	311.365	6,9
HDI					
Πολύ Υψηλό	680,2	90.032	9,6	36.305	3
Υψηλό	1211,9	180.597	11,1	82.296	4,9
Μέτριο	1339,8	204.130	15,7	122.097	9,6
Χαμηλό	536,7	93.285	26,7	66.643	20
Υποήπειροι					
Ανατολική Αφρική	218,4	52 633	40,1	37 017	30,0
Κεντρική Αφρική	84,6	12 635	26,8	9418	21,1
Βόρεια Αφρική	118,3	7652	7,2	5243	5,1
Νότια Αφρική	33,6	14 409	43,1	6480	20,0
Δυτική Αφρική	189,7	31 955	29,6	3 529	23,0
Καραϊβική	22,3	4200	15,5	2464	8,5
Κεντρική Αμερική	90,5	12 406	13,0	6619	7,0
Νότια Αμερική	217	39 581	15,2	19 235	7,1
Βόρεια Αμερική	183,7	15 502	6,4	5852	1,9
Ανατολική Ασία	807,4	126 874	10,9	54 547	4,1
Νοτιοανατολική Ασία	328,3	62 456	17,2	35 738	10,0
Νότιο-κεντρική Ασία	954,1	120 924	13,0	75 133	8,2
Δυτική Ασία	129,3	5092	4,1	2993	2,5
Κεντρική Ανατολική Ευρώπη	154,6	35 940	16,0	16 011	6,1
Βόρεια Ευρώπη	53,1	6319	9,5	2060	2,1
Νότια Ευρώπη	78,3	9155	7,8	3512	2,2
Δυτική Ευρώπη	98,4	9658	6,8	4246	2,1
Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία	14,8	1114	6,0	403	1,7
Μελανησία	5,2	1254	27,7	825	19,0
Μικρονησία	0,3	51	18,6	22	7,8
Πολυνησία	0,3	37	10,7	18	5,2

Πίνακας 1 Επίπτωση και Θνησιμότητα του καρκίνου του τραχήλου το 2018 ανά υποήπειρο
ASIR= παγκόσμιο ηλικιακά προτυπωμένο δείκτης επίπτωσης, **ASMR**= παγκόσμιος ηλικιακά προτυπωμένος δείκτης θνησιμότητας
Πηγή: Arbyn, M. et al. *Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis.* Lancet Glob. Heal. **8**, e191–e203 (2020).

Το 2018, περίπου 570,000 γυναίκες ανέπτυξαν καρκίνο τραχήλου της μήτρας και 311,000 πέθαναν από αυτόν, αντιστοιχώντας σε έναν παν-ηλικιακό ASIR (παγκόσμιο ηλικιακά προτυπωμένο δείκτη επίπτωσης) 13,1 ανά 100,000 γυναικο-έτη και ένα ASMR (παγκόσμιο ηλικιακά προτυπωμένο δείκτη θνησιμότητας) 6,9 ανά 100.000 (

Πίνακας 1).²⁵

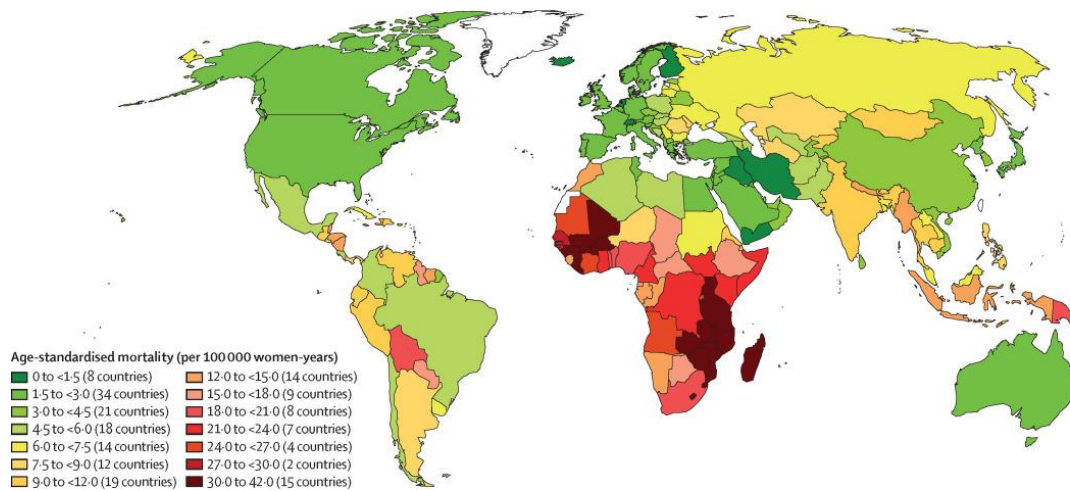
Παγκοσμίως ο καρκίνος τραχήλου της μήτρας ήταν η τέταρτη πιο συχνή αιτία καρκίνου μεταξύ των γυναικών, μετά τον καρκίνο του μαστού (2,09 εκατομμύρια), τον καρκίνο του παχέος εντέρου (0,79 εκατομμύρια) και του καρκίνου του πνεύμονα (0,73 εκατομμύρια). Ταυτόχρονα είναι η τέταρτη πιο συχνή αιτία θανάτου μεταξύ των γυναικών μετά τον καρκίνο του μαστού (627,000), τον καρκίνο του πνεύμονα (576,000) και τον καρκίνο του παχέος εντέρου (387,000). Περίπου το 84% του συνόλου των καρκίνων του τραχήλου και το 88% των θανάτων που προκλήθηκαν από αυτόν αφορά αναπτυσσόμενες χώρες με HDI<0.8 (δείκτης ανθρώπινης ανάπτυξης), από το οποίο το 1.8% είχε διαγνωστεί με την νόσο και το 1,3% πέθανε από αυτήν πριν την ηλικία των 75 ετών, απουσία άλλων συναγωνιζόμενων αιτιών θανάτου. Αντίθετα, στις πιο αναπτυγμένες χώρες με τους υψηλότερους HDI, τα συνολικά ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας ήταν 2 με 4 φορές μικρότερα απ' ότι στις αναπτυσσόμενες χώρες με τα χαμηλότερα HDI. Ο ASIR και ο ASMR φαίνεται να αυξάνονται με την μείωση του HDI, από έναν ASIR 9,6 ανά 100,000 γυναίκες και ASMR 3 ανά 100.000 γυναίκες στις χώρες με τους πολύ υψηλούς HDI σε έναν ASIR 26,7 ανά 100,00 γυναίκες και ASMR 20 ανά 100.000 σε χώρες με τον χαμηλότερο HDI.(Εικόνα 1) ²⁵



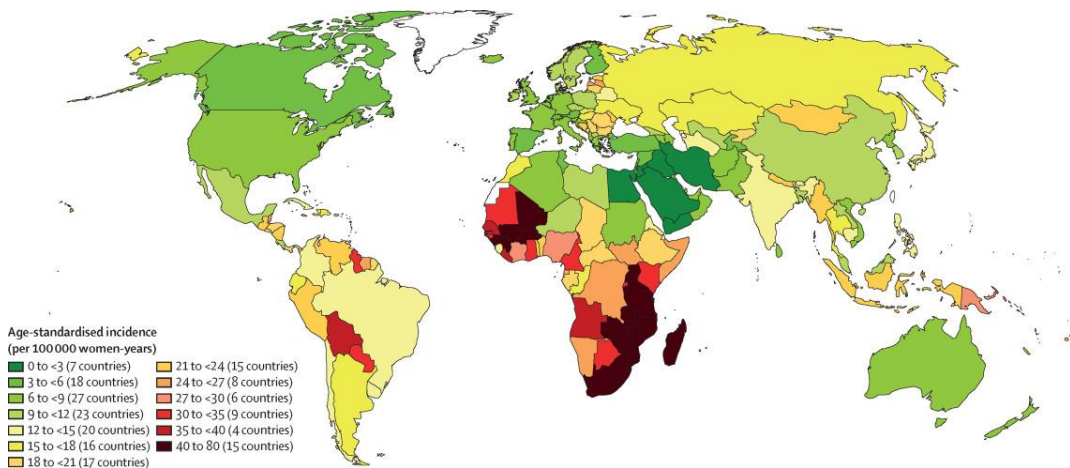
Εικόνα 6 Κατανομή της ηλικιακά προτυπωμένης επίπτωσης (ASIR) και θνησιμότητας (ASMR) ανά κατηγορία κοινωνικο-οικονομικής ανάπτυξης (εκφραζόμενη από τον HDI) **πηγή:** Arbyn, M. *Supplementary appendix. Lancet Glob. Heal.* (2020) doi:10.1016/S2214-109X(19)30482-6.

Η διακύμανση στις τιμές γίνεται πιο εμφανής αν εστιάσουμε στις διάφορες υποηπείρους (Εικόνα 2). Συνολικά, η χαμηλότερη επίπτωση παρατηρείται στην δυτική Ασία και η χαμηλότερη θνητότητα σε Αυστραλία-Νέα Ζηλανδία. (

Πίνακας 1) Αρκετά χαμηλή επίπτωση (ASIR < 10 ανά 100.000) επίσης παρατηρήθηκε στην Αυστραλία-Νέα Ζηλανδία, Βόρεια Αμερική, Δυτική Ευρώπη, Βόρεια Αφρική, Νότια Ευρώπη και Βόρεια Ευρώπη. Οι μεγαλύτερες επιπτώσεις παρατηρούνται στην Νότια και ανατολική Αφρική. Μεγάλες επιπτώσεις (ASIR > 15 ανά



Εικόνα 2 Γεωγραφική κατανομή ηλικιακά προτυπωμένης θνητότητας καρκίνου τραχήλου μήτρας ανα χώρα πηγή Arbyn, M. et al. *Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis*. *Lancet Glob. Heal.* **8**, e191–e203 (2020).

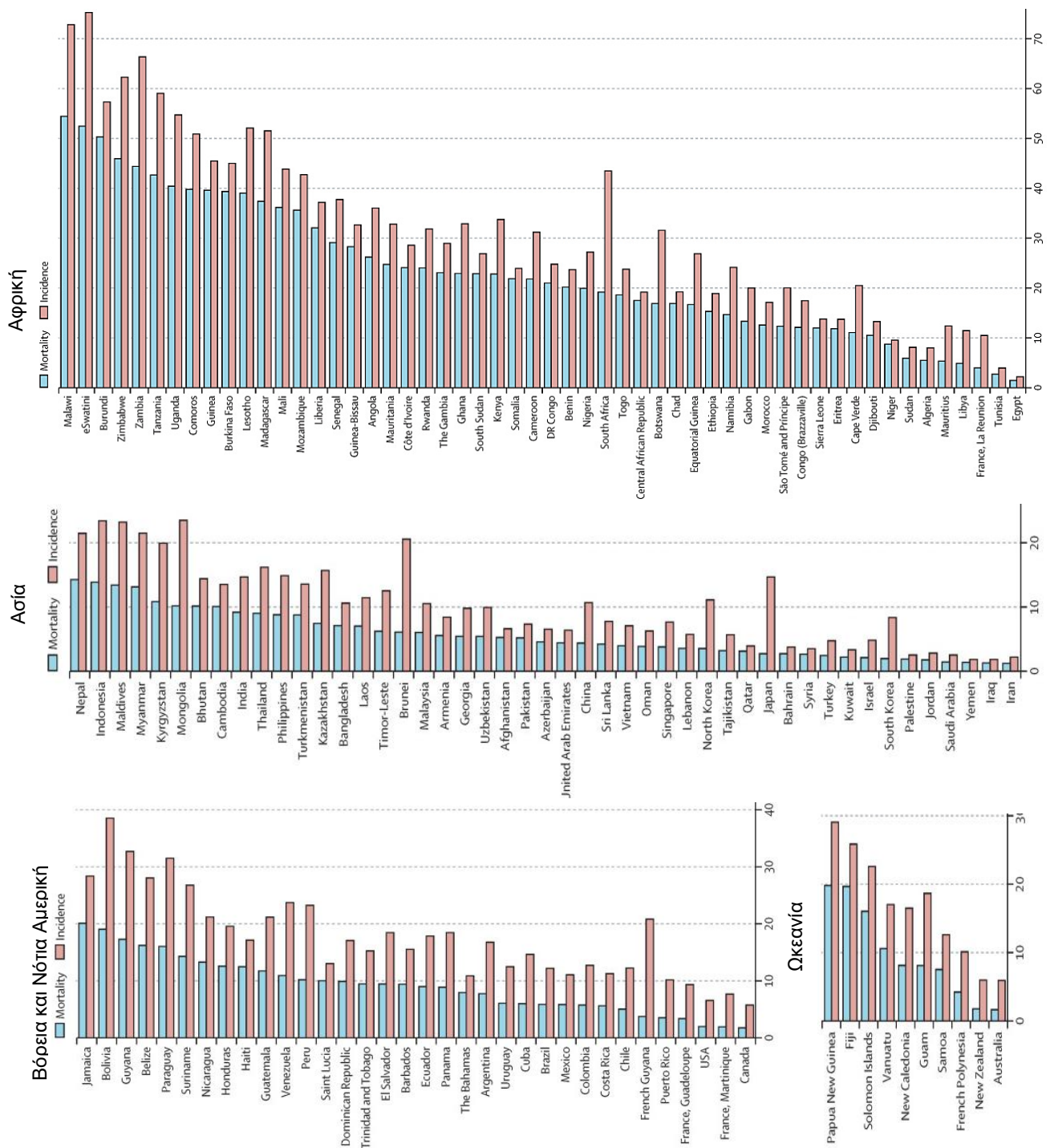


Εικόνα 3 Γεωγραφική κατανομή ηλικιακά προτυπωμένης επίπτωσης καρκίνου τραχήλου μήτρας ανα χώρα πηγή Arbyn, M. et al. *Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis*. *Lancet Glob. Heal.* **8**, e191–e203 (2020).

100.000) επίσης παρατηρούνται στην Δυτική Αφρική, Μελανησία, Κεντρική Αφρική, Μικρονησία, Νοτιοανατολική Ασία, Ανατολική Ευρώπη, Καραϊβική και Νότια Αμερική.²⁵

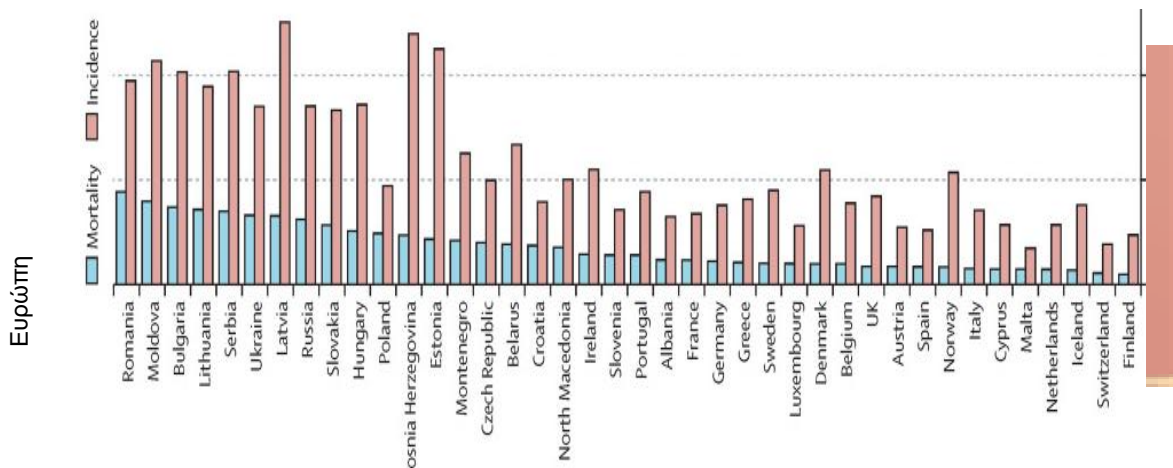
Συγκεκριμένα οι υψηλότερες τιμές επίπτωσης (ASIR > 40 ανά 100.000) παρατηρούνται εξολοκλήρου σε χώρες της ανατολικής, νότιας και δυτικής Αφρικής (Σουαζιλάνδη, Μαλάουι, Ζάμπια, Ζιμπάμπουε, Τανζανία, Μπουρούντι, Ουγκάντα, Λεσότο, Μαδαγασκάρη, Κομόρες, Γουινέα, Μπουρκίνα, Φάσο, Μάλι, Νότια Αφρική και

Μοζαμβίκη) (Εικόνα 7) Η Κίνα ήταν η χώρα με τον υψηλότερο αριθμό περιστατικών (106.000), ενώ η Ινδία ήταν η χώρα με τον υψηλότερο αριθμό θανάτων από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Η Κίνα μαζί με την Ινδία μαζί απαρτίζουν το 35% των



Εικόνα 7 Ηλικιακά προτυπωμένη επίπτωση και θνητότητα καρκίνου τραχήλου μήτρας σε φθίνουσα σειρά
 πηγή: Arbyn, M. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob. Heal.* 8, e191–e203 (2020).

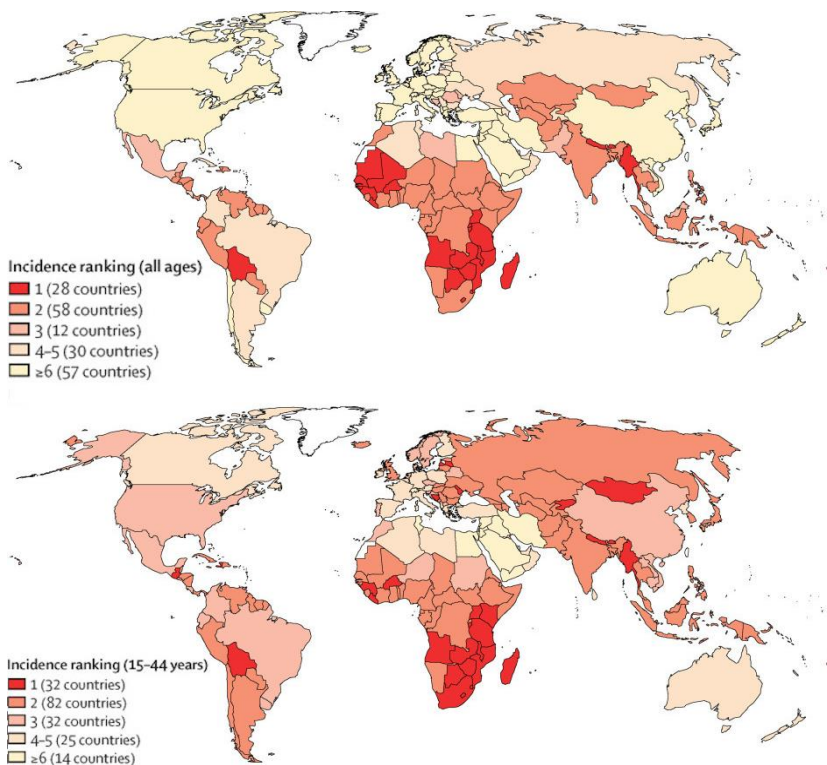
περιστατικών καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και των θανάτων από αυτόν παγκοσμίως.^{25,26}



Εικόνα 9 Ηλικιακά προτυπωμένη επίπτωση και θνητότητα καρκίνου τραχήλου μήτρας σε φθίνουσα σειρά πηγή: Arbyn, M. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob. Heal.* 8, e191–e203 (2020).

Οι χαμηλότερες επιπτώσεις (ASIR<5 ανά 100.000) υπολογίστηκαν σε 12 χώρες της δυτικής Ασίας ή του δυτικού τμήματος της νότιας-κεντρικής Ασίας (Ιράκ, Υεμένη, Ιράν, Παλαιστίνη, Σαουδική Αραβία, Ιορδανία, Κουβέιτ, Συρία, Μπαχρέιν, Κατάρ, Ισραήλ και Τουρκία), δύο χώρες της βορείου Αφρικής (Αίγυπτος, Τυνησία), μια χώρα της Νότιας Ευρώπης (Μάλτα) και μια χώρα της Βόρειας Ευρώπης (Φιλανδία). Η θνησιμότητα συσχετίζεται σημαντικά με την επίπτωση ($p<0.0001$)²⁵ με αποτέλεσμα να δημιουργείται πολύ παρόμοια γεωγραφική κατανομή μεταξύ των δύο.²⁵ (Εικόνα 1, Εικόνα 2)

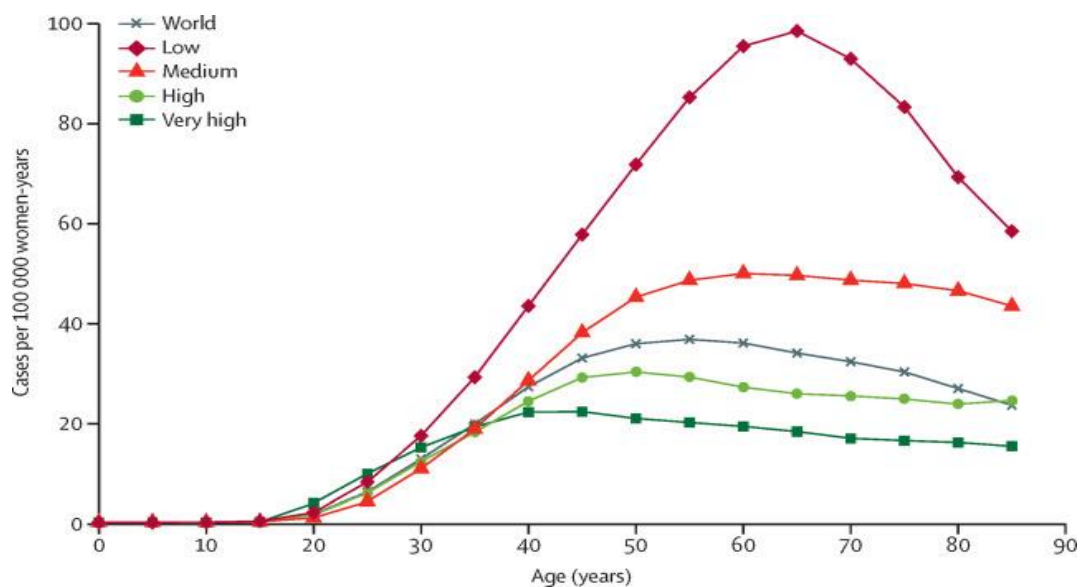
Στην Εικόνα 8 παρουσιάζεται η συχνότητα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε σχέση με άλλους καρκίνους, σε όλες της ηλικίες και στην ηλικιακή ομάδα 15-44 ετών. Στις 98 (52%) από τις 185 χώρες που αξιολογήθηκαν, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας ήταν μεταξύ των 3 πιο συχνών καρκίνων σε γυναίκες όλων των ηλικιών. Ωστόσο, σε γυναίκες στην ηλικιακή ομάδα από 15 έως και 44 ετών σε 146 χώρες (79%) παγκοσμίως ήταν μέσα



Εικόνα 8 Κατάταξη της επίπτωσης καρκίνου τραχήλου της μήτρας σε σχέση με άλλους καρκίνους ανά χώρα πηγή: Arbyn, M. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob. Heal.* 8, e191–e203 (2020).

στους 3 συχνότερους καρκίνους.²⁵

Οι κατά ηλικία ειδικοί δείκτες επίπτωσης του καρκίνου τραχήλου της μήτρας ξεκινούν να εμφανίζουν ανοδική πορεία μετά την ηλικία των 25 ετών (Εικόνα 10). Στην ομάδα των χωρών με το υψηλότερο HDI (δείκτης ανθρώπινης ανάπτυξης), η μέγιστη επίπτωση εμφανίζεται περίπου στην ηλικία των 40 ετών, ενώ στην ομάδα των χωρών με το χαμηλότερο HDI η τιμή της επίπτωσης συνεχίζει να ανεβαίνει σημαντικά έως τις ηλικίες 55 με 69 ετών. Παγκοσμίως η μέση ηλικία διάγνωσης είναι 53 ετών, κυμαινόμενη από 44 (Βανουάτου) έως 68 (Σιγκαπούρη). Η μέση ηλικία θανάτου παγκοσμίως από καρκίνο τραχήλου της μήτρας είναι 59 ετών, κυμαινόμενη από 45 (Βανουάτου) έως 76 (Μαρτινίκα). Η επίπτωση παγκοσμίως κορυφώνεται στις ηλικίες 50-54.²⁵



Εικόνα 10: Επίπτωση καρκίνου τραχήλου μήτρας κατά ηλικία ανάλογα με τον HDI
πηγή: Arbyn, M. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob. Heal.* 8, e191–e203 (2020).

Όσον αφορά την Ελλάδα το 2018 ο συνολικός πληθυσμός γυναικών ήταν 5,7 εκατομμύρια ο αριθμός των νέων περιστατικών καρκίνου του τραχήλου ήταν 696 και ο συνολικός αριθμός θανάτων από αυτών ήταν 271. Ο ηλικιακά προτυπωμένος δείκτης επίπτωσης (ASIR) ήταν 8,1 ανά 100.000 γυναικο-έτη, στην 16^η θέση από τις 44 ευρωπαϊκές χώρες και ο ηλικιακά προτυπωμένος δείκτης θνησιμότητας (ASMR) 2,1 ανά 100,000 γυναικο-έτη και πάλι στην 16^η θέση στην Ευρώπη. (Εικόνα 9) Αποτελούσε το 12 συχνότερο καρκίνο των γυναικών και των 4^ο συχνότερο στην ηλικιακή ομάδα 15 με 44 ετών. Επίσης από το σύνολο των θανάτων οφειλόμενων σε

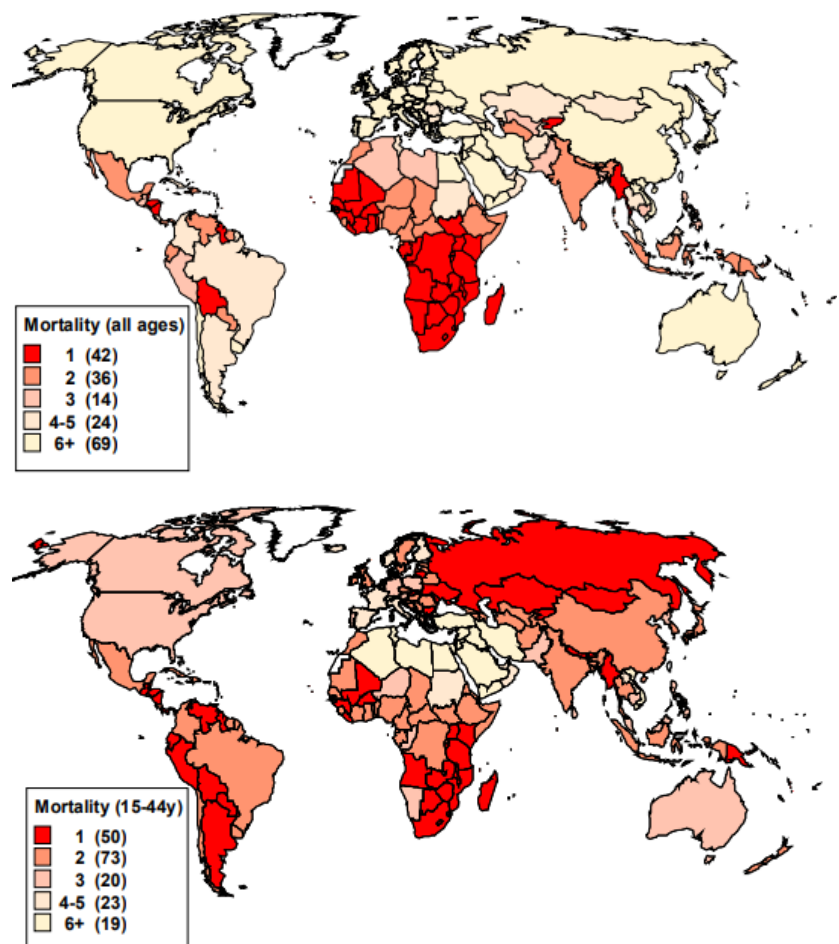
καρκίνο αποτελούσε την 11^η συχνότερη αιτία στο σύνολο των γυναικών και την 3^η συχνότερη αιτία στην ηλικιακή ομάδα 15 με 44 ετών.²⁶

Επιπολασμός του HPV και δράση του σε στατιστικά καρκίνου του τραχήλου

Από το προηγούμενο γίνεται εμφανές ότι υπάρχει μεγάλη ποικιλία στην επίπτωση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ανάλογα με την χώρα κυμαινόμενη από κάτω από 3 ανά 100.000 γυναικοέτη έως και πάνω από 70 ανά 100.000 γυναικοέτη. Επίσης είναι η κακοήθεια (ο καρκίνος του τραχήλου) με την μεγαλύτερη ποικιλία θνησιμότητας ανά κράτος από οποιαδήποτε άλλη κακοήθεια.²⁷ Ο καρκίνος του τραχήλου παραμένει η συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο σε γυναίκες σε 42 αναπτυσσόμενες χώρες (Εικόνα 11), ενώ στην Φιλανδία (όντως αρκετά αναπτυγμένη χώρα) είναι η 19^η συχνότερη αιτία.²⁶

Αυτή η πολύ μεγάλη γεωγραφική διαφορά καθρεφτίζει διαφορές στην έκθεση σε παράγοντες κινδύνου, ο σημαντικότερος από τους οποίους είναι η έκθεση σε HPV στελέχη υψηλού κινδύνου, αλλά και μεγάλες διαφορές στην πρόσβαση σε επαρκή screening και επαρκείς μονάδες θεραπείας.^{28,29}

Παρατηρείται μάλιστα ξεκάθαρα θετική συσχέτιση ($r=0,7$) μεταξύ επιπολασμού των στελεχών HPV υψηλού κινδύνου με την ηλικιακά προτυπωμένη επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου ανά υποήπειρο.^{25,30}



Εικόνα 11 Κατάταξη της θνησιμότητας του καρκίνου του τραχήλου ανά χώρα πηγή. Arbyn, M. Supplementary appendix. *Lancet Glob. Heal.* (2020) doi:10.1016/S2214-109X(19)30482-6.

Περιοχές της Δυτικής Ασίας και της Βορείου Αφρικής με χαμηλή επίπτωση καρκίνου του τραχήλου έχουν και χαμηλό επιπολασμό του HPV (Εικόνα 3), που πιθανότατα εξηγείται από κοινωνικούς παράγοντες σχετιζόμενους με την σεξουαλική συμπεριφορά.³¹ Οι ίδιες χώρες επίσης εμφανίζουν χαμηλή συχνότητα και άλλων σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, όπως ο HIV.³² Αντιθέτως, σε περιοχές στην υποσαχάρια Αφρική, Λατινική Αμερική και νότια Ασία, οι αυξημένες επιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου πιθανόν αντικατοπτρίζουν ένα υπόβαθρο υψηλότερου κινδύνου, το οποίο φαίνεται και από τις υψηλότερες συχνότητες λοίμωξης από HPV και HIV.³³

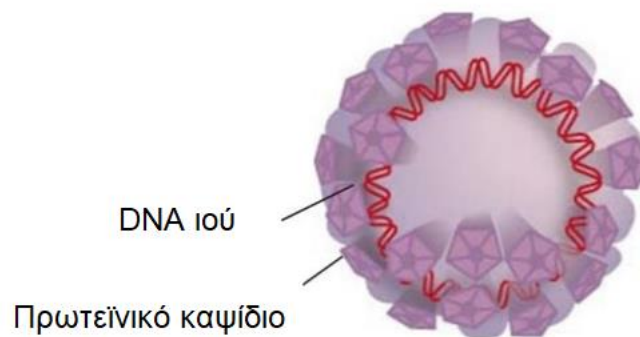
Οι χαμηλές επιπτώσεις που παρατηρούνται σε Βόρεια Αμερική, Δυτική Ευρώπη και Αυστραλία με Νέα Ζηλανδία είναι πιθανότατα το αποτέλεσμα επιτυχημένου κυτταρολογικού screening.^{34,35,36,37} Τα προγράμματα πρόληψης αυτά έχουν αντισταθμίσει την αυξημένη έκθεση σε παράγοντες κινδύνου στις γενεές που γεννήθηκαν μετά το 1945, όπως φαίνεται από μελέτες κοορτής^{38,39,40} και από τον επιπολασμό του HPV σε αρχειοθετημένα βιοδείγματα.⁴¹ Ωστόσο, όπου το screening, η διαχείριση των ασθενών με θετικά αποτελέσματα, ή και των δύο ήταν κακής ποιότητας, δεν έγινε η ίδια αντιστάθμιση, με αποτέλεσμα να παρατηρούνται ελάχιστα καθοδικές, στάσιμες, η ακόμα και ανοδικές τάσεις στον καρκίνο του τραχήλου, όπως παρατηρείται στην Ιρλανδία, την Πορτογαλία και πολλών χωρών της Βαλτικής και Ανατολικής Ευρώπης, όπου το φορτίο του καρκίνου του τραχήλου είναι από τα υψηλότερα ανάμεσα στις ευρωπαϊκές χώρες.^{42,43,44,45}

Ιός Ανθρώπινων Θηλωμάτων (HPV)

Βασιλική Κανακά

Ο ιός των Ανθρώπινων Θηλωμάτων (Human Papillomavirus) ανήκει στην οικογένεια των Papillomaviridae-ιών, οι οποίοι εμφανίζουν σημαντικές ομοιότητες με τους Polyoma-ιούς. Διαφορές παρόλα αυτά στη μοριακή βιολογία και την παθογένεια ανάμεσα στα δύο γένη, κατατάσσουν τους Polyoma-ιούς σε διαφορετική όμως οικογένεια, τους Polyomaviridae⁴⁶.

Οι Papilloma ιοί έχουν μέγεθος περίπου 52-55 nm. Το γενετικό τους υλικό είναι υπερελιγμένο δίκλωνο DNA, μοριακού βάρους περίπου 5×10^6 Da και μήκους 8kb ενώ, περιβάλλονται από πρωτεϊνικό καψίδιο που αποτελείται από 72 πενταμερή καψομερίδια. Ο ιός των Ανθρώπινων Θηλωμάτων δεν διαθέτει έλυτρο^{46,47}. (Εικόνα 1)



Εικόνα 1. Δομή ιού HPV (Stark and Zivković, 2018).

Ταξινόμηση HPV ιών

Έως σήμερα έχουν ταξινομηθεί περισσότεροι από 207 τύποι HPV ιών⁴⁸. Η κατηγοριοποίηση των ιών γίνεται με βάση το γενετικό τους υλικό, με αποτέλεσμα απαραίτητη προϋπόθεση να είναι η αποκωδικοποίηση του γενετικού υλικού του ιού και στη συνέχεια η σύγκριση του με την αλληλουχία του DNA άλλων HPV υποτύπων. Προκειμένου να ταξινομηθεί ένας HPV ιός σε καινούριο υπότυπο πρέπει να διαφέρει το γενετικό του υλικό τουλάχιστον κατά 10% στην υψηλά διατηρημένη L1 περιοχή. Αυτή τη στιγμή υπάρχουν πέντε διαφορετικές γενοτυπικές ομάδες HPV (α,β,γ,μ, και ν). Από αυτές η μεγαλύτερη ομάδα είναι η α⁴⁸. Στην α ομάδα κατατάσσονται 64 υπότυποι HPV οι οποίοι προσβάλουν κυρίως επιθήλια βλεννογόνων (στόματος και

πρωκτο-γεννητικής οδού)⁴⁹. Περίπου 40 εξ' αυτών προσβάλουν την πρωκτο-γεννητική οδό⁴⁹. Σε αυτήν την ομάδα ανήκουν υπότυποι που προκαλούν καρκίνο τραχήλου σε ενήλικες και αλλά και κονδυλώματα τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες⁵⁰. Οι τύποι που προκαλούν καρκίνο είναι τύποι υψηλού κινδύνου (High Risk-HR). Οι υψηλού κινδύνου καρκινογόνοι τύποι σύμφωνα με τον Διεθνή οργανισμό ερευνών για τον καρκίνο (International Agency for Research on Cancer (IARC) είναι HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV35, HPV39, HPV45, HPV51, HPV52, HPV56, HPV58, and HPV59. Ενώ, οι πιο κοινοί χαμηλού κινδύνου (Low Risk-LR) τύποι που προκαλούν κονδυλώματα είναι οι HPV6, HPV11 και HPV53⁵⁰. (Εικόνα 2)



Εικόνα 2. Τύποι HPV ιών α ομάδας και κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνο (Stark and Zivković, 2018).

Η δεύτερη μεγαλύτερη ομάδα είναι η ομάδα β προσβάλει κυρίως το δέρμα, προκαλώντας συνήθως καλοήθεις βλάβες, τις μυρμηγκιές. Σε αυτή την ομάδα έχουν αναγνωρισθεί περισσότεροι από 50 HPV υπότυποι αλλά ενδέχεται να υπάρχουν ακόμα περισσότεροι μιας και συνεχώς απομονώνονται θραύσματα μη ταυτοποιημένων HPV αλληλουχιών από τις δερματικές αλλοιώσεις^{51,52}. Αυτή η ομάδα β των ιών μαζί με την υπεριώδη ακτινοβολία είναι οι δύο παράγοντες που είναι και υπεύθυνοι για την πρόκληση δερματικών καρκίνων ιδιαίτερα των μη μελανωτικών καρκίνων του δέρματος, που αποτελούν και τον συνηθέστερο είδος καρκίνου του δέρματος⁵³. Οι HPV ιοί των υπόλοιπων ομάδων (γ,μ,και ν) έχουν ενοχοποιηθεί για καλοήθεις καταστάσεις⁵³.

Μετάδοση

Η μετάδοση του HPV ιού γίνεται μέσω σεξουαλικής επαφής και μάλιστα είναι δυνατή η πολλαπλή μετάδοση του ιού μεταξύ ενός ζευγαριού. Η πιθανότητα μετάδοσης του ιού από γυναίκα σε άνδρα έχει φανεί να είναι σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με την μετάδοση από άντρα προς γυναίκα , κάτι που θα σήμαινε κιάλας υψηλότερη επικράτηση HPV λοίμωξης στον ανδρικό πληθυσμό, παρόλα αυτά φαίνεται ότι η επίπτωση της λοίμωξης στους άνδρες είναι το ίδιο υψηλή όσο και στις γυναίκες⁵⁴. Η σεξουαλική μετάδοση περιλαμβάνει και την πρωκτική περιοχή καθώς και τα χέρια⁵⁴. Ενδιαφέρον τέλος αποτελεί η δυνατότητα κάθετης μετάδοσης του ιού, από τη μητέρα

στο έμβρυο, είτε κατά την εγκυμοσύνη, είτε κατά την περιγεννητική περίοδο. Ο HPV ιός έχει εντοπιστεί τόσο στο αμνιακό υγρό, όσο και στον πλακούντα αλλά και στον ομφάλιο λώρο. Το χόριο αλλά και ο πλακούντας μπορεί να μολυνθούν μέσω της αιματικής οδού με αποτέλεσμα ιικά σωματίδια να περάσουν στο αμνιακό υγρό και να μολύνουν το έμβρυο. Επιπλέον η μετάδοση του ιού μέσω του πλακούντα μπορεί να συμβεί και ανοδικά, μέσω δηλαδή του γενετικού συστήματος της γυναίκας. Όσον αφορά την περιγεννητική μετάδοση, αυτή έχει παρατηρηθεί μετά από τοκετούς που διήρκησαν πολλές ώρες (~10 ώρες), ενώ έρευνες με μολυσμένες γυναίκες που γέννησαν με καισαρική είχαν πολύ χαμηλότερα ποσοστά μετάδοσης του HPV ιού στα νεογνά⁵⁵. Η μετάδοση του ιού τέλος όσον αφορά τις δερματικές βλάβες, προϋποθέτει στενή σωματική επαφή. Οι μυρμηγκιές μεταδίδονται είτε με άμεση επαφή με μολυσμένο άτομο, είτε με επαφή με μολυσμένες επιφάνειες. Ο κίνδυνος μετάδοσης όμως των μυρμηγκιών γενικά θεωρείται χαμηλός⁵⁶.

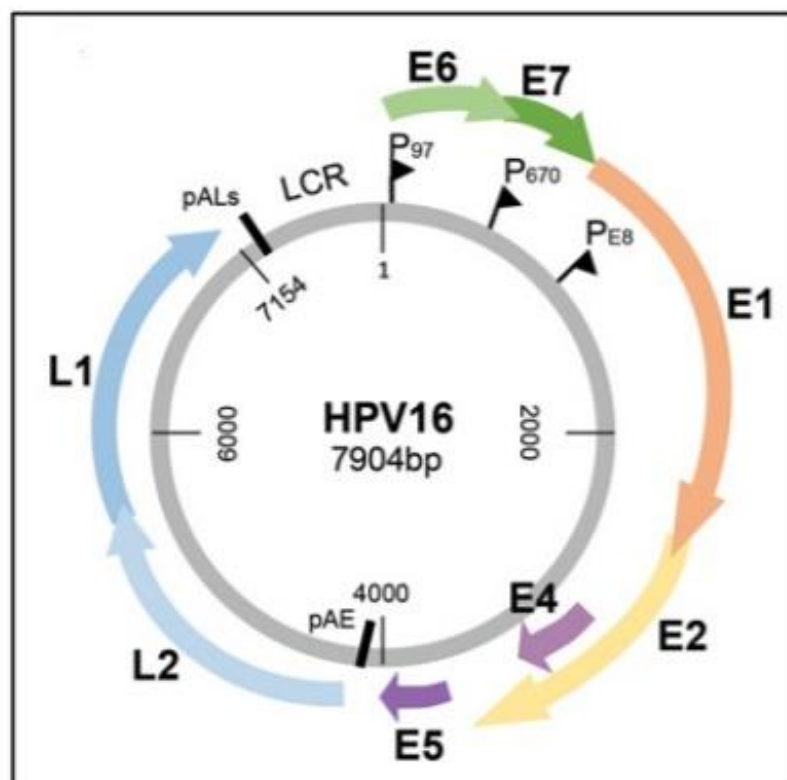
Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου

Παρόλο που η πιθανότητα λοίμωξης από HPV είναι ιδιαίτερα υψηλή (80%) στον γυναικείο πληθυσμό οι περισσότερες γυναίκες που μολύνονται από τον ιό δεν αναπτύσσουν υψηλού βαθμού νεοπλασία ή διηθητικό καρκίνο, αφού οι περισσότερες μολύνσεις από τον ιό είναι παροδικές⁵⁷. Εφόσον η σεξουαλική συμπεριφορά θα καθορίσει την πιθανότητα μια γυναίκα να έρθει σε επαφή με τον ιό, όσο πιο επικίνδυνη είναι αυτή τόσο αυξάνονται οι πιθανότητες μόλυνσης από τον ιό. Συγκεκριμένα σεξουαλική συνεύρεση χωρίς προφύλαξη, ύπαρξη πολλαπλών σεξουαλικών συντρόφων, βιολογική προδιάθεση ενός ανώριμου τραχήλου, η ηλικία γάμου, η ηλικία πρώτης εγκυμοσύνης και αυξημένος αριθμός κυήσεων αποτελούν όλοι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου τραχήλου μήτρας^{57,58}. Ακόμα ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου αποτελεί η ύπαρξη ανοσοανεπάρκειας. Συγκεκριμένα γυναίκες με κατεσταλμένη κυτταρική ανοσία όπως άτομα με HIV/AIDS ή λήπτες συμπαγούς μοσχεύματος, έχουν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου τραχήλου της μήτρας^{59,60}. Υπάρχουν βέβαια και έρευνες που αντικρούουν αυτή την άποψη και υποστηρίζουν ότι γυναίκες, λήπτριες συμπαγούς μοσχεύματος υπό αγωγή με ανοσοκατασταλτικά δεν εμφανίζουν υψηλότερη επίπτωση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας^{61,62}. Γυναίκες HIV θετικές έχουν μέχρι και είκοσι δύο φορές μεγαλύτερη πιθανότητα τραχηλικού καρκίνου, ενώ ο αριθμός των CD4 κυττάρων είναι αντιστρόφως ανάλογος με την παθολογία του τραχήλου^{59,60,63}. Παραμένει αβέβαιο το εάν η επιλογή της εξωσωματικής γονιμοποίησης θα μπορούσε σε αυτές τις γυναίκες να ελαττώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου⁶⁴. Σημαντικό είναι επίσης να αναφερθεί ότι η καρκίνος τραχήλου είναι η τρίτη συχνότερη δευτερογενή κακοήθεια σε γυναίκες που έχουν λάβει μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (HSCT)^{65,66}. Επιπλέον γυναίκες υπό αγωγή για χρόνια νόσο του μοσχεύματος εναντίον του ξενιστή (cGVHD) αλλά και σε αυτές με έναν HLA δότη με τον οποίο δεν έχουν κάποια συγγένεια αποτελούν τους μεγαλύτερους κινδύνους για ανάπτυξη πλακώδους ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης (Squamous Intraepithelial Lesion- SIL) μετά την

μεταμόσχευση^{66,67}. Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι το κάπνισμα καθώς και το ιστορικό άλλων σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, ιδιαίτερα των χλαμυδίων⁶⁸.

Δομή Ιού

Το γενετικό υλικό του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων όπως ήδη έχει αναφερθεί είναι DNA μεγέθους περίπου 8 kb⁴⁸. Αυτό διαιρείται σε τρία λειτουργικά τμήματα. Μία αρχική (E-Early) περιοχή που περιλαμβάνει ανοιχτά πλαίσια ανάγνωσης (open reading frames –ORF) και κωδικοποιεί τουλάχιστον επτά ιικές πρωτεΐνες οι οποίες έχουν ρυθμιστική λειτουργία (E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8), μία τελική περιοχή (L-Late) που κωδικοποιεί τις δύο ιικές δομικές πρωτεΐνες L1, L2 που σχηματίζουν το ιικό καψίδιο και τέλος την μακρά περιοχή ελέγχου (Long Control Region-LCR) ή αλλιώς ανοδική περιοχή ελέγχου (upstream control region –UCR)⁴⁸. Η LCR περιοχή περιέχει την ρυθμιστική αλληλουχία που ελέγχει τον πολλαπλασιασμό του ιού, τη μεταγραφή αλλά και τον μετα-μεταγραφικό έλεγχο μέσω της LRE περιοχής (Late regulatory element)⁶⁹. (Εικόνα 3). Το γενετικό υλικό περιβάλλεται από εικοσαεδρικό καψίδιο που αποτελείται από 360 αντίγραφα της L1 αλληλουχίας και οργανώνονται σε 72 πενταμερή καψομερίδια που πιθανά να έχουν ένα αντίγραφο της L2 πρωτεΐνης στο κέντρο τους⁷⁰. Η λειτουργία καθενός από τις παραπάνω πρωτεΐνες παρουσιάζεται στον πίνακα 1.



Εικόνα 3 Δομή γενετικού υλικού HPV 16 ιού. Παρόμοια οργάνωση του γενετικού υλικού έχουν και άλλοι HPV ιοί (Graham, 2017).

Πρωτεΐνη	Λειτουργία
Αρχική περιοχή (E)	Αρχική αντιγραφή DNA, διατήρηση του ως σε επισωματική μορφή
E1	Αντιγραφή/μεταγραφή
E2	Άγνωστη(μεταγραφή E1, σύνδεση DNA ξενιστή, ρύθμιση E6, E7)
E3	Ωρίμανση σωματιδίων ιού, αλληλεπίδραση με RNA ελικάση
E4	Αλληλεπίδραση με EGF υποδοχέα, ενεργοποιεί PDGF υποδοχέα, ογκοπρωτεΐνη
E5	Εμποδίζει ρύθμιση κυττάρου ξενιστή, ογκοπρωτεΐνη, καθυστερεί κυτταρική διαφοροποίηση
E6	Εμποδίζει φυσιολογική διαίρεση κυττάρων ξενιστή, απενεργοποιεί p53, ογκοπρωτεΐνη
E7	Μπλοκάρει φυσιολογική ρύθμιση κυττάρου ξενιστή, ογκοπρωτεΐνη
E8	Άγνωστη
Τελική περιοχή (L)	
L1	Κύρια πρωτεΐνη καψιδίου
L2	Δευτερεύουσα πρωτεΐνη καψιδίου, βοηθάει εισαγωγή ιού στον πυρήνα του κυττάρου

Πίνακας 1. Λειτουργίες πρωτεϊνών HPV (Pinidis et al., 2016).

Παθογένεια

Επαφή HPV ιού με επιθήλιο βλεννογόνου

Η μόλυνση από τον ιό HPV είναι καθαρά ενδοεπιθηλιακή, με αποτέλεσμα η μόλυνση και η περαιτέρω ανάπτυξη του κύκλου ζωής του ιού να εξαρτάται από τη διαδικασία διαφοροποίησης κερατινοκυττάρων⁷¹. Η μόλυνση από τον ιό HPV στον βλεννογόνο του τραχήλου μπορεί να ακολουθήσει δυο μονοπάτια και μπορεί να είναι είτε παραγωγική είτε μη παραγωγική (λανθάνουσα). Ανεξαρτήτως του μονοπατιού, ο HPV ιός μολύνει τα κύτταρα της βασικής στιβάδας του επιθηλίου μέσω μικροεκδορών που έχουν σχηματιστεί μετά από κάποιο τραυματισμό. Η προτίμηση του ιού για τα κύτταρα της βασικής στιβάδας βασίζεται στην ιδιότητα τους να λειτουργούν ως βλαστικά κύτταρα (stem cells) κατά τη διαδικασία επούλωσης^{71,72}. Παρόλο που η αρχική μόλυνση και εισχώρηση του ιού θα γίνει στα κύτταρα της βασικής στιβάδας, η έκφραση των υψηλού επιπέδων γονιδίων μαζί με τις ιικές πρωτεΐνες που είναι απαραίτητες για τον σχηματισμό του ιικού σωματιδίου θα επιτευχθεί μόνο στις ανώτερες διαφοροποιημένες στιβάδες του επιθηλίου. Η έκφραση των ιικών γονιδίων περιορίζεται μόνο στα κερατινοποιημένα κύτταρα, καθώς δεν υπάρχει απόδειξη ότι τα ιικά γονίδια εκφράζονται σε άλλα κύτταρα πέραν αυτών⁷¹.

Σχεδόν όλοι οι καρκίνοι του τραχήλου εμφανίζονται στο μεταπλαστικό μονόστιβο πλακώδες επιθήλιο της ζώνης μετάπλασης (Transformational Zone), της ζώνης δηλαδή μεταξύ του εκκριτικού κυλινδρικού επιθηλίου του ενδοτραχήλου και το

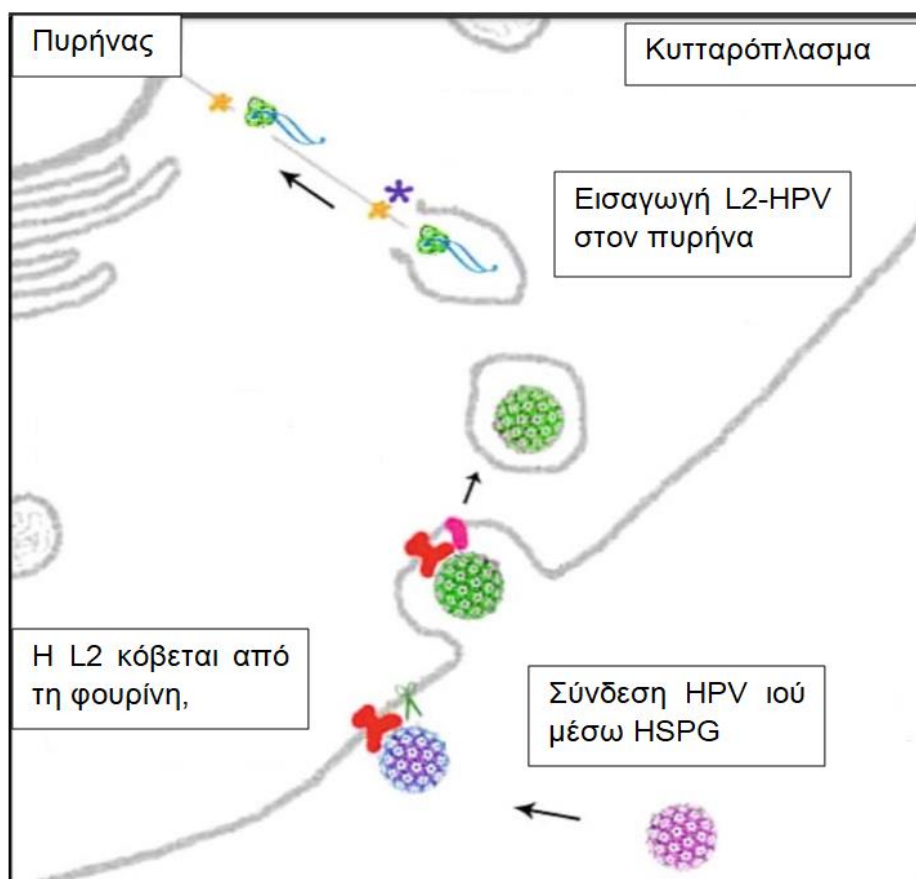
πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο του εξωτραχήλου⁷³. Παρόλο που είναι γνωστό ότι η πλειοψηφία των καρκίνων του τραχήλου έχουν προτίμηση για την συγκεκριμένη περιοχή, παραμένει άγνωστο γιατί η περιοχή αυτή είναι περισσότερο ευπαθής στη λοίμωξη από τον ιό. Διάφορες υποθέσεις έχουν αναπτυχθεί για να εξηγήσουν αυτή την προτίμηση. Έχει προταθεί η ύπαρξη μιας τοπικής καταστολής του ανοσοποιητικού, αλλά και η αυξημένη έκφραση υποδοχέων οιστρογόνων στο μεταπλαστικό επιθήλιο ή στα στρωματικά κύτταρα της ζώνης μετάπλασης. Επίσης έχει ενοχοποιηθεί ο αυξημένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η ασταθής κυτταρική διαφοροποίηση των κυττάρων της ζώνης και τέλος μια αυξημένη συγκέντρωση βλαστικών κυττάρων στην ζώνη μετάπλασης⁷³.

Είσοδος του ιού HPV στο κύτταρο

Συγκεκριμένα, η L1 πρωτεΐνη του καψιδίου του ιού προσδένεται σε κυτταρικούς υποδοχείς που εντοπίζονται στη βασική μεμβράνη ή στην επιφάνεια των κυττάρων της βασικής στιβάδας⁷⁴. Οι πεπτιδογλυκάνες θειικής ηπαράνης (Heparin sulphate proteoglycans -HSPGs) φαίνεται να αποτελούν τον πρωταρχικό υποδοχέα για την αρχική σύνδεση⁷⁵. Όταν ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων συνδεθεί με τις HSPGs πρωτεΐνες, ακολουθεί μια αναδιαμόρφωση του ιικού καψιδίου η οποία υποβοηθείται από την κυκλοφιλίνη β με αποτέλεσμα το N άκρο του L2 στοιχείου να εκτεθεί στην επιφάνεια του ιού⁷⁶. Το N τελικό άκρο στη συνέχεια αποκόπτεται με τη βοήθεια της πρωτεΐνης φουρίνης και του PC5/6 και αυτό επιτρέπει τη σύνδεση με έναν δευτερεύοντα υποδοχέα στην μεμβράνη του κυττάρου στόχου.^{75,77} (Εικόνα 4). Πρόσφατες μελέτες δείχνουν την συμμετοχή του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF)⁷⁸, της ιντεγκρίνης (α6 ιντεγκρίνη)⁷⁸⁻⁸⁰, μικροπεδίων εμπλουτισμένων σε τετρασπανίνες⁸¹, της λαμίνης⁸², της συνδεκάνης 1^{78,83}, της ετεροτετραμερούς A2 ανεξίνης^{84,85}, και τη βιμεντίνης⁸⁶ ως υποδοχείς εισόδου των HR-HPV. Πιθανώς, η επιλογή του υποδοχέα να εξαρτάται από τους διαφορετικούς γενοτύπους HPV και το είδος του κυττάρου που μολύνεται. Πιθανό είναι επίσης να υπάρχει χρήση παραπάνω του ενός είδους υποδοχέων σε μία κυτταρική μόλυνση. Ο HPV εισέρχεται στα κύτταρα με έναν μηχανισμό ενδοκύτταρωσης⁸⁷. Ο ιός μέσω του ενδοκυτταρικού μεμβρανικού συστήματος και του συστήματος Golgi μετακινείται εντός του κυττάρου^{88,89}, παρόλο που μπορεί να υπάρχει και κάποια συμμετοχή του ενδοπλασματικού δικτύου στην μετακίνηση του ιού εντός του προσβεβλημένου κυττάρου^{90,91}, ουσιαστικά ο ιός μεταφέρεται μέσω μικροσωληνίσκων στον πυρήνα⁹², όπου εισέρχεται μέσω πυρηνικών πόρων ή μετά τον κατακερματισμό του πυρήνα κατά τη διαδικασία της μίτωσης⁹³. Ο HPV εισέρχεται στον πυρήνα του κυττάρου με τη βοήθεια της L2 πρωτεΐνης του καψιδίου περίπου 24 ώρες μετά την επαφή του με το κύτταρο, όπου το καψίδιο του καταστρέφεται⁹⁴. (Εικόνα 4).

Η αρχική αντιγραφή του ιικού γενετικού υλικού στα κύτταρα της βασικής στιβάδας είναι ανεξάρτητη από το κυτταρικό κύκλο του κυττάρου ξενιστή και το ιικό γενετικό υλικό πολλαπλασιάζεται περίπου 50 με 200 φορές, παραμένοντας σε επισωματική μορφή^{95,96}. Η αντιγραφή επιτυγχάνεται με τη βοήθεια των πρωτεϊνικών

παραγόντων αντιγραφής/μεταγραφής E1 και E2 που εκφράζονται από το γενετικό υλικό του ιού, χωρίς να συμμετέχει η μηχανή αντιγραφής του γενετικού υλικού του κυττάρου ξενιστή⁹⁷. Το προϊόν του E1 γονιδίου είναι μια ιική DNA ελικάση, η μεταγραφή της οποίας επιτυγχάνεται μετά την πρόσδεση του ιικού παράγοντα μεταγραφής που κωδικοποιείται από το E2 γονίδιο⁹⁵. Η E2 επίσης είναι υπεύθυνη για τη σύνδεση του ιικού γενετικού υλικού με αυτού του κυττάρου ξενιστή, καθώς επίσης και την ρύθμιση της έκφρασης των E6 και E7 ογκοπρωτεϊνών⁹⁸. Σε αυτή τη φάση όμως δεν παρατηρείται έκφραση των ογκογονιδίων E6, E7⁷¹. Για την έκφραση των πρωτεϊνών αυτών είναι απαραίτητη η μηχανή αντιγραφής του κυττάρου ξενιστή, και άρα η έκφραση τους θα επιτευχθεί αφού το DNA του ιού θα ενσωματωθεί στο DNA του κυττάρου ξενιστή, κάτι που θα γίνει στις εξωτερικές στιβάδες του επιθηλίου, όπου τα κύτταρα είναι ενεργώς μιτωτικά⁷¹.

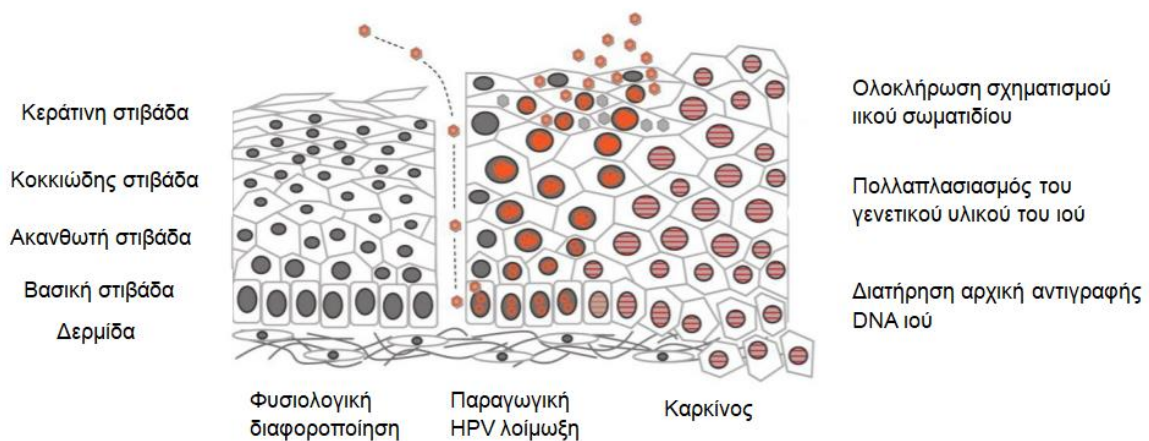


Εικόνα 4. Μοντέλο εισαγωγής HPV ιού στο κύτταρο (Pereira et al., 2009).

Παραγωγική λοίμωξη

Στην παραγωγική λοίμωξη, τα αντίγραφα του γενετικού υλικού του ιού παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα έως ότου το κύτταρο μετακινηθεί κατά μήκος του επιθηλίου κατά τη διαδικασία της κυτταρικής διαφοροποίησης των κυττάρων της επιδερμίδας. Η αντιγραφή του γενετικού υλικού του ιού ξεκινάει στην ακανθωτή στιβάδα του επιθηλίου, ενώ η τελική οργάνωση του σε ιικό σωματίδιο συμβαίνει στα

μετα-μιτωτικά διαφοροποιημένα πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα (Εικόνα 5). Για να επιτύχει ο ιός την αντιγραφή του στα επόμενα επίπεδα της επιδερμίδας πρέπει να αποτραπεί η απόπτωση τους, κάτι που επιτυγχάνεται με τη βοήθεια των E6 και E7 ογκοπρωτεϊνών⁷¹. Παρά τον χαρακτηρισμό τους ως ογκοπρωτεΐνες, οι E6, E7 είναι απαραίτητες και για την απλή ολοκλήρωση του κύκλου ζωής του ιού⁴⁷. Από την επιφάνεια του επιθηλίου τα κερατινοκύτταρα που είναι τελικώς διαφοροποιημένα κύτταρα αποπίπτουν από την επιφάνεια της επιδερμίδας. Αυτός είναι και ένας τρόπος μετάδοσης του ιού σε άλλα άτομα. Σε αυτό το στάδιο μεγάλες ποσότητες του ιού μπορούν να εντοπιστούν τόσο ενδοκυτταρικά όσο και εξωκυτταρικά⁹⁹. Αυτά τα στάδια που οδηγούν σε παραγωγική σύνθεση του ιού στις επιφανειακές στιβάδες της επιδερμίδας μπορεί να προκληθούν είτε από χαμηλού (LR-HPV) είτε από υψηλού κινδύνου (HR-HPV) τύπους του ιού, παρόλα αυτά σε αυτές τις περιπτώσεις δεν έχουμε ποτέ εξέλιξη σε καρκίνο αφού τα μολυσμένα κύτταρα απομακρύνονται από την επιφάνεια. Οι περισσότερες μολύνσεις από HPV σε αυτές τις περιπτώσεις δεν ανιχνεύονται μετά από λίγους μήνες¹⁰⁰. Παραγωγική μόλυνση εντοπίζεται στο κυτταρικό περιβάλλον του εξωτραχήλου¹⁰¹.



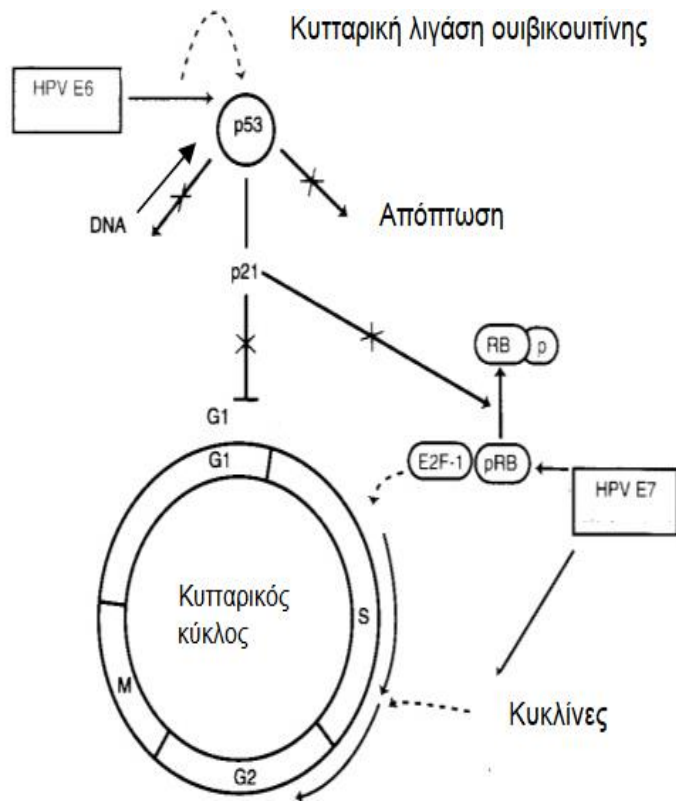
Εικόνα 5. Κύκλος ζωής HPV ιού και καρκίνος (Wang et al., 2018).

Μη παραγωγική (λανθάνουσα) λοίμωξη

Στην μη παραγωγική (λανθάνουσα) λοίμωξη η έκφραση του HPV ιού απορρυθμίζεται και δεν ολοκληρώνεται ο κύκλος ζωής του. Οι τύποι του HPV ιού που συσχετίζονται με μη παραγωγικές μολύνσεις χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου (HR-HPV), μιας και αυτές οι λοιμώξεις μπορεί να εξελιχθούν σε καρκίνο¹⁰². Οι πρωτεΐνες E6 και E7 στους υψηλού κινδύνου HPV τύπους λειτουργούν διαφορετικά από ότι στους χαμηλού κινδύνου HPV τύπους και εμπλέκονται στην ενεργοποίηση του πολλαπλασιασμού των μολυσμένων κυττάρων της βασικής στιβάδας, επιτρέποντας την αύξηση της αρχικής αλλοίωσης. Η μακροχρόνια παραμονή του HPV είναι απαραίτητη προϋπόθεση στις μη παραγωγικές (λανθάνουσες) λοιμώξεις. Η

εμμένουσα λοίμωξη βοηθάει ουσιαστικά στην ενσωμάτωση του ιικού γενετικού υλικού στο χρωμόσωμα του κυττάρου ξενιστή. Παρόλο που σε κάποιους καρκίνους εντοπίζεται το γενετικό υλικό του ιού σε επισηματική μορφή, η ενσωμάτωση του ιικού γενετικού υλικού στο γενετικό υλικό του κυττάρου είναι βήμα που σχετίζεται με περαιτέρω υπερέκφραση των ογκογονιδίων E6 και E7 και την εξέλιξη της καρκινογένεσης¹⁰³. Η ενσωμάτωση του γενετικού υλικού του ιού συμβαίνει τυχαία, ενώ η υπερέκφραση των E6/E7 συμβαίνει συνήθως όταν το γενετικό υλικό του ιού ενσωματωθεί συγκεκριμένα στην περιοχή E1/E2 και προκαλέσει αναδιοργάνωση ή διαγραφή της αλληλουχίας της E2 περιοχής. Αυτό θα οδηγήσει σε απώλεια της αρνητικής ρύθμισης και άρα υπερέκφραση των ογκογονιδίων E6 και E7. Ο τρόπος με τον οποίο οι ογκοπρωτεΐνες E6, E7 συμβάλουν στην πρόκληση καρκίνου, είναι με τον να προσπερνούν τα φυσιολογικά σημεία ελέγχου (check points) του κυτταρικού κύκλου και έτσι να παρεμβαίνουν στην απόπτωση των κυττάρων αυτών⁴⁷. Αυτό το επιτυγχάνουν μετά από πρόσδεση και απενεργοποίηση πρωτεϊνών που είναι απαραίτητες για τη φυσιολογική εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου. Συγκεκριμένα η πρωτεΐνη E6 εμποδίζει την απόπτωση του κυττάρου ύστερα από σύνδεση της με την πρωτεΐνη p53 και αποδόμηση της τελευταίας στο πρωτεάσωμα μέσω της ουβικουΐτινης και τελικά απενεργοποίηση της¹⁰⁴. Η p53 φυσιολογικά εμποδίζει την καρκινογένεση, μέσω ρύθμισης του κυτταρικού κύκλου. Η πρωτεΐνη E7 ενεργοποιεί τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου όταν συνδέεται με την πρωτεΐνη του ρετινοβλαστώματος (Rb) αλλά και με τις πρωτεΐνες p107 και p130 απομακρύνοντας τις από ένα μεταγραφικό κατασταλατικό σύμπλεγμα πρωτεϊνών, το E2F μεταγραφικό παράγοντα⁴⁷. Ο E2F μεταγραφικός παράγοντας καθίσταται ελεύθερος να ενεργοποιήσει γονίδια όπως αυτά της κυκλίνης A και E, με αποτέλεσμα την προώθηση του κυτταρικού κύκλου από την G1 στην S φάση⁴⁷. (Εικόνα 6).

Τέλος η πρωτεΐνη E5 φαίνεται να παρεμβαίνει στην διαδικασία της απόπτωσης μέσω σταθεροποίησης του EGFR και ενεργοποίησης της MAPK κινάσης. και ενισχύει με αυτόν τον τρόπο και τη ικανότητα περαιτέρω μετατροπής των πρωτεϊνών E6 και E7^{99,103,105}. Η E4 εμπλέκεται στον κύκλο ζωής του ιού σταθεροποιώντας την E2 πρωτεΐνη, ενισχύοντας τις δράσεις της⁴⁷. Η τελευταία φάση του ιικού κυτταρικού κύκλου περιλαμβάνει την διαμόρφωση του ιικού σωματιδίου, που συμβαίνει στην εξωτερική στιβάδα των κερατινοκυττάρων⁴⁷.



Εικόνα 6. Παθογένεση HPV (Burd, 2003)

Ακόμα όμως και στις μη παραγωγικές λοιμώξεις υπάρχει υποχώρηση της λοίμωξης σε ποσοστό 50% μέσα σε ένα χρόνο και 90% μέσα σε δυο χρόνια, με τη βοήθεια της T- κυτταρικής ανοσολογικής απάντησης¹⁰⁶. Οι προκαρκινικές αλλοιώσεις υψηλού βαθμού και οι καρκίνοι συνήθως αναπτύσσονται σε άτομα που η μόλυνση δεν υποχωρεί και παραμένει η έκφραση των ογκογονιδίων για χρόνια η και δεκαετίες. Υπάρχουν όλο και μεγαλύτερες ενδείξεις που υποστηρίζουν ότι κάποιοι HPV ιοί παραμένουν σε λανθάνουσα φάση στη κύτταρα της βασικής στιβάδας ακόμα και από θεωρητική υποχώρηση της λοίμωξης¹⁰⁷. Η λανθάνουσα λοίμωξη έχει φανεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη νόσου στο ίδιο σημείο κάποια στιγμή αργότερα στην πορεία της ζωής. Μελέτες μάλιστα σε μοντέλα ζώων δείχνουν ότι ο πολλαπλασιασμός του γενετικού υλικού του ιού μπορεί να συνεχίζεται παρά την καταστολή της έκφρασης των γονιδίων του από τα T κύτταρα μνήμης¹⁰⁷. Αυτό αποδεικνύεται και από την επανεμφάνιση της λοίμωξης σε άτομα που αναπτύσσουν ανοσοανεπάρκεια¹⁰⁷.

HPV λοίμωξη-Καρκινογένεση

Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων έχει συσχετιστεί με ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων, από αβλαβείς αλλοιώσεις μέχρι καρκίνο. (Πίνακας 2).

Νόσος	HPV τύπος
Πελματιαίες μυρμηγκιές	1,2,4,63
Κοινές μυρμηγκιές	2,1,7,4,26,27,29,41,57,65,77,1,3,4,10,28
Επίπεδες μυρμηγκιές	3,10,26,27,28,38,41,48,60,72,73
Άλλες επιδερμικές αλλοιώσεις	6,11,16,30,33,36,37,38,41,48,60,72,73
Ακροχορδονώδης επιδερμοδυσπλασία	2,3,10,5,8,9,12,14,15,17,19,20,21,22,23,24,25,36,37,38,47,50
Υποτροπιάζουσα αναπνευστική θηλωμάτωση	6,11,
Εστιακή επιθηλιακή δυσπλασία του Heck	13,32
Καρκίνωμα επιπεφυκότα	,6,11,16
Κονδυλώματα	6,11,30,42,43,45,51,54,55,70
Τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία	
Απροσδιόριστοι	30,34,39,40,53,57,59,61,62,64,66,67,68,6,6,11,16,18,31,33,35,42,43,44,45,51,56,58,66
Χαμηλού κινδύνου	6,11,16,18,31,33,35,42,43,44,45,51,52,74
Υψηλού κινδύνου	16,18,6,11,31,34,33,35,39,42,44,45,51,52,56,58,66
Καρκίνος τραχήλου	16,18,31,45,33,35,39,51,52,56,58,66,68,70

Πίνακας 2. Τύποι HPV και ασθένειες με τις οποίες συσχετίζονται (Burd, 2003).

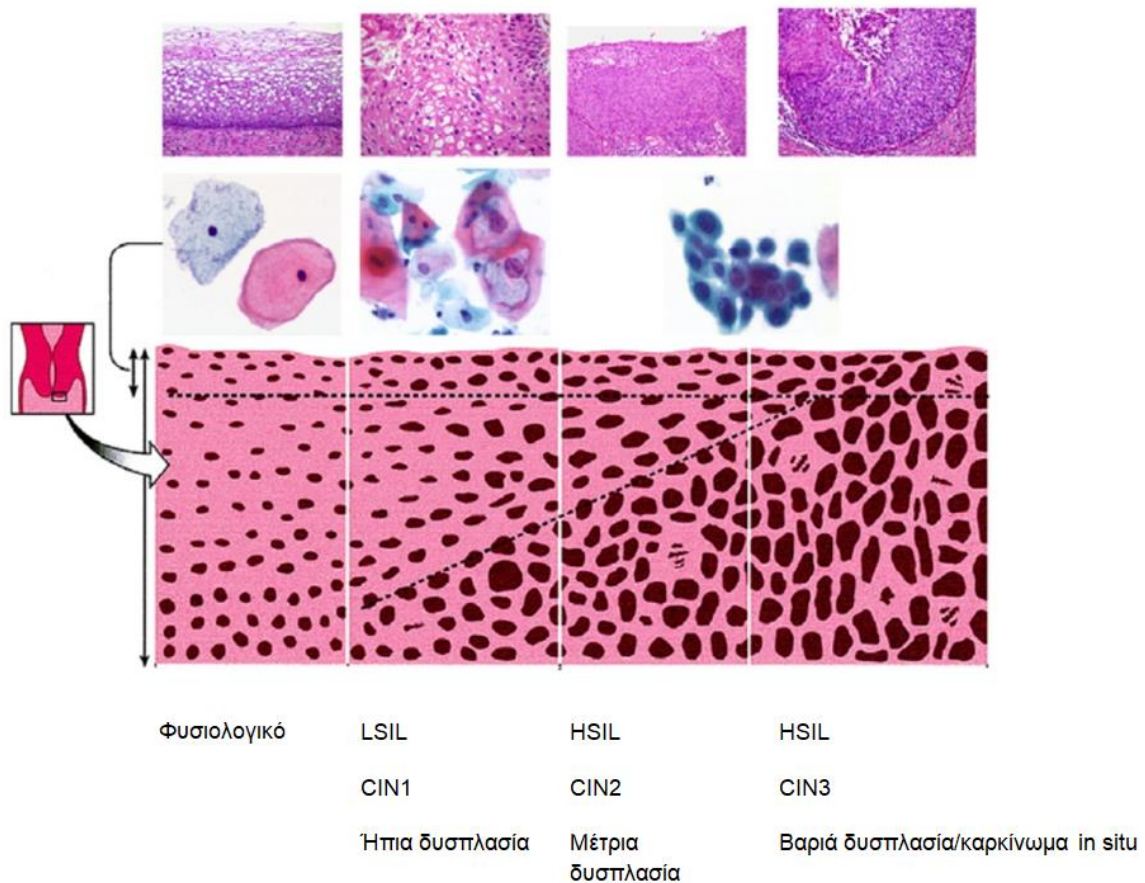
Η πλειοψηφία των μολύνσεων από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων είναι καλοήθεις¹⁰⁸. Ο HPV είχε αρχικά αναγνωριστεί ως η αιτία δερματικών μυρμηγκιών, καλοήθων δηλαδή βλαβών του βλεννογόνου και το δέρματος¹⁰⁸. (Πίνακας 2). Κάποιοι τύποι HPV ιού (HPV6 και HPV11) προκαλούν κονδυλώματα σε παιδιά και ενήλικες¹⁰⁹, ενώ άλλοι είναι υπεύθυνοι για την ανάπτυξη της Ακροχορδονοειδούς Επιδερμοδυσπλασίας, μιας σπάνιας αυτοσωματικής υπολειπόμενης γενετικής διαταραχής του δέρματος που σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος και χαρακτηρίζεται από ανώμαλη ευαισθησία του δέρματος στον ιό HPV¹¹⁰. Οι HPV13 και HPV32 είναι υπεύθυνοι για την ανάπτυξη της Εστιακής Επιθηλιακής Υπερπλασίας του Heck, μιας σπάνιας καλοήθους νόσου που εντοπίζεται αποκλειστικά στο βλεννογόνο του στόματος και χαρακτηρίζεται κλινικά από πολλαπλά, άμισχα, ανώδυνα, λίγο επηρμένα μαλακά ογκίδια χρώματος φυσιολογικού λευκορόδινου ή λευκωπού. Η νόσος είναι συχνή σε Ινδιάνους και εσκιμοσους¹¹¹. Τέλος, η υποτροπιάζουσα αναπνευστική θηλωμάτωση σε παιδιά και ενήλικες είναι μια σπάνια κατάσταση όπου θηλώματα αναπτύσσονται στον λάρυγγα και το υπόλοιπο αναπνευστικό σύστημα^{108,112}.

Όπως προαναφέρθηκε, μόνο HPV ιοί που προκαλούν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ανήκουν στην γενοτυπική ομάδα α και συγκεκριμένα στους υψηλού κινδύνου (HR-HPV) ιούς, με συχνότερους τους HPV 16,18,31,33,52,58⁴⁹. Η

πλειοψηφία των ερευνών για τον HPV έχουν εστιάσει στον HPV16, στον κύκλο ζωής του στο κύτταρο ξενιστή και στον ρόλο του στον καρκίνο του τραχήλου. ο HPV16 προκαλεί περίπου 55% των καρκίνων του τραχήλου, ο HPV18 προκαλεί περίπου 15% των καρκίνων, ενώ το υπόλοιπο ποσοστό προκαλείται από άλλους τύπου HR-HPV⁴⁹. Οι πλειοψηφία των HR-HPV τύπων προκαλούν παροδικές λοιμώξεις στον τράχηλο της μήτρας, που τελικά αποδράμουν μέσα σε μερικούς μήνες με την παρέμβαση του ανοσοποιητικού. Ο καρκίνος δεν προέρχεται από αυτού του είδους την αποδράμουςα λοίμωξη⁴⁹. Παρόλα αυτά, αν υπάρξουν στη διάρκεια του χρόνου αλλαγές στο ιικό γενετικό υλικό ή και στα κύτταρα που έχουν προσβληθεί από τον ιό, η παροδική αυτή λοίμωξη μπορεί να μετατραπεί σε εμμένουσα. Αν το ανοσοποιητικό αποτύχει να απομακρύνει τον ιό, υπάρχει αυξημένη πιθανότητα εξέλιξης της βλάβης σε καρκίνο⁹⁷. Η λοίμωξη του τραχήλου της μήτρας από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων μπορεί να προκαλέσει αρχικά προκαρκινικές βλάβες¹¹³. Οι προκαρκινικές βλάβες είναι οι πιο συχνές και ταξινομούνται είτε με ένα σύστημα τριών σταδίων, αναφερόμενο ως Τραχηλική Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία (Cervical Intraepithelial Neoplasia CIN), είτε σε σύστημα δυο σταδίων, την πλακώδη ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση SIL (Squamous Intraepithelial Lesion¹¹⁴. Το πρώτο σύστημα (CIN) κατηγοριοποιεί τις βλάβες σε CIN1, CIN2, and CIN3. Η CIN1 βλάβη αντιπροσωπεύει παροδική λοίμωξη από τον HPV η οποία έχει μικρή πιθανότητα να εξελιχθεί σε καρκίνο¹¹⁵. Αυτή η βλάβη αντιπροσωπεύει την χαμηλού βαθμού SIL βλάβη. Η CIN1 υποχωρεί στο 80-90% των περιπτώσεων¹¹⁵. Οι βλάβες CIN2 και CIN3 (που αντιπροσωπεύουν υψηλού βαθμού (H) SIL βλάβη) στις περισσότερες περιπτώσεις είναι εμμένουσες και μη παραγωγικές (λανθάνουσες) λοιμώξεις. (Εικόνα 7) και αντιπροσωπεύουν προκαρκινωματώδεις καταστάσεις, σε αντίθεση με την CIN1 που δεν μπορεί να οδηγήσει σε διηθητικό καρκίνο. Ακόμα όμως και στην CIN3 βλάβη υπάρχει 60% πιθανότητα αυτόματης υποχώρησης¹¹⁵. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι στις υψηλού βαθμού CIN βλάβες εντοπίζεται ποικιλία HPV ιών που προσβάλλουν τον τράχηλο (anogenital-infective HPVs), παρόμοια με αυτή που προκαλεί καρκίνο¹¹⁶.

Οι υψηλού κινδύνου HPV ιοί (HR-HPV) μπορούν να προκαλέσουν και άλλες νεοπλασίες του πρωκτο-γεννητικού συστήματος, όπως ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του αιδοίου (VIN; vulvar intraepithelial neoplasia) αλλά και ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του πρωκτού (AIN; anal intraepithelial neoplasia etc.) αλλά και καρκίνους, όπως καρκίνο του αιδοίου, του κόλπου και του πρωκτού. Οι τύποι HPV που προκαλούν αυτούς τους καρκίνους είναι ακόμα υπό μελέτη, παρόλα αυτά τουλάχιστον για τους γυναικείους καρκίνους του πρωκτό-γεννητικού συστήματος φαίνεται να παίζουν ρόλο οι ίδιοι υψηλού κινδύνου ιοί που προκαλούν και τον καρκίνο του τραχήλου¹¹⁷. Για παράδειγμα HR-HPV ανιχνεύτηκε σε ποσοστό 84% σε ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία τραχήλου (VIN) ¹¹⁸και 74% σε καρκίνους κόλπου¹¹⁹. Η μόνη εξαίρεση είναι ο καρκίνος του πέους ο οποίος πολλές φορές συσχετίζεται με λοίμωξη από HPV6 και 11¹²⁰. Παρόλα αυτά δεν είναι ξεκάθαρος ο μηχανισμός με τον οποίο τύποι που αλλού δεν προκαλούν καρκίνο, εμπλέκονται στην καρκινογένεση στον καρκίνο του πέους¹²¹. Σημαντικό είναι επίσης να αναφερθεί ότι γυναίκες που αναπτύσσουν CIN ή καρκίνο αιδοίου είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν αργότερα καρκίνο πρωκτού λόγω την

εμμένουσας λοίμωξης από τον ιό στην πρωκτο-γεννητική περιοχή¹²². Επιδημιολογικά στοιχεία έχουν δείξει ότι το 80% του ανθρώπινου πληθυσμού θα προσβληθεί τουλάχιστον μια φορά από πρωκτο-γεννητική HPV λοίμωξη κατά τη διάρκεια της ζωής του¹²³.



Εικόνα 7. Στάδια ανάπτυξης καρκίνου τραχήλου μήτρας (Prat., 2015).

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει εκθετική αύξηση των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου (Head and Neck cancer) και συγκεκριμένα του οροφάρυγγα (βάση γλώσσας, μαλακή υπερώα και φαρυγγικό τοίχωμα), ιδιαίτερα σε άνδρες ανεπτυγμένων χωρών¹²⁴. Σε 80-90% των περιπτώσεων σε αυτούς τους καρκίνους ανιχνεύεται ο HPV16¹²⁴ Παρόλο που και άλλα είδη HPV ιών μπορεί να είναι παρόντα, δεν είναι συνήθως ανιχνεύσιμα στα ίδια επίπεδα με τους πρωκτο-γεννητικούς τύπους¹²⁵. προτείνοντας ότι ενώ κ άλλοι HPV μπορεί να μεταδοθούν στην στοματική κοιλότητα, ο HPV 16 προκαλεί πιο εύκολα καρκίνο κεφαλής και τραχήλου¹²⁶.

Τέλος ο HPV ιός έχει εντοπιστεί σε έναν αριθμό άλλων καρκίνων συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου του προστάτη, παχέος εντέρου, ουροδόχου κύστης, οισοφάγου αλλά και καρκίνο μαστού¹²⁷. Όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού, δεν έχει αναπτυχθεί μια αιτιολογική συσχέτιση¹²⁸. Γεγονός που υποδεικνύει την πιθανή παρουσία του ιού στους καρκίνους αυτούς αλλά όχι απαραίτητα την ενεργό εμπλοκή του στην πρόκληση τους.

Πρωτογενής Πρόληψη HPV Λοίμωξης – Ca Τραχήλου

Ελένη Ζωγράφου

Εμβολιασμός έναντι του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων

Εμβόλια

Η πρόληψη αποτελεί ένα σημαντικό συστατικό πολλών διαστάσεων της δημόσιας πολιτικής, συμπεριλαμβανομένης και αυτής που αφορά την υγεία. Η πρωτογενής πρόληψη αναφέρεται στην αποτροπή της ανάπτυξης μιας παθολογικής κατάστασης, εμπεριέχοντας τη λήψη όλων των απαραίτητων μέτρων¹²⁹. Υπό αυτό το πρίσμα αναγνωρίζονται πολλαπλά επίπεδα πρόληψης, όπως η πρωταρχική πρόληψη της εμφάνισης των κοινωνικών και οικονομικών συνθηκών που μπορεί να επιδράσουν στη δημιουργία αιτιολογικής βάσης των νόσων, ο εντοπισμός των παραγόντων κινδύνου και η διεπιστημονική ανάλυση των διαθέσιμων δεδομένων τόσο σε προσωπικό επίπεδο όσο και σε επίπεδο κοινότητας, καθώς και κλινικές υπηρεσίες πρόληψης, όπως η ανοσοποίηση και ο εμβολιασμός παιδιών και ενηλίκων. Στα πλαίσια του παρόντος υποκεφαλαίου, θα επικεντρωθούμε στον εμβολιασμό έναντι του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων, που ενέχεται στις πλέον αποτελεσματικές μεθόδους πρωτογενούς πρόληψης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Η μόλυνση από τους Ιούς των Ανθρώπινων Θηλωμάτων (HPV), όπως αναδείχθηκε σε προηγούμενο υποκεφάλαιο, είναι μία ιδιαίτερα συχνή σεξουαλικώς μεταδιδόμενη μόλυνση, καθώς οι νέες μολύνσεις ετησίως ανέρχονται στις 14 εκατομμύρια¹³⁰. Τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα καταδεικνύουν πως παρά το γεγονός ότι οι περισσότερες HPV λοιμώξεις είναι παροδικές και ασυμπτωματικές, οι εμμένουσες λοιμώξεις με τύπους HPV υψηλού κινδύνου (ογκογόνους) μπορούν να συντελέσουν στην ανάπτυξη προκαρκινωματώδων βλαβών και κακοηθειών¹³¹. Συγκεκριμένα, εκτιμάται πως στις ΗΠΑ, 34,800 κακοήθειες ετησίως οφείλονται σε μόλυνση από τους ογκογόνους τύπους του ιού HPV¹³². Αναλυτικότερα, οι τύποι HPV 16 και 18 είναι υπεύθυνοι για το 50% των τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών (CIN) υψηλού βαθμού διαφοροποίησης και το 70% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας¹³³. Στις κακοήθειες που οφείλονται σε λοίμωξη από τους ογκογόνους τύπους του ιού συγκαταλέγονται και άλλα είδη καρκίνου, όπως ο καρκίνος του κόλπου, του αιδοίου, του πέους, του πρωκτού και του στοματοφάρυγγα¹³⁴.

Οι προαναφερθείσες κλινικές βλάβες που έχουν συσχετιστεί με την HPV λοίμωξη οδήγησαν στην ανάπτυξη εμβολίων, τα οποία επιφέρουν τη μέγιστη προστασία εφόσον ο εμβολιασμός ολοκληρωθεί πριν την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας. Άλλωστε, η πλειοψηφία των νέων μολύνσεων από HPV καταγράφεται σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες. Εντούτοις, παρά το γεγονός ότι οι

περισσότεροι σεξουαλικά ενεργοί ενήλικες έχουν εκτεθεί στον ιό HPV¹³⁵, νέες μολύνσεις μπορεί να λάβουν χώρα κατά την σεξουαλική επαφή με ένα νέο σύντροφο καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής¹³⁶. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι να τονιστεί ότι τα εμβόλια HPV χρησιμοποιούνται μόνο για προφύλαξη, δηλαδή αποτρέπουν νέες μολύνσεις από συγκεκριμένους τύπους HPV και δεν έχουν καμία επίδραση σε προϋπάρχουσες HPV λοιμώξεις ή σε εγκατεστημένη κλινική νόσο¹³⁷. Καθίσταται επομένως σαφές πως ο εμβολιασμός δεν υποκαθιστά τον τακτικό έλεγχο ρουτίνας του τραχήλου της μήτρας.

Στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης, τρία προφυλακτικά εμβόλια HPV έχουν λάβει έγκριση για χρήση^{131,138}: ένα εννιαδύναμο (9vHPV, Gardasil 9, Merck), ένα τετραδύναμο (4vHPV, Gardasil, Merck) και ένα διδύναμο (2vHPV, Cervarix, GlaxoSmithKline). Χαρακτηριστικά των τριών εγκεκριμένων εμβολίων παρουσιάζονται αναλυτικά στον **Πίνακα 2**.

	2vHPV	4vHPV	9vHPV
Εμπορική Ονομασία	Cervarix (GlaxoSmithKline)	Gardasil (Merck)	Gardasil 9 (Merck)
Τύπος Εμβολίου	VLP τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA	VLP τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA	VLP τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA
HPV Στόχος	-16, -18	-6, -11, -16, -18	-6, -11, -16, -18, -31, -33, -45, -52, -58
Κυτταρικό σύστημα	<i>Trichoplusia</i> κυτταρικές σειρές επιμολυσμένες με ανασυνδυασμένο ιό <i>Baculovirus</i> που κωδικοποιεί την L1	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , ανασυνδυασμένος για να κωδικοποιεί την L1	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , ανασυνδυασμένος για να κωδικοποιεί την L1
Ανοσοενισχυτικά έκδοχα	500 mg υδροξειδίο του αργιλίου 50 mg 3-O-διακυλικό-4'-μονοφωσφορυλολιπίδιο A	225 mg amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate	500 mg amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate
Οδός Χορήγησης	Ενδομυϊκά	Ενδομυϊκά	Ενδομυϊκά
Κύριες Κλινικές Δοκιμές	PATRICIA ¹³⁹ Costa Rica ¹⁴⁰	FUTURE I FUTURE II	9vHPV study ¹⁴¹

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά των τριών εγκεκριμένων εμβολίων του ιού των προφυλακτικών ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV). Προσαρμογή από: Barra et al., 2019¹⁴²

Εμβόλια Πρώτης Γενιάς- Αποτελέσματα Μελετών

Το προφυλακτικά εμβόλια HPV πρώτης γενιάς περιλαμβάνουν το διδύναμο εμβόλιο 2vHPV, που κυκλοφορεί με την εμπορική ονομασία Cervarix (GlaxoSmithKline, Rixensart, Belgium), και το τετραδύναμο 4vHPV, με την ονομασία Gardasil (Merck & Co, Kenilworth, NJ)¹⁴³.

Αναλυτικότερα, το πρώτο εμβόλιο έναντι του HPV που κυκλοφόρησε το 2006 στις ΗΠΑ ήταν το Gardasil (4νHPV). Πρόκειται για ένα τετραδύναμο εμβόλιο που προφυλάσσει από τους τύπους HPV16, HPV18, HPV6 και HPV11 και έλαβε έγκριση από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration-FDA) για την πρόληψη από προκαρκινικές γεννητικές αλλοιώσεις (του τραχήλου της μήτρας, του αιδοίου και του κόλπου), προκαρκινικές αλλοιώσεις του πρωκτού και τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και του πρωκτού, καθώς και τους ακροχορδόνες των γεννητικών οργάνων (οξυτενή κονδυλώματα) που σχετίζονται με συγκεκριμένους τύπους HPV, σε γυναίκες από 9 έως 26 χρόνων¹⁴⁴. Καθώς οι αρχικές κλινικές δοκιμές του εμβολίου συμπεριέλαβαν μόνο γυναίκες, το 2009 εγκρίθηκε στις ΗΠΑ η χρήση του τετραδύναμου εμβολίου και σε άνδρες ηλικίας 9 έως 26 ετών, κατόπιν ολοκλήρωσης κλινικών δοκιμών στον ανδρικό πληθυσμό¹⁴⁵. Παράλληλα, το 2009 έλαβε έγκριση από τον FDA το διδύναμο εμβόλιο Cervarix (2νHPV), για την πρόληψη των προκαρκινικών πρωκτο-γεννητικών βλαβών (τραχηλικών, αιδοϊκών, κολπικών και πρωκτικών), του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και του καρκίνου του πρωκτού, που σχετίζονται αιτιολογικά με τους ογκογόνους τύπους του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων HPV -16 και HPV -18, σε γυναίκες ηλικίας 10 έως 25 ετών¹⁴⁶.

Η τεχνολογία ανασυνδυσμένου DNA χρησιμοποιείται για να παραχθούν αμφότερα τα εμβόλια, καθώς περιέχουν L1 πρωτεΐνη της κάψας του ιού, με τη μορφή σωματιδίων που ομοιάζουν με τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (virus-like particles, VLPs)¹⁴². Τα VLPs θεωρούνται ασφαλή, καθώς δεν περιέχουν ιικό DNA και κατ' επέκταση δεν είναι ογκογόνα και λοιμογόνα. Όσον αφορά τη διαδικασία παρασκευής τους, τα εμβόλια πρώτης γενιάς παράγονται σε συστήματα βασισμένα σε ευκαρυωτικά κύτταρα. Αναλυτικότερα, το τετραδύναμο εμβόλιο κατασκευάζεται χρησιμοποιώντας τον μύκητα *Saccharomyces cerevisiae*, ενώ το 2νHPV παράγεται χρησιμοποιώντας κυτταρικές σειρές από το γένος *Trichoplusia* επιμολυσμένες με έναν ιό της οικογένειας *Baculovirus*. Το διδύναμο 2νHPV εμπεριέχει VLPs των τύπων HPV -16 και -18, οι οποίοι χαρακτηρίζονται ως ογκογόνοι. Το τετραδύναμο 4νHPV εμπεριέχει VLPs των τύπων HPV -16 και -18, καθώς και VLPs των μη-ογκογόνων τύπων HPV -6 και -11, οι οποίοι ευθύνονται για το 96–100% των ακροχορδόνων των γεννητικών οργάνων¹³⁴.

Παράλληλα, τα εμβόλια αυτά εμπεριέχουν ανοσοδραστικούς παράγοντες με ισχυρή ανοσοενισχυτική δράση, καθώς διεγείρουν την ανοσολογική απόκριση του οργανισμού. Χαρακτηριστικά, το διδύναμο εμβόλιο περιλαμβάνει το ανοσοενισχυτικό σύστημα AS04, που περιέχει υδροξείδιο του αργιλίου και 3-O-διακυλικό-4'-μονοφωσφορυλο-λιπίδιο A και το οποίο ενισχύει τη δραστική B κυτταρική ανοσία αλλά και τη B κυτταρική μνήμη, ενώ παράλληλα ενεργοποιεί τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και την παραγωγή κυτταροκινών τοπικά¹⁴⁷. Το τετραδύναμο 4νHPV χρησιμοποιεί το ανοσοενισχυτικό σύστημα εμβολίου AAHS (aluminium hydroxyphosphatesulphate)¹⁴⁸.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των εμβολίων 2νHPV και 4νHPV έχουν αξιολογηθεί σε πολυκεντρικές διπλά-τυφλές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες φάσης

III, οι οποίες συνολικά έχουν συμπεριλάβει πάνω από 20,000 γυναίκες ηλικίας 15–26 ετών. Συγκεκριμένα, το τετραδύναμο εμβόλιο 4νHPV έχει δοκιμαστεί στα πλαίσια των μελετών FUTURE I¹⁴⁹ και FUTURE II¹⁵⁰, ενώ οι μελέτες PATRICIA¹³⁹ και Costa Rica¹⁴⁰ διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα του διδύναμου εμβολίου 2νHPV. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αυτών των μελετών ήταν η πρόληψη εμφάνισης ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών τραχήλου (CIN) 2^{ου}–3^{ου} βαθμού διαφοροποίησης ή αδενοκαρκινώματος τραχήλου της μήτρας in situ. Τα συγκεκριμένα καταληκτικά σημεία χρησιμοποιήθηκαν ως υποκατάστατοι δείκτες για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, καθώς θεωρήθηκε από τη συμβουλευτική επιτροπή του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) ηθικά μεμπτό να επιτραπεί η εξέλιξη της πρώιμης βλάβης σε διηθητικό καρκίνωμα, στα πλαίσια του τακτικού προγράμματος παρακολούθησης που όριζαν τα πρωτόκολλα των εν λόγω κλινικών μελετών. Τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την πρόληψη εμμενουσών λοιμώξεων διάρκειας 6 και 12 μηνών που συνδέονται με HPV 16/18. Με περίοδο παρακολούθησης τουλάχιστον τεσσάρων ετών, όλες οι προαναφερθείσες μελέτες ανέδειξαν ότι αμφότερα τα εμβόλια δύναται να αποτρέψουν το 90-100% των νέων λοιμώξεων από τους συγκεκριμένους τύπους HPV που στοχεύουν, καθώς και την εμφάνιση ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών τραχήλου (CIN) 2^{ου}–3^{ου} βαθμού διαφοροποίησης σε γυναίκες που δεν είχαν μολυνθεί πριν από τον εμβολιασμό.

Τα παραπάνω δεδομένα έχουν προκύψει από κλινικές δοκιμές σε νεαρές γυναίκες ηλικίας 18–24 ετών. Παράλληλα έχουν διεξαχθεί μελέτες σε κορίτσια ηλικίας 9-14 ετών, με στόχο να γεφυρώσουν τα ανοσολογικά δεδομένα μεταξύ των ηλικιακών ομάδων, καθώς ο νεαρός αυτός πληθυσμός συνήθως δεν εκτίθεται στον HPV^{151,152}. Σύμφωνα με τα υπάρχοντα στοιχεία, η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της πρόληψης των λοιμώξεων HPV σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας δεν έχει αποσαφηνιστεί, καθώς δύναται οι γυναίκες αυτές να έχουν ήδη αναπτύξει φυσική ανοσία κατά του ιού ή να μην έχουν αρκετό χρόνο για να εμφανίσουν HPV σχετιζόμενη νόσο. Αναφέρεται πως τα εμβόλια 2νHPV και 4νHPV είναι σε θέση να επάγουν ανοσολογική απόκριση και σε γυναίκες ηλικίας έως 45 και έως 55 ετών, αντιστοίχως. Η αποτελεσματικότητα που ανέδειξαν οι μελέτες σε γυναίκες ηλικίας 26 ετών και άνω, όπως η διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή Φάσης III VIVIANE (NCT00294047), ήταν στατιστικά σημαντική, αλλά αφορούσε μόνο 6μηνες εμμένουσες λοιμώξεις σχετιζόμενες με τον ιό HPV-16/18 ή/και CIN1 και όχι CIN2 ή πιο προχωρημένες βλάβες (CIN2+, CIN3+, αδενοκαρκίνωμα in situ)^{153,154}. Επιπλέον, φαίνεται πως η χορήγηση του 2νHPV επιτυγχάνει χαμηλότερες συγκεντρώσεις αντισωμάτων σε ασθενείς που ανήκουν στο ηλικιακό φάσμα 26–55 ετών¹⁵³.

Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, τα αποτελέσματα καταδεικνύουν πως και τα δύο εμβόλια πρώτης γενιάς, καθώς και το εννιαδύναμο εμβόλιο που παρουσιάζεται στη συνέχεια του υποκεφαλαίου, είναι ασφαλή και παρουσιάζουν καλό προφίλ ανεκτικότητας. Συγκεκριμένα, τοπικές αντιδράσεις όπως άλγος, οίδημα και ερυθρότητα ήταν συνήθως μικρής διάρκειας και αναστρέψιμες. Η εμφάνιση συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν σπάνια, και περιελάμβανε πυρετό, ναυτία, ζάλη, κόπωση, κεφαλαλγία και μυαλγία¹⁵⁵.

Σχετικά με την ανοσογονικότητα των εμβολίων 2νHPV και 4νHPV, έχει αποδειχθεί ότι είναι ιδιαίτερα ανοσογόνα. Βιβλιογραφικά δεδομένα από την τιτλοδότηση αντισωμάτων έναντι του τύπου HPV -16 υποδεικνύουν πως κατόπιν εμβολιασμού αναπτύσσεται σημαντικά υψηλότερος τίτλος συγκριτικά με μια φυσική λοίμωξη από τον ιό¹⁴². Επιπλέον, ο τίτλος των αντισωμάτων κατόπιν εμβολιασμού με το 2νHPV παραμένει υψηλός για τουλάχιστον 8,4 έτη, με το ποσοστό διατήρησης της οροθετικότητας να ανέρχεται στο 100% και για το τετραδύναμο 4νHPV για τουλάχιστον 5 έτη με την οροθετικότητα να διατηρείται στο 98.8%¹⁵⁶. Η διαφορά μεταξύ των δύο εμβολίων στον τίτλο των αντισωμάτων με το πέρασ του χρόνου πιθανά να οφείλεται στις διαφορετικές ανοσοενισχυτικές ουσίες που εμπεριέχει το κάθε εμβόλιο.

Όπως προαναφέρθηκε, και τα δύο εμβόλια πρώτης γενιάς προκαλούν στοχευμένα ανοσολογικές αποκρίσεις επάγοντας την παραγωγή αντισωμάτων έναντι συγκεκριμένων τύπων HPV και διασφαλίζοντας προφύλαξη έναντι αυτών. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον όμως εγείρει το γεγονός ότι έχει παρατηρηθεί διασταυρούμενη ανοσία έναντι και άλλων τύπων HPV, πιθανά λόγω δομικών ομοιοτήτων μεταξύ των πρωτεϊνών L1 των διαφορετικών γενοτύπων του ιού. Χαρακτηριστικά, οι Malagon et al.¹⁵⁷, στα πλαίσια μιας μετανάλυσης έδειξαν πως το εμβόλιο 4νHPV προκαλεί διασταυρούμενη προστασία έναντι του τύπου HPV -31 και το 2νHPV έναντι των τύπων HPV -31, -33 και -45. Επιπροσθέτως, ανάλυση που ακολούθησε μετά το πέρασ κλινικής μελέτης (NCT00122681) επιβεβαίωσε τη διασταυρούμενη αποτελεσματικότητα του HPV-16/18 εμβολίου έναντι των ογκογόνων HPV τύπων HPV-33, HPV-31, HPV-45 και HPV-51¹³⁹. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι πιθανά να μην παρέχεται πλήρη προφύλαξη από τη διασταυρούμενη ανοσία, καθώς ο τίτλος των αντισωμάτων έναντι των τύπων HPV-33, HPV-31, HPV-45 είναι έως και 100 χαμηλότερος συγκριτικά με τα αντισώματα έναντι των τύπων HPV 16/18¹³⁹.

Παρά τα μεγάλα πλεονεκτήματα που παρουσιάζουν τα εμβόλια πρώτης γενιάς, εξακολουθούν να υφίστανται περιορισμοί που μετριάζουν τη θετική τους επίδραση στη δημόσια υγεία. Συγκεκριμένα, το κόστος παραγωγής και διανομής τους χαρακτηρίζεται σχετικά υψηλό, ειδικότερα για χώρες με χαμηλό εισόδημα στις οποίες και καταγράφονται οι περισσότεροι καρκίνοι σχετιζόμενοι με τον HPV¹⁵⁸. Μια συγκεντρωτική ανάλυση παγκόσμιων εκτιμήσεων των ποσοστών εμβολιαστικής κάλυψης κατά του HPV ανά περιφέρεια και εισόδημα έδειξε ότι στις πιο ανεπτυγμένες χώρες 33,6% των γυναικών ηλικίας 10-20 ετών έλαβαν πλήρη εμβολιασμό, συγκριτικά με μόλις το 2,7% των γυναικών σε λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες¹⁵⁹.

Τέλος, τα εμβόλια πρώτης γενιάς έλαβαν αρχικά έγκριση στα πλαίσια ενός εμβολιαστικού προγράμματος τριπλής δόσης. Σύμφωνα με το Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νόσων (CDC), στις ΗΠΑ, το έτος 2012, το 53.8% κοριτσιών ηλικίας 13–17 ετών έλαβε μια δόση του τετραδύναμου εμβολίου 4νHPV, και μόλις το 33.4% έλαβε πλήρη εμβολιαστική κάλυψη (τρεις δόσεις)¹⁶⁰. Δεδομένου ότι μελέτες έχουν τεκμηριώσει την μη-κατωτερότητα του εμβολιαστικού σχήματος δύο δόσεων (σε διάστημα 6 μηνών) συγκριτικά με το σχήμα των τριών δόσεων για την πρόληψη προκαρκινικών αλλοιώσεων αλλά και γεννητικών κονδυλωμάτων^{161,162}, η

Συμβουλευτική Επιτροπή για τις Πρακτικές Ανοσοποίησης (ACIP) συνέστησε τη χρήση του σχήματος δύο δόσεων του εμβολίου 4νHPV σε κορίτσια ηλικίας κάτω των 15 ετών, με απώτερο στόχο τη βελτίωση της συμμόρφωσης των γυναικών στο εμβολιαστικό πρόγραμμα¹⁶³. Τις παραπάνω διαπιστώσεις υποστηρίζει και μία *post hoc* ανάλυση δεδομένων από δύο δοκιμές του διδύναμου 2νHPV εμβολίου σε νεαρές γυναίκες ηλικίας 15 έως 25 ετών, που δεν είχαν λοίμωξη τύπου HPV -16 ή -18 κατά την ένταξη στις μελέτες, υποδηλώνει ότι δύο δόσεις εμβολίου μπορούν να προστατεύσουν αποτελεσματικά από τη λοίμωξη HPV¹⁶⁴.

Εμβόλια δεύτερης γενιάς- Αποτελέσματα μελετών

Το 2014, ένα 9-δύναμο εμβόλιο που προφυλάσσει από 9 τύπους του ιού HPV (τύποι 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 και 58) εγκρίθηκε από τον FDA, με την εμπορική ονομασία Gardasil 9 (Merck, West Point, PA, USA), για άνδρες και γυναίκες από την ηλικία των 9 έως 26 ετών για προστασία από προκαρκινικές αλλοιώσεις (νεοπλασίες), καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, του αιδοίου, του κόλπου και του πρωκτού και κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων, νοσήματα τα οποία προκαλούνται από τους εννέα τύπους του ιού HPV¹⁶⁵. Το ίδιο εμβόλιο έλαβε έγκριση από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή τον Ιούνιο του 2015¹⁶⁶. Τον Οκτώβριο του 2018, με βάση τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών του 4νHPV σε γυναίκες ηλικίας 24 έως 45 ετών και τη γεφύρωση στοιχείων ανοσογονικότητας και ασφάλειας, που επέδειξε συγκρίσιμα δεδομένα μεταξύ γυναικών και ανδρών, ο FDA διεύρυνε την εγκεκριμένη χρήση του εμβολίου 9νHPV από τα 9 έως τα 45 έτη σε γυναίκες και άνδρες¹³⁸.

Το εννιαδύναμο εμβόλιο 9νHPV αποτελεί τον πρώτο εκπρόσωπο μίας νέας γενιάς εμβολίων. Παρασκευάζεται χρησιμοποιώντας την L1 πρωτεΐνη με τη μορφή σωματιδίων που προσομοιάζουν τον ιό (VLPs) παρασκευαζόμενη σε κύτταρα του ζυμομύκητα *Saccharomyces cerevisiae*, με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA¹⁴². Αναλυτικότερα, το ενέσιμο εναιώρημα περιέχει VLPs από τους ίδιους τέσσερις τύπους (6, 11, 16, 18) του HPV με αυτούς του τετραδύναμου 4νHPV εμβολίου και από 5 επιπρόσθετους HPV τύπους (31, 33, 45, 52, 58). Αυτή η προσθήκη συνεπάγεται προστασία έναντι των τύπων του HPV που προκαλούν περίπου το 90% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας, συγκριτικά με την προστασία της τάξης του 70% που παρείχε το 4νHPV¹⁶⁷. Επιπλέον, παγκόσμια επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι το 9νHPV εμβόλιο αναμένεται να προστατεύσει έναντι των τύπων του HPV που προκαλούν το 90% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας, από σχετιζόμενων με τον HPV καρκίνων του πρωκτού, του αιδοίου και του κόλπου, καθώς και το 90% των ακροχορδόνων των γεννητικών οργάνων^{117,168,169}.

Η αποτελεσματικότητα και/ή ανοσογονικότητα του 9νHPV εμβολίου αξιολογήθηκαν σε κλινικές δοκιμές. Ενδιαφέρον προκαλεί η διαπίστωση πως οι κλινικές μελέτες για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του Gardasil 9 έναντι του εικονικού φαρμάκου δεν ήταν αποδεκτές, επειδή ο εμβολιασμός για HPV συνιστάται και εφαρμόζεται σε αρκετές χώρες για την προστασία έναντι της λοίμωξης και της νόσου από HPV. Κατ' επέκταση, στη βασική κλινική μελέτη φάσης III (NCT00543543)

έγινε σύγκριση της αποτελεσματικότητας του εμβολίου 9vHPV χρησιμοποιώντας το εμβόλιο 4vHPV για σύγκριση¹⁴¹. Στη μελέτη εντάχθηκαν 14,000 περίπου γυναίκες ηλικίας 16 έως 26 ετών. Αμφότερα τα εμβόλια χορηγήθηκαν ενδομυϊκά την 1^η Μέρα, τον 2^ο Μήνα και τον 6^ο Μήνα. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης των συμμετεχόντων μετά τη 1^η Μέρα χορήγησης ήταν περίπου 40 μήνες. Η αποτελεσματικότητα του 9vHPV για την πρόληψη των υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας (CIN 2), της υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του αιδοίου (VIN 2/3), και της υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του κόλπου (VaIN 2/3) που σχετίζονται με τους τύπους HPV -31, -33, -45, -52 ή -58 ήταν 96,7% στον πληθυσμό που όριζε το πρωτόκολλο της μελέτης. Η αποτελεσματικότητα για την πρόληψη των CIN 2 σχετιζόμενων με τους τύπους HPV -31, -33, -45, -52 ή -58 ήταν 96,3% και για την 6μηνη εμμένουσα λοίμωξη ανήλθε στο 96,0%. Η μέση συγκέντρωση αντισωμάτων μετά την τρίτη δόση ήταν μη-κατώτερη συγκριτικά με το τετραδύναμο 4vHPV για τους τύπους HPV -6, -11, -16, and -18. Παράλληλα, πάνω από το 99% των γυναικών εμφάνισε ορομετατροπή και για τους εννιά τύπους HPV του εμβολίου μετά από ένα μήνα. Το εμβόλιο παρουσίασε καλή ανεκτικότητα, ενώ οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες προς μέτριας έντασης, όπως άλγος, οίδημα και ερυθρότητα στην περιοχή της έγχυσης¹⁴¹.

Μετέπειτα μελέτες, ακολούθησαν τη στρατηγική γεφυροποίησης, η οποία απέδειξε συγκρίσιμη ανοσογονικότητα του εννιαδύναμου εμβολίου και σε κορίτσια και αγόρια ηλικίας 9 έως 15 ετών, λόγω της αδυναμίας εξέτασης των γεννητικών οργάνων σε αυτό το ηλικιακό φάσμα και της πιθανής απουσίας του πρωτεύοντος τελικού σημείου¹⁷⁰ (NCT00943722). Ακολούθως, η αποτελεσματικότητα έναντι των Τύπων 6, 11, 16 και 18 του HPV αξιολογήθηκε κατά κύριο λόγο κάνοντας χρήση της στρατηγικής γεφυροποίησης, η οποία απέδειξε συγκρίσιμη ανοσογονικότητα (όπως μετρήθηκε με τους Μέσους Γεωμετρικούς Τίτλους) του Gardasil 9 συγκριτικά με το τετραδύναμο εμβόλιο 4vHPV σε γυναίκες ηλικίας 16 έως 26 ετών¹⁴¹ (NCT00543543), σε κορίτσια ηλικίας 9 έως 15 ετών¹⁷¹ (NCT01304498) και σε άνδρες ηλικίας 16 έως 26 ετών¹⁷² (NCT02114385).

Επιπροσθέτως, πρωτόκολλα (NCT00988884, NCT01073293) έδειξαν πως η συγχορήγηση του εννιαδύναμου εμβολίου με ένα συνδυασμένο αναμνηστικό εμβόλιο που περιέχει διφθερίτιδα (d) και τέτανο (T) είτε με κοκκύτη [ακυτταρικό, συστατικό] (ap) και/ή πολιομυελίτιδα [αδρανολογημένο] (IPV), σε κορίτσια και αγόρια ηλικίας 11 έως 15 ετών, δεν επιφέρει κάποια σημαντική επίδραση στην αντισωματική απάντηση οποιουδήποτε από τα συστατικά του κάθε εμβολίου^{173,174}. Συμπερασματικά, φάνηκε πως το εμβόλιο HPV μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια ταυτόχρονα με άλλα εμβόλια, αλλά σε διαφορετικό ανατομικό σημείο.

Άλλη κλινική δοκιμή (NCT01047345) αξιολόγησε το προφίλ ασφαλείας του εννιαδύναμου εμβολίου σε κορίτσια και γυναίκες ηλικίας 12 έως 26 ετών, που είχαν προηγουμένως εμβολιαστεί με τετραδύναμο εμβόλιο qHPV, καθώς και την ανοσογονικότητα του εμβολίου σε αυτόν τον πληθυσμό¹⁷⁵. Τα ποσοστά των συμμετεχόντων που μετετράπησαν σε οροθετικούς για αντισώματα έναντι και των 9

τύπων του εμβολίου ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες που μελετήθηκαν, παρόλο που οι Μέσοι Γεωμετρικοί Τίτλοι των αντισωμάτων για τους τύπους HPV -31, -33, -45, -52 και -58 ήταν ελαττωμένοι σε ασθενείς που είχαν λάβει προγενέστερα το 4νHPV, σε σχέση με ασθενείς που δεν είχαν εμβολιαστεί προηγουμένως.

Τέλος, μια σημαντική κλινική μελέτη (NCT01984697) με 1.518 συμμετέχοντες (753 κορίτσια, 451 αγόρια και 314 γυναίκες) αξιολόγησε την ανοσογονικότητα των δύο δόσεων του Gardasil 9 σε κορίτσια και αγόρια ηλικίας 9 έως 14 ετών και των τριών δόσεων του Gardasil 9 σε κορίτσια ηλικίας 9 έως 14 ετών και σε γυναίκες 16 έως 26 ετών¹⁷⁶. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, σε κορίτσια και αγόρια ηλικίας 9 έως 14 ετών που έλαβαν 2 δόσεις του εννιαδύναμου εμβολίου 9νHPV, σε μεσοδιάστημα 6 ή 12 μηνών (+/- 1 μήνας), η ανοσογονικότητα 4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση δεν ήταν κατώτερη συγκριτικά με αυτή νεαρών γυναικών που εμβολιάστηκαν στα πλαίσια ενός σχήματος τριών δόσεων (0, 2, 6 μήνες). Τα τελευταία δεδομένα από πρόσφατες μελέτες παρατήρησης ενισχύουν περαιτέρω την παραπάνω διαπίστωση^{177,178}.

Με βάση τα παραπάνω συμπεράσματα, τον Οκτώβριο του 2016, ο FDA ενέκρινε τη χρήση του 9HPV στα πλαίσια προγράμματος εμβολιασμού δύο δόσεων για κορίτσια και αγόρια ηλικίας 9–14 ετών¹⁶⁵, ενώ για τα άτομα ηλικίας 15-26 ετών οι συνιστάμενες δόσεις είναι τρεις. Τρεις δόσεις του εμβολίου HPV εξακολουθούν να συνιστώνται σε άτομα ηλικίας 15 έως 26 ετών, λόγω της χαμηλότερης ανοσολογικής ανταπόκρισης στον HPV εμβολιασμό σε αυτόν τον πληθυσμό. Σε εξέλιξη βρίσκεται τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη Φάσης 4 (NCT03943875), με στόχο να καθοριστεί το κατά πόσο δύο δόσεις του 9νHPV εμβολίου θα επάγουν ανοσολογική απάντηση παρόμοια με τις τρεις δόσεις, σε άνδρες και γυναίκες ηλικίας 15-26 ετών. Τέλος, παρά τα ενθαρρυντικά ευρήματα που παρουσιάζονται ανωτέρω, κρίνεται αναγκαία η τεκμηρίωση της διάρκειας της προστασίας που παρέχει το εμβόλιο μακροπρόθεσμα έναντι κάθε HPV τύπου που στοχεύει¹⁷⁹.

Προγράμματα εμβολιασμού

Εμβολιαστικό σχήμα

Τα προγράμματα εμβολιασμού σχεδιάζονται ώστε να παρέχουν μία ισχυρή και με διάρκεια αντισωματική απάντηση, έτσι ώστε όταν εκτεθεί ο οργανισμός στο φυσικό παθογόνο, το ανοσοποιητικό σύστημα να είναι σε θέση να εμποδίσει την λοίμωξη. Το παρακάτω συνιστώμενο εμβολιαστικό σχήμα προτείνεται από τη Συμβουλευτική Επιτροπή για τις Πρακτικές Ανοσοποίησης (ACIP) των ΗΠΑ¹³¹ και συμπίπτει με αυτό που προτείνει η Συμβουλευτική Ομάδα Εμπειρογνομόνων για την Ανοσοποίηση (SAGE) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO)¹⁸⁰. Το συγκεκριμένο σχήμα εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς κατά την έναρξη του εμβολιασμού:

- Έναρξη εμβολιασμού **<15 ετών** (Μικρότερη ηλικία χορήγησης: 9 έτη): το εμβόλιο μπορεί να χορηγηθεί σύμφωνα με ένα σχήμα δύο δόσεων. Η δεύτερη δόση θα πρέπει να χορηγείται εντός 5 έως 13 μηνών μετά την πρώτη δόση. Στην περίπτωση όπου η δεύτερη δόση χορηγηθεί νωρίτερα από τους πέντε μήνες μετά

την πρώτη δόση του εμβολίου, μια τρίτη δόση θα πρέπει πάντα να χορηγείται τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά τη δεύτερη δόση και τουλάχιστον 5 μήνες μετά την πρώτη.

- Έναρξη εμβολιασμού **≥15 ετών**: το εμβόλιο θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με ένα σχήμα τριών δόσεων (0, 1-2, 6 μήνες). Η δεύτερη δόση πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση και η τρίτη δόση πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά τη δεύτερη δόση. Εάν μια δόση χορηγήθηκε σε μικρότερο χρονικό διάστημα, θα πρέπει να επαναλαμβάνεται μία φορά, μόλις περάσει το ελάχιστο συνιστώμενο διάστημα από την πιο πρόσφατη δόση. Και οι τρεις δόσεις πρέπει να δίνονται μέσα σε περίοδο 1 έτους.
- Σε **ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς** τρεις δόσεις του HPV εμβολίου πρέπει να δίνονται στους 0, 1 ή 2 και 6 μήνες, ανεξαρτήτως ηλικίας.

Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες που εξέδωσε η Συμβουλευτική Επιτροπή για τις Πρακτικές Ανοσοποίησης (ACIP) τον Αύγουστο του 2019, ο εμβολιασμός κατά του HPV συνιστάται πλέον για όλα τα άτομα έως την ηλικία των 26 ετών¹³⁸. Παρά το γεγονός ότι σε κάποιες χώρες έχει δοθεί έγκριση για την χρήση των εμβολίων σε γυναίκες μεγαλύτερες των 26 ετών, ο FDA δεν έχει εγκρίνει εμβολιαστικά προγράμματα για γυναίκες άνω των 26 ετών¹⁴³ και αυτό διότι για τους ενήλικες ηλικίας 27 έως 45 ετών, το όφελος για τη δημόσια υγεία από τον εμβολιασμό κατά του HPV είναι ελάχιστο. Επομένως, η κλινική απόφαση λαμβάνεται από κοινού με τον ασθενή, καθώς δύναται άτομα που δεν έχουν εμβολιασθεί επαρκώς και ανήκουν σε αυτό το ηλικιακό εύρος να ωφεληθούν¹³⁸. Από τα τέλη του 2016, μόνο το εννιαδύναμο εμβόλιο 9νHPV διατίθεται στις ΗΠΑ¹³⁸.

Στην Ευρώπη, πέρα του εννιαδύναμου, συνεχίζεται η χρήση του τετραδύναμου και διδύναμου εμβολίου μέχρι και σήμερα¹⁸¹. Όλα τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης έχουν εισαγάγει εμβολιασμό κατά του HPV στα εθνικά προγράμματα ανοσοποίησης. Τα προγράμματα αυτά στοχεύουν σε κορίτσια προεφηβικής ηλικίας 9-14 ετών μέσω εμβολιασμού στα πλαίσια του σχολικού περιβάλλοντος. Σύμφωνα με δεδομένα του Ευρωπαϊκού Κέντρου Πρόληψης και Ελέγχου Νόσων (ECDC), αρκετές Ευρωπαϊκές χώρες έχουν επεκτείνει πρόσφατα τον εμβολιασμό και σε αγόρια της ίδιας ηλικίας¹⁸¹. Στην Ελλάδα, στα πλαίσια του εθνικού εμβολιαστικού προγράμματος, προσφέρονται εμβολιασμοί μόνο σε κορίτσια, ενώ χορηγείται σχήμα δύο δόσεων (<15ετών) ή τριών δόσεων (≥15ετών) ανάλογα με την ηλικία, με μικρότερη ηλικία χορήγησης τα 9 έτη¹⁸² (**Πίνακας 3**). Παρόλα αυτά υπάρχει σαφής σύσταση από το ελληνικό Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών 2018-2019, το εμβόλιο HPV να γίνεται σε γυναίκες αλλά και άνδρες 18-26 ετών εφ' όσον ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής ανοσοκαταστολή με επηρεασμένη κυτταρική ή χυμική ανοσία, όπως ανεπάρκειες B και T-κυττάρων, λοίμωξη HIV, κακοήγη νεοπλασμάτα, μεταμόσχευση, αυτοάνοσα νοσήματα, λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής)¹⁸². Τέλος, στη χώρα μας διατίθενται το διδύναμο (2νHPV) και το εννιαδύναμο (9νHPV) εμβόλιο HPV.

Ηλικία	11-12 ετών	13-14 ετών	15-18 ετών
Εμβόλιο Ιού ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)	Θ: HPV 2 δόσεις	Θ: HPV 2 δόσεις	Θ: HPV 3 δόσεις
	Θ & A: HPV, 3 δόσεις		

	Συστήνονται για όλα τα άτομα με την ανάλογη ηλικία που δεν έχουν ένδειξη ανοσίας.	Θ: Θήλεις A: Άρρενες
	Συστήνονται σε άτομα που καθυστέρησαν να εμβολιαστούν.	
	Συστήνονται σε άτομα που ανήκουν σε ομάδες αυξημένου κινδύνου	

Πίνακας 3: Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Παιδιών και Εφήβων 2019 για το Εμβόλιο του HPV.

Ειδικές ομάδες

Όσον αφορά τους ειδικούς πληθυσμούς, σημαντικό είναι να αναφερθεί πως ο HPV εμβολιασμός δεν συστήνεται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, λόγω των περιορισμένων δεδομένων ασφάλειας τα οποία δεν θεωρούνται ικανά να προτείνουν τη χρήση του εμβολίου κατά την κύηση. Ο εμβολιασμός θα πρέπει να αναβάλλεται μέχρι την ολοκλήρωση της εγκυμοσύνης. Παρόλα αυτά, ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων από έγκυες γυναίκες που συλλέχθηκαν στα πλαίσια μητρώων εγκυμοσύνης, επιδημιολογικών μελετών και ακούσιας έκθεσης κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών, καταδεικνύουν την μη ύπαρξη συγγενών διαμαρτυριών ή τοξικότητας στο έμβryo από το εμβολιασμό¹⁸³. Επομένως, εάν διαπιστωθεί ότι μια γυναίκα είναι έγκυος μετά την έναρξη της σειράς εμβολιασμού, μπορεί να καθησυχαστεί ότι τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υποδηλώνουν αύξηση του κινδύνου ανεπιθύμητης έκβασης της εγκυμοσύνης με εμβολιασμό¹⁸⁴.

Επιπλέον, ο εμβολιασμός συστήνεται σε άτομα κατάλληλης ηλικίας με ιστορικό προϋπάρχουσας HPV λοίμωξης, καθώς μπορεί να παράσχει προστασία από την κλινική νόσο που προκαλούν άλλοι HPV τύποι του εμβολίου¹³¹. Ωστόσο, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι το εμβόλιο δεν έχει θεραπευτική δράση και δεν δρα σε υπάρχουσες ενεργές HPV λοιμώξεις ή κλινικά εγκατεστημένη νόσο, επομένως το πιθανό όφελος του εμβολιασμού κατά του HPV είναι μικρότερο συγκριτικά με αυτό που έχουν άτομα που ολοκλήρωσαν τον εμβολιασμό πριν την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας.

Άτομα με διαταραχή της ανοσολογικής απάντησης, αντιμετωπίζουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης HPV-σχετιζόμενης νόσου¹⁸⁵. Τρεις δόσεις του HPV εμβολίου (στους 0, 1-2 και 6 μήνες) συστήνονται για όλους τους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς έως τα 26 έτη, αν δεν έχουν ήδη εμβολιαστεί. Μελέτες του τετραδύναμου HPV εμβολίου σε ενήλικες άνδρες με λοίμωξη από τον Ιό Ανοσοανεπάρκειας του Ανθρώπου (HIV)¹⁸⁶, σε γυναίκες ηλικίας 16 έως 26 ετών με HIV¹⁸⁷, και σε αγόρια και κορίτσια ηλικίας 7 έως 12 ετών με HIV¹⁸⁸, υποδηλώνουν ότι το εμβόλιο παρουσιάζει επαρκή ανοσογονικότητα και ασφάλεια σε αυτούς τους πληθυσμούς. Σε μια μελέτη

που συμπεριέλαβε γυναίκες ηλικίας άνω των εννέα ετών με HIV που έλαβαν το τετραδύναμο εμβόλιο, η συχνότητα εμφάνισης νέας εμμένουσας λοίμωξης με τύπο HPV του εμβολίου ήταν 1,1 ανά 100 άνθρωπό-έτη, ποσοστό υψηλότερο από αυτό που παρατηρείται σε γυναίκες χωρίς HIV¹⁸⁹. Επιπροσθέτως, σε μια δοκιμή ενηλίκων ηλικίας άνω των 26 ετών με HIV, ο εμβολιασμός με το τετραδύναμο εμβόλιο δεν απέτρεψε την εμμένουσα HPV λοίμωξη στην πρωκτική χώρα, αλλά η έλλειψη αποτελεσματικότητας πιθανό να σχετίζεται με προϋπάρχουσα HPV λοίμωξη¹⁹⁰. Τέλος, κάποιες¹⁹¹ -αλλά όχι όλες¹⁹²- μελέτες υποδεικνύουν μια βραχύβια και λιγότερο ισχυρή ανοσολογική απόκριση στα πλαίσια της λοίμωξης HIV.

Συμμόρφωση στα προγράμματα εμβολιασμού

Το ποσοστό συμμόρφωσης στα προγράμματα HPV εμβολιασμού ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των χωρών που τον έχουν υιοθετήσει ως μέρος των εθνικών προγραμμάτων ανοσοποίησης. Το 2017, σε 82 χώρες τα ποσοστά κάλυψης κυμαίνονταν από 8% έως 98%¹⁹³. Στις μέρες μας, σε χώρες όπως η Αγγλία, η Σκωτία και η Αυστραλία, τα σχολικά προγράμματα εμβολιασμού καλύπτουν το 70% έως 80% των κοριτσιών, διασφαλίζοντας πλήρη εμβολιαστική κάλυψη. Δεδομένα από άλλες χώρες, όπως η Γαλλία, οι ΗΠΑ, η Ιαπωνία και η Δανία, υποδηλώνουν πως η κάλυψη βρίσκεται κάτω από το 50%, ενώ λίγες χώρες της Αφρικής και της Ασίας έχουν υιοθετήσει τη χρήση του HPV εμβολίου¹⁹³. Η χαμηλή αυτή κάλυψη μπορεί να αποδοθεί σε ποικίλες αιτίες, συμπεριλαμβανομένων των προβλημάτων στην οργάνωση του εφαρμοσθέντος προγράμματος, της ελλιπούς συμμόρφωσης φορέων υγειονομικής περίθαλψης, της ενημέρωσης με αρνητική χροιά από τα μέσα ενημέρωσης και των ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια¹⁹⁴.

Απλούστερα προγράμματα HPV εμβολιασμού προτείνονται ως πιθανή στρατηγική για την αύξηση των ποσοστών κάλυψης του εμβολιασμού¹⁹⁵. Υπό αυτό το πρίσμα, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) συνέστησε ένα απλουστευμένο πρόγραμμα εμβολίου HPV με λιγότερες δόσεις (δύο) το 2014, βάσει συστηματικής ανασκόπησης μελετών που είχαν ως τελικό σημείο την επίτευξη ανοσογονικότητας^{196,197}. Κατά την προεφηβική και εφηβική ηλικία (9 έως 15 ετών), επάγονται ισχυρότερες αντισωματικές αντιδράσεις έναντι εμβολίων που περιέχουν πρωτεΐνες που προσομοιάζουν στον HPV, συγκριτικά με μεγαλύτερους εφήβους και ενηλίκους¹⁵², ακόμη και μετά από μία εφάπαξ δόση¹⁹⁸. Επιπρόσθετα δεδομένα υποδεικνύουν πως τα δομικά χαρακτηριστικά των σωματιδίων που προσομοιάζουν στον ιό (VLPs) επάγουν επαρκή παραγωγή πλασματοκυττάρων, διασφαλίζοντας ισχυρές και μεγάλης διάρκειας ανοσολογικές αποκρίσεις, ακόμα και στα πλαίσια ενός εμβολιαστικού προγράμματος με λιγότερες δόσεις¹⁹⁹. Από τις 30 Δεκεμβρίου του 2017, 80 χώρες έχουν εφαρμόσει πλήρως προγράμματα εμβολιασμού έναντι του HPV και τέσσερις χώρες είχαν εισαγάγει εν μέρει τον εμβολιασμό κατά του HPV στα εθνικά τους προγράμματα εμβολιασμού, με 65 χώρες να εφαρμόζουν το πρόγραμμα δύο δόσεων σε κορίτσια ηλικίας 9 έως 14 ετών²⁰⁰.

Το 2018, μια ανασκόπηση της βάσης δεδομένων συστηματικών ανασκοπήσεων Cochrane συμπέρανε ότι τα εγκεκριμένα προγράμματα τριών δόσεων χορήγησης του διδύναμου και του τετραδύναμου εμβολίου HPV είναι αποτελεσματικά για την πρόληψη προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας στις γυναίκες, ενώ παράλληλα επιφέρουν περιορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες¹³. Κατόπιν της σύστασης του WHO το 2014 για δύο δόσεις εμβολιασμού κατά του HPV^{196,197}, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες επιχειρούν να αποσαφηνίσουν περισσότερα δεδομένα για το εννιαδύναμο εμβόλιο HPV¹⁷⁶, σχετικά με τον εμβολιασμό κατά του HPV στους άνδρες, συμπεριλαμβανομένων Άνδρών Που Έχουν Σεξουαλικές Σχέσεις με Άνδρες²⁰¹, και ατόμων με HIV λοίμωξη²⁰². Η τελευταία ανασκόπηση που επικαιροποιεί τα διαθέσιμα στοιχεία, δημοσιεύτηκε στην βάση Cochrane τον Νοέμβριο του 2019²⁰³. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το σχήμα των δύο δόσεων επέδειξε μη-κατωτερότητα, ή ακόμα και υψηλότερους μέσους γεωμετρικούς τίτλους, συγκριτικά με τις τρεις δόσεις για όλους τους τύπους HPV που περιλαμβάνουν τα διαθέσιμα εμβόλια (διδύναμο, τετραδύναμο και εννιαδύναμο), με εξαίρεση τον τύπο HPV 45 (όπου η μη-κατωτερότητα ήταν ασαφής), σε κορίτσια και αγόρια ηλικίας 9-14 ετών, κατόπιν μικρής περιόδου παρακολούθησης.

Εμβολιασμός σε αγόρια-Αποτελέσματα μελετών

Όλα τα εθνικά προγράμματα εμβολιασμού για τον HPV αφορούν κορίτσια, ενώ μερικές χώρες έχουν επεκτείνει το πρόγραμμα και στα αγόρια. Ήδη από το 2012, είχε αναδειχθεί η έλλειψη επαρκούς αντι-HPV εμβολιαστικής κάλυψης στον ανδρικό πληθυσμό, στον οποίο ο HPV είναι υπεύθυνος για την εμφάνιση γεννητικών κονδυλωμάτων και μορφών καρκίνου (π.χ. πέους, πρωκτού, στοματοφάρυγγα)¹³⁴. Σε μία μεταγενέστερη μελέτη παρατήρησης, υπολογίστηκε ότι ο επιπολασμός γεννητικών λοιμώξεων HPV στους άνδρες ηλικίας 18-59 ετών στις ΗΠΑ ήταν 45,2%, με το συνολικό ποσοστό εμβολιασμού στους άνδρες που πληρούσαν τα κριτήρια να ανέρχεται μόλις στο 10,7%²⁰⁴, υποδεικνύοντας ότι η εμβολιαστική κάλυψη του ανδρικού πληθυσμού παραμένει χαμηλή.

Πιθανά, ο ελλιπής εμβολιασμός να οφείλεται στις αναλύσεις κόστους-οφέλους για την δημόσια υγεία. Η πλειοψηφία των μοντέλων υποδηλώνει πως τα προγράμματα εμβολιασμού για HPV που εφαρμόζονται σε κορίτσια προεφηβικής ηλικίας συμφέρουν οικονομικά, καθώς προλαμβάνουν τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ειδικότερα σε περιοχές όπου οι υποδομές για προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου είναι περιορισμένες¹⁹⁷. Από την άλλη, το οικονομικό όφελος των προγραμμάτων εμβολιασμού των ανδρών εξαρτάται από την εμβολιαστική κάλυψη του γυναικείου πληθυσμού, την επιδημιολογία των νοσημάτων που σχετίζονται με τον HPV και το κόστος του εμβολίου και του συνολικού προγράμματος εμβολιασμού¹⁹⁷. Σε περιοχές όπου υπάρχουν μειωμένοι πόροι, συστήνεται οι προσπάθειες των φορέων της δημόσιας υγείας να επικεντρώνονται στον εμβολιασμό των νεαρών γυναικών, που αποτελούν την ομάδα όπου το εμβόλιο HPV είναι επιβεβαιωμένα απόλυτα αποτελεσματικό και πιο οικονομικά επωφελές.

Παράλληλα, ο HPV εμβολιασμός του γυναικείου πληθυσμού φαίνεται πως προσφέρει έμμεση προστασία και στους άρρενες. Το φαινόμενο “ανοσίας αγέλης” όπως ονομάζεται συνεπάγεται ότι σε πληθυσμιακό επίπεδο, προγράμματα εμβολιασμού που περιλαμβάνουν μόνο κορίτσια, επιφέρουν μείωση των HPV λοιμώξεων και στα δύο φύλα²⁰⁵. Οι Lehtinen et al., σχεδίασαν μια τυχαιοποιημένη μελέτη (cluster-randomised) για να ερευνήσουν την άμεση και έμμεση επίδραση του εμβολιασμού αγοριών και κοριτσιών, σε σχέση με τον HPV εμβολιασμό μόνο κοριτσιών²⁰⁶. Η συγκεκριμένη ερευνητική ομάδα συμπέρανε ότι ο εμβολιασμός ανεξαρτήτως φύλου παρείχε προστασία λόγω της “ανοσίας της αγέλης”, καθώς και διασταυρούμενη προστασία προς μερικούς τύπους HPV που δεν καλύπτονται από το εμβόλιο. Σε μία χαρακτηριστική μελέτη από την Ολλανδία, εκτιμάται πως η επίπτωση των HPV-σχετιζόμενων καρκίνων στους άνδρες θα μπορούσε να μειωθεί στο 37% αν η εμβολιαστική κάλυψη στα κορίτσια έφτανε το 60%, ενώ θα μπορούσε να φτάσει το 66 % αν η κάλυψη στα κορίτσια άγγιζε το 90 % αντίστοιχα²⁰⁷. Εντούτοις, η «ανοσία αγέλης» δεν επηρεάζει Άνδρες Που Έχουν Σεξουαλικές σχέσεις με Άνδρες, οι οποίοι παρουσιάζουν ένα υψηλό ποσοστό καρκίνου του ορθού και κονδυλωμάτων. Επιπροσθέτως, μελέτες δείχνουν ότι προγράμματα HPV εμβολιασμού που περιλαμβάνουν αποκλειστικά κορίτσια, ακόμη και αν επιτύχουν υψηλά ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης, δεν προστατεύουν τους ετεροφυλόφιλους άνδρες από όλους τους HPV-σχετιζόμενους καρκίνους²⁰⁷.

Για αυτό είναι σημαντικό να τονιστεί πως ο HPV εμβολιασμός προσφέρει και άμεσα οφέλη στους άνδρες. Χαρακτηριστικά, η αποτελεσματικότητα του τετραδύναμου εμβολίου αξιολογήθηκε σε άντρες 16 έως 26 ετών (N=4.055), έναντι των εξωτερικών γεννητικών κονδυλωμάτων, της πείκης / περινεϊκής/ περιπρωκτικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (PIN) βαθμού 1/2/3 και της εμμένουσας λοίμωξης που σχετίζονται με τους HPV τύπους -6,-11,-16,-18, σε μία ελεγχόμενη, διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη Φάσης III (NCT00090285), που εμβολιάστηκαν χωρίς προηγούμενο έλεγχο για παρουσία HPV λοίμωξης²⁰⁸. Σε ένα υποπληθυσμό 598 ανδρών που είχαν σεξουαλικές επαφές με άνδρες αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα έναντι της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (AIN αλλοιώσεις βαθμού 1/2/3) και του καρκίνου του πρωκτού, καθώς και της ενδο-πρωκτικής εμμένουσας λοίμωξης. Η αποτελεσματικότητα για την πρόληψη εξωτερικών γεννητικών αλλοιώσεων σχετιζόμενων με HPV 6/11/16/18 ήταν στο 90,6% και γεννητικών κονδυλωμάτων στο 89,3%²⁰⁸.

Ακολούθως, σε μία υπο-μελέτη 602 Ανδρών Που Έχουν Σεξουαλικές σχέσεις με Άνδρες, ηλικίας 16 έως 26 ετών, μίας μεγαλύτερης τυχαιοποιημένης μελέτης του τετραδύναμου εμβολίου (NCT00090285), βρέθηκε ότι η προστασία έναντι της ανάπτυξης ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του πρωκτού (AIN) μετά από εμβολιασμό ήταν 78% σε άνδρες χωρίς προϋπάρχουσα/προηγούμενη λοίμωξη με HPV και 50% στον γενικό πληθυσμό²⁰¹. Άλλες κλινικές μελέτες (NCT00092547 και NCT00090285) χρησιμοποιήθηκαν για να συγκρίνουν την ανοσογονικότητα του τετραδύναμου εμβολίου σε αγόρια ηλικίας 9 έως 15 ετών με εκείνη σε άνδρες ηλικίας 16 έως 26 ετών.

Στην ομάδα εμβολίου, το 97,4 έως 99,9% έγινε οροθετικό σε όλους τους ορότυπους του εμβολίου μέσα σε ένα μήνα μετά την τρίτη δόση. Συμπερασματικά, πληθώρα στοιχείων υποστηρίζει τη σημασία της εμβολιαστικής κάλυψης του ανδρικού πληθυσμού, ειδικότερα υπό το πρίσμα δεδομένων που αποδεικνύουν τη συσχέτιση τύπων HPV -ειδικότερα του HPV16- με τον καρκίνο του στοματοφάρυγγα²⁰⁹.

Έρευνα για νέα εμβόλια

Στις μέρες μας, ερευνητικές προσπάθειες εστιάζουν στην ανάπτυξη νέων εμβολίων. Κάποιες εξ αυτών των προσεγγίσεων βασίζονται στην πρωτεΐνη L1 της κάψας του ιού, με τη διαφορά ότι παράγονται με πιο οικονομικά συστήματα ή περιέχουν ζωντανούς ιικούς και βακτηριακούς φορείς¹⁴². Παράλληλα, επιχειρείται η ανάπτυξη εμβολίων βασισμένων στην πρωτεΐνη L2. Η νέα αυτή γενιά εμβολίων υπόκεινται διεξοδικής έρευνας, τόσο σε επίπεδο βασικής έρευνας, όσο και σε κλινικό επίπεδο. Από τον Σεπτέμβριο του 2018, υπάρχουν τρία εμβόλια σε στάδιο κλινικών μελετών Φάσης 2 και 3. Πρόκειται για δύο διδύναμα εμβόλια που παρασκευάζονται από τις εταιρείες InnoVax and Walvax στην Κίνα και ένα τετραδύναμο εμβόλιο από την εταιρεία Serum Institute of India¹⁴². Επιπλέον, ένα τετραδύναμο εμβόλιο της εταιρείας 2A Pharma AB μελετάται σε κλινική δοκιμή Φάσης I (NCT03929172).

Στα πλαίσια μίας εναλλακτικής και οικονομικά επωφελούς στρατηγικής προτείνεται το παρακάτω πρωτόκολλο: η παραγωγή κεκαθαμένων σωματιδίων που ομοιάζουν με τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (virus-like particles, VLPs) της πρωτεΐνης L1, μέσω χρήσης βακτηρίων, αντί για ευκαρυωτικά συστήματα, τα οποία έχουν υψηλότερο κόστος παραγωγής²¹⁰. Υιοθετώντας αυτή την προσέγγιση, η Xiamen InnoVax Biotech (Xiamen, China) παρήγαγε σε ανασυνδυασμένη *E. Coli* το εμβόλιο από υψηλής καθαρότητας σωματίδια προσομοιάζοντα του ιού (VLPs) της μείζονος καψιδιακής πρωτεΐνης L1 από τους τύπους -16 και -18 του HPV (Celcolin), και ένα αντίστοιχο εμβόλιο από τους τύπους HPV -6 και -11 (Celcolin). Σε δοκιμή Φάσης I, το εμβόλιο που στοχεύει τους τύπους HPV-16 και -18 χορηγήθηκε σε 38 υγιείς γυναίκες ηλικίας 18–55 ετών, παρουσιάζοντας χαμηλό ποσοστό επιπλοκών²¹¹.

Σε εξέλιξη βρίσκεται και μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή Φάσης III, η οποία μελετά την αποτελεσματικότητα αυτού του εμβολίου σε υγιείς γυναίκες ηλικίας 18–45 ετών. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αφορά την πρόληψη των υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας (CIN 2-3) ή/και της υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του αιδοίου (VIN 2/3), ή/και της υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του κόλπου (VaIN 2/3) που σχετίζονται με τους τύπους HPV -16, -18 (NCT01735006). Επιπλέον, η ίδια εταιρεία ερευνά την αποτελεσματικότητα του VLP L1 εμβολίου για τους τύπους HPV-6 και -11 σε τυχαιοποιημένη διπλά-τυφλή μελέτη Φάσης I, με πρωτόκολλο χορήγησης τριών διαφορετικών δόσεων και μία ομάδα ελέγχου που λαμβάνει το εικονικό φάρμακο (NCT02405520).

Παραγωγή L1 VLPs έχει διερευνηθεί και σε διαφορετικούς τύπους ζυμομυκήτων με χαμηλό κόστος παραγωγής. Δυο εταιρείες χρησιμοποίησαν τον *P. Pastoris* (methylo-trophic yeast) για να παράγουν VLPs για τους τύπους HPV-16 και -18^{212,213}. Η εταιρεία Zerun (Shanghai, China) μελέτησε την αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη Φάσης III, κατά την οποία χορηγήθηκαν διαφορετικές δόσεις σε υγιείς γυναίκες ηλικίας 18–30 ετών (NCT01548118). Επιπροσθέτως, η εταιρεία Shanghai Bonax Biotechnology (Shanghai, China) διαθέτει ένα τετραδύναμο εμβόλιο που περιέχει HPV-6, HPV-11, HPV-16 και HPV-18 VLPs, τα οποία αναπτύχθηκαν χρησιμοποιώντας τον ζυμομύκητα *H. Polymorpha*. Το εμβόλιο δοκιμάστηκε στα πλαίσια διπλά-τυφλής τυχαιοποιημένης μελέτης Φάσης I, σε γυναίκες ηλικίας 9–45 ετών (NCT03085381), η οποία ολοκληρώθηκε το Δεκέμβριο του 2018. Τα αποτελέσματα αμφότερων των μελετών δεν διατίθενται στο clinicaltrials.gov.

Gram-θετικά and Gram-αρνητικά βακτήρια έχουν επίσης μελετηθεί ως ανασυνδυασμένοι φορείς για εμβόλια που βασίζονται στην L1 πρωτεΐνη της κάψας του ιού, καθώς η παρασκευή αυτού του τύπου εμβολίων είναι οικονομικά επωφελέστερη. Μεταξύ των βακτηριακών φορέων που έχουν μελετηθεί, ο L1 βάκιλος Calmette-Guerin (BCG) οδήγησε στην παραγωγή χαμηλού επιπέδου αντισωμάτων σε πειράματα που έγιναν σε ζωικά μοντέλα (ποντίκια)²¹⁴, ενώ άλλοι βακτηριακοί φορείς που μελετήθηκαν σε επίπεδο βασικής έρευνας περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων την *Shigella*²¹⁵ και την *Listeria monocytogenes*²¹⁶.

Επιπροσθέτως, διάφοροι ιοί έχουν μελετηθεί εκτενώς, καθώς δύναται να χρησιμοποιηθούν ως ανασυνδυασμένοι φορείς για L1 εμβόλια. Χαρακτηριστικά, η εταιρεία Zydus Cadila (Ahmedabad, India) παρήγαγε HPV-16 ανασυνδυασμένη L1 πρωτεΐνη, χρησιμοποιώντας στέλεχος εξασθενημένου ιού της ιλαράς. Πειράματα σε ποντίκια που ενοφθαλμίσθηκαν με το εμβόλιο απέφεραν θετικά αποτελέσματα, καθώς φάνηκε επίτευξη υψηλών τίτλων αντισωμάτων έναντι της L1, ενώ παράλληλα δεν καταγράφηκαν σημαντικές επιπλοκές²¹⁷. Άλλοι ιικοί φορείς που έχουν ερευνηθεί περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων αδενοϊούς και ρετροϊούς^{218,219}.

Μία εναλλακτική προσέγγιση περιλαμβάνει την ανάπτυξη εμβολίων βασισμένων στην πρωτεΐνη L2. Η L2 είναι η ελάχιστη πρωτεΐνη της κάψας του HPV και μελέτες έχουν δείξει πως διατηρείται δομικά σταθερή μεταξύ των διαφόρων τύπων HPV, προσδίδοντας την ικανότητα πιο ευρείας διασταυρούμενης ανοσίας²¹⁰. Τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν πως εμβόλια που παράγονται με χρήση της L2 επάγουν χαμηλότερους τίτλους αντισωμάτων σε σχέση με τα εμβόλια που περιέχουν L1 VLPs, παρά το γεγονός ότι έχουν αναπτυχθεί εργαστηριακές τεχνικές με υψηλή ευαισθησία που επιτρέπουν την ανίχνευση των αντί-L2 αντισωμάτων²²⁰. Παράλληλα, έχουν μελετηθεί σε προκλινικό επίπεδο προσεγγίσεις που εστιάζουν στην ενίσχυση της ανοσογονικότητας της L2, κάνοντας χρήση διαφόρων ικριωμάτων²²¹ ή μέσω του σχεδιασμού χιμαιρικών L1-L2 VLPs που συνδυάζουν την ισχυρή ανοσογονικότητα των L1 εμβολίων και την ευρεία διασταυρούμενη προστασία που παρέχουν τα L2 εμβόλια²²². Στην παρούσα φάση, βρίσκεται σε εξέλιξη μια μελέτη Φάσης I

(NCT03929172), που μελετά την ασφάλεια ενός προφυλακτικού εμβολίου που περιέχει VLPs στα οποία έχουν εισαχθεί αλληλουχίες της L2 πρωτεΐνης της κάψας του ιού (HPV16/31L2), με πρώιμα αποτελέσματα να υποδεικνύουν διασταυρούμενη αποτελεσματικότητα έναντι διαφόρων τύπων του ιού²²³.

Κλείνοντας, κρίνεται χρήσιμο να γίνει σύντομη μνεία στην ερευνητική προσπάθεια ανάπτυξης εμβολίων που συνδυάζουν προφυλακτική και θεραπευτική δράση, ειδικότερα μετά τα σημαντικά αποτελέσματα της μελέτης Φάσης II για τη θεραπευτική δράση του εμβολίου Tiarakinogen Sonacivec, που δημοσιεύθηκαν τον Ιούνιο του 2019, σύμφωνα με τα οποία επετεύχθη πλήρη ύφεση ή μερική ανταπόκριση στο 36% των γυναικών με CIN 2/3²²⁴. Χαρακτηριστικά, για τον σχεδιασμό συνδυαστικών εμβολίων, έχει μελετηθεί η συγχώνευση της L2 πρωτεΐνης με πρώιμες HPV πρωτεΐνες, όπως η E6 και η E7. Ως αντιπροσωπευτικό παράδειγμα αναφέρεται το TA-CIN (Xenova Group plc), για το οποίο βρίσκεται σε εξέλιξη μελέτη Φάσης I (NCT02405221). Πρόκειται για ένα εμβόλιο που παρασκευάζεται με χρήση του E.Coli και περιέχει HPV-16 L2 πρωτεΐνη συζευγμένη με E6–E7 πρωτεΐνες, ασκώντας παράλληλα και θεραπευτική δράση και προφυλακτική, με ευρεία διασταυρούμενη ανοσία²²⁵. Περαιτέρω μελέτες κρίνονται αναγκαίες για την αξιολόγηση αυτής της ερευνητικής προσέγγισης, η οποία αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη εναλλακτική στην διαχείριση των HPV λοιμώξεων.

Δευτερογενής Πρόληψη

Δοκιμασία Παπανικολάου

Μαρία Ζούμπου

Ορισμός

Η αποφολιδωτική κυτταρολογία ή μέθοδος Παπανικολάου ή, απλούστερα, δοκιμασία Παπ²²⁶ είναι μια μέθοδος εργαστηριακής διερεύνησης της κατάστασης του τραχήλου της μήτρας· φυσιολογικά και παθολογικά κύτταρα από τη ζώνη μετασχηματισμού του τραχήλου²²⁷, κατόπιν αυθόρμητης απολέπισης ή μηχανικής απομάκρυνσής τους (μικροβιοψία επιφανείας)²²⁶, εξετάζονται μικροσκοπικά με σκοπό την ανίχνευση και διάγνωση διάφορων λοιμώξεων, ανώμαλης ορμονικής δραστηριότητας και προκαρκινικών ή καρκινικών αλλοιώσεων²²⁶. Η δοκιμασία αυτή αναπτύχθηκε τη δεκαετία του 1940 από τον Γεώργιο Παπανικολάου και αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο του screening του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας για πάνω από εξήντα χρόνια²²⁷.

Προετοιμασία

- Στην ιδανική περίπτωση, ο προληπτικός έλεγχος του τραχήλου της μήτρας πρέπει να προγραμματιστεί όταν η ασθενής δεν είναι εμμηνορρυσιακή.²²⁷ Ο προτιμώμενος χρόνος είναι δύο εβδομάδες από την πρώτη μέρα της τελευταίας περιόδου^{228–230}.
- Η ασθενής χρειάζεται να αποφύγει για 24-48 ώρες πριν την εξέταση την κολπική σεξουαλική επαφή, τον καθαρισμό της περιοχής, τη χρήση ταμπόν, τη χρήση κολπικής κρέμας ή κρέμας για αντισύλληψη.²²⁷
- Σε ιδανικές συνθήκες, προϋπάρχουσα τραχηλίτιδα θα πρέπει να υποβληθεί σε θεραπεία πριν από το screening του τραχήλου.²²⁷
- Η εξέταση θα πρέπει να προχωρήσει παρά την παρουσία αιμορραγίας ή τραχηλίτιδας, καθώς αυτά τα συμπτώματα μπορεί να σχετίζονται με δυσπλασία του τραχήλου ή νεοπλασία και μπορεί να ανιχνευθούν με τη δοκιμασία Παπ.²²⁷

Μεθοδολογία

Απαραίτητος εξοπλισμός

Ο ακόλουθος εξοπλισμός είναι αναγκαίος για την εκτέλεση του τεστ Παπ:

- Εξεταστική τράπεζα με υποστηρίγματα ποδιών²²⁷.
- Εξεταστική λάμπρα²²⁷.
- Μεταλλικός ή πλαστικός διαστολέας²²⁷.
- Εξεταστικά γάντια²²⁷.
- "Σπάτουλα" πιέστρα Aylesbury(ειδική ξύλινη σπάτουλα²²⁶, αφού τα κύτταρα έχουν την τάση να γλιστρούν από την επιφάνεια ενός λείου πλαστικού ή μεταλλικού οργάνου²²⁶) και βούρτσα τραχηλικού επιχρίσματος cytobrush²²⁷ (βούρτσα με σχήμα βέλους)²³¹. Κάποια πλαστική "σκούπα" ενδέχεται, επίσης, να

χρησιμοποιηθεί, αν και δεν είναι τόσο αποτελεσματική στην συλλογή ενδοτραχηλικού υλικού²³². Χρησιμοποιείται συχνότερα σε κυτταρολογία υγρής φάσης, ενώ και τα συνηθισμένα εργαλεία μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε τέτοιες περιπτώσεις.

- Περιέκτης κυτταρολογίας υγρής φάσης ή γυάλινο πλακίδιο μικροσκοπίου με σταθεροποιητικό²²⁷.

Θέση

Η ασθενής πρέπει να είναι σε ύπτια θέση, στη θέση της ραχιαίας λιθοτομής, για να γίνει σωστή λήψη του επιχρίσματος (βλ. εικόνα 1)²²⁷. Ο κόκκυγας της ασθενούς θα πρέπει να βρίσκεται στην άκρη της τράπεζας εξέτασης ώστε να παρέχει επαρκή απεικόνιση του τραχήλου της μήτρας μετά την εισαγωγή του διαστολέα²²⁷.



Θέση ασθενούς

Τύποι ελέγχου

Στην κυτταρολογία υγρής φάσης, τα συλληθέντα κύτταρα απελευθερώνονται σε ένα φιαλίδιο υγρού συντηρητικού μέσου που στη συνέχεια χρησιμοποιείται στο εργαστήριο κυτταρολογίας για τη δημιουργία ενός πλακιδίου που θα αξιοποιηθεί για τη μικροσκοπική αξιολόγηση των κυτάρων. Η παλαιότερη τεχνική (συμβατική δοκιμασία Παπανικολάου) περιλαμβάνει την άμεση μεταφορά των τραχηλικών κυττάρων σε ένα πλακίδιο που προορίζεται για μικροσκοπική αξιολόγηση. Αν και η παραδοσιακή μέθοδος μπορεί να εισάγει στοιχεία ικανά να αποκρύψουν ευρήματα και να προκαλέσουν σύγχυση, όπως το αίμα και τα άλλα υπολείμματα στην επιφάνεια του πλακιδίου, καθιστώντας την ερμηνεία πιο δύσκολη, τόσο η συμβατική κυτταρολογία όσο και η υγρής φάσης, διαθέτουν αποδεδειγμένα παρόμοια ευαισθησία και ειδικότητα για μέτρια δυσπλασία ή χειρότερες αλλοιώσεις όταν ως όριο χρησιμοποιείται η LSIL (Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion) ή υψηλότερο. Επιπλέον, και οι δύο τύποι κυτταρολογικού προσυμπτωματικού ελέγχου θεωρούνται αποδεκτοί από το American College of Obstetricians and Gynecologists.²²⁷

Τεχνική και κριτήρια επάρκειας δείγματος

Ένας μεταλλικός ή πλαστικός διαστολέας τοποθετείται στον κόλπο για την εξέταση του τραχήλου. Εάν χρειαστεί, μπορεί να χρησιμοποιηθεί χλιαρό νερό για τη λίπανση και θέρμανση του διαστολέα και την άνεση του ασθενούς. Σε περιπτώσεις στις οποίες πρέπει να χρησιμοποιηθεί λιπαντικό, πρέπει να εφαρμοστεί μόνο μια μικρή ποσότητα στο εξωτερικό τμήμα του διαστολέα, με προσοχή για να αποφευχθεί η τοποθέτηση στην άκρη αυτού.²²⁷

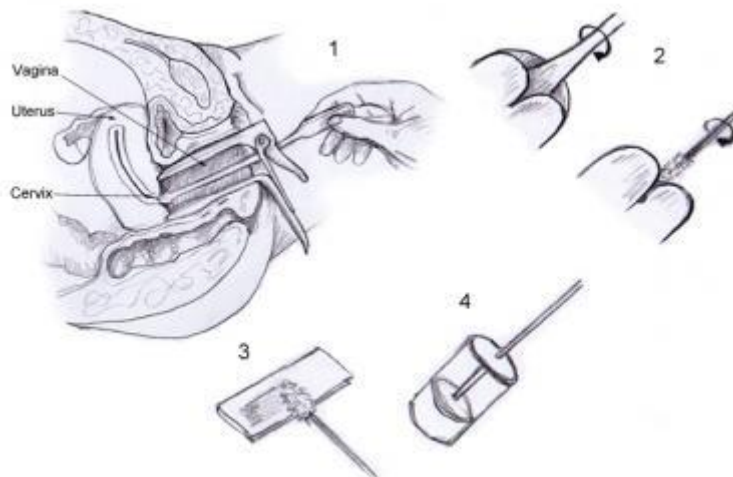
Για να εξασφαλιστεί η συλλογή ενός επαρκούς δείγματος, απαραίτητη προϋπόθεση είναι να γίνει πλήρως ορατή η ανατομία της επιφάνειας του τράχηλου, συμπεριλαμβανομένου του πλακώδους επιθηλίου του εξωτραχήλου, της συμβολής πλακώδους και κυλινδρικού επιθηλίου και του έξω τραχηλικού στομίου. Η ζώνη μετασχηματισμού του τραχήλου είναι η περιοχή όπου το πλακώδες επιθήλιο αντικαθιστά το αδενικό επιθήλιο σε μια διαδικασία που ονομάζεται πλακώδης μεταπλασία.²²⁷ Επειδή ο HPV εμφανίζει μια προτίμηση για αυτή την περιοχή²³³, η εξέταση χρειάζεται να επικεντρώνεται στη δειγματοληψία των κυττάρων της ζώνης μετάπτωσης ώστε να ανιχνεύσει επαρκώς την παρουσία δυσπλασίας. Η έκκριση που καλύπτει τον τράχηλο μπορεί να απομακρυνθεί προσεκτικά χρησιμοποιώντας έναν μεγάλο μεγέθους στυλεό και εξασφαλίζοντας τον ελάχιστο τραυματισμό του τραχήλου²²⁷.

Για την απόκτηση του δείγματος, εφαρμόζεται στην περιοχή του τραχήλου μια τραχηλική σκούπα ή μια τραχηλική σπάτουλα που περιστρέφεται σε μία μόνο κατεύθυνση για την εξασφάλιση επαρκούς κυτταρολογικού δείγματος, φροντίζοντας η περιστροφή να είναι τουλάχιστον 360 ° για την σπάτουλα, ενώ απαιτούνται 5 περιστροφές για την σκούπα. Εάν χρησιμοποιηθεί η σπάτουλα, απαιτείται επιπλέον η χρήση βούρτσας cytobrush που εισάγεται στον τράχηλο έτσι ώστε οι εξώτατες τρίχες της να είναι ακόμα ορατές στο έξω τραχηλικό στόμιο. Στη συνέχεια η βούρτσα περιστρέφεται κατά μισή στροφή σε μία μόνο κατεύθυνση για να επιτευχθεί ένα επαρκές δείγμα(βλ. εικόνα 2)²²⁷. Σε αυτό το σημείο πρέπει ακόμα να τονιστεί ότι η πιθανή περίσσεια αίματος, βλέννας ή φλεγμονώδους εξιδρώματος μπορεί να σκουπιστεί απαλά με μια γάζα, χωρίς να γίνει τριβή ή πλύση αυτού του υλικού, επειδή τέτοιες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν δυσμενώς το προκύπτον κυτταρικό δείγμα²²⁸⁻²³⁰. Τέλος, δοκιμασία Παπ χρειάζεται να λαμβάνει πάντα χώρα πριν από κάθε άλλη δοκιμασία (π.χ. καλλιέργειες, δειγματοληψία ιστών, εφαρμογή οξικού οξέος κ.λπ.)²²⁸⁻²³⁰.

Το συγκεκριμένο πρωτόκολλο για τη μεταφορά δείγματος ποικίλλει ανάλογα με τη δοκιμασία που επιλέγεται κάθε φορά. Για το SurePath, αφού αφαιρεθεί η τραχηλική σκούπα ή η τραχηλική σπάτουλα και η cytobrush από τον τράχηλο, τοποθετούνται με την πλευρά του δείγματος προς τα κάτω εντός του φιαλιδίου υγρής κυτταρολογίας, απομακρύνεται κάθε αφαιρούμενη κεφαλή και το φιαλίδιο επισημαίνεται με ετικέτα και αποστέλλεται για κυτταροπαθολογική εξέταση. Για το **ThinPrep**, η σπάτουλα και η βούρτσα στροβιλίζονται σθεναρά στο φιαλίδιο 10 φορές για να απελευθερώσουν το δείγμα και στη συνέχεια απορρίπτονται. Παρομοίως, αν χρησιμοποιηθεί η σκούπα, πρέπει να ωθηθεί στο κάτω μέρος του φιαλιδίου 10 φορές και στη συνέχεια να στροβιλιστεί δυναμικά και να απορριφθεί. Όταν η μέθοδος βασίζεται σε συμβατική κυτταρολογία, τα δείγματα τοποθετούνται σε γυάλινο πλακίδιο και ακολούθως ψεκάζονται με σταθεροποιητικό ή τοποθετούνται σε διάλυμα αλκοόλης 90%.²²⁷

Αν και το πρωτόκολλο που έχει εγκριθεί από την FDA για την τραχηλική σκούπα δεν απαιτεί τη χρήση cytobrush, ορισμένοι επαγγελματίες χρησιμοποιούν cytobrush μετά την χρήση της σκούπας, σε μια προσπάθεια να βελτιωθεί η πιθανότητα απόκτησης ενός ενδοτραχηλικού στοιχείου στο δείγμα.²²⁷ Μικρές μελέτες έδειξαν απουσία ουσιαστικής διαφοράς στην απόκτηση ενδοτραχηλικών κυττάρων μεταξύ της σκούπας και της σπάτουλας συν cytobrush²³⁴. Ωστόσο, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η μέθοδος σπάτουλας/cytobrush είναι καλύτερη για δειγματοληψία ενδοτραχηλικών κυττάρων από ότι η σκούπα μόνη της^{235,236}.

Επιπλέον, δύο πολύ μεγαλύτερες μελέτες διαπίστωσαν ότι ο συνδυασμός σκούπας/cytobrush βελτιώνει τη δειγματοληψία από τον ενδοτράχηλο συγκριτικά με τη χρήση της σκούπας μόνο^{237,238}. Το αν οι δυνητικές αυτές διαφορές κατά τη δειγματοληψία επηρεάζουν την ευαισθησία της κυτταρολογικής μελέτης του τραχήλου της μήτρας για την ανίχνευση μέτριας ή σοβαρής δυσπλασίας ή καρκίνου παραμένει ασαφές. Ωστόσο, με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, η χρήση του cytobrush για την απόκτηση ενδοτραχηλικών κυττάρων επιπλέον της σπάτουλας ή της σκούπας θεωρείται λογική προσέγγιση.²²⁷



Στάδια λήψης τραχηλικού επίχρισματος με τη μέθοδο Παπανικολάου

Εκτός από την προηγούμενη γενική προσέγγιση, ενδέχεται να απαιτούνται ορισμένες προσθήκες ή παραλλαγές ανάλογα με το σκοπό της δοκιμασίας²²⁶. Συγκεκριμένα, για τη διάγνωση ορατών, εξελκωμένων ή νεκρωτικών τραχηλικών βλαβών, τα όρια και όχι η κορυφή μιας νεκρωτικής μάζας ή του πυθμένα μιας εξελκωμένης βλάβης χρειάζεται να αποξεσθούν ενεργητικά. Διαφορετικά, το δείγμα θα περιέχει συνήθως μόνο μη διαγνωστικό ίζημα ορού, κυτταρικά υπολείμματα και φλεγμονώδη κύτταρα. Τα περιστασιακά κακοήθη κύτταρα είναι συνήθως πολύ εκφυλισμένα για σωστή ερμηνεία. Σε τέτοιες περιπτώσεις, ένα επίχρισμα προερχόμενο από κολπική έκκριση είναι συχνά καλύτερο από ένα επίχρισμα ενδοτραχηλικής αναρρόφησης.²²⁶

Όταν γίνεται τεστ Παπανικολάου για ορμονολογικό έλεγχο, η υγιής και άθικτη επιφάνεια του πλευρικού τοιχώματος του ανώτερου ενός τρίτου του κόλπου πρέπει να αποξέεται *απαλά*, να επαλείφεται και να σταθεροποιείται αμέσως. Το επίχρισμα δεν πρέπει να λαμβάνεται από εξελκωμένη ή έντονα φλεγμονώδη περιοχή ή από τον τράχηλο.²²⁶

Η δοκιμασία Παπ χρησιμοποιείται επίσης για την ανίχνευση των βλαβών του ενδομητρίου. Ο ρυθμός ανίχνευσης αδενοκαρκινώματος του ενδομητρίου με τη χρήση της εξέτασης ρουτίνας δια τραχηλικής απόξεσης είναι μόνο περίπου 50%. Αυτό το ποσοστό φτάνει το 90% εάν το δείγμα ληφθεί από την κοιλότητα του ενδομητρίου με οποιοδήποτε όργανο ικανό να διαπερνά το βύσμα της τραχηλικής βλέννης και να απομακρύνει τα ενδομητρικά κύτταρα (π.χ. Killian antrum cannula, Isaac's Endometrial Cell Sampler, Mi-Mark Helix, Muenzer Endometrial Device, Gravlee Jet Washing).²²⁶

Όταν η δοκιμασία Παπ χρησιμοποιείται για τη διάγνωση βλαβών του αιδοίου, η πλειονότητα αυτών των βλαβών θα πρέπει να υγραίνεται πριν από την απόξεση. Ένα καλά εμποτισμένο επίθεμα αποστειρωμένου νερού, που αφήνεται για αρκετά λεπτά σε μια βλάβη, όχι μόνο την καθιστά πιο μαλακή για ευκολότερη απόξεση, αλλά και καθαρίζει τη βλάβη αφαιρώντας τα περισσότερα από τα μη διαγνωστικά, εφελκιδωποιημένα ή χαλαρά και εκφυλισμένα κυτταρικά υπολείμματα ή το ίζημα ορού. Μετά την απομάκρυνση των εφελκίδων ή του θόλου ενός κυστιδίου, τα όρια του έλκους θα πρέπει να αποξέονται ενεργητικά με ένα αιχμηρό ξέστρο και να επαλείφονται αμέσως σε ένα πλακίδιο που έχει υγρανθεί με αλκοόλ.²²⁶

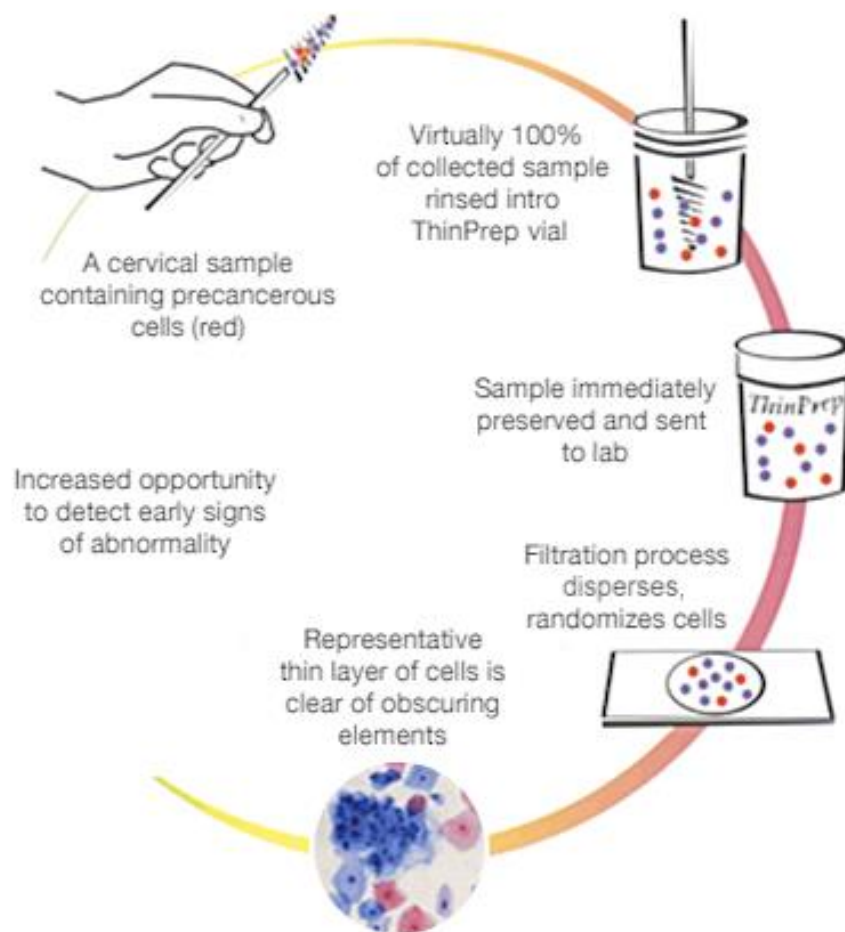
Πέρα από την ορθή τεχνική, μπορούν να ληφθούν ορισμένες ακόμα προφυλάξεις²²⁶ για να διασφαλιστεί ότι γίνεται σωστή λήψη και επεξεργασία του δείγματος. Αρχικά, πριν από τη λήψη του δείγματος, το όνομα και ο αριθμός αναγνώρισης του ασθενούς θα πρέπει να αναγράφονται με σαφήνεια στο άκρο της πλάκας μικροσκοπίου²²⁶, όπως προαναφέρθηκε²²⁷. Κάθε επίχρισμα που λαμβάνεται από τον ασθενή θα πρέπει να τοποθετείται σε ξεχωριστό φιαλίδιο με σταθεροποιητικό για να αποφευχθεί πιθανή διασταυρούμενη μόλυνση των κυττάρων ή ανάμιξη δειγμάτων²²⁶. Επίσης, το κατάλληλα προσδιοριζόμενο αίτημα της κυτταροπαθολογικής εξέτασης θα πρέπει να συμπληρώνεται και να περιλαμβάνει ένα σύντομο ιστορικό (τουλάχιστον την ηλικία της ασθενούς και την ημερομηνία της τελευταίας έμμηνου ρύσης).²²⁶

Εκτός αυτού, όλη η σκόνη τάλκης χρειάζεται να απομακρύνεται από τα εξεταστικά γάντια πριν ο γιατρός αγγίξει τον ασθενή, τα όργανα ή τα πλακίδια, καθώς ένας μολυσματικός κρύσταλλος τάλκης σε ένα επίχρισμα μπορεί να αποκρύψει το μοναδικό διαγνωστικό κύτταρο του δείγματος²²⁶. Επιπρόσθετα, πριν από την απόξεση, η σπάτουλα θα πρέπει να βυθιστεί σε φυσιολογικό ορό ώστε να την υγρανθεί και να αποτρέψει την απότομη αφυδάτωση των αποξεσμένων κυττάρων²²⁶. Εάν πρόκειται για τη συμβατική μέθοδο, η επάλειψη του πλακιδίου πρέπει να ακολουθείται από τοποθέτησή του σε 95% αιθυλική αλκοόλη ή από ψεκασμό πριν στεγνώσει στον αέρα. Ένας επαρκής ψεκασμός είναι αναγκαίος για να καλύψει ολόκληρη την επιφάνεια με μια παχιά επίστρωση²²⁶. Στην περίπτωση που η αντικειμενοφόρος πλάκα πρόκειται να αποσταλεί ταχυδρομικά, θα πρέπει να παραμείνει σε αιθανόλη για τουλάχιστον 30 λεπτά, αλλά όχι περισσότερο από 48 ώρες. Ακολούθως απομακρύνεται, ξηραίνεται στον αέρα και τοποθετείται σε χάρτινο κιβώτιο. Εάν έχει ψεκαστεί, το στρώμα του σταθεροποιητικού θα πρέπει να αφήνεται να στεγνώσει εντελώς πριν σφραγιστεί το χάρτινο κιβώτιο. Διαφορετικά, το πλακίδιο μπορεί να κολλήσει στην επιφάνεια του ξηρού χαρτονιού, το οποίο θα απορροφήσει μέρος του

υγρού κυτταρικού επιχρίσματος. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ένα μη ικανοποιητικό δείγμα εξαιτίας της αφυδάτωσης και παραμόρφωσης των κυττάρων. Επιπλέον, η πιθανότητα θραύσης του πλακιδίου κατά τη μεταφορά αυξάνεται. Στην περίπτωση που το επίχρισμα αφηθεί τυχαία να στεγνώσει στον αέρα, δεν θα πρέπει να τοποθετείται σε σταθεροποιητικό, αλλά να αποστέλλεται ως είναι. Τα περισσότερα από τα κύτταρα μπορούν να επανυδατωθούν στο εργαστήριο, με την προϋπόθεση ότι οι κυτταρικές στρεβλώσεις, που έχουν στεγνώσει στον αέρα, δεν έχουν καταστεί μόνιμες.²²⁶

Συνολικά, η τήρηση της σωστής τεχνικής και η εξασφάλιση των κατάλληλων συνθηκών επιτρέπουν την επάρκεια και την καλή διατήρηση του δείγματος και διευκολύνουν την ακριβή παθολογοανατομική ερμηνεία²²⁶.

ThinPrep Pap Test slide preparation



Η διαδικασία του ThinPrep

Φυσιολογική Χλωρίδα

Ορισμός

Ο όρος μικροχλωρίδα αναφέρεται στο σύνολο των μικροοργανισμών σε μια συγκεκριμένη θέση, όπως το ανθρώπινο έντερο, η στοματική κοιλότητα και η περιοχή του κόλπου²³⁹. Η χλωρίδα του κόλπου ή κολπική μικροχλωρίδα είναι μέρος της συνολικής ανθρώπινης χλωρίδας και αποτελείται από τους μικροοργανισμούς που αποικίζουν τον κόλπο. Τα πολυάριθμα αυτά μικρόβια («μικροχλωρίδα») υπάρχουν - μαζί με τα γονίδια και τα προϊόντα τους- σε μια ρυθμιζόμενη σχέση αμοιβαιότητας με τον ξενιστή («μικροβίωμα»)²⁴⁰. Η ποσότητα και ο τύπος των μικροβίων αυτών έχουν σημαντικές επιπτώσεις στη γενική και αναπαραγωγική υγεία της γυναίκας²⁴¹, παρέχοντας ένα πλήθος αμυντικών μηχανισμών, διατηρώντας υγιές το μικροπεριβάλλον του κόλπου και αποτρέποντας τον πολλαπλασιασμό ξένων προς αυτό μικροοργανισμών²⁴².

Σύσταση

Το μοντέλο ανάπτυξης του οικοσυστήματος του κόλπου συνδέεται με την ωρίμανση, την εναπόθεση γλυκογόνου στο κολπικό επιθήλιο και την παρουσία οξειογενετικών και οξειοπαραγωγών μικροοργανισμών. Η μικροβιακή χλωρίδα του κόλπου εμφανίζεται ως ένα εκτεταμένο και διαφοροποιημένο φάσμα παθογόνων και μη παθογόνων οργανισμών, όπως και κάθε άλλος ανθρώπινος ιστός. Μια σημαντική διάκριση πρέπει να γίνει μεταξύ της χλωρίδας του αιδοίου από τη μία πλευρά και εκείνης του κόλπου από την άλλη, εκτός από το γεγονός ότι αμέσως μετά τον τοκετό και κατά τις πρώτες ημέρες της λοχείας, η κολπική χλωρίδα είναι αρκετά διαφορετική από την αιδοϊκή· το αιδοίο του νεογέννητου είναι στείρο αλλά μετά τις πρώτες 24 ώρες ζωής αποκτά σταδιακά διαμέσου του δέρματος, του κόλπου και του εντέρου πλούσια, πολυποίκιλη χλωρίδα μη-παθογόνων μικροοργανισμών όπως:

1. Υποχρεωτικά αερόβια και αερόφιλα βακτήρια, εκ των οποίων οι κύριοι τύποι είναι οι ψευδο-διφθεριτιδικοί βάκιλλοι και το *M. tetragenus*.
2. Τα κολοβακτηρίδια.
3. Προαιρετικά αναερόβιοι, συνήθως περισσότερο ή λιγότερο ευαίσθητοι στο οξύ.
4. Βάκιλοι καθώς και μύκητες που προέρχονται από τον κόλπο.
5. Υποχρεωτικά αναερόβιοι²⁴³.

Η φυσιολογική κολπική μικροχλωρίδα περιγράφηκε αρχικά το 1892 από τον Albert Döderlein ως ομοιογενές που αποτελείται μόνο από Gram θετικούς βακίλους (βάκιλοι Döderlein)²⁴⁴ που πιστεύεται ότι προέρχονται από το έντερο και προς το παρόν είναι γνωστό ότι ανήκουν στο γένος *Lactobacillus*²⁴⁵. Ο *Lactobacillus acidophilus* ή βάκιλος του Döderlein είναι Gram-θετική ράβδος, δεν σχηματίζει σπόρια και αποικίζει φυσιολογικά τη γυναικεία ουρογεννητική οδό, αντιπροσωπεύοντας το

95% της μικροχλωρίδας, ενώ διατηρεί το κολπικό pH 3,5-4,5^{245,246}. Η εξέλιξη αυτού του μοναδικού κολπικού μικροβίου υποστηρίζεται από δύο εξελικτικές υποθέσεις: την υπόθεση «disease risk»^{247,248} και την υπόθεση «obstetric protection»²⁴⁷, υποθέσεις που υποδηλώνουν ότι ο ανθρώπινος κόλπος κυριαρχείται επιλεκτικά από προστατευτικά είδη *Lactobacillus* καθώς οι άνθρωποι όχι μόνο είναι πιο ευαίσθητοι σε σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα αλλά βρίσκονται και σε υψηλότερο κίνδυνο μικροβιακών επιπλοκών σχετιζόμενων με την εγκυμοσύνη και τον τοκετό²⁴⁷⁻²⁴⁹. Εξάλλου, οι κολπικοί γαλακτοβάκιλλοι φαίνεται ότι εμφανίζουν έντονο τροπισμό και οι σμήριγγες τους δρουν ως προσδέματα για προσκόλληση σε υποδοχείς των κολπικών επιθηλιακών κυττάρων. Ο περιορισμένος αριθμός ειδών *Lactobacillus* που εντοπίζονται στον ανθρώπινο κόλπο είναι αξιοσημείωτος, γεγονός που σημαίνει ότι είναι πιθανό να υπάρχουν παράγοντες που αφορούν τους ξενιστές και συντελούν στην επιλογή συγκεκριμένων οργανισμών ή ότι τα είδη αυτά έχουν ασυνήθιστα χαρακτηριστικά που τους επιτρέπουν να αποικίζουν με επιτυχία τον κόλπο ή ενδέχεται να ισχύουν και οι δύο αυτές υποθέσεις²⁵⁰.

Αν και τα κολπικά βακτηριακά είδη υγιών γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας είχαν αρχικά αναγνωριστεί ως *Lactobacillus acidophilus*, η γνώση αυτή αντιπροσωπεύει μια απλοποίηση, καθώς στις γυναίκες των οποίων η χλωρίδα κυριαρχείται από *Lactobacillus*, τα συχνότερα ανιχνευόμενα είδη μέσω της γονιδιακής ενίσχυσης είναι τα *L. crispatus* και *L. iners*^{250,251} ή *L. crispatus* και *L. gasseri*²⁵². Άλλα είδη όπως *L. jensinii*, *L. gallinarum* και *L. vaginalis* έχουν επίσης αναγνωριστεί σε ορισμένες γυναίκες. Μια μελέτη σχετικά με την κολπική χλωρίδα που πραγματοποιήθηκε σε τρεις ηπείρους χρησιμοποιώντας μεθόδους ανάλυσης βακτηριακών γονιδίων έδειξε ότι τα κυρίαρχα είδη ήταν τα ίδια σε κάθε περιοχή: *L. crispatus*, *L. gasseri* και *L. jensinii*²⁵³. Εκτός αυτού, η ίδια μελέτη παρατήρησε ότι, σε μερικές γυναίκες, το φυσιολογικό οικοσύστημα διατηρήθηκε απουσία *Lactobacillus*. Σε μια γυναίκα, το *Atorobium vaginae* αναγνωρίστηκε ως ο κυρίαρχος μικροοργανισμός στη χλωρίδα και, σε δύο άλλες γυναίκες, τα βακτήρια *Atorobium*, *Megasphaera* και *Leptotrichia* ήταν όλα παραγωγοί γαλακτικού οξέος, παρόμοια με το *Lactobacillus*^{250,254}. Επομένως, το όξινο περιβάλλον του κόλπου που είναι απαραίτητο για την προστασία από τα παθογόνα μπορεί να διατηρηθεί και από άλλα βακτήρια εκτός του *Lactobacillus*. Είναι πιθανό ότι όταν τα *Lactobacilli* χάνουν την ικανότητα να κυριαρχούν στο κολπικό περιβάλλον για οποιονδήποτε λόγο, άλλα βακτηρίδια που παράγουν γαλακτικό οξύ αρχίζουν να καταλαμβάνουν τη θέση τους. Αξίζει να επισημανθεί ότι τα βακτήρια *Megaesphaera* και *Laptotrichia* είναι επίσης ικανά να παράγουν μεταβολίτες με δυσάρεστη οσμή. Ως εκ τούτου, η ανίχνευση κολπικής οσμής σε γυναίκες με κολπική χλωρίδα που δεν κυριαρχείται από *Lactobacillus* δεν είναι καθοριστική για τη διάγνωση των παθολογικών οντοτήτων όπως, για παράδειγμα, η βακτηριακή κολπίτιδα, ειδικά σε ασυμπτωματικές γυναίκες²⁴².

Σε υγιείς γυναίκες, ο *Lactobacillus* εμφανίζεται ως ο κυρίαρχος μικροοργανισμός της κολπικής μικροχλωρίδας²⁵⁵, με τα είδη *Lactobacillus*

crispatus, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners* και *Lactobacillus jensenii*^{256,257} να απαντώνται σε μεγαλύτερη αφθονία. Ωστόσο, υπάρχουν και άλλα είδη σε χαμηλότερες αναλογίες όπως *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Actinomycetes*, *Bifidobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Eubacterium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridians*, *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycobacterium smegmatis*, *Prevotella bivia*, *Ureaplasma urealyticum* και μερικές φορές *Listeria*^{243,256,257}. Οι στρεπτόκοκκοι εμφανίζουν μεγάλη ποικιλία: αυτοί που ανήκουν στην ομάδα Lancefield D είναι κοινοί, ενώ οι ομάδες B, F και G είναι πολύ λιγότερο συχνές. Τόσο ο *S. viridians* όσο και ο *E. faecalis* σπάνια εντοπίζονται στον κόλπο ή στον τράχηλο και είναι αβλαβείς συμβιωτικοί μικροοργανισμοί. Κάποιοι αναερόβιοι στρεπτόκοκκοι ανευρίσκονται φυσιολογικά στο γεννητικό σωλήνα. Όταν αναπτύσσονται σε πυώδη εξιδρώματα, παράγουν μια δυσάρεστη οσμή. Η στρεπτοκοκκική λοίμωξη της μήτρας που ακολουθεί τον τοκετό (επιλόχειος σήψη) προκαλείται από *S. pyogenes* ομάδας B που συναντώνται ως συμβιωτικοί μικροοργανισμοί στον ανθρώπινο κόλπο. Είναι ένα σπάνιο παθογόνο για τον ξενιστή, αλλά έχουν καταγραφεί μερικές περιπτώσεις επιλόχειας λοίμωξης. Ο *Staph. albus* είναι ένας κοινός αποικιστής του κόλπου και θεωρείται ως ένας πανταχού παρών συμβιωτικός μικροοργανισμός. Ωστόσο, έχει πρόσφατα αναγνωριστεί ως πιθανός παθογόνος παράγοντας σε καταστάσεις ανοσοκαταστολής.

Η *Veillonella*, μέλος της ομάδας *Neisseria*, εμφανίζεται ως συμβιωτικό βακτήριο στις φυσιολογικές κοιλότητες του ανθρώπου, ιδιαίτερα στο στόμα και στο βλεννογόνο των γεννητικών οργάνων. Από τα κολοβακτηρίδια *Aerobacter*, το *aerigebes* μερικές φορές βρίσκεται συμβιωτικά στον κόλπο χωρίς να προκαλεί βλάβη. Η *E. Coli*, παρόλα αυτά, ενοχοποιείται ως παθογόνο. Η *Candida albicans* είναι μέλος της φυσιολογικής χλωρίδας του κόλπου. Το *Mycobacterium smegmatis* είναι ένας συμβιωτικός οργανισμός που βρίσκεται στο σμήγμα και κάποιες φορές στο δέρμα. Η κολπική έκκριση έχει βακτηριοκτόνο δράση σε πολλά είδη βακτηρίων: *P. aeruginosa*, σταφυλόκοκκος και στρεπτόκοκκος που εισήχθησαν πειραματικά στον κόλπο δεν κατέστη επιβίβη να ανακτηθούν μετά από 21-26 ώρες. Το κολπικό οικοσύστημα είναι, επομένως, εξαιρετικά περίπλοκο, αποικιζόμενο συνήθως από μικτά αερόβια και αναερόβια βακτήρια που έχουν εξέχοντα ρόλο στην υγεία των γυναικών. Ως εκ τούτου, μέσω αυτών των μηχανισμών, τα *Lactobacilli* αναστέλλουν την ανάπτυξη άλλων δυνητικά παθογόνων ενδογενών βακτηρίων του κόλπου και εμποδίζουν την απόκτηση εξωγενών βακτηρίων²⁵⁸. Για τους λόγους αυτούς, ένα κολπικό μικροβίωμα που κυριαρχείται από λακτοβακίλλους έχει περιγραφεί ως υγιές και απαραίτητο για τη γενική ευεξία της γυναίκας²⁴⁰.

Ταξινόμηση

Οι Ravel *et al.* ήταν οι πρώτοι που ταξινόμησαν την κολπική μικροχλωρίδα σύμφωνα με τη δομή, χρησιμοποιώντας πιο πρόσφατες πλατφόρμες αλληλούχησης επόμενης γενιάς (NGS). Μελέτησαν 396 υγιείς γυναίκες και εντόπισαν συνολικά 282 τάξεις μικροοργανισμών, αποδεικνύοντας ότι η μικροχλωρίδα είναι πολύ πιο περίπλοκη σε σχέση με την προσέγγιση προηγούμενων εκτιμήσεων. Με βάση την παρουσία ενός συγκεκριμένου είδους *Lactobacillus* ή την απουσία του, προσδιόρισαν πέντε διαφορετικά Community State Types (CSTs). Τα CST I, II, III και V κυριαρχούνται από *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* και *L. jensenii*, αντίστοιχα, ενώ, αντίθετα, το CST IV (βακτήρια συσχετιζόμενα με βακτηριακή κολπίτιδα) είναι ετερογενής ομάδα που χαρακτηρίζεται από εξάντληση των *Lactobacillus spp.* και παρουσία αυστηρά αναερόβιων ειδών όπως *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Sneathia* και *Prevotella*. Οι διαμήκεις μελέτες δείχνουν ότι η διακύμανση στον ίδιο ξενιστή είναι μικρότερη σε σχέση με εκείνη ανάμεσα σε διάφορους ξενιστές στην περιοχή του κόλπου, η οποία και παρουσιάζει μεγαλύτερη διαμικροβιακή σταθερότητα από τα περισσότερα άλλα διαμερίσματα του σώματος. Η πλειοψηφία των γυναικών έχει μια σχετικά σταθερή μικροχλωρίδα, με σχετικά χαμηλή ποικιλομορφία σε σύγκριση με άλλες βλεννογονικές θέσεις και, μάλιστα, είναι οι γυναίκες με την υψηλότερη ποικιλομορφία εκείνες στις οποίες παρατηρείται η μεγαλύτερη αστάθεια²³⁹.

Το γεγονός ότι μπορεί να συμβεί μετάβαση μικροβίων από ένα CST σε άλλο επισημαίνει ότι η δομή της κολπικής μικροχλωρίδας είναι δυναμική. Στον κόλπο, η πιο συνηθισμένη μετάβαση που παρατηρείται είναι από CST III σε CST IV²⁵⁹, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι *L. iners* μπορεί να είναι λιγότερο ικανοί να αναστέλλουν τον αποικισμό υποχρεωτικά αναερόβιων και δυνητικών παθογόνων-μελών της μικροχλωρίδας σε σύγκριση με άλλα *Lactobacillus spp.*²⁵⁹ ή μπορεί να οφείλεται στο ότι οι *L. iners* εμφανίζονται πιο ικανοί να επιβιώσουν και να προσαρμοστούν σε ένα ευρύ φάσμα pH και άλλων συνθηκών που σχετίζονται με το μεταβολικό στρες, λόγω της ιδιοσυστασιακής και επαγωγικής έκφρασης γονιδίων που δεν παρατηρούνται σε άλλους *Lactobacilli*^{260,261}.

Κυρίαρχο είδος *Lactobacillus*

Το *L. crispatus* σπάνια συνυπάρχει με άλλα βακτηριακά είδη, τείνοντας να είναι είτε έντονα κυρίαρχο είτε να απουσιάζει εντελώς και είναι λιγότερο πιθανό να μεταβεί σε CST IV. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι το συγκεκριμένο είδος είναι ισχυρά ανθεκτικό στον συν-αποικισμό με άλλα βακτήρια και, άρα, η παρουσία του συσχετίζεται σταθερά με την υγεία. Γυναίκες με αυτή τη σύσταση μικροχλωρίδας όχι μόνο παρουσιάζουν το χαμηλότερο pH και στα πέντε CST, αλλά και είναι λιγότερο πιθανό να μολυνθούν από βακτηριακές σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις (STI), ιό του απλού έρπητα (HSV) -2 και HIV²⁶².

Το κυρίαρχο είδος *Lactobacillus* καθορίζει, επίσης, το βαθμό προστασίας που παρέχεται στο κολπικό οικοσύστημα. Για παράδειγμα, ένα κυριαρχούμενο από *L.*

iners κολπικό μικροπεριβάλλον συνήθως συσχετίζεται με δυσβίωση και εμφανίζεται λιγότερο σταθερό και πιο επιρρεπές στη μετάβαση σε δυσβίωση. Αντίθετα, το *L. crispatus* που παράγει τόσο D- όσο και L-γαλακτικό οξύ συσχετίζεται με αυξημένη κολπική σταθερότητα στην κοινότητα (λιγότερο πιθανή η μετάβαση σε δυσβίωση) και με υγεία²⁶³⁻²⁶⁵. Οι *L. iners* εμφανίζουν παθογονικότητα μέσω της εξαρτώμενης από χοληστερόλη κυτταρολυσίνης που σχηματίζει πόρους (CDC, inerolysin)^{260,261}. Έχουν, επίσης, ένα μικρό γονιδίωμα και δεν είναι σε θέση να παράγουν D-γαλακτικό οξύ και H₂O₂ που απαιτούνται για την προώθηση της ευβίωσης, σε αντίθεση με τα άλλα είδη *Lactobacillus*²⁴⁰. Επιπλέον, πρόσφατα παρατηρήθηκε ότι η υπεροχή του *L. jensenii* (που παράγει μόνο D-γαλακτικό οξύ και έχει μικρότερη προστατευτική ικανότητα σε σύγκριση με το *L. crispatus*)²⁶⁶ συσχετίστηκε με μείωση του γαλακτικού και του ηλεκτρικού οξέος και με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού.

Lactobacilli, sine qua non για την κολπική ομοιοστάση

Η παραγωγή γαλακτικού οξέος

Το κολπικό γαλακτικό οξύ είναι κατά κύριο λόγο βακτηριακής προέλευσης. Υπό την επίδραση των οιστρογόνων, το κολπικό επιθήλιο παράγει <15% L-γαλακτικό οξύ, ενώ οι λακτοβάκιλλοι είναι η κύρια πηγή τόσο L- όσο και D-γαλακτικού οξέος. Παρόλα αυτά, παραγωγοί γαλακτικού οξέος που, μάλιστα, μπορεί να είναι κυρίαρχοι στο μικροβίωμα ορισμένων γυναικών είναι τα *Atopobium*, *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Streptococcus* και *Staphylococcus*. Από τα τέσσερα πιο κοινά είδη κολπικού *Lactobacillus*, μόνο οι *L. iners* δεν έχουν την ικανότητα να συνθέτουν D-γαλακτικό οξύ και αντ' αυτού παράγουν το L-ισομερές. Τα κολπικά επίπεδα της α-αμυλάσης (που παράγονται από τα ενδοτραχηλικά και τα σαλπγγικά κύτταρα) συσχετίζονται άμεσα με τα επίπεδα του D-γαλακτικού οξέος και άλλων κολπικών επιθηλιακών αντιμικροβιακών πεπτιδίων όπως SLPI και NGAL, αλλά όχι με το L-γαλακτικό οξύ. Το D-γαλακτικό οξύ είναι πιο προστατευτικό έναντι της κολπικής δυσβίωσης από το L-γαλακτικό οξύ. Τα επίπεδά του είναι τα υψηλότερα όταν το *L. crispatus* είναι το κυρίαρχο είδος και τα χαμηλότερα όταν κυριαρχούν οι *L. iners*, *Gardnerella* ή *Streptococcus*. Αυτό οφείλεται εν μέρει στη μεγαλύτερη προστασία από ουρογεννητικές λοιμώξεις και τις αναπαραγωγικές επιπτώσεις που προκαλεί ο *L. crispatus* σε σύγκριση με τους *L. iners*. Το γαλακτικό οξύ σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις καθιστά πιο όξινες τις κολπικές εκκρίσεις (pH <4), ενισχύει τις προστατευτικές ιδιότητες του H₂O₂ και των βακτηριοσινών και αναστέλλει ευκαιριακές λοιμώξεις, όπως αυτές από *G. vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, ιό του απλού έρπητα (HSV), ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV), τον ιό HIV κλπ. Συγκεκριμένα, ξεχωριστό για τη βακτηριοκτόνο δράση του, το D-γαλακτικό οξύ αναστέλλει τη μόλυνση από *Chlamydia* μέσω μιας εξαρτώμενης από το pH επίδρασης στα κολπικά επιθηλιακά κύτταρα και το μικροπεριβάλλον. Το συμπέρασμα αυτό προέκυψε από την σημαντικά μεγαλύτερη προστασία κατά των χλαμυδίων που παρείχαν τα *L. crispatus*, *L. gasseri* και *L. jensenii* που παράγουν περισσότερο D-γαλακτικό οξύ σε σχέση με τα *L. iners* που παράγει κατά κύριο λόγο L-γαλακτικό οξύ. Επίσης, το D-γαλακτικό οξύ προλαμβάνει τη μόλυνση της ανώτερης γεννητικής οδού, ρυθμίζοντας την επαγόμενη από L-γαλακτικό οξύ παραγωγή του επαγωγέα μεταλλοπρωτεϊνάσης εξωκυττάριου στρώματος (EMMPRIN) στα κολπικά επιθηλιακά κύτταρα και αναστέλλοντας την παραγωγή MMP-8²⁴⁰.

Ο ακριβής μηχανισμός της βακτηριοκτόνου δράσης του *Lactobacillus* δεν είναι σαφής, αλλά υπάρχουν ενδείξεις ότι γίνεται μέσω των πρωτονιωμένων μορφών του D- και L-γαλακτικού οξέος και όχι μέσω του γαλακτικού ανιόντος. Σε τιμή pH < pKa 3,9, κυριαρχεί η πρωτονιωμένη ή μη φορτισμένη μορφή γαλακτικού οξέος. Επειδή είναι ασθενές οξύ, το 50% γαλακτικού οξέος διασπάται σε γαλακτικό ανιόν και H⁺ σε pH 3,86. Το γαλακτικό οξύ στην πρωτονιωμένη του μορφή είναι διαπερατό από την πλασματική μεμβράνη και, σε αντίθεση με το γαλακτικό ανιόν, δεν απαιτεί συνδεδεμένους με πρωτόνια μεταφορείς μονοκαρβοξυλικού ή τους δεσμεύοντες γαλακτικό GPR81 υποδοχείς για να εισέλθουν στα κύτταρα. Το γαλακτικό οξύ λύει επιλεκτικά βακτήρια διαφορετικά από εκείνα του είδους *Lactobacillus* και προκαλεί κυτταρικό θάνατο με οξίνιση του κυτοσολίου, διαταράσσοντας την ενδοκυττάρια λειτουργία, αυξάνοντας την διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης στο H₂O₂, διακετύλιο κλπ., ενισχύοντας επομένως την αντιμικροβιακή δράση των άλλων ουσιών. Η μειωμένη αντιμικροβιακή δραστηριότητα του γαλακτικού οξέος και ο αυξημένος κίνδυνος μόλυνσης που σχετίζεται με μη προστατευμένη σεξουαλική επαφή και εμμηνόρροια μπορεί να αποδοθεί στην αύξηση του κολπικού pH μετά την απόθεση του σπερματικού υγρού ή έμμηνης ροής, γεγονός που οδηγεί στο σχηματισμό περισσότερου γαλακτικού ανιόντος που έχει λιγότερες αντιμικροβιακές και ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες²⁴⁰.

Το γαλακτικό οξύ επίσης εκτελεί ορισμένες ανοσορρυθμιστικές λειτουργίες στον βλεννογόνο του γεννητικού σωλήνα και σε άλλους τύπους κυττάρων. Το γαλακτικό οξύ στην πρωτονιωμένη του μορφή δημιουργεί ένα αντιφλεγμονώδες περιβάλλον διεγείροντας την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων της αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης IL-1RA και αναστέλλοντας την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών (IL-6 και TNFα) και χημειοκινών (IL-8, RANTES και φλεγμονώδης πρωτεΐνη των μακροφάγων-3α, MIP-3α) επί παρουσίας TLR-2, -3, -4 αγωνιστών. Το γαλακτικό οξύ αναστέλλει επίσης την πυρηνική μετατόπιση και την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κB σε μονοπύρηνια κύτταρα περιφερικού αίματος και σε μονοκύτταρα / μακροφάγα. Αξίζει να σημειωθεί ότι τόσο το D- όσο και το L-γαλακτικό οξύ ασκούν αυτές τις αντιφλεγμονώδεις λειτουργίες, που ενισχύονται από χαμηλό pH < 3,86, με άμεση δράση στα επιθηλιακά κύτταρα του κόλπου και του τραχήλου της μήτρας²⁴⁰.

Επίσης, τόσο το D- όσο και το L-γαλακτικό οξύ μπορούν να ενισχύσουν την επιβίωση των κολπικών επιθηλιακών κυττάρων διευκολύνοντας την αποκατάσταση του κατεστραμμένου DNA μέσω της αναστολής της δραστηριότητας της αποακετυλάσης των ιστονών που οδηγεί σε αυξημένη ακετυλίωση των ιστονών στην επιφάνεια του DNA. Αυτή η επιγενετική ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης επιτρέπει τη μεταγραφή γονιδίων που έχουν προηγουμένως αποκλειστεί και πιθανώς προάγει την απελευθέρωση αντιμικροβιακών συστατικών της φυσικής ανοσίας, όπως το NGAL από τα κολπικά επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία προλαμβάνουν επιλεκτικά την ανάπτυξη βακτηρίων διαφορετικών από τους γαλακτοβάκιλλους. Αυτές οι παρατηρήσεις είναι πολλά υποσχόμενες αναφορικά με την χρήση μικροβιοκτόνων που περιέχουν γαλακτικό οξύ για την θεραπευτική αποκατάσταση της κολπικής ομοιόστασης και για την πρόληψη των ΣΜΝ συμπεριλαμβανομένου του HIV²⁴⁰.

Χαμηλό pH

Το χαμηλό pH θεωρείται ότι είναι ο κύριος ρυθμιστικός μηχανισμός που ελέγχει τη σύνθεση της κολπικής μικροχλωρίδας. Παρόλο που το παραγόμενο από τους γαλακτοβάκιλλους γαλακτικό οξύ συνεισφέρει στην κολπική οξύτητα, εξακολουθεί να

μην αποδεικνύεται ότι αποτελεί την πρωταρχική πηγή χαμηλού κοιλιακού pH, όμως παραμένει δεδομένο ότι οι περισσότεροι λακτοβάκιλλοι ευδοκίμουν καλύτερα σε pH <4,5^{245,267,268}.

Εξειδικευμένες πρωτεΐνες και πεπτίδια

Εκτός από την επίδρασή τους στο pH, οι μικροοργανισμοί της μικροχλωρίδας μπορούν επίσης να εμποδίσουν την ανάπτυξη παθογόνων μέσω έκφρασης αντιμικροβιακών πεπτιδίων όπως βακτηριοσίνες, ουσίες που μοιάζουν με βακτηριοσίνες και βιο-επιφανειοδραστικούς παράγοντες, με αποτέλεσμα την προώθηση της αυτοφαγίας (ενδοκύττωση και αποικοδόμηση) των ενδοκυττάρων βακτηρίων, ιών και πρωτοζώων^{266,269}. Οι ουσίες αυτές αποτελούν εξελικτικό αποτέλεσμα του ανταγωνισμού μεταξύ των οικοσυστημάτων²⁶² και εμφανίζουν περιορισμένο (στενά συγγενικά είδη *Lactobacillus*) έως ευρύ φάσμα δράσης (ποικίλες ομάδες βακτηριδίων, συμπεριλαμβανομένων των *G. vaginalis* και *P. bivia*)²⁷⁰. Ένα παράδειγμα βακτηριοσίνης είναι η γαλακτοσίνη 160, καθώς και η κρισπασίνη²⁶⁷ που έχει ανασταλτική δράση. Άλλο παράδειγμα αποτελεί η gasserin, με Gram αρνητική και Gram θετική δραστηριότητα που πρώτα απομονώθηκε από το *L. gasserii* αλλά έχει βρεθεί ότι παράγεται και από στελέχη *L. crispatus* και *L. reuteri*. Τέλος, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η δραστηριότητα των βακτηριοσινών ευνοείται από το χαμηλό pH.

Οι βιο-επιφανειοδραστικοί παράγοντες, εξάλλου, είναι μια άλλη ομάδα πεπτιδίων που εκκρίνεται από βακτηρίδια με δυνατότητα να μεταβάλουν την επιφανειακή τάση και επομένως τη βακτηριακή προσκόλληση. Έτσι, εμποδίζουν τον σχηματισμό βιοφίλμ, τα οποία συνδέονται με την υπερανάπτυξη των αναερόβιων παθογόνων, ιδιαίτερα του *G. vaginalis*. Επίσης, πρόσφατα βρέθηκε ότι τα στελέχη του *L. crispatus* εκκρίνουν *Lactobacillus* επιθηλιακή προσκολλητίνη (LEA), μια ένωση που μεσολαβεί στην προσκόλληση του μικροοργανισμού στον βλεννογόνο του εντέρου και των γεννητικών οργάνων, ενώ επιπρόσθετα αναστέλλει την προσκόλληση του *G. vaginalis* με τη μεσολάβηση ινιδίων. Υπάρχει αξιοσημείωτη ανεπάρκεια δημοσιευμένων στοιχείων αναφορικά με την παραγωγή των περισσότερων από τα προστατευτικά πεπτίδια που προαναφέρθηκαν από τους *L. iners* βακίλους. Οι συγκριτικά υψηλοί ρυθμοί μετάπτωσης που παρατηρούνται μεταξύ *L. iners*-κυριαρχούμενων κοινοτήτων και CST IV θα μπορούσε να αποδοθεί στην έλλειψη αυτών των προστατευτικών πεπτιδίων. Βακτηριοσίνες παραγόμενες από μικρόβια και βιο-επιφανειοδραστικές ουσίες δύνανται επίσης να ανακόψουν την ιική διείσδυση²⁶². Εκτός αυτού, είναι δυνατή η παραγωγή ουσιών παρόμοιων με τις βακτηριοσίνες και με ευρύτερο φάσμα δραστηριότητας από αυτές, όπως π.χ. ένα ανθεκτικό στη θερμότητα πεπτίδιο παραγόμενο από το *Lactobacillus salivarius* subsp. *salivarius* CRL 1328.

Η παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου

Τα είδη *Lactobacillus* (εκτός από το *L. iners*) παράγουν υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), το οποίο αναστέλλει την ανάπτυξη καταλάση-αρνητικών αναερόβιων οργανισμών διαμέσου της παραγωγής ελεύθερων ριζών υδροξυλίου^{271,272}. Πρόκειται για έναν γνωστό μηχανισμό βακτηριακού ανταγωνισμού²⁷³⁻²⁷⁵, που δρα αναστέλλοντας την ανάπτυξη μικροοργανισμών διαμέσου άμεσης αλληλεπίδρασης ή χρησιμοποιώντας την ανθρώπινη μυελούπεροξειδάση²⁷⁶⁻²⁷⁸. Οι γαλακτοβάκιλλοι που παράγουν υπεροξείδιο του υδρογόνου έχει αποδειχθεί ότι απενεργοποιούν τον ιό HIV-1, τον ιό του απλού έρπητα τύπου 2 (HSV-2), την *Trichomonas vaginalis*, την *G. vaginalis*, την *P. bivia* και την *E.*

coli. Επιπλέον έχει διαπιστωθεί ότι το 96% των ειδών *Lactobacillus* ενός υγιούς κολπικού οικοσυστήματος παράγει H_2O_2 ^{279,280} (τα *L. jensenii* και *L. vaginalis* παράγουν τα υψηλότερα επίπεδα H_2O_2)^{281,282}, ενώ μόνο το 6% των γαλακτοβακίλλων που ανακτώνται από γυναίκες προσβληθείσες με βακτηριακή κολπίτιδα παράγουν H_2O_2 ²⁷⁶. Σε συμφωνία με αυτό, οι *L. iners*, που συσχετίζονται σε μεγαλύτερο βαθμό με διαταραγμένη κολπική μικροχλωρίδα^{283,284}, χαρακτηρίζονται από πτωχή παραγωγή H_2O_2 .^{246,285} Ο δε κολπικός αποικισμός από *Lactobacilli* που παράγουν H_2O_2 έχει συσχετιστεί με μείωση της εμφάνισης βακτηριακής κολπίτιδας²⁷⁷. Ωστόσο, πρόσφατα αποδείχθηκε ότι τόσο το σπέρμα όσο και το κολποτραχηλικό υγρό εμποδίζουν σημαντικά τη δράση του H_2O_2 ²⁸⁶, καθώς και ότι οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις του H_2O_2 που δεν υπερβαίνουν τα 100 μM αποτυγχάνουν να αδρανοποιήσουν οποιοδήποτε βακτήριο από ένα σύνολο βακτηρίων που εξετάστηκαν και σχετίζονται με βακτηριακή κολπίτιδα²⁷⁹, όπως τα *A. vaginae*, *G. vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *P. bivia*, *Prevotella corporis*, *Mycoplasma hominis*, ακόμη και υπό την παρουσία της ανθρώπινης μυελοϋπεροξειδάσης, που είναι γνωστή για την ενίσχυση της μικροβιοκτόνου δραστηριότητας του H_2O_2 ²⁷⁹. Μόνο ανώτερες των φυσιολογικών συγκεντρώσεις, κατόπιν εξωγενούς χορήγησης H_2O_2 (0,34% w / v, 100 mM), ήταν επαρκείς ώστε να απενεργοποιήσουν τα σχετιζόμενα με κολπίτιδα βακτηρίδια, ενώ η βλαπτική επίδραση ήταν ισχυρότερη στα κολπικά είδη *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* και *L. jensenii*. Αυτό συμβαίνει γιατί η συγκέντρωση των 100 mM H_2O_2 είναι περίπου πενήντα φορές υψηλότερη από αυτή που οι γαλακτοβάκιλλοι δύνανται να παράγουν ακόμη και υπό βέλτιστες αερόβιες συνθήκες και περιβάλλον χαμηλό σε αντιοξειδωτικά και περίπου 5.000 φορές υψηλότερη από την εκτιμώμενη συγκέντρωση in vivo. Αξιοσημείωτο είναι, επίσης, ότι η προσθήκη ακόμα και 1% κολπικού υγρού αναστέλλει τη μικροβιοκτόνο δραστηριότητα του H_2O_2 συγκέντρωσης 1M. Μια πιθανή εξήγηση γι' αυτό είναι ότι το κολποτραχηλικό υγρό και το σπέρμα περιέχουν πρωτεΐνες, γλυκοπρωτεΐνες, πολυσακχαρίτες, λιπίδια και άλλα μόρια που μπορούν να αντιδρούν με το H_2O_2 και να το απενεργοποιούν. Επιπρόσθετα, ο κόλπος είναι υποξικός τον περισσότερο χρόνο, ενώ οι γαλακτοβάκιλλοι απαιτούν οξυγόνο για την παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου. Αξίζει να αναφερθεί, επίσης, ότι η καταλάση, η οποία προστατεύει τα βακτήρια από την τοξική δράση του H_2O_2 , απουσιάζει από τους *Lactobacilli*^{276,287} και ως εκ τούτου θα ήταν απροστάτευτοι από το H_2O_2 που οι ίδιοι παράγουν. Αντιθέτως, κάτω από ιδανικές συνθήκες αναερόβιας ανάπτυξης, οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις γαλακτικού οξέος απενεργοποιούν τα παθογόνα που σχετίζονται με βακτηριακή κολπίτιδα χωρίς να επιδρούν στους γαλακτοβάκιλλους του κόλπου^{279,286}. Συνολικά, αν και το υπεροξείδιο του υδρογόνου θεωρείται ένα σημαντικό αντιμικροβιακό συστατικό που συμβάλλει στην αντίσταση στον βακτηριακό αποικισμό του κόλπου^{282,288} και μολονότι φαίνεται να υπάρχει σύνδεση μεταξύ των *Lactobacilli* που παράγουν H_2O_2 και της φυσιολογικής κολπικής μικροχλωρίδας, κάτι τέτοιο δεν φαίνεται να υποστηρίζεται από πρόσφατα δεδομένα για το ρόλο του H_2O_2 ^{279,286}

Ανταγωνισμός για προσκόλληση

Είναι αποδεδειγμένο ότι οι γαλακτοβάκιλλοι αναστέλλουν in vitro την ανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών, π.χ. *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *P. Bivia* και *Staphylococcus aureus*. Ευρύτερα αποδεκτό είναι ότι αυτό επιτυγχάνεται κυρίως μέσω της δράσης του γαλακτικού οξέος²⁸⁹⁻²⁹¹. Επιπλέον, οι γαλακτοβάκιλλοι βοηθούν στην πρόληψη μακροχρόνιου αποικισμού του κόλπου διαμέσου της

προσκόλλησης σε κολπικά επιθηλιακά κύτταρα. Το γεγονός αυτό συμβάλλει στον περιορισμό των παθογόνων που απειλούν να προσβάλλουν το κολπικό επιθήλιο²⁹².

Διακυμάνσεις και παραλλαγές της φυσιολογικής χλωρίδας

Διαφορές στις φυλετικές ομάδες και τις εθνικές κοινότητες

Η υγιής, φυσιολογική κολπική μικροχλωρίδα που κυριαρχείται από είδη *Lactobacillus*²⁹³ μπορεί να διαφέρει ανάμεσα σε ορισμένες εθνικές ομάδες. Μη παθογόνα είδη βακτηρίων αποτελούν μέρος της φυσιολογικής μικροβιακής κολπικής χλωρίδας ορισμένων γυναικών^{284,294}. Από αρκετές μελέτες γίνεται φανερό ότι ένα σημαντικό ποσοστό (7-33%) υγιών, ασυμπτωματικών γυναικών (ιδιαίτερα γυναίκες μαύρης φυλής και ισπανόφωνες)²⁹⁵ στερούνται ενός υπολογίσιμου αριθμού ειδών *Lactobacillus* στον κόλπο και αντί αυτών φέρουν άλλα βακτηρίδια που παράγουν γαλακτικό οξύ, δηλαδή είδη από τα γένη *Atopobium*, *Leptotrichia*, *Leuconostoc*, *Megasphaera*, *Pediococcus*, *Streptococcus* και *Weissella*^{250,257,295}. Όλοι οι εθνικοί πληθυσμοί διαθέτουν κοινότητες με κολπική μικροχλωρίδα που συνίσταται από βακτήρια που παράγουν γαλακτικό οξύ^{250,295}. Αυτό σημαίνει ότι δεν είναι όλες οι κοινότητες εξίσου ανθεκτικές, έτσι ώστε εάν η ανθεκτικότητα μιας κοινότητας είναι χαμηλή τότε γίνεται να συμβούν ευκολότερα παροδικές αλλαγές ως απόκριση σε διαταραχές ποικίλου είδους, όπως η έμμηνος ρύση, η σεξουαλική επαφή, ο καθαρισμός της περιοχής και οι αντισυλληπτικές μέθοδοι. Αυτές οι διαφορές στη δομή και τη σύνθεση των μικροβιακών κοινοτήτων μπορεί να βασίζονται σε γνωστές διαφορές στην ευαισθησία των γυναικών αυτών των φυλετικών ομάδων στη βακτηριακή κολπίτιδα και σε ποικίλες κολπικές μολύνσεις²⁹⁵⁻²⁹⁷.

Διακυμάνσεις της κολπικής χλωρίδας

Η σύνθεση της κολπικής χλωρίδας δεν είναι σταθερή, αφού υπόκειται μεταβολές σε απόκριση σε εξωγενείς και ενδογενείς παράγοντες. Τέτοιοι παράγοντες είναι οι διαφορετικές φάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου, η κύηση, η χρήση αντισυλληπτικών, φάρμακα με ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες, τα αντιβιοτικά, τα κολπικά φάρμακα, οι συστηματικές ορμόνες, τα αντισυλληπτικά σκευάσματα, η συχνότητα της σεξουαλικής επαφής, τα κολπικά αποσμητικά και τα καθαριστικά προϊόντα, τα επίπεδα άγχους και η κακή κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Οι αλλαγές που συμβαίνουν στο κολπικό περιβάλλον μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τα επιλεκτικά πλεονεκτήματα συγκεκριμένων μικροοργανισμών. Για παράδειγμα, μελέτες έχουν συσχετίσει την απώλεια *Lactobacillus* με την σεξουαλική επαφή ή την χρήση αντιβιοτικών. Παρ' όλα αυτά, μια άλλη μελέτη έδειξε ότι η σεξουαλική πράξη χωρίς τη χρήση προφυλακτικού δεν είχε επιδράσεις στο *Lactobacillus*, αλλά αύξησε τα επίπεδα της *Escherichia coli* και των προαιρετικών gram-αρνητικών βακίλλων. Κατά τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου, ορμονικές μεταβολές παρεμβαίνουν στο υπόστρωμα των διαφορετικών μικροοργανισμών: αυτές οι παραλλαγές σε συνδυασμό με το εμμηνορροϊκό αίμα οδηγούν σε αλλαγές στο κολπικό pH. Αν και τα επίπεδα του *Lactobacillus* παραμένουν σταθερά καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου, τα βακτήρια που δεν ανήκουν στο γένος *Lactobacillus* αυξάνονται κατά τη διάρκεια της παραγωγικής φάσης και οι συγκεντρώσεις του *Candida albicans* γίνονται υψηλότερες στην ωχρινική περίοδο.²⁴²

Τα αντιβιοτικά ενδέχεται να μεταβάλλουν το κολπικό οικοσύστημα, επομένως η θεραπεία των ασυμπτωματικών γυναικών, ακόμα και αν μια πρόσφατη εξέταση δείχνει την απουσία *Lactobacillus*, είναι πολύ αμφισβητήσιμη. Η διατάραξη της ενδογενούς μικροχλωρίδας μόνο με βάση μικροσκοπικά ευρήματα μπορεί να προκαλέσει τον επιλεκτικό πολλαπλασιασμό μικροοργανισμών που αδρανοποιούνται υπό φυσιολογικές συνθήκες και άρα να είναι επιβλαβείς για την υγεία του κόλπου.²⁴²

Η *Candida albicans* είναι ανθεκτική στο όξινο περιβάλλον, ανευρισκόμενη περίπου στο 10% έως 20% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Η συγκέντρωση του μικροοργανισμού αυτού είναι χαμηλή και επομένως η γυναίκα-φορέας είναι ασυμπτωματική. Ωστόσο, γεγονότα που οδηγούν σε κατάσταση τοπικής ανοσοκαταστολής, όπως η σεξουαλική επαφή ή η τοπική επαγωγή αλλεργικής αντίδρασης, δημιουργούν επαρκείς συνθήκες για τον πολλαπλασιασμό του μικροοργανισμού και διευκολύνουν τη μετατροπή του σε υφές που είναι πιο διεισδυτική μορφή. Ως αποτέλεσμα αυτών εκδηλώνεται συμπτωματική κολπίτιδα.²⁴²

Ανεξάρτητα από τα διαφορετικά βακτηριακά είδη που μπορεί να υπάρχουν στον κόλπο, η παραγωγή γαλακτικού οξέος ενδεχομένως να είναι απαραίτητη για τη διατήρηση ενός υγιούς κολπικού μικροβιώματος. Το όξινο pH που δημιουργείται παρεμποδίζει τον υπέρμετρο πολλαπλασιασμό δυνητικά παθογόνων μικροοργανισμών. Αξίζει βέβαια να επισημανθεί ότι η κυριαρχία του *Lactobacillus* είναι ευεργετική για τον ξενιστή, δεδομένου ότι ορισμένα είδη παράγουν υπεροξειδίο του υδρογόνου και βακτηριοσίνες, στοιχεία που δυσχεραίνουν τον πολλαπλασιασμό άλλων μικροοργανισμών.²⁴²

Γενετικοί πολυμορφισμοί

Οι γενετικοί πολυμορφισμοί είναι μικρές αλλαγές στην αλληλουχία DNA ενός γονιδίου οι οποίοι συμβαίνουν σε υγιή άτομα. Γενικά, περιλαμβάνουν μια αλλαγή σε ένα μονήρες ζεύγος βάσεων είτε μια παραλλαγή στο μήκος μιας επαναλαμβανόμενης αλληλουχίας DNA. Ο πολυμορφισμός μπορεί να εμφανιστεί στην περιοχή-υποκινητή του γονιδίου, δηλαδή στο τμήμα του γονιδίου που δεν μεταγράφεται, αλλά επηρεάζει τον ρυθμό μεταγραφής. Άλλη μια πιθανότητα είναι η εμφάνιση του πολυμορφισμού στην κωδικοποιούσα περιοχή του γονιδίου, της περιοχής που επηρεάζει την τελική αλληλουχία της πρωτεΐνης, καθορίζοντας την υποκατάσταση ενός αμινοξέος από ένα άλλο. Αυτού του είδους οι μεταβολές μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα αλλοιώσεις στη διαμόρφωση της δομής και της λειτουργίας της πρωτεΐνης.²⁴²

Μελέτες έχουν δείξει ότι η εγγενής ικανότητα του ατόμου να παράγει χαμηλά ή υψηλά επίπεδα αντι- ή προ-μικροβιακών παραγόντων αντιπροσωπεύει μια σημαντική μεταβλητή, η οποία επηρεάζει τη σύνθεση της κολπικής μικροβιακής χλωρίδας και την απάντηση στα παθογόνα. Ο πολυμορφισμός σε γονίδια όπως αυτά του ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 1 ή το Toll-like υποδοχέα 4, ένας υποδοχέας κυτταρικής επιφάνειας που δρα στην έμφυτη αναγνώριση αρνητικών κατά Gram βακτηρίων, μπορεί να επηρεάσει την ποσοτική σύσταση των βακτηρίων στον κόλπο. Οι συχνότητες των διαφορετικών γενετικών πολυμορφισμών ποικίλλουν μεταξύ των διαφόρων εθνικών και φυλετικών ομάδων· αυτό το γεγονός μπορεί να σχετίζεται με τις διαφορές στη σύνθεση του οικοσυστήματος μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών.²⁴²

Ηλικιακό στάδιο και κύηση

Η σύνθεση της κολπικής μικροχλωρίδας και του μικροβιώματος είναι δυναμική και υφίσταται αλλαγές που αντιστοιχούν στις ορμονικές διακυμάνσεις καθ' όλη την αναπαραγωγική ζωή της γυναίκας, δηλαδή από την εφηβεία έως την εμμηνόπαυση και αυτές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης²⁹⁸.

Νεογνική ηλικία

Μετά τον τοκετό και κατά τις πρώτες ημέρες της λοχείας, η κολπική χλωρίδα του νεογνού μοιάζει με αυτή του αιδοίου. Τη στιγμή του τοκετού, οι μικροοργανισμοί ανέρχονται από το αιδοίο στη μήτρα, όπου μπορούν να αναδειχθούν για αρκετές ημέρες²⁹⁹. Γι' αυτό και κόλπος του νεογέννητου παιδιού είναι αρχικά στείρος. Ωστόσο, εντός των πρώτων 24 ωρών εγκαθίστανται σταφυλόκοκκοι, εντερόκοκκοι και διφθεροειδή. Μετά από δύο έως τρεις ημέρες, η οιστρόνη της μητρικής κυκλοφορίας προκαλεί την εναπόθεση γλυκογόνου στο κολπικό επιθήλιο και το γλυκογόνο διευκολύνει την ανάπτυξη μεγάλων Gram θετικών *Bacifius*, βακίλων του Döderlein ή γαλακτοβακίλλων. Αυτοί οι οργανισμοί παράγουν γαλακτικό οξύ από το γλυκογόνο, μετατρέπουν σε όξινη την κολπική έκκριση και, έτσι, η βακτηριακή χλωρίδα είναι, για μερικές εβδομάδες, παρόμοια με αυτή του ενήλικα.²⁴³

Βρεφική, παιδική και προεφηβική ηλικία

Η απέκκριση στα ούρα του βρέφους της παθητικά μεταφερόμενης, από τη μητέρα, οιστρονης έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία ανάδειξης του γλυκογόνου στο επιθήλιο. Έτσι, οι βάκιλοι του Döderlein εξαφανίζονται και η κολπική έκκριση επαναστρέφει σε αλκαλική. Σε αυτή την κατάσταση παραμένει μέχρι την εφηβεία, με ποικίλες ίνες αποτελούμενες από μικρόκοκκους, μη αιμολυτικούς στρεπτόκοκκους και στρεπτόκοκκους ομάδας A, κοαγκουλάση αρνητικούς σταφυλόκοκκους, *E. coli* και διφθεροειδή²⁴³. Κατά την προεφηβική ηλικία ανευρίσκονται, επίσης, αναερόβια βακτήρια, ενώ η περιεκτικότητα της κολπικής χλωρίδας σε γλυκογόνο είναι σημαντικά χαμηλότερη από αυτή των ενηλίκων²⁹⁸.

Εφηβική ηλικία

Στην εφηβεία, τα αυξανόμενα επίπεδα οιστρογόνων προάγουν την ωρίμανση, τον πολλαπλασιασμό και τη συσσώρευση γλυκογόνου στα κολπικά επιθηλιακά κύτταρα. Το γλυκογόνο καταβολίζεται από την ανθρώπινη α-αμυλάση σε μαλτόζη, μαλτοτριόζη και α-δεξτρίνες, οι οποίες στη συνέχεια μεταβολίζονται σε γαλακτικό οξύ από τα είδη *Lactobacillus*. Αυτό δημιουργεί ένα όξινο περιβάλλον (pH 3,5-4,5) που ευνοεί την ανάπτυξη του *Lactobacillus* εις βάρος άλλων αναερόβιων βακτηριακών ειδών. Ο τύπος, λοιπόν, της χλωρίδας στον ανθρώπινο κόλπο καθορίζεται και από την ωθητική δραστηριότητα που σε συνδυασμό με το pH της περιοχής διαμορφώνουν το κολπικό οικοσύστημα κατά τη διάρκεια της σεξουαλικά ώριμης περιόδου της ζωής.²⁴⁰

Η διατήρηση, επίσης, της φυσιολογικής κολπικής χλωρίδας κατά την αναπαραγωγική ηλικία επιτυγχάνεται από τις επιδράσεις των ωθητικών ορμονών²⁴³.

Οι Forsum U et al. παρατήρησαν ότι το επίπεδο των οιστρογόνων μάλλον αλλάζει κατά τη διάρκεια κάθε εμμηνορροϊκού κύκλου και η ανάκτηση των *Lactobacilli* ποικίλλει ελαφρώς³⁰⁰. Οι Rakoff Ae et al. διατύπωσαν ότι το επίπεδο των οιστρογόνων φαίνεται να είναι ένας καθοριστικός παράγοντας του αποικισμού των ειδών *Lactobacillus*, παρόλο που δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή στοιχεία³⁰¹. Η σχέση μεταξύ της κολπικής μικροβιακής χλωρίδας, της εμμήνου ρύσεως και των επιπέδων των οιστρογόνων είναι πολύπλοκη³⁰². Τέλος, μελέτες έχουν δείξει ότι η έμμηνος ρύση επιφέρει μια σημαντική, αντιστρεπτή μεταβολή στην κολπική μικροβιακή ποικιλότητα, με περίπου 100-πλάσια μείωση στο *L. crispatus* και αύξηση του *L. iners*, *G. vaginalis*, *P. bivia*, και *A. vaginae*^{263,303}.

Εμμηνόπαυση

Στην εμμηνόπαυση, λόγω διακοπής της ωοθηκικής δραστηριότητας, οι συνθήκες στον κόλπο μοιάζουν με αυτές της προεφηβείας²⁴³. Έτσι, η κυριαρχία των *Lactobacilli* περιορίζεται καθώς τα επίπεδα των οιστρογόνων μειώνονται³⁰⁴, ενώ αυξάνεται έπειτα από θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης²⁴⁰.

Εγκυμοσύνη

Η εγκυμοσύνη μεταβάλλει τη μικροβιακή χλωρίδα του κόλπου με μείωση της ποικιλίας ειδών/γενών³⁰⁵. Ειδικότερα, στην φυσιολογική εγκυμοσύνη τα *Lactobacilli* υπερισχύουν στο μικροβίωμα το οποίο είναι πιο σταθερό απ' ό,τι αν δεν υπήρχε κύηση²⁴⁰. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το υψηλό επίπεδο των οιστρογόνων κατά την εγκυμοσύνη που οδηγεί σε αυξημένη κολπική εναπόθεση γλυκογόνου η οποία ενισχύει τον πολλαπλασιασμό της κυριαρχούμενης από γαλακτοβάκιλλους κολπικής μικροχλωρίδας²⁴⁰. Κατά την κύηση παρατηρείται, ακόμα, αύξηση του *Staphylococcus albus* και ζυμών²⁴³. Τέλος, σημειώνεται μείωση των τιμών του pH³⁰⁶.

Συνολικά, παρόλο που στις υγιείς γυναίκες η κολπική μικροχλωρίδα εμφανίζει σχετικά μικρή ποικιλομορφία, θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ότι το πρότυπό της μπορεί να υποστεί αλλαγές κατά τη διάρκεια τόσο του κύκλου ζωής της γυναίκας όσο και του εμμηνορροϊκού κύκλου. Οι διαφορές αυτές αναγράφονται στον παρακάτω πίνακα³⁰⁷.

Κύκλος ζωής της γυναίκας	Κυριαρχούντες μικροοργανισμοί	Βιβλιογραφικές αναφορές
Παιδική ηλικία	<p>Gram-αρνητικά αναερόβια βακτήρια, όπως <i>Bacteroides, Fusobacterium, Veillonella</i></p> <p>Gram θετικά αναερόβια βακτήρια , όπως <i>Actinomyces, Bifidobacterium, Peptococcus, Peptostreptococcus</i> και <i>Propionibacterium</i></p> <p>Αερόβια βακτήρια όπως <i>Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus viridans</i> και <i>Enterococcus faecalis</i></p>	308,309
Προεφηβική ηλικία	Χαμηλή αφθονία γαλακτοβακίλλων, <i>Gardnerella vaginalis</i> και <i>Prevotella bivia</i>	309
Εφηβεία	Κυρίαρχα είδη τα <i>Lactobacillus crispatus, Lactobacillus gasseri, Lactobacillus iners</i> και <i>Lactobacillus jensenii</i>	310
Ενήλικη ζωή	Παρόμοια με την εφηβεία, <i>Lactobacillus crispatus, Lactobacillus gasseri, Lactobacillus iners</i> και <i>Lactobacillus jensenii</i>	310
Εμμηνόπαυση	Μεταξύ των κυρίαρχων ειδών είναι τα <i>Lactobacillus crispatus, Lactobacillus iners, Gardnerella vaginalis</i> και <i>Prevotella</i> και μικρότερη αφθονία από <i>Candida, Mobiluncus, Staphylococcus, Bifidobacterium</i> και <i>Gemella</i>	311

Κυρίαρχοι μικροοργανισμοί σε όλο τον κύκλο ζωής της γυναίκας

Παθολογική Χλωρίδα

Ορισμός

Ο όρος κολπική δυσβίωση αναφέρεται σε κάθε κατάσταση κατά την οποία η ισορροπία της κολπικής χλωρίδας διαταράσσεται, είτε αυτή είναι συμπτωματική είτε όχι³¹². Εναλλακτικός ορισμός θα μπορούσε να είναι η παρατεταμένη απόκλιση από ένα χαμηλής ποικιλότητας, κυριαρχούμενο από λακτοβακίλλους κολπικό μικροβίωμα²⁶⁴. Ένα υγιές κολπικό περιβάλλον απαιτεί μια βέλτιστη ισορροπία αλληλεπίδρασης των διαφόρων μικροβίων με τον ξενιστή τους παρά τα πολλαπλά και μερικές φορές αναπόφευκτα εσωτερικά και εξωτερικά ερεθίσματα που λαμβάνει³¹³. Όλο και περισσότερο ποικιλόμορφη κολπική μικροχλωρίδα φαίνεται να επιδεικνύει όλο και λιγότερη ανθεκτικότητα σε διαταραχή και περισσότερη ευαισθησία σε ασθένειες³¹². Όλες οι παθολογικές αποκλίσεις που οφείλονται ίσως σε αποτυχία των προσαρμοστικών αποκρίσεων του ξενιστή, οδηγούν σε δυσβίωση με πολλαπλές επιπτώσεις, εάν αφεθούν χωρίς επίβλεψη²⁴⁰: Ένα παθολογικό κολπικό μικροβίωμα, εκτός από τις δυσμενείς ψυχοκοινωνικές του συνέπειες σε συμπτωματικές γυναίκες, είναι και ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την απόκτηση STD και δυσμενών αναπαραγωγικών και μαιευτικών επιπλοκών³¹³.

Σύσταση παθολογικής χλωρίδας

Μοριακές μελέτες έχουν εντοπίσει διαφορετικούς τύπους κολπικής δυσβίωσης. Ο πιο κοινός τύπος είναι η αναερόβια δυσβίωση υψηλής ποικιλότητας, στην οποία συμπεριλαμβάνονται σχεδόν πάντα η *Gardnerella vaginalis* και το *Atorobium vaginae* καθώς και πολλαπλά άλλα αναερόβια, με ή χωρίς χαμηλή σχετική αφθονία *L. iners*. Αναερόβια δυσβίωση χαμηλής ποικιλότητας, που κυριαρχείται από *G. vaginalis* ή *A. vaginae* επίσης εμφανίζεται, αν και λιγότερο συχνά. Μελέτες που χρησιμοποιούν πολλαπλές μεθόδους για τον χαρακτηρισμό του κολπικού μικροβιώματος έχουν δείξει υψηλές συσχετίσεις μεταξύ της βακτηριακής κολπίτιδας κατά Nugent score και της αναερόβιας δυσβίωσης (συνδυασμένη υψηλή και χαμηλή ποικιλότητα). Ένας άλλος τύπος κολπικής δυσβίωσης που είναι πιθανό να είναι σημαντικός από κλινική άποψη είναι η υψηλή σχετική αφθονία των δυνητικά παθογόνων μικροβίων του φυσιολογικού κολπικού οικοσυστήματος. Το φορτίο αυτών των μικροοργανισμών και η αναερόβια δυσβίωση έχουν συσχετιστεί με προφλεγμονώδη ανοσολογικά προφίλ, ενώ η αναερόβια δυσβίωση έχει επίσης συσχετιστεί με διαταραχή του κολποτραχηλικού φραγμού. Οι ρόλοι των *Bifidobacteriaceae* (εκτός από την *G. Vaginalis*) και το *Corynebacterium* στο κολπικό μικροβίωμα δεν έχουν μελετηθεί ακόμη και τα περισσότερα εξ' αυτών των βακτηριδίων είναι σπάνια³¹⁴.

Βακτηριακή κολπίτιδα

Η συνηθέστερη κολπική δυσβίωση παγκοσμίως είναι η βακτηριακή κολπίτιδα (BV), η οποία χαρακτηρίζεται από μετατόπιση της μικροβιακής σύστασης από τη φυσιολογική, κυριαρχούμενη από *Lactobacillus*, σε μια πολύπλοκη, πολυμικροβιακή κοινότητα³¹⁵. Οι παθολογικές διεργασίες που συνοδεύουν αυτή την κατάσταση συνδέονται με σοβαρές μεταβολές στη σύνθεση του κολπικού μικροβιώματος. Ειδικότερα, χαρακτηριστική είναι η εξάντληση των γαλακτοβακίλλων υπέρ των δυνητικά παθογόνων μικτών αναερόβιων, όπως *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Atopobium vaginae*³¹⁵, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Mycoplasma hominis*, *Sneathia*, *Leptotrichia*, *Mobiluncus* spp. και αλλαγή του σχετιζόμενου με κολπίτιδα βακτηρίου 1 (BVAB1) σε BVAB3^{316,317}. Δημιουργείται, έτσι, ένα πιο ετερογενές κολπικό περιβάλλον που σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα γαλακτικού οξέος, pH > 4,5 και υψηλές ποσότητες λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (SCFAs) όπως οξικό, βουτυρικό, προπιονικό και ηλεκτρικό που παράγονται από τα αναερόβια παθογόνα²⁴⁰. Επιπλέον, ανευρίσκονται υψηλές συγκεντρώσεις διαφόρων βιογενών αμινών (putrescine, cadaverine και τριμεθυλαμίνη) και χαμηλά επίπεδα ορισμένων αμινοξέων (τυροσίνη, γλουταμικό οξύ)³¹⁵. Αν και μια εμφανής φλεγμονώδης απόκριση συχνά απουσιάζει, η BV έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα ανοσοδιαμεσολαβητών όπως IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNP-α, -γ, RANTES κλπ. και μειωμένη συγκέντρωση αντιμικροβιακών πεπτιδίων όπως NGAL²⁴⁰.

Αερόβια κολπίτιδα

Η κολπική δυσβίωση μπορεί επίσης να εκδηλωθεί ως αερόβια κολπίτιδα (AV). Είναι μια εξίσου διαταρακτική λοίμωξη της φυσιολογικής κολπικής, κυριαρχούμενης από *Lactobacillus* μικροχλωρίδας, αλλά χαρακτηρίζεται από εμφανή φλεγμονή, διήθηση λευκοκυττάρων και παραβασικών κυττάρων και πολλαπλασιασμό εντερικών αερόβιων βακτηρίων²⁴⁰, κυρίως *Escherichia coli*, *Enterococci*, *Staphylococcus aureus* και *Streptococcus* ομάδας B^{318,319}. Η υπερανάπτυξη αυτών των ειδών οφείλεται στη μείωση ή την απουσία των λακτοβακίλλων που, όπως προαναφέρθηκε, εκτελούν μια απαραίτητη λειτουργία στο κολπικό μικροβίωμα, αναστέλλοντας την ανάπτυξη των ουρογεννητικών παθογόνων μέσω της δράσης των επιφανειακών πρωτεϊνών των *Lactobacillus crispatus* και *Lactobacillus jensenii*²³⁹. Επίσης, υπάρχει αύξηση του pH (μεταξύ 6 και 8)²³⁹. Η αερόβια κολπίτιδα έχει περιγραφεί ως το αερόβιο ισοδύναμο της BV²⁴⁰, λόγω της μειωμένης συγκέντρωσης γαλακτικού οξέος, δευτερογενώς προς την εξασθενημένη κυριαρχία του *Lactobacillus*. Ωστόσο, επειδή απουσιάζουν τα αναερόβια, η συγκέντρωση ηλεκτρικού οξέος είναι χαμηλή. Η AV έχει επίσης συσχετιστεί με ΣΜΝ, όπως λοίμωξη από *C. trachomatis*, *N. Gonorrhoeae* και *T. Vaginalis*²⁴⁰.

Άλλες λοιμώξεις

Η **αιδοιοκολπική καντιντίαση** (VVC) προκαλείται από *Candida* spp. τα οποία, σε συγκεκριμένες συνθήκες, αντί να αποτελούν μέρος της φυσιολογικής μικροχλωρίδας του κόλπου, μετατρέπονται σε ένα ισχυρό ευκαιριακό παθογόνο που έχει την τάση να υπεραναπτύσσεται³¹⁵. Το προφίλ της μικροχλωρίδας στη VVC βρέθηκε σημαντικά αλλοιωμένο και με πολλά κοινά χαρακτηριστικά με αυτό της BV: όλα τα μεταβληθέντα βακτηριακά γένη της BV, με εξαίρεση την *Sneathia* και με την προσθήκη του *Faecalibacterium*, έδειξαν σημαντική μετατόπιση επίσης στη VVC, υποδηλώνοντας ότι σε λοιμώξεις από *Candida* spp. υπάρχει μια σημαντική τροποποίηση της κολπικής οικολογίας. Ειδικότερα, το *Faecalibacterium* και το *Roseburia*, δύο σημαντικοί παράγοντες στο υγιές οικοσύστημα του εντέρου, συνδέονται στο κολπικό περιβάλλον με τον πολλαπλασιασμό των ευκαιριακών μικροοργανισμών και με γενική δυσβίωση³¹⁵. Το έντερο μπορεί να είναι η αρχική πηγή του κολπικού αποικισμού από *Candida* spp., μέσω της δημιουργίας μιας σταθερής δεξαμενής των ζυμών³²⁰. Έτσι, η παρουσία του *Faecalibacterium* και του *Roseburia* στο κολπικό περιβάλλον μπορεί να αντανakλά μια γενική μετατόπιση διαφόρων μικροοργανισμών από τον γαστρεντερικό σωλήνα στον κόλπο³¹⁵.

Η **λοίμωξη από *Chlamydia trachomatis*** (CT) αντιπροσωπεύει τη συνηθέστερη βακτηριακή σεξουαλικώς μεταδιδόμενη λοίμωξη. Οι ορότυποι CT από D έως K είναι υπεύθυνοι για συνηθισμένες και συχνά ασυμπτωματικές ουρογεννητικές λοιμώξεις (π.χ. ουρηθρίτιδα και τραχηλίτιδα), που μπορεί να οδηγήσουν σε διάφορα επακόλουθα και επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονώδους νόσου της πυέλου (PID).³¹⁵

Το *Lactobacillus* έδειξε τάση προς μείωση στις γυναίκες με CT, που σχετίζεται με σημαντική αύξηση των *Megasphaera*, *Atopobium*, *Faecalibacterium* και *Roseburia*. Η αύξηση του *Faecalibacterium prausnitzii* στην κολπική χλωρίδα έχει ήδη αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για λοίμωξη από *C. trachomatis*. Παρομοίως, διαπιστώθηκε ότι κάποιες τάξεις μικροοργανισμών ήταν σε αφθονία με διαφορετικό τρόπο στο κολποτραχηλικό μικροβίωμα μεταξύ μολυσμένων και μη μολυσμένων από *C. Trachomatis* γυναικών, όπως τα *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Dialister* spp., *Prevotella* spp. και *Megasphaera* (όλα τα βακτήρια που σχετίζονται με BV).³¹⁵

Η τάση προς μείωση της σχετικής αφθονίας του *L. crispatus* και της αντίστοιχης αύξησης του *L. iners* βρέθηκε ως ένα άλλο αποτύπωμα της συνεχιζόμενης δυσβίωσης σε μολυσματικές συνθήκες. Ο *L. crispatus* έχει αναφερθεί ότι μειώνει την προσκόλληση των *G. vaginalis* και *C. trachomatis* στα επιθηλιακά κύτταρα, ενώ οι *L. iners* δεν έχουν τέτοια δράση. Μια πιθανή εξήγηση έγκειται στο ότι οι *L. iners* δεν παράγουν D-γαλακτικό οξύ, καθώς και H₂O₂, υποδηλώνοντας μια χαμηλότερη προστατευτική ικανότητα έναντι παθογόνων σε σύγκριση με άλλα είδη *Lactobacillus*. Πράγματι, μια *L. iners* κυριαρχούμενη κοινότητα συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για την απόκτηση γεννητικών λοιμώξεων του *C. trachomatis*. Ομοίως, μια αύξηση των *L. iners* που δεν παράγουν H₂O₂, με σύγχρονη ελάττωση των ειδών *Lactobacillus* που δεν παράγουν H₂O₂, έχει παρατηρηθεί σε VVC θετικές γυναίκες. Επομένως, οι *L.iners* θεωρούνται ως ένα μεταβατικό είδος που

αποικίζει τον κόλπο μετά από διαταραχές του κολπικού περιβάλλοντος, ενώ η *L. crispatus κυριαρχούμενη μικροχλωρίδα* αντιπροσωπεύει το κατ' εξοχήν υγιές και σταθερό κολπικό μικροβίωμα.³¹⁵

Μεταβολικό προφίλ

Καθεμία από τις παθογονικές αυτές καταστάσεις (BV, VVC, CT) χαρακτηρίζεται από ένα ιδιόμορφο αποτύπωμα, όπως προκύπτει την φυλογενετική μελέτη και την ανάλυση του μεταβολώματος των υπεύθυνων μικροβίων.³¹⁵

Η ανάλυση αυτή έδειξε ότι απότομη μείωση της συγκέντρωσης του γαλακτικού οξέος επί CT, VVC και BV, με επακόλουθη αύξηση του pH, είναι ένας δείκτης δυσβίωσης: ο πολλαπλασιασμός διαφόρων βακτηριακών γενών, μερικοί από τους οποίους είναι χαρακτηριστικοί του μικροβιώματος του εντέρου / κοπράνων, συσχετίζεται περαιτέρω με την αυξημένη παρουσία λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας, όπως βουτυρικό, προπιονικό και οξικό.³¹⁵ Επιπλέον, και οι τρεις συνθήκες λοίμωξης χαρακτηρίζονται από σημαντική μείωση της συγκέντρωσης DMA, με αντίστοιχη τάση προς την αύξηση της TMA (η οποία φθάνει σε σημαντικό επίπεδο στην BV), γεγονός που υποδηλώνει ότι η κολπική δυσβίωση εξασθένησε την ισορροπία μεταξύ αυτών των δύο μορίων που ανήκουν στην ίδια οδό αποικοδόμησης της χολίνης.³¹⁵

Προηγούμενες έρευνες, διαπίστωσαν ότι οι γυναίκες με BV χαρακτηρίζονται από υψηλότερα επίπεδα βιογενών αμινών και οργανικών οξέων βραχείας αλυσίδας. Επιπλέον, ενίσχυσαν την υπόθεση του ρόλου του *Mycoplasma hominis* στην κατάσταση της BV, που επισημάνθηκε τόσο από την αυξημένη σχετική αφθονία του όσο και από τη θετική του συσχέτιση με τους μεταβολίτες που σχετίζονται με BV (π.χ. μυρμηκικό, πουτρεσκίνη, προπιονικό, οξικό).³¹⁵

Τα κολπικά μεταβολικά προφίλ των γυναικών που έχουν μολυνθεί από CT παρουσιάζουν μόνο ελαφρές τροποποιήσεις σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, καθώς οι σημαντικότερες παραλλαγές ήταν η μείωση ορισμένων αμινοξέων και βιογενών αμινών. Η παρουσία του *C. trachomatis* αξιολογήθηκε μόνο σε γυναίκες με CT και, όπως αναμενόταν, ήταν σε χαμηλή σχετική αφθονία, σύμφωνα με τον υποχρεωτικά ενδοκυττάρια εντόπισή του στο ανώτερο γεννητικό σύστημα και όχι στο κολπικό περιβάλλον.³¹⁵

Η διερεύνηση των κολπικών μεταβολικών χαρακτηριστικών σε γυναίκες με ενεργό VVC αποκάλυψε ενδιαφέροντα στοιχεία και ιδιαίτερα τις αυξημένες συγκεντρώσεις κολπικής γλυκόζης. Τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης όχι μόνο ενισχύουν το θρεπτικό υπόστρωμα της *Candida*, αλλά επίσης προάγουν την έκφραση δεσμευτικών μορίων σε κολπικά επιθηλιακά κύτταρα, αυξάνοντας έτσι την προσκόλληση της *Candida*. Συγκεκριμένα, τα υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης που βρέθηκαν σε γυναίκες θετικές για VVC θα μπορούσαν να συσχετιστούν με τη μείωση της σχετικής αφθονίας του *L. crispatus* στο κολπικό περιβάλλον. Πράγματι, έχει αποδειχθεί ότι το είδος *L. crispatus* παρουσιάζει υψηλή μεταβολική δραστηριότητα σε ό,τι αφορά την κατανάλωση γλυκόζης. Κατά την μετατροπή τους από συμβιωτικά μικρόβια σε κολπικά παθογόνα, τα *Candida* spp. παράγουν διάφορα εξωκυτταρίως απελευθερούμενα ένζυμα, όπως πρωτεϊνάσες (Saps), φωσφολιπάσες και αιμολυσίνες, που εμπλέκονται στην προσκόλληση, στην είσοδο σε αυτά και την καταστροφή των κολπικών επιθηλιακών κυττάρων. Μερικές από τις μεταβολικές παραλλαγές που εντοπίζονται στο κολπικό οικοσύστημα σε γυναίκες με VVC (π.χ.

υψηλότερα επίπεδα αμινοξέων) θα μπορούσαν να αποδοθούν στη βλάβη των ιστών λόγω των υδρολυτικών ενζύμων που εκκρίνουν τα είδη *Candida*.³¹⁵

Οι γυναίκες που πάσχουν από VVC και CT χαρακτηρίζονται από ένα προφίλ μικροχλωρίδας τοποθετούμενο μεταξύ της ευβίωσης (υγιείς γυναίκες) και της δυσβίωσης (BV θετικά υποκείμενα), με εξάντληση των γαλακτοβακίλλων και αντίστοιχη αύξηση σε διαφορετικά αναερόβια γένη (π.χ. *Gardnerella*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* και *Atopobium*). Οι μεταβολές στις βακτηριακές κοινότητες που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια των γεννητικών λοιμώξεων συσχετίστηκαν με σημαντικές αλλοιώσεις στη σύνθεση του κολπικού μικροβιώματος, με τη μείωση της συγκέντρωσης γαλακτικού οξέος να αντιπροσωπεύει τον κοινό δείκτη όλων αυτών των μολυσματικών καταστάσεων.³¹⁵

Παθογονικότητα

CSTs και ανοσολογικό προφίλ

Κατόπιν ταξινόμησης σε CSTs (Community State Types) των μικροβιακών κοινοτήτων της μικροχλωρίδας²⁵⁷ και διερεύνησης της σχέσης της σύστασής της μικροχλωρίδας με τους ανοσοδιαμεσολαβητές, βρέθηκε σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης της πρωτεΐνης M-CSF στον τύπο CST III σε σχέση με τον CST I ($p < 0,05$), αν και αυτή η πρωτεΐνη συσχετίστηκε με παθογόνα ταυτοποιημένα τόσο στον CST III όσο και στον CST IV³²¹. Καθώς η M-CSF επάγει τον πολλαπλασιασμό μονοκυττάρων / μακροφάγων και διεγείρει τη φαγοκυτταρική τους δραστηριότητα, φαίνεται να αντιπροσωπεύει έναν μη ειδικό δείκτη δυσβίωσης. Παρόλα αυτά, η σύνθεση του βακτηριακού μικροβιώματος διαμορφώνει εναλλακτικές ειδικές αντιδράσεις, μία εξαρτώμενη από το σύμπλοκο ινφλαμασώματος και μία από την έκκριση προφλεγμονώδους κυτοκίνης, ανεξάρτητη από ινφλαμασώματα, υπογραμμίζοντας τον βασικό της ρόλο στην ενεργοποίηση διαφορετικών βαθμών φλεγμονής. Με αυτό τον τρόπο, τα συμβιωτικά *L. crispatus*, *L. iners* και *Ureaplasma parvum* συνδέονται με τα προφλεγμονώδη μόρια ινφλαμασώματος IL-1α και IL-18 ταυτόχρονα με τον ανταγωνιστή IL-1ra, δημιουργώντας ισορροπία μεταξύ της αντιφλεγμονώδους και της προφλεγμονώδους ανταπόκρισης³²¹. Αυτή η ισορροπία δεν είναι σταθερή εξαιτίας της παρουσίας παθογόνων, που την εκτρέπουν προς τη φλεγμονή. Παθογόνα όπως *Alloscardovia omnicoles*, *Escherichia fergusonii*, *Prevotella bivia* και *Streptococcus anginosus*, που συνήθως θεωρούνται βακτηρίδια υπεύθυνα για αερόβια κολπίτιδα, σχετίζονται με την IL-18 αλλά όχι με το αντιφλεγμονώδες μόριο³²²⁻³²⁴. Αν και αυτός ο μηχανισμός είναι κοινός σε αρκετά παθογόνα, περιγράφεται ένα συγκεκριμένο πρότυπο για το *Prevotella timonensis*, το οποίο προκαλεί την απελευθέρωση IL-1β, ενός άλλου φλεγμονώδους μορίου που είναι γνωστό ότι αυξάνει την ποσότητα του HGF^{325,326}. Αρκετά βακτήρια, όπως το *Pseudomonas aeruginosa* και το *Helicobacter pylori*, πυροδοτούν τον HGF καταρράκτη για να δημιουργήσουν ένα ευνοϊκό περιβάλλον για τη μόλυνση³²². Έτσι,

στο κολπικό περιβάλλον, η δοσολογία του HGF μπορεί να θεωρηθεί ως βιοδείκτης της παρουσίας του *Prevotella*.

Σε αυτή τη μελέτη, παρατηρήθηκε ένας μαζικός αποικισμός από *L.iners* και *U. parvum* που, αν και συμβιωτικοί κολπικοί μικροοργανισμοί, παρήγαγαν μια baseline φλεγμονή μέσω μιας ανεξάρτητης από ινφλαμάσωμα οδού. Επιπλέον, η αυξητική τάση των προφλεγμονωδών παραγόντων όπως η MIF και η TNP-α στον CST IV, αν και δεν είναι σημαντική, μπορεί να υποδεικνύει την δημιουργία μιας φλεγμονώδους κατάστασης που συνδέεται με την απουσία ή τη χαμηλή ποσότητα *Lactobacilli*, όπως έχει αναφερθεί για τη βακτηριακή κολπίτιδα. Ως εκ τούτου, όπως έχει ήδη αποκαλυφθεί από αρκετές μελέτες, το συνολικό φορτίο *Lactobacilli* στον κόλπο, αν δεν λάβει κανείς υπόψη τα βακτηριακά είδη, δεν είναι μια ακριβής παράμετρος για την αξιολόγηση της κατάστασης της υγείας^{327,328}. Με βάση αυτή την παρατήρηση, η εισαγωγή των CSTs οδήγησε στην κατανόηση ότι τα είδη *Lactobacilli* με διαφορετικό τρόπο και όχι εξίσου ασκούν προστατευτικό ρόλο έναντι της εισβολής παθογόνων³²⁹. Επιπλέον, αποδεικνύεται ότι εντός κάθε CST, ένα διαφορετικό πρότυπο φλεγμονής ενεργοποιείται και ενορχηστρώνεται τόσο από τα κυρίαρχα *Lactobacillus* spp. όσο και από τα ειδικά μη-*Lactobacillus* βακτήρια και μπορεί να δώσει πληροφορίες για τους μηχανισμούς της παθογονικότητας. Συμπερασματικά, οι αντιλήψεις σχετικά με τη δυσβίωση χρειάζεται να αναδιαμορφωθούν λαμβάνοντας υπόψη το προφίλ των CSTs, τους τοπικούς ανοσολογικούς δείκτες και το ανοσο-μικροβιακό δίκτυο³²¹.

Διάσπαση του βλεννογονικού φραγμού

Η επιφάνεια του κολπικού βλεννογόνου είναι ένα ανοσολογικό και φυσικό εμπόδιο που αποτρέπει τα πιθανά παθογόνα να έρθουν σε επαφή με τα κολπικά επιθηλιακά κύτταρα. Περιέχει γλυκοζυλιωμένες βλεννοπρωτεΐνες (σιαλογλυκοπρωτεΐνες) όπως βλεννίνη που παρέχουν έναν πυκνό λιπαντικό φυσικό φραγμό, ο οποίος αναστέλλει την επαφή επιθηλιακών κυττάρων και παθογόνων και εκκριτική ανοσοσφαιρίνη A (sIgA) και IgG που αναγνωρίζουν και εξουδετερώνουν τα αντιγονικά μικροβιακά προϊόντα²⁴⁰.

Οι περισσότεροι τύποι δυσβίωσης προκαλούν διάσπαση του βλεννογόνου φραγμού, γεγονός που μειώνει την ικανότητα του βλεννογόνου και των κολπικών εκκρίσεων να παγιδεύουν ή να αδρανοποιούν τους παθογόνους παράγοντες και δημιουργεί επιθηλιακές πύλες εισόδου και φλεγμονή του τραχήλου. Ειδικότερα, τα αναερόβια που σχετίζονται με κολπική λοίμωξη όπως η *G. vaginalis* εκκρίνουν σιαλιδάση που αποδομεί τη βλέννη με διάσπαση σιαλικού οξέος των γλυκοπρωτεϊνών. Το σιαλικό οξύ προσλαμβάνεται και εξουδετερώνεται από την *G. Vaginalis* (αναζήτηση τροφής) για την περαιτέρω παράκαμψη της ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή²⁴⁰. Μια σημαντική μείωση των σιαλικών οξέων του βλεννογόνου παρατηρείται σε γυναίκες με βακτηριακή κολπίτιδα σε σύγκριση με τις υγιείς ομολόγους τους με μικροβιώματα που κυριαρχούνται από *Lactobacillus*³³⁰. Η υποβάθμιση και η εξάντληση των συστατικών του προστατευτικού βλεννογονικού φραγμού επιτρέπει την ανιούσα λοίμωξη της ανώτερης γεννητικής οδού. Επιπλέον,

όπως οι *L. iners*, η *G. vaginalis* παράγει επίσης ένα CDC που ονομάζεται vaginolysin με το οποίο σχηματίζει πόρους στο κολπικό επιθήλιο και εξαλείφει περαιτέρω τον προστατευτικό φραγμό. Αντιθέτως, η προστατευτική λειτουργία της βλεννογονικής στιβάδας ενισχύεται από *L. Crispatus κυριαρχούμενα μικροβιώματα*, εμποδίζοντας έτσι τη διείσδυση παθογόνων όπως ο HIV, ενώ *L. Iners* κυριαρχούμενα μικροβιώματα διευκολύνουν τη διείσδυση του HIV. Επομένως, μεταβολές στη σύνθεση της κολπικής μικροβιακής κοινότητας επηρεάζουν σημαντικά την ακεραιότητα της προστατευτικής επιφανειακής βλεννογονικής στιβάδας²⁴⁰.

Βιοφίλμ

Μια άλλη υπόθεση σχετικά με την ανάπτυξη της δυσβίωσης είναι ότι ορισμένα βακτήρια, αλληλεπιδρώντας συνεργιστικά, δημιουργούν ένα βιοφίλμ (συνεκτικά βακτήρια)³³¹. Με αυτόν τον τρόπο, δημιουργούν ένα «ικρίωμα» για άλλα βακτήρια³³¹. Όταν τα βακτηρίδια διασκορπίζονται (μη συνεκτικά), φαίνεται να υπάρχει συνολικά χαμηλότερο βακτηριακό φορτίο.³³¹

Ένα βακτηριακό βιοφίλμ είναι μια δομημένη ομάδα βακτηρίων που προσκολλάται σε μια αδρανή επιφάνεια ή σε έναν βιολογικό ιστό³³². Διαθέτει εξελιγμένη εσωτερική αρχιτεκτονική και περιέχει κανάλια που επιτρέπουν την κυκλοφορία θρεπτικών συστατικών και διαχωρισμένες περιοχές που μπορούν να περιέχουν γενετικά πανομοιότυπα κύτταρα και να εμφανίζουν διαφορετικά προφίλ έκφρασης γονιδίων²³⁹. Εκτός αυτού, η σύσταση του στρώματος του βιοφίλμ είναι πολύ μεταβλητή και εξαρτάται από τις περιβαλλοντικές συνθήκες³³³. Ωστόσο, ένας από τους κύριους παράγοντες λοιμογονικότητας του βακτηριακού βιοφίλμ είναι η παραγωγή εξωκυττάρων πολυμερών ουσιών (EPS), επειδή μειώνει τη διείσδυση των αντιμικροβιακών μορίων διαμέσου της δομής του³³⁴. Παρομοίως, οι EPS έχουν την ικανότητα να μειώνουν τη δράση των ανθρώπινων κυττάρων ανοσολογικής απόκρισης, όπως τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα³³⁴. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη ανοχή στις δυσμενείς συνθήκες, σε αυξημένη ανθεκτικότητα σε αντίξοες συνθήκες και σε προστασία από αντιμικροβιακά μόρια (π.χ. αντιβιοτικά, αντισηπτικά κτλ.) και ανθρώπινες ανοσολογικές αντιδράσεις²³⁹.

Ευνοϊκός παράγοντας της δυσβίωσης μπορεί, ακόμα, να είναι το ότι ιοί δύνανται επίσης να συνυπάρχουν σε αυτά τα βιοφίλμ, τα οποία εμποδίζουν τη διείσδυση φυσικών αντιμικροβιακών ουσιών, πιθανώς και αντι-ιικών³³¹. Οι περισσότερες μελέτες δεν παρακολουθούν τις τρισδιάστατες σχέσεις του μικροβιώματος, οι οποίες είναι μάλλον αντιπροσωπευτικές των λειτουργικών κοινοτήτων, όπου ένα βακτήριο ή ένας ιός μπορεί να ζει από άλλα μικρόβια, καθιστώντας αυτές τις σχέσεις ακόμη πιο πολύπλοκες³³⁵.

Προδιαθεσικοί παράγοντες δυσβίωσης

Ιδιοσυστασιακοί παράγοντες

Η σύνθεση του κολπικού οικοσυστήματος δεν είναι στατική²⁵⁸. Η έκθεση σε οποιεσδήποτε ενδογενείς και εξωγενείς επιδράσεις όπως τα αντιβιοτικά, τα κολπικά φάρμακα, οι συστηματικές ορμόνες, τα αντισυλληπτικά σκευάσματα, η συχνότητα της σεξουαλικής επαφής, τα κολπικά αποσμητικά, τα επίπεδα άγχους και η κακή κοινωνικοοικονομική κατάσταση προκαλούν διακυμάνσεις στο τοπικό περιβάλλον και ενδέχεται να αυξάνουν ή να μειώνουν συγκεκριμένα κολπικά μικρόβια ή να μεταβάλλουν την κολπική χλωρίδα σε μια χρονική περίοδο³³⁶. Σύμφωνα με τους Hay PE et al., η βακτηριακή κολπίτιδα εμφανίζεται όταν οι γαλακτοβακίλλοι αντικαθίστανται λόγω υπερανάπτυξης λίγων αναερόβιων ή κολπικών συμβιωτικών ή αερόβιων οργανισμών, κυρίως εντερικών συμβιωτικών³³⁷.

Ο *Lactobacillus crispatus*, που μόνο περιστασιακά συνυπάρχει με άλλους μικροοργανισμούς πλην των γαλακτοβακίλλων, έχει συσχετιστεί με ένα αντιφλεγμονώδες κολποτραχηλικό ανοσολογικό προφίλ και φαίνεται να προστατεύει τις γυναίκες από την ανάπτυξη αναερόβιας δυσβίωσης και από τις άλλες ανεπιθύμητες εκβάσεις³¹⁴. Αντίθετα, ο *L. iners* δεν φαίνεται να έχει αντίστοιχη προστατευτική δράση και συχνά συνυπάρχει με συνδεόμενα με βακτηριακή κολπίτιδα αναερόβια, μέλη της φυσιολογικής κολπικής μικροχλωρίδας ικανά να προκαλέσουν νόσο υπό συνθήκες (στρεπτόκοκκοι, σταφυλόκοκκοι, ή *Enterobacteriaceae*) ή παθογόνα. Ωστόσο, ένα κολπικό μικροβίωμα που κυριαρχείται από *L. iners* δεν σχετίζεται με προφλεγμονώδες προφίλ, και τα δεδομένα σχετικά με το εάν αυξάνει τον κίνδυνο δυσμενών επιδράσεων είναι αντικρουόμενα³¹⁴. Τα κολπικά μικροβιώματα με υψηλή σχετική αφθονία των υπόλοιπων κολπικών γαλακτοβακίλλων είναι πολύ λιγότερο διαδεδομένα και λιγότερο καλά μελετημένα³¹⁴. Τέλος, ένας μη καλά προσδιορισμένος ρόλος έχει αποδοθεί στον *Lactobacillus gasseri* και στον *Lactobacillus jensenii*³²¹. Έχει αποδειχθεί ότι συγκεκριμένα βακτηριακά είδη είναι σε θέση να αποικίζουν τόσο τη γαστρεντερική όσο και την αναπαραγωγική οδό των γυναικών, υποδεικνύοντας ότι το ορθό είναι η πηγή προέλευσης των βακτηρίων που συχνά αποικίζουν τον κόλπο³³⁸.

Κάπνισμα

Έχει αναφερθεί ότι το κάπνισμα σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την ύπαρξη κολπικού μικροβιώματος το οποίο στερείται τις προστατευτικές επιδράσεις των *Lactobacillus* spp. Οι Brotman et al.³³⁹ διαπίστωσαν ότι η συγκέντρωση των *Lactobacillus* spp. της μικροχλωρίδας εμφάνισε μείωση στις καπνίστριες σε σύγκριση με τις μη καπνίστριες. Επιπλέον, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι το κάπνισμα μπορεί να προδιαθέτει τις γυναίκες για βακτηριακή κολπίτιδα^{340,341}. Αυτή η αυξημένη ευαισθησία οφείλεται κατά πάσα πιθανότητα στην αντιοιστρογονική επίδραση του καπνίσματος και στην παρουσία εποξειδίου βενζο [α] πυρενοδιόλης (BPDE) στις

κολπικές εκκρίσεις των καπνιστριών, η οποία έχει αναφερθεί ότι αυξάνει την επαγωγή βακτηριοφάγων στα *Lactobacillus* spp.³³⁹.

Στρες

Η επίδραση του στρες στην κολπική ανοσία έχει αποτελέσει ένα ιδιαίτερο σημείο ενδιαφέροντος²⁴⁰. Η ανοσολογική απόκριση μπορεί να επηρεαστεί από την ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης- επινεφριδίων (HPA) και την έκκριση της ορμόνης που απελευθερώνει κορτικοτροπίνη (CRH) από τον υποθάλαμο, η οποία ενεργοποιεί την απελευθέρωση κορτιζόλης από τον φλοιό των επινεφριδίων και νοραδρεναλίνης από τις συμπαθητικές νευρικές απολήξεις²⁴⁰. Η κορτιζόλη αναστέλλει την κολπική επιθηλιακή ωρίμανση και τη συσσώρευση γλυκογόνου που συνδέεται με τα οιστρογόνα και, συνεπώς, μειώνει την κυριαρχία των γαλακτοβακίλλων, ενώ η νοραδρεναλίνη δρα συνεργιστικά με τους ανοσοδιαμεσολαβητές για να ενισχύσει την απελευθέρωση των κυτοκινών. Η επαγόμενη από το άγχος αύξηση των ορμονών του φλοιού των επινεφριδίων - κορτιζόλης και δεοξυκορτικοστερόνης - και η επακόλουθη μείωση της αφθονίας των λακτοβακίλλων είναι καταστάσεις που δύνανται να επιδεινώσουν τα αιδοιοκολπικά συμπτώματα της λοίμωξης²⁴⁰. Το μειωμένο κολπικό επιθηλιακό γλυκογόνο οδηγεί σε ελαττωμένη παραγωγή γαλακτικού οξέος και σε απώλεια των αντιφλεγμονωδών δραστηριοτήτων του. Ως εκ τούτου, δημιουργείται μια δυσβιωτική κολπική χλωρίδα που χαρακτηρίζεται από μείωση ή απώλεια της δεσπόζουσας θέσης των γαλακτοβακίλλων. Η ταυτόχρονη αύξηση της νοραδρεναλίνης ενισχύει την προφλεγμονώδη απόκριση και τον πολλαπλασιασμό των υποχρεωτικά και προαιρετικά αναερόβιων παθογόνων καθώς και άλλων ΣΜΝ. Τελικά, το άγχος επιδεινώνει την ευαισθησία και τη σοβαρότητα της κολπικής λοίμωξης²⁴⁰.

Εμμηνόπαυση

Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η ποσότητα του γλυκογόνου στο κολπικό επιθήλιο μειώνεται και συνεπώς μειώνεται η κυριαρχία των λακτοβακίλλων²³⁹. Όπως και στα κορίτσια προεφηβικής ηλικίας, παράγεται λιγότερο γαλακτικό οξύ λόγω της χαμηλής συγκέντρωσης γαλακτοβακίλλων, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση του κολπικού pH²³⁹. Η αλκαλοποίηση του pH στο κολπικό μικροπεριβάλλον επιτρέπει στα πιθανά παθογόνα να εισβάλουν ή να επεκτείνουν τον αποικισμό τους στον κόλπο. Σε συμφωνία με αυτό, μερικές αναφορές έδειξαν ότι, σε ένα αλκαλικό περιβάλλον, ο κόλπος αποικίζεται κυρίως από χλωρίδα κοπράνων όπως τα *Enterobacteriaceae*²³⁹.

Παθολογική χλωρίδα και HPV λοίμωξη

Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) προκαλεί τόσο τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (CIN) όσο και καρκίνο του τραχήλου της μήτρας²⁶². Παρόλο που ο ιός εμφανίζει υψηλό επιπολασμό, μόνο ένας μικρός αριθμός γυναικών έχουν χρόνια HPV μόλυνση και στη συνέχεια αναπτύσσουν κλινικά σημαντική ασθένεια. Υπάρχουν αναδυόμενα δεδομένα που μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η αυξημένη ποικιλομορφία της κολπικής μικροχλωρίδας σε συνδυασμό με τη μειωμένη σχετική αφθονία των *Lactobacillus* spp. εμπλέκονται στην

απόκτηση και την παραμονή του HPV και στην ανάπτυξη προκαρκινικών αλλοιώσεων και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.²⁶²

Οι βιβλιογραφικές πηγές που διερευνούν τη σχέση μεταξύ βακτηριακής κολπίτιδας και ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) φαίνεται να συμφωνούν³¹². Διαμήκεις μελέτες έχουν δείξει αυξημένη συσχέτιση της επίπτωσης και του επιπολασμού του HPV σε γυναίκες στις οποίες συνυπάρχει ενδιάμεση χλωρίδα και βακτηριακή κολπίτιδα, μικρή αλλά σημαντική αύξηση του κινδύνου επιπολασμού του HPV, αύξηση του σχετικού κινδύνου επίπτωσης του HPV και καθυστερημένη κάθαρση του HPV σε γυναίκες με Nugent score 7 ή μεγαλύτερο³¹². Δύο πιο πρόσφατες μοριακές αναλύσεις διαπίστωσαν ότι οι γυναίκες που ήταν HPV θετικές είχαν χαμηλότερη αναλογία προστατευτικών κολπικών *Lactobacillus* spp. σε σύγκριση με τις γυναίκες με HPV γυναίκες. Επιπλέον φάνηκε ότι σε γυναίκες με μικροχλωρίδα που κυριαρχείται από τον *L. gasseri*, οι ρυθμοί απομάκρυνσης του HPV ήταν αυξημένοι. Άλλες μελέτες έχουν καταδείξει ότι η σοβαρότητα της τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής δυσπλασίας συσχετίστηκε σε σημαντικό βαθμό με την αύξηση της κολπικής μικροβιακής ποικιλότητας, ανεξάρτητα από το HPV status.³¹²

Εξάλλου, πολλές μελέτες της κολπικής μικροχλωρίδας εστιάζουν στη μακροσκοπική δομή της, ωστόσο είναι πιθανό ότι συγκεκριμένα είδη εμπλέκονται περισσότερο στην έναρξη και εξέλιξη της νόσου σε σχέση με κάποια άλλα³³¹, όπως υποδεικνύουν τόσο οι Mitra et al.³⁴² όσο και οι Oh et al.³⁴³ Επιπλέον, είναι πιθανό ότι μόνο ορισμένα στελέχη ενός βακτηριακού είδους είναι σε θέση να προστατεύσουν από ασθένειες ή, αντίθετα, να συμβάλλουν στην εκδήλωσή τους²⁶². Ως εκ τούτου, ενδέχεται συγκεκριμένα μόνο στελέχη *L. iners* να προδιαθέτουν στη μόλυνση από HPV και στην επιμονή αυτής, ή, αντιστρόφως, μόνο ορισμένα στελέχη *L. crispatus* να λειτουργούν προστατευτικά³³¹.

Μελέτες συγκεκριμένων πληθυσμιακών ομάδων έδειξαν ότι η δυσβίωση, ανεξαρτήτως της μόλυνσης από HIV, είχε ως αποτέλεσμα τη διάσπαση καίριων πρωτεϊνών του κυτταροσκελετού του κολπικού επιθηλίου, μέσω αυξημένου κυτταρικού θανάτου, που συνεπάγεται βλάβη επιθηλιακών κυττάρων και απολέπιση. Αυτή η αλλαγή θα μπορούσε ενδεχομένως να διευκολύνει την είσοδο του HPV στα βασικά επιθηλιακά κύτταρα της ζώνης μετασχηματισμού, όπου αναπτύσσεται ο ιός και η CIN. Το επόμενο στάδιο της ιικής ανθεκτικότητας είναι η αντιγραφή του γονιδιώματος του ιού και η απελευθέρωση των ιικών σωματιδίων. Η βακτηριακή κολπίτιδα (BV) συσχετίζεται με απελευθέρωση μεγαλύτερου φορτίου του HIV και του HSV-2 και ειδικότερα η *G. vaginalis* έχει αποδειχθεί ότι επάγει την αναπαραγωγή του HIV in vitro. Είναι επομένως πιθανό ότι ένας παρόμοιος μηχανισμός μπορεί να υπάρχει για τον HPV και ότι η δυσβίωση, η έλλειψη *Lactobacillus* spp. ή ένας συνδυασμός των δύο, δημιουργεί ένα περιβάλλον που προάγει τον κύκλο ζωής του ιού, την επιμονή της λοίμωξης και τελικά την ανάπτυξη δυσπλασίας. Η δυσβίωση μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένη παραγωγή βλέννας (σιαλιδάσες) και επακόλουθη μείωση της παγίδευσης του ιού μέσω δέσμευσης αντισώματος καθώς και αυξημένη έκθεση του τραχηλικού

επιθηλίου. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην προκαλούμενη από δυσβίωση τραχηλική νόσο. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα των κολπικών προφλεγμονωδών κυτοκινών είναι υψηλότερα στις γυναίκες με δυσβίωση, οδηγώντας ενδεχομένως σε χρόνια φλεγμονή, η οποία αποτελεί έναν πολύ γνωστό παράγοντα καρκινογένεσης σε πολυάριθμους ανθρώπινους ιστούς²⁶².

Άλλο ένα χαρακτηριστικό της δυσβίωσης που αυξάνει τον κίνδυνο HPV μόλυνσης είναι τα υψηλότερα επίπεδα οξειδωτικού στρες που τη συνοδεύουν. Αυτά μπορούν να δημιουργήσουν αντιδραστικές ρίζες οξυγόνου (ROS) που στη συνέχεια προκαλούν θραύσεις στη διπλή έλικα του DNA τόσο στο επίσωμα του HPV όσο και στο γονιδίωμα του ξενιστή, βοηθώντας έτσι στην ενσωμάτωση του HPV και τελικά στον νεοπλασματικό μετασχηματισμό. Η E6 ογκοπρωτεΐνη του HPV είναι επίσης γνωστό ότι χρησιμοποιεί αυτόν τον μηχανισμό ο οποίος έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια των γονιδίων E1 και E2 και στη συνέχεια την ανεξέλεγκτη μεταγραφή των E6 και E7, επιτρέποντας αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και περιορισμό της απόπτωσης.²⁶² Παρά τα στοιχεία αυτά, μια πρόσφατη μελέτη από τον Piyathilake και τους συνεργάτες του δεν ανέφερε καμία σημαντική συσχέτιση μεταξύ της σύστασης της κολπικής μικροχλωρίδας και της καταστροφής του DNA που προκαλείται από οξειδωτικό στρες³⁴⁴.

Τέλος, είναι γνωστή η ύπαρξη μιας συμβιωτικής σχέσης μεταξύ βακτηριακών και ιικών κοινοτήτων, η οποία χρήζει περαιτέρω διερεύνησης ειδικά σε σχέση με τον HPV και την παθολογία του τραχήλου²⁶². Είναι πιθανό ότι η κολπική μικροχλωρίδα (VM) είναι ικανή να χορηγεί σήματα μέσω των κυττάρων της έμφυτης ανοσίας που βρίσκονται στον τράχηλο, μεταβάλλοντας την ανοσολογική απόκριση και καθιστώντας ένα άτομο πιο ευαίσθητο στη μόλυνση από τον HPV, αλλά και επηρεάζοντας αρνητικά μια επακόλουθη απόκριση για την εκκαθάριση της ιογενούς λοίμωξης - αυτή η αλληλεπίδραση απαιτεί πιο λεπτομερή διερεύνηση³³¹. Επιπλέον, οι επιθηλιακές επιφάνειες του τραχήλου της μήτρας είναι γνωστό ότι εκκρίνουν μικρά αντιμικροβιακά πεπτιδία, τα οποία συχνά αναφέρονται ως «φυσικά αντιβιοτικά» και πολλά από αυτά έχουν ισχυρή αντι-ιική δραστηριότητα³⁴⁵. Η παρουσία ή η απουσία συγκεκριμένων βακτηριακών ειδών είναι ασφαλώς ικανή να ρυθμίζει τη δραστηριότητα των κυττάρων ξενιστών και, επομένως, η έκφραση, παραγωγή και δραστηριότητα αυτών των πρωτεϊνών θα μπορούσε επίσης να επηρεαστεί από τη σύσταση της VM. Η επίδραση της μικροχλωρίδας επί της λειτουργίας του κυττάρου ξενιστή πιθανόν να προέρχεται από αλλαγές στο μεταβολικό περιβάλλον, λόγω της παραγωγής και της χρήσης πολυάριθμων ενώσεων της VM, που μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή ή ενεργοποίηση της κυτταρικής σηματοδότησης και μεταβολικών «μονοπατιών»³³¹.

Γενικά στοιχεία

Το τεστ κατά Παπανικολάου είναι μια κυτταρολογική εξέταση τραχηλικού επιχρίσματος. Ο λόγος για τον οποίο το τεστ Παπανικολάου, ως μέσο μαζικού ελέγχου ασυμπτωματικού πληθυσμού και πρόληψης, είναι τόσο αποτελεσματικό, είναι ότι η πλειοψηφία των καρκίνων έχουν προκαρκινικές αλλοιώσεις που προηγούνται. Οι βλάβες αυτές μπορεί να προϋπάρχουν ακόμα και για 20 χρόνια. Στόχος είναι η έγκαιρη ανίχνευση τέτοιων χαρακτηριστικών προκαρκινικών αλλοιώσεων, ή αλλιώς τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (CIN), ώστε να αποτραπεί η εξέλιξη σε διηθητικό καρκίνωμα. Η ερμηνεία επομένως των αποτελεσμάτων αυτής της μεθόδου στηρίζεται στην ανάλυση που προσφέρεται από την κυτταρολογική έκθεση. Όπως και κάθε άλλη μέθοδος στην ιατρική πράξη δεν είναι τέλεια. Η μέση ευαισθησία της κυμαίνεται στο 51-53% για ιστολογικά επιβεβαιωμένη CIN. Αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην υποκειμενικότητα της ερμηνείας των αποτελεσμάτων από τον εργαστηριακό γιατρό. Ακόμα, διάφοροι άλλοι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα της μεθόδου, όπως ανεπαρκές follow-up, λανθασμένη προετοιμασία ή διεξαγωγή της δειγματοληψίας του επιχρίσματος. Το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων μπορεί να φτάνει μέχρι 25%. Συνεπώς για καλύτερη αποτελεσματικότητα απαιτείται συχνή επανάληψη της εξέτασης. Μελέτες αναφέρουν ότι τρία διαδοχικά αρνητικά αποτελέσματα μειώνουν την πιθανότητα ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος στο 1%.^{346 347}

Όπως αναφέρθηκε το τεστ κατά Παπανικολάου είναι μια κυτταρολογική εξέταση και έτσι αναζητούνται στο επίχρισμα στοιχεία που υποστηρίζουν την ύπαρξη νεοπλασματικών κυττάρων. Τέτοια μπορεί να είναι αδρή και ανομοιόμορφη κατανομή χρωματίνης, πυρήνες με ποικιλομορφία σε μέγεθος και σχήμα ή υπερχρωματικοί, ανώμαλες πυρηνικές μεμβράνες, πολυπυρήνωση και άλλα. Οι ανευρισκόμενες ανωμαλίες αποτελούν ένα φάσμα ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων από ήπιες μέχρι διηθητικό καρκίνο.

Κατηγοριοποίηση ευρημάτων

Προϋπόθεση για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων αποτελεί η επάρκεια του δείγματος. Εφόσον αυτό ισχύει τότε:

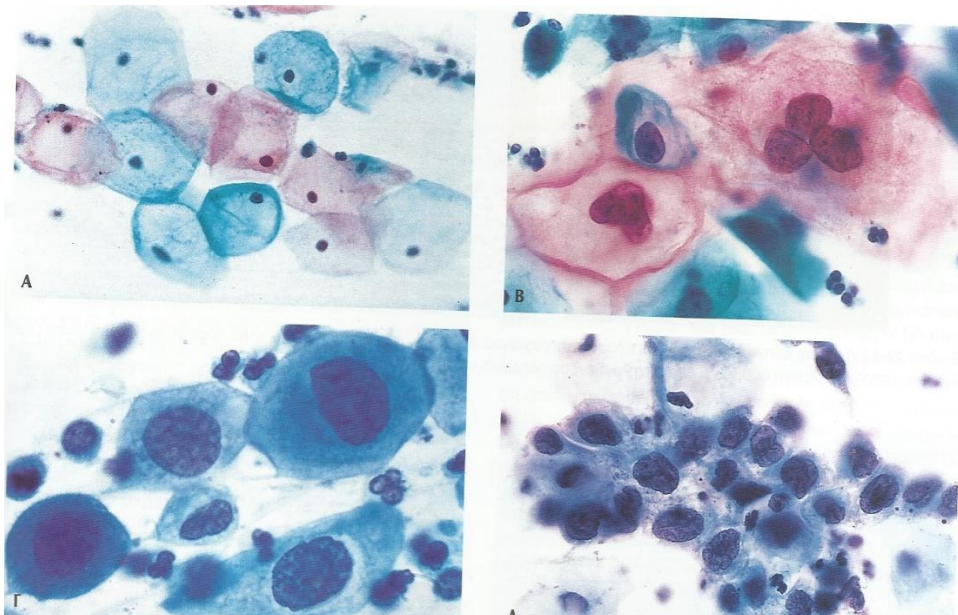
Γενικά τα δυνητικά ευρήματα του τραχηλικού επιχρίσματος θα μπορούσαμε να τα ταξινομήσουμε σε τρεις βασικές κατηγορίες.

1. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν τα αποτελέσματα αυτά στα οποία δεν βρέθηκαν προκαρκινικές ή καρκινικές αλλοιώσεις. Μπορούν ωστόσο να υπάρχουν ευρήματα από άλλες καταστάσεις όπως λοιμώξεις ή φλεγμονή.

2. Στην δεύτερη ανήκουν ευρήματα προκαρκινικών ή καρκινικών αλλοιώσεων του τραχηλικού επιθηλίου. Διαχωρίζονται περαιτέρω σε α) βλάβες πλακώδους και β) βλάβες αδενικού επιθηλίου.
3. Στην τελευταία ανήκουν ευρήματα από άλλα κακοήθη νεοπλασμάτα όπως μελάνωμα, σάρκωμα, λέμφωμα.³⁴⁷

Για την διάγνωση και πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μας ενδιαφέρει η δεύτερη κατηγορία. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι ταξινόμησης και ερμηνείας των αποτελεσμάτων της κατηγορίας αυτής με κυριότερη αυτών το σύστημα Bethesda. Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται η επιμέρους ταξινόμηση και η αντιστοιχία μεταξύ των μεθόδων.³⁴⁸

Αριθμητική	Δυσπλασία	CIN	Σύστημα Bethesda
1	Καλοήγη	Καλοήγη	Φυσιολογικά
2	Καλοήγη με φλεγμονή	Καλοήγη με φλεγμονή	Φυσιολογικά, ASC-US
3	Ήπια δυσπλασία	CIN I	Χαμηλού βαθμού SIL
3	Μέτρια δυσπλασία	CIN II	Υψηλού βαθμού SIL
3	Σοβαρή δυσπλασία	CIN III	Υψηλού βαθμού SIL
4	Καρκίνωμα <i>in situ</i>	Καρκίνωμα <i>in situ</i>	
5	Διηθητικός καρκίνος	Διηθητικός καρκίνος	Διηθητικός καρκίνος



Εικόνα: Τεστ Παπανικολάου στο οποίο φαίνεται η κυτταρολογία ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας. Στην πρώτη εικόνα φυσιολογικά επιπολής πλακώδη κύτταρα. Στις υπόλοιπες φαίνονται δυσπλαστικά κύτταρα με χαρακτηριστική την αύξηση αναλογίας πυρήνα/κυτταροπλάσματος

Η αριθμητική ταξινόμηση ερμηνεύεται ως εξής:

- Στην ομάδα 1 ανήκουν τα φυσιολογικά αποτελέσματα.
- Στην ομάδα 2 οριακά άτυπα κύτταρα που πιθανότερο οφείλονται σε λοίμωξη. Δεν υπάρχουν στοιχεία κακοήθειας.
- Στην ομάδα 3 κύτταρα ύποπτα για κακοήθεια.
- Στην ομάδα 4 εύρεση μερικών κακοήθων κυττάρων.
- Στην ομάδα 5 μεγάλος αριθμός κακοήθων κυττάρων.

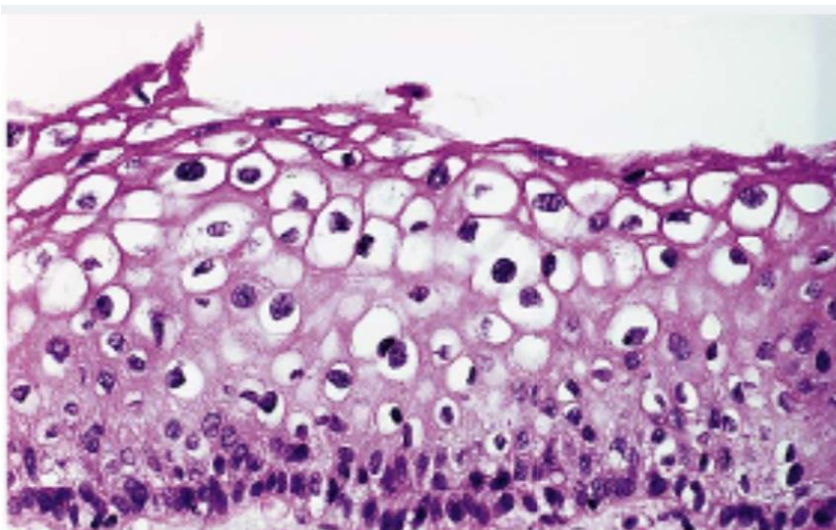
Στην ήπια δυσπλασία: Πυρηνική διόγκωση και υπερχρωμασία, περιλαμβάνει το κατώτερο 1/3 του επιθηλίου.

Στην μέτρια δυσπλασία: Εμφάνιση άτυπων κυττάρων στα κατώτερα στρώματα του πλακώδους επιθηλίου αλλά με επίμονη (αλλά ανώμαλη) διαφοροποίηση προς την ακανθωτή στιβάδα και κερατινοποίηση των κυτταρικών στιβάδων. Τα άτυπα κύτταρα δείχνουν αλλαγές στην αναλογία πυρήνα/κυτταροπλάσματος, αυξημένες μιτώσεις, ποικιλία στο μέγεθος του πυρήνα, απώλεια της πολικότητας, ακόμα και ανώμαλες μιτώσεις και υπερχρωμασία. Σχετίζονται στενά με τύπους HPV υψηλού κινδύνου.

Στη σοβαρή δυσπλασία: Ο πυρήνας είναι ανώμαλος με αδρή κατανομή της χρωματίνης και είτε πρακτικά καταλαμβάνει όλο το κύτταρο είτε αφήνει μια λεπτή άλω κυτταροπλάσματος γύρω του. Τα κύτταρα έχουν ποικιλία μεγεθών και σχημάτων. Περιλαμβάνει όλο το πάχος του επιθηλίου.

Στο καρκίνωμα *in situ*: Αυξημένη αναλογία πυρήνα/κυτταροπλάσματος, ανώμαλοι πυρήνες, μερικές φορές πολλαπλοί και κοκκώδης κατανομή χρωματίνης.

Επιπρόσθετα, σημαντικό εύρημα είναι η κοιλοκυττάρωση. Η διαταραχή αυτή αναφέρεται σε ανωμαλίες του πυρήνα των κυττάρων και συσχετίζεται με λοίμωξη από HPV, τον σημαντικότερο παράγοντα ανάπτυξης καρκίνου τραχήλου της μήτρας. Χαρακτηριστικά τα κύτταρα εμφανίζουν περιπυρηνική άλω με περιφερική συμπύκνωση του κυτταροπλάσματος. Ο πυρήνας είναι ανώμαλα διογκωμένος και υπερχρωματικός με πολυπυρήνωση.



Εικόνα: Κοιλοκυττάρωση, χαρακτηριστικό εύρημα λοίμωξης με HP

Μη καταληκτικό εύρημα στο επίχρισμα αποτελεί ένδειξη για επανάληψη της εξέτασης. Αν υπάρχει θετικό αποτέλεσμα για διαταραγμένη κυτταρολογία τότε συνίσταται περαιτέρω έλεγχος με κολποσκόπηση και βιοψία καθώς και έλεγχος για ΗΡV. ^{346 349 350}

Φλεγμονώδεις καταστάσεις τραχήλου

Είναι σημαντικό να αναφερθούμε στις παθήσεις που προκαλούν φλεγμονή στον τράχηλο καθώς όχι μόνο δυσχεραίνει τη σωστή διεξαγωγή και αξιολόγηση του τεστ κατά Παπανικολάου αλλά και υπάρχουν αναφορές ότι ενδέχεται να εμπλέκεται στην παθογένεση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Οι βασικές φλεγμονώδεις καταστάσεις του τραχήλου είναι η τραχηλίτιδα (οξεία και χρόνια), οι ενδοτραχηλικοί πολύποδες και οι κύστες του Naboth.

Τραχηλίτιδα

Συμπτωματολογία

Η τραχηλίτιδα είναι πιο συχνά μια ασυμπτωματική κατάσταση. Ωστόσο όταν υπάρχουν συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- Αιμορραγία κατά την περίοδο μεταξύ έμμηων ρύσεων ή μετά από σεξουαλική επαφή
- Συχνή και επώδυνη διούρηση
- Δυσπαρευνία
- Μεγάλες ποσότητες μη φυσιολογικών κολπικών εκκρίσεων (πυώδεις/βλεννοπυώδεις)^{351 352}



Εικόνα: Πυώδες έκκριμα στον τράχηλο σε περίπτωση τραχηλίτιδας

Αιτιολογία

Η φλεγμονή του τραχήλου μπορεί να οφείλεται είτε σε λοιμώδη είτε σε μη λοιμώδη αίτια. Γενικά η τραχηλίτιδα θεωρείται ότι σχετίζεται με σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, κυρίως από χλαμύδια και γονόκοκκο, όμως ουσιαστικά αυτά αποτελούν λιγότερο από το 50% των περιπτώσεων και τα υπόλοιπα παραμένουν άγνωστης αιτιολογίας.

Όπως ήδη αναφέρθηκε τα πιο συνηθισμένα λοιμώδη αίτια είναι τα χλαμύδια και ο γονόκοκκος. Άλλα δυνητικά λοιμώδη αίτια αποτελούν η σύφιλη, το μυκόπλασμα, ιός του απλού έρπη, κυτταρομεγαλοϊός, τριχομονάδα αλλά ακόμα και υπερανάπτυξη της φυσιολογικής χλωρίδας του κόλπου. Στους μη λοιμώδεις παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί για ανάπτυξη φλεγμονής περιλαμβάνονται αίτια που θα προκαλέσουν είτε χημικό είτε μηχανικό ερεθισμό³⁵¹.

Χημικός ερεθισμός:

- Αντισυλληπτικά
- Σπερματοκτόνα
- Λάτεξ
- Γυναικεία προϊόντα υγιεινής

Μηχανικός ερεθισμός:

- Ξένα σώματα
- Χειρουργικά εργαλεία

Τέλος αξίζει να αναφέρουμε ότι πιο σπάνια μπορεί να οφείλεται σε ακτινοβολία ή σε ορισμένα αυτοάνοσα νοσήματα όπως σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Behcet, σαρκοείδωση, ομαλός λειχήνας.^{352 353}

Επιπλοκές

Η τραχηλίτιδα είναι δυνατό να έχει σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία των ασθενών αλλά και των συντρόφων τους.

1. Φλεγμονώδης νόσος της πυέλου σαν αποτέλεσμα της φλεγμονής του τραχήλου είναι σημαντικό να προληφθεί γιατί μπορεί με σειρά της να προκαλέσει χρόνια πυελικό άλγος, έκτοπη κύηση και στειρότητα.
2. Ενδομητρίτιδα
3. Μετάδοση στον σύντροφο των σεξουαλικά μεταδιδόμενων παθολογιών
4. Έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για λοίμωξη HIV
5. Μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές στην κύηση και το νεογνό (η τραχηλίτιδα είναι η βασική αιτία επιπεφυκίτιδας από C. Trachomatis, N. Gonorrhoeae αλλά και πνευμονίας στα νεογνά)³⁵¹

Διάγνωση

Όπως σε όλες τις παθήσεις για να τεθεί η διάγνωση βασικό ρόλο παίζουν το ιστορικό και η κλινική εξέταση. Από το ιστορικό εκτός από τα γενικά στοιχεία θα επικεντρωθούμε σε πληροφορίες που σχετίζονται με σεξουαλικές συνήθειες, προσωπική υγιεινή, προηγούμενη νόσηση από σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα. Ακόμα μας ενδιαφέρει η ύπαρξη κάποιων από τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν παραπάνω και συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης φλεγμονής στον τράχηλο. Η κλινική εξέταση περιλαμβάνει αξιολόγηση του κόλπου και του τραχήλου. Κλασσικά ευρήματα είναι

- Πυώδεις/βλεννοπυώδεις εκκρίσεις από τον τράχηλο
- Αιμορραγία

Αν και δεν είναι ειδικά της νόσου. Επισκοπικά ο τράχηλος μπορεί να διαφέρει ανάλογα τον λοιμώδη παράγοντα στον οποίο οφείλεται η φλεγμονή. Έτσι σε:

- Γονοκοκκική ή χλαμυδιακή τραχηλίτιδα είναι πιο συχνό εύρημα οι αιμορραγίες, το οίδημα και οι βλεννοπυώδεις εκκρίσεις
- Τριχομονάδα μπορεί να παρατηρηθούν στικτές αιμορραγίες
- Ιό απλού έρπητα διάχυτες κυστικές ή ελκώδεις βλάβες

Σε κάθε γυναίκα με αυτά τα συμπτώματα πρέπει πρώτα να αποκλειστεί η ύπαρξη πυελικής φλεγμονής εξαιτίας των πιθανών επιπλοκών της. Τέλος, σε κάθε γυναίκα με υποψία για τραχηλίτιδα εργαστηριακές εξετάσεις θα βοηθήσουν στη διάγνωση. Ο έλεγχος ρουτίνας περιλαμβάνει συνήθως εξέταση για γονόκοκκο-χλαμύδια (NAATs), τριχομονάδα και βακτηριακή κολπίτιδα ενώ μπορεί να βοηθήσει και ο προσδιορισμός pH του κόλπου. Η διάγνωση όμως είναι κατά βάση κλινική³⁵².

Αντιμετώπιση

Σκοπός είναι η ύφεση των συμπτωμάτων, η πρόληψη επέκτασης της λοίμωξης αλλά και μετάδοσής της στους σεξουαλικούς συντρόφους. Συνίσταται έναρξη εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας κατά την αρχική αξιολόγηση που στοχεύει κατά κανόνα χλαμύδια και γονόρροια. Αν υπάρχει συγκεκριμένη διάγνωση για αιτιολογία λοιμώδους παράγοντα τότε η θεραπεία προσαρμόζεται ανάλογα.

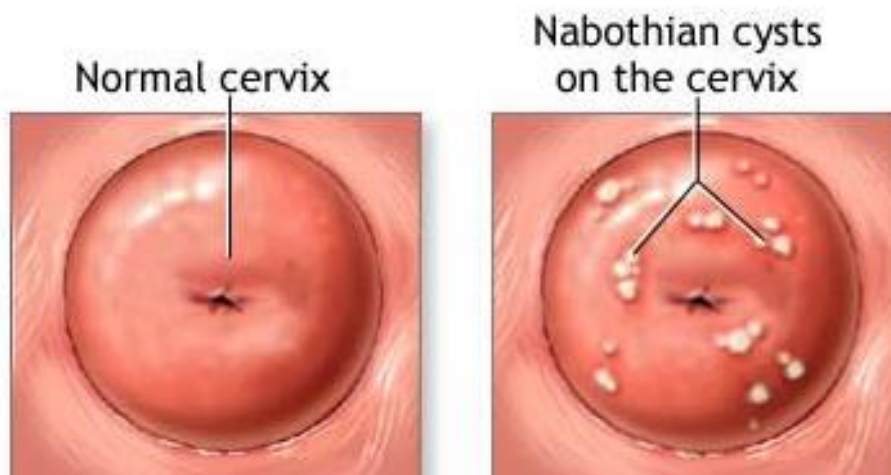
Χρόνια τραχηλίτιδα: Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται όταν κλινικά ευρήματα παραμένουν για τουλάχιστον 3 μήνες ενώ τα συνήθη λοιμώδη αίτια έχουν είτε αποκλειστεί είτε αντιμετωπιστεί. Ο βλεννογόνος του τραχήλου στις γυναίκες αυτές είναι υπεραίμικός και μπορεί να εμφανίζει εξελκώσεις. Συσχετίζεται με την ανάπτυξη κύστεων Naboth. Η μη ανταπόκριση στα αντιβιοτικά δυσκολεύει την διαχείριση της ασθενούς καθώς δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπευτική κατεύθυνση σε αυτές τις περιπτώσεις. Παρόλα αυτά κάποιες θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν καυτηριασμό στα σημεία που αιμορραγούν.

Ενδοτραχηλικοί πολύποδες

Αποτελούν αβλαβείς, φλεγμονώδεις, ογκόμορφες εξεργασίες. Η σημασία τους έγκειται στο ότι προκαλούν κολπική απώλεια σταγόνων αίματος ή αιμόρροια που μπορεί να ανησυχήσει την ασθενή και τον ιατρό. Οι πιο πολλοί βρίσκονται μέσα στον ενδοτραχηλικό αυλό και ποικίλουν από μικρούς και άμισχους μέχρι μεγάλους που μπορεί να προβάλλουν από το τραχηλικό στόμιο. Σπάνια έχουν κακοήθη εξαλλαγή. Προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη πολυπόδων αποτελούν η ηλικία, η πολυτοκία, η παχυσαρκία, υπέρταση και η χρήση ταμοξιφένης. Συνήθως είναι ασυμπτωματικοί αλλά όπως αναφέραμε μπορεί να προκαλέσουν κολπική αιμόρροια ειδικά μετά από σεξουαλική επαφή λόγω τραυματισμού. Ιστορικό και κλινική εξέταση είναι απαραίτητα. Για την ασφαλή διάγνωση βοηθούν η βιοψία υπό υστεροσκόπηση καθώς και απεικονιστικές μέθοδοι όπως υστεροσαλπιγγογραφία και διακολπικό υπερηχογράφημα. Η απλή παρακολούθηση αποτελεί επιλογή για προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μικρούς πολύποδες που δεν λαμβάνουν ταμοξιφένη ενώ στις άλλες περιπτώσεις συνίσταται η εξαίρεσή τους.³⁴⁶

Κύστη Naboth

Καλοήθης πάθηση που οφείλεται σε απόφραξη των αδενικών στομιών του τραχήλου. Η ζώνη μετάπτωσης βρίσκεται σε συνεχή επιδιόρθωση. Έτσι πλακώδης μεταπλασία σε συνδυασμό με φλεγμονή είναι δυνατόν να αποφράξουν τα στόμια των αδένων. Επίσης μπορεί να είναι αποτέλεσμα τραυματισμού κατά τον τοκετό. Συνήθως είναι πολλαπλές αλλά ασυμπτωματικές και δεν χρήζουν αντιμετώπισης. Εξαίρεση αποτελεί όταν ο τράχηλος μπορεί να είναι διογκωμένος και υπάρχει πόνος οπότε επιβάλλεται ο καυτηριασμός τους.



Σύστημα Bethesda

Ελένη Καζαντζίου

Διαγνωστική Ορολογία

Η κατηγοριοποίηση των αποτελεσμάτων του Test Pap, βασίζεται στο σύστημα Bethesda. Το σύστημα Bethesda είναι η πιο σύγχρονη ταξινόμηση που εκτός των φυσιολογικών κυτταρικών πληθυσμών, διακρίνει τα παθολογικά κύτταρα σε δύο κατηγορίες: κύτταρα χαμηλού βαθμού για ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (LGSIL) και κύτταρα υψηλού βαθμού για ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (HGSIL). Βάσει των αποτελεσμάτων και σε συνδυασμό με την ηλικία της ασθενούς, αποφασίζετε ο τρόπος περαιτέρω αντιμετώπισης και θεραπείας. Αποτελείται από έξι διαγνωστικές κατηγορίες³⁵⁴. Η φιλοσοφία του συστήματος κατά Bethesda είναι ότι κάθε διαγνωστική κατηγορία συσχετίζεται με ένα υποκρυπτόμενο κίνδυνο κακοήθειας, συνδέοντας παράλληλα αυτή την πληροφορία με την οδηγία για την κατάλληλη κλινική διαχείριση του ασθενούς. Σύμφωνα με το σύστημα αυτό, ο κυτταρολόγος πρέπει να απαντήσει αρχικά εάν το κολποτραχηλικό επίχρισμα επαρκεί για τη στήριξη ασφαλούς κυτταρολογικής διάγνωσης. Ανεπαρκές χαρακτηρίζεται το δείγμα που δεν έχει επαρκή αριθμό πλακωδών κυττάρων ή που διάφορα ξένα υλικά επικαλύπτουν το 75% των επιθηλιακών κυττάρων.

Επαρκής αριθμός πλακωδών κυττάρων θεωρούνται τα 8000 - 12000 για το συμβατικό κολποτραχηλικό επίχρισμα και τα 5000 για τα επιχρίσματα υγρής φάσης. Ωστόσο, η κυτταροβρίθεια των επιχρισμάτων είναι μερικές φορές πολύ δύσκολο να εκτιμηθεί, όπως παραδείγματος χάρη σε περιπτώσεις που παρατηρείται κυτταρόλυση ή έντονη κυτταρική συνάθροιση. Σε ατροφικά επιχρίσματα, ο αριθμός των απαιτούμενων για διάγνωση πλακωδών κυττάρων είναι ακόμα μικρότερος. Η παρουσία ενδοτραχηλικών κυττάρων ή κυττάρων από τη ζώνη μετάβασης πρέπει επίσης να αναφέρεται στην απάντηση. Σε κάποιες μελέτες καταδείχτηκε ότι η παρουσία ενδοτραχηλικών κυττάρων σε κολποτραχηλικά επιχρίσματα είναι συχνότερη σε περιπτώσεις ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων.^{354,355} Ωστόσο τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών δεν επαληθεύτηκαν στη συνέχεια από αντίστοιχες αναδρομικές μελέτες. Άλλες μελέτες απέδειξαν ότι οι γυναίκες των οποίων τα κολποτραχηλικά επιχρίσματα δεν περιέχουν ενδοτραχηλικά κύτταρα δεν έχουν αυξημένες πιθανότητες εκδήλωσης προκαρκινικών και καρκινικών αλλοιώσεων, σε σύγκριση με γυναίκες των οποίων τα κολποτραχηλικά επιχρίσματα περιέχουν ενδοτραχηλικά κύτταρα.^{354,356}

Σε περίπτωση που το κυτταρολογικό δείγμα είναι επαρκές, τότε η διάγνωση μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σύμφωνα με το υπάρχον σύστημα Bethesda.

ΣΥΣΤΗΜΑ BETHESDA 2014

<p>Αρνητικό για κακοήθη κύτταρα</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Παρουσία μικροοργανισμών • Αλλοιώσεις φλεγμονής • Αναγεννητική ατυπία • Αλλοιώσεις ακτινοβολίας • Αλλοιώσεις από χρήση ενδομητρικών αντισυλληπτικών συσκευών • Ατροφία
<p>Μη διαγνωστική ατυπία</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Μη διαγνωστική ατυπία πλακωδών κυττάρων (ASCUS) • Μη διαγνωστική ατυπία πλακωδών κυττάρων, στην οποία δεν μπορεί να αποκλεισθεί υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση (ASC-H) • Μη διαγνωστική ατυπία αδενικών κυττάρων (AGUS)
<p>Ενδοεπιθηλιακή ή αλλοίωση</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Χαμηλού βαθμού (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion) • Υψηλού βαθμού (High Grade Squamous Intraepithelial Lesion)
<p>Θετικό για κακοήθη κύτταρα</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Πλακώδες Ca • Αδενο-Ca

Ταξινόμηση Συστήματος κατά Bethesda

Η ταξινόμηση κατά Παπανικολάου δεν ανταποκρίνεται πλέον στη σύγχρονη γνώση της τραχηλικής καρκινογένεσης. Το σύστημα που προτείνεται πλέον διεθνώς είναι το σύστημα Bethesda με τη νεότερη έκδοση του 2014. Το σύστημα ταξινόμησης κατά Bethesda 2001 διαφοροποιείται από τα προηγούμενα (1988, 1991) σε ορισμένα σημεία που αφορούν κυρίως:

1. την επάρκεια του κυτταρολογικού υλικού
2. ASCUS-AGUS
3. Ενδοτραχηλικό ΑδενοCa *in situ*.

Το σύστημα ταξινόμησης κατά Bethesda 2014 διαφοροποιείται από το προηγούμενο σε ελάχιστα σημεία (π.χ. ηλικία γυναικών που εμφανίζουν καλοήθη κύτταρα του ενδομητρίου στα κολποτραχηλικά επιχρίσματα).

Ταξινόμηση BETHESDA 2014

Είδος υλικού

- Συμβατικό / Υγρής Φάσης

Επάρκεια υλικού

- Ικανοποιητικό για αξιολόγηση (σημείωση παρουσίας / απουσίας ενδοτραχηλικών κυττάρων / Ζώνης μετασχηματισμού).
- Μη ικανοποιητικό για αξιολόγηση.
 - Το δείγμα απορρίφθηκε / δεν έχει υποστεί επεξεργασία
 - Το δείγμα επεξεργάστηκε και εξετάστηκε, αλλά δεν είναι ικανοποιητικό για την αξιολόγηση των επιθηλιακών ανωμαλιών

Γενική Κατηγοριοποίηση

- Αρνητικό για ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση ή κακοήθεια
- Ανωμαλία Επιθηλιακών κυττάρων
- Άλλο

Αξιολόγηση / Ερμηνεία / Αποτέλεσμα

Αρνητικό για ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση ή κακοήθεια

Μη νεοπλασματικά ευρήματα

- Μη νεοπλασματικές κυτταρικές αλλοιώσεις
 - ✓ Πλακώδης μετάπλαση

- ✓ Κερατωσικές αλλοιώσεις
 - ✓ Σωληνώδης μετάπλαση
 - ✓ Ατροφία
 - ✓ Αλλοιώσεις σχετιζόμενες με κύηση
- Αντιδραστικές κυτταρικές αλλοιώσεις σχετιζόμενες με:
 - ✓ Φλεγμονή (συμπεριλαμβανομένης της τυπικής αναγέννησης)
 - ✓ Λεμφοκυτταρική (θυλακιδώδης) τραχιλίτις
 - ✓ Ακτινοβολία
 - ✓ Ενδομήτρια συσκευή αντισύλληψης (IUD)

- Αδενικά κύτταρα μετά υστερεκτομή

Μικροοργανισμοί

- Τριχομονάδες
- Μύκητες (Candida)
- Bacterial vaginosis
- Ακτινομύκητες
- Κυτταρικές αλλοιώσεις που συνάδουν με ιό του απλού έρπητα
- Κυτταρικές αλλοιώσεις που συνάδουν με τον κυτταρομεγαλοϊό

Άλλα

Καλοήγη ενδομητρικά κύτταρα σε γυναίκα ≥ 45 ετών

Ανωμαλίες Επιθηλιακών Κυττάρων

- Πλακωδών Κυττάρων
 - Άτυπα πλακώδη κύτταρα (ASC)
 - απροσδιορίστου σημασίας (ASC-US)
 - που δεν μπορεί να αποκλείσει HSIL (ASC-H)
 - Χαμηλού βαθμού πλακώδη ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση (LSIL), περιλαμβάνει: αλλοιώσεις από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων / ήπιας δυσπλασίας / τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (CIN 1)
 - Υψηλού βαθμού πλακώδη ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση (HSIL), περιλαμβάνει: αλλοιώσεις μέτριας και σοβαρής δυσπλασίας, καρκίνωμα *in situ*: CIN 2 και CIN 3
 - με χαρακτηριστικά ύποπτα για διήθηση (εάν υπάρχει υπόνοια διήθησης)
 - Πλακώδες καρκίνωμα
- Αδενικών Κυττάρων
 - Άτυπα αδενικά κύτταρα (AGC) (προσδιορισμός ενδοτραχηλικών, ενδομητρικών κυττάρων ή αδενικών κυττάρων μη διαφορετικά προσδιοριζόμενων NOS)

- Άτυπα αδενικά κύτταρα, υπέρ νεοπλασίας (προσδιορισμός ενδοτραχηλικών κυττάρων ή αδενικών κυττάρων γενικότερα)
- Ενδοτραχηλικό αδenoκαρκίνωμα *in situ* (AIS)
- Αδenoκαρκίνωμα (εφόσον είναι δυνατόν προσδιορίζεται εάν είναι του ενδοτραχήλου, του ενδομητρίου, εκτός μήτρας, μη διαφορετικά προσδιοριζόμενο NOS)

Άλλα Κακοήθη Νεοπλάσματα

Βοηθητικές Δοκιμασίες (Adjunctive Testing)

Αυτοματοποιημένη Αξιολόγηση της Κυτταρολογίας Τραχήλου

Σε περίπτωση αυτοματοποιημένης δοκιμασίας, προσδιορισμός του εξοπλισμού και του αποτελέσματος

Σχόλια Και Συστάσεις (προαιρετικά και εφόσον κρίνεται απαραίτητο)

- Με την εφαρμογή των βοηθητικών δοκιμασιών (adjunctive testing) ως συμπληρωματικά της Κυτταρολογίας (π.χ. HPV testing, ανοσοκυτταροχημεία) δίνονται όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες για τη φύση και τον τύπο της αλλοίωσης σε σχέση πάντα με την κυτταρομορφολογία.
- Οι συστάσεις που προτείνονται στο τέλος της έκθεσης θα πρέπει να είναι σύντομες, περιεκτικές και συμβατές με τις σύγχρονες διεθνείς οδηγίες κλινικής παρακολούθησης και στρατηγικής θεραπευτικής αντιμετώπισης.
- Επισημαίνεται επίσης, ότι για την αξιοπιστία των κυτταρολογικών αποτελεσμάτων θα πρέπει συστηματικά να εφαρμόζεται Έλεγχος Ποιότητας στα Κυτταρολογικά Εργαστήρια.

Κριτήρια καταλληλότητας συμβατικού επιχρίσματος

- 30% - 50% τουλάχιστον του επιχρίσματος καλύπτεται από αναγνωρίσιμα κύτταρα
- τουλάχιστον 5000 κύτταρα / δείγμα (1000 - 5000 κύτταρα / δείγμα θεωρείται περιορισμένης καταλληλότητας)
- 2 τουλάχιστον ομάδες των 5 τουλάχιστον αδενικών κυττάρων ή κυττάρων πλακώδους μετάπλασης
- Πρέπει να αναγνωρίζεται και να διατηρείται τουλάχιστον το 50% του επιχρίσματος όταν υπάρχουν πολλά φλεγμονώδη ή αιμορραγικά στοιχεία, εκφύλιση, βλέννη κ.α. (επικάλυψη του 50% - 75% του επιχρίσματος θεωρείται περιορισμένης καταλληλότητας)

Κριτήρια καταλληλότητας επιχρίσματος Υγρής Φάσης

- 40 % του κύκλου των 20mm καλύπτεται από κύτταρα που αναγνωρίζονται κατά τη μικροσκόπηση

- 4 τουλάχιστον κύτταρα / οπτικό πεδίο (40X)
- 2 τουλάχιστον σωροί των 5 αδενικών κυττάρων ή κυττάρων πλακώδους μετάπλασης
- πρέπει να μετρηθούν τουλάχιστον 10 πεδία οριζόντια ή κάθετα προς το κέντρο της διαμέτρου του επιχρίσματος.

Bethesda 2014 classification system for cervical cytology

Specimen type
Indicate conventional smear (Pap smear), liquid-based preparation (Pap test), versus other
Specimen adequacy
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Satisfactory for evaluation (describe presence or absence of endocervical/transformation zone component and any other quality indicators, eg, partially obscuring blood, inflammation, etc) ▪ Unsatisfactory for evaluation (<i>specify reason</i>) <ul style="list-style-type: none"> • Specimen rejected/not processed (<i>specify reason</i>) • Specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation of epithelial abnormality because of (<i>specify reason</i>)
General categorization (optional)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Negative for intraepithelial lesion or malignancy ▪ Other: see "Interpretation/results" (eg, endometrial cells in a woman older than 45 years) ▪ Epithelial cell abnormality: see "Interpretation/results" (specify "squamous" or "glandular," as appropriate)
Interpretation/results
Negative for intraepithelial lesion or malignancy
(When there is no cellular evidence of neoplasia, state this in the "General categorization" above and/or in the "Interpretation/results" section of the report—whether there are organisms or other non-neoplastic findings)
Non-neoplastic findings (optional to report)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Non-neoplastic cellular variations: <ul style="list-style-type: none"> • Squamous metaplasia • Keratotic changes • Tubal metaplasia • Atrophy • Pregnancy-associated changes ▪ Reactive cellular changes associated with: <ul style="list-style-type: none"> • Inflammation (includes typical repair) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Lymphocytic (follicular) cervicitis • Radiation • Intrauterine contraceptive device (IUD) ▪ Glandular cells status posthysterectomy
Organisms
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Trichomonas vaginalis</i> ▪ Fungal organisms morphologically consistent with <i>Candida</i> spp ▪ Shift in flora suggestive of bacterial vaginosis ▪ Bacteria morphologically consistent with <i>Actinomyces</i> spp ▪ Cellular changes consistent with herpes simplex virus ▪ Cellular changes consistent with cytomegalovirus
Other
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Endometrial cells (in a woman older than 45 years) (also specify if "negative for squamous intraepithelial lesion")
Epithelial cell abnormalities
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Squamous cell <ul style="list-style-type: none"> • Atypical squamous cells <ul style="list-style-type: none"> ◦ Of undetermined significance (ASC-US) ◦ Cannot exclude HSIL (ASC-H) • Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) (encompassing: HPV/mild dysplasia/CIN-1) • High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) (encompassing: moderate and severe dysplasia, CIS; CIN-2 and CIN-3) <ul style="list-style-type: none"> ◦ With features suspicious for invasion (<i>if invasion is suspected</i>) • Squamous cell carcinoma ▪ Glandular cell <ul style="list-style-type: none"> • Atypical <ul style="list-style-type: none"> ◦ Endocervical cells (NOS or <i>specify in comments</i>) ◦ Endometrial cells (NOS or <i>specify in comments</i>) ◦ Glandular cells (NOS or <i>specify in comments</i>) • Atypical <ul style="list-style-type: none"> ◦ Endocervical cells, favor neoplastic ◦ Glandular cells, favor neoplastic • Endocervical adenocarcinoma in situ • Adenocarcinoma <ul style="list-style-type: none"> ◦ Endocervical ◦ Endometrial ◦ Extrauterine ◦ Not otherwise specified (NOS)
Other malignant neoplasms (specify)
Adjunctive testing
Provide a brief description of the test method(s) and report the result so that it is easily understood by the clinician
Computer-assisted interpretation of cervical cytology
If case examined by an automated device, specify the device and result
Educational notes and comments appended to cytology reports (optional)
Suggestions should be concise and consistent with clinical follow-up guidelines published by professional organizations (references to relevant publications may be included)

Pap: Papanicolaou; HPV: human papillomavirus; CIN: cervical intraepithelial neoplasia; CIS: carcinoma in situ.

From: Nayar R, Wilbur DC. *The Pap Test and Bethesda 2014: "The reports of my demise have been greatly exaggerated. (after a quotation from Mark Twain)". J Low Genit Tract Dis 2015; 19:175. DOI: 10.1097/LGT.000000000000115. Copyright © 2015 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, and The International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. Reproduced with permission from Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this material is prohibited.*

Κυτταρολογικά Ευρήματα, Διαφοροδιαγνωστική Προσέγγιση & Κλινική Εφαρμογή

Οι ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις αποτελούν πρόδρομες μορφές δυσπλασίας, οι οποίες μπορούν να διαγνωσθούν κυτταρολογικά. Παρά το ότι τα κριτήρια ταξινόμησης διαφέρουν μεταξύ διαφόρων αναλυτών ωστόσο από τα μέχρι τώρα στοιχεία προκύπτει ότι οι αλλοιώσεις βαθμού CIN 1 υποστρέφουν σε ποσοστό 57%, παραμένουν ως έχουν σε ποσοστό 32%, εξελίσσονται σε CIN 3 σε ποσοστό 11% και σε διηθητικό καρκίνο σε ποσοστό 1%. Αντίστοιχα, οι αλλοιώσεις βαθμού CIN 2 υποστρέφουν σε ποσοστό 43%, παραμένουν ως έχουν σε ποσοστό 35%, εξελίσσονται σε CIN 3 σε ποσοστό 22% και σε διηθητικό καρκίνο σε ποσοστό 5%. Τέλος οι αλλοιώσεις βαθμού CIN 3 υποστρέφουν σε ποσοστό 32%, παραμένουν ως έχουν σε ποσοστό μεγαλύτερο του 52% και εξελίσσονται σε διηθητικό καρκίνο σε ποσοστό μεγαλύτερο του 12%. Στην παθογένεια των ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων υπεισέρχεται ο ιός HPV του οποίου και έχουν αναγνωριστεί περισσότερα από 80 διαφορετικά παθογόνα στελέχη. Εξ' αυτών, μόνο 40 προσβάλλουν το γυναικείο γεννητικό σύστημα. Από τα 40 αυτά στελέχη, μόνο τα 13 θεωρούνται υψηλού κινδύνου και έχουν ανιχνευθεί στο 90% των περιπτώσεων τόσο ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας όσο και διηθητικού καρκινώματος.³⁵⁷

Το τροποποιημένο σύστημα ταξινόμησης των ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων κατά Bethesda, διακρίνει τις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις χαμηλού (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion - LGSIL) και υψηλού βαθμού (High Grade Squamous Intraepithelial Lesion - HGSIL), παραβλέποντας την έως πρόσφατα χρησιμοποιούμενη διάκριση σε ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία βαθμού 1, 2 και 3 (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN 1,2,3). Έτσι η προσβολή από HPV με ή χωρίς παρουσία αλλοιώσεων CIN 1, ταξινομείται πλέον ως LGSIL, ενώ οι αλλοιώσεις CIN 2 και 3 με ή χωρίς τη συνύπαρξη αλλοιώσεων από τον ιό HPV, ταξινομούνται πλέον ως HGSIL. Ο λόγος είναι καθαρά κλινικός και αφορά στη διαπίστωση ότι οι χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις σπάνια υφίστανται κακοήγη εξαλλαγή, σε αντίθεση με τις υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις, οι οποίες έχουν ενοχοποιηθεί για πολύ υψηλά ποσοστά κακοήθους εξαλλαγής.

Η ταξινόμηση μιας ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης επιτυγχάνεται με ασφάλεια με την απλή μικροσκόπηση. Η χρήση περισσότερο εξελιγμένων εργαστηριακών μεθόδων όπως ο προσδιορισμός του στελέχους HPV, δεν μπορεί να προσφέρει στην ταξινόμηση της βλάβης, δεδομένου ότι τα χαμηλής επικινδυνότητας στελέχη του ιού εντοπίζονται μεν συχνότερα σε περιπτώσεις LGSIL, ωστόσο τα υψηλής επικινδυνότητας στελέχη του ιού παρατηρούνται σε μεγάλα ποσοστά τόσο των LGSIL όσο και των HGSIL.

Η χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση αφορά τα επιπολής και τα ενδιάμεσα κύτταρα του φυσιολογικού επιθηλίου. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την αναγεννητική ατυπία πλακωδών ή ενδοτραχηλικών κυττάρων, την ασαφή

κοιλοκυττάρωση και την μη διαγνωστική ατυπία των πλακωδών κυττάρων (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance- ASC-US). Η κυτταρολογική διάγνωση LGSIL πρέπει να ακολουθείται από κολποσκόπηση και λήψη βιοπτικού υλικού από τις ύποπτες περιοχές. Έχει παρατηρηθεί ότι το 18% των γυναικών με κυτταρολογική διάγνωση LGSIL παρουσιάζουν ιστολογική εικόνα HGSIL στην βιοψία που ακολουθεί. 49 Η εξέταση ανίχνευσης HPV δεν αποδίδει, δεδομένου ότι αποβαίνει θετική στο 83% των περιπτώσεων. Η διενέργεια εκτομής ή απόξεσης δεν έχει θέση εάν προηγουμένως δεν έχει διενεργηθεί ιστολογικός έλεγχος της ύποπτης περιοχής. Σε περίπτωση που η κολποσκόπηση δεν αποδώσει ή είναι αρνητική, τότε συστήνεται η λήψη κυτταρολογικού υλικού από τον ενδοτράχηλο, εκτός αν η ασθενής είναι έγκυος. Σε περίπτωση που και πάλι δεν αποδειχτεί η παρουσία κάποιας προκαρκινικής αλλοίωσης, τότε συστήνεται η επανάληψη της κυτταρολογικής εξέτασης σε 6 μήνες ή ο εργαστηριακός έλεγχος για HPV σε ένα έτος. Σε περίπτωση που οι δύο αυτές εξετάσεις δείξουν την παρουσία άτυπων πλακωδών κυττάρων ή προσβολής από τον ιό HPV, τότε συνιστάται η επανάληψη της κολποσκόπησης. Σε αντίθετη περίπτωση, η ασθενής συστήνεται να κάνει το συνήθη κυτταρολογικό έλεγχο ρουτίνας.^{357,358}

Η υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση αφορά τα βασικά και τα παραβασικά κύτταρα του φυσιολογικού επιθηλίου. Συνοδεύεται στο 97% των περιπτώσεων με προσβολή από υψηλής επικινδυνότητας στέλεχος του ιού HPV. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την ατροφία, την μετάπλαση της ζώνης μετάβασης, την παρουσία αποφολιδωμένων ενδομητρικών κυττάρων (είτε επιθηλιακών είτε στρωματικών), τη λεμφοζιδιακή τραχηλίτιδα, τις αλλοιώσεις από χρήση ενδομητρικών αντισυλληπτικών συσκευών, τα ASC-US, ASC-H και Αδενοκαρκίνωμα *In Situ* (AIS).

Σύμφωνα με τις οδηγίες της ASCCP (American society for Colposcopy and Cervical Pathology) του 2002, σε περίπτωση που παρατηρηθούν αλλοιώσεις LGSIL σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες έχουν κλινικά ή κυτταρολογικά διαπιστωμένα ατροφικό επιθήλιο και δεν λαμβάνουν ορμονικά σκευάσματα, τότε μπορεί να συστηθεί η τεχνητή ωρίμανση του επιθηλίου με τοπική χρήση οιστρογονικών σκευασμάτων και η επανάληψη της κυτταρολογικής εξέτασης 1 εβδομάδα μετά το τέλος της θεραπείας. Οπωσδήποτε πρέπει να πραγματοποιηθεί τυποποίηση του παθογόνου στελέχους του ιού HPV, 1 έτος μετά το αρχικό τεστ Pap. Ακόμη η κυτταρολογική εξέταση πρέπει να επαναληφθεί τουλάχιστον 2 φορές με μεσοδιάστημα 4-6 μηνών. Σε περίπτωση που οι επαναληπτικές κυτταρολογικές εξετάσεις αποβούν αρνητικές και ο εργαστηριακός έλεγχος για HPV δεν ανιχνεύσει κάποιο από τα παθογόνα στελέχη υψηλού κινδύνου, τότε η ασθενής συνεχίζει το συνήθη προληπτικό κυτταρολογικό έλεγχο ρουτίνας. Όταν όμως οι επαναληπτικές κυτταρολογικές εξετάσεις αναδείξουν την παρουσία έστω και άτυπων κυττάρων ή ο εργαστηριακός έλεγχος για HPV ανιχνεύσει κάποιο από τα παθογόνα στελέχη υψηλού κινδύνου, τότε συστήνεται επαναληπτική κολποσκόπηση.

Σε περίπτωση που παρατηρηθούν αλλοιώσεις LGSIL σε έφηβες γυναίκες, τότε επιβάλλεται κολποσκόπηση και λήψη βιοπτικού υλικού από την ύποπτη περιοχή. Οπωσδήποτε πρέπει να πραγματοποιηθεί τυποποίηση του παθογόνου στελέχους του

ιού HPV, 1 έτος μετά το αρχικό τεστ Pap. Ακόμη η κυτταρολογική εξέταση πρέπει να επαναληφθεί τουλάχιστον 2 φορές με μεσοδιάστημα 6 μηνών. Σε περίπτωση που οι επαναληπτικές κυτταρολογικές εξετάσεις αποβούν αρνητικές και ο εργαστηριακός έλεγχος για HPV δεν ανιχνεύσει κάποιο από τα παθογόνα στελέχη υψηλού κινδύνου, τότε η ασθενής συνεχίζει το συνήθη προληπτικό κυτταρολογικό έλεγχο ρουτίνας. Όταν όμως οι επαναληπτικές κυτταρολογικές εξετάσεις αναδείξουν την παρουσία έστω και άτυπων κυττάρων ή ο εργαστηριακός έλεγχος για HPV ανιχνεύσει κάποιο από τα παθογόνα στελέχη υψηλού κινδύνου, τότε συστήνεται επαναληπτική κολποσκόπηση.

Σε περίπτωση που παρατηρηθούν αλλοιώσεις HGSIL, τότε επιβάλλεται η κολποσκόπηση και λήψη βιοπτικού υλικού από την ύποπτη περιοχή. Σε περίπτωση που αποδειχτεί ιστολογικά ότι δεν υπάρχει καθόλου αλλοίωση ή πρόκειται για μια LGSIL, τότε τα προηγούμενα κυτταρολογικά δείγματα πρέπει να ανασκοπηθούν και να επαναξιολογηθούν. Σε περίπτωση που τα ιστολογικά ευρήματα ταυτιστούν με τα κυτταρολογικά, τότε συστήνεται η διαγνωστική εκτομή, εφόσον η ασθενής δεν είναι έγκυος. Σε περίπτωση που πρόκειται για νεαρές γυναίκες, στη διαγνωστική προσέγγιση έχει θέση εδώ μια επανάληψη της κολποσκόπησης. Σε εγκύους γυναίκες η κολποσκόπηση πρέπει να γίνεται από πεπειραμένους γυναικολόγους, δεδομένου ότι η λήψη δείγματος από τον ενδοτράχηλο αντενδείκνυται αυστηρά σε περίπτωση εγκυμοσύνης. Εν γένει σε εγκύους γυναίκες δεν ενδείκνυται η θεραπευτική αντιμετώπιση της HGSIL, παρά μόνο σε περιπτώσεις που διαπιστώνεται ανάπτυξη διηθητικού πλακώδους καρκινώματος.

Σε περίπτωση που ένα δείγμα παρουσιάζει αλλοιώσεις τόσο HGSIL όσο και LGSIL, τότε κατατάσσεται ως HGSIL αλλοίωση. Ωστόσο πολλές φορές τα έντονα δυσπλαστικά κύτταρα είναι πολύ λίγα. Υπάρχουν ακόμα περιπτώσεις στις οποίες παρατηρείται έντονη κερατινοποίηση και δεν είναι δυνατόν να ταξινομηθεί η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία σε υψηλού ή χαμηλού βαθμού. Οι περιπτώσεις αυτές ανέρχονται σε 3,4% του συνόλου των περιπτώσεων ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας.

Η δυνατότητα διάκρισης μιας HGSIL από ένα πλακώδες διηθητικό καρκίνωμα, και αντιστρόφως, πολλές φορές δεν είναι απόλυτα εφικτή σε κυτταρολογικά υλικά. Το γεγονός αυτό πρέπει να είναι γνωστό στον κλινικό ιατρό, ο οποίος πρέπει να επαληθεύει σε δεύτερο χρόνο την παθολογική κυτταρολογική διάγνωση με κολποσκόπηση και βιοψία.

Η κατηγορία ASC-US εισήχθη το 1988 στο σύστημα ταξινόμησης Bethesda, προκειμένου να περιγράψει την παρουσία κυτταρικής ατυπίας πιο σοβαρής από αυτή που μπορεί να αποδοθεί σε αναγέννηση του επιθηλίου αλλά ελάχιστα αποκλίνουσας από μια σαφή διάγνωση ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας. Ουσιαστικά ο όρος ASC-US εκφράζει περισσότερο μια υποψία και λιγότερο μια τυπική διάγνωση, ωστόσο η χρησιμότητά του έχει αναγνωρισθεί από τη συντριπτική πλειοψηφία των κυτταρολόγων. Πιθανή κατάργηση της κατηγορίας αυτής θα οδηγούσε στην αύξηση μεν των αναφερομένων περιπτώσεων LGSIL αλλά στη μείωση των HGSIL, των οποίων η ανίχνευση δικαιολογεί ουσιαστικά τον ευεργετικό ρόλο της κυτταρολογίας ως προληπτικής ιατρικής εξέτασης. Σε έρευνες που έχουν γίνει, διαπιστώθηκε ότι το 10-

20% των περιπτώσεων ASC-US αντιστοιχούσαν ιστολογικά σε περιπτώσεις HGSIL. Ακόμη, επειδή το σύνολο των απαντήσεων ASC είναι συγκριτικά πολύ μεγαλύτερο, περιλαμβάνει μεγαλύτερο αριθμό HGSIL απ' ό τι το σύνολο των κυτταρολογικών δειγμάτων που είχαν εξ' αρχής χαρακτηριστεί ως HGSIL.³⁵⁹

Οι ειδικοί εκτιμούν ότι το σύνολο των ASC δεν πρέπει να υπερβαίνει το 5% του συνόλου των τεστ Pap. Ειδικά η αναλογία ASC / SIL διαγνώσεων δεν πρέπει να υπερβαίνει το 3/1.

Μετά την τροποποίηση του συστήματος ταξινόμησης Bethesda, το 2001, τα ASC περιστατικά διακρίθηκαν σε αυτά που παρουσιάζουν μη διαγνωστική ατυπία (ASC-US) και σε αυτά των οποίων η κυτταρολογική εικόνα δεν μπορεί να αποκλείσει την παρουσία HGSIL (ASC-H).

Σε περίπτωση που διαγνωσθεί κυτταρολογικά μη διαγνωστική ατυπία πλακωδών κυττάρων, πρέπει να ανιχνευθεί το παθογόνο στέλεχος του ιού HPV και να επαναληφθεί η κυτταρολογική εξέταση σε 4-6 μήνες. Εάν ανιχνευθούν ξανά άτυπα κύτταρα και το στέλεχος HPV είναι υψηλής επικινδυνότητας, τότε συνιστάται κολποσκόπηση και λήψη βιοψτικού υλικού. Εάν η κολποσκόπηση δεν τεκμηριώσει την παρουσία ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης ή νεοπλασίας, τότε συνιστάται επανάληψη της κυτταρολογικής εξέτασης για 2 φορές με μεσοδιάστημα 6 μηνών και επανέλεγχος του DNA του ιού HPV σε 12 μήνες. Εάν οι δύο κυτταρολογικές εξετάσεις καταδείξουν εκ νέου την παρουσία άτυπων κυττάρων, τότε συνιστάται κολποσκόπηση, αλλιώς η ασθενής δεν ανήκει πλέον στην ομάδα υψηλού κινδύνου και συνιστάται η περιοδική πλέον κυτταρολογική εξέταση ρουτίνας.

Σε περίπτωση που υπάρχει πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης μεταξύ ASC και ατροφικού επιθηλίου, μπορεί να χρησιμοποιηθεί τοπικά οιστρογονικό σκεύασμα με σκοπό την τεχνητή ωρίμανση του επιθηλίου και στη συνέχεια να επαναληφθεί η κυτταρολογική εξέταση, 1 εβδομάδα μετά τη λήξη της θεραπείας.³⁶⁰ Η διάγνωση ατυπίας (ASC) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες επαληθεύεται ιστολογικά (ως ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση) μόνο στο 17% των περιπτώσεων και η παρουσία HPV μόνο στο 10%, σε αντίθεση με τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, στις οποίες η διάγνωση ατυπίας επαληθεύεται σε ποσοστό 46% και η παρουσία HPV σε ποσοστό 50%.³⁶¹

Η υποκατηγορία ASC-H αποτελεί το 5-10% του συνόλου των περιπτώσεων ASC. Η διάγνωση ASC-H συνδυάζεται στο 48% των περιπτώσεων με ιστολογική διάγνωση HGSIL, έναντι μόνο 13% των απλών περιπτώσεων ASC-US. 63 Η ενδεδειγμένη αντιμετώπιση μιας κυτταρολογικά διαγνωσμένης περίπτωσης ASC-H είναι η διενέργεια κολποσκόπησης και η λήψη βιοψτικού υλικού. Σε περίπτωση που η κυτταρολογική ατυπία δεν επιβεβαιωθεί ιστολογικά, τότε συνιστάται ανασκόπηση του κυτταρολογικού υλικού και επανάληψη της κυτταρολογικής εξέτασης σε διάστημα 6 και 12 μηνών καθώς και η μετά έτος εργαστηριακή τυποποίηση του παθογόνου στελέχους HPV.³⁶⁰ Σε περίπτωση που ο περαιτέρω έλεγχος αποβεί αρνητικός, η

ασθενής δεν θεωρείται ότι ανήκει πλέον σε ομάδα υψηλού κινδύνου και συνιστάται η περιοδική πλέον κυτταρολογική εξέταση ρουτίνας.

Σε περίπτωση που τα αδενικά κύτταρα παρουσιάζουν ατυπία που θέτει υπόνοια AIS ή αδενοκαρκινώματος, τότε η κυτταρολογική εικόνα ταξινομείται ως AGC-US (Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance). Η κατηγορία αυτή υποδιαιρείται σε AGC-ενδομητρικής προέλευσης, AGC- ενδοτραχηλικής προέλευσης και σε AGC-NOS (Non-Otherwise Specified).

Περίπου το 50% των ασθενών με διάγνωση AGC-ενδομητρικής προέλευσης, παρουσιάζουν τελικά κάποια σημαντική αλλοίωση, η οποία μπορεί να είναι διηθητική ή *in situ* αδενοκαρκίνωμα αλλά μπορεί και να είναι πλακώδους προέλευσης. Η παρουσία άτυπων ενδομητρικών κυττάρων έχει συσχετισθεί με μεγαλύτερη πιθανότητα παρουσίας νεοπλασίας.

Σε ασθενείς με διάγνωση AGC-US είναι απαραίτητη η διενέργεια κολποσκόπησης, με διενέργεια ιστοληψίας ή και ευρύτερης βιοψίας (εάν κυτταρολογικά έχει τεθεί ισχυρή υπόνοια παρουσίας νεοπλασίας). Επιπλέον σε γυναίκες αυτής της κατηγορίας με ηλικία μεγαλύτερη των 35 ετών ή απροσδόκητη αιμορραγία από τον κόλπο, πρέπει να λαμβάνεται βιοπτικό υλικό από το ενδομήτριο. Σε περίπτωση που οι επιπλέον εξετάσεις δεν τεκμηριώσουν την παρουσία καρκινικών ή προκαρκινικών αλλοιώσεων, τότε συστήνεται η επανάληψη του τεστ Pap για 4 διαδοχικές φορές, με μεσοδιάστημα 4-6 μηνών. Εάν οι συνεχόμενες κυτταρολογικές εξετάσεις τεκμηριώσουν την παρουσία παθολογικών αλλοιώσεων, τότε συνιστάται επανάληψη της κολποσκόπησης.

Η παρουσία ακόμα και καλοήθων ενδομητρικών κυττάρων σε τεστ Pap μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών πρέπει να μας προβληματίζει, δεδομένου ότι το 6% των περιπτώσεων αφορά σε καρκινώματα και το 12% σε υπερπλασία του ενδομητρίου, πόσο μάλλον όταν το 25% των γυναικών αυτών είναι ασυμπτωματικές και ουσιαστικά η αρχική ανίχνευση της καρκινικής ή προκαρκινικής αλλοίωσης δεν μπορεί να επιτευχθεί παρά μόνο κυτταρολογικά.^{66,67} Για τους πιο πάνω λόγους, η αναφορά της παρουσίας φυσιολογικών ενδομητρικών κυττάρων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες γίνεται από το 1991 σε ξεχωριστή κατηγορία του συστήματος ταξινόμησης Bethesda, υπό τον τίτλο «ανωμαλία επιθηλιακών κυττάρων». Μετά το 2001 ο όρος τροποποιήθηκε («άλλο») και επεκτάθηκε σε όλες τις περιπτώσεις γυναικών ηλικίας άνω των 40 ετών, ανεξαρτήτως της ορμονικής τους κατάστασης.³⁶²

Τέλος, πρέπει να έχουμε πάντοτε υπόψη μας ότι με το τεστ Pap είναι εφικτός ο ορμονικός έλεγχος μιας ασθενούς, δεδομένου ότι ο βαθμός ωρίμανσης του επιθηλίου εξαρτάται από τα επίπεδα ορμονών που κυκλοφορούν στο αίμα του ασθενούς.³⁶³ Τα δείγματα για αυτό το σκοπό λαμβάνονται από το πλάγιο κολπικό τοίχωμα. Ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης είναι ο δείκτης ωρίμανσης, ο οποίος είναι η αναλογία παραβασικών/ διαμέσων/ επιπολής κυττάρων. Η ερμηνεία του ορμονικού δείκτη είναι εφικτή μόνο όταν είναι διαθέσιμα η ηλικία του ασθενούς, η ημερομηνία της

τελευταίας έμμηνης ρήσης, το κλινικό ιστορικό και η πιθανή λήψη φαρμακευτικών σκευασμάτων.

Bethesda 2014

Γιατί τότε;

Την περασμένη δεκαετία παρατηρήθηκαν αρκετές αλλαγές στην σφαίρα της ανίχνευσης, πρόληψης και διαχείρισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Αυτές περιλαμβάνουν την αυξημένη χρήση υγρών παρασκευάσματα, την προσθήκη συνδοκιμών (Pap και hrHPV δοκιμές) και, πιο πρόσφατα, την πρωταρχική δοκιμή hrHPV ως πρόσθετη εξέταση εκλογής, περαιτέρω πληροφορίες για τη βιολογία του HPV, αλλαγές στην ορολογία της ιστοπαθολογίας, έγκριση και εφαρμογή προφυλακτικών εμβολίων HPV και επικαιροποιημένες κατευθυντήριες γραμμές για τον έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και την κλινική τους διαχείριση. Τα τελευταία χρόνια, η επικρατούσα άποψη βασίζεται στα αποδεικτικά στοιχεία που έφεραν στο φως οι κατευθυντήριες οδηγίες. Αυτά έχουν ενσωματώσει τις θεμελιώδεις αρχές της εξισορρόπησης των βλαβερών συνεπειών και των οφελών καθώς και της παροχής ισότιμης διαχείριση για ισότιμους κινδύνους.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης για τα μη φυσιολογικά αποτελέσματα της τραχηλικής κυτταρολογίας ενημερώθηκαν το 2006 και το 2012, με αυξημένη ενσωμάτωση της hrHPV και γονοτυποποίηση για διαλογή και παρακολούθηση. Όταν ο αρχικός έλεγχος γίνεται μόνο με τη δοκιμασία HPV, τότε χρησιμοποιείται το test Pap ως δεύτερη εξέταση ή για ταξινόμηση για μη HPV θετικούς.³⁶⁴ Με την αυξημένη πρόσληψη εμβολιασμού κατά του ιού HPV και τις επιπτώσεις του μειωμένου επιπολασμού των σχετιζόμενων με HPV16 / 18 δερματικών αλλοιώσεων, η κυτταρολογία του τραχήλου της μήτρας θα γίνει ακόμη πιο δύσκολη λόγω της απώλειας ευαισθησίας όταν ο επιπολασμός της νόσου είναι χαμηλός. Βάσει όλων αυτών των αλλαγών, το 2014 ήταν η κατάλληλη στιγμή για την αναθεώρηση και επικαιροποίηση της ορολογίας του συστήματος Bethesda του 2001, τη βελτίωση των μορφολογικών κριτηρίων και της ενσωμάτωσης νέων πληροφοριών σε μια τρίτη έκδοση του άτλαντα Bethesda για την κυτταρολογία του τραχήλου της μήτρας.³⁶⁵

Διαδικασία

Ο Δρ. Ritu Nayar, Πρόεδρος της Αμερικανικής Εταιρείας Κυτταροπαθολογίας το 2014, διόρισε ομάδα εργασίας για το update του 2014 υπό την προεδρία του Dr. David Wilbur (Πρόεδρος της Αμερικανικής Εταιρείας της Κυτταροπαθολογίας το 2002), που αποτελούσαν από κυτταροπαθολόγους, γιατρούς και επιδημιολόγους. Επειδή προβλέφθηκε ότι θα υπάρξουν ελάχιστες αλλαγές στην ορολογία που συνιστά η TBS-

2001, δεν πραγματοποιήθηκε γενική συναίνεση για το update. Η ομάδα εργασίας χωρίστηκε σε 12 υποομάδες, καθεμιά από τις οποίες ήταν υπεύθυνη για ένα από τα 12 κεφάλαια του άτλαντα. Οι ομάδες πραγματοποίησαν ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και πρότειναν νέο περιεχόμενο.³⁶⁶ Οι προτάσεις αυτές μοιράστηκαν με τη διεθνή κοινότητα κυτταροπαθολογίας μέσω ενός πίνακα ανακοινώσεων στο διαδίκτυο, από τον Μάρτιο μέχρι τον Ιούνιο του 2014. Συνολικά, υποβλήθηκαν 2.454 απαντήσεις από άτομα 59 χωρών οι οποίες και αναθεωρήθηκαν από τις ομάδες εργασίας. Αυτή η διαδικασία κατέληξε στην τελειοποίηση του περιεχομένου, το οποίο στη συνέχεια ενσωματώθηκε στο TBS-2014 και στην τρίτη έκδοση του άτλαντα Bethesda.^{366,367}

Τι έχει αλλάξει;

Το σύστημα Bethesda 2014 για τη γυναικολογική κυτταροπαθολογία έχει τυποποιήσει την αναφορά της ορολογίας κατά το τελευταίο τέταρτο του αιώνα. Με αυτόν τον τρόπο, επέτρεψε τη βελτίωση της επικοινωνίας μεταξύ των επαγγελματιών σε όλο τον κόσμο, διευκόλυνε μεγάλα ερευνητικά έργα και κλινικές δοκιμές και παρείχε τη βάση από την οποία έχουν αναπτυχθεί ομοιόμορφα στρατηγικές διαχείρισης βάσει κινδύνου. Με την πάροδο του χρόνου, οι αλλαγές στην ορολογία και την υποκείμενη επιστήμη απαιτούν αναθεωρήσεις και η τρίτη έκδοση του Bethesda "Atlas" είναι το αποτέλεσμα μιας ετήσιας προσπάθειας για την παροχή μιας τέτοιας ενημέρωσης. Δημιουργήθηκε και προσφέρθηκε νέο υλικό μέσω ενός δελτίου του Διαδικτύου, το οποίο επέτρεψε την επεξεργασία ευρέων σχολίων που ενσωματώθηκαν. Συλλέχθηκαν νέες εικόνες, οι οποίες περιλάμβαναν πολλά νέα παραδείγματα αμφιλεγόμενων παρουσιάσεων. Δημιουργήθηκε νέο ιστορικό υλικό στην επιστημονική βάση που υποστηρίζει τις κατηγορίες ορολογίας, τους πλέον σύγχρονους αλγόριθμους διαχείρισης και περιεκτικές αναφορές. Η προσπάθεια ανανεώνει πλήρως αυτή την πρότυπη αναφορά, η οποία αποτελεί ένα φθινό και επομένως ευρέως διαθέσιμο πόρο για την κυτταρολογική κοινότητα του κόσμου.^{366,367}

Τρίτη έκδοση του άτλαντα Bethesda

Κάθε κεφάλαιο έχει ενημερωθεί εκτεταμένα και η μορφή περιλαμβάνει: (1) background και εισαγωγή, συμπεριλαμβανομένης της βασικής κυτταρικής βιολογίας, (2) περιγραφή των ορισμών, κυτταρολογικά κριτήρια, επεξηγηματικές σημειώσεις που καλύπτουν τα δύσκολα μορφολογικά πρότυπα, μίμηση επιθηλιακών³⁶² αλλοιώσεων και τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής διαχείρισης (3) δείγματα αναφορών και (4) συγκεκριμένες βασικές αναφορές. Τα κυτταρομορφολογικά κριτήρια περιγράφονται με γενικούς όρους και έχουν προστεθεί πίνακες για να συγκριθούν τα κριτήρια. Σημειώστε ότι η TBS δεν υποστηρίζει καμία συγκεκριμένη μεθοδολογία ή κατασκευαστή/ες για τη συλλογή δειγμάτων, τον υποβοηθούμενο από υπολογιστή

έλεγχο, τον συμπληρωματικό HPV ή άλλους ελέγχους. Περισσότερες από 1.000 εικόνες αξιολογήθηκαν για την τρίτη έκδοση του άτλαντα Bethesda, συμπεριλαμβανομένων και των 186 εικόνων από τη δεύτερη έκδοση. Οι τελικές επιλογές έγιναν μετά από μια διαδικασία επανεξέτασης πολλαπλών σταδίων: πρώτα από τους ειδικούς για κάθε κεφάλαιο και μετά από μια υποομάδα του Bethesda 2014 Task Force. Οι 370 εικονογραφήσεις του άτλαντα απεικονίζουν ένα φάσμα μορφολογικών διακυμάνσεων που παρατηρήθηκαν τόσο σε επιχρίσματα με συμβατικό Pap τεστ όσο και σε Pap τεστ με κυτταρολογία υγρής φάσης. Το 58% είναι καινούργιες εικόνες και το 42% είναι από τη δεύτερη έκδοση. Το 40% προέρχεται από παρασκευάσματα από συμβατικό Pap τεστ και το 60% προέρχεται από παρασκευάσματα από Pap τεστ με κυτταρολογία υγρής φάσης. Ορισμένες εικόνες αντιπροσωπεύουν κλασικά παραδείγματα μιας οντότητας, ενώ άλλα επιλέχθηκαν για να επεξηγήσουν μορφολογικά χαρακτηριστικά που μπορεί να μην ερμηνεύονται με τον ίδιο τρόπο από όλους τους κυτταρολόγους. Μια σύντομη περίληψη του update του κεφαλαίου του άτλαντα παρέχεται παρακάτω. ^{368,369}

Κεφάλαιο 1: Επάρκεια

Η αξιολόγηση της επάρκειας των δειγμάτων θεωρείται από πολλούς ως το μοναδικό σημαντικό στοιχείο διασφάλισης της ποιότητας του συστήματος Bethesda. Τα δεδομένα και η κλινική εμπειρία σχετικά με την επάρκεια των δειγμάτων από το 2001 επανεξετάστηκαν, οδηγώντας στη συμπερίληψη πρόσθετων οδηγιών για ειδικές καταστάσεις, όπως η αξιολόγηση της κυτταρικής συμπεριφοράς στα δείγματα που προέρχονται από ασθενείς που έχουν υποστεί ακτινοβολήση, παρεμβατικές ουσίες (π.χ. λιπαντικό, αίμα) και τα αποτελέσματα επάρκειας στον HPV δοκιμές.³⁷⁰

Κεφάλαιο 2: Μη-νεοπλασματικές μεταβολές

Περιλαμβάνεται μια εκτεταμένη ποικιλία «φυσιολογικών» ευρημάτων καθώς και μη νεοπλασματικά μιμητικά των κλασικών επιθηλιακών ανωμαλιών, παρέχοντας μια πληρέστερη αναπαράσταση των μορφολογικών παραλλαγών που μπορούν να συναντηθούν στα παρασκευάσματα του τραχηλικού κυτταρολογικού συστήματος (εικόνα 1).³⁷⁰

Κεφάλαιο 3: Κύτταρα ενδομητρίου

Η ηλικία για την αναφορά των κυτταρολογικά ευαίσθητων ενδομητρικών κυττάρων έχει αυξηθεί σε γυναίκες ηλικίας ≥ 45 ετών ³⁷⁰

Κεφάλαιο 4: Ατυπα πλακώδη Κύτταρα

Η κατηγορία των ASC είναι μακράν η πιο συχνά αναφερθείσα ανώμαλη ερμηνεία της κυτταροτομής του τραχήλου της μήτρας. Το ASC εξακολουθεί να ορίζεται ως η γενική κατηγορία με υποκατηγορία ως ASC-US και ASC-H. Η διχοτόμος αναφορά για τους καθρέφτες ASC που παρατηρήθηκαν για τα LSIL και HSIL. Πρέπει να τονιστεί ότι η κατηγορία ASC αναπτύχθηκε για να υποδείξει την ερμηνεία ενός ολόκληρου δείγματος, όχι μεμονωμένων κυττάρων, επειδή η ατυπία σε μεμονωμένα κύτταρα παραμένει μια πολύ υποκειμενική και επομένως μεταβλητή ερμηνεία. Τα κοινά πρότυπα που ερμηνεύονται ως ASC-US και ASC-H αναθεωρούνται και παρέχονται

κατευθύνσεις για να επιτρέπουν στα εργαστήρια να χρησιμοποιούν αυτή την κατηγορία αναφοράς μαζί με τα αποτελέσματα των δοκιμών HPV για την παρακολούθηση της ποιότητας και της συνέπειας μεταξύ των επαγγελματιών και των εργαστηρίων.³⁷⁰

Κεφάλαιο 5: Ανωμαλίες των πλακωδών κυττάρων (SIL)

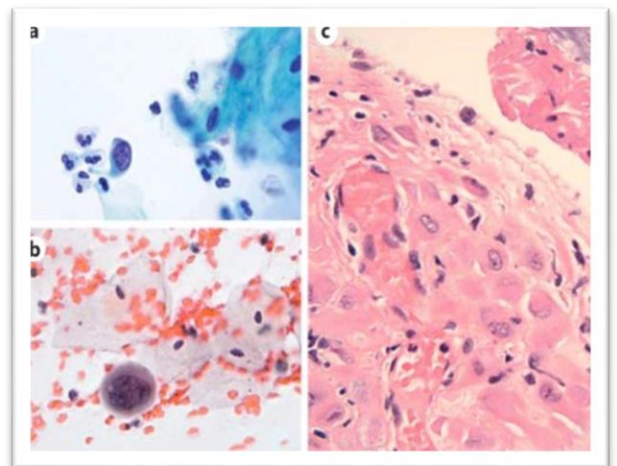
Η διχοτομημένη ορολογία αναφοράς για τα LSIL και HSIL διατηρείται και αντικατοπτρίζει την τρέχουσα κατανόηση της φυσικής ιστορίας των λοιμώξεων που σχετίζονται με τον HPV - οι μεταβολές χαμηλής ποιότητας αντιπροσωπεύουν την παραγωγική, σε μεγάλο βαθμό παροδική μόλυνση από HPV και η μορφολογία υψηλού βαθμού μια προκαρκινική αλλοίωση. Με βάση την κατανόησή μας για τη βιολογία του HPV και τη συμπεριφορά των προ-επεμβατικών, πλασματικών βλαβών που σχετίζονται με HPV, η εστίαση της ανίχνευσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στοχεύει πρωτίστως στην ανίχνευση και τη θεραπεία της HSIL. Έτσι, το κεφάλαιο αυτό έχει επεκταθεί ουσιαστικά ώστε να περιλαμβάνει προβληματικά πρότυπα και μιμητικά που μπορεί να οδηγήσουν σε σφάλματα εντοπισμού και / ή ερμηνείας των μη νεοπλασματικών μεταβολών ως HSIL / ASC-H και αντιστρόφως (βλ. εικόνες).³⁷⁰

Κεφάλαιο 6: Ανωμαλίες των αδενικών επιθηλιακών κυττάρων

Το τεστ Παπανικολάου δεν σχεδιάστηκε για να εξετάσει τις αδενικές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας και αυτές οι ανωμαλίες είναι πιο δύσκολο να δοκιμαστούν και να ερμηνευθούν σε σύγκριση με τα πλακώδη ομόλογά τους. Ωστόσο, εξαιτίας της βελτίωσης των συσκευών δειγματοληψίας και της αύξησης του ενδοκαρδιακού αδενοκαρκινώματος σε σχέση με το καρκίνωμα των πλακωδών κυττάρων τις τελευταίες 2 δεκαετίες, οι κυτταρολόγοι αντιμετωπίζουν σήμερα πιο προκλητικές παρουσιάσεις αδενικών βλαβών και μιμείται τους στα δείγματα της κυτταροκαρδιογραφίας. Αυτή η ενημερωμένη έκδοση περιλαμβάνει πολλές περισσότερες εικόνες των βλαβερών αλλοιώσεων και διαφορικών διαγνωστικών προβλημάτων. Περιλαμβάνονται πίνακες που παρουσιάζουν διαφορές στα κριτήρια για γρήγορη αναφορά.³⁷⁰

Κεφάλαιο 7: Άλλα κακοήθη νεοπλάσματα

Η νέα δημοσιευμένη βιβλιογραφία, από την εποχή του TBS-2001 έχει περιγράψει κακοήθη νεοπλάσματα, που δεν περιλαμβάνονται στις συνήθεις παραλλαγές των πρωτογενών πλακωδών καρκινωμάτων και των ενδοτραχηλικών αδενοκαρκινωμάτων, που σπάνια εμπλέκουν τον τράχηλο της μήτρας, αλλά



Εικόνα 1: Αυτό το δείγμα από μια νεαρή γυναίκα στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ερμηνεύθηκε ως αρνητικό για ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση ή κακοήθεια (NILM). α, β Αυτά τα μεμονωμένα κύτταρα (παρασκευάσμα με βάση το υγρό, ThinPrep) με αυξημένη πυρηνική προς κυτταροπλασματική αναλογία και πυρηνική υπερχρωμάτωση είναι ανησυχητικά για υψηλής ποιότητας πλακώδη ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση. Χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν την αληθινή στρωματική φύση των κυττάρων περιλαμβάνουν τη σαφή χρωματίνη και την παρουσία ενός πυρήνα. c Παρόμοια κύτταρα παρατηρούνται σε βιοψία τραχηλικού επακόλουθου (HE βαφή) (Από: Το σύστημα Bethesda για την αναφορά τραχηλικής κυτταρολογίας, Nayar R, Wilbur DC, (Eds), 3η έκδοση, Springer, 2015.).

που παρόλα αυτά μπορούν να παρατηρηθούν σε κυτταρολογικά παρασκευάσματα του τραχήλου. (εικόνα 4). Αυτά μπορεί να δημιουργήσουν προκλήσεις ερμηνείας και να οδηγήσουν σε διαγνωστικές παγίδες. Πιο συχνά, αυτοί οι όγκοι είναι ειδικές παραλλαγές του καρκινώματος του τραχήλου της μήτρας ή των ασυνήθων αρχέγονων ουσιών που προκύπτουν στο σώμα της μήτρας και εμφανίζονται στα δείγματα κυτταροκαρδιογραφίας είτε ως απολεπισμένα κύτταρα είτε μέσω άμεσης δειγματοληψίας όγκων.³⁷⁰

Κεφάλαιο 8: Πρωκτική Κυτταρολογία

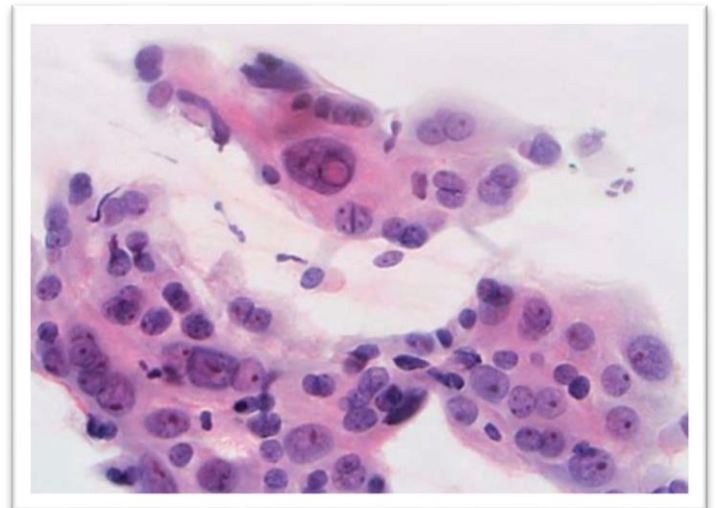
Αν και ο πρωκτικός καρκίνος είναι σχετικά ασυνήθιστος στο γενικό πληθυσμό, τα ποσοστά αυξάνονται τις τελευταίες δεκαετίες, ιδιαίτερα σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Η πρωταρχική κυτταρολογική εξέταση συμπεριλήφθηκε για πρώτη φορά στον άτλαντα Bethesda του 2001 και έχει αποκτήσει την αποδοχή ως εργαλείο για τον έλεγχο του καρκίνου του πρωκτού σε συνδυασμό με την ανασκόπηση και την βιοψία υψηλής ανάλυσης - με έναν ρόλο παρόμοιο με αυτόν της δοκιμασίας Παπανικολάου. Η τρίτη έκδοση αναπτύσσει περαιτέρω τη νέα επιδημιολογική βιβλιογραφία και ορίζει τους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου. Εξετάζονται συσκευές δειγματοληψίας που χρησιμοποιούνται για τη συλλογή πρωκτικών κυτταρολογικών δειγμάτων, κριτήρια για την επάρκεια, και ο ρόλος των δεδομένων συσχέτισμού κυττοϊστολογικής / ανάλυσης υψηλής ανάλυσης εξετάζονται. Εμφανίζονται επιπλέον εικόνες καρκινώματος, οργανισμών και μιμητών πλακωδών αλλοιώσεων (εικόνα 5).³⁷⁰

Κεφάλαιο 9: Συμπληρωματικές δοκιμές

Η έκθεση των αποτελεσμάτων από τις δευτερεύουσες μελέτες έχει εξελιχθεί από τη δεύτερη έκδοση και αυτό το κεφάλαιο επικαιροποιεί τα συστήματα αναφοράς. Περιλαμβάνονται δεδομένα σχετικά με τη χρήση και την αναφορά για τα τρέχοντα σχήματα δοκιμών HPV και τις συμπληρωματικές διαδικασίες ανοσοκυτταροχημείας.³⁷⁰

Κεφάλαιο 10: Ερμηνεία υποβοηθούμενη από υπολογιστή

Πολλές νέες εγκρίσεις των ΗΠΑ για τη Διαχείριση Τροφίμων και Φαρμάκων στον τομέα της αυτοματοποιημένης ανίχνευσης της κυτταροτομής του τραχήλου της μήτρας έχουν συμβεί την τελευταία δεκαετία. Αυτές περιλαμβάνουν τις λεγόμενες συσκευές εντοπισμού με εντοπισμό θέσης, οι οποίες προσδιορίζουν τις περιοχές με τον υψηλότερο κίνδυνο να περιέχουν ενδεχόμενες ανωμαλίες - παρέχοντας κατ'



Εικόνα 2 ASP-ΗΠΑ άτυπη επισκευή (συμβατική προετοιμασία). Σε αυτή την εικόνα, τα κύτταρα είναι διατεταγμένα σε ένα δισδιάστατο φύλλο με άφθονο κυτταρόπλασμα που εμφανίζει ένα φαινόμενο "εξάπλωσης" ή ροής. Οι πυρήνες εμφανίζουν πλειομορφία μεγέθους και σχήματος και μερικά κύτταρα έχουν πολλαπλούς πυρήνες. Οι περισσότεροι πυρήνες έχουν εμφανείς πυρηνίδες. Αυτές οι αλλαγές, αν και ενδεικτικές μιας αντιδραστικής αντίδρασης, μπορούν να ταξινομηθούν ως ASC-US λόγω του πυρηνικού πολυμορφισμού που σημειώθηκε. Υπέρ μίας αντιδραστικής διαδικασίας είναι η γενικά λεπτή κοκκίότητα του προτύπου χρωματίνης (Από: The Bethesda System for Reporting T&Gββ Cytology, Nayar R, Wilbur DC, (Eds), 3rd Edition, Springer, 2015.).

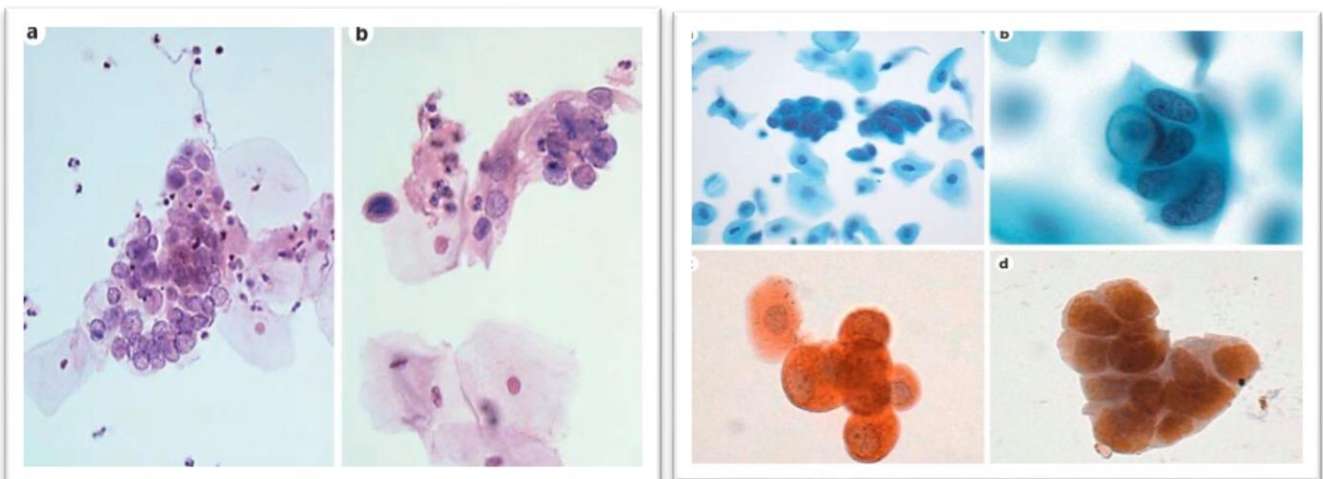
ουσίαν μια προκαθορισμένη διαφάνεια. Η τρίτη έκδοση παρέχει μια επισκόπηση των συστημάτων που επί του παρόντος χρησιμοποιούνται και επικαιροποιεί τις συστάσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν πλέον τα στοιχεία αναφοράς για τις συσκευές "κατά θέση καθοδηγούμενες εξετάσεις" επιπροσθέτως εκείνων που καλύπτονται προηγουμένως.³⁷⁰

Κεφάλαιο 11: Εκπαιδευτικές σημειώσεις και παρατηρήσεις

Μια από τις κατευθυντήριες αρχές της TBS ήταν πάντα η βελτίωση της επικοινωνίας του παρόχου του εργαστηρίου με το γιατρό που φροντίζει τον ασθενή. Είναι ευθύνη τόσο των εργαζομένων των εργαστηρίων όσο και των γιατρών να παραμένουν ενημερωμένοι για τις πρόσφατες εξελίξεις και να υπάρχει άριστη επικοινωνία μεταξύ τους. Οι γραπτές συστάσεις στα αποτελέσματα των εξετάσεων όσον αφορά την κυτταρολογία του τραχήλου είναι προαιρετικές και όταν συμπεριλαμβάνονται στα αποτελέσματα των εξετάσεων θα πρέπει να διατυπώνονται προσεκτικά και να αναμεταδίδουν σαφείς, συνοπτικές και τρέχουσες πληροφορίες με βάση τα δεδομένα. Στη δεύτερη έκδοση του άτλαντα Bethesda, συνιστάται τα σχόλια και οι παρατηρήσεις να μεταφέρονται από το γιατρό στον ασθενή και όχι από τον εργαζόμενο του εργαστηρίου, εκτός αν έχει δοθεί η αντίστοιχη οδηγία. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, για το 2014, υπάρχουν αλλαγές στους κανόνες σχετικά με την πρόσβαση των ασθενών στα εργαστηριακά αποτελέσματα.³⁷⁰

Κεφάλαιο 12: Αξιολόγηση κινδύνου στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

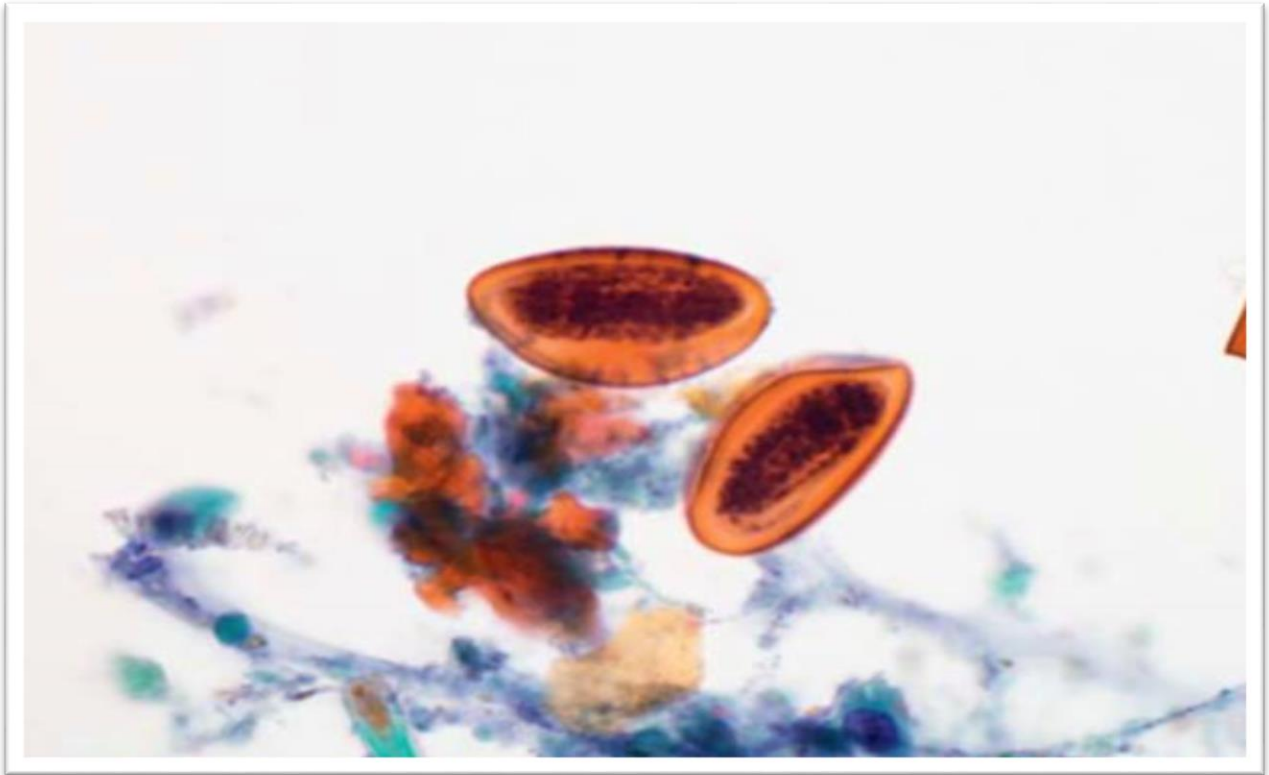
Αυτό το νέο κεφάλαιο είναι μια σημαντική προσθήκη στον τρίτο άτλαντα, διότι είναι βασικό στοιχείο για την κατανόηση του τρόπου με τον οποίο τα αποτελέσματα



Εικόνα 3: Αυτό το HSIL (παρασκευάσματα με βάση το υγρό, ThinPrep) είναι αξιοσημείωτα υποχρωμάτινα, αλλά μια επιμελής αναζήτηση μπορεί να αποκαλύψει περισσότερα κλασικά κύτταρα αλλού στην ίδια διαφάνεια. a) Σημείωση της συγκυτιακής ρύθμισης και των πυρηνικών αυλακώσεων. b) Οι μη φυσιολογικοί, γυμνοί πυρήνες και ένα απλό, υπερχρωματικό κύτταρο HSIL με υψηλή πυρηνική προς κυτταροπλασματική αναλογία δείχνονται (Από: Το σύστημα Bethesda για την αναφορά της αυχενικής κυτολογίας, Nayar R, Wilbur DC, (Eds), 3η έκδοση, Springer, 2015.).

Εικόνα 4: Αυτές είναι εικόνες λοβιακού καρκίνου του μαστού (παρασκευή με βάση το υγρό, SurePath). Ο καρκίνος του μαστού που εμφανίζεται σε ένα ατροφικό υπόβαθρο μπορεί να είναι δύσκολο. Μικρά συσσωματώματα κυττάρων (α) και επιμέρους κυττάρων (β) με κενωτότητα βλεννίνης που έρχονται σε αντίθεση με το φόντο των παραμπασιακών κυττάρων. Η επιβεβαίωση με ανοσοστοιχεία μπορεί να είναι χρήσιμη, συμπεριλαμβανομένης της υγρής πρωτεΐνης της κυστικής νόσου (c) και της ανοσοκυτταροχημείας των υποδοχέων οιστρογόνων (d) (Από: The Bethesda System for Reporting Τήββιοο Cytology, Nayar R, Wilbur DC, Eds, 3rd Edition, Springer, 2015.).

διαφόρων συνδυασμών δοκιμών ελέγχου και ταξινόμησης σχετίζονται με τον κίνδυνο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η έννοια της «ισότιμης διαχείρισης για ισότιμο κίνδυνο», μαζί με τα οφέλη εξισορρόπησης και τις βλάβες του προσυμπτωματικού ελέγχου, αποτέλεσαν τη βάση των κατευθυντήριων γραμμών διαχείρισης του 2012 για τις μη φυσιολογικές εξετάσεις καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και τις πρόδρομες μορφές καρκίνου³⁷⁰.



Εικόνα 5: Παρουσιάζονται τα αυγά Pinworm (πρωκτική κυτταρολογία, παρασκευή με βάση υγρό, ThinPrep) (Από: Το σύστημα Bethesda για την αναφορά της αυχενικής κυτταρολογίας, Nayar R, Wilbur DC, (Eds), 3η έκδοση, Springer, 2015.)

Άτυπα Πλακώδη Κύτταρα (ASC)

Κωνσταντίνος Κλεισιάρης

Ο όρος ASC (Atypical Squamous Cells – άτυπα πλακώδη κύτταρα) υποδηλώνει κυτταρολογικά ευρήματα ενδεικτικά αλλά όχι διαγνωστικά πλακώδους ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης. Περαιτέρω, κατηγοριοποιούνται σε:

- ASC – US

(of undetermined significance – απροσδιορίστου σημασίας)

90% των διαγνώσεων ASC

- ASC - H

(cannot exclude HGSIL – δεν μπορεί να αποκλειστεί υψηλού βαθμού πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση)

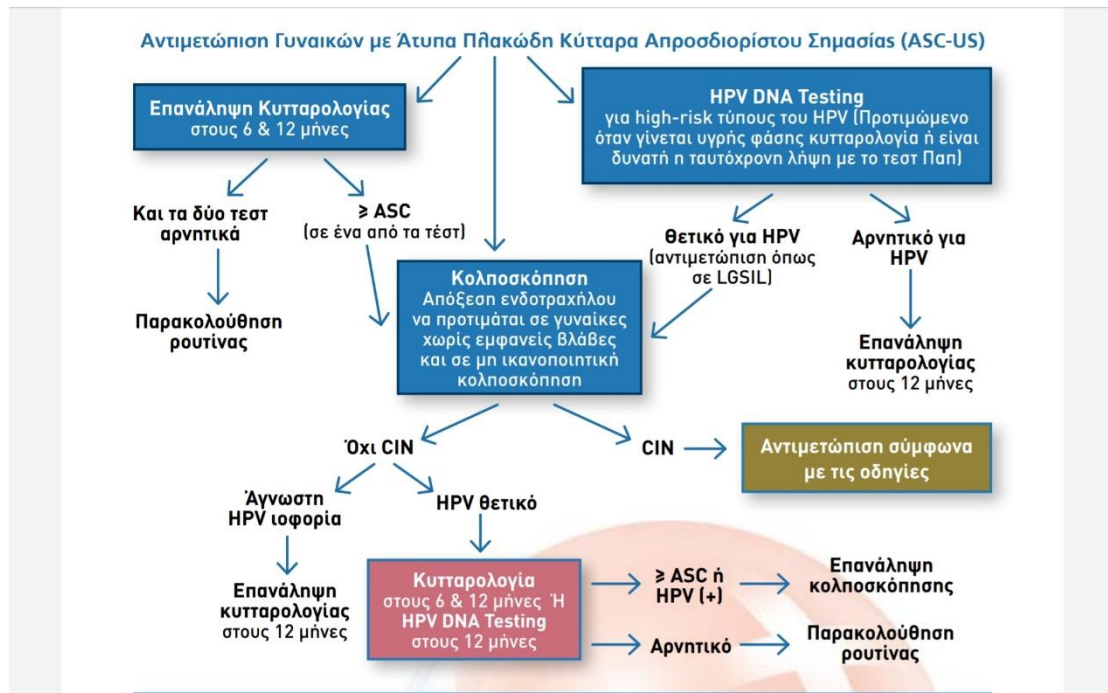
10% των διαγνώσεων ASC

Η διάγνωση ASC αποτελεί το 50% σχεδόν των διαγνώσεων παθολογικού Pap Test σε γυναίκες με ετήσιο έλεγχο στις ΗΠΑ και το 39% αυτών υποκρύπτει υψηλόβαθμη αλλοίωση (συνήθως CIN-2) αλλά σπάνια σοβαρή νόσο (διηθητικό Ca 0,1-0,2%)³⁷¹.

ASC-US

Ο όρος ASC-US εισήχθη το 1988 στο σύστημα ταξινόμησης Bethesda, προκειμένου να περιγράψει την παρουσία κυτταρικής ατυπίας πιο σοβαρής από αυτή που μπορεί να αποδοθεί σε αναγέννηση του επιθηλίου αλλά ελάχιστα αποκλίνουσας από μία σαφή διάγνωση ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας. Ουσιαστικά ο όρος ASC-US εκφράζει περισσότερο μία υποψία και λιγότερο μία τυπική διάγνωση, ωστόσο η χρησιμότητά του έχει αναγνωριστεί από τη συντριπτική πλειοψηφία των κυτταρολόγων. Οι ειδικοί εκτιμούν ότι το σύνολο των ASC δεν πρέπει να υπερβαίνει το 5% των τεστ Pap. Ειδικά, η αναλογία ASC/SIL διαγνώσεων δεν πρέπει να υπερβαίνει το 3/1. Μετά την τροποποίηση του συστήματος ταξινόμησης Bethesda, το 2001, τα ASC περιστατικά διακρίθηκαν σε αυτά που παρουσιάζουν μη διαγνωστική ατυπία (ASC-US) και σε αυτά των οποίων η κυτταρολογική εικόνα δεν μπορεί να αποκλείσει την παρουσία HGSIL (ASC-H). Σε περίπτωση που διαγνωστεί κυτταρολογικά μη διαγνωστική ατυπία των κυττάρων του πλακώδους επιθηλίου, πρέπει να ανιχνευτεί το παθογόνο στέλεχος του ιού HPV και να επαναληφθεί η κυτταρολογική εξέταση σε 4-6 μήνες. Εάν ανιχνευτούν εκ νέου άτυπα κύτταρα και το στέλεχος HPV είναι υψηλής επικινδυνότητας, τότε συνιστάται κολποσκόπηση και λήψη βιοψτικού υλικού. Εάν η κολποσκόπηση δεν τεκμηριώσει την παρουσία ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης ή νεοπλασίας, τότε συνιστάται επανάληψη της κυτταρολογικής εξετάσεως για 2 φορές με μεσοδιάστημα 6 μηνών και επανελέγχους

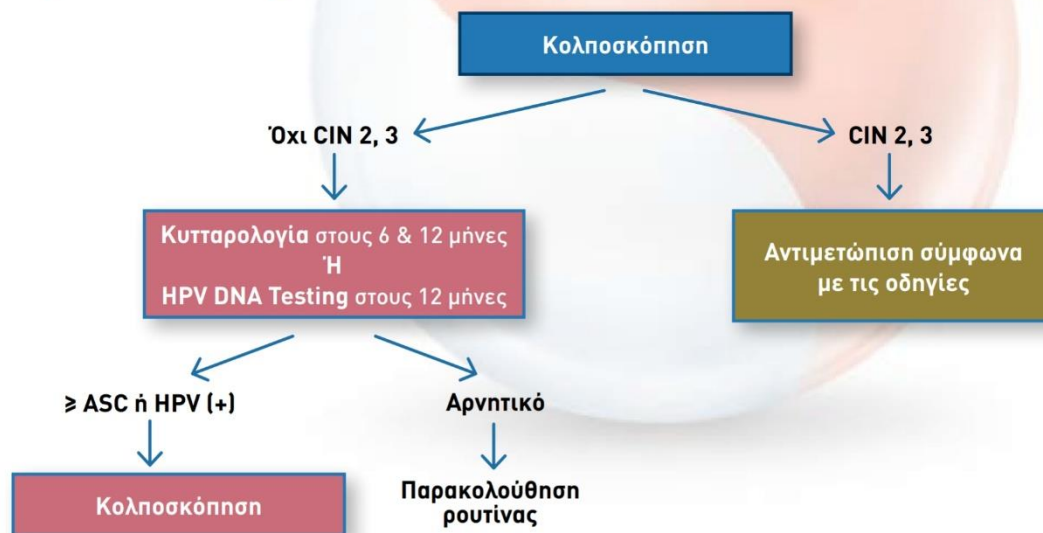
του DNA του ιού HPV σε 12 μήνες. Εάν οι δύο κυτταρολογικές εξετάσεις καταδείξουν εκ νέου την παρουσία άτυπων κυττάρων, τότε συνιστάται κολποσκόπηση αλλιώς η ασθενής δεν ανήκει πλέον στην ομάδα υψηλού κινδύνου και συνιστάται η περιοδική πλέον κυτταρολογική εξέταση ρουτίνας^{371,372}.



ASC-H

Η υποκατηγορία ASC-H αποτελεί το 5-10% του συνόλου των περιπτώσεων ASC. Η διάγνωση ASC-H συνδυάζεται στο 48% των περιπτώσεων με ιστολογική διάγνωση HGSIL, έναντι μόνο 13% των απλών περιπτώσεων ASC-US. Η ενδεδειγμένη αντιμετώπιση μιας κυτταρολογικά διαγνωσμένης περίπτωσης ASC-H είναι η διενέργεια κολποσκόπησης και η λήψη βιοτικού υλικού. Σε περίπτωση που η κυτταρολογική ατυπία δεν επιβεβαιωθεί ιστολογικά, τότε συνίσταται ανασκόπηση του κυτταρολογικού υλικού και επανάληψη της κυτταρολογικής εξέτασης σε διάστημα 6 και 12 μηνών καθώς και η μετά έτος εργαστηριακή τυποποίηση του παθογόνου στελέχους HPV. Σε περίπτωση που ο περαιτέρω έλεγχος αποβεί αρνητικός, η ασθενής δεν θεωρείται ότι ανήκει πλέον σε ομάδα υψηλού κινδύνου και συνιστάται η περιοδική πλέον κυτταρολογική εξέταση ρουτίνας³⁷¹.

Αντιμετώπιση Γυναικών με Άτυπα Πλακώδη Κύτταρα: δεν μπορεί να αποκλειστεί HGSIL (ASC-H)

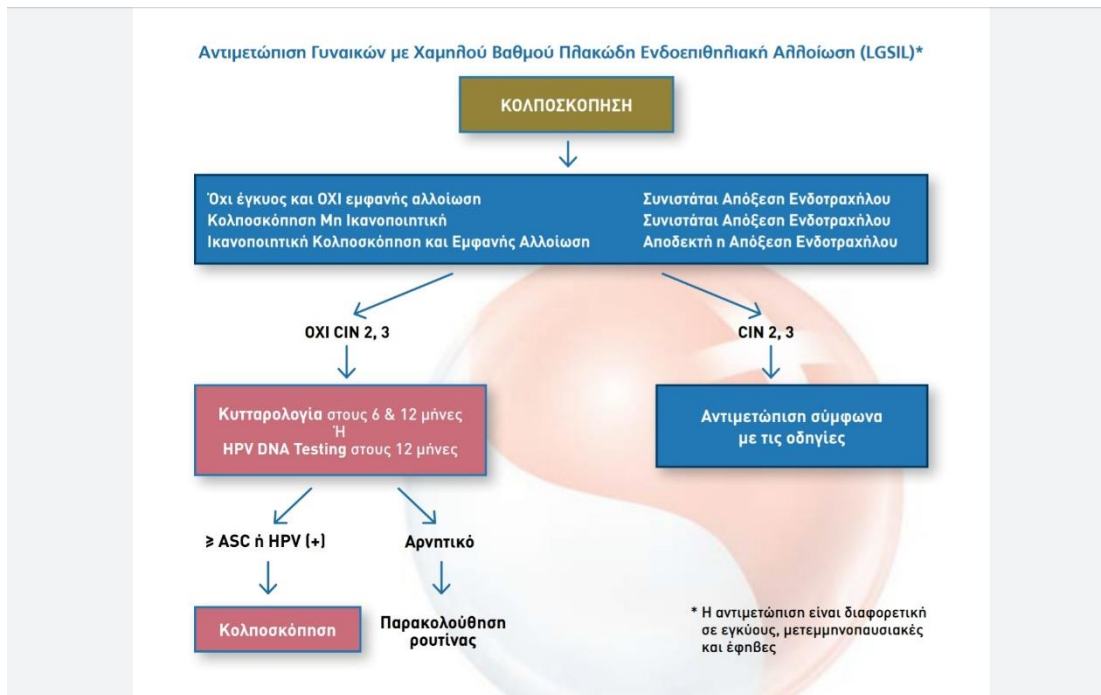


Χαμηλού Βαθμού Πλακώδης Ενδοεπιθηλιακή Βλάβη (LGSIL)

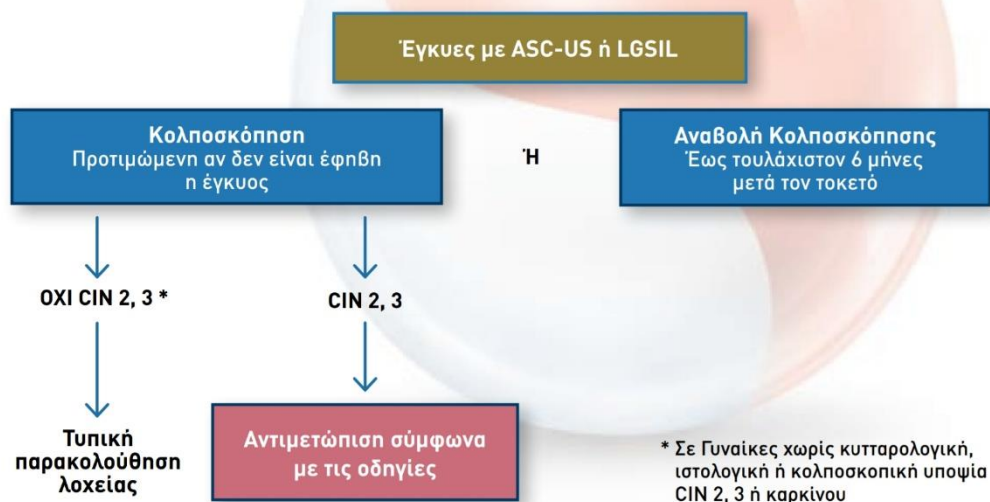
Η προσβολή από HPV Με ή χωρίς παρουσία ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας CIN 1, ταξινομείται πλέον ως χαμηλού βαθμού **ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση του πλακώδους επιθηλίου (LGSIL)**, ενώ οι αλλοιώσεις CIN2, CIN3 με ή χωρίς τη συνύπαρξη αλλοιώσεων από τον ιό HPV, ταξινομούνται πλέον ως υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (HGSIL). Ο λόγος είναι καθαρά κλινικός και αφορά στη διαπίστωση ότι οι χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις σπάνια υφίστανται κακοήθη εξαλλαγή σε αντίθεση με τις υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις, οι οποίες έχουν ενοχοποιηθεί για πολύ υψηλά ποσοστά κακοήθους εξαλλαγής. Η κυτταρολογική διάγνωση LGSIL πρέπει να ακολουθείται από κολποσκόπηση και λήψη βιοπτικού υλικού από τις ύποπτες περιοχές. Έχει παρατηρηθεί ότι το 18% των γυναικών με κυτταρολογική διάγνωση LGSIL παρουσιάζουν ιστολογική LGSIL στη βιοψία που ακολουθεί. Η εξέταση ανίχνευσης HPV δεν αποδίδει, δεδομένου ότι αποβαίνει θετική στο 83% των περιπτώσεων. Η διενέργεια εκτομής ή απόξεσης δεν έχει θέση, εάν προηγουμένως δεν έχει διενεργηθεί ιστολογικός έλεγχος της ύποπτης περιοχής³⁷¹.

Σε περίπτωση που η κολποσκόπηση δεν αποδώσει ή είναι αρνητική, τότε συστήνεται η λήψη του κυτταρολογικού υλικού από τον ενδοτράχηλο, εκτός αν η ασθενής είναι έγκυος. Σε περίπτωση που και πάλι δεν αποδειχθεί η παρουσία κάποιας προκαρκινικής αλλοίωσης, τότε συστήνεται η επανάληψη της κυτταρολογικής εξέτασης σε 6 μήνες ή ο εργαστηριακός έλεγχος για HPV σε ένα έτος. Σε περίπτωση που οι δύο αυτές εξετάσεις δείξουν την παρουσία άτυπων κυττάρων πλακώδους

επιθηλίου ή προσβολής από τον ιό HPV, τότε συστήνεται η επανάληψη της κολποσκόπησης. Σε αντίθετη περίπτωση, η ασθενής συστήνεται να υποβληθεί στον συνήθη κυτταρολογικό έλεγχο ρουτίνας³⁷².

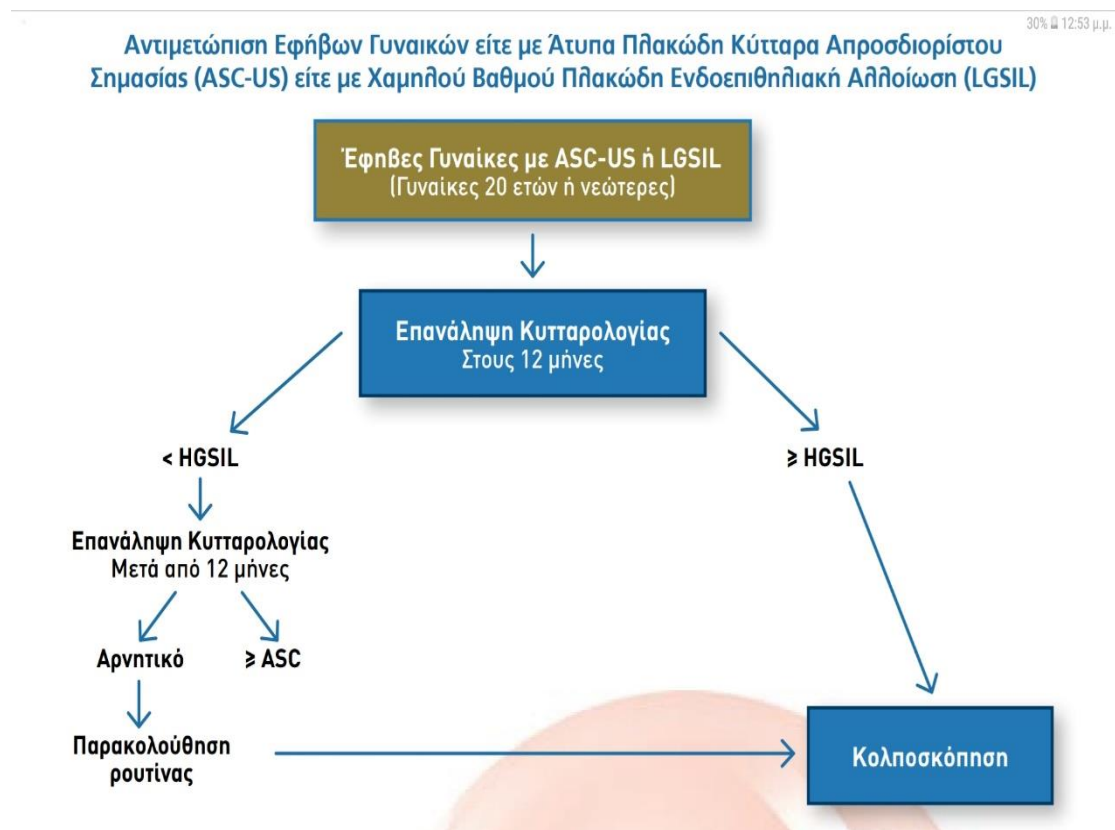


Αντιμετώπιση Εγκύων Γυναικών με Χαμηλού Βαθμού Πλάκωδη Ενδοεπιθηλιακή Αλλοίωση (LGSIL)



Σε περίπτωση που παρατηρηθούν αλλοιώσεις LGSIL σε έφηβες γυναίκες, τότε επιβάλλεται κολποσκόπηση και λήψη βιοπτικού υλικού από την ύποπτη περιοχή.

Οπωσδήποτε πρέπει να πραγματοποιηθεί τυποποίηση του παθογόνου στελέχους του ιού HPV. Ακόμη, η κυτταρολογική εξέταση πρέπει να επαναληφθεί τουλάχιστον 2 φορές με μεσοδιάστημα 6 μηνών. Σε περίπτωση που οι επαναληπτικές κυτταρολογικές εξετάσεις αποβούν αρνητικές και ο εργαστηριακός έλεγχος για HPV δεν ανιχνεύσει κάποιο από τα παθογόνα στελέχη υψηλού κινδύνου, τότε η ασθενής συνεχίζει τον συνήθη προληπτικό κυτταρολογικό έλεγχο ρουτίνας. Όταν όμως οι κυτταρολογικές εξετάσεις αναδείξουν την παρουσία έστω και άτυπων κυττάρων ή ο εργαστηριακός έλεγχος για HPV ανιχνεύσει κάποιο από τα παθογόνα στελέχη υψηλού κινδύνου, τότε συστήνεται επαναληπτική κολποσκόπηση^{371,372}.



High Grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL)

Μαριάννα Καπόρη

Η υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση πλακώδους επιθηλίου (HSIL) σχετίζεται με τον HPV. Περιλαμβάνει τους προηγούμενως χρησιμοποιούμενους όρους CIN2, CIN3, μέτρια και σοβαρή δυσπλασία και καρκίνωμα *in situ*. Αυτή η τρέχουσα ορολογία για το HSIL εισήχθη από το σύστημα Bethesda για τα κυτταρολογικά δείγματα το 1988 και από τότε υιοθετήθηκε για τα ιστολογικά δείγματα από τη LAST και τον ΠΟΥ το 2012 και το 2009 2014, αντίστοιχα^{373, 374} Περίπου το 16,3% των περιπτώσεων LSIL αποδεικνύεται ότι είναι HSIL ή επεμβατικός καρκίνος του τραχήλου της μήτρας από ιστολογική διάγνωση.³⁷⁵

Αιτιολογία

Επιστημονικές μελέτες έχουν καθιερώσει τον HPV ως τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα στην παθογένεση της δυσπλασίας του τραχήλου και του καρκίνου. Υπάρχουν πάνω από 150 γονότυποι HPV και 40 είναι γνωστό ότι μολύνουν τον πρωκτογεννητική περιοχή. Αυτοί οι 40 τύποι διαιρούνται σε τύπους υψηλού κινδύνου και χαμηλού κινδύνου με βάση το ογκογόνο δυναμικό τους. Τα HPV16 και HPV18 είναι γονότυποι υψηλού κινδύνου που βρίσκονται σε πάνω από 70% των HSILs και των καρκινωμάτων του τραχηλικού πλακώδους επιθηλίου. Αντίθετα με τις χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις πλακώδους επιθηλίου (LSIL), οι οποίες αντιπροσωπεύουν παροδικές βλάβες από HPV που θα υποχωρήσουν στο 60% των περιπτώσεων, και έχουν χαμηλό κίνδυνο κακοήθειας, οι HSIL σχετίζονται με επίμονη μόλυνση και μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης διηθητικού καρκίνου, εάν η μόλυνση προκαλείται από HPV γονότυπο υψηλού κινδύνου όπως ο HPV16 και / ή ο HPV 18.^[373] Οι HSILs σχετίζονται με τους όρους CIN II,III. Παρόλο που ο κίνδυνος για CIN II,III και καρκίνωμα ήταν υψηλότερος σε hrHPV-θετικούς ασθενείς, η πιθανότητα hrHPV-αρνητικών δυσπλαστικών βλαβών θα πρέπει να ληφθεί υπόψη στις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, καθώς 6 από τις 16 (37,5%) αυτών των γυναικών είχαν CIN2 / 3 και / ή καρκίνωμα που δεν θα είχε διαγνωστεί χωρίς την PT.³⁷⁶

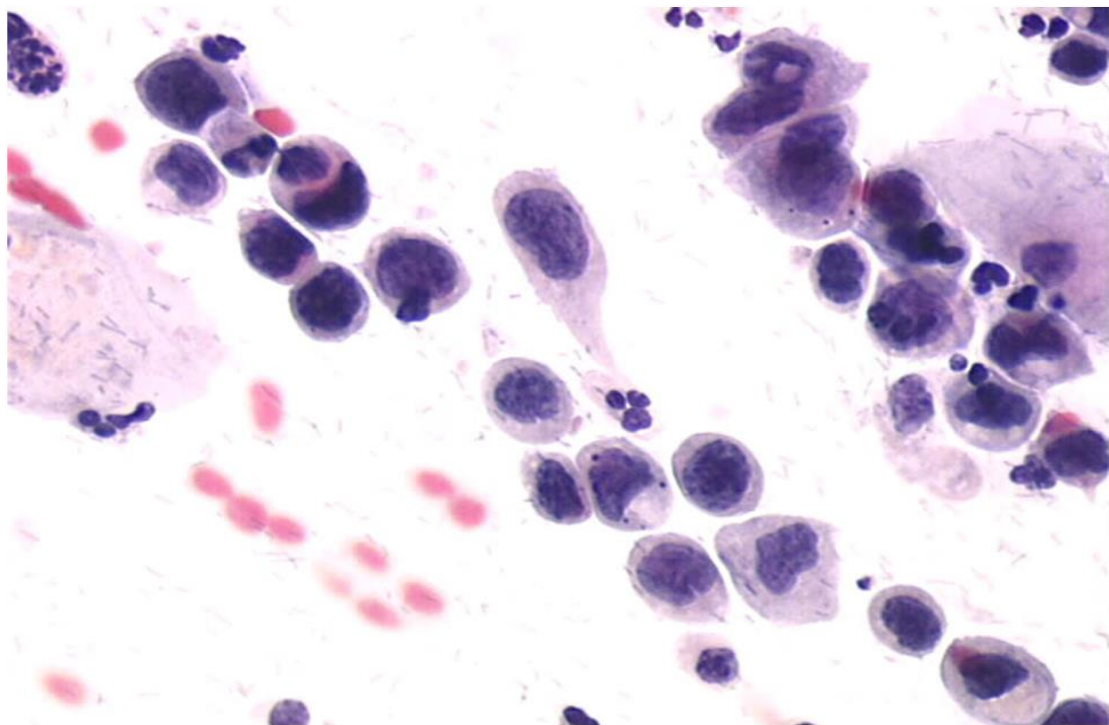
Μελέτες έγιναν σχετικά με τη σχέση των ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων (SIL) και της βακτηριακής κολπίτιδας (BV). Διαπιστώθηκε ότι υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ BV και SIL. Η βακτηριακή κολπίτιδα είναι πιο συχνή στους ασθενείς με HPV και σχετίζεται ανεξάρτητα με τις πλακώδεις αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας και τη χειρουργική παρακολούθηση³⁷⁷.

Επιδημιολογία

Δεδομένου ότι η HSIL προκαλείται από τη λοίμωξη από τον ιό HPV, διαπιστώνεται πιο συχνά σε γυναίκες με συγκεκριμένους γενετικούς παράγοντες και τρόπο ζωής που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης HPV. Ο επιπολασμός του HPV

είναι υψηλότερος σε νεαρές, σεξουαλικά ενεργές γυναίκες, στη συνέχεια σταδιακά πέφτει μέχρι την εμμηνόπαυση, με μερικές μελέτες να δείχνουν ελαφρά αύξηση μετά την εμμηνόπαυση. Αυτή η μείωση στη μέση ηλικία θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα μιας αποτελεσματικής ανοσοαπόκρισης μετά την έκθεση σε HPV, επιπλέον της πιθανότητας μικρότερης έκθεσης στον ιό HPV. Σε καταστάσεις ανοσοκαταστολής, όπως μετά από μεταμόσχευση και σε άτομα μολυσμένα με HIV, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ασθενούς για ανάπτυξη ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης πλακώδους επιθηλίου (SIL). Η νεαρή ηλικία και ο αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων αυξάνει τον κίνδυνο μόλυνσης από τον HPV. Η χρήση προφυλακτικών και η περιτομή, μειώνουν σημαντικά τον κίνδυνο μόλυνσης από HPV. Οι ομοφυλόφιλες γυναίκες έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας. Υπάρχει μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και της νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας, ανεξάρτητα από την κατάσταση του HPV, πιθανώς λόγω της παρουσίας καρκινογόνων εντός της τραχηλικής βλέννας. Ορισμένοι τύποι HLA τάξης II, ιδιαίτερα HLA B * 07 + HLA-DQB1 * 302, έχουν θετική συσχέτιση με SILs και διηθητικό καρκίνο με στοιχεία που υποδεικνύουν ότι ο τύπος μπορεί να επηρεάσει την παρουσίαση του αντιγόνου του HPV και την ανοσοαπόκριση. Άλλα HLA τάξης II έχει βρεθεί ότι δρουν προστατευτικά. Η χρήση αντισυλληπτικών από το στόμα μπορεί κάπως να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας, αν και οι μελέτες δεν είναι σαφείς.³⁷³

Κυτταροπαθολογία



Εικόνα HSIL

Οι κυτταρολογικές αλλαγές που σχετίζονται με το CIN 2, CIN 3 και το *in situ* αδενοκαρκίνωμα συνδυάζονται στην κατηγορία HSIL. Παθολογικά άωρα κύτταρα με αυξημένη πυρηνοπλάσματική αναλογία.

Χαρακτηριστικά σημεία κλειδιά του HSIL

1. Μεμονωμένα κύτταρα διάμεσου και παραβασικού τύπου ή σε συγκύτια με ανεξάρτητα κυτταροπλασματικά όρια και απώλεια πολικότητας
2. Μέτρια με σημαντικά μειωμένο κυτταρικό μέγεθος,
3. Κύτταρα κυρίως κυκλικά ή ωοειδή, αλλά περιστασιακά επιμήκη (κερατινοποιητική δυσπλασία).
4. Το κυτταρόπλασμα είναι γενικά βασεόφιλο αλλά τα πιο ώριμα κύτταρα μπορεί να είναι ηωσινόφιλα με σαφή κυτταρικά όρια.
5. Αυξημένη πυρηνοπλασματική αναλογία με τον πυρήνα να καταλαμβάνει περίπου το μισό της κυτταροπλασματικής περιοχής μέχρι και σχεδόν όλης αφήνοντας ένα μόνο σημείο κυτταροπλάσματος γύρω από τον πυρήνα.
6. Οι πυρήνες, στρογγυλοί ή οβάλ με τα πυρηνικά περιγράμματα να είναι σαφώς ακανόνιστα με προεξέχοντες εσοχές και/ή εγκοπές. Οι πυρήνες μπορεί να έχουν ετερογένεια μεγέθους πυρήνα σε ομάδες (ανισοπυρήνωση). Οι πυρήνες είναι συχνά υπερχρωματικοί αλλά μπορούν να είναι κανονικοί-υπερχρωματικοί. Η χρωματίνη μπορεί να κυμαίνεται από ομοιόμορφα κατανεμημένη και λεπτή μέχρι κοκκώδης.^{373, 378}

Οι δυο πιο σημαντικές διαφορές ανάμεσα σε LSIL και HSIL είναι το άωρο κυτταρόπλασμα και η υψηλή πυρηνοπλασματική αναλογία. Στις πιο σοβαρές ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις τα κύτταρα διατάσσονται σαν συγκύτια με ασαφή κυτταρικά όρια. Οι πυρήνες σε HSIL είναι μικρότεροι απ' ό τι σε LSIL, ειδικά στις πιο σοβαρές βλάβες. Το μέγεθος του πυρήνα κυμαίνεται από δυο με πέντε φορές το μέγεθος ενός πυρήνα διάμεσου κυττάρου. Οι πυρήνες αποτελούνται από πυκνή χρωματίνη. Παρατηρείται ανισοπυρήνωση. Αυτή η διαφορά είναι ιδιαίτερα σημαντική στη διαφοροποίηση από την άωρη πλακώδης μεταπλασία. Σπάνια σε περιπτώσεις σοβαρής δυσπλασίας τα επιχρίσματα μπορεί να έχουν μόνο λίγα μεμονωμένα κύτταρα με μικρούς πυρήνες αλλά υπερβολικά υψηλές πυρηνοπλασματικές αναλογίες. Αυτά τα κύτταρα είναι αρκετά συχνά δύσκολο να εντοπιστούν κατά τη διάρκεια του screening και μπορούν εύκολα να διαγνωστούν ως άωρα μεταπλαστικά κύτταρα ή ακόμη και ιστιοκύτταρα.

Η κερατινοποιημένη δυσπλασία είναι τύπος HSIL. Αντίθετα από τα άωρα κύτταρα του κλασικού HSIL, αυτός ο τύπος αποτελείται από κύτταρα από αρκετά ώριμο, κερατινοποιημένο κυτταρόπλασμα. Η πυρηνοπλασματική αναλογία είναι αρκετά υψηλή και οι πυρηνικές μεμβράνες έχουν διαταραγμένο σχήμα. Η χρωματίνη είναι τυπικά πολύ πυκνή και μπορεί να είναι σχεδόν opaque. Αυτά τα κύτταρα κατατάσσονται στην HSIL κατηγορία λόγω της ομοιότητας των χαρακτηριστικών τους με αυτά του διηθητικού κερατινοποιημένου καρκινώματος. Η μόνη διαφορά μεταξύ της κερατινοποιημένης δυσπλασίας και του κερατινοποιημένου καρκινώματος είναι η έλλειψη της νεοπλασματικής προδιάθεσης των πυρήνων ή των πυρηνίσκων σε περιπτώσεις κερατινοποιημένης δυσπλασίας. Στην πραγματικότητα, αυτά τα δυο χαρακτηριστικά, δεν είναι παρόντα μόνο σε δείγματα από καρκίνωμα. Είναι επίσης

σημαντικό να διαφοροποιηθούν οι αλλαγές από HSIL (κερατινοποιημένη δυσπλασία) από αλλαγές της άτυπης παρακεράτωσης. Η άτυπη παρακεράτωση είναι αλλαγή που παρατηρείται συχνά σε περιπτώσεις LSIL ASC-US και προέρχεται από τις δυσκαρυωτικές αλλαγές που παρατηρούνται στη λοίμωξη από HPV. Τα κύτταρα στην άτυπη παρακεράτωση έχουν χαμηλότερη πυρηνοπλάσματική αναλογία και μικρότερους πυρήνες σε σχέση με την κερατινοποιημένη δυσπλασία. Οι πυρήνες είναι συχνά οφιοειδείς με βαθιά ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα.

Αντίθετα από τη LSIL στην HSIL υπάρχουν πιο σημαντικές παραλλαγές. Υπάρχουν διαφορές και περιλαμβάνουν λιγότερη ωρίμανση, υψηλότερη κυτταροπλασματική αναλογία, μειωμένη οργάνωση από τα χαμηλότερα ανώριμα κυτταρικά στρώματα έως τα επιφανειακά ώριμα στρώματα (απώλεια πολικότητας), μεγαλύτερο βαθμό πυρηνικού πολυμορφισμού, εξαιρετικά ακανόνιστα πυρηνικά περιγράμματα, αυξημένο μιτωτικό δείκτη και μη φυσιολογικές μιτωτικές μορφές, ειδικά σε πιο επιφανειακά στρώματα του επιθηλίου. Γενικά, προκλήσεις στη διάγνωση παρατηρούνται όταν υπάρχουν λίγα κύτταρα υψηλού βαθμού αλλοίωσης. Αυτά τα κύτταρα είναι συχνά μικρά, περίπου στο μέγεθος ενός μικρού ιστοκύτταρου. Αυτά τα κύτταρα μπορούν εύκολα να μην αναγνωριστούν σε έναν έλεγχο ρουτίνας. Ωστόσο, αν αναγνωριστεί το μεγάλο μέγεθος πυρήνα, η υπερχρωμασία αλλά και οι ανομοιογενείς πυρηνικές μεμβράνες θα πρέπει να οδηγηθεί ο παρατηρητής στη διάγνωση. Τα συγκύτια σε συνδυασμό με τον υψηλότερο βαθμό αλλοίωσης φαίνονται στην κυτταρολογία υγρής φάσης ως HCGs (Hyperchromatic crowded groups). Αυτά φαίνονται ως τρισδιάστατα συμπλέγματα με σκουρόχρωμους πυρήνες και παρατηρούνται συχνά σε low power screening. Οι λεπτομέρειες των πυρήνων των μεμονωμένων κυττάρων μπορεί να είναι δύσκολο να διακριθεί αλλά προσεκτική παρατήρηση των πυρήνων στην περιφέρεια θα δείξει διαταραχή δομής χρωματίνης. Άλλες καλοήθειες οντότητες όπως η πλακώδης μεταπλασία, τα ενδοκρινικά κύτταρα, τα κύτταρα ενδομητρίου, η ατροφία, μπορεί να κάνουν HCGs και να μιμούνται HSIL.

Τα HCGs σε HSIL συχνά συγχέονται με μια αδενική βλάβη. Οι πραγματικές αδενικές βλάβες σε σχέση με τις πλακώδεις αλλοιώσεις έχουν κάποιες διαφορές στη διάταξη των πυρήνων. Μελέτες που συγκρίνουν την μέθοδο κυτταρολογίας υγρής φάσης με το απλό δείγμα δεν δείχνουν σημαντικές διαφορές σε όλες τις βαθμίδες από NIL μέχρι HSIL. Κι άλλα κύτταρα μπορεί να μιμούνται HSIL όπως τα ιστοκύτταρα, ή σε περιπτώσεις ατροφίας, όπως προαναφέρθηκε. Αυτά τα κύτταρα θα πρέπει να μοιάζουν με τα άλλα ατροφικά κύτταρα που παρατηρούνται στο παρασκεύασμα χωρίς την υπόνοια παρουσίας HPV ή μιτωτικής δραστηριότητας. Τα μικρά λεμφοκύτταρα με τους χαρακτηριστικούς πολύ μικρούς πυρήνες δεν θα πρέπει να θεωρούνται HSIL. Ωστόσο, το μεγαλύτερα λεμφοκύτταρα του βλαστικού κέντρου ή σπανιότερα το λέμφωμα μπορεί να διαγνωστούν λανθασμένα ως πλακώδης δυσπλασία. Επίσης, υπάρχουν μεμονωμένα επιθηλιακά κύτταρα που μπορεί να διαγνωστούν λάθος ως HSIL όπως τα παραβασικά κύτταρα και τα άωρα πλακώδη μεταπλαστικά κύτταρα. Υπάρχουν κι άλλες περιπτώσεις όπου η διαφοροδιάγνωση μπορεί να καθίσταται δύσκολη.³⁷⁴

Η χρήση του biomarker p16 μπορεί να βοηθήσει να διακρίνει τα κύτταρα που μιμούνται HSIL, καθώς το p16³⁷⁹ έχει έντονη χρώση στις HSILs από HPV υψηλού κινδύνου.³⁷³ Ο ΠΟΥ ορίζει τις λεπτές HSIL ενδοεπιθηλιακές βλάβες υψηλού βαθμού στον τράχηλο, που έχουν συνήθως πάχος ≤ 9 κυττάρων. Αυτές οι βλάβες συνήθως αναπτύσσονται στο πρώιμο μεταπλαστικό πλακώδες επιθήλιο χωρίς προηγούμενες χαμηλόβαθμες ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις πλακώδους επιθηλίου (LSIL). Ο επιπολασμός της λεπτής HSIL δεν είναι καλά τεκμηριωμένος. Σε μια μελέτη χρησιμοποιήθηκαν 25 δείγματα και τα κύτταρα HSIL <9 ταξινομήθηκαν ως λεπτά HSIL. Τα κύτταρα HSIL ≥ 10 ταξινομήθηκαν ως κλασικά HSIL. Ανοσοϊστοχημική χρώση p16 χρησιμοποιήθηκε για να επιβεβαιώσει βλάβες λεπτού HSIL. Συνολικά, 19 (76%) δείγματα περιείχαν τόσο λεπτό HSIL όσο και κλασικό HSIL, 4 (16%) περιείχαν μόνο λεπτό HSIL, 1 (4%) περιείχε μόνο HSIL κλασσικού τύπου και 1 (4%) περιείχε λεπτό HSIL και LSIL. Τα περισσότερα λεπτά HSILs είχαν πάχος 5 κύτταρα. Όλες οι HSILs (λεπτές και κλασικές) βρίσκονταν εντός της ζώνης μετασχηματισμού. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι τα λεπτά HSILs είναι συχνά ευρήματα, ότι συνυπάρχουν με το κλασικό HSIL και κατά προτίμηση εμφανίζονται στα μέρη της ζώνης μετασχηματισμού συμπεριλαμβανομένων των αδενικών κρυπτών.³⁸⁰ Ο κίνδυνος HSIL σε έναν ασθενή με θετικό HPV test και ένα παθολογικό τεστ pap είναι περίπου 20% και αυξάνεται σε 33% εάν είναι HPV θετικός σε περισσότερες από μία επισκέψεις.³⁷³

Θεραπεία / Διαχείριση

LEEP

Οι παράγοντες υψηλού κινδύνου για την επανεμφάνιση της HSIL εντός 24 μηνών μετά την LEEP στους ασθενείς με HSIL περιλαμβάνουν: θετικό HPV, μη φυσιολογική κυτταρολογική εξέταση. Η βιοψία από την κολποσκόπηση και τα θετικά όρια στον ενδοτράχηλο έχουν σημαντικό ρόλο στη διάγνωση της υποτροπής και της εξέλιξης της HSIL.³⁸¹

Κωνοειδής εκτομή (conization)

Κρυοθεραπεία

Λείζερ

Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει τη χρήση λείζερ για την καταστροφή και απομάκρυνση των παθολογικών κυττάρων. Σύμφωνα με μελέτη η εκτομή του κόλπου (vaginectomy) φαίνεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα από το λείζερ σε άτομα που είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομή λόγω καρκίνου τραχήλου μήτρας.³⁸²

Μετά την αφαίρεση ή την εκτομή των ανώμαλων κυττάρων του τραχήλου της μήτρας, απαιτούνται έλεγχοι παρακολούθησης για να διαπιστωθεί ότι δεν υπάρχει καρκίνος του τραχήλου της μήτρας ή άλλη HSIL. Τα κύτταρα μπορεί να εξακολουθούν να είναι μη φυσιολογικά, παρά τη χειρουργική αφαίρεση και μπορεί να προχωρήσουν σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας όταν δεν ανιχνευθούν νωρίς. Η παρακολούθηση περιλαμβάνει, τεστ Παπανικολάου με κολποσκόπηση κάθε 6 μήνες για ένα χρόνο που ακολουθείται από ετήσια τεστ Παπανικολάου όταν δεν παρατηρούνται παθολογικά κύτταρα και τεστ Παπανικολάου και κολποσκόπηση κάθε 6 μήνες όταν παρατηρούνται παθολογικά κύτταρα μετά το πρώτο έτος παρακολούθησης.³⁸³

Ανάλογα με τη ηλικία τροποποιείται και η αντιμετώπιση. Συγκεκριμένα:

Γυναίκες ηλικίας 25 ετών και άνω: Γυναίκες με HSIL όπου διατρέχουν σημαντικό υψηλό κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας, θα πρέπει να αξιολογούνται ή να θεραπεύονται εγκαίρως. Πραγματοποιείται κολποσκόπηση και εναλλακτικά, LEEP. Το άμεσο LEEP χωρίς κολποσκόπηση δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες ηλικίας 21 έως 24 ετών ή σε έγκυες γυναίκες. Αυτή η επιλογή παρέχει άμεση διάγνωση και θεραπεία. Ωστόσο, οι διαγνωστικές διαδικασίες εκτομής του τραχήλου μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ορισμένων μαιευτικών επιπλοκών. Έτσι, οι κλινικοί ιατροί μπορεί να προτιμούν να επιλέξουν αυτή την επιλογή για τις γυναίκες που κινδυνεύουν να χάσουν την παρακολούθηση ή που δεν έχουν σκοπό να κάνουν άλλα παιδιά. Επιπλέον, δεν πρέπει να γίνεται εκτομή (ablation) εάν δεν έχει πραγματοποιηθεί κολποσκόπηση. Οι περισσότερες γυναίκες με HSIL είναι θετικές για τύπους υψηλού κινδύνου HPV (89 έως 97 %σε μία μελέτη και ο κίνδυνος CIN ή καρκίνου είναι υψηλός ακόμη και για εκείνους οι οποίοι είναι HPV-αρνητικοί). Επομένως, δεν συνιστάται η ταξινόμηση ενός ευρήματος HSIL με τον έλεγχο HPV. Εάν πραγματοποιηθεί κολποσκόπηση, πρέπει να πραγματοποιηθεί δειγματοληψία από τον ενδοτράχηλο. Εάν η κολποσκόπηση είναι ανεπαρκής, εκτός από περιπτώσεις εγκυμοσύνης, θα πρέπει να γίνει μια μέθοδος εκτομής της βλάβης. Μια αρνητική κολποσκόπηση απαιτεί ότι η κολποσκόπηση είναι επαρκής και διεξάγεται απόξεση (endocervical curettage) και είναι αρνητική. Η HSIL σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο CIN 2,3 ή καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η διαχείριση με άμεση κολποσκόπηση ή LEEP βασίζεται σε αυτούς τους κινδύνους. Άμεση εκτομή (ablation) δεν πρέπει να διεξάγεται επειδή δεν παρέχει δείγμα για διαγνωστική αξιολόγηση.

Γυναίκες ηλικίας 21 έως 24 ετών: Οι συστάσεις για τις γυναίκες ηλικίας 21 έως 24 ετών διαφέρουν από αυτές για γυναίκες 25 ετών και άνω. Συστήνεται μια διαδικασία εκτομής μόνο αν τα παθολογικά ευρήματα είναι σοβαρά ή επαναλαμβανόμενα. Αυτό συμβαίνει επειδή ο κίνδυνος καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι χαμηλός και ο ρυθμός της παροδικής λοίμωξης από HPV είναι υψηλός σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Οι ασθενείς αυτής της ηλικιακής ομάδας με HSIL θα πρέπει να αξιολογούνται με κολποσκόπηση. Αρνητική κολποσκόπηση θεωρείται όταν η κολποσκόπηση είναι επαρκής και διεξάγεται απόξεση (endocervical curettage) και είναι αρνητική. Εάν δεν πληρούνται αυτές οι προϋποθέσεις θα ήταν καλό να πραγματοποιηθεί διαδικασία εκτομής. Η άμεση διαγνωστική βιοψία εκτομής σε

γυναίκες ηλικίας 21 έως 24 ετών με επαρκή κολποσκόπηση δεν συνιστάται λόγω του χαμηλού κινδύνου εμφάνισης μαιευτικών επιπλοκών μετά και του χαμηλού κινδύνου καρκίνου του τραχήλου σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της COVID-19

Κατά τη διάρκεια της τρέχουσας πανδημίας COVID-19, η παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της HSIL στα αποτελέσματα του τεστ Παπανικολάου μπορεί να καθυστερήσει στις περιπτώσεις όπου οι ασθενείς δεν μπορούν να έχουν πρόσβαση στην ιατρική περίθαλψη λόγω μη επιτρεπτών συνθηκών. Η Αμερικανική Εταιρεία για την Κολποσκόπηση και την Παθολογία του τραχήλου της μήτρας συνιστά, εάν απαιτείται καθυστέρηση στην περίθαλψη, μπορεί να αναβληθεί για έως και τρεις μήνες.

Ειδικές ομάδες

Έγκυες: Οι έγκυες γυναίκες με HSIL θα πρέπει να αξιολογούνται με κολποσκόπηση. Δεν πρέπει να διεξάγεται μια διαδικασία άμεσης διαγνωστικής εκτομής. Όταν η κολποσκόπηση εκτελείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης το ενδοτραχηλικό δείγμα με απόξεση (curette) και δειγματοληψία από το ενδομήτριο δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται, καθώς υπάρχει κίνδυνος να διαταραχθεί η εγκυμοσύνη. Εντούτοις, δειγματοληψία από τον ενδοτράχηλο επιτρέπεται με ήρεμες κινήσεις με cytobrush. Η βιοψία του τραχήλου της μήτρας πρέπει να διεξάγεται μόνο εάν υπάρχει βλάβη που φαίνεται να είναι υψηλού βαθμού ή ύποπτη για καρκίνο. Εάν η εξέταση δεν είναι ικανοποιητική, η επανάληψη της κολποσκόπησης μετά από 6 έως 12 εβδομάδες πρέπει να επιτρέψει την απεικόνιση ολόκληρης της ζώνης μετασχηματισμού. Μία βιοψία που υποδηλώνει μικροδιηθητικό ή διηθητικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε έγκυες γυναίκες απαιτεί τη συνεννόηση με έναν γυναικολόγο ογκολόγο και ειδικό για τη μητρική-εμβρυϊκή ιατρική για το σχεδιασμό διάγνωσης και θεραπείας.

Μια διαγνωστική διαδικασία εκτομής ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο, εάν η επιβεβαίωση της διηθητικής νόσου θα μεταβάλλει τον χρόνο ή τον τρόπο τοκετού ή την απόφαση να προχωρήσει στην ίδια την εγκυμοσύνη. Διαφορετικά, η εκτομή αναβάλλεται για μετά τον τοκετό για να αποφευχθεί η ενδεχόμενη διαταραχή της εγκυμοσύνης. Χωρίς οποιαδήποτε ένδειξη επιθετικού καρκίνου, είναι αποδεκτό να εκτελούνται συμπληρωματικές κολποσκοπικές και κυτταρολογικές εξετάσεις όχι συχνότερα από κάθε 12 εβδομάδες. Η βιοψία συνιστάται μόνο εάν οι βλάβες εμφανίζονται χειρότερες στην κολποσκόπηση και/ή η κυτταρολογία υποδηλώνει διηθητικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Είναι λογικό να αναβληθεί η αξιολόγηση μέχρι τουλάχιστον έξι εβδομάδες μετά την γέννηση. Διεξάγεται κυτταρολογική εξέταση και κολποσκόπηση μετά τον τοκετό σε όλες τις γυναίκες με διαγνωσθείσα HSIL κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά αναβάλλουμε αυτές τις εξετάσεις τουλάχιστον έξι εβδομάδες μετά την γέννηση για να επιτρέψουμε στον τράχηλο να επιστρέψει στην κατάσταση που ήταν. Μελέτες σχετικά με το ιστορικό (SIL) κατά την εγκυμοσύνη καταδεικνύουν ότι η εξέλιξη στο διηθητικό καρκίνωμα κατά τη διάρκεια της

εγκυμοσύνης είναι πολύ σπάνια (0 έως 0,4%) και η μείωση των HSIL και CIN 2,3 είναι συχνή (48 έως 70% μείωση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης όταν συγκρίνονται η κυτταρολογία / ιστολογία μετά τον τοκετό). Το αν ο φυσικός τρόπος γέννησης σχετίζεται με υψηλότερο ρυθμό μείωσης σε σύγκριση με την καισαρική τομή παραμένει αμφιλεγόμενο. Ο τρόπος γέννησης βασίζεται σε συνήθεις μαιευτικούς παράγοντες. Το CIN 2,3 δεν αποτελεί ένδειξη για καισαρική τομή.

Μετεμμηνοπαυσιακές: Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με HSIL στην κυτταρολογική αντιμετώπιση του τραχήλου της μήτρας αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο όπως και άλλες γυναίκες ηλικίας 25 ετών και άνω.

Έφηβοι: Ο έλεγχος του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας θα πρέπει να ξεκινήσει σε ηλικία 21 ετών. Η αντιμετώπιση των παθολογικών αποτελεσμάτων θα πρέπει να ακολουθεί τις συστάσεις για γυναίκες ηλικίας 21 έως 24 ετών. Αυτή η προσέγγιση είναι συντηρητική, καθώς η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε εφήβους (0,15 ανά 100,000 γυναίκες ανά έτος σε μια μελέτη στις United States) είναι ακόμη χαμηλότερη από αυτή των γυναικών ηλικίας 21-24 ετών (1,4 ανά 100,000). Όπως και στις γυναίκες ηλικίας 21 έως 24 ετών, ο ρυθμός μόλυνσης από τον ιό HPV είναι υψηλός και οι τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις συχνά υποχωρούν από μόνες τους.

Ανοσοκατεσταλμένες γυναίκες: Θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο όπως οι ανοσοεπαρκείς γυναίκες.³⁸⁴

Πρόγνωση

Οι HSIL σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης διηθητικού καρκίνου, ειδικά εάν η επίμονη μόλυνση είναι γονότυπος υψηλού κινδύνου όπως ο HPV16 και / ή ο HPV 18. Ωστόσο, αυτό συμβαίνει αν η ασθενής παραμείνει χωρίς θεραπεία. Στην πραγματικότητα, μόνο το 20% των περιπτώσεων προχωρεί σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας χωρίς θεραπεία, πράγμα που σημαίνει ότι η έγκαιρη αντιμετώπιση του HSIL δεν θα οδηγήσει τελικά σε κακοήθεια του τραχήλου της μήτρας.³⁸³

Αποτροπή και εκπαίδευση των ασθενών

Η εκπαίδευση των ασθενών όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου για έκθεση σε HPV καθώς και οι ασφαλείς σεξουαλικές πρακτικές γενικά μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο μόλυνσης από HPV. Τα εμβόλια αναπτύχθηκαν έναντι των υψηλού κινδύνου τύπων HPV16 και 18 καθώς και των τύπων χαμηλού κινδύνου HPV6 και 11. Αυτά είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη της αρχικής και της επίμονης μόλυνσης και των σχετικών SILs τους. Δεδομένου ότι η πλειονότητα των βλαβών υψηλού βαθμού σχετίζεται με τον HPV16, προβλέπεται ότι ο εμβολιασμός μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης του HGSIL / CIN2 / CIN3 έως και 87%, αν και εξακολουθεί να επικυρώνεται στο γενικό πληθυσμό³⁷⁶.

Αδενοκαρκίνωμα *in situ*

Το AIS είχε περιγραφεί για πρώτη φορά το 1953 από τους Friedel και Mackay. Παρόλο που έχουν γίνει πολλές μελέτες προκειμένου να εντοπιστούν πρόδρομες αλλοιώσεις κανένα σύστημα δεν έχει περιγραφεί που να περιγράφει πλήρως και αξιόπιστα την πορεία των χαμηλού βαθμού ενδοτραχηλικών δυσπλασιών. Στην πρώτη έκδοση του συστήματος Bethesda το 1994, το AIS δεν φάνηκε να είναι επαρκώς μορφολογικά προσδιορισμένο. Έτσι, τοποθετήθηκε στην κατηγορία των άτυπων αδενικών κυττάρων μη προσδιορισμένης σημαντικότητας, πιθανώς νεοπλασματικό. Στη δεύτερη έκδοση του Bethesda που εκδόθηκε μια δεκαετία αργότερα, παρατηρήθηκε πως πρέπει να είναι ξεχωριστή κατηγορία. Ωστόσο, αλλοιώσεις μικρότερες από το AIS, δεν μπορούσαν να κατηγοριοποιηθούν απόλυτα και έτσι χαρακτηρίστηκαν ως άτυπα αδενικά κύτταρα.³⁸⁵

Το AIS περιγράφηκε επαρκώς ως πρόδρομη αλλοίωση του διηθητικού αδενοκαρκινώματος τραχήλου μήτρας. Το συνηθισμένο διάστημα μεταξύ του κλινικά ανιχνεύσιμου AIS και της πρώιμης εισβολής φαίνεται να είναι τουλάχιστον πέντε χρόνια. Η κατάλληλη διαχείριση μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση επιθετικής νόσου σε πολλές περιπτώσεις. Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι σημαντικά χαμηλότερη σε σχέση με το διηθητικό αδενοκαρκίνωμα με αναφερόμενες διακυμάνσεις μεταξύ 12 και 18 χρόνων, αποδεικνύοντας ότι προηγείται αρκετά πριν την εμφάνιση διηθητικού αδενοκαρκινώματος.

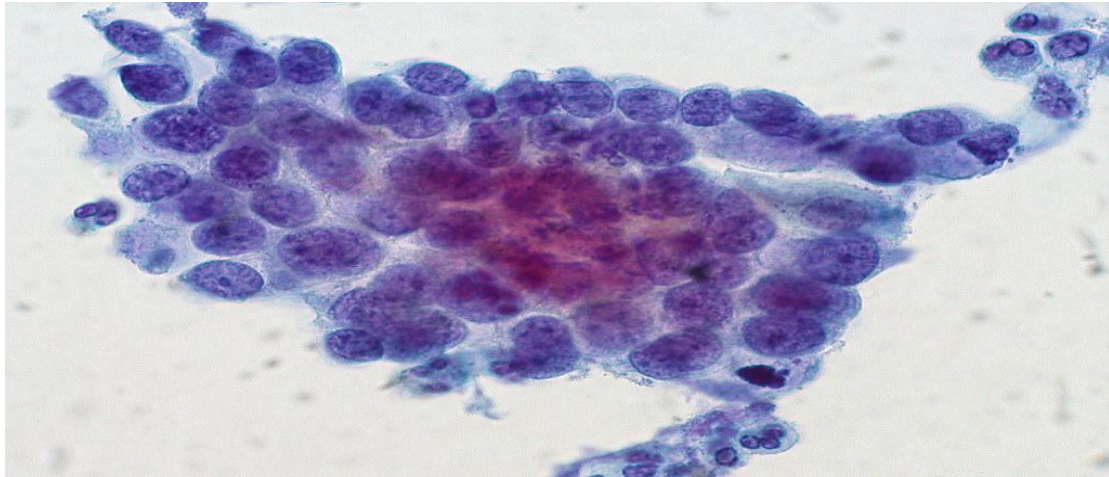
Αιτιολογία

Οι παράγοντες κινδύνου για το AIS είναι οι ίδιοι με εκείνους για το διηθητικό αδενοκαρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας, HPV 16 ή 18.

Επιδημιολογία

Το AIS είναι λιγότερο κοινό από το αντίστοιχό του, CIN3 (που προηγουμένως ονομάζεται σοβαρή δυσπλασία ή καρκίνωμα *in situ*). Σε μια μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες από το 2008 έως το 2015, συγκρίθηκαν 470 περιπτώσεις AIS με 6587 περιπτώσεις CIN3. Η μέση ηλικία των γυναικών με AIS ήταν μεγαλύτερη από εκείνη με CIN3: 35 έναντι 31 ετών. Οι μη ισπανόφωνες λευκές γυναίκες αντιπροσώπευαν το 69% των περιπτώσεων AIS έναντι 53% των περιπτώσεων CIN3. Σε αντίθεση με τα προηγούμενα δεδομένα που αναφέρουν αύξηση των ποσοστών εμφάνισης AIS και αδενοκαρκινώματος τις τελευταίες δεκαετίες, αυτή η μελέτη ανέφερε ότι το AIS μειώθηκε σημαντικά στην ηλικιακή ομάδα 21 έως 24 ετών, αλλά σε καμία άλλη από τις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες. Η μείωση οφειλόταν στην αυξανόμενη χρήση του εμβολιασμού κατά του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων.

Κυτταροπαθολογία



Εικόνα αδenoκαρκίνωμα *in situ* Thin-Prep

Ιστολογικά, τα χαρακτηριστικά ευρήματα του AIS αφορούν μια ολική ή μερική αντικατεστημένη περιοχή της επιφάνειας του επιθηλίου ή και των ενδοτραχηλικών αδένων, με απουσία διήθησης του στρώματος. Το επιθήλιο είναι χαρακτηριστικά ψευδοπολύστιβο, με τους πυρηνίσκους να είναι επιμήκεις και διευρυμένοι, επιδεικνύοντας υπερχρωμασία και ομοιογενώς κατανεμημένη κοκκιώδης χρωματίνη. Τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά περιγράφησαν το 1970.³⁷⁴ Η φυσιολογική αρχιτεκτονική των ενδοτραχηλικών αδένων μπορεί να διατηρηθεί στο AIS, αλλά οι αδένες είναι επενδυμένοι με άτυπα κυλινδρικά επιθηλιακά κύτταρα παρόμοια με αυτά του διηθητικού αδenoκαρκινώματος του τραχήλου αλλά χωρίς στρωματική διείσδυση. Ο συνηθέστερος ιστολογικός υπότυπος είναι ενδοτραχηλικός. Οι αλλοιώσεις AIS συνήθως προέρχονται από τη ζώνη μετασχηματισμού με συνεχή επέκταση εντός ενδοτραχήλου. Οι βλάβες μπορεί επίσης να βρίσκονται ψηλά στον ενδοτράχηλο. Ωστόσο, το μοτίβο των αλλοιώσεων AIS ποικίλλει, καθιστώντας δύσκολη τη διάγνωση της πλήρους έκτασης της ασθένειας σε ορισμένες περιπτώσεις. Το 10 έως το 15% των ασθενών έχουν πολυεστιακή νόσο με εστίες AIS που διαχωρίζονται με τουλάχιστον 2 mm κανονικού βλεννογόνου.

Σημεία-κλειδιά του ενδοτραχηλικού αδenoκαρκινώματος *in situ*

- HCGs (Hyperchromatic crowded grouping cells)
- Pseudostratified strips κυλινδρικών κυττάρων
- Ροζέττες (σημείο ένδειξης σχηματισμού αδένων)
- Πυρηνικό και κυτταροπλασματικό «feathering»
- Διπλάσιο μέγεθος πυρήνα σε σχέση με τον φυσιολογικό
- Η πυρηνοπλασματική αναλογία αυξάνεται πέρα από το φυσιολογικό
- Κοκκιώδης, ομοιόμορφα κατανεμημένη χρωματίνη
- Πιθανοί παρουσία μικρών πυρηνίσκων
- Παρουσία μιτωτικών χαρακτήρων και αποπτωτικά σωμάτια.
- Μη ύπαρξη νεοπλασματικής διάθεσης

Παρόλο που πρακτικά όλες οι μελέτες ανέφεραν ότι το AIS μπορεί να ταυτοποιηθεί με κυτταρολογία υγρής φάσης με υψηλό βαθμό ακρίβειας και επαναληψιμότητας, το σύστημα Bethesda ανέφερε συγκεκριμένα κριτήρια που υποδεικνύουν ότι αυτό μπορεί να παρατηρηθεί σε μικρότερες τρισδιάστατες δομές, κάνοντας την παρατήρηση των μεμονωμένων κυττάρων ακόμη δυσκολότερη.³⁷⁴

Διαχείριση/Θεραπεία

Το AIS του τραχήλου της μήτρας τυπικά ανιχνεύεται ως αποτέλεσμα της κυτταρολογικής ανίχνευσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Είναι σχεδόν πάντα ασυμπτωματικό και γενικά δεν είναι ορατό στη φυσική εξέταση. Σπάνια, οι γυναίκες με AIS παρουσιάζουν κολπική αιμορραγία, η οποία μπορεί να είναι μετά τον τοκετό. Μεταξύ των γυναικών με άτυπα αδενικά κύτταρα (AGC) στις κυτταρολογικές, το 3 έως 4% στη συνέχεια αναγνωρίζεται ως AIS και 1 έως 2% με αδenoκαρκίνωμα. Μεταξύ των γυναικών που διαγνώστηκαν με AIS, το 55% έχει συνυπάρχουσα πλακώδη αλλοίωση. Σε γυναίκες που συνεχίζουν να ελέγχονται για AIS, η κυτταρολογική αποκάλυψε αδενικές ανωμαλίες (AGC, AIS ή αδenoκαρκίνωμα) σε 50 έως 69% των ασθενών, πλακώδεις αλλοιώσεις σε ποσοστό 26 έως 31% περισσότερο υψηλού βαθμού), αδενικές και πλακώδεις αλλοιώσεις στο 15% και μη παθολογικά ευρήματα στο 4%. Ο HPV 16 ανιχνεύθηκε στο 57% των γυναικών με AIS και ο HPV 18 ανιχνεύθηκε σε ποσοστό 38% σε μια μελέτη γυναικών με AIS ή CIN3 από το 2008 μέχρι το 2015. Συγκριτικά, τα ποσοστά HPV 16 και 18 σε γυναίκες με CIN3 ήταν 58 και 5 τοις εκατό, αντίστοιχα. Το AIS είναι μια ιστολογική διάγνωση βασισμένη στον ιστό που αρχικά ελήφθη από την βιοψία του τραχήλου της μήτρας με κολποσκόπηση και / ή την ECC και επιβεβαιώθηκε από την εκτομή (conization). Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Chiang Mei University μεταξύ του 2007-2016 σε γυναίκες που είχαν παθολογικά ευρήματα από τις βιοψίες με κρύο μαχαίρι, με LEEP ή με υστερεκτομή, σε κυτταρολογικό screening οι αλλοιώσεις που οδήγησαν στη διάγνωση AIS, ήταν αλλοιώσεις πλακωδών κυττάρων στο 57,3 % και αλλοιώσεις των αδενικών κυττάρων στο 37,3 %.³⁸⁶ Τα πιο κοινά αποτελέσματα ήταν αλλοιώσεις HSIL που ακολουθούνται από κυτταροπαθολογία AIS.

Οι μη έγκυες γυναίκες με AIS του τραχήλου της μήτρας που έχουν διαγνωσθεί από τη βιοψία με κολποσκόπηση ή ECC απαιτούν επιβεβαίωση της διάγνωσης δηλαδή, αποκλεισμό της διηθητικής νόσου και αξιολόγηση της έκτασης της νόσου. Σπάνια γίνεται διάγνωση του AIS κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η εκτομή και το ECC γενικά δεν προτιμώνται σε έγκυες γυναίκες, αλλά μπορούν να πραγματοποιηθούν εάν υπάρχει υποψία διεισδυτικής νόσου.

Η εκτομή με κρύο μαχαίρι (CKC), LEEP ή λέιζερ είναι ακόμη κάποιες από τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται. Προτιμάται το CKC επειδή τα δείγματα CKC τυπικά έχουν μεγαλύτερο βάθος και πλάτος σε σύγκριση με τα δείγματα LEEP, τα LEEP και η εκτομή με λέιζερ μπορεί να προκαλέσουν πρόβλημα στην αξιολόγηση των ορίων. Επίσης, τα CKC είναι συνήθως σε ένα τεμάχιο, ενώ τα δείγματα LEEP είναι συχνά σε

πολλά κομμάτια. Ωστόσο, η LEEP και η χρήση λέιζερ είναι επίσης λογικές προσεγγίσεις. Η LEEP μπορεί να επιλεγεί λόγω της προτίμησης του κλινικού ιατρού ή, συνηθέστερα, επειδή δεν υπήρχε προεγχειρητική υποψία της αδενικής νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας μιας υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής βλάβης πλακώδους επιθηλίου. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε LEEP αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο όπως αυτοί που υποβλήθηκαν σε CKC. Η εκτομή με laser έχει ως αποτέλεσμα ένα δείγμα συγκρίσιμου μεγέθους με το CKC αλλά περιορίζεται από την ανάγκη εξειδικευμένης κατάρτισης και εξοπλισμού. Μετά την ολοκλήρωση της endocervical curettage, πραγματοποιείται ECC διότι δεν προσθέτει λειτουργικό κίνδυνο. Θεωρούμε ότι τα αποτελέσματα του ECC είναι μέρος της κατάστασης των ορίων (δηλαδή, ένα θετικό ECC είναι ένα θετικό όριο). Υπάρχουν αμφιλεγόμενες μελέτες σχετικά με το αν η εκτέλεση ECC παρέχει πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την πιθανότητα υπολειμματικής νόσου πέραν εκείνης που παρέχεται από το θετικό ή αρνητικό ορίων τη cone βιοψία.

Η υστερεκτομή είναι η τυπική θεραπεία για το AIS. Η εναλλακτική λύση είναι η εκτομή και η παρακολούθηση. Η επιλογή της προσέγγισης εξαρτάται από τα μελλοντικά σχέδια τεκνοποίησης και αν τα αποτελέσματα των ορίων εκτομής και τα δείγματα ECC είναι φυσιολογικά. Ορισμένες γυναίκες με AIS σε βιοψία από κολποσκόπηση, δεν θα έχουν AIS στη cone βιοψία ή σε δείγμα ECC. Με βάση την πολυπλοκότητα της διαχείρισης του AIS, προτιμάται γενικά η παραπομπή σε ογκολόγο. Σε γυναίκες με AIS που δεν επιθυμούν τη διατήρηση της γονιμότητας, συνιστάται υστερεκτομή. Η υστερεκτομή εξαλείφει την υπολειμματική ασθένεια, η οποία είναι πιθανό να προχωρήσει σε διηθητική νόσο, αν και αυτό μπορεί να διαρκέσει πέντε ή περισσότερα χρόνια. Η υστερεκτομή μειώνει επίσης τους κινδύνους εμφάνισης υποτροπιάζοντος AIS και έλλειψης συνακόλουθου ή μεταγενέστερου αδενοκαρκινώματος. Παρόλο που υπάρχουν σπάνιες αναφορές διάγνωσης του αδενοκαρκινώματος του τραχήλου μετά από υστερεκτομή για τη θεραπεία του AIS, αυτές οι αναφορές πιθανότατα αντιπροσωπεύουν αδενοκαρκίνωμα που δεν αναγνωρίστηκε κατά τη διάρκεια της υστερεκτομής, παρόλο που και στις δύο αναφερθείσες περιπτώσεις της υστερεκτομής το δείγμα έδειξε AIS χωρίς ενδείξεις διεισδυτικής νόσου με αρνητικά όρια.

Για τις γυναίκες με θετικά όρια cone βιοψίας ή ECC, η μόλυνση συνδέεται με υψηλό κίνδυνο για υπολειμματικό / υποτροπιάζον AIS ή αδενοκαρκίνωμα. Σε μια μετα-ανάλυση μελετών παρατήρησης αξιολόγησης της προγνωστικής αξίας των ορίων σε ασθενείς με AIS, όταν το αρχικό όριο ήταν θετικό, ο ρυθμός υπολειμματικής ή επαναλαμβανόμενης AIS ήταν 19,4 και 52,8%, αντίστοιχα, και το ποσοστό ταυτόχρονου ή επακόλουθου διηθητικού αδενοκαρκινώματος ήταν 5,2%. Για τις γυναίκες με όρια βιοψίας κώνου και ECC αρνητικά για AIS που σύμφωνα με μελέτη φάνηκε να αγγίζει το 31%, συνιστάται ακόμη υστερεκτομή επειδή η εναλλακτική παρακολούθηση δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική για την πρόληψη της εξέλιξης στην διηθητική νόσο. Λόγω του μοτίβου της κατανομής της νόσου του AIS τα αρνητικά όρια σε δείγμα βιοψίας κώνου ή σε αρνητικό ECC δεν εξασφαλίζουν απαραίτητα ότι η

βλάβη έχει εξαλειφθεί. Αυτό επίσης περιορίζει σε μεγάλο βαθμό την ικανότητα της παρακολούθησης της νόσου με άλλες μεθόδους και την πρόληψη της διηθητικής νόσου. Στην μετα-ανάλυση που περιγράφηκε παραπάνω, όταν το αρχικό όριο ήταν αρνητικό, ο ρυθμός της υπολειμματικής ή επαναλαμβανόμενης AIS ήταν 2,6 και 20,3%, αντίστοιχα, και ο ρυθμός συνακόλουθου ή επακόλουθου διηθητικού αδενοκαρκινώματος ήταν 0,7%. Συγκριτικά, ο κίνδυνος νοσηρότητας μετά από υστερεκτομή είναι 4 έως 6%.

Για γυναίκες που επιθυμούν να διατηρήσουν τη γονιμότητα και έχουν όρια βιοψίας κώνου ή ECC θετικά για AIS, πραγματοποιείται επανάληψη περίπου έξι εβδομάδες μετά την πρώτη παραμονή για να υπάρχει επαρκής επούλωση και καταστολή της φλεγμονής του τράχηλου. Αν το όριο επαναλαμβανόμενης βιοψίας ή το ECC είναι επίσης θετικό, προτείνεται υστερεκτομή για να μειωθεί ο κίνδυνος υπολειμματικής ή επαναλαμβανόμενης νόσου και το διηθητικό αδενοκαρκίνωμα. Παρόλο που μια τρίτη βιοψία είναι μερικές φορές τεχνικά εφικτή, υπάρχει κίνδυνος επιπλοκών και πρόωρου τοκετού. Εάν η υστερεκτομή καθίσταται απαραίτητη, οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν έχουν υποβληθεί σε ταυτόχρονη ωοθηκεκτομή μπορεί να είναι υποψήφιος για τεχνητή γονιμοποίηση. Τα LEEP είχαν υψηλότερο ποσοστό θετικών ορίων (75%) σε σύγκριση με το CKC (κρύο μαχαίρι) (24%) και το λείζερ (57%). Εάν η διατήρηση της αναπαραγωγικής ικανότητας είναι επιθυμητή, συνιστάται CKC. Ωστόσο, αυτό δεν εγγυάται την απουσία της νόσου.³⁸⁷

Εάν το αρχικό όριο ή το επαναλαμβανόμενο όριο της εκτομής και το ECC είναι αρνητικό, η παρακολούθηση είναι μια αποδεκτή επιλογή για τις γυναίκες που είναι πρόθυμες να ρισκάρουν την πιθανή ύπαρξη αδενοκαρκινώματος, καθώς τα αρνητικά όρια δεν εξαλείφουν τον κίνδυνο υπολειμματικού ή υποτροπιάζοντος AIS ή συνακόλουθου ή επακόλουθου διηθητικού αδενοκαρκινώματος, όπως περιγράφεται παραπάνω. Οι γυναίκες που επιθυμούν τη διατήρηση της γονιμότητας πρέπει να ενημερώνονται ότι οι διαδικασίες εκτομής συνδέονται με μια σειρά ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων στις επόμενες εγκυμοσύνες. Γυναίκες με αδενοκαρκίνωμα κατά τη μετατροπή σε καρκίνο αξιολογούνται και αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Γυναίκες με ταυτόχρονη πλακώδη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία ή καρκίνωμα αντιμετωπίζονται όπως αρμόζει για το πλακώδες εύρημα.³⁸⁸

Άτυπα αδενικά κύτταρα

Η αναζήτηση αδενικών αλλοιώσεων το τραχήλου είναι η δεύτερη αλλοίωση που αναζητείται μετά τις ενδοεπιθηλιακές βλάβες στο Pap test.³⁷⁴ Σύμφωνα με μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Chiang Mai University Hospital, Chiang Mai, στην Ταϊλάνδη, το 22% των ατόμων είχαν υποκείμενη προκακοήθη ή κακοήθη αλλοίωση.³⁸⁹ Η κυτταρολογική αξιολόγηση του τραχήλου της μήτρας με το Papanicolaou (Pap) είναι η τυπική εξέταση ελέγχου για κακοήθεις και προκακοήθεις αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας. Θετικό screening μπορεί να αποκαλύψει είτε πλακώδεις ή αδενικές κυτταρικές ανωμαλίες. Οι διαταραχές των αδενικών κυττάρων βρίσκονται πολύ λιγότερο συχνά

σε σχέση με τις διαταραχές των πλακωδών κυττάρων. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, οι αλλοιώσεις των αδενικών κυττάρων βρίσκονται στο <1% των δειγμάτων στα τραχηλικά κυτταρολογικά δείγματα, συνηθέστερα στις ηλικίες άνω των 40 ετών, και η συχνότητα των άτυπων αδενικών κυττάρων (AGC) κυμαίνεται από 0,1 έως 2,1%. Αντίθετα, τα παθολογικά κυτταρολογικά ευρήματα πλακωδών κυττάρων (άτυπα πλακώδη κύτταρα ή πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση) είναι πιο συνηθισμένα και συνηθέστερα σε γυναίκες ηλικίας 15 έως 29 ετών. Η ταυτοποίηση των AGC σε ένα τεστ Παπανικολάου είναι κλινικά σημαντική λόγω της στενής συσχέτισης του με τις προκακοήθειες και κακοήθειες καταστάσεις. Στη βιβλιογραφία, το 9-38% των γυναικών με AGC έχουν CIN 2, CIN 3 και AIS και 3-17% έχουν διηθητικά καρκινώματα. Οι πιο συχνές κακοήθειες σε ασθενείς με κυτταρολογική AGC είναι το αδενοκαρκίνωμα ενδομητρίου, το αδενοκαρκίνωμα ενδοτραχήλου και το πλακώδες καρκίνωμα. Σπανιότερα, μπορεί να ανιχνευθεί κακοήθεια των ωθηκών.

Τα AGCs ορίζονται ως κύτταρα που επιδεικνύουν αλλαγές πέρα από αυτές που απαντώνται σε καλοήθειες αλλοιώσεις, εξακολουθούν να μην επαρκούν όμως για τη διάγνωση του αδενοκαρκινώματος. Αν και αυτά τα κύτταρα συνήθως προέρχονται από το αδενικό επιθήλιο του ενδοτραχήλου ή του ενδομητρίου, μπορεί να προέρχονται από διάφορες θέσεις όπως σάλπιγγες, ωθήκες ή άλλα ενδοπεριτοναϊκά όργανα. Ο καρκίνος των ωθηκών / της σάλπιγγας είναι η συνηθέστερη από αυτές τις εξωμήτριες θέσεις και έχει αναφερθεί σε ποσοστό 0,1 έως 0,6% των γυναικών με AGC . Οι πολύποδες του ενδομητρίου και η μεταπλασία σαλπίγγων είναι παραδείγματα καλοήθων διαταραχών της μήτρας που έχουν συσχετιστεί με την AGC.

Σύμφωνα με το σύστημα Bethesda 2001, οι ανωμαλίες των αδενικών κυττάρων κατατάσσονται σε: (i) AGCs είτε ενδοτραχηλικές (EC), ενδομητρίου (EM), είτε μη προσδιοριζόμενη αλλιώς (AGC-NOS); Αυτό αντικαθιστά τον προηγούμενο όρο "άτυπα αδενικά κύτταρα αδιευκρίνιστης σημασίας (AGUS)". Αυτός ο όρος δεν πρέπει να συγχέεται με την ορολογία για ανωμαλίες των πλακωδών κυττάρων, η οποία περιλαμβάνει άτυπα πλακώδη κύτταρα αδιευκρίνιστης σημασίας (ASC-US).³⁹⁰ (ii) AGCs favor neoplastic (AGC-FN), όπου τα ενδοτραχηλικά είναι η μόνη υποκατηγορία. Αυτός ο όρος είναι για δείγματα που παρουσιάζουν χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν, αλλά όχι επαρκώς, μια ερμηνεία του αδενοκαρκινώματος είτε EC είτε μη προσδιοριζόμενη αλλιώς, (iii) EC αδενοκαρκίνωμα *in situ* (AIS). και (iv) αδενοκαρκίνωμα, όπου μπορεί να υποκατηγοριοποιηθούν ως ενδοτραχηλικά, ενδομήτρια, εξωμήτρια ή NOS.^{391, 390}

Αιτιολογία

- Μόλυνση από HPV
- Μεγαλύτερη ηλικία

Σε μια αναδρομική μελέτη 662 γυναικών με AGC, ο συνολικός ρυθμός κακοήθειας ήταν υψηλότερος στις γυναίκες ≥ 50 ετών (15%) σε σύγκριση με τις ηλικίες 40-49 ετών (2,8%) ή <40 ετών (2,0%). Στις γυναίκες ≥ 50 ετών, η κακοήθεια του

ενδομητρίου ήταν συχνότερη, ενώ στις γυναίκες <40 ετών, η κακοήθεια του τραχήλου της μήτρας ήταν συχνότερη.

- Επίμονο AGC-NOS

Σε μια μελέτη, τρεις από τις πέντε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με επαναλαμβανόμενα θετικές κυτταρολογικές εξετάσεις βρέθηκαν στη συνέχεια να έχουν αδenoκαρκίνωμα του ενδομητρίου

Επιδημιολογία

Σε μια μελέτη λοιπόν που πραγματοποιήθηκε προκειμένου να παρατηρηθεί αν τα AGCs σχετίζονται με την εμφάνιση άλλων κακοήθων και προκακοήθων αλλοιώσεων, κυτταρολογική εξέταση του τραχήλου της μήτρας πραγματοποιήθηκε σε 117.560 ασθενείς μεταξύ Ιανουαρίου 2004 και Ιανουαρίου 2015. Από αυτούς τους ασθενείς, 107 διαγνώστηκαν με AGC 0,1%. Μετά από αποκλεισμό περιπτώσεων με ιστορικό γυναικολογικού καρκίνου ή προκακοήθων καταστάσεων και εκείνων που δεν είχαν κατάλληλη παρακολούθηση, 80 ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη με μέση ηλικία διάγνωσης ως 47 έτη (εύρος: 18-79 ετών). Από αυτές τις γυναίκες, 32 (40%) ήταν μετεμμηνοπαυσιακές και 56 (70,0%) είχαν γυναικολογικά συμπτώματα.

Το πιο συχνό σύμπτωμα ήταν η μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία, η οποία βρέθηκε στο 35% του πληθυσμού της μελέτης. Η μηνορραγία ήταν παρούσα σε 22 ασθενείς (27,5%). Δύο ασθενείς (2,5%) εμφάνισαν αιμορραγία μετά από κοιλιακή νόσο και τέσσερις (5,0%) είχαν χρόνια πυελικό πόνο. Τα υπόλοιπα 24 (30%) περιστατικά AGC ανιχνεύθηκαν κατά τη συνεχή παρακολούθηση σε ασυμπτωματικές γυναίκες. Από τους 80 ασθενείς με AGC, 39 (48,8%) είχαν AGC-NOS (μη προσδιοριζόμενο αλλιώς), 18 (22,5%) είχαν AGC-EC (endocervical origin), 14 (17,5%) είχαν AGC-EM, 4 (5,0%) είχαν AGC-FN, 3 (3,7%) είχαν AGC-EX (από εξωγενή προέλευση), 2 (2,5%) είχαν AGC και άτυπα πλακώδη κύτταρα αδιευκρίνιστης σημασίας (ASC-US). Η ιστοπαθολογική αξιολόγηση επιβεβαίωσε μια κλινικά σημαντική παθολογία σε 27 ασθενείς με AGC (33,8%). Από αυτά, το ενδομήτριο ήταν η πιο συνηθισμένη (15%) θέση, συμπεριλαμβανομένων 10 κρουσμάτων με αδenoκαρκίνωμα EM, 1 με ορώδες αδenoκαρκίνωμα EM και 1 με καρκινοσάρκωμα EM. Συνολικά επτά περιπτώσεις είχαν πλακώδεις αλλοιώσεις τραχήλου, οι οποίες ήταν πλακώδες καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας σε τέσσερα και CIN 2/3 σε τρεις ασθενείς. Τέσσερις περιπτώσεις (5,0%) είχαν διηθητικό αδenoκαρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας. Συμπερασματικά, το αποτέλεσμα της AGC στην κυτταρολογική αντιμετώπιση του τραχήλου της μήτρας σχετίζεται με παθολογικές καταστάσεις σε σημαντικό αριθμό ασθενών.³⁹¹ Οι ασθενείς με AGC σε επιχρίσματα Pap θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά με ιστολογικές εξετάσεις, ειδικά εάν είναι μετεμμηνοπαυσιακές ή συμπτωματικές.³⁹²

Υπάρχουν λίγα δεδομένα σχετικά με την AGC κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή την περίοδο μετά τον τοκετό. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, η

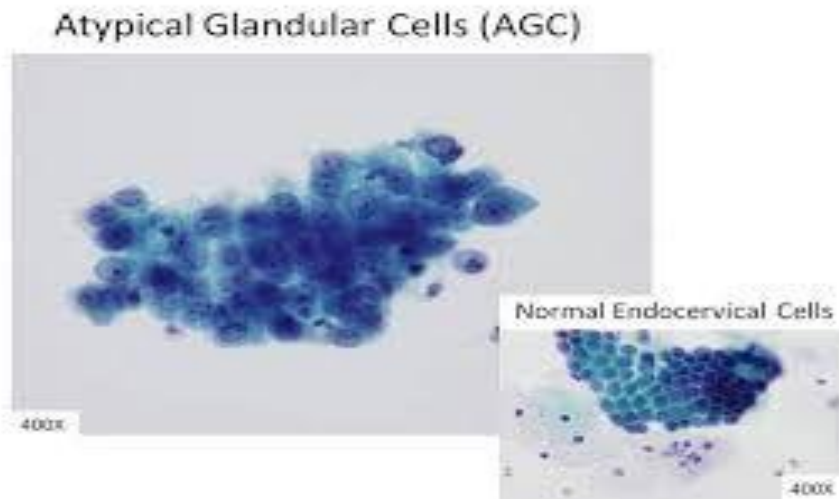
επίπτωση της AGC και της σημαντικής νεοπλασίας φαίνεται να είναι παρόμοια ή υψηλότερη σε έγκυες σε σύγκριση με μη έγκυες γυναίκες παρόμοιας ηλικίας .

Η AGC στην κυτταρολογική εξέταση σχετίζεται με προκακοήθη ή κακοήθη νόσο σε περίπου 30% των περιπτώσεων. Γι' αυτό, γυναίκες στις οποίες παρατηρείται η συγκεκριμένη αλλοίωση πρέπει να κάνουν έλεγχο με διάφορες διαγνωστικές δοκιμασίες ανάλογα με την περίπτωση, όπως θα αναφερθεί παρακάτω [393]. Οι γυναίκες με AGC συνέχισαν να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας από ό, τι οι γυναίκες με φυσιολογική κυτταρολογική εξέταση για 15,5 έτη, με τον υψηλότερο κίνδυνο εντός 3,5 ετών, και στη συνέχεια μείωση με την πάροδο του χρόνου. Σε σύγκριση με τις γυναίκες με φυσιολογική κυτταρολογική διάγνωση, ο κίνδυνος ήταν 24 φορές μεγαλύτερος στα 0,5 έως 3,5 έτη, 10 φορές σε 3,5 έως 6,5 έτη και 4,8 φορές σε 10,5 έως 15,5 έτη. Οι γυναίκες με AGC ήταν σε υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος από το πλακώδες καρκίνωμα. Είναι ενδιαφέρον ότι για πάνω από 10,5 χρόνια, οι γυναίκες με AGC διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του τραχήλου (είτε αδενοκαρκίνωμα είτε πλακώδες) σε σύγκριση με τις γυναίκες με υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση και ο κίνδυνος ήταν συγκρίσιμος από 10,5 έως 15,5 χρόνια

Σε μια αναδρομική ανασκόπηση 238 ασθενών με καρκίνο του ενδομητρίου, 50 (21%) είχαν μη φυσιολογικά Παπανικολάου και 17 από τα 50 μη φυσιολογικά αποτελέσματα ήταν AGC. Η AGC συσχετίστηκε με διηθητικό καρκίνο ενδομητρίου. Το χαμηλότερο ποσοστό αδενικών συγκριτικά με τις πλακώδεις ανωμαλίες που διαγνώστηκαν σε γυναίκες με AGC σε βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις μπορεί να οφείλεται σε χαμηλότερη ευαισθησία της κυτταρολογικής εξέτασης για την ανίχνευση της ενδοτραχηλικής αδενικής δυσπλασίας και κακοήθειας από ότι για την ανίχνευση πλακώδους κακοήθειας. Αυτό έχει αποδοθεί σε διάφορους παράγοντες: μπορεί να είναι δύσκολο για τον κυτταροπαθολόγο να διακρίνει τα δύο αυτά είδη/τα ενδομήτρια κύτταρα, τα αντιδραστικά ενδοθηλιακά κύτταρα, η μεταπλασία των σαλπίνγων και η ενδομητρίωση του τραχήλου τα οποία μπορούν να μιμούνται το AIS. Οι αλλοιώσεις μπορεί να μην φαίνονται επειδή είναι μικρές ή ψηλά στον ενδοτράχηλο. Ένας άλλος λόγος είναι η δυσκολία κάποιων κυττάρων να ταυτοποιηθούν.

Η AGC έχει επίσης συσχετιστεί με λιγότερο συχνές ιστοπαθολογίες, συμπεριλαμβανομένου του αδενοπλακώδους καρκινώματος και του καρκινοσαρκώματος της μήτρας (παλαιότερα αναφερόμενες ως κακοήθεις μικτοί όγκοι Müllerian).

Ιστοπαθολογία



Συσχέτιση μεταξύ της υποκατηγορίας AGC και της επακόλουθης ιστολογίας

- Το AGC-μη προσδιοριζόμενο αλλιώς συσχετίστηκε με αδenoκαρκίνωμα του ενδομητρίου σε 10,2% των περιπτώσεων
- Το AGC-ενδοτραχήλου συσχετίστηκε με διηθητικό αδenoκαρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας στο 5,9% των περιπτώσεων, το AIS στο 2,4% των περιπτώσεων και το CIN 2,3 στο 5,3% των περιπτώσεων
- Το AGC-ενδομητρίου συσχετίστηκε με αδenoκαρκίνωμα του ενδομητρίου σε 27,8 % των περιστατικών και άτυπη υπερπλασία του ενδομητρίου στο 22,2 % των περιπτώσεων

Υπάρχουν λίγα δεδομένα σχετικά με την ιστολογική συσχέτιση του AGC που ταξινομείται ως "favor neoplastic". Σε μια μελέτη (n = 138), υψηλότερη CIN, AIS, ή διηθητικός καρκίνος του τραχήλου της μήτρας ή του ενδομητρίου βρέθηκε συχνότερα σε γυναίκες με AGC «favor neoplastic» σε σύγκριση με άλλες γυναίκες με AGC (56 έναντι 8%).

Συχνότητα μιας συνυπάρχουσας πλακώδους κυτταρολογικής ανωμαλίας

Περίπου το ήμισυ των γυναικών με AGC έχουν συνυπάρχουσα πλακώδη κυτταρολογική ανωμαλία (άτυπα πλακώδη κύτταρα ή πλακώδη ενδοεπιθηλιακή βλάβη) και αυτές οι γυναίκες φαίνονται να είναι πιο πιθανό να έχουν πλακώδη μάλλον παρά αδενική αλλοίωση. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη που περιελάμβανε 353 γυναίκες με AGC που υποβλήθηκαν σε ιστολογική αξιολόγηση, η αναλογία πλακωδών ιστολογικών βλαβών ήταν υψηλότερη σε αυτούς με AGC συν ένα πλακώδες κυτταρολογικό εύρημα (πλασματική ιστολογία: 90%, αδενική ιστολογία: 10%) σε σύγκριση με μόνο κυτταρολογικό εύρημα AGC (πλακώδης ιστολογία: 72%, αδενική ιστολογία: 28%).

Διαχείριση / Θεραπεία

Η προσέγγιση της αρχικής αξιολόγησης διαφέρει κάπως από την υποκατηγορία AGC και την κατάσταση εγκυμοσύνης. Η διαχείριση γυναικών με αρνητικά ή χαμηλού βαθμού ιστολογικά ευρήματα (δεν υπάρχει CIN 2 ή υψηλότερη [CIN 2+], χωρίς αδenoκαρκίνωμα *in situ* [AIS] και καρκίνο σε κολποσκόπηση με κατευθυνόμενες βιοψίες τραχήλου της μήτρας και δειγματοληψία από τον ενδοτράχηλο αντιμετωπίζονται όπως οι γυναίκες με χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις στην αρχική αξιολόγηση. Η διαχείριση των γυναικών με θετικά ευρήματα εξαρτάται από την ιστολογική διάγνωση.

Σε όλες οι κατηγορίες AGC (εκτός από του ενδομητρίου) και στις μη έγκυες γυναίκες με εύρημα AGC-NOS ή AGC-ενδοτραχήλου (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που ταξινομούνται ως "favor neoplastic"), AIS ή αδenoκαρκίνωμα αξιολογούνται αρχικά με κολποσκόπηση του τραχήλου με κατευθυνόμενες βιοψίες του τραχήλου της μήτρας και δειγματοληψία ενδοτραχήλου. Η δειγματοληψία ενδομητρίου πραγματοποιείται για γυναίκες ηλικίας ≥ 35 ετών και για νεότερες γυναίκες που διατρέχουν κίνδυνο νεοπλασίας του ενδομητρίου (υπάρχουν παράγοντες κινδύνου ή συμπτώματα). Είναι σημαντικό να υπάρχει επαρκές δείγμα ενδομητρίου. Το HPV τεστ δεν είναι απαραίτητο, διότι απαιτείται κολποσκόπηση και δειγματοληψία ενδομητρίου ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα του HPV.

Σε μη έγκυες γυναίκες που έχουν AGC-ενδομητρίου ή AGC-ενδομητρίου, favor neoplastic δεν απαιτούν κολποσκόπηση ως μέρος της αρχικής αξιολόγησης. Θα πρέπει να αξιολογούνται με δειγματοληψία ενδομητρίου και ενδοτραχήλου και να αντιμετωπίζονται, ανάλογα με την περίπτωση, για την ιστολογική ανωμαλία που ανιχνεύεται. Εάν η κυτταρολογική εξέταση έχει παθολογικά ευρήματα πλακωδών κυττάρων (άτυπα πλακώδη κύτταρα ή ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση πλακωδών κυττάρων) σε συνδυασμό με AGC-ενδομήτρίου, θα πρέπει να γίνει κολποσκόπηση.

Για έγκυες γυναίκες με AGC, δεν πρέπει να διεξάγεται ενδοτραχηλική δειγματοληψία με απόξεση (with a curette) και ενδομήτρια δειγματοληψία, καθώς υπάρχει κίνδυνος να διαταραχθεί η εγκυμοσύνη. Εντούτοις, μπορεί να γίνει δειγματοληψία από τον ενδοτράχηλο με cytobrush. Η παρακολούθηση των γυναικών με αρνητικά αποτελέσματα ή CIN 1 στην αρχική αξιολόγηση εξαρτάται από την υποκατηγορία AGC. Ορισμένες γυναίκες θα χρειαστούν τραχηλική εκτομή, επειδή η αδενική νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας, σε αντίθεση με την πλακώδη νόσο, χαρακτηρίζεται συχνά από ασυνεχείς βλάβες ("αλλοιώσεις") και κάποια αλλοίωση μπορεί να εντοπίζεται ψηλά στον τράχηλο.

Η προσέγγιση σε γυναίκες με αρχική κυτταρολογία AGC-NOS (δηλαδή μη ενδομητρίου, «favor neoplastic», αδenoκαρκίνωμα *in situ* [AIS] ή αδenoκαρκίνωμα). Οι εξετάσεις πρέπει να επιτελούνται ειδικά σε άτομα ηλικίας άνω των 40 ετών, σε εμμηνόπαυση ή με παθολογική εμφάνιση κολπικής αιμορραγίας.^[394] Εάν η αρχική

εξέταση (κολποσκόπηση και βιοψία) είναι αρνητική, τότε εξετάζουμε τον τράχηλο της μήτρας και τον HPV στους 12 και 24 μήνες και εάν η κυτταρολογική εξέταση και ο έλεγχος HPV είναι αμφότερα αρνητικά, επαναλαμβάνεται η εξέταση σε τρία χρόνια. Αν η κυτταρολογική ή η HPV είναι παθολογική σε 12 ή 24 μήνες πραγματοποιείται κολποσκόπηση με ECC και στη συνέχεια δειγματοληψία ενδομητρίου αν τα κολποσκοπικά ευρήματα είναι μη διαγνωστικά. Εάν εντοπιστούν CIN 1 ή CIN 2+ ή αδενικές αλλοιώσεις, η αντιμετώπιση προσαρμόζεται ανάλογα με τη συγκεκριμένη αλλοίωση. Αν η κολποσκόπηση με ECC και η δειγματοληψία ενδομητρίου δεν είναι διαγνωστικές, προτείνεται εκτομή (cold knife, electrocautery, or laser είναι αποδεκτά). Επιπλέον, η κολποσκόπηση θα πρέπει να διεξάγεται σε γυναίκες με ιστορικό έκθεσης σε διαιθυλοστιλβεστρόλη.

Η Κυτταρολογία του τραχήλου της μήτρας που ταξινομείται ως AGC, favor neoplastic, AIS ή το αδenoκαρκίνωμα συνδέεται με πολύ υψηλό κίνδυνο υποκείμενης διεισδυτικής νόσου. Εάν η αρχική εξέταση (κολποσκόπηση και βιοψία) είναι αρνητική, απαιτείται μια διαγνωστική excisional διαδικασία που ακολουθείται από ECC του υπόλοιπου ενδοτραχήλου. Προτείνουμε τη χρήση cold knife αντί για loop. Εάν τα αποτελέσματα της excisional διαδικασίας είναι αρνητικά, απαιτείται δειγματοληψία ενδομητρίου. Εάν τα αποτελέσματα της δειγματοληψίας του ενδομητρίου είναι αρνητικά, εκτελείται ένα πυελικό υπερηχογράφημα και αναζήτηση αντιγόνου καρκίνου 125 (CA 125) για να αναζητηθεί πιθανή βλάβη της σάλπιγγας ή των ωοθηκών. Εάν ο πυελικός υπερηχογράφος και το CA 125 είναι επίσης αρνητικοί, λαμβάνουμε κάθε έξι μήνες κυτταρολογία τραχήλου της μήτρας, τον HPV και τον ECC. Τα θετικά ευρήματα αντιμετωπίζονται ανάλογα με την ανιχνευόμενη ανωμαλία.

Εάν η αρχική αξιολόγηση (ενδομήτρια και ενδοτραχηλική δειγματοληψία) είναι αρνητική, τότε διεξάγεται κολποσκόπηση. Εάν η κολποσκόπηση είναι αρνητική, επαναλαμβάνουμε την ενδομήτρια και ενδοτραχηλική δειγματοληψία εντός έξι μηνών. Εάν οι επαναλαμβανόμενες ενδομητρικές και ενδοτραχηλικές δειγματοληψίες είναι αρνητικές, ο ασθενής μπορεί να ξαναρχίσει τη συστηματική εξέταση για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Τα θετικά ευρήματα αντιμετωπίζονται ανάλογα με την ανιχνευόμενη ανωμαλία.

Οι γυναίκες με επίμονα κυτταρολογικά ευρήματα που σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο κακοήθειας (επίμονη AGC – μη προσδιοριζόμενη αλλιώς, AGC-ενδοτραχηλική, AGC-ενδομήτριο, AGC, «favor neoplastic», αδenoκαρκίνωμα *in situ*, αδenoκαρκίνωμα) και έχουν αρνητικά ευρήματα, (π.χ. κολποσκόπηση, βιοψία ενδομητρίου, κακοήθεια) θα πρέπει να αξιολογούνται για πρωτοπαθή ή μεταστατική νόσο που περιλαμβάνει τις ωοθήκες / σάλπιγγες. Κάποιες φορές, το AGC είναι ένα σημάδι μίας κρυφής αδενικής κακοήθειας από τις σάλπιγγες ή κάποιο μη γυναικολογικό όργανο, όπως το κόλον, το στήθος ή το στομάχι. Η αρνητική εξέταση για HPV είναι σύμφωνη με την AGC μη προερχόμενης από τον τράχηλο της μήτρας αλλά δεν αποκλείει την προέλευση της AGC από την μήτρα ή τον τράχηλο.

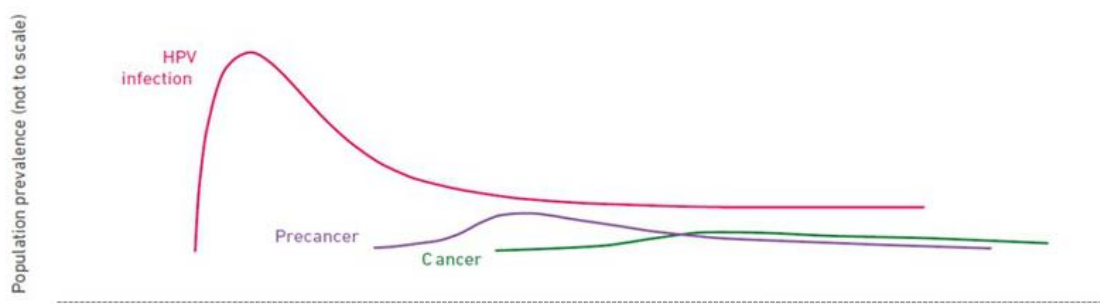
Η πρώτη γραμμή μελέτης είναι ένα διακολπικό υπερηχογράφημα και αντιγόνο καρκίνου 125 (CA 125). Γυναίκες με θετικά ευρήματα αξιολογούνται περαιτέρω για καρκίνο των ωοθηκών. Εάν είναι αρνητική, ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να επιβεβαιώσει ότι έχει πραγματοποιηθεί ο κατάλληλος έλεγχος για τον καρκίνο του μαστού και του καρκίνου του παχέος εντέρου και να πραγματοποιηθεί αν δεν έχει γίνει ήδη. Σπάνια, αυτές οι γυναίκες έχουν πρωτογενή όγκο σε μια κρυφή περιοχή, ιδιαίτερα το στήθος ή το κόλον. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη αντιμετώπιση για τις γυναίκες με επίμονη αδενική αλλοίωση που δεν έχει εξηγηθεί. Ο κλινικός γιατρός πορεύεται ανάλογα με την ασθενή.³⁹⁰

HPV DNA test/ HPV mRNA test

Χριστίνα Κάππου

Η λοίμωξη από στέλεχος HPV υψηλού κινδύνου σχετίζεται με το 90-95% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Πρόκειται για τη συχνότερη σεξουαλικώς μεταδιδόμενη ιογενή λοίμωξη, την οποία αντιμετωπίζουν οι περισσότερες γυναίκες με την έναρξη της σεξουαλικής τους ζωής. Σύμφωνα με την αναφορά του Global Cancer Statistics, το 2018 ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας βρέθηκε στην 4^η θέση παγκοσμίως όσον αφορά την επίπτωση και τη θνησιμότητα με περισσότερα από 570.000 περιστατικά και πάνω από 311.000 θανάτους. Η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων παρατηρείται στις αναπτυσσόμενες χώρες, στις οποίες αντιστοιχούν εννέα στους δέκα θανάτους³⁹⁵.

Εξαιτίας του κεντρικού ρόλου που διαδραματίζει στην παθογένεια του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, ο HPV θεωρείται αναγκαία αλλά όχι ικανή συνθήκη για την εμφάνισή του. Σε μία γυναίκα με λοίμωξη από HPV παράγοντες που προδιαθέτουν σε πρόοδο της νόσου και τελικά εμφάνιση CIN 3, ή ακόμα και διηθητικού καρκίνου αποτελούν επίσης το κάπνισμα, η μακροχρόνια χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών και καταστάσεις χρόνιας φλεγμονής³⁹⁶. Εξαιρουμένων των σπάνιων περιπτώσεων HPV-αρνητικού καρκίνου, στις υπόλοιπες περιπτώσεις τα βήματα που οδηγούν τελικά στην εμφάνισή του έχουν ως εξής: οξεία λοίμωξη από επικίνδυνο στέλεχος του ιού, η παρουσία του οποίου παραμένει για μακροχρόνιο διάστημα που ακολουθείται από εμφάνιση προκαρκινικών αλλοιώσεων και τελικά διηθητικού καρκίνου.



Εικόνα: Ο επιπολασμός της λοίμωξης από τον HPV, των προκαρκινικών αλλοιώσεων και του διηθητικού καρκίνου ανάλογα με την ηλικία

Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί ότι σε οξείες λοιμώξεις, ο HPV είναι πρακτικά μη ανιχνεύσιμος μέσα σε 6-12 μήνες, και μόνο στο 10% των περιπτώσεων επιμένει, δημιουργώντας δηλαδή συνθήκες κατάλληλες για την εμφάνιση καρκινικών αλλοιώσεων³⁹⁷. Σε αυτό λοιπόν το πλαίσιο, έχει θέση η ανίχνευση του DNA ή του RNA

του ιού, δηλαδή ο έλεγχος για την παρουσία του HPV πριν την εμφάνιση ιστολογικών αλλοιώσεων.

Τα test ανίχνευσης του HPV έχουν καθιερωθεί ως μέθοδος δευτερογενούς πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, και χρησιμοποιούνται είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με την κυτταρολογική εξέταση κατά Παπανικολάου. Οι βασικές κλινικές εφαρμογές της μεθόδου αυτής είναι οι ακόλουθες:

- Screening του γενικού πληθυσμού
- Παρακολούθηση των γυναικών που έχουν εμβολιασθεί κατά του HPV
- Παρακολούθηση ασθενών μετά από καταστροφική ή αφαιρετική θεραπεία για CIN
- Διερεύνηση ασθενών με επίχρισμα κατηγορίας AGC-NOS
- Διαλογή ασθενών με χαμηλόβαθμες κυτταρολογικές αλλοιώσεις όπως ASCUS και LSIL⁴.

Τρόπος Συλλογής Δείγματος

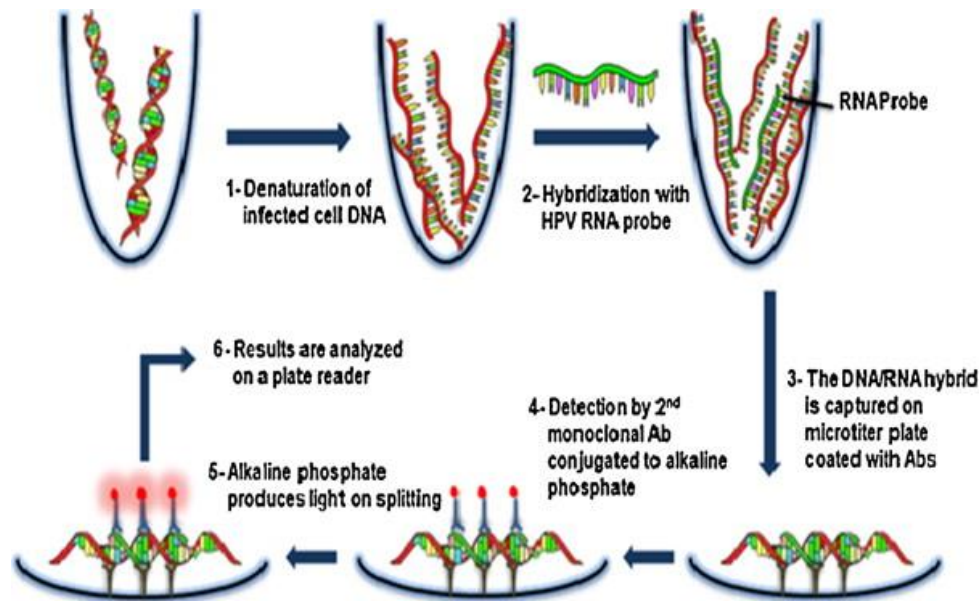
Για να πραγματοποιηθεί το HPV test απαιτείται λήψη τραχηλικού επιχρίσματος και έλεγχος των αποφολιδωμένων τραχηλικών κυττάρων. Η τεχνική συλλογής του δείγματος είναι ίδια με εκείνη που απαιτείται για το test Παπανικολάου και μάλιστα οι δύο εξετάσεις μπορούν να γίνουν ταυτόχρονα σε μία επίσκεψη. Αναλυτικότερα, αφού αφαιρεθεί η περίσσεια βλέννης, χρησιμοποιείται ειδική βούρτσα και λαμβάνεται δείγμα από τον τράχηλο και συγκεκριμένα από τη ζώνη μετάπτωσης, καθώς αποτελεί το σημείο στο οποίο εντοπίζεται η πλειοψηφία των τραχηλικών νεοπλασματικών αλλοιώσεων³⁹⁸.

Επιπρόσθετα, υπάρχει και η δυνατότητα συλλογής δείγματος από την ίδια την ασθενή. Στην περίπτωση αυτή, αντί για τραχηλικό επίχρισμα λαμβάνεται κολπικό, το οποίο επίσης περιέχει τραχηλικά κύτταρα. Η μέθοδος αυτή, της αυτοεξέτασης, δεν έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με την κλασική, που επιτελείται από τον ίδιο τον ιατρό, καθίσταται όμως ιδιαίτερα χρήσιμη σε περιπτώσεις που η γυναικολογική εξέταση δεν είναι εφικτή, είτε λόγω έλλειψης υποδομών είτε λόγω θρησκευτικών περιορισμών³⁹⁹.

Κατηγορίες και Διαθέσιμα Είδη HPV test

Η ανίχνευση του HPV δεν είναι δυνατή μέσω ορολογικών μεθόδων ή καλλιέργειας, και αντ' αυτών χρησιμοποιούνται δοκιμασίες μοριακής βιολογίας που στοχεύουν στην ανίχνευση του DNA ή του RNA του ιού. Αξίζει να τονιστεί ότι τα HPV test ελέγχουν την παρουσία ή μη των στελεχών του ιού που είναι υψηλού κινδύνου και δυνητικά καρκινογόνα, ενώ ο αριθμός και τα στελέχη που ελέγχονται διαφέρουν ελαφρώς ανάλογα με το είδος του test. Οι δοκιμασίες ανίχνευσης χωρίζονται σε δύο βασικές

κατηγορίες, αυτές που χρησιμοποιούν τεχνική ενίσχυσης σήματος για ανίχνευση του στόχου και σε αυτές που γίνεται ενίσχυση του ίδιου του στόχου.



Εικόνα: Η διαδικασία ανίχνευσης του DNA του ιού, μέσω της τεχνικής του υβριδισμού.

- **Τεχνική ενίσχυσης σήματος:** Αποτελεί την ευρύτερα χρησιμοποιούμενη μέθοδο ανίχνευσης του ιού στην κλινική πράξη, με βασικότερο εκπρόσωπο το Hybrid Capture 2 (HC2) HPV test. Η ανίχνευση πραγματοποιείται με τη μέθοδο του υβριδισμού, και ελέγχεται η παρουσία 13 στελεχών HPV. Είναι μία ημιποσοτική δοκιμασία με αρκετά καλή αρνητική προγνωστική αξία για high grade τραχηλικές αλλοιώσεις. Οι δοκιμασίες αυτές δεν δύνανται να εξακριβώσουν με ποιο ακριβώς στέλεχος έχει μολυνθεί ο ασθενής, οπότε ένα θετικό test δηλώνει την παρουσία ενός, ή και περισσότερων, στελεχών υψηλού κινδύνου χωρίς όμως να διευκρινίζεται ποιο είναι αυτό³⁹⁸.
- **Τεχνική ενίσχυσης στόχου:** Σε αυτή την κατηγορία ανήκει η τεχνική της PCR. Σε αντίθεση με τις δοκιμασίες που χρησιμοποιούν τον υβριδισμό, με την PCR υπάρχει η δυνατότητα ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης ενός συγκεκριμένου στελέχους, ανάμεσα σε αυτά που ελέγχονται. Αν και η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται κυρίως για επιδημιολογικές μελέτες και ερευνητικούς σκοπούς, αξιοποιείται και στην κλινική πράξη σε περιπτώσεις που απαιτείται γονοτυπικός έλεγχος για τα στελέχη 16 και 18 του ιού, που είναι και συχνότερα συνυφασμένα με νεοπλασματική δραστηριότητα⁴⁰⁰⁻⁴⁰².

Εκτός από την κατηγοριοποίηση των δοκιμασιών βάσει μοριακής τεχνικής, τα test διαχωρίζονται σε δύο κατηγορίες ανάλογα με τον τύπο γενετικού υλικού που ανιχνεύεται. Αυτές είναι οι ακόλουθες:

1. **HPV DNA test:** είναι το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο test στην κλινική πράξη, και ο συνδυασμός του με την κυτταρολογική εξέταση κατά Παπανικολάου αυξάνει την ευαισθησία στην ανίχνευση τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας τύπου 2 και 3 (CIN2, 3). Παραταύτα, η ειδικότητα της εξέτασης

παραμένει χαμηλή, με αποτέλεσμα αρκετές γυναίκες να οδηγούνται στη διενέργεια περιττών κολποσκοπήσεων.

2. **HPV mRNA test:** Το συγκεκριμένο test στοχεύει στον εντοπισμό του mRNA που αντιστοιχεί στα γονίδια E6 και E7, ώστε να ελεγχθεί η ύπαρξη ή όχι ενεργούς ογκογονικής δραστηριότητας του HPV⁴⁰³.

HPV mRNA test

Test	Αριθμός εξεταζόμενων στελεχών	Εξεταζόμενα στελέχη HPV	Αποτελέσματα
Hybrid Capture 2 (DNA test)	13	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 (όχι το 66)	pooled
Cervista (DNA test)	14	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	pooled
Cobas (DNA test-PCR)	14	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	Δυνατότητα ξεχωριστού ελέγχου ειδικά για τα στελέχη 16 και 18
Aptima (mRNA test)	14	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	pooled

Πίνακας: Στον πίνακα παρουσιάζονται τα διαφορετικά test που χρησιμοποιούνται συχνότερα στην κλινική πράξη. Τα Hybrid Capture 2 και Cervista χρησιμοποιούν την τεχνική του υβριδισμού, το Cobas χρησιμοποιεί την PCR και παρέχει τη δυνατότητα γονοτυπικού ελέγχου ξεχωριστά για τα στελέχη 16 και 18, και το Aptima είναι mRNA test.

Το HPV mRNA test είναι το νεότερο από τα διαθέσιμα test για την ανίχνευση του HPV, και αποτελεί μία ελπιδοφόρα μη επεμβατική τεχνική που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης για τον έλεγχο ύπαρξης CIN2+ ή ακόμα και ως μέσο πρόβλεψης του ποια ασθενής με θετικό HPV test κινδυνεύει περισσότερο να αναπτύξει κάποια προκαρκινική τραχηλική αλλοίωση. Η βασική διαφορά του με το HPV DNA test, το οποίο απλώς μας ενημερώνει για την παρουσία ή μη λοίμωξης από κάποιο στέλεχος υψηλού κινδύνου, είναι ότι το mRNA test μας πληροφορεί σχετικά με το πόσο ενεργό είναι το στέλεχος αυτό και το κατά πόσο εκφράζει τα ογκογόνα γονίδια E6 και E7³⁹⁵. Σε αυτό το πλαίσιο έχουν διεξαχθεί αρκετές έρευνες που εξετάζουν τη θέση του HPV mRNA test στην περαιτέρω διερεύνηση γυναικών με ASCUS και LSIL. Αναλυτικότερα, σε μετα-ανάλυση που διενεργήθηκε από τους Yang et al., φαίνεται πως γυναίκες με θετικό HPV mRNA test είχαν στατιστικά σημαντικότερο κίνδυνο να αναπτύξουν CIN2+ μέσα στα επόμενα δύο χρόνια, σε σχέση με εκείνες που είχαν αρνητικό αποτέλεσμα⁴⁰⁴. Επιπρόσθετα, σε μία άλλη αμερικανική μελέτη έγινε σύγκριση δύο ομάδων γυναικών με ASCUS. Στη μία ομάδα έγινε έλεγχος με HPV DNA test ενώ στην άλλη με HPV mRNA test, και παρατηρήθηκε ότι στην δεύτερη ομάδα οδηγήθηκαν σε κολποσκόπηση 21% λιγότερες γυναίκες⁴⁰⁵. Ανάλογα ήταν και τα αποτελέσματα από έρευνα που διεξήχθη από τους Zappacosta et al., όπου σε

ασθενείς με ASCUS που διενεργήθηκε HPV mRNA test για περαιτέρω διερεύνηση, οδηγήθηκαν σε κολποσκόπηση περίπου 50% λιγότερες σε σχέση με όσες πραγματοποίησαν έλεγχο με HPV DNA test. Μάλιστα παρατηρήθηκε πως ο συνδυασμός εξέτασης HPV DNA test και HPV mRNA test μείωσε την παραπομπή για κολποσκόπηση κατά 77,5%⁴⁰⁶. Συμπερασματικά, φαίνεται πως το HPV mRNA test δύναται να αποτελέσει ένα εξαιρετικά χρήσιμο εργαλείο κυρίως για τη διαλογή των ασθενών που χρειάζονται κολποσκόπηση, διότι έχει πολύ υψηλή αρνητική προγνωστική αξία και καλύτερη ειδικότητα σε σχέση με το HPV DNA test, οπότε μπορεί να δώσει λύση στο πρόβλημα των άσκοπων κολποσκοπήσεων ελαφρύνοντας όχι μόνο το άγχος των γυναικών αλλά και το σύστημα υγείας της χώρας.

Αξιολόγηση και Ερμηνεία Αποτελεσμάτων

Το HPV test δεν προτείνεται σε νεαρές γυναίκες ηλικίας 21-29 ετών, καθώς αφενός η λοίμωξη από τον ιό είναι πολύ συχνή σε αυτές τις ηλικίες εξαιτίας της έναρξης της σεξουαλικής ζωής και αφετέρου όπως ήδη αναφέρθηκε οι οξείες λοιμώξεις υποστρέφουν στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών. Κατά συνέπεια, ακόμα και αν ένα test έχει θετικό αποτέλεσμα, συνίσταται συντηρητική παρακολούθηση της ασθενούς και όχι παραπομπή για κολποσκόπηση, όπως ενδείκνυται σε μεγαλύτερες σε ηλικία ασθενείς.

Η αξιολόγηση ενός θετικού αποτελέσματος εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες και συχνά συνυπολογίζεται και το αποτέλεσμα της κυτταρολογικής εξέτασης. Αναλυτικότερα διακρίνονται οι ακόλουθες περιπτώσεις:

Θετικό test για πρώτη φορά: Φανερώνει οξεία λοίμωξη από τον ιό. Δεν έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία καθώς σε ποσοστό 90% των ασθενών, το test αρνητικοποιείται μέσα σε 6-12 μήνες, δηλαδή το DNA του ιού είναι μη ανιχνεύσιμο. Συνεπώς οι ασθενείς θα πρέπει να εφησυχάζουν διότι ο κίνδυνος ανάπτυξης κάποιας τραχηλικής νεοπλασίας είναι πολύ μικρός⁴⁰⁷.

Θετικό HPV test και αρνητική κυτταρολογική εξέταση: Δεδομένου του ρόλου του HPV στην αιτιοπαθογένεια του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, οι ασθενείς που έχουν θετικό test για υψηλού κινδύνου στέλεχος του ιού, έχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη προκαρκινικών τραχηλικών αλλοιώσεων, παρά την αρνητική κυτταρολογική εξέταση. Σύμφωνα με έρευνα που διεξήχθη, γυναίκες με αυτό το συνδυασμό αποτελεσμάτων ανέπτυξαν CIN2+ και CIN3+ σε ποσοστό 10% και 4,5% αντίστοιχα σε βάθος μίας πενταετίας, ενώ σε γυναίκες με αρνητικές και τις δύο δοκιμασίες τα ποσοστά ήταν 0,27% και 0,08% αντίστοιχα, διαφορά η οποία βρέθηκε στατιστικά σημαντική. Συνεπώς, στην υπό συζήτηση κατηγορία ασθενών, αρμόζει μία επιπλέον παρακολούθηση, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει και γονοτυπικό έλεγχο για τα στελέχη 16 και 18 του HPV, που είναι και τα πιο συχνά⁴⁰⁸.

Εναλλαγές μεταξύ θετικών και αρνητικών HPV test: Αποτελεί ένα πολύ συχνό φαινόμενο, κατά το οποίο ένα θετικό test μπορεί να ακολουθείται από ένα αρνητικό και στη συνέχεια από ένα εκ νέου θετικό test. Εναλλαγή αυτού του είδους δύναται να σημαίνει νέες οξείες λοιμώξεις από τον ιό που υποχωρούν, ή μπορεί να υποκρύπτουν μία λανθάνουσα λοίμωξη η οποία αναζωπυρώθηκε. Σε κάθε περίπτωση καθίσταται αδύνατο να διακρίνουμε ποια από τις δύο περιπτώσεις ισχύει και η ασθενής πρέπει να παρακολουθείται.

Εμμένον HPV θετικό αποτέλεσμα (δύο διαδοχικά θετικά test με τουλάχιστον 12 μήνες διαφορά μεταξύ τους): Η περίπτωση αυτή, έχει την πιο δυσμενή εξέλιξη σε σχέση με τις προηγούμενες, διότι η εμμένουσα λοίμωξη από τον HPV αποτελεί αναγκαία συνθήκη στην παθογένεια της τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας. Μάλιστα, σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο ινστιτούτο Καρολίνσκα της Σουηδίας, παρατηρήθηκε πως όλες οι γυναίκες με εμμένουσα λοίμωξη που έλαβαν μέρος στην έρευνα εμφάνισαν μέσα σε διάρκεια έξι ετών αλλοιώσεις τύπου CIN2 ή και πιο υψηλόβαθμες⁴⁰⁹. Ανάλογα αποτελέσματα βρέθηκαν και σε έρευνα που διεξήχθη στη Βραζιλία, στην οποία διαπιστώθηκε ότι γυναίκες με εμμένουσα λοίμωξη από τα στελέχη 16 ή 18 του ιού ανέπτυξαν τραχηλική νεοπλασία σε πολύ μεγαλύτερο ποσοστό σε σχέση με εκείνες που είχαν αρνητικό HPV test¹⁶. Αυτή η κατηγορία ασθενών πρέπει να παρακολουθείται στενά και να παραπέμπεται για κολποσκόπηση.

HPV test έναντι εξέτασης κατά Παπανικολάου

Η βασική διαφορά μεταξύ του HPV test και την κυτταρολογικής εξέτασης Παπανικολάου έγκειται στο γεγονός ότι το πρώτο εξετάζει την πιθανότητα εμφάνισης τραχηλικής νεοπλασίας στο μέλλον, ενώ το test Παπανικολάου είναι δείκτης παρουσίας τραχηλικής νεοπλασίας στο παρόν. Όπως ήδη αναφέρθηκε, το HPV test διαθέτει το μειονέκτημα της σχετικά χαμηλής ειδικότητας, με αποτέλεσμα ένα θετικό test να δημιουργεί περιττό άγχος στις γυναίκες και συχνά να τις οδηγεί σε άσκοπες κολποσκοπήσεις. Παρόλα αυτά, η συγκεκριμένη εξέταση έχει πολύ καλή ευαισθησία, η οποία υπερέρχει σημαντικά από αυτήν της εξέτασης Παπανικολάου. Κατά συνέπεια τα τελευταία χρόνια προτείνεται ένας συνδυασμός των δύο αυτών δοκιμασιών ως μέτρο δευτερογενούς πρόληψης, ο οποίος τελικά αυξάνει την ολική ευαισθησία στο 100%⁴¹⁰. Εκτός από την πολύ υψηλότερη ευαισθησία του HPV test, που είναι μεγαλύτερη κατά 40% περίπου, υπάρχουν και άλλα σημεία στα οποία υπερέρχει όπως το ότι είναι μία εξέταση πιο αυτοματοποιημένη και αντικειμενική, που παρέχει τη δυνατότητα, αν χρειάζεται, συλλογής του δείγματος από την ίδια την ασθενή, και συνολικά φαίνεται πως διαθέτει καλύτερη σχέση κόστους- οφέλους.

Πέραν όμως των χαρακτηριστικών αυτών, είναι σημαντικό να αξιολογηθεί και η θέση των δύο αυτών εξετάσεων σε μία εποχή όπου η πρωτογενής πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μέσω εμβολίων έναντι του HPV καθίσταται ιδιαίτερα διαδεδομένη. Ο HPV ευθύνεται για το 90-95% των περιπτώσεων καρκίνου

του τραχήλου της μήτρας, και ειδικότερα τα στελέχη 16 και 18 του ιού είναι υπεύθυνα για την πλειοψηφία αυτών. Ωστόσο, χάρη στο εκτεταμένο πρόγραμμα εμβολιασμού παρέχεται πλέον προστασία τόσο από αυτά όσο και από άλλα επικίνδυνα στελέχη, συνεπώς ο επιπολασμός των λοιμώξεων από αυτά έχει παρουσιάσει δραματική μείωση⁴¹¹. Αποτελεσματικά, καθώς η πρώτη γενιά γυναικών που εμβολιάστηκε έναντι του HPV φτάνει την αναπαραγωγική ηλικία, φαίνεται πως θα παρατηρηθεί και μία αντίστοιχη μείωση του επιπολασμού των νεοπλασιών του τραχήλου της μήτρας. Οι εξελίξεις και η πρόοδος στον τομέα αυτόν, δύνανται να αντικαταστήσουν το συνδυασμό κυτταρολογικής εξέτασης Παπανικολάου και HPV test, και να καθιερώσουν το HPV test ως τη μοναδική εξέταση δευτερογενούς πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας⁴¹².

Κολποσκόπηση: φυσιολογικά και παθολογικά ευρήματα

Εγίς-Ανί Καπλανιάν

Η κολποσκόπηση είναι μια διαγνωστική μέθοδος, κατά την οποία χρησιμοποιείται ένα κολποσκόπιο (ένα μικροσκόπιο διατομής με φακούς ποικίλων μεγεθύνσεων) για να παρέχει μεγεθυσμένη μακροσκοπική εικόνα του τραχήλου και του κόλπου. Ο πρωταρχικός σκοπός της κολποσκόπησης είναι να αναγνωρίσει προκαρκινικές και καρκινικές βλάβες σε πρώιμο στάδιο, ώστε να είναι δυνατή η εφαρμογή θεραπείας. Η κολποσκόπηση εφαρμόζεται συχνότερα για την επισκόπηση του τραχήλου και αναλύεται παρακάτω.

Η κολποσκόπηση εφαρμόζεται ως μέθοδος περαιτέρω διερεύνησης μετά από παθολογικό εύρημα σε screening τεστ για καρκίνο του τραχήλου (κυτταρολογικό και/ή HPV τεστ). Η αξιολόγηση κολποσκοπικού ευρήματος βασίζεται στο γεγονός ότι κακοήθη ή προκακοήθη επιθήλια φέρουν συγκεκριμένες μακροσκοπικές ιδιότητες όσον αφορά τα όρια, το χρώμα και το πρότυπο αγγείωσής τους, οι οποίες είναι ορατές και αναγνωρίσιμες κατά την κολποσκόπηση. Η βελτιστοποιημένη κολποσκοπική οπτικοποίηση του επιθηλίου, σε σχέση με την απλά μακροσκοπική παρατήρηση, δίνει τη δυνατότητα καλύτερης χωρικής διακριτικής ικανότητας και άρα τη δυνατότητα διάκρισης μεταξύ φυσιολογικής και κακοήθους περιοχής, καθώς και τη δυνατότητα λήψης άμεσης βιοψίας⁴¹³.

Ενδείξεις Κολποσκόπησης

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η κολποσκόπηση χρησιμοποιείται ως follow-up τεστ για την αξιολόγηση, είτε παθολογικών ευρημάτων σε screening τεστ για καρκίνο του τραχήλου (κυτταρολογικό ή/και HPV τεστ) είτε παθολογικών ευρημάτων σε μακροσκοπική παρατήρηση του τραχήλου, του κόλπου ή του αιδοίου. Δεν έχει βρεθεί να είναι αποτελεσματικό διαγνωστικό εργαλείο για screening καρκίνου του τραχήλου όταν χρησιμοποιείται μόνο του⁴¹³. Οι ενδείξεις για κολποσκόπηση τραχήλου, αναγράφονται στους αλγόριθμους στο κεφάλαιο των κατευθυντήριων οδηγιών, με βάση τα παθολογικά ευρήματα σε κυτταρολογικό ή HPV τεστ τραχήλου. Επιπλέον κοινές ενδείξεις για κολποσκόπηση περιλαμβάνουν⁴¹⁴:

- Αξιολόγηση μακροσκοπικά μη φυσιολογικού τραχήλου, κόλπου ή αιδοίου.
- Αξιολόγηση ενός θετικού screening τεστ για τραχηλική νεοπλασία, άλλου από τραχηλικής κυτταρολογικής εξέτασης ή HPV τεστ. Αυτές οι μέθοδοι περιλαμβάνουν μακροσκοπική επισκόπηση, με ακετικό οξύ ή διάλυμα Lugol, τραχηλογραφία.
- Σε συνδυασμό με θεραπεία για νεοπλασία τραχήλου με laser ή άλλου τύπου θεραπείες: ως επιβεβαίωση ότι ήδη γνωστές βλάβες έχουν επιτυχώς αφαιρεθεί

εξ' ολοκλήρου ή θεραπευτεί, για την ανίχνευση τυχόν νέων βλαβών στις παρακείμενες περιοχές και τέλος, για την μεταθεραπευτική παρακολούθηση.

Αντενδείξεις Κολποσκόπησης

Δεν υπάρχουν απόλυτες αντενδείξεις για τη διενέργεια κολποσκόπησης. Συνίσταται η αντιμετώπιση ενεργής τραχηλίτιδας, όταν αυτή υπάρχει, πριν την διενέργεια της εξέτασης, καθώς η ύπαρξη εστίας λοίμωξης και φλεγμονής εμποδίζουν την ακριβή και ορθή εκτίμηση των επιθηλιακών ανωμαλιών. Η κολπίτιδα από *Trichomonas vaginalis* μπορεί να προκαλέσει τραχηλίτιδα, ωστόσο άλλες λοιμώξεις του τραχήλου δεν επηρεάζουν την οπτικοποίηση του επιθηλίου με το κολποσκόπιο. Παρ' όλα αυτά, η προηγηθείσα θεραπεία της κολπίτιδας πριν την κολποσκόπηση, επιτρέπει στην ασθενή να υποστεί την εξέταση χωρίς κολπικές ενοχλήσεις. Διαταραχές πήξης ή αιμορραγική διάθεση δεν αποτελούν αντενδείξεις κολποσκόπησης. Η αιμόρροια μετά την διενέργεια κολποσκόπησης είναι μικρού βαθμού, ακόμη και σε γυναίκες με τις παραπάνω παθολογίες⁴¹⁴.

Προετοιμασία πριν τη διενέργεια Κολποσκόπησης

Ιστορικό: Απαιτείται η λήψη εκτενούς γυναικολογικού ιατρικού ιστορικού. Ο παράγοντας υψηλότερου κινδύνου για νεοπλασία του τραχήλου είναι το ήδη υπάρχον ιστορικό για τραχηλική νεοπλασία και ιδιαίτερα τα επαναλαμβανόμενα ή εμμέμοντα παθολογικά ευρήματα επί σειρά ετών.

Το ιατρικό ιστορικό από το κατώτερο γεννητικό σύστημα, πρέπει να περιλαμβάνει⁴¹⁵:

- Προηγούμενη τραχηλική κυτταρολογική (Pap test) καθώς και τεστ για HPV, φυσιολογική ή παθολογική
- Προηγούμενη τραχηλική, αιδοϊκή και κολπική βιοψία
- Ιστορικό καρκινικής ή προκαρκινικής κατάστασης του κατώτερου γεννητικού συστήματος
- Ιστορικό κονδυλωμάτων
- Θεραπευτικοί χειρισμοί του τραχήλου, του κόλπου και του αιδοίου

Επί προσθέτως, απαιτείται η λήψη πλήρους γυναικολογικού ιστορικού, που να περιλαμβάνει⁴¹⁶:

- Μαιευτικό και γυναικολογικό ιστορικό – τελευταίος καταμήνιος κύκλος, ιστορικό σεξουαλικά μεταδιδόμενων λοιμώξεων, μέθοδος αντισύλληψης, ιστορικό τραχηλικού ή πτυελικού χειρουργείου και πληροφορίες τυχόν εμβολιασμός για HPV με ημερομηνίες ενέσεων, εάν αυτές είναι γνωστές.

- Γνωστή ανοσοανεπάρκεια – Καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης τραχηλικής νεοπλασίας (π.χ. λοίμωξη από HIV, αυτοάνοσες καταστάσεις, ιστορικό μεταμόσχευσης ή καρκίνου ή λήψη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας).
- Ιστορικό καπνίσματος – ο κίνδυνος εμφάνισης τραχηλικής νεοπλασίας είναι μεγαλύτερος σε καπνίστριες
- Παράγοντες που διαταράσσουν την ασφάλεια της διαδικασίας της κολποσκοπησης – καταστάσεις αντιπηκτικότητας, αιμορραγικές καταστάσεις, αλλεργία στο ιώδιο.

Διενέργεια Κολποσκοπησης

Με τη διαδικασία της τραχηλικής κολποσκοπησης εξετάζεται ολόκληρη η επιφάνεια του τραχήλου, ωστόσο η μεγαλύτερη έμφαση δίνεται στην εξέταση στη γραμμή μετάπτωσης (SCJ) και τη ζώνη μετάπλασης, που καλύπτεται από μεταπλαστικό πλακώδες επιθήλιο.

Η διαδικασία της κολποσκοπησης περιλαμβάνει:

- Επανάληψη της τραχηλικής κυτταρολογικής (HPV τεστ) εφόσον αυτό ενδείκνυται
- Μακροσκοπική εξέταση του αιδοίου, του κόλπου και του τραχήλου
- Κολποσκοπική παρατήρηση του τραχήλου και του άπω 1/3 του κόλπου
- Βιοψία και/ή ECC, όπως ενδείκνυται
- Καταγραφή των ευρημάτων

Τα τυχόν παθολογικά κολποσκοπικά ευρήματα χρησιμοποιούνται για να αποφανθεί η περιοχή λήψης της βιοψίας. Ωστόσο, τα κολποσκοπικά ευρήματα αυτά καθ' αυτά δεν είναι διαγνωστικά για τραχηλική νεοπλασία, αυτή μπορεί να τεθεί μόνον μετά την παθολογοανατομική εξέταση του βιοψιθέντος ιστού.

Για την έναρξη της διαδικασίας, η ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση λιθοτομής. Το αιδοίο εξετάζεται μακροσκοπικά για περιοχές ύποπτων βλαβών ή άλλες ύποπτες περιοχές που χρήζουν βιοψίας ή κολποσκοπική διερεύνηση. Στη συνέχεια, ένα κάτοπτρο τοποθετείται στον κόλπο. Συνιστάται η χρήση του μεγαλύτερου κατόπτρου που μπορεί να γίνει καλά ανεκτό από την ασθενή, έτσι ώστε να είναι εμφανείς οι επιφάνειες ολόκληρου του τραχήλου καθώς και του κόλπου. Συνήθως, η κολποσκοπηση είναι καλά ανεκτή από τις ασθενείς και δεν απαιτείται αναισθησία ή αναλγησία⁴¹⁴.

Αρχικά, ο κόλπος και ο τράχηλος εξετάζονται μακροσκοπικά σε άφθονο φως, χωρίς τη χρήση διαλυμάτων. Εάν ο τράχηλος αποφράσσεται από μύκητες, αίμα ή άλλο, γίνεται χρήση γαζών εμβαπτισμένων σε φυσιολογικό ορό, για να καθαριστεί. Ο γιατρός, πρέπει να αναζητήσει:

- Πιθανή διαβρωτική ή/και ελκωτική επιφάνεια. Αυτή μπορεί να προέρχεται από τραχηλική νεοπλασία, αλλά μπορεί επίσης να προέρχεται από τραύμα ή λοίμωξη.
- Περιοχές στις οποίες ο εξωτράχηλος έχει ανώμαλη επιφάνεια (φυσιολογικά η επιφάνεια του εξωτραχήλου είναι λεία) – Αυτό μπορεί να υποκρύπτει μιτωτικά ενεργό ιστό, όπως είναι ο νεοπλασματικός ή τα κονδυλώματα
- Λευκοπλακία
- Εξωφυτικές διεργασίες

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η κολποσκοπική διαδικασία εστιάζει στη γραμμή μετάπτωσης και τη ζώνη μετάπλασης, καθώς αυτές είναι οι περιοχές με τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασίας. Η οπτικοποίηση αυτών των επιφανειών υποβοηθάται με τη χρήση⁴¹³:

- Ακετικού οξέος – αρχικά ο τράχηλος εξετάζεται χωρίς και στη συνέχεια υπό διάλυμα ακετικού 3-5%. Αυτό, επιτρέπει την βελτιωμένη οπτικοποίηση ανώμαλων επιφανειών. 30-60 δευτερόλεπτα μετά την εφαρμογή του διαλύματος, τα κύτταρα αφυδατώνονται έτσι ώστε τα ακανθοκύτταρα με σημαντικά μεγάλο και πυκνό πυρήνα (πχ μεταπλαστικά, δυσπλαστικά ή μολυσμένα από HPV κύτταρα) να ανακλούν το φως και να φαίνονται λευκά⁴¹⁷. Αυτό ονομάζεται οξύλευκο επιθήλιο και αποτελεί κολποσκοπικό εύρημα. Τα αγγεία και τα κυλινδρικά κύτταρα δεν επηρεάζονται από το ακετικό, αλλά γίνεται ευκολότερη η οπτικοποίησή τους σε λευκό φόντο.
- Η διαφορετική απορρόφηση του φωτός από τα ακανθοκύτταρα σε σχέση με τα αδενικά, είναι ένα χαρακτηριστικό που τα κάνει να διαφοροποιούνται. Τα ακανθοκύτταρα του εξωτραχήλου, έχουν λεία γκρι-ροζ εμφάνιση, ενώ τα αδενικά του ενδοτραχήλου έχουν ροζ-κόκκινη ανάγλυφη επιφάνεια.
- Πράσινο ή μπλε φίλτρο κατά την κολποσκόπηση, μπορεί να κάνει ορατή πιθανή ανώμαλη αγγείωση. Μέσω των φίλτρων, τα αγγεία φαίνονται πιο σκοτεινά, με αποτέλεσμα να οξύνονται οι διαφορές μεταξύ των αγγείων και του γύρω επιθηλίου.
- Εάν καμία βλάβη δε γίνει ορατή με την εφαρμογή ακετικού, εφαρμόζεται διάλυμα Lugol ή Schiller στον τράχηλο και τον κόλπο. Το διάλυμα Lugol αποτελείται από 5g ιωδίου και 10g ιωδιούχου καλίου διαλυμένα σε 100 ml απιονισμένου νερού. Ομοίομορφη κατανομή του διαλύματος, θα ενίσχυε το μέχρι αυτού του σημείου εύρημα, ότι δεν υπάρχει κάποια βλάβη. Τα κύτταρα που περιέχουν γλυκογόνο, θα προσλάβουν τα ιώδιο και θα εμφανίζονται σκουρόχρωμα (καφεοειδή). Τα κύτταρα που δεν περιέχουν γλυκογόνο, όπως τα φυσιολογικά κυλινδρικά και αδενικά, οι υψηλόβαθμες και πολλές χαμηλόβαθμες βλάβες, δεν θα προσλάβουν ιώδιο και θα παραμείνουν ανοιχτόχρωμες κίτρινες περιοχές επιθηλίου. Έτσι, είναι εύκολα ορατές και διακρίνονται από το φυσιολογικό επιθήλιο.

Μετά την ολοκλήρωση της εξέτασης του τραχήλου. Το άπω 1/3 του κόλπου δεν πρέπει να παραλείπεται να κολποσκοπείται, καθώς η ζώνη μετάπλασης και η γραμμή μετάπτωσης συχνά επεκτείνονται στο ανώτερο τμήμα του κόλπου, ιδιαίτερα στις νεότερες γυναίκες. Παθολογικά ευρήματα στον κόλπο, περιλαμβάνουν το αδένωμα, τους πολύποδες, κύστεις, κονδυλώματα και μεταβολές που υποδεικνύουν προδιηθητική ή διηθητική νόσο.

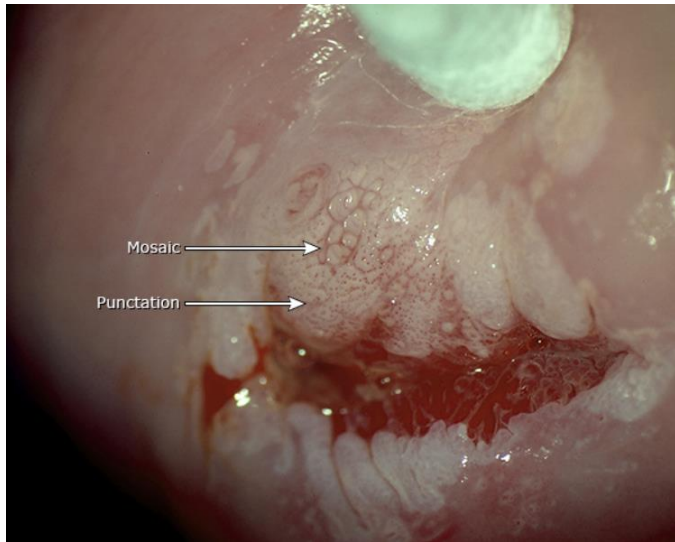
Προσοχή πρέπει να δίνεται στην περίπτωση καταστάσεων υπό έντονη ορμονική επίδραση. Καταστάσεις ή θεραπείες που έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων ορού (π.χ. εγκυμοσύνη, λήψη αντισυλληπτικών από στόματος) μεταβάλλουν με τέτοιο τρόπο το επιθήλιο της ζώνης μετάπλασης, έτσι ώστε το κυλινδρικό επιθήλιο να εκτίθεται στο επιθήλιο του κόλπου, κατάσταση που αναφέρεται ως εκτρόπιο. Το εκτρόπιο είναι συχνή κατάσταση σε εγκύους και έφηβες. Αντίθετα, τα ορμονικά επίπεδα που διατηρούνται κατά την εμμηνόπαυση, μπορεί να προκαλέσουν υποχώρηση της ζώνης στο τραχηλικό κανάλι⁴¹⁸.

Η θέση των παθολογικών ευρημάτων αναφέρεται ως προς τη θέση των δεικτών ρολογιού (πχ. 2:00 ή 10:00 κοκ).

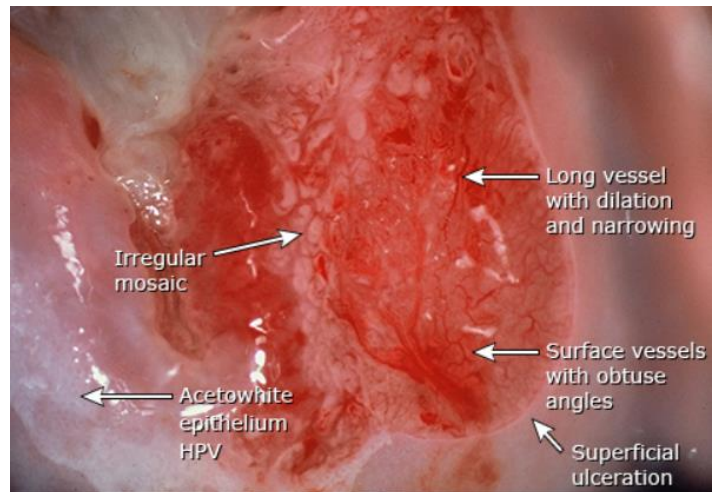
Ο τύπος και τα χαρακτηριστικά ενός παθολογικού ευρήματος μπορεί να αντανακλούν το βαθμό της παθολογοανατομικής βλάβης, ωστόσο, καθώς η κολποσκόπηση βασίζεται στην υποκειμενική επισκόπηση, αυτή δεν αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο και απαιτείται η λήψη βιοψίας στις θέσεις όπου βρέθηκε η βλάβη.

Τα ευρήματα που πρέπει να καταγράφονται και να αναφέρονται, σύμφωνα με την ASCCP, κατά τη διαδικασία της τραχηλικής κολποσκόπησης είναι τα εξής^{419,420}:

- Οξύλευκο επιθήλιο – με τις βλάβες που φέρουν σαφή όρια να είναι πιο πιθανές υψηλόβαθμης βλάβης, από αυτές με ασαφή όρια, που φέρονται πιθανότερες ως χαμηλόβαθμες βλάβες.
- Ανώμαλα αγγειακά πρότυπα, περιλαμβάνουν:
 - Μωσαϊκό – στικτά και μωσαϊκά αγγεία σε επιφάνεια οξύλευκου επιθηλίου στη ζώνη μετάπλασης, υποδηλώνουν χαμηλού ή υψηλού βαθμού CIN.
 - Διάστιξη – ευρήματα συμβατά με διάστιξη, πρέπει να διαφοροποιούνται από την ανάγλυφης μορφής ζώνη μετάπλασης που ανευρίσκεται σε ασθενείς με κολπίτιδα.
 - Άτυπη αγγείωση – τα άτυπα αγγεία είναι επιφανειακά τριχοειδή που χαρακτηρίζονται από μεταβολές της διαμέτρου, της κατεύθυνσης, της διάταξης, καθώς και των μεσοτριχοειδικών αποστάσεων και υποδηλώνουν μικροδιηθητική ή διηθητική νόσο.



Εικόνα. Κολποσκόπηση τραχήλου: Διάστιξη και μωσαϊκό στη ζώνη μετάπλασης (Kenneth Hatch, MD, University of Arizona, Department of Obstetrics and Gynecology. Copyright © 2016).



Εικόνα. Κολποσκόπηση τραχήλου: Διηθητικό καρκίνωμα τραχήλου, σημειώνονται τα άτυπα αγγεία (Kenneth Hatch, MD, University of Arizona, Department of Obstetrics and Gynecology. Copyright © 2016).

Πρέπει να τονιστεί ότι φλεγμονώδεις μεταβολές του τραχήλου, μπορεί να εμφανίζουν εικόνα παρόμοια με διάχυτο μωσαϊκό. Εάν υπάρχουν στοιχεία φλεγμονής ή προηγούμενων βιοψιών που υποδηλώνουν οξεία φλεγμονή, αντιδραστικές μεταβολές, ή θυλακιώδη κολπίτιδα, συνιστάται η διενέργεια τεστ για γονόρροια και χλαμύδια, καθώς και εμπειρική αγωγή για κολπίτιδα με άπαξ δόση αζιθρομυκίνης (1 g, από στόματος) πριν την διενέργεια της κολποσκόπησης.

Τέλος, διενεργείται ενδοτραχηλική απόξεση (ECC, Endocervical curettage) κατά την κολποσκόπηση όλων των γυναικών στην πρώτη επίσκεψη, η οποία επιτρέπει τη λήψη δείγματος από το ενδοτραχηλικό κανάλι⁴²¹. Αντενδείκνυται απόλυτα η διενέργεια ECC σε εγκύους⁴¹⁸.

Παρακάτω παρατίθεται συσχέτιση της κολποσκοπικής ορολογίας με την ιστοπαθολογική συμπεριφορά που αυτή υποδηλώνει, όπως αυτή ορίστηκε από το IFCCP το 2011⁴¹⁷:

- Χαρακτήρες που υποδηλώνουν χαμηλόβαθμη νόσο: λεπτό οξύλευκο επιθήλιο, γεωγραφικά όρια, καλό μωσαϊκό, καλή διάστιξη.
- Χαρακτήρες που υποδηλώνουν υψηλόβαθμη νόσο: πυκνό οξύλευκο επιθήλιο, γρήγορη εμφάνιση οξύλευκου επιθηλίου μετά την εφαρμογή ακετικού, αδενικές κρύπτες, διάχυτο μωσαϊκό, διάχυτη διάστιξη.
- Χαρακτήρες που υποδηλώνουν διηθητικό καρκίνο: άτυπα αγγεία, εύθραυστα αγγεία, ανώμαλη επιφάνεια, εξωφυτικές αλλοιώσεις, νέκρωση, έλκη (νεκρωτικά), όγκος/νεόπλασμα.
- Μη ειδικοί χαρακτήρες: λευκοπλακία (υπερκεράτωση), διάβρωση.

2011 IFCCPC cervical colposcopy nomenclature

General assessment		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adequate/inadequate for the reason (ie, cervix obscured by inflammation, bleeding, scar) ▪ Squamocolumnar junction visibility: completely visible, partially visible, not visible ▪ Transformation zone types 1, 2, 3 	
Normal colposcopic findings		Original squamous epithelium <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mature ▪ Atrophic Columnar epithelium <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ectopy Metaplastic squamous epithelium <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nabothian cysts ▪ Crypt (gland) openings Deciduous in pregnancy	
Abnormal colposcopic findings	General principles	Location of the lesion: inside or outside the T-zone, location of the lesion by clock position Size of the lesion: number of cervical quadrants the lesion covers, size of the lesion in percentage of cervix	
	Grade 1 (minor)	Thin acetowhite epithelium Irregular, geographic border	Fine mosaic Fine punctation
	Grade 2 (major)	Dense acetowhite epithelium Rapid appearance of acetowhitening Cuffed crypt (gland) openings	Coarse mosaic Coarse punctation Sharp border Inner border sign Ridge sign
	Nonspecific	Leukoplakia (keratosis, hyperkeratosis), erosion Lugol's staining (Schiller's test): stained/non-stained	
Suspicious for invasion		Atypical vessels Additional signs: fragile vessels, irregular surface, exophytic lesion, necrosis, ulceration (necrotic), tumor/gross neoplasm	
Miscellaneous finding		Congenital transformation zone Condyloma Polyp (ectocervical/endocervical) Inflammation	Stenosis Congenital anomaly Post-treatment consequence Endometriosis

IFCCPC: International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy.

Πίνακας: Ορολογία τραχηλικής κολποσκοπησης κατά 2011 IFCCPC

Follow-up

Ζητείται από τις ασθενείς να αποφύγουν τη κολπική επαφή για 48 ώρες μετά από τη λήψη δειγμάτων από τον τράχηλο της μήτρας προς βιοψία, με σκοπό να μειωθούν οι πιθανότητες τραύματος στη περιοχή αυτή που μπορεί να προκαλέσουν αιμορραγίες. Ο κλινικός, θα πρέπει να αξιολογήσει τα κυτταρολογικά και τα ιστολογικά αποτελέσματα καθώς και τα κολποσκοπικά ευρήματα, λαμβάνοντας υπόψιν του την ηλικία της ασθενούς, την κατάσταση της υγείας της, προηγούμενα κυτταρολογικά τεστ του τραχήλου καθώς και τα αποτελέσματα εξετάσεων για HPV.

Για γυναίκες των οποίων οι κυτταρολογικές μελέτες, είτε υποδηλώνουν τη πιθανότητα κακοήθειας, είτε ανιχνεύουν εν δυνάμει κακοήθεις κυτταρικούς πληθυσμούς, η κολποσκοπική εξέταση δε θεωρείται επαρκής, εκτός εάν συνοδεύεται από βιοψία που επιβεβαιώνει τη παρουσία καρκίνου. Στη περίπτωση αυτή, εάν δεν ανιχνευτεί καρκίνος σε διεισδυτικό στάδιο και η νεοπλασία βρίσκεται σε στάδιο CIN3, η κολποσκοπική εξέταση θα πρέπει να επαναληφθεί από κάποιο πιο έμπειρο κολποσκόπο και το τελικό αποτέλεσμα θα πρέπει να συνεκτιμηθεί με τα αποτελέσματα των κυτταρολογικών μελετών πριν από οποιαδήποτε επεμβατική παρέμβαση⁴²².

Επιπλοκές

Πιθανές επιπλοκές περιλαμβάνουν αιμορραγία ή μόλυνση της περιοχής από την οποία έχει ληφθεί το δείγμα για βιοψία.

Οι σοβαρές αιμορραγίες και οι μολύνσεις είναι σπάνιες. Για τις αιμορραγίες το πρώτο μέτρο αποτελεί η εφαρμογή σουλφονικού άλατος σιδήρου (διάλυμα του Monsel) στη περιοχή της βιοψίας με τη χρήση μικρών, ή μεγάλων επιχρισμάτων. Εάν θεωρηθεί αναγκαίο, είναι πιθανόν να πραγματοποιηθεί στη περιοχή παρατεταμένη πίεση με τη χρήση βαμβακερού επιχρίσματος, νημάτων νιτρικού αργύρου, ή οξειδωμένης αναγεννητικής κυτταρίνης (π.χ. Surgicel). Σε σπάνιες περιπτώσεις σημαντικής αιμορραγίας, τοποθετούνται γάζες στη περιοχή του κόλπου (vaginal packing) για να εφαρμοστεί πίεση στο τράχηλο. Το σουλφονικό άλας σιδήρου και ο νιτρικός άργυρος επηρεάζουν την ερμηνεία των δειγμάτων βιοψίας και επομένως οι ουσίες αυτές δεν θα πρέπει να εφαρμόζονται στην ασθενή παρά μόνο μετά από τη λήψη όλων των δειγμάτων που προορίζονται για βιοψία⁴²³.

Η μόλυνση έπειτα από τη διαδικασία της δειγματοληψίας μπορεί να εκδηλωθεί ως πόνος στη περιοχή της λεκάνης, να προκαλέσει πυώδεις εκκρίσεις, ή να προκαλέσει μη φυσιολογικές αιμορραγίες, ή την παρουσία κηλίδων. Η ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε εξετάσεις της λεκάνης και του τραχήλου της μήτρας για πιθανή μόλυνση και να εκτιμηθεί η ύπαρξη, ή όχι φλεγμονής (τραχηλίτιδα). Στις περιπτώσεις αυτές οι ασθενείς ακολουθούν θεραπείες τραχηλίτιδας (π.χ.

μονοθεραπεία αζιθρομυκίνης, δοξκυκλίνης, ή συνδυαστική αγωγή με τη χορήγηση λεβοφλοξασίνης και μετρονιδαζόλης). Η κάλυψη της πιθανότητας για λοίμωξη από γονόρροια περιλαμβάνεται στην εμπειρική θεραπεία, στη περίπτωση που η ασθενής διατρέχει υψηλό κίνδυνο μόλυνσης^{422,423}.

Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των αλλοιώσεων σε διαπλαστικές βλάβες του τραχήλου μήτρας

Μιχαήλ Κοζαμάνης

Από την ανακάλυψη της εξέτασης κατά Παπανικολάου μέχρι σήμερα, γυναίκες σε όλο τον κόσμο έχουν ωφεληθεί από το πλεονέκτημα της έγκαιρης και αξιόπιστης πρόληψης του καρκίνου του τράχηλου της μήτρας. Με αυτήν την απλή εξέταση ο γυναικολόγος μπορεί να διαγνώσει πιθανό καρκίνο χαμηλού σταδίου και να τον θεραπεύσει όσο ακόμα είναι έγκαιρα αλλά ακόμα και να προλάβει βλάβες νεοπλασίας, οι οποίες έχουν το δυναμικό για εξαλλαγή σε καρκίνο, και να τις αφαιρέσει νωρίς στην πορεία εξέλιξης τους. Έτσι, με την εύκολη πρόσβαση των γυναικών σε κέντρα γυναικολογικού ελέγχου, με τεστ Παπ, κολποσκόπηση, βιοψία και U/S, έχουν αυξηθεί σημαντικά οι διαγνώσεις προκαρκινωματώδων αλλοιώσεων και έχοντας την δυνατότητα για αφαίρεση τους η θνησιμότητα από τον καρκίνο της μήτρας έχει μειωθεί δραματικά σε σχέση με την εποχή πριν από το τεστ Παπ.

Λοίμωξη από τον “human papilloma virus” (HPV)

Πλέον είναι γνωστό ότι ο σημαντικότερος παράγοντας κίνδυνου για ανάπτυξη καρκίνου τράχηλου μήτρας είναι η λοίμωξη από τον 1ο των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων (HPV). Από τους πλέον γνωστούς καρκινογόνους ιούς του ανθρώπου συναντάται με διάφορους πρότυπους, κάποιοι πιο ογκογόνιοι από τους άλλους, με σημαντικότερους τους 16 και 18⁴²⁴, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την πλειοψηφία των περιπτώσεων καρκίνου τράχηλου μήτρας, αλλά και όχι μόνο καθώς σχέση έχει βρεθεί και με καρκίνους άλλων οργάνων που εμπλέκονται στην σεξουαλική πράξη, όπως πέους, αιδοίου, πρωκτού και στοματοφάρυγγα. Φαίνεται ότι η λοίμωξη από τα high-risk στελέχη του ίου έχει τάση να διατηρείται και να μεταπίπτει σε χρόνια αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου.⁴²⁵ Μεταξύ των παραγόντων κίνδυνου για τον καρκίνο τράχηλου μήτρας συναντά κανείς στην βιβλιογραφία διαφορές καταστάσεις, όπως μικρή ηλικία πρώτης σεξουαλικής επαφής της κοπέλας, πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους, ανοσοκαταστολή, και ιδιαίτερα καταστάσεις επηρεασμένης ανοσίας απάντησης της ασθενούς όπως από χρόνια λοίμωξη από HIV, περιβαλλοντικοί παράγοντες με σημαντικότερο τις καπνιστικές συνήθειες της ασθενούς⁴²⁶, αλλά σαφώς ο πλέον σημαντικός είναι η χρόνια λοίμωξη από τον HPV, και ειδικά από τα στελέχη 16, 18.⁴¹⁵

Η λοίμωξη από HPV είναι συνήθως στις περισσότερες των περιπτώσεων συμπτωματική και για αυτό η ασθενής δεν μπορεί να υποψιαστεί ότι έχει μολυνθεί από μονή της, αλλά ακόμα και με το τεστ Παπ, καθώς οι περισσότερες περιπτώσεις δεν δημιουργούν κάποια ανωμαλία στην αρχιτεκτονική του ιστού, το τεστ δείχνει φυσιολογικά αποτελέσματα. Το ανοσοποιητικό αμυντικό σύστημα του οργανισμού καταφέρνει μόνο του τις περισσότερες φορές να αντιμετωπίσει την λοίμωξη σε διάστημα μηνών. Στις περιπτώσεις όμως που ο ιός αποφεύγει τις άμυνες του οργανισμού και η λοίμωξη χρονίζει αυξάνεται ο κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου.

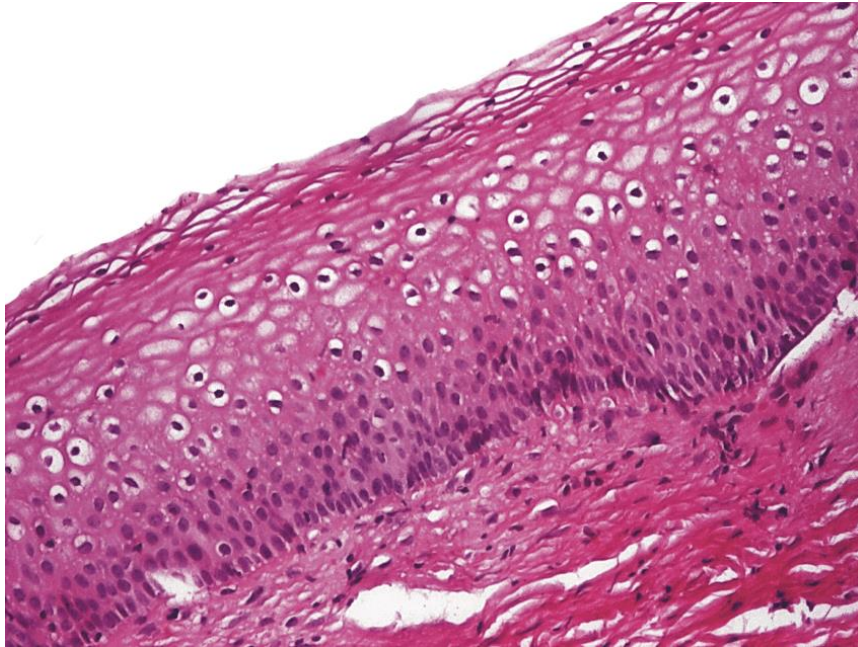
Ο ιός HPV μπορεί να μολύνει μόνο τα άωρα πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα της βασικής στιβάδας του επιθήλιου ή τα μεταπλαστικά επιθηλιακά στην ζώνη μετάβασης μεταξύ εξωτραχήλου και ενδοτραχήλου όπου το επιθήλιο αλλάζει σε κυλινδρικό. Καθώς δεν μπορεί να μολύνει τα ώριμα επιθηλιακά κύτταρα της επιπολής στιβάδας χρειάζεται να προσεγγίσει τις εν τω βαθύ στιβάδες μέσω κάποιας λύσης της συνεχείας του επιθήλιου. Επομένως, μπορούμε εύκολα να καταλάβουμε γιατί είναι σπανιότερη η ανάπτυξη καρκίνου από HPV σε εξωτερικές δομές με πολύστιχο πλακώδες επιθήλιο όπως το αιδοίο και το πέος. Η λοίμωξη από HPV επιφέρει ορισμένες αλλαγές στα επιθηλιακά κύτταρα με κυριότερη και πλέον χαρακτηριστική την κοιλοκυτταρική ατυπία (koilocytic atypia), αποτέλεσμα της προσπάθειας του ιού να αντιγράψει το γενετικό του υλικό σε κύτταρα τα όποια τα ίδια δεν έχουν προδιαγραφές για περαιτέρω διαίρεση και ο ιός επιχειρεί να επανεκκινήσει τα μονοπάτια για την μίτωση. Έτσι παρατηρείται στο μικροσκόπιο πυρηνική ατοπία, δηλαδή ασυνήθιστο παθολογικό σχήμα του πυρήνα, και μια περιπυρηνική άλως που δίνει την εντύπωση “κοίλου” κύτταρου, εξ ου και το όνομα. Οι πρωτεΐνες του ιού E6, E7 μεταξύ άλλων καταστρέφουν tumor suppressor πρωτεΐνες, με κυριότερες την p53, που οδηγεί σε απόπτωση γενετικά μεταλλαγμένα κύτταρα, και Rb, απαραίτητη για να ελέγχει τον πολλαπλασιασμό των κύτταρων. Αίροντας αυτά τα κυτταρικά φρένα, ο ιός μπορεί να οδηγήσει το κύτταρο σε μίτωση και σε συνδυασμό με πολλές άλλες αλλαγές στο κύτταρο να οδηγήσει τελικά σε νεοπλασία.⁴²⁷

Ταξινόμηση δυσπλασιών από πλακώδη κύτταρα του τραχήλου

Για να περιγράψουν οι παθολογοανατομικές βλάβες που παρατηρούνται στα ιστοτεμάχια από τον τράχηλο μήτρας σε περιπτώσεις νεοπλασίας έχουν καθιερωθεί δυο συστήματα ταξινόμησης. Κατά το πρώτο, διακρίνονται τρεις κατηγορίες αυξανόμενης σοβαρότητας της νεοπλασίας με τον τίτλο CIN (cervical intraepithelial neoplasia): ήπιου βαθμού δυσπλασίας CIN I, μετρίου βαθμού CIN II και σοβαρού βαθμού δυσπλασίας CIN III με την δυσμενέστερη προγνώση.⁴²⁸ Το δεύτερο σύστημα προτάθηκε πρώτη φορά το 1988 με τροποποιήσεις το 1991 και το 2001 και είναι το πλέον γνωστό κατά Bethesda ως μια προσπάθεια για αποφυγή ασαφειών που ενδέχεται να προκύψουν από την ιστοπαθολογική αναφορά με την ταξινόμηση κατά CIN. Το σύστημα αυτό προτείνει τέσσερις κατηγορίες⁴²⁹: η πρώτη είναι το ASCUS

(atypical squamous cells of undetermined significance) το οποίο όταν προτάθηκε προκάλεσε σύγχυση στην κλινική πράξη καθώς δεν ήταν ξεκάθαρο τι ενέργειες προβλέπονταν για την ασθενή σε περίπτωση ASCUS. Έτσι στην τροποποίηση του 2001, προς διευκόλυνση των ενδιαφερόμενων, χωρίστηκε σε δυο υποκατηγορίες: την ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance), η οποία δηλώνει την δυσκολία στην διάκριση μεταξύ μιας απλής αντιδραστικής βλάβης και LSIL, και την ASC-H (atypical squamous cells, can not rule out a high-grade lesion), όπου σε αυτήν την περίπτωση η διαφοροδιάγνωση αφορά HSIL κι άρα γεννούνται ανησυχίες. Την LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion), κατηγορία που περιλαμβάνει ήπιου βαθμού δυσπλασία, CIN I, καθώς και τις κυτταρικές αλλαγές από την λοίμωξη από HPV. Την HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion), η οποία περιλαμβάνει από την μέτριας σοβαρότητας δυσπλασία, δηλαδή CIN II, έως σοβαρού CIN III και *in situ* καρκίνωμα. Τέλος σαν τέταρτη θεωρείται το πλακώδες καρκίνωμα (squamous cell carcinoma). Το ενδιαφέρον είναι ότι το σύστημα κατά Bethesda δεν αναφέρεται συγκεκριμένα στον τράχηλο μήτρας και έτσι δύναται να χρησιμοποιηθεί για αναφορά σε πλακώδους τύπου νεοπλασίες από ολόκληρο το κατώτερο αναπαραγωγικό γυναικείο σύστημα.³⁶² Έτσι διευκολύνεται η συνεννόηση μεταξύ των ιατρών και έχουν μια γενική ιδέα για την πιθανή πορεία της νόσου και για το θεραπευτικό πλάνο που ενδείκνυται, καθώς οι περισσότερες περιπτώσεις δυσπλασίας LSIL υποστρέφουν χωρίς κάποια θεραπευτική επέμβαση. Αντιθέτως στις βλάβες HSIL παρατηρείται αποδιοργάνωση του φυσιολογικού κυτταρικού κύκλου, ανώμαλη ωρίμανση των επιθηλιακών κύτταρων του τράχηλου, σεσημασμένη κυτταρική ατοπία, αυξημένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός, όλα αυτά χαρακτηριστικά μιας πιθανής αρχόμενης νεοπλασίας.

Για την διάγνωση της λεγόμενης ενδοεπιθηλιακής βλάβης SIL σε παρασκευάσμα τράχηλου μήτρας ο ειδικός αναζητά τα τυπικά χαρακτηριστικά της κυτταρικής ατοπίας, αναπόσπαστο κομμάτι από κάθε είδους νεοπλασία. Ορισμένα αυτών είναι το ανώμαλο σχήμα και μέγεθος του πυρήνα των κύτταρων, η υπερχρωμία του πυρήνα με σημεία ανώμαλης σκούρας απόχρωσης, κοκκινιά συμπυκνωμένης χρωματίνης και βεβαίως η παρουσία κυτταροπλασματικού δακτυλίου γύρω από τον πυρήνα (koilocytic atypia). Όταν αναγνωρίσει η κυτταρική ατοπία πρέπει να καθαρισθεί η έκταση της βλάβης στο επιθήλιο και αυτό καθορίζεται από την στιβάδα των άωρων επιθηλιακών κύτταρων, τα οποία μολυσμένα από τον HPV διαιρούνται και εξαπλώνονται από την φυσιολογική βασική στιβάδα. Αν περιορίζονται στο κατώτερο $\frac{1}{3}$ του επιθήλιου τότε χαρακτηρίζεται ως low-grade (LSIL). Οι βλάβες της κατηγορίας CIN I θυμίζουν σε πρώτη ματιά τις βλάβες των συγγενών low-risk στελεχών του ίου που ευθύνονται για τα οξυτενή κονδυλώματα και έτσι μπορεί να παρατηρηθούν ως επηρμένες βλάβες ή και πεπλατυσμένες επίπεδες.

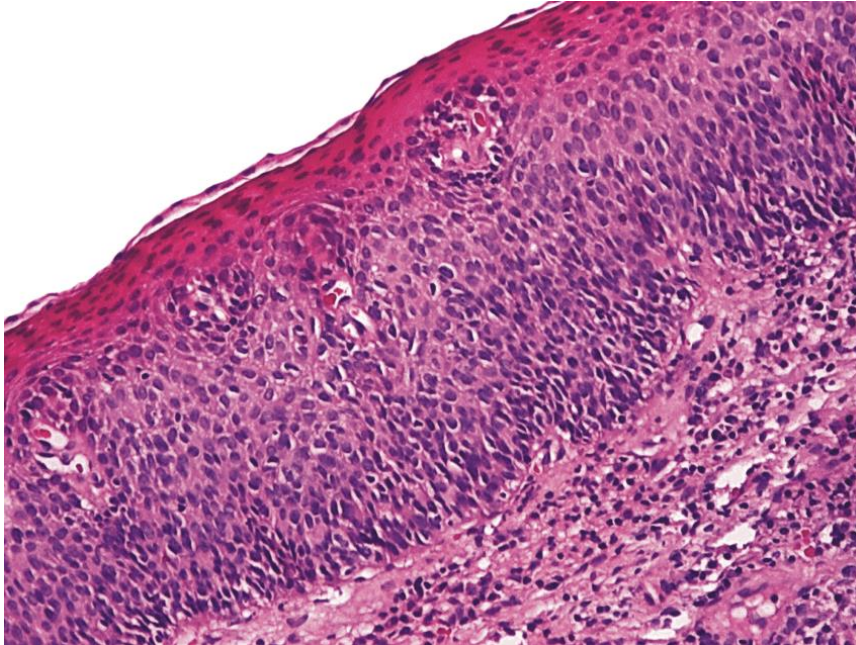


Εικόνα. Δυσπλασία τύπου CIN I. Παρατηρούνται διαπλαστικά επιθηλιακά κύτταρα στοιχειά λοίμωξης από HPV στο κατώτερο $\frac{1}{3}$ του πάχους του επιθήλιου. (Source: Wikimedia commons)

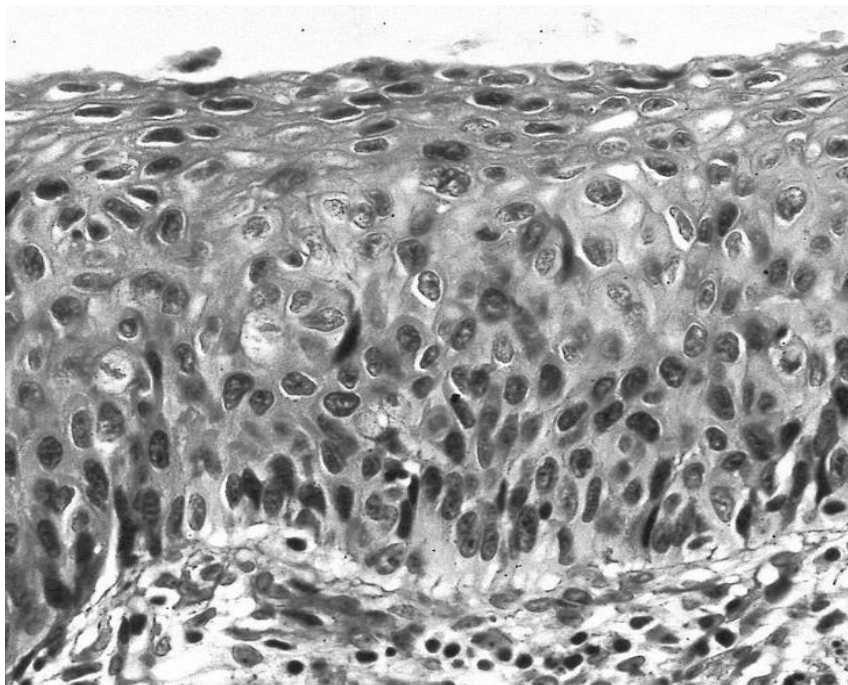
Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά HSIL

Στις High-grade διαπλαστικές βλάβες του τράχηλου (HSIL), δηλαδή CINII CINIII, παρατηρούνται στοιχειά δυσπλασίας σε όλες τις στιβάδες του τραχηλικού επιθήλιου και πέραν των ορίων της LSIL. Η λοίμωξη από τον Ίο αποδιοργανώνει την φυσιολογική πορεία του κύτταρου προς ωρίμανση και έτσι ακόμα και ανώριμα κύτταρα εμφανίζονται στις επιτολής στιβάδες του ιστού. Η αναλογία κυτταροπλάσματος-πυρήνα είναι δυσανάλογα επηρεασμένη, το περίγραμμα του πυρήνα φαίνεται αλλοιωμένο, είναι συχνά τα κύτταρα με την τυπική κυτταροπλασματική άλω, σημείο κατατεθέν της λοίμωξης από HPV, παρατηρούνται ενδοκυτταρικά παθολογικά κυστίδια, αδρά κοκκινιά χρωματίνης και ακόμα στις εν τω βάθει στιβάδες τα όρια μεταξύ των γειτνιαζόντων κύτταρων διακρίνονται μετά δυσκολίας. Συχνές κυτταρικές μιώσεις διακρίνονται σε τέτοιου είδους βλάβες και ειδικά στην CINIII σε όλο το πάχος του επιθήλιου. Όλα αυτά τα χαρακτηριστικά συνηγορούν σε δυσμενή εξέλιξη της βλάβης με δυναμικό για εξαλλαγής σε *in situ* καρκίνωμα ή χειρότερα ακόμα και σε διεισδυτικό καρκίνο. Στην ιστοπαθολογία διακρίνονται τρεις παρόμοιες μεταξύ τους κατηγορίες των υψηλού κίνδυνου βλαβών: το ωριμάζον HSIL (κοιλοκυτταρικό HSIL) που περιλαμβάνει έντονα διακριτούς περιπυρηνικούς δακτυλίους, μπορεί ταυτόχρονα με παραβασική κυτταρική ατοπία. Τα κοιλοκύτταρα φαίνονται ξεκάθαρα άτυπα-παθολογικά με στενά διαταγμένους δακτυλίους και έντονα συμπυκνωμένους υπερχρωματικούς πυρήνες. Πρώιμο HSIL με μεταπλαστικό φαινότυπο, το οποίο είναι δύσκολο στην διάκριση, φέρει απουσία μειωμένης πυρηνικής πυκνότητας στις επιτολής στιβάδες, κλασικά υπερχρωματικούς πυρήνες με εικόνα συγκυτίου, σαν να έχουν ενωθεί μεταξύ τους, προς την επιφάνεια τους ιστού. Το άωρο HSIL με

διαφοροποίηση κυλινδρικού επιθήλιου, πλέον θεωρείται πολύστιβη παραλλαγή του *in situ* αδενοκαρκινώματος.⁴³⁰



Εικόνα. Δυσπλασία τύπου CINII με στοιχειά δυσπλασίας σε εκτεταμένο πάχος της στιβάδας.
(Source: Wikimedia commons)



Εικόνα. Βλάβη τράχηλου κατηγορίας CINIII με εκτεταμένη δυσπλασία σε όλο το πάχος και την χαρακτηριστική κοιλοκυτταρική ατυπία. (Source: PathOutserver)

Είναι σκόπιμο επίσης να διαφοροδιαγνωστεί η κατάσταση HSIL από πιθανές παρόμοιες μη νεοπλασματικές βλάβες-ευρήματα. Για παράδειγμα, σε ατροφία του

αναπαραγωγικού συστήματος στο ιστοπαθολογικό παρασκεύασμα παρατηρείται πάλι μεγάλη αναλογία πυρήνα/ κυτταροπλάσματος, αδροί σε σχήμα και υπερχρωματικοί πυρήνες, στοιχειά που μπορεί να θυμίζουν ατοπία αλλά τα μεγέθη των πυρήνων είναι ομοιόμορφα, επίσης τηρούν τις σωστές αποστάσεις μεταξύ τους και σημαντικό οι μιώσεις είναι σπάνιες ή και απύουσες. Μετά από ακτινοβολήση της περιοχής, για οποιοδήποτε λόγο, μπορεί να παρατηρηθούν ορισμένες αλλοιώσεις στην μορφή των επιθηλιακών κυττάρων όπως αύξηση του μεγέθους του πυρήνα, ανησυχητική διάταξη χρωματίνης, κυτταροπλασματική εκφύλιση με παρουσία κυστιδίων αλλά τα σχήματα των πυρήνων διατηρούνται φυσιολογικά και δεν υπάρχει συνωστισμός όπως σε περιπτώσεις δυσπλασίας.

Όταν ελέγχει το ιστολογικό τεμάχιο ο ειδικός μπορεί να επιστρατεύσει μεθόδους χρωματισμού διαφόρων μορίων στα κύτταρα για να διαπιστώσει την μόλυνση από τον HPV. Λίνα χρήσιμη μέθοδος είναι η in-situ DNA hybridization, που αναδεικνύει το ιικό DNA στο εσωτερικό των μολυσμένων επιθηλιακών κυττάρων. Επιπλέον, μπορεί να ελεγχθεί η έκφραση του K167, που δηλώνει αυξημένο ρυθμό κυτταρικής διαίρεσης και κανονικά είναι περιορισμένη στα κύτταρα της βασικής στιβάδας, αλλά σε βλάβες δυσπλασίας εκφράζεται σε όλο το μήκος του επιθήλιου σαν αποτέλεσμα της μόλυνσης από HPV.⁴³¹ Πρόκειται για χρήσιμο δείκτη στην παθολογοανατομία σε περιπτώσεις δυσπλασίας καθώς προσφέρει μια καλή εικόνα για το βαθμό πολλαπλασιασμού στον ιστό. Επιπλέον, στα μολυσμένα κύτταρα από τον HPV παρατηρείται υπερέκφραση του p16, γονίδιο που ελέγχει την κυτταρική διαίρεση μέσω φωσφορυλίωσης του Rb, το οποίο όμως είναι “απόν” λόγω της δράσης των ιικών πρωτεϊνών και έτσι παρόλο την υπερέκφραση του, χωρίς το μόριο στόχο του δεν έχει ανασταλτική δράση. Η παρατήρηση αυτή, όμως, αξιοποιείται μέσω ανοσοχρωστικών για την ανάδειξη λοίμωξης από τον HPV.⁴³²

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, για την συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων δυσπλασίας ευθύνονται τα στελέχη υψηλής ογκογονικής ικανότητας και ειδικά τα 16, 18. Έχει παρατηρηθεί σε follow-up εξετάσεις ασθενών με διαγνωσμένες δυσπλασίες τράχηλου ότι οι HSIL συνήθως επιμένουν και χρονίζουν με ένα μικρό ποσοστό να εξελίσσεται σε καρκίνο, ενώ οι low-grade στην πλειοψηφία τους υποστρέφουν.⁴²⁸ Οι περισσότερες προκύπτουν από προηγούμενες LSIL, τονίζοντας έτσι τη σημασία της τακτικής παρακολούθησης γυναικών που εμφανίζουν low-grade δυσπλασία τραχήλου για την έγκαιρη επέμβαση σε περίπτωση κακοήθους εξαλλαγής, ενώ υπάρχουν και περιπτώσεις *de novo* εμφάνισης high-grade.⁴³³ Δυστυχώς, όμως, δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί με ακρίβεια η εξέλιξη της νόσου σε κάθε ασθενή καθώς παίζουν ρόλο και άλλοι παράγοντες στην εξέλιξη του καρκίνου, ο οποίος μπορεί να εμφανιστεί σε διάστημα μηνών ή χρόνια μετά από τη διάγνωση μιας HSIL.

Η κυριότερη διάφορα μεταξύ εξωτραχήλου και ενδοτραχήλου είναι η διαφοροποίηση στον τύπο του επιθήλιου που συναντάται. Ενώ ο εξωτράχηλος επενδύεται από πολύστιχο πλακώδες μη κερατινοποιημένο επιθήλιο, ο ενδοτράχηλος φέρει κυλινδρικού (columnar) τύπο επιθήλιο, το οποίο περιέχει τα χαρακτηριστικά

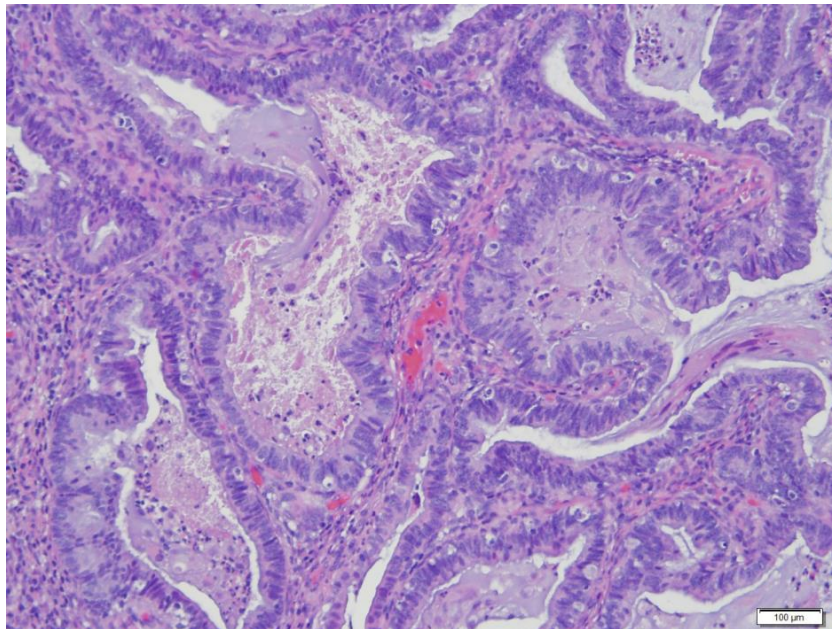
κύτταρα που εκκρίνουν βλέννη και παρατηρούνται δομές αδενικής μορφολογίας ενσωματωμένες στον ιστό. Η περιοχή όπου το ένα είδος επιθήλιου συναντά το άλλο ονομάζεται πλακωδοκυλινδρική συμβολή (squamocolumnar junction) ή οποία μπορεί να μετακινηθεί υπό την δράση των ορμονών οιστρογόνων ή καθώς η μοίρα του κυλινδρικού αντικαθίσταται από μεταπλαστικό πλακώδες επιθήλιο. Θεωρείται επιπλέον ότι σε εκείνη την περιοχή εντοπίζονται και εμβρυονικά stem cells με δυναμικό διαφοροποίησης όπως παρατηρείται σε μεταπλασία του ιστού σε κυτταρική αναδιαμόρφωση του τράχηλου και ενδέχεται από αυτήν την κυτταρική σειρά να προκύπτουν οι δυσπλαστικές βλάβες ή νεοπλασίες. Η ζώνη μεταλλαγής (transformation zone) παρατηρείται ιστολογικά μεταξύ της αρχικής και της νέας συμβολής ως αποτέλεσμα αναγεννητικής μεταπλαστικής διαδικασίας. Από εκείνη την ζώνη προκύπτει η συντριπτική πλειοψηφία των δυσπλασιών και νεοπλασιών.⁴³⁴

Δυσπλαστικές βλάβες από αδενικά κύτταρα και αδenoκαρκίνωμα *in situ* (AIS)

Στην αρχική πρόταση του συστήματος Bethesda λιγότερο εκτενής λόγος είχε γίνει σχετικά με τις δυσπλαστικές βλάβες από τα αδenoκύτταρα σε σύγκριση με την προσοχή που δίνεται στις δυσπλασίες πλακώδους τύπου. Αρχικά είχε προταθεί η κατηγορία AGUS (atypical glandular cells of undetermined significance), που δήλωνε ότι κρίνοντας από τα παθολογικά ευρήματα μπορεί να ειπωθεί ότι η βλάβη δεν πρόκειται για απλή αντιδραστικού τύπου βλάβη αλλά ταυτόχρονα δεν επαρκεί για ταξινόμηση ως *in situ* αδenoκαρκίνωμα. Επειδή είναι προφανές ότι μια τέτοια ταξινόμηση είναι ελλιπής και εύκολα προκύπτουν συγχύσεις με τον ασαφή ορισμό, το 2001 υπέστη τροποποίηση και η κατηγορία AGS (atypical glandular cells) πήρε τις εξής υποκατηγορίες: NOS (not otherwise specified), που ουσιαστικά είναι η μικρότερης σημασίας κατηγορία καθώς δεν μπορεί να συμπεραθεί τίποτα κατηγορηματικά, favor neoplasia, όπου ο κίνδυνος για προκαρκινωμάτωδη κατάσταση και κακοήθεια είναι σημαντικά αυξημένος σε σχέση με την προηγούμενη κατηγορία, ενδοτραχηλικό AIS (adenocarcinoma *in situ*), και τέλος αδenoκαρκίνωμα.⁴³⁵ Γυναίκες με τις πρώτες κατηγορίες ενδείκνυται να υπόκεινται στον κλασσικό γυναικολογικό έλεγχο με λήψη δείγματος από τον ενδοτράχηλο και κολποσκόπηση μεταξύ άλλων και να παρακολουθούνται συχνότερα και με τεστ Παπ.

Το AIS, δηλαδή το αδenoκαρκίνωμα τράχηλου *in situ*, πρόκειται για μια προκαρκινωμάτωδη κατάσταση από τα εξειδικευμένα αδενικού τύπου επιθηλιακά κύτταρα του ενδοτραχήλου. Η επίπτωση του αυξάνεται τα τελευταία χρόνια⁴³⁶ και αυτό πιθανόν οφείλεται στην αυξημένη αξιοπιστία των τεστ που έχει στην διάθεση του ο γυναικολόγος. Ως ηλικία εμφάνισης φαίνεται να είναι λίγο νωρίς απ' ότι στο πλακώδους τύπου καρκίνωμα με μέση ηλικία τα 35 έτη. Η εξαλλαγή σε διεισδυτικό καρκίνο σαν επόμενο στάδιο επέρχεται σε διάστημα ~13 ετών, αρκετά εκτενές περιθώριο για τις ασθενείς να το εντοπίσουν και να προλάβουν τα χειρότερα με απλούς γυναικολογικούς ελέγχους.⁴³⁷ Δυσκολία στην διάγνωση οφείλεται στην σχετική δυσκολία διάκρισης

τέτοιου είδους βλάβης στο τεστ κατά Παπανικολάου αλλά ακόμα και στην μακροσκοπική εικόνα μέσω κολποσκοπησης.⁴³⁸ Στην ιστολογική εικόνα παρατηρούνται κύτταρα αδενικά με στοιχεία κυτταρικής ατυπίας γύρω και μέσα στις αδενικές δομές με ασάφεια των ορίων μεταξύ των γειτνιαζόντων κυττάρων και δομών και διάταξη σε ηθμοειδές πρότυπο. Η ολική γενική εικόνα του ιστού φαίνεται να ακόλουθη τις προδιαγραφές για το διαφοροποιημένο επιθήλιο και η νόσος περιορίζεται στα όρια των αδένων στον ιστό, αλλά σε εκείνο το επίπεδο τα κύτταρα φαίνονται ξεκάθαρα άτυπα με απώλεια της πολικότητας τους, δηλαδή της διαστρωμάτωσης τους στο επιθήλιο ανάλογα με το στάδιο ωρίμανσης τους, άωρα κύτταρα μπορεί να γειτνιάζουν με ώριμα, ο πυρήνας φαίνεται διογκωμένος και με υπερχρωματικά κοκκία χρωματίνης και παρατηρούνται και αρκετές μιτώσεις στα οπτικά πεδία που εγείρουν υποψίες για νεοπλασία. Δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις όπου αναγνωρίζονται πέραν της μιας εστίες της νόσου στα όρια του τράχηλου. Επιπλέον, είναι σύνηθες φαινόμενο να συνυπάρχει με παρόμοια βλάβη από πλακώδη επιθηλιακά. Σαν ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ AIS και καρκίνου από αδενικά κύτταρα έχει περιγραφεί ο τύπος “microinvasive adenocarcinoma” (μικροδιδεισδυτικό) αλλά ο ορισμός παρουσιάζει ασάφεια με αποτέλεσμα να προκύπτει σύγχυση μεταξύ των ειδικοτήτων.⁴³⁹



Εικόνα. Τυπική ιστολογική εικόνα AIS, όπου τα άτυπα κύτταρα περιορίζονται στα όρια των αδενικών δομών. (Source: UNM Pathology)

Και στο αδenoκαρκίνωμα σημαντικό ρολό στην παθοαιτιολογία του παίζει ο HPV, ο οποίος μπορεί εξίσου άνετα με τα πλακώδη κύτταρα να μολύνει τα αδενικά. Φαίνεται ότι το στέλεχος 18 ευθύνεται για περισσότερες αδενικού τύπου νεοπλασίες απ' ότι πλακωδους⁴⁴⁰ ενώ συχνά συνυπάρχει και high-grade πλακώδης βλάβη στον τράχηλο. Από ιστοπαθολογικής απόψεως διακρίνονται ορισμένοι τύποι που έχουν σχέση με την λοίμωξη από τον HPV (HPV related). Ο κλασικός τύπος (conventional),

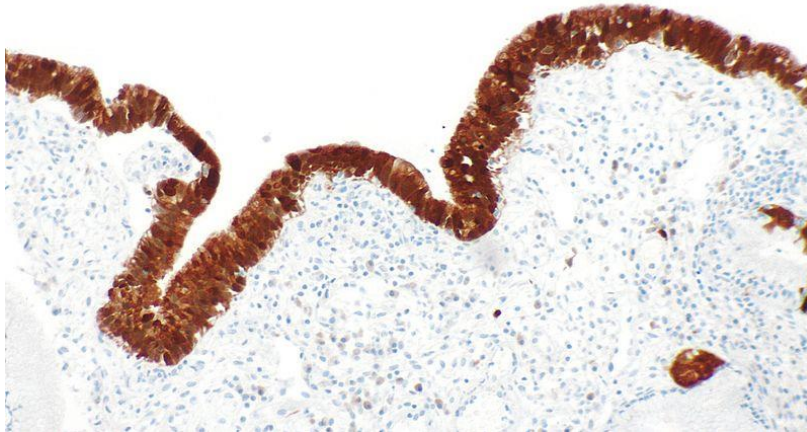
σπάνια φαίνεται το ηθμοειδές πρότυπο ενδοαδενικής αύξησης των κυττάρων, το κυτταρόπλασμα παίρνει διάφορες μορφές όπως ηωσινοφιλική εμφάνιση ή φαίνεται γεμάτο με βλέννη, όσο για τους πυρήνες ισχύουν τα γνωστά χαρακτηριστικά της ατυπίας, δηλαδή αυξημένα διογκωμένο μέγεθος πυρήνα με υπερχρωμία, αδρά κοκκία χρωματίνης και συχνά ευκόλως ορατά βαθυχρωματικά πυρήνια. Παρατηρείται παθολογικά αυξημένος αριθμός κυτταρικών μιτώσεων όπως επίσης και αποπτωτικά σωμάτια.

Σαν μια υποκατηγορία διακρίνεται ο “επιπολής” τύπος, όπου η πυρηνική ατυπία δεν είναι τόσο εκσεσημασμένη με λιγότερες μιτώσεις και αποπτώσεις και παρατηρείται συνήθως σε νεαρότερες γυναίκες <30. Ο “εντερικός” τύπος (intestinal): συνήθως αναμειγνύεται με τον προαναφερθέντα κλασικό τύπο και διακρίνονται άφθονα κύτταρα goblet με κυστίδια βλέννης, τα κύτταρα θα λέγαμε ότι θυμίζουν αυτά που εντοπίζονται στον γαστρεντερικό σωλήνα, οι μιτώσεις και αποπτώσεις δεν είναι τόσο συχνές. Ο “σωληνώδης” τύπος (tubal): τα κύτταρα στην κορυφαία επιφάνεια τους φέρουν κροσσούς και ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα, γενικά στοιχεία κυτταρικής ατυπίας και είναι σκόπιμο να διαφοροδιαγνωστεί από την σωληνώδη μεταπλασία, παρόμοια φαινομενικά κατάσταση σε γυναίκες με ιστορικό εκτομής ιστικού κώνου (conization) ή loop εκτομής, όπου το επιθήλιο γίνεται κροσσωτό και θετικό για δείκτες όπως η βιμεντίνη, δείκτης για μεταπλασία σε μεσεγχυματικά κύτταρα. Ο τύπος SMILE (stratified mucin producing intraepithelial lesion), όπου τα κύτταρα παίρνουν ένα εικοσαεδρικό με κυλινδρικό σχήμα με σχεδόν ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα γεμάτο βλεννίνη, σε πρώτη ματιά μπορεί να θυμίζει HSIL αλλά με περισσότερη προσοχή γίνονται διακριτά τα κυστίδια βλέννης διάσπαρτα στα εν λόγω κύτταρα. Σαν ιδιαίτερος τύπος μπορεί να συνυπάρχει με high-grade πλακώδεις βλάβες ή και να θεωρηθεί σαν αδενοπλάκωδης νεοπλασία.

Σαν σπάνιος τύπος αδenoκαρκίνωμα *in situ* στον τράχηλο έχει περιγράψει και κατηγορία που δεν σχετίζεται με λοίμωξη από HPV και μπορεί να ονομαστεί ως “gastric-type AIS”. Κι άδω η γενικότερη αρχιτεκτονική των αδενικών δόμων διατηρείται και στοιχειά πυρηνικής ατοπίας είναι διακριτά αλλά τα κύτταρα φέρουν ομοιότητα σε είτε γαστρικού τύπου, εντερικού ή και των δυο στην ίδια βλάβη με διάσπαρτα κυτταροειδή κύτταρα (goblet), το κυτταρόπλασμα τους φαίνεται ελαφρά ιώδες με ηωσινοφιλικό και φέρουν διακριτά “κενά” κυστίδια, ο αριθμός μιτώσεων και αποπτώσεων είναι φανερά χαμηλότερος απ’ ότι στις περιπτώσεις που σχετίζονται με τον HPV. Συμπεραίνεται ότι πρόκειται για μια κατηγορία προκαρκινωματοδών παθολογιών του τραχήλου οι οποίες αν και εξαιρετικά σπάνιες αξίζουν μια αναφορά καθώς δύναται να περάσουν ανυποψίαστες καθώς το HPV testing είναι αρνητικό.⁴⁴¹

Μπορεί επίσης να γίνει έλεγχος με ανοσοχρωστική όπως και στο πλακώδες καρκίνωμα και μάλιστα για την έκφραση του p16, το οποίο υπερκεράζεται παραδόξως σε κύτταρα μολυσμένα από τον ιό ως αποτέλεσμα άρσης της αρνητικής ανάδρασης καθώς το μόριο στόχος του p16, το Rb, καθίσταται άχρηστο από τις ιικές πρωτεΐνες. Πέραν αυτού κάλλιστα μπορούν να εφαρμοστούν και οι υπόλοιπες χρωστικές όπως

στο πλακώδες, για παράδειγμα για την αυξημένη έκφραση του Ki67, που δηλώνει αυξημένη δραστηριότητα πολλαπλασιασμού των κυττάρων.



Εικόνα. Αδενοκαρκίνωμα *in situ* τραχήλου όπου φαίνεται ξεκάθαρα η υπερέκφραση του p16 στα άτυπα κύτταρα. (Source: Wikimedia commons)

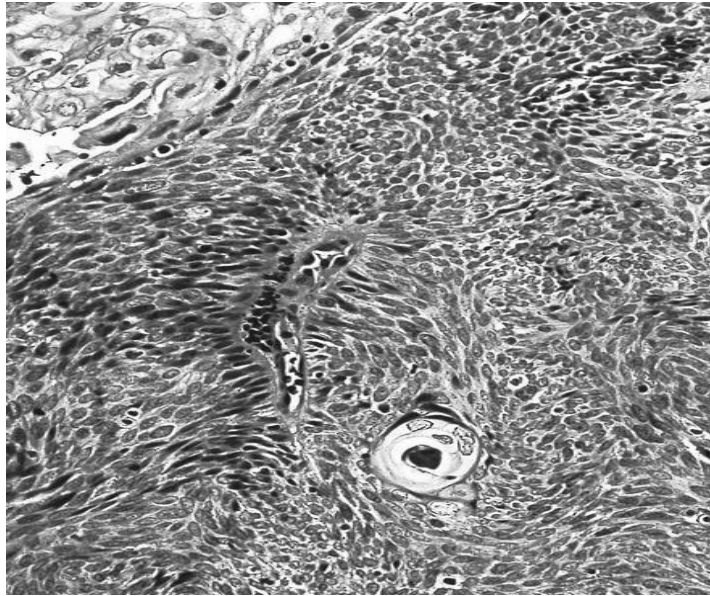
Ενδείκνυται η ταυτόχρονη εξέταση με HPV testing και κυτταρολογική εξέταση του τράχηλου για επιπλέον ασφάλεια στην διάγνωση δυσπλασιών και ιδιαίτερα αδενικού τύπου και εάν και τα δυο είναι αρνητικά η πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου τράχηλου στην πενταετία είναι πολύ μικρή. Επιπλέον ο συνδυασμός δύναται να εντοπίσει με μεγαλύτερη ευαισθησία και νωρίτερα δυσπλασίες σε γυναίκες υψηλού κινδύνου.⁴⁴² Είναι σημαντικό να αναγνωρισθεί εγκαίρως ένα αδενοκαρκίνωμα τραχήλου καθώς μπορεί σχετικά εύκολα να αντιμετωπισθεί με κλασσικές γυναικολογικές επεμβάσεις όπως απλή υστερεκτομή ή και λιγότερο επεμβατικές όπως κωνοειδή εκτομή (conization).

Ιστοπαθολογία καρκίνου τραχήλου μήτρας

Ο πλέον κοινός ιστολογικός τύπος του καρκίνου μήτρας στην Αμερική αλλά και ανά τον κόσμο είναι το πλακώδες κυτταρικό καρκίνωμα (squamous cell carcinoma). Σαν πρώιμη βλάβη αναγνωρίζεται η HSIL, που οδηγεί κάποια στιγμή στην ανάπτυξη καρκίνου. Δεύτερος σε συχνότητα ιστολογικός τύπος είναι το αδενοκαρκίνωμα (adenocarcinoma), γύρω στα 15% των καρκίνων τραχήλου μήτρας.⁴⁴³ Σαν σπάνιοι τύποι αναφέρονται επίσης ο αδενοπλάκωδης (adenosquamous) και καρκίνος από νευροενδοκρινικά κύτταρα (neuroendocrine), συνήθως συναντάται στο λεπτό έντερο σαν καρκινοειδές αλλά οι εντοπίσεις του δεν περιορίζονται μόνο εκεί και στον οποίο δύναται να αναγνωριστούν δείκτες όπως χρωμογρανίνες και συναπτοφυσίνη. Δυστυχώς, το τεστ Παπ δεν μπορεί να ελέγξει για τα δυο τελευταία είδη καρκίνου λόγω της διαφορετικής κυτταρικής καταγωγής τους και έτσι διαγιγνώσκονται σε ήδη προχωρημένα στάδια όταν πλέον δίνουν κλινικές εκδηλώσεις και αρά φέρουν δυσμενή πρόγνωση για την ασθενή. Οι πιο συχνοί τύποι όμως, το πλακώδες και το

αδενοκαρκίνωμα, μέσω του προληπτικού γυναικολογικού ελέγχου είναι εφικτό να διαγνωσθούν δυσπλαστικές βλάβες νωρίς στην πορεία εξέλιξης της νόσου, σε προκλινικά στάδια, και να αφαιρεθούν. Εάν η καρκινική βλάβη περιορίζεται στα όρια του επιθηλίου και δεν διεισδύει την βασική μεμβράνη τότε κάνουμε λόγο για καρκίνωμα “*in situ*”. Εάν αντιθέτως την σχίζει και εξαπλώνεται και στους γύρω ιστούς τότε πρόκειται για διεισδυτικό καρκίνο (invasive carcinoma) με κίνδυνο πιθανότητας μετάστασης. Τα *in situ* καρκινώματα έχουν υψηλό κίνδυνο εξέλιξης σε διεισδυτικό, διαδικασία που μπορεί να είναι αρκετά αργή, διάστημα χρόνων, αλλά μπορεί και μονό σε μερικούς μήνες.

Στην ιστολογική εξέταση τα πλακώδη καρκινώματα παρουσιάζονται σαν φωλαιές ή “γλώσσες” επιθηλιακών καρκινικών κύτταρων κερατινοποιημένων ή μη, με τις χαρακτηριστικές πέρλες κερατίνης (keratin pearls) και διακυτταρικές γέφυρες (intercellular bridges). Τα χαρακτηριστικά πυρηνικής ατυπίας, όπως αναφέρθηκαν νωρίτερα, είναι εκσεσημασμένα στα καρκινικά κύτταρα. Ο διεισδυτικός χαρακτήρας του καρκινώματος αποδεικνύεται από την εκτενή δεσμοπλαστική αντίδραση που παρατηρείται στο υποκείμενο στρώμα, την ωρίμανση των καρκινικών κύτταρων, τα οποία φέρουν ευδιάκριτα αδρού σχήματος πυρήνια και έχουν χάσει την πολικότητα του πυρήνα στο εσωτερικό του κυττάρου. Πιθανόν να ανιχνεύονται διάσπαρτες εστίες εστιακής νέκρωσης και ακανθόλυσης του επιθηλίου. Επίσης έχουν περιγραφεί και διάφορα άλλα, φαινομενικά άσχετα στοιχεία, όπως κύτταρα “signet-ring” με σχεδόν κενό κυτταρόπλασμα, κοκκίδια μελανίνης, εναπόθεση αμυλοειδούς, που αναδεικνύεται με την χρώση ερυθρό του Κονγκό. Στην περιγραφή της ιστοπαθολογίας αναφέρεται και grading, το οποίο όμως δεν ανταποκρίνεται πάντα στην πρόγνωση της νόσου και γι’ αυτό μπορεί να μην λαμβάνεται υπόψιν.⁴⁴⁴ Σαν καλά διαφοροποιημένο περιγράφεται το καρκίνωμα με άφθονες πέρλες κερατίνης σε ώριμα επιθηλιακά κύτταρα και ενδιάμεσα τους καλά σχηματισμένες διακυτταρικές γέφυρες (intercellular bridges), με περιορισμένο πλειομορφισμό και σπάνιες μιτώσεις στον ιστό. Ενδιάμεσα διαφοροποιημένο: τα κύτταρα παρουσιάζουν περισσότερο πολεομορφισμό και πυρηνική ατυπία, αυξημένο αριθμό μιτώσεων και τα όρια μεταξύ κύτταρων αλατοποιούνται καθώς συρρικνώνεται και το κυτταρόπλασμα. Χαμηλός διαφοροποιημένο, όπου τα κύτταρα δεν παρουσιάζουν σχεδόν κανένα ίχνος διαφοροποίησης, με ελάχιστο κυτταρόπλασμα και ανώμαλα σχηματισμένους και υπερχρωματικούς πυρήνες, κανένα στοιχείο κερατινοποίησης και άφθονες μιτώσεις από τα καρκινικά κύτταρα. Ένας άλλος ενδιαφέρων ιστολογικός υπότυπος είναι το “βασικοειδές” πλακώδες επιθηλιακό (basaloid),⁴⁴⁵ στο οποίο τα πλακώδη καρκινικά κύτταρα με το ωειδές μακρόστενο σχήμα και τους υπερχρωματικούς πυρήνες οργανώνονται σε καλά διακριτές “φωλαιές” μέσα στον ιστό, στον οποίο παρατηρείται περιορισμένη στρωματική αντίδραση, είναι όμως ξεκάθαρο ότι πρόκειται για διεισδυτική επέκταση της νόσου και παρατηρείται και διάταξη εν σειρά παράλληλα μεταξύ τους στην περιφέρεια. Αν και μπορεί να εντοπίζονται εστίες κερατινοποίησης, οι τυπικές πέρλες κερατίνης απουσιάζουν.



Εικόνα. Περίπτωση πλακώδους καρκινώματος τραχήλου χαμηλής διαφοροποίησης με εστίες κερατινοποίησης. (Source: Path Outserver)

Στην περίπτωση αδενοκαρκινώματος, παρατηρείται στο παρασκεύασμα ιστός με χαρακτηριστικά βλάβης όπως περιγράφηκαν νωρίτερα για το AIS. Τα καρκινικά κύτταρα, σε καλής διαφοροποίησης καρκίνους, οργανώνονται σχηματίζοντας αδενικές μονάδες σε στρώμα που εμφανίζει δεσμοπλαστική αντίδραση. Τα ίδια τα κύτταρα έχουν χαρακτήρα κυτταρικής ατυπίας με ανώμαλου σχήματος υπερχρωματικούς πυρήνες και ξεχωρίζουν από το γύρω φυσιολογικό αδενικό επιθήλιο καθώς στερούνται βλεννίνης και έχουν ελλίπες κυτταρόπλασμα. Διακρίνονται πολλοί διαφορετικοί ιστολογικοί τύποι με μικρή όμως σημασία για την πορεία της νόσου και μικρό ενδιαφέρον για τον σχεδιασμό θεραπείας. Ουσιαστικά οι κατηγορίες είναι σε γενικές γραμμές οι ίδιες με το AIS, καθώς πρόκειται για πρόδρομο βλάβη του αδενοκαρκινώματος, όπως για παράδειγμα το “εντερικού” τύπου, το “γαστρικού” τύπου ή το διαυγοκυτταρικό (clear cell).

Εάν ο καρκίνος σπάσει τον φραγμό της βασικής μεμβράνης τότε εύκολα μπορεί να εξαπλωθεί στους γεινιάζοντες ιστούς και δομές του τράχηλου. Συχνές είναι οι επεκτάσεις κατά συνεχεία ιστού σε μήτρα, κόλπο, ουροδόχο κύστη εμπρόσθιων και ορθού όπισθεν αυτού. Με την μεταφορά μέσω της λέμφου μπορεί να στείλει μεταστάσεις και σε απομακρυσμένα όργανα όπως ήπαρ, πνεύμονες ή οστά.

Κατευθυντήριες Οδηγίες

Κατευθυντήριες οδηγίες για γενικό πληθυσμό

Νίκη Τριπύλα

Για την πρώιμη ανίχνευση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας καθώς και των προκαρκινικών αλλοιώσεων, που μπορούν να εξελιχθούν σε διηθητική εξεργασία, η Αμερικάνικη Εταιρεία για τον Καρκίνο, σύμφωνα με την αναθεώρηση των συστάσεων το 2018, προτείνει:

- Όλες οι γυναίκες συνίσταται να ξεκινούν τον έλεγχο στην ηλικία των 21.
- Γυναίκες που ανήκουν στην ηλικιακή ομάδα 21 - 29 ετών, συνίσταται να υποβάλλονται σε κυτταρολογικό έλεγχο (τεστ Παπανικολάου) κάθε 3 χρόνια.
- Γυναίκες που ανήκουν στην ηλικιακή ομάδα 30 – 65 ετών, συνίσταται να υποβάλλονται σε συνδυασμένο έλεγχο, ο οποίος περιλαμβάνει κυτταρολογικό έλεγχο και HPV τεστ (συνδοκιμασία, co-testing) κάθε 5 χρόνια, εφόσον αυτά αποβούν φυσιολογικά. Εναλλακτικά, προτείνεται μόνο κυτταρολογικός έλεγχος, ανά τρία χρόνια.
- Γυναίκες άνω των 65 ετών, με τακτικό έλεγχο τα προηγούμενα 10 χρόνια, του οποίου τα αποτελέσματα ήταν φυσιολογικά, συνίσταται να σταματούν τον έλεγχο.
- Γυναίκες με υψηλού βαθμού προκαρκινικές αλλοιώσεις, θα πρέπει να συνεχίζουν τον έλεγχο για τουλάχιστον 20 χρόνια από την ανίχνευση αυτών, ακόμη και αν ξεπερνούν τα 65 έτη.
- Για γυναίκες κάτω των 21 ετών δε συνίσταται προσυμπτωματικός έλεγχος.
- Δε συνίσταται ο ετήσιος προσυμπτωματικός έλεγχος για καμία ανοσοεπαρκή γυναίκα, της οποίας ο κυτταρολογικός έλεγχος ανευρίσκεται φυσιολογικός. Σε γυναίκες με ευρήματα στον κυτταρολογικό έλεγχο ή στο HPV τεστ, συνίσταται ενίοτε επανέλεγχος εντός εξαμήνου ή ετησίως.
- Οι γυναίκες που έχουν εμβολιαστεί κατά του HPV συνίσταται να ακολουθούν τον παραπάνω προσυμπτωματικό έλεγχο, ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα που ανήκουν.

Οι παραπάνω συστάσεις δεν αφορούν γυναίκες που έχουν διαγνωσθεί ή έχουν θεραπευθεί από προκαρκινικές αλλοιώσεις ή καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.⁴⁴⁶ Επιπλέον, βρίσκονται σε απόλυτη συμφωνία με τις συστάσεις που προέρχονται από την Αμερικάνικη Εταιρεία Μαιευτήρων και Γυναικολόγων, την Αμερικάνικη Εταιρεία Κολποσκόπησης και Παθολογίας του Τραχήλου, την Αμερικάνικη Εταιρεία Κλινικής Παθολογοανατομικής και την Εταιρεία Γυναικολογικής Ογκολογίας.

Η κύρια διαφορά από τις συστάσεις που εκδόθηκαν το 2012 είναι ότι για γυναίκες μέσου κινδύνου, ηλικίας 30 – 65 ετών, πλέον συστήνεται έλεγχος μόνο με HPV τεστ για υψηλού κινδύνου στελέχη με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 5 έτη, ή εναλλακτικά, μόνο κυτταρολογικός έλεγχος με μεσοδιάστημα 3 έτη, ή εναλλακτικά, συνδοκιμασία με

μεσοδιάστημα τουλάχιστον 5 έτη, με την προϋπόθεση ότι τα ευρήματα αυτών είναι φυσιολογικά. Η συνδοκιμασία αναφέρεται στη λήψη τόσο κυτταρολογίας όσο και HPV τεστ κατά το χρόνο εξέτασης. Ο συνδυασμός αυτός συμβάλλει τόσο στην απόφαση παραπομπής ή όχι για κολποσκόπηση, όσο και στη ρύθμιση των διαστημάτων παρακολούθησης των γυναικών. Επιπρόσθετα, οι ειδικοί χαρακτηρίζουν τη συνδοκιμασία ως προτιμητέα στρατηγική ελέγχου, τον κυτταρολογικό έλεγχο ανά 3ετία ως αποδεκτή στρατηγική, ενώ το HPV τεστ ανά 5ετία ως εναλλακτική επιλογή. Ωστόσο, συστήνεται οι ασθενείς να ενημερώνονται για τις παραπάνω μεθόδους προσυμπτωματικού ελέγχου και να τις παρέχεται η δυνατότητα επιλογής, εφόσον αυτή είναι δυνατή.⁴⁴⁷

Ο ρόλος του HPV τεστ στον επανέλεγχο

Στην περίπτωση που ο κυτταρολογικός έλεγχος είναι φυσιολογικός και το HPV τεστ είναι θετικό για κάποιο από τα ελεγχόμενα στελέχη, τότε η ασθενής έχει τις εξής επιλογές:

1. Επανάληψη συνδοκιμασίας σε 12 μήνες
2. Έλεγχος με HPV τεστ για τα ογκογόνα στελέχη του ιού, 16 ή / και 18. Αν ο έλεγχος αποβεί θετικός, τότε συνίσταται κολποσκόπηση, ενώ αν αποβεί αρνητικός, συνίσταται επανέλεγχος με συνδοκιμασία σε 12 μήνες.

Το HPV τεστ χρησιμοποιείται και στην περίπτωση όπου ο κυτταρολογικός έλεγχος αναδείξει άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιόριστης σημασίας (ASCUS).⁴⁴⁸

Ο πρωτογενής πληθυσμιακός έλεγχος αφορά στον αρχικό έλεγχο με hrHPV testing και επί θετικού αποτελέσματος κυτταρολογική εξέταση. Όπως προαναφέρθηκε, η τακτική αυτή παρουσιάζεται ως εναλλακτική ωφέλιμη στρατηγική στην ηλικιακή ομάδα 30 - 65 ετών, αφού τότε μειώνεται η συχνότητα εμφάνισης HPV λοίμωξης, ενώ αυξάνεται η συχνότητα καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η ανίχνευση hrHPV DNA σε αυτή την ηλικία υποδηλώνει εμμένουσα λοίμωξη και αυξημένη πιθανότητα για κυτταρολογικές αλλοιώσεις.⁴⁴⁹

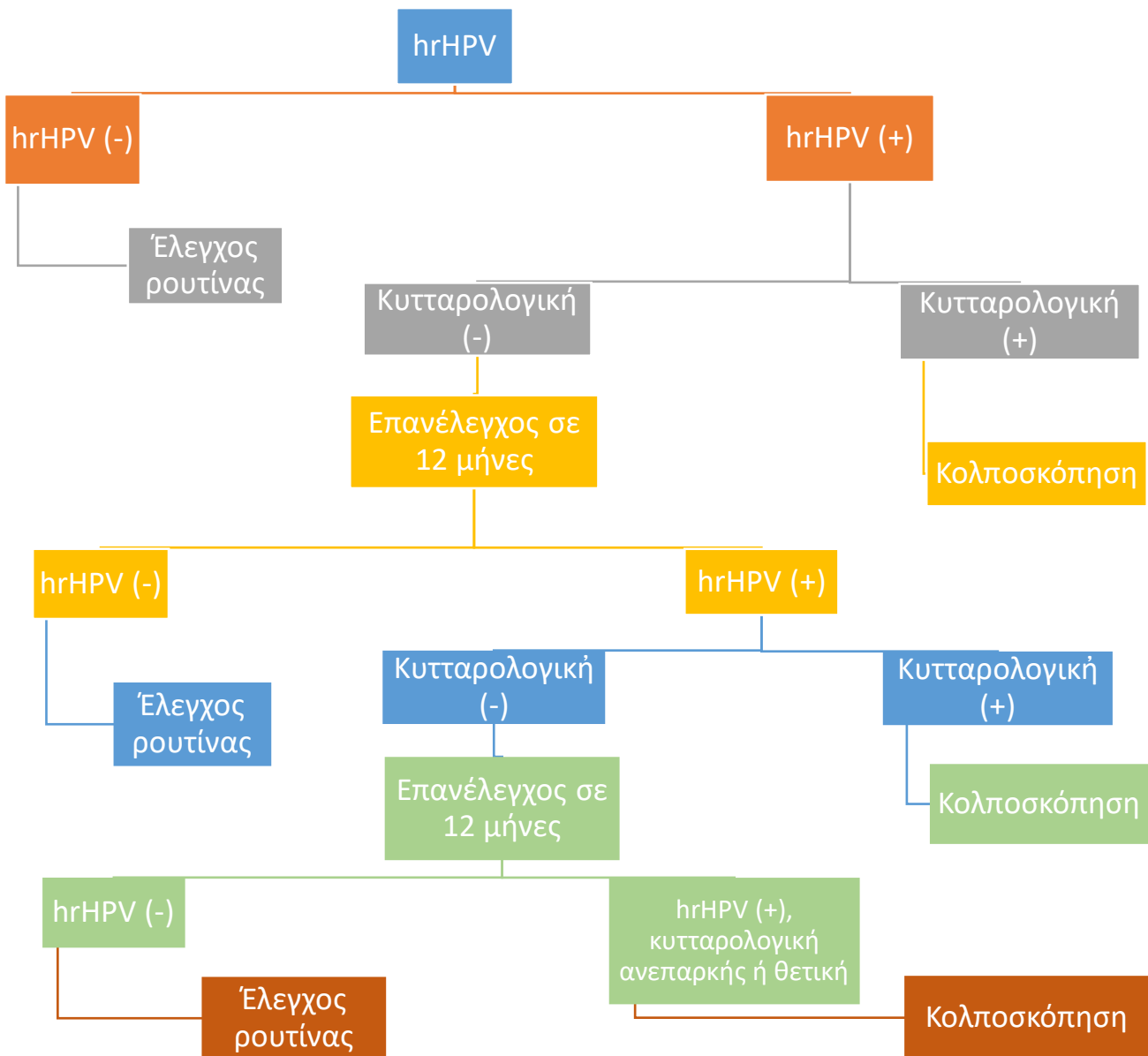
Πρωτογενής προληπτικός έλεγχος με τη χρήση του HPV τεστ

Σύμφωνα με τις Βρετανικές Κατευθυντήριες Οδηγίες για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του τραχήλου της μήτρας, που αναθεωρήθηκαν τον Φεβρουάριο του 2019, ο πρωτογενής πληθυσμιακός έλεγχος με τη χρήση του HPV τεστ αποκτά πρωταγωνιστικό ρόλο στην εφαρμογή του προγράμματος πρόληψης.

Συγκεκριμένα, προτείνεται η εδραίωση της εξέτασης hrHPV τεστ σε όλο το ηλικιακό φάσμα που υπόκειται στον έλεγχο, με σύσταση αυτός να ξεκινά στην ηλικία των 24,5 ετών και να συνεχίζεται μέχρι την ηλικία των 64. Τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των διαδοχικών ελέγχων ορίζονται στα 3 έτη από την ηλικία των 24,5 έως 49 έτη, ενώ στη συνέχεια και μέχρι την ηλικία των 64 στα 5 έτη.

- Επί αρνητικού αποτελέσματος του hrHPV τεστ (85 – 90% των περιπτώσεων), η ασθενής συνεχίζει τον έλεγχο ανά τα διαστήματα που ορίστηκαν παραπάνω με βάση την ηλικία της,
- ενώ επί θετικού αποτελέσματος (10 – 15% του ελεγχόμενου πληθυσμού), παραπέμπεται για κυτταρολογικό έλεγχο.
 - Επί θετικού αποτελέσματος στον κυτταρολογικό έλεγχο (4% του ελεγχόμενου πληθυσμού), παραπέμπεται για κολποσκόπηση,
 - ενώ επί αρνητικού αποτελέσματος (8% του ελεγχόμενου πληθυσμού) συνίσταται επανέλεγχος σε 12 μήνες.
 - Επί αρνητικού hrHPV τεστ στους 12 μήνες (40% του ελεγχόμενου πληθυσμού), η ασθενής επιστρέφει στο βασικό έλεγχο που ορίζει η ηλικία της,
 - ενώ επί θετικού παραπέμπεται και πάλι για κυτταρολογικό έλεγχο. Ομοίως,
 - επί θετικού κυτταρολογικού ελέγχου, η ασθενής παραπέμπεται σε κολποσκόπηση,
 - ενώ επί αρνητικού, συνίσταται επανάληψη hrHPV τεστ ξανά σε 12 μήνες.

Στον επανέλεγχο των 24 μηνών, ακολουθείται η ίδια τακτική, με τη διαφορά ότι επί θετικού hrHPV τεστ (65% του ελεγχόμενου πληθυσμού), η ασθενής παραπέμπεται για κολποσκόπηση ακόμα και με αρνητικό ή αμφίβολο αποτέλεσμα του κυτταρολογικού ελέγχου.⁴⁵⁰



Διάγραμμα: Πρωτογενής πληθυσμιακός έλεγχος σε βάθος χρόνου 24 μηνών.⁴⁵⁰

Τις παραπάνω κατευθυντήριες οδηγίες από το Ηνωμένο Βασίλειο έρχεται να συμπληρώσει η μελέτη του Huh, το 2015, όπου επισημαίνει ότι στο ενδεχόμενο θετικού αποτελέσματος του HPV τεστ για τα ογκογόνα στελέχη 16 ή / και 18 στον πρωτογενή πληθυσμιακό έλεγχο, δικαιολογείται άμεση παραπομπή για κολποσκόπηση, χωρίς τη διεξαγωγή κυτταρολογικού ελέγχου. Η χρησιμοποίηση λοιπόν της συγκεκριμένης εξέτασης αποσκοπεί στην εξισορρόπηση της διεξαγωγής πρωτογενούς πληθυσμιακού ελέγχου και των κολποσκοπήσεων που απαιτούνται για την ανίχνευση των παθολογικών ευρημάτων. Σε θετικό τεστ από οποιοδήποτε άλλο στέλεχος που εξετάζεται, η ασθενής παραπέμπεται σε κυτταρολογική εξέταση. Στην περίπτωση εύρεσης τουλάχιστον άτυπων πλακωδών κυττάρων απροσδιόριστης σημασίας στην κυτταρολογική εξέταση (\geq ASCUS), ο έλεγχος συνεχίζει με κολποσκόπηση, ενώ επί μη νεοπλασματικών κυτταρικών μεταβολών, συνίσταται επανελέγχος σε 12 μήνες.⁴⁵¹



Διάγραμμα: Πρωτογενής πληθυσμιακός έλεγχος με hrHPV τεστ σύμφωνα με τη μελέτη του Huh et al.⁴⁵¹

Σήμερα όλο και περισσότερες μελέτες καταδεικνύουν την χρησιμότητα του HPV τεστ στον προληπτικό έλεγχο για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Μεταξύ αυτών, η μελέτη του Ρόνκο που δημοσιεύτηκε το 2014 στο περιοδικό Lancet συνοψίζει τα αποτελέσματα 4 ερευνών που διεξήχθησαν στην Ευρώπη και χρησιμοποίησαν στον έναν υποπληθυσμό το HPV τεστ ως εξέταση αναφοράς σε σύγκριση με τον συμβατικό κυτταρολογικό έλεγχο σε έναν δεύτερο υποπληθυσμό. Φαίνεται πως το HPV τεστ παρέχει κατά 60 – 70% μεγαλύτερη προστασία έναντι διηθητικών καρκινωμάτων του τραχήλου της μήτρας σε σύγκριση με τον συμβατικό κυτταρολογικό έλεγχο, που χαρακτηρίζεται από μεγάλο ποσοστό ψευδών αρνητικών αποτελεσμάτων, που αγγίζουν το 40%. Την υπεροχή του HPV τεστ στην ευαισθησία, έρχεται να αντικρούσει η ειδικότητα της κυτταρολογίας, που φθάνει το 90 – 98%.^{449,452}

Προβληματισμοί στη χρήση του HPV τεστ

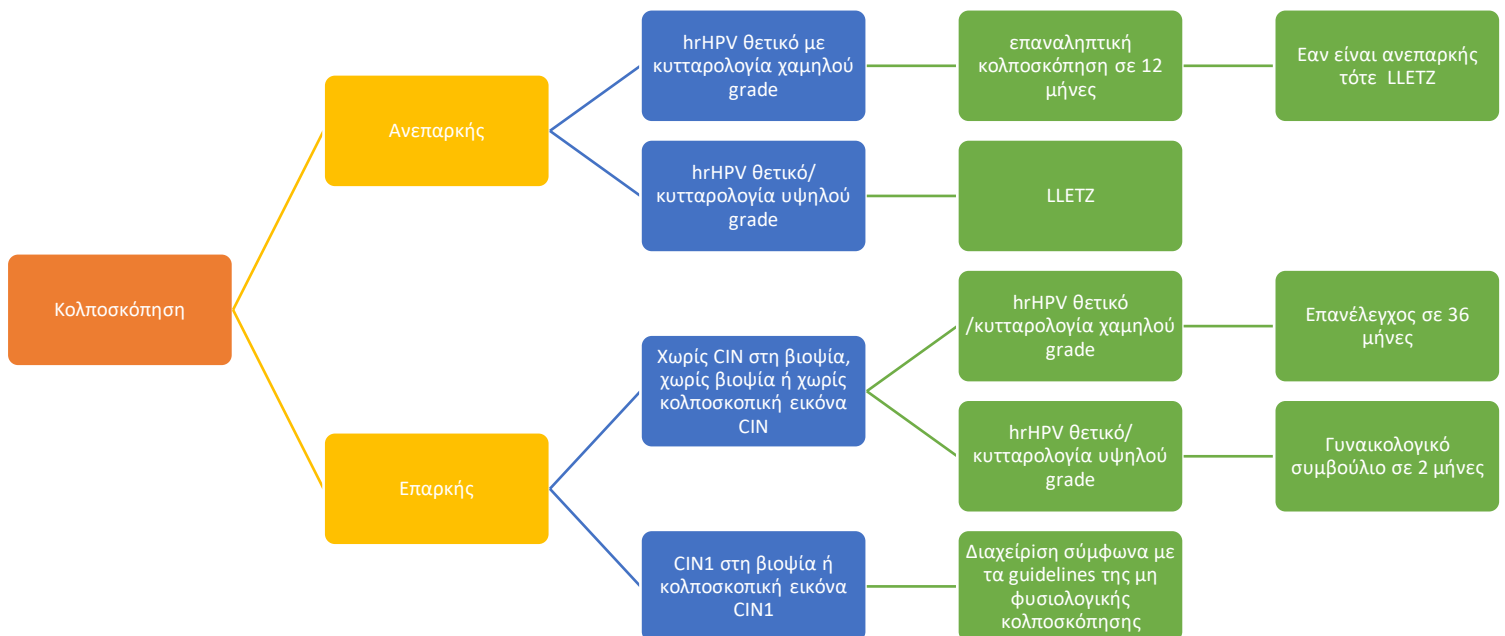
Δεδομένου ότι η λοίμωξη από HPV είναι πολύ συχνή και συχνά παροδική στις νέες γυναίκες σπανίως έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση καρκινικών αλλοιώσεων. Στο γράφημα που ακολουθεί φαίνεται ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης στις Ελληνίδες με αρνητική κυτταρολογία τραχήλου. Η έμμονη της λοίμωξης και η ενσωμάτωση του DNA του ιού στο DNA του κύτταρου είναι αυτή που θέτει την γυναίκα σε κίνδυνο για καρκινογένεση. Έτσι, παρά το γεγονός ότι από το τεστ διαφεύγουν πολύ λιγότερες περιπτώσεις προκαρκινικών αλλοιώσεων, ένα και μόνο θετικό τεστ, λόγω της χαμηλής προγνωστικής του αξίας, δύναται να οδηγήσει σε πολλές χωρίς λόγο παραπομπές για κολποσκόπηση.⁴⁵³

Ακόμη ένας καίριος προβληματισμός που αφορά στη χρήση του HPV τεστ ως εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου είναι το ενδεχόμενο CIN3 αρνητικών HPV βλαβών, με θετικό κυτταρολογικό έλεγχο, που μπορεί να διαφύγει από τον προσυμπτωματικό έλεγχο με τη χρήση και μόνο του HPV τεστ.⁴⁵⁴

Άλλο βασικό θέμα είναι η αποδοχή μιας εξέτασης από την εξεταζόμενη που αφορά ένα σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα. Ένα θετικό τεστ αποτελεί μια πηγή άγχους για την ασθενή τόσο από την πλευρά της υγείας όσο και από τον φόβο κοινωνικού αποκλεισμού. Τελευταίος προβληματισμός της εξέτασης αυτής είναι το κόστος στο οποίο ανέρχεται η διεκπεραίωση της. Η διαμόρφωση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητα φαίνεται πως εξαρτάται από το όριο ηλικίας εφαρμογής του τεστ.

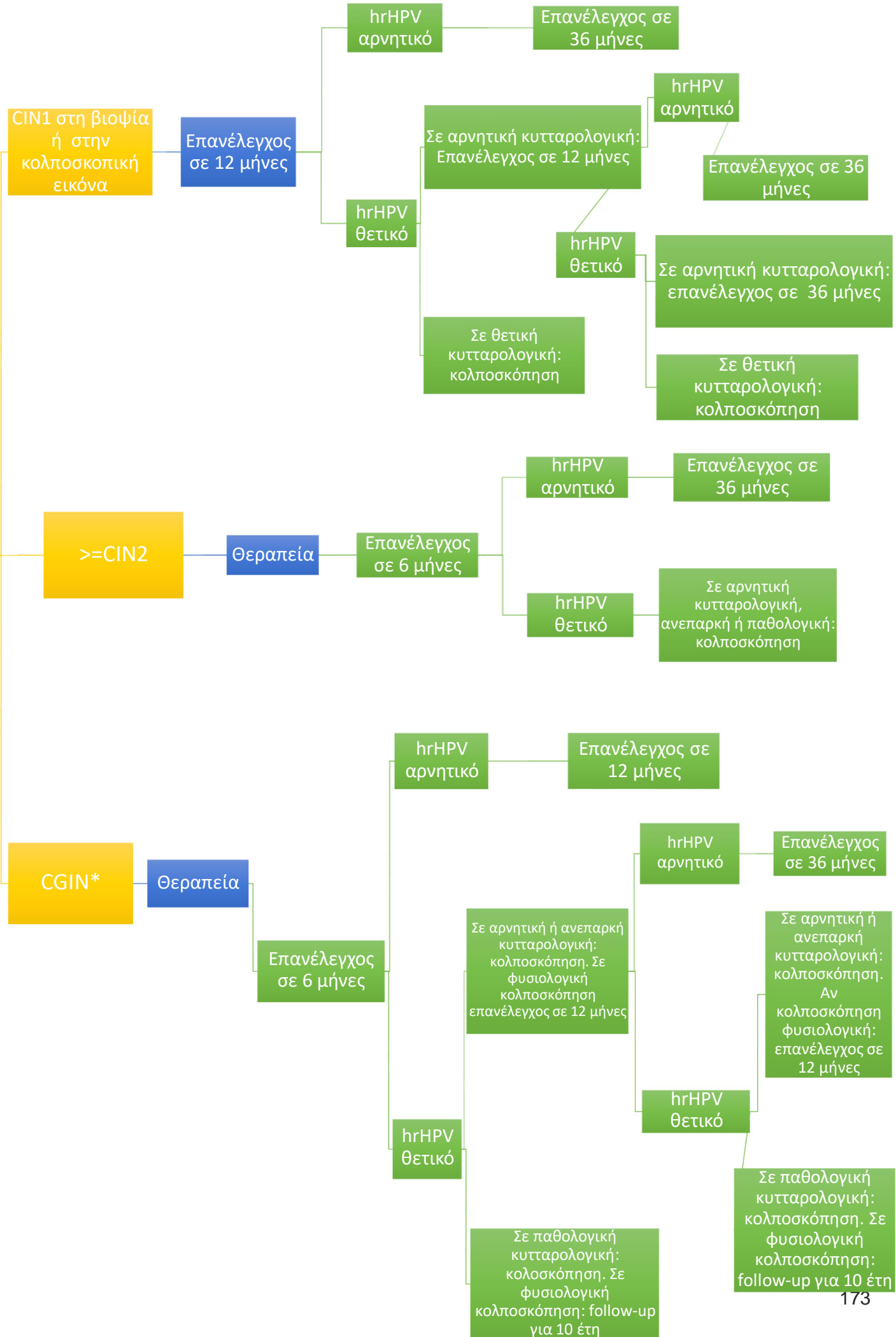
Κολποσκόπηση και Κατευθυντήριες Οδηγίες

Στα παρακάτω διαγράμματα φαίνονται οι Κατευθυντήριες Οδηγίες από το Ηνωμένο Βασίλειο για παραπομπή σε κολποσκόπηση, στο πλαίσιο του προληπτικού ελέγχου του πληθυσμού για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.⁴⁵⁰



Διαγράμματα: Ο ρόλος της κολποσκόπησης στις Βρετανικές Κατευθυντήριες οδηγίες. (*Γυναίκες που έχουν ορθώς θεραπευθεί με πλήρη εκτομή για αδενική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου (CGIN).)⁴⁵⁰

**Κολποσκόπηση
Μη Φυσιολογική**



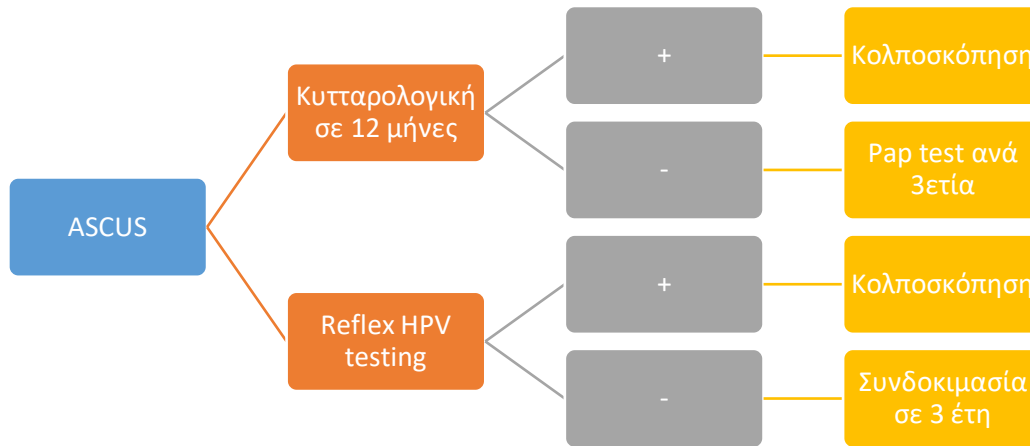
Διαχείριση περιστατικού με ASCUS κυτταρολογική

Μέλημα του κλινικού ιατρού αποτελεί η όσο το δυνατόν ταχύτερη ανίχνευση ενδοεπιθηλιακής βλάβης και κατά συνέπεια, η διασφάλιση του μέγιστου δυνατού προσδόκιμου επιβίωσης για τη γυναίκα. Έχοντας στη φαρέτρα του τα αποτελέσματα μιας κυτταρολογικής εξέτασης που αναδεικνύουν άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιόριστης σημασίας (ASCUS), ο κλινικός καλείται να καθορίσει τα επόμενα βήματά του. Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες από την Αμερικάνικη Εταιρεία Κολποσκόπησης και Παθολογίας του Τραχήλου που εκδόθηκαν το 2013, σε γυναίκες με ASCUS κυτταρολογική, συνίσταται:

- Η επακόλουθη δοκιμασία εντοπισμού HPV (reflex testing: αφορά τη διενέργεια HPV τεστ μετά από τη λήψη της έκθεσης της κυτταρολογικής και όχι τη συνδοκιμασία), αν αυτό δεν έχει ήδη πραγματοποιηθεί σε συνδοκιμασία.
 - Επί αρνητικού αποτελέσματος, συνίσταται επανέλεγχος με συνδοκιμασία σε 3 έτη.
 - Επί θετικού αποτελέσματος, προτείνεται η διενέργεια κολποσκόπησης.
 - Αν στην κολποσκόπηση δεν αναγνωρίζεται τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία, τότε συνίσταται επανέλεγχος με συνδοκιμασία σε 12 μήνες.
 - Αν στον επανέλεγχο, το HPV τεστ και η κυτταρολογική εξέταση είναι αρνητικά, τότε η γυναίκα επιστρέφει στον προγραμματισμένο για την ηλικία της έλεγχο.
- Αν η διενέργεια HPV τεστ δεν είναι δυνατή, τότε προτείνεται η επανάληψη κυτταρολογικού ελέγχου σε 12 μήνες.
 - Επί αρνητικού αποτελέσματος, η γυναίκα επιστρέφει στον καθιερωμένο για την ηλικία της έλεγχο, ενώ
 - αν η νέα κυτταρολογική εξέταση αναδείξει εκ νέου ή/ τουλάχιστον ASCUS, τότε η γυναίκα πρέπει να παραπέμπεται σε κολποσκόπηση.
- Συστήνεται επίσης η ενδοτραχηλική δειγματοληψία σε γυναίκες χωρίς αναγνωρισμένες αλλοιώσεις, με ανεπαρκή κολποσκόπηση καθώς και σε γυναίκες με επαρκή κολποσκόπηση και βλάβη στη μεταβατική ζώνη.
- Σε γυναίκες με κυτταρολογική ASCUS και απουσία HSIL, δεν είναι αποδεκτή η διαγνωστική εκτομή τραχήλου, με τεχνικές όπως η ηλεκτροχειρουργική εκτομή βρόχου (loop electrosurgical excision), προς αποφυγή υπερθεραπευτικών χειρισμών.
- Γυναίκες 21-24 ετών: Η αντιμετώπισή τους είναι περισσότερο συντηρητική. Επί ASCUS, προτιμάται η διενέργεια νέας κυτταρολογικής σε 12 μήνες, αν και το reflex testing είναι επίσης μια πιθανή επιλογή – επί θετικού αποτελέσματος και πάλι προτείνεται

κυτταρολογική σε 12 μήνες. Αν είναι αρνητικό, επιστρέφουμε στον τακτικό έλεγχο ανά τριετία.

Αν η δεύτερη κυτταρολογική είναι NILM, ASC-US, LSIL τότε γίνεται τρίτη κυτταρολογική σε 12 μήνες. Αν είναι και αυτή αρνητική επιστρέφουμε στο γενικό σχήμα ελέγχου ανά τριετία. Αν είναι ASC-US ή χειρότερη, προτείνεται κολποσκόπηση.⁴⁵⁵



Διάγραμμα: Αλγόριθμος αντιμετώπισης του γενικού πληθυσμού με ASCUS κυτταρολογική.⁴⁵⁵

Διαχείριση περιστατικού με ASC-H κυτταρολογική

Σε περίπτωση όπου ο κλινικός λάβει κυτταρολογική που χαρακτηρίζεται από άτυπα πλακώδη κύτταρα που δεν μπορεί να αποκλειστεί η HSIL, τότε η ασθενής θα πρέπει να παραπεμφθεί για κολποσκόπηση. Αυτό επειδή ο κίνδυνος για ανάπτυξη ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης CIN3+ είναι μεγαλύτερος από ότι για βλάβες ASCUS ή LSIL, αν και μικρότερος από βλάβες HSIL.⁴⁵⁶

Το ίδιο ισχύει και για γυναίκες ηλικίας 21 – 24 ετών, παρ' όλο που ο κίνδυνος για αυτές παραμένει μικρότερος από ότι ο κίνδυνος για μεγαλύτερες γυναίκες.⁴⁵⁷

Επιπλέον, το υψηλό ποσοστό ανίχνευσης HPV σε γυναίκες με ASCUS δε δικαιολογεί τη διενέργεια HPV reflex testing. Ο πενταετής κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου σε γυναίκες με ASCUS και αρνητικό HPV ανέρχεται στο 2%, ποσοστό αρκετά υψηλό για να δικαιολογήσει την παρακολούθηση της ασθενούς.⁴⁵⁶

Διαχείριση περιστατικού με LSIL κυτταρολογική

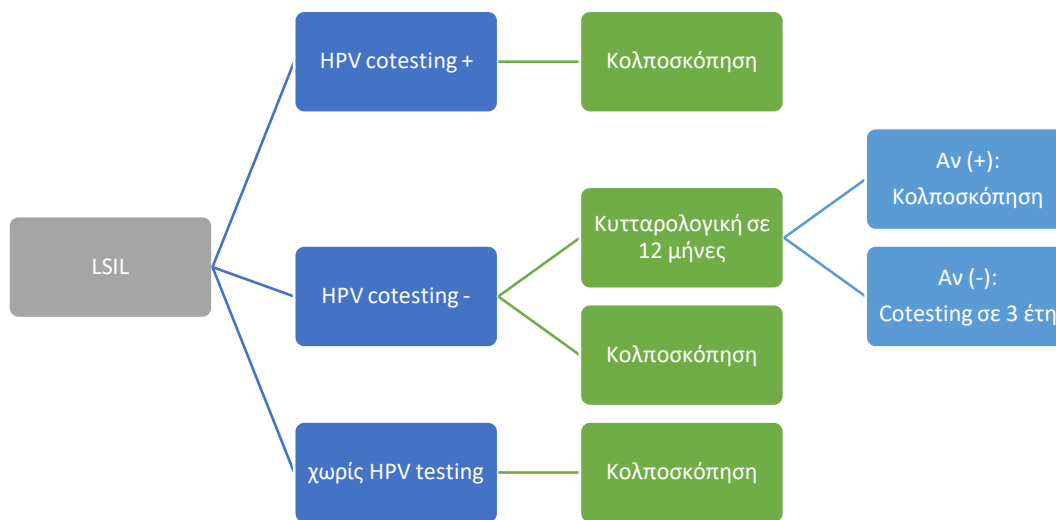
Σε μελέτη που διεξήγαγε ο Cox et al., διαπιστώθηκε πως η φυσική πορεία της βλάβης LSIL προσομοιάζει με αυτή της κυτταρολογικής ASCUS με θετικό HPV τεστ. Για αυτό το λόγο, προτείνεται και παρόμοια διαχείριση των δυο περιπτώσεων.⁴⁵⁸

Ωστόσο, εξαιτίας της υψηλής συσχέτισης LSIL αλλοίωσης με λοίμωξη από HPV – το τεστ αποβαίνει θετικό σε περίπου 77% των γυναικών με LSIL – δε συνίσταται επιβεβαίωση με reflex HPV testing, για τη παραπομπή αυτών των γυναικών για κολποσκόπηση.⁴⁵⁹

Παρ' όλα αυτά, έχουν καταγραφεί περιστατικά γυναικών 30 ετών και άνω, με κυτταρολογική LSIL και αρνητικό HPV τεστ.⁴⁶⁰

Επομένως:

- Για γυναίκες με κυτταρολογική LSIL με αρνητικό ή χωρίς HPV τεστ, συνίσταται κολποσκόπηση.
- Αν η συνδοκιμασία αναδείξει κυτταρολογική LSIL και αρνητικό HPV τεστ, προτιμάται η επανάληψη αυτής σε 12 μήνες, ή εναλλακτικά κολποσκόπηση.
 1. Αν το αποτέλεσμα της επαναληπτικής κυτταρολογικής δεν είναι αρνητικό ή/και το HPV δεν είναι αρνητικό, τότε προτείνεται κολποσκόπηση.
 2. Αν το αποτέλεσμα της επαναληπτικής κυτταρολογικής και HPV τεστ στους 12 μήνες είναι αρνητικό, τότε προτείνεται επανάληψη της συνδοκιμασίας σε 3 έτη.
 - Αν όλος ο έλεγχος είναι αρνητικός στα 3 έτη, τότε η γυναίκα επανεπεντάσσεται στο πρόγραμμα πληθυσμιακού ελέγχου που καθορίζει η ηλικία της.
- Γυναίκες 21 – 24 ετών: Για κυτταρολογική LSIL σε αυτή την ομάδα, προτείνεται επαναληπτική κυτταρολογική σε 12 μήνες και όχι κολποσκόπηση. Αν στον επαναληπτικό έλεγχο:
 - η κυτταρολογική αναδείξει ASC-H ή HSIL+ συνίσταται κολποσκόπηση.
 - η κυτταρολογική αναδείξει ASCUS ή είναι χειρότερη σε 24 μήνες συνίσταται κολποσκόπηση.
 - Για γυναίκες με δύο διαδοχικούς αρνητικούς ελέγχους, συνίσταται επιστροφή στον προκαθορισμένο προληπτικό έλεγχο.⁴⁵⁵



Διάγραμμα: Αλγόριθμος αντιμετώπισης του γενικού πληθυσμού με κυτταρολογική LSIL.⁴⁵⁵

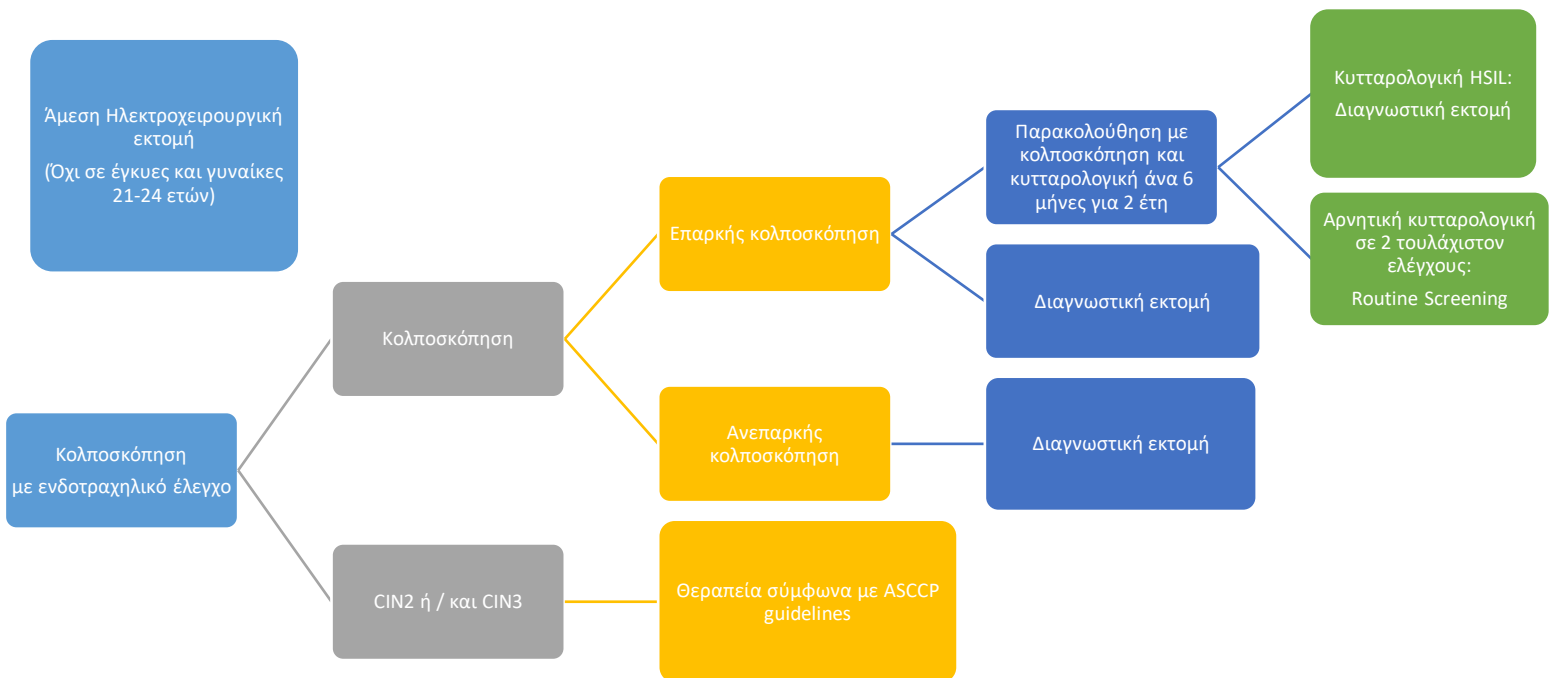
Διαχείριση περιστατικού με HSIL κυτταρολογική

Γυναίκες με κυτταρολογική HSIL χαρακτηρίζονται συνήθως από ιστολογικά επιβεβαιωμένες CIN2+ αλλοιώσεις και σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης της βλάβης σε καρκίνο.^{461,462} Παρ' όλο που ο κίνδυνος αυξάνεται ανάλογα με την ηλικία, σε γυναίκες με κυτταρολογική HSIL ανιχνεύεται καρκίνος σε ποσοστό έως και 2%.⁴⁵⁷

Επομένως δε δικαιολογείται η αναμονή 12 μηνών για επανάληψη της κυτταρολογικής ή η διενέργεια reflex HPV testing. Αυτό εξηγείται από τη μεγάλη πιθανότητα ανεύρεσης ογκογόνων στελεχών και συνεπώς ένα θετικό HPV τεστ δεν αλλάζει την αντιμετώπιση των ασθενών αυτών. Συνίσταται λοιπόν άμεση ηλεκτροχειρουργική εκτομή βρόχου (loop electrosurgical loop). Εναλλακτικά, σε γυναίκες όπου δε γίνεται άμεση εκτομή, συνίσταται κολποσκόπηση, ανεξάρτητα από το αποτέλεσμα του HPV τεστ αν προηγήθηκε συνδοκιμασία. Επίσης, διαγνωστική εκτομή προτείνεται και όταν η κολποσκόπηση είναι ανεπαρκής, εκτός της κύησης. Γυναίκες με ιστολογικά επιβεβαιωμένες αλλοιώσεις CIN2, 3 πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρείας Κολποσκόπησης και Παθολογίας του Τραχήλου (ASCCP). Ο καυτηριασμός δεν είναι αποδεκτή επιλογή, όταν δεν έχει προηγηθεί κολποσκόπηση, όταν οι αλλοιώσεις CIN2,3 δεν έχουν επιβεβαιωθεί ιστολογικά και όταν η ενδοτραχηλική επισκόπηση αποκαλύπτει αταξινόμητες ή CIN2 ή και CIN3.

Γυναίκες 21 – 24 ετών: Δε συνίσταται η άμεση ηλεκτροχειρουργική εκτομή, παραμόνο η κολποσκόπηση. Αν ιστολογικά δεν επιβεβαιώνονται αλλοιώσεις CIN2+, προτείνεται παρακολούθηση μέχρι 24 μήνες με κολποσκόπηση και κυτταρολογική ανά 6 μήνες, με την προϋπόθεση ότι η κολποσκόπηση είναι επαρκής και ο ενδοτραχηλικός έλεγχος είναι αρνητικός ή CIN1. Αν ιστολογικά επιβεβαιώνονται αλλοιώσεις CIN2, ή

/και CIN3, τότε η ασθενής αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες από την ASCCP.⁴⁵⁵



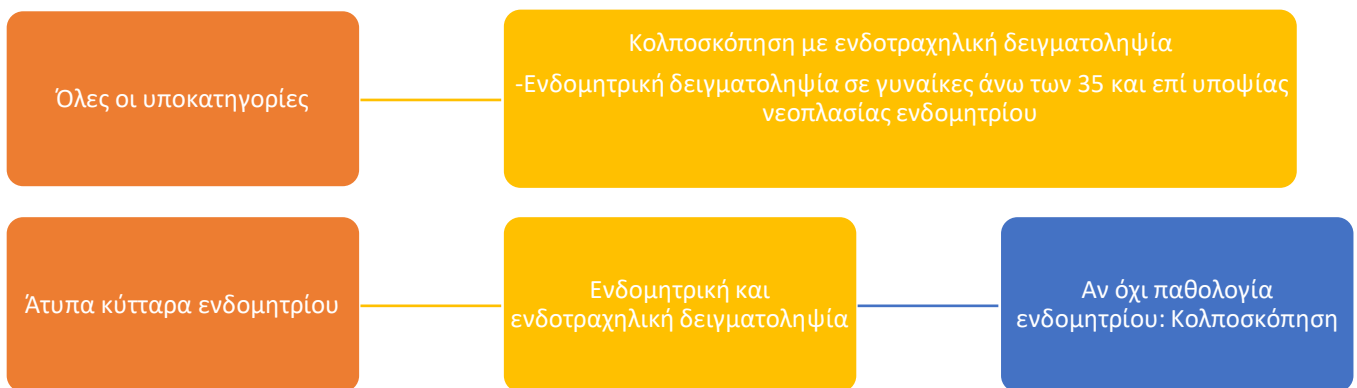
Διάγραμμα: Αλγόριθμος αντιμετώπισης του γενικού πληθυσμού με κυτταρολογική HSIL.⁴⁵⁵

Διαχείριση περιστατικού με κυτταρολογική AGC και AIS

Η αρχική διαχείριση γυναικών με άτυπα αδενικά κύτταρα ή *in situ* ενδοτραχηλικό αδenoκαρκίνωμα στην κυτταρολογική είναι παρόμοια για όλες τις υποκατηγορίες, εκτός αυτών με κυτταρολογική που αναδεικνύει άτυπα κύτταρα ενδομητρίου.

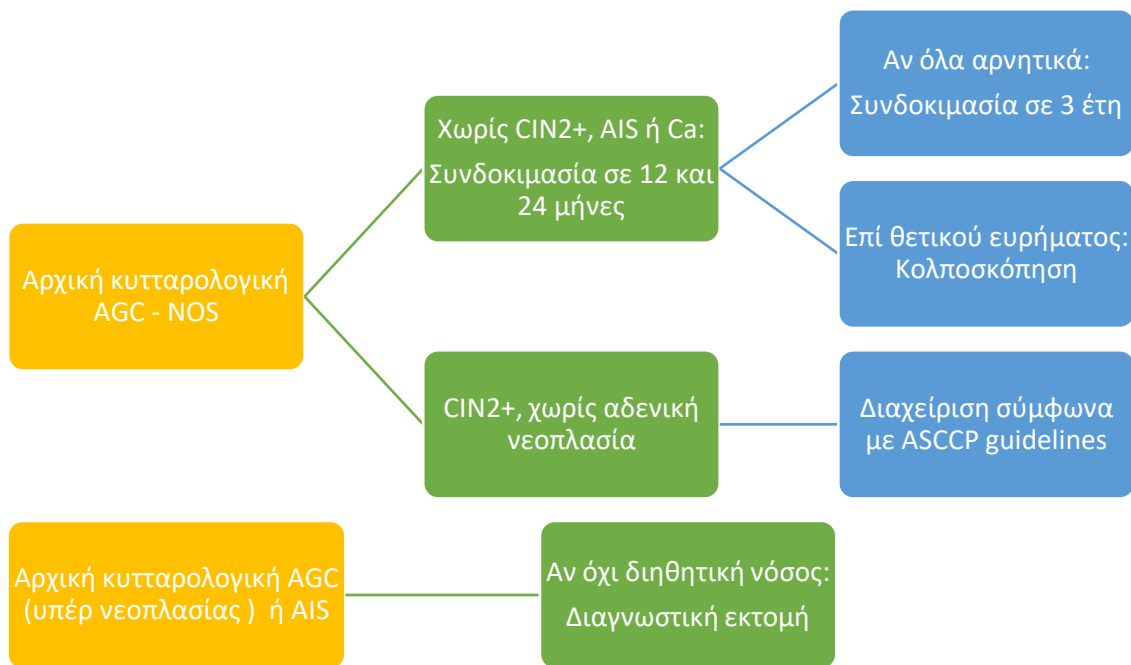
- Για όλες αυτές τις γυναίκες, συνίσταται κολποσκόπηση με ενδοτραχηλική δειγματοληψία, ανεξάρτητα από το αποτέλεσμα του HPV τεστ. Η διεξαγωγή HPV τεστ και η παρακολούθηση με επαναλαμβανόμενες κυτταρολογικές δεν ενδείκνυνται.
 - Για γυναίκες 35 ετών και άνω που ανήκουν σε κάποια από αυτές τις υποκατηγορίες, προτείνεται ενδομητρική δειγματοληψία σε συνδυασμό με κολποσκόπηση και ενδοτραχηλική δειγματοληψία.
 - Ενδομητρική δειγματοληψία συνίσταται και σε γυναίκες κάτω των 35 ετών, με κλινικές ενδείξεις νεοπλασίας ενδομητρίου (ανεξήγητη κολπική αιμορραγία ή χρόνια ανωοθυλακιορρηξία).

- Για γυναίκες με άτυπα κύτταρα ενδομητρίου, προτιμάται η αρχική εκτίμηση με ενδοτραχηλική και ενδομητρική δειγματοληψία, με κολποσκόπηση είτε εξ' αρχής είτε ως επακόλουθη των αποτελεσμάτων των δειγματοληψιών. Στην περίπτωση που η κολποσκόπηση αρχικά αναβάλλεται και δεν ανευρίσκεται παθολογία του ενδομητρίου βάσει των ανωτέρω αποτελεσμάτων, συνίσταται τότε κολποσκόπηση.



Διάγραμμα: Αλγόριθμος αρχικής διαχείρισης γενικού πληθυσμού με AGC κυτταρολογική.⁴⁵⁵

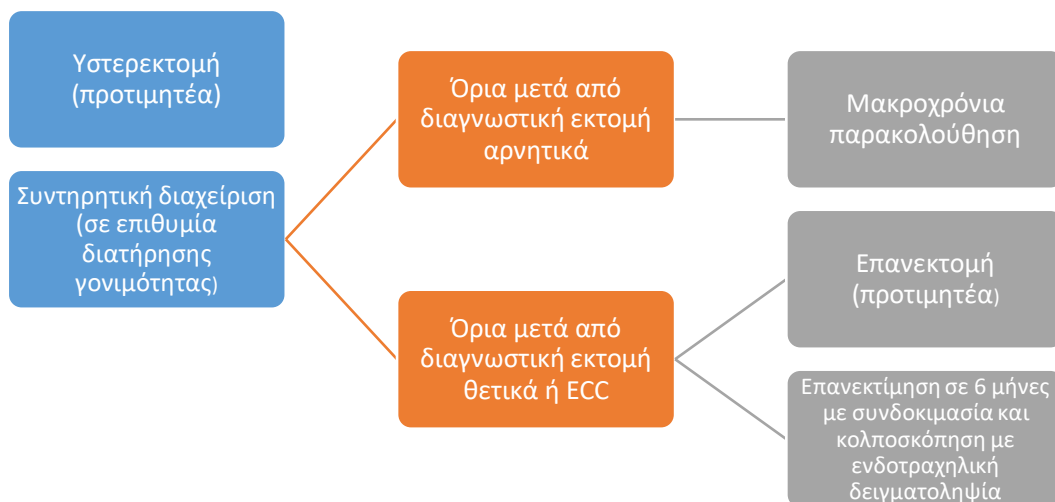
- Σε γυναίκες με κυτταρολογική AGC στις οποίες δεν ανευρίσκεται CIN2+ αλλοίωση, συνίσταται συνδοκιμασία σε 12 και 24 μήνες. Αν και οι δυο είναι αρνητικές, τότε η γυναίκα δύναται να επιστρέψει για συνδοκιμασία σε 3 έτη. Αν κάποιο από αυτά τα τεστ είναι θετικό, συνίσταται κολποσκόπηση.
- Σε γυναίκες με κυτταρολογική με άτυπα αδενικά κύτταρα, άτυπα κύτταρα ενδομητρίου ή ενδοτραχήλου, στις οποίες ιστολογικά αναγνωρίζεται CIN2+ αλλοίωση αλλά όχι αδenoκαρκίνωμα, η διαχείριση γίνεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ASCCP 2012, ανάλογα με το είδος της βλάβης.
- Σε γυναίκες με κυτταρολογική AGC και υπέρ νεοπλασίας ή ενδοτραχηλικού αδenoκαρκινώματος *in situ* (AIS), συνίσταται διαγνωστική εκτομή, με την προϋπόθεση ότι δεν αναγνωρίζεται διηθητική νόσος κατά τον αρχικό έλεγχο με κολποσκόπηση. Ενδοτραχηλική δειγματοληψία ενδείκνυται μετά την εκτομή.⁴⁵⁵



Διάγραμμα: Αλγόριθμος επακόλουθης αντιμετώπισης γενικού πληθυσμού με κυτταρολογική AGC.⁴⁵⁵

Διαχείριση περιστατικού με AIS

Σε γυναίκες με ιστολογική διάγνωση AIS από διαγνωστική εκτομή, που δεν επιθυμούν να κυοφορήσουν, συνίσταται υστερεκτομή. Συντηρητική διαχείριση συνίσταται σε γυναίκες που επιθυμούν να κυοφορήσουν στο μέλλον. Στο ενδεχόμενο συντηρητικής διαχείρισης και επί μη καθαρών ορίων στο δείγμα ή επί CIN ή AIS στο ενδοτραχηλικό δείγμα κατά τη διαγνωστική εκτομή, συνίσταται δεύτερη εκτομή, ώστε να αυξηθούν οι πιθανότητες πλήρους εκτομής της βλάβης. Έπειτα, συνίσταται επανεκτίμηση με συνδοκιμασία και κολποσκόπηση με ενδοτραχηλική δειγματοληψία σε 6 μήνες και μακροχρόνια παρακολούθηση σε γυναίκες που δεν υπόκεινται σε υστερεκτομή.⁴⁵⁵



Διάγραμμα: Αλγόριθμος αντιμετώπισης γενικού πληθυσμού με AIS.⁴⁵⁵

Κατευθυντήριες οδηγίες για ειδικές πληθυσμιακές ομάδες

Καπετανάκη Ελένη

Ανοσοκατεσταλμένες γυναίκες

Λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων

Γυναίκες που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή όπως κυτταροτοξικά φάρμακα, βιολογικούς παράγοντες, χημειοθεραπεία, ή ύστερα από μεταμόσχευση, χωρίς προηγούμενο ιστορικό τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (CIN) θα πρέπει να ακολουθούν τις ίδιες κατευθυντήριες οδηγίες με τον γενικό πληθυσμό ανάλογα με την ηλικιακή τους ομάδα.

Θα πρέπει να υπάρξει κατάλληλη εκπαίδευση όσον αφορά την δευτερογενή πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η χρήση ανοσοκατασταλτικής αγωγής αυξάνει τον κίνδυνο λοίμωξης από HPV, ωστόσο δεν έχει καμία επίπτωση στο ρυθμό εξέλιξης των βλαβών σε καρκινικές⁴⁶³.

Έκθεση σε Διαιθυλοστυλβεστρόλη (DES)

Οι κόρες των γυναικών που έλαβαν ορμονική υποκατάσταση με DES κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης τους, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αδenoκαρκινώματος του τραχήλου της μήτρας και του κόλπου, αλλά όχι άλλων τύπων καρκίνου. Σύμφωνα με έρευνες της Βρετανικής γυναικολογικής ένωσης, ανευρίσκεται λιγότερο από μία περίπτωση αδenoκαρκινώματος ετησίως στην Αγγλία και την Ουαλία. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες σε αυτή την ομάδα γυναικών προτείνεται κολποσκόπηση κάθε χρόνο. Είναι σκόπιμο να αναφερθεί ότι οι εγγονές γυναικών που εκτέθηκαν σε DES δεν φαίνεται να έχουν καμία επίπτωση⁴⁶³.

Νεφρική ανεπάρκεια με ανάγκη αιμοδιάλυσης

Οι γυναίκες με νεφρική ανεπάρκεια και ανάγκη αιμοδιάλυσης, ή οποιαδήποτε άλλη νόσο που χρήζει μεταμόσχευσης, θα πρέπει να υποβληθούν σε έλεγχο αμέσως μόλις διαγνωστούν ή σε πολύ βραχύ χρονικό διάστημα από τη στιγμή της διάγνωσης. Σε περίπτωση που ο έλεγχος αποβεί θετικός, το επόμενο βήμα είναι η κολποσκόπηση, όπως προβλέπεται από τις βρετανικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Όλες οι γυναίκες που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση οργάνου θα πρέπει να έχουν ελεγχθεί για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας μέσα στο προηγούμενο έτος⁴⁶³.

HIV(+)

Οι γυναίκες που είναι HIV θετικές, εμφανίζουν υψηλότερη συχνότητα σε λοιμώξεις από HPV και έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης εμμένουσας λοίμωξης και τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών βλαβών (CIN), όπως και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ωστόσο, η ευρεία χρήση αντιρετροϊκής αγωγής έχει βελτιώσει το προσδόκιμο ζωής και την ανοσολογική ανταπόκριση αυτών των γυναικών σε λοιμώδεις παράγοντες. Οι HIV(+) γυναίκες που ακολουθούν τις κατευθυντήριες οδηγίες του ελέγχου για καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έχουν συγκρίσιμη επίπτωση στη νόσο με τις HIV(-).

ο Βρετανικές Κατευθυντήριες οδηγίες

Σύμφωνα με τις βρετανικές κατευθυντήριες οδηγίες, όλες οι γυναίκες που έχουν διαγνωσθεί πρόσφατα με HIV θα πρέπει να ελέγχονται για βλάβες στον τράχηλο τις μήτρας, σε συνεργασία με την ιατρική ομάδα παρακολούθησης της λοίμωξης από HIV. Ο ετήσιος έλεγχος ξεκινά με μια αρχική κολποσκόπηση και στη συνέχεια ανάλογα τη βλάβη ακολουθείται ο ίδιος αλγόριθμος με τις γυναίκες οι οποίες είναι HIV(-). Σημειώνεται ότι το ηλικιακό εύρος που ελέγχεται είναι το ίδιο με του γενικού πληθυσμού.

Παρά τα μεγαλύτερα ποσοστά αποτυχίας στη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε HIV(+), οι υψηλού βαθμού CIN θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με βάση τις βρετανικές οδηγίες. Οι βλάβες που είναι λιγότερο σοβαρές από CIN2, δεν χρήζουν αντιμετώπισης καθώς αυτές είναι πιθανό να αντιπροσωπεύουν επίμονη λοίμωξη από HPV, η οποία ανταποκρίνεται ανεπαρκώς στη θεραπεία και μπορεί να υποστρέψει αυτόματα. Η τακτική κυτταρολογική παρακολούθηση μπορεί να ανιχνεύσει πρώιμα τις βλάβες.

Οι έρευνες που δημοσιεύθηκαν το 2005⁴⁶⁴, το 2012⁴⁶⁵ και το 2013⁴⁶⁶ συμβουλεύουν τη στενή συνεργασία μεταξύ των γυναικολόγων και των ιατρικών ομάδων που διαχειρίζονται άτομα με HIV για να διασφαλίσουν τη σωστή θεραπεία και τη βέλτιστη ανοσιακή ανταπόκριση των ασθενών με HIV. Ηλικίες μεγαλύτερες των 65 ετών μπορούν να σταματήσουν τον έλεγχο αν πληρούν όλα τα κριτήρια διακοπής, όπως και στον γενικό πληθυσμό⁴⁶³.

ο Αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι πολύ καλά ανεπτυγμένες για τον γενικό πληθυσμό από τους U.S.PSTF, ACS, ASCCP και ASCP^{74,467}. Το 2015 οι ASCCP και SGO εισήγαγαν έναν προσωρινό οδηγό για τη χρήση του HPV DNA test ως πρωταρχικό screening για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας⁴⁵¹ και το 2017 η U.S. PSTF πρότεινε το hrHPV test κάθε 5 χρόνια για γυναίκες ηλικίας 30 έως 65 για τον πρωταρχικό έλεγχο. Ωστόσο αυτές οι οδηγίες δεν απευθύνονται στις HIV θετικές γυναίκες που έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Επομένως οι

U.S. CDC, U.S National Institutes of Health και HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America προτείνουν μικρότερα χρονικά διαστήματα μεταξύ των επανελέγχων για τις HIV θετικές γυναίκες⁴¹⁹. Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι οδηγίες που θα πρέπει να ακολουθήσουν οι HIV θετικές γυναίκες ανάλογα με την ηλικιακή τους ομάδα.

HIV(+)	Pap testing	HPV testing
<21 ετών	Σε 1 χρόνο από την αρχή της σεξουαλικής τους δραστηριότητας.	Δεν συνιστάται
21-29 ετών	1) Στη διάγνωση της HIV λοίμωξης, 2) Ετησίως μετά τη διάγνωση, 3) Μετά από 3 διαδοχικά φυσιολογικά pap test: ανά 3 χρόνια	Δεν συνιστάται
30-65 ετών	1) Στη διάγνωση της HIV λοίμωξης, 2) Ετησίως μετά τη διάγνωση, 3) Μετά από 3 διαδοχικά φυσιολογικά pap test: ανά 3 χρόνια	1) pap-HPV co-testing στη διάγνωση ή στα 30 έτη 2) Αν το co-testing είναι αρνητικό τότε: screening κάθε 3 χρόνια 3) Αν το pap test είναι φυσιολογικό και hrHPV(+) τότε: co-testing σε 1 χρόνο
>65 ετών	Συνέχιση του screening όπως και στις >=30 ετών	Συνέχιση του screening όπως και στις >=30 ετών
Με ιστορικό υστερεκτομής	Δεν προσδιορίζεται	Δεν προσδιορίζεται
Με παθολογικά ευρήματα στο pap test ή θετικό hrHPV	1) Pap-HPV co-testing: εάν κάποια από αυτές τις εξετάσεις είναι παθολογική στον μετά από 1 χρόνο έλεγχο, τότε: κολποσκόπηση 2) ASC-US: Αν hrHPV(+) τότε: κολποσκόπηση. Αν άγνωστο hrHPV τότε: επανέλεγχος σε 6-12 μήνες 3) LSIL ή σοβαρότερες βλάβες: κολποσκόπηση	

Πίνακας: Κατευθυντήριες οδηγίες σύμφωνα με το U.S.CDC για τις HIV(+) γυναίκες⁴¹⁹.

Γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης

ο Βρετανικές κατευθυντήριες οδηγίες

Σε αυτό το κεφάλαιο θα αναλύσουμε τις ειδικές κατευθυντήριες οδηγίες που πρέπει να ακολουθεί μία έγκυος γυναίκα σε διάφορες περιπτώσεις ανάλογα με τα αποτελέσματα προηγούμενου ελέγχου της για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

- Εάν μία έγκυος γυναίκα σε προηγούμενο έλεγχο είχε παθολογικό pap test ή θετικό HPV DNA, τότε η κολποσκόπηση που ακολουθεί θα πρέπει να γίνει στο

τέλος του πρώτου τριμήνου ή στις αρχές του δεύτερου έκτος αν υπάρχει αντένδειξη.

- Εάν μια προηγούμενη κολποσκόπηση έχει παθολογικά ευρήματα και στο μεσοδιάστημα πριν την επόμενη η γυναίκα έμεινε έγκυος, τότε η κολποσκόπηση που ακολουθεί δεν θα πρέπει να καθυστερήσει.
- Εάν μια γυναίκα έχει τεθεί σε θεραπεία για κάποια τραχηλική ενδοεπιθηλιακή βλάβη (CIN), τότε ο επανέλεγχος προτείνεται να γίνει μετά την εγκυμοσύνη.

Είναι σημαντικό να επισημάνουμε ότι η κολποσκόπηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν είναι απαγορευτική αρκεί μία έγκυος να πληροί τα κριτήρια για την διεξαγωγή της. Ο πρωταρχικός στόχος της εξέτασης είναι να ανιχνευθεί η διεισδυτική νόσος του τραχήλου της μήτρας, ώστε να δρομολογηθεί βιοψία ή θεραπεία μετά το τέλος της εγκυμοσύνης.

Σε αναδρομική ανάλυση που διενεργήθηκε το 2000⁴⁶⁸, συμμετείχαν 305 έγκυες γυναίκες με παθολογικό κυτταρολογικό έλεγχο. Το 33% συνέχισε τον έλεγχο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με κυτταρολογικές εξετάσεις και κολποσκόπηση, ενώ το 67% υποβλήθηκε σε 1 έως 4 κολποσκοπικές βιοψίες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Συγκρίνοντας τα ιστολογικά αποτελέσματα στην εγκυμοσύνη με αυτά μετά τον τοκετό, το 25% εμφάνισε αυτόματη βελτίωση, ενώ το 28% εξέλιξη της νόσου ή καμία μεταβολή της στο 48%. Με βάση τα υψηλά ποσοστά διατήρησης και εξέλιξης της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι υπό συνθήκες θα πρέπει να γίνονται κολποσκοπήσεις και άμεσες βιοψίες για τη βέλτιστη διενέργεια του follow up μετά την εγκυμοσύνη.

Με βάση τον τύπο της τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής βλάβης οι έγκυες θα πρέπει να ελέγχονται σύμφωνα με τις παρακάτω οδηγίες:

- Εάν ο έλεγχος αναδείξει ευρήματα ύποπτα για βλάβη CIN1 ή λιγότερο σοβαρή, τότε ακολουθείται το ίδιο πρωτόκολλο με το γενικό πληθυσμό.
- Εάν ο έλεγχος αποκαλύψει ευρήματα ύποπτα για CIN2, CIN3 τότε επαναλαμβάνεται η κολποσκόπηση στο τέλος του 2^{ου} τριμήνου. Αν η εγκυμοσύνη βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο, τότε η επαναληπτική κολποσκόπηση διενεργείται 3 μήνες μετά τον τοκετό.
- Εάν πρόκειται για υποψία διεισδυτικής νόσου είναι απαραίτητη η βιοψία προκειμένου να τεθεί η βέβαιη διάγνωση.

Όλες οι εκτομές συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας επομένως τέτοιες βιοψίες πρέπει να λαμβάνονται μόνο όταν υπάρχει κατάλληλος εξοπλισμός για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας.

ο Αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες

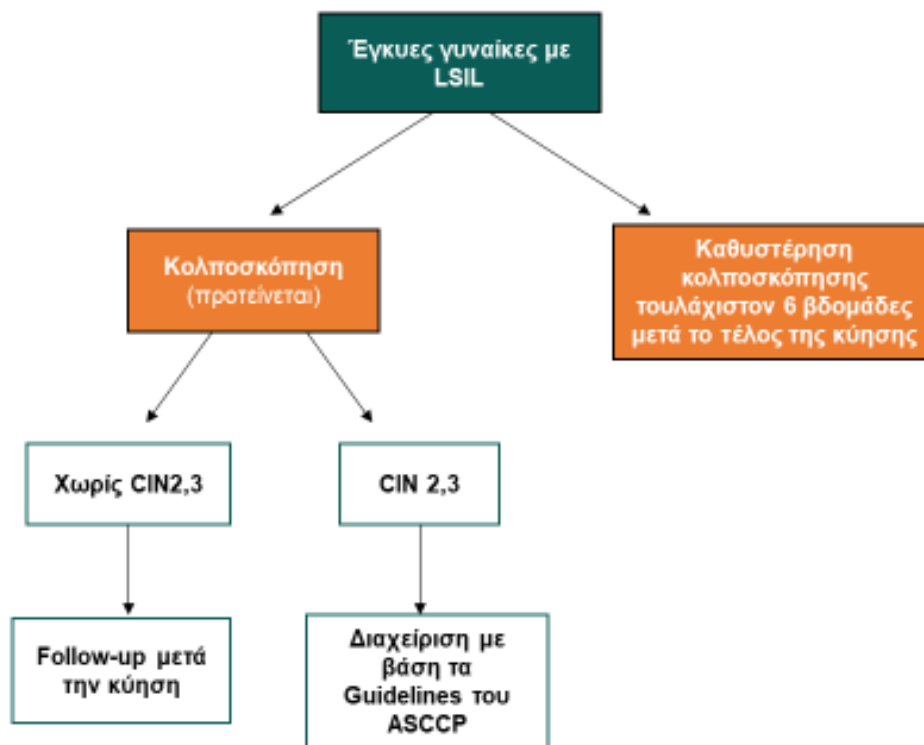
Στο παρακάτω υποκεφάλαιο θα αναλύσουμε τις οδηγίες που προτείνει ο ASCCP ανάλογα τον είδος της βλάβης σε μία γυναίκα κατά τη διάρκεια της κύησης.

- Σε έγκυες γυναίκες με ASC-US προτείνεται ο ίδιος έλεγχος με τον γενικό πληθυσμό με τη διαφορά ότι η κολποσκόπηση μπορεί να αναβληθεί για τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά το τέλος της κύησης. Η απόξεση του

ενδοτραχήλου απαγορεύεται. Για τις γυναίκες που δεν υπάρχει υποψία κυτταρολογικής, ιστολογικής ή κολποσκοπικής βλάβης CIN2+ στην αρχική κολποσκόπηση, προτείνεται follow-up μετά το τέλος της κύησης.

- Σε έγκυες με LSIL, προτιμάται κολποσκόπηση. Απαγορεύεται επίσης ρητά η ενδοτραχηλική απόξεση, ενώ καθυστέρηση της κολποσκόπησης για τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά το τέλος της κύησης είναι αποδεκτή. Για τις γυναίκες που δεν υπάρχει υποψία κυτταρολογικής, ιστολογικής ή κολποσκοπικής βλάβης CIN2+ στην αρχική κολποσκόπηση, προτείνεται follow-up μετά το τέλος της κύησης. Επιπλέον κολποσκοπικές ή κυτταρολογικές εξετάσεις στην διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι μη αποδεκτές.

Διάγραμμα : Guidelines κατά ASCCP για γυναίκες με LSIL στην εγκυμοσύνη⁴⁵⁵.



- Σε έγκυες με AGC ή AIS προτείνονται οι ίδιες κατευθυντήριες οδηγίες με τον γενικό πληθυσμό ανάλογα την ηλικιακή ομάδα με την διαφορά ότι δεν επιτρέπεται η ενδοτραχηλική απόξεση και η βιοψία από το ενδομήτριο.
- Σε έγκυες γυναίκες με την ιστολογική διάγνωση CIN1 προτείνεται follow-up χωρίς θεραπεία.
- Σε περίπτωση απουσίας διεισδυτικής νόσου ή προχωρημένης εγκυμοσύνης, επιπλέον κολποσκοπικές και κυτταρολογικές εξετάσεις είναι αποδεκτές σε έγκυες με διάγνωση CIN2, CIN3 ή CIN2,3 σε διαστήματα όχι μικρότερα από 12 εβδομάδες. Η επανάληψη της βιοψίας ενδείκνυται μόνο εάν οι βλάβες χειροτερέψουν ή εάν η κυτταρολογική εξέταση αναδεικνύει διεισδυτική νόσο. Καθυστέρηση της επαναξιολόγησης μπορεί να γίνει τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά το τέλος της κύησης. Επιπλέον αν δεν διαγνωστεί διεισδυτική νόσος, δεν

ενδείκνυται η θεραπεία. Επανεκτίμηση τουλάχιστον 6 βδομάδες μετά τον τοκετό⁴⁵⁵.

Γυναίκες που κάνουν χρήση μεθόδων αντισύλληψης

Οι παράγοντες κινδύνου που έχουν μελετηθεί για πιθανή συσχέτιση με λοίμωξη από HPV, περιλαμβάνουν τον μεγάλο αριθμό των σεξουαλικών συντρόφων, την ηλικία έναρξης σεξουαλικών επαφών, το κάπνισμα, τη συνύπαρξη άλλων σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, την παρουσία χρόνιας φλεγμονής στον τράχηλο, την ανοσοκαταστολή, τον αριθμό των τοκετών όπως επίσης και τη χρήση αντισυλληπτικών⁴⁶⁹.

Σημαντικός παράγοντας που έχει αποδειχθεί ότι συντελεί στην εξέλιξη της νόσου από HPV είναι η χρήση των αντισυλληπτικών από το στόμα. Το International Collaboration of Epidemiologic Studies of Cervical Cancer βασιζόμενο σε στοιχεία από όλο τον κόσμο, αναγνώρισε μια αύξηση στο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου σε γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά από του στόματος, ενώ ο κίνδυνος αυτός μειώνεται όταν η χρήση των αντισυλληπτικών σταματήσει. Χρήση από του στόματος για 10 χρόνια από γυναίκες ηλικιών 20 με 30 ετών συντέλεσε στην αύξηση της επίπτωσης της νόσου από την ηλικία των 50 ετών, από 7.3 σε 8.3 στις 1000 γυναίκες στις λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες και 3.8 σε 4.5 στις περισσότερο ανεπτυγμένες χώρες.

Ωστόσο, όσον αφορά τις γυναίκες που κάνουν χρήση αντισυλληπτικών και ο αρχικός τους έλεγχος παρουσιάζει παθολογικά ευρήματα, σύμφωνα με τις βρετανικές κατευθυντήριες οδηγίες δεν κρίνεται απαραίτητη η διακοπή των από του στόματος αντισυλληπτικών, εφόσον αποτελούν επιτυχή μέθοδο αντισύλληψης για αυτές.

Επιπλέον, όσον αφορά την χρήση ενδομητρικών σπειραμάτων (IUS), δεν είναι απαραίτητη η αφαίρεση της συσκευής προκειμένου να γίνει τοπική θεραπεία. Με βάση έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί δεν φαίνεται να σχετίζεται η χρήση σπιράλ με επίμονη λοίμωξη από HPV ή με επιβάρυνση και εξέλιξη των ενδοεπιθηλιακών τραχηλικών βλαβών.

Η χρήση προφυλακτικών φαίνεται να προστατεύει μερικώς από την HPV λοίμωξη, ωστόσο πρέπει να υπάρχει συνέπεια και συνέχεια στην χρήση τους⁴⁷⁰.

Γυναίκες στην εμμηνόπαυση

Σύμφωνα με τις αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες, έλεγχος των μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών σταματάει στην ηλικία των 65 ετών, εφόσον έχει προηγηθεί αρνητικός έλεγχος τουλάχιστον για τα τελευταία 20 χρόνια. Ο επαρκής αρνητικός έλεγχος ορίζεται ως εξής:

- 3 διαδοχικά αρνητικά pap test ή
- 2 διαδοχικά αρνητικά HPV test.

Τα τεστ πρέπει να έχουν πραγματοποιηθεί την τελευταία δεκαετία, με το πιο πρόσφατο να έχει γίνει μέσα στα τελευταία 5 έτη. Ο έλεγχος για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας δεν θα πρέπει να συνεχιστεί μετά την ηλικία των 65 ετών, ακόμη και αν η γυναίκα αναφέρει καινούριο ερωτικό σύντροφο. Ο λόγος για τον οποίο ο έλεγχος σταματά σε αυτή την ηλικία είναι ότι η τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία σταδίου II (CIN2) είναι σπάνια μετά την ηλικία των 65. Οι περισσότεροι μη φυσιολογικοί έλεγχοι στην πραγματικότητα κατά μέσο όρο υποδηλώνουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα και όχι προκαρκινικές αλλοιώσεις. Ο κίνδυνος λοίμωξης από HPV σε αυτές τις ηλικίες κυμαίνεται στο 5 με 10%. Επιπλέον, ακόμη και αν υπάρξει λοίμωξη από HPV σε αυτή την ηλικία, είναι ελάχιστες οι πιθανότητες να οδηγήσει σε καρκίνο στα μετέπειτα χρόνια ζωής διότι για την ανάπτυξη κακοήθειας απαιτούνται πολλά χρόνια από τη λοίμωξη και επειδή η ζώνη μετάπτωση του τραχήλου στις ηλικιωμένες γυναίκες είναι πολύ μικρότερη και δυσκολότερο προσβάσιμη από αυτή των νεότερων ηλικιών. Ο μοναδικός λόγος για να συνεχιστεί ο τραχηλικός έλεγχος μετά την ηλικία των 65 είναι το ιστορικό CIN2, CIN3 ή AIS, όπου ο καθιερωμένος έλεγχος πρέπει να πραγματοποιείται για τουλάχιστον 20 χρόνια ακόμη⁴⁷¹.

Το 2011 πραγματοποιήθηκε έρευνα⁴⁷² με δείγμα γυναικών που έκαναν κυτταρολογικό έλεγχο πριν την ηλικία των 65 ανά 3 έτη. Καταδεικνύεται ότι η συνεχής εξέταση ακόμη και μέχρι την ηλικία των 90 ετών αποτρέπει μόνο 1,6 περιπτώσεις καρκίνου και 0,5 θανάτους από καρκίνο ανά 1000 γυναίκες. Ο συνεχιζόμενος έλεγχος επεκτείνει το προσδόκιμο ζωής μόνο κατά 1 έτος ανά 1000 γυναίκες, ενώ παράλληλα οδηγεί σε 58 επιπλέον ψευδώς θετικά αποτελέσματα, 127 επιπλέον κολποσκοπήσεις και 13 επιπλέον διαγνώσεις CIN2/3 που απαιτούν θεραπεία.

Γυναίκες μετά από θεραπεία για CIN ή υστερεκτομή

Μετά από οποιαδήποτε μέθοδο αφαιρετικής θεραπείας, η πλήρης επούλωση του τραχήλου διαρκεί από 4 έως 6 εβδομάδες. Επομένως οι σεξουαλικές επαφές ή η χρήση κολπικών ταμπόν, κατά την πρώιμη περίοδο επούλωσης, μπορεί να προκαλέσουν σοβαρή αιμορραγία ή λοιμώξεις και θα πρέπει να αποφεύγονται για τουλάχιστον 3 εβδομάδες.

Η συστηματική παρακολούθηση των γυναικών μετά από θεραπεία, έχει ως κύριο στόχο την έγκαιρη αναγνώριση μιας υπολειμματικής νόσου, μιας υποτροπής ή της εμφάνισης νέων δυσπλασιών του τραχήλου της μήτρας.

ο Βρετανικές κατευθυντήριες οδηγίες

Σύμφωνα με τις βρετανικές κατευθυντήριες οδηγίες, ύστερα από θεραπεία για CIN1, CIN2 και CIN3 η ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε επαναληπτική κυτταρολογική εξέταση 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Ανάλογα με το αποτέλεσμα της κυτταρολογικής, ο περαιτέρω έλεγχος έχει ως εξής:

- Γυναίκες με αρνητικό hrHPV θα πρέπει να επανεξεταστούν σε 3 χρόνια ανεξαρτήτως ηλικίας. Αν αυτός ο έλεγχος αποβεί αρνητικός τότε ακολουθούν τις ίδιες οδηγίες με το γενικό πληθυσμό ανάλογα την ηλικιακή ομάδα στην οποία ανήκουν.
- Σε γυναίκες με θετικό hrHPV συνίσταται κολποσκόπηση.
- Γυναίκες κοντά στην ηλικία των 65 ετών πρέπει να συνεχίσουν να καλούνται για παρακολούθηση και να παραπέμπονται για περαιτέρω έλεγχο, εφόσον είναι απαραίτητο, μέχρι να ολοκληρώσουν όλα τα πρωτόκολλα παρακολούθησης και να πληρούν τις προϋποθέσεις για διακοπή του προγράμματος.

Όσον αφορά τις περιπτώσεις των γυναικών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία πρώιμου σταδίου καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, με βάση τις βρετανικές οδηγίες ακολουθείται ο παρακάτω έλεγχος:

- Για το στάδιο IA1, εάν έχει διενεργηθεί θεραπεία αφήνοντας υπολειπόμενο μέρος του τραχήλου, συνίσταται παρακολούθηση. Θα πρέπει να γίνει hrHPV test σε 6 και 12 μήνες μετά τη θεραπεία και για τα επόμενα 9 χρόνια ετησίως. Στη συνέχεια ακολουθούνται οι ίδιες κατευθυντήριες οδηγίες με τον γενικό πληθυσμό ανάλογα την ηλικιακή ομάδα.
- Για τα στάδια IA2 και IB1 τα οποία αντιμετωπίστηκαν με απλή ή ριζική τραχηλεκτομή, η παρακολούθηση καθορίζεται από τον εκάστοτε γυναικολόγο όπως επίσης και σε γυναίκες που λαμβάνουν πτυελική ακτινοθεραπεία είτε ως πρωτογενή είτε ως ανοσοενισχυτική θεραπεία.

Όσον αφορά τις περιπτώσεις των γυναικών που υφίστανται απλή ολική υστερεκτομή θα πρέπει να διενεργείται κυτταρολογικός έλεγχος στην περιοχή της κολπικής κοιλότητας καθώς υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης κολπικών ενδοεπιθηλιακών βλαβών ή διηθητικής νόσου του κόλπου. Είναι πολύ σημαντικό από την πλευρά των γυναικών να τηρούν τον μετεγχειρητικό έλεγχο ώστε να ανευρίσκονται πρώιμα τέτοιου είδους βλάβες. Ο προτεινόμενος έλεγχος ανά κατηγορία γυναικών έχει ως εξής:

- Σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε ολική υστερεκτομή και έχει αφαιρεθεί ολόκληρη η CIN βλάβη, θα πρέπει να κάνουν ύστερα από 6 μήνες κολπικό κυτταρολογικό έλεγχο. Εάν το HPV DNA test βγει αρνητικό τότε δεν χρειάζεται να περαιτέρω έλεγχος.
- Σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε ολική υστερεκτομή, έχει αφαιρεθεί ολόκληρη η CIN βλάβη και είναι hrHPV θετικές μετά από 6 μήνες, συνίσταται κολποσκόπηση. Εάν δεν βρεθεί παθολογικό εύρημα από την κολποσκόπηση τότε ο έλεγχος δεν επαναλαμβάνεται.
- Σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε ολική υστερεκτομή με μερική αφαίρεση της CIN βλάβης, συνίσταται να γίνει HPV screening σε 6, 12 και 24 μήνες σε CIN1. Αν πρόκειται για CIN2/3 τότε ο έλεγχος γίνεται σε 6 και 12 μήνες για τα επόμενα 9 χρόνια⁴⁷³.

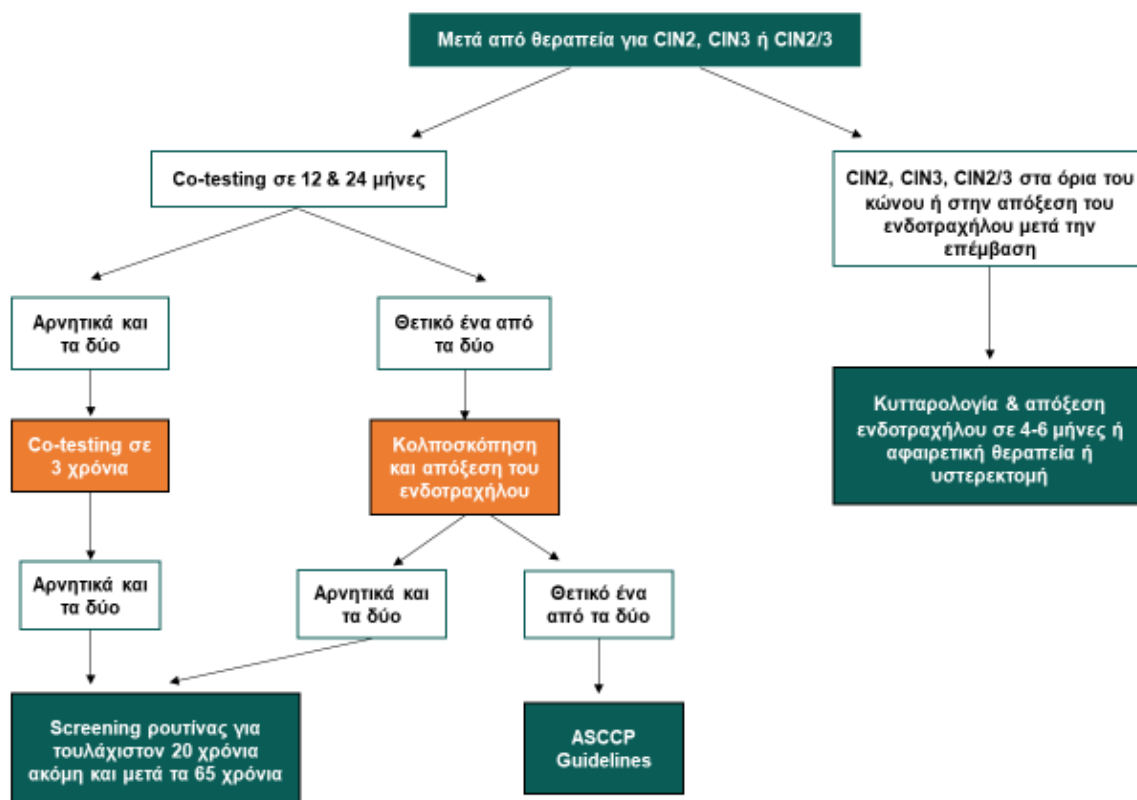
ο Αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες

Οι γυναίκες οι οποίες υποβάλλονται σε θεραπεία για CIN3 ή αδενικού τύπου βλάβη απαιτούν συστηματικότερη παρακολούθηση. Η ASCCP συνιστά co-testing στους 12 και 24 μήνες μετά τη θεραπεία και μετά ανά έτος, ενώ η American Society of Clinical

Oncology (ASCO) μόνο HPV testing στους 12 μήνες αφού το HPV testing ως μοναδικό εργαλείο παρακολούθησης οδηγεί λιγότερες γυναίκες σε κολποσκόπηση από το co-testing (ποσοστό παραπομπών 15,9% έναντι 28,0%) και ως περισσότερο ευαίσθητο στην παρακολούθηση μετά τη θεραπεία σε σχέση με την κυτταρολογική εξέταση, μπορεί να διαγνώσει πιο πρώιμα την εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα βλάβη.

Αν το HPV DNA test είναι θετικό συνεχίζεται η εντατική παρακολούθηση σε ετήσια βάση, ενώ αν είναι αρνητικό η γυναίκα επιστρέφει στο screening ρουτίνας σύμφωνα με την ηλικιακή της ομάδα. Μετά από θεραπεία για CIN2/3 ο απόλυτος κίνδυνος ανάπτυξης CIN2+ είναι της τάξεως του 1% και 3,6% για τα επόμενα 5 και 10 χρόνια αντίστοιχα, σε γυναίκες με αρνητικό co-testing στους 6 και 24 μήνες μετά την επέμβαση. Η εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα νόσος παρουσιάζεται πιο συχνά τα πρώτα 2 χρόνια παρακολούθησης. Ωστόσο, υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι υπάρχει σταθερά ένας μακροχρόνιος κίνδυνος εμφάνισης διηθητικού καρκίνου για τα επόμενα 20 χρόνια μετά τη θεραπεία. Συγκεκριμένα, γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για HSIL, έχουν 5-10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας τα επόμενα 20 χρόνια μετά τη θεραπεία σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Τέλος, οι γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία για AIS διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν υποτροπή σε σχέση με τις γυναίκες που θεραπεύτηκαν για σοβαρές βλάβες πλακώδους επιθηλίου⁴⁷⁴.

Στο παρακάτω διάγραμμα φαίνονται οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2012 σε γυναίκες μετά από θεραπεία για CIN2, CIN3 ή CIN 2,3 με βάση τον ASCCP.



Διάγραμμα: 2012 Consensus ASCCP Guidelines. Παρακολούθηση γυναικών μετά από αφαιρετική ή καταστροφική θεραπεία⁴⁷⁴.

Θεραπεία προκαρκινικών βλαβών του τραχήλου της μήτρας

Αγγελική Κολαζά

Εισαγωγή

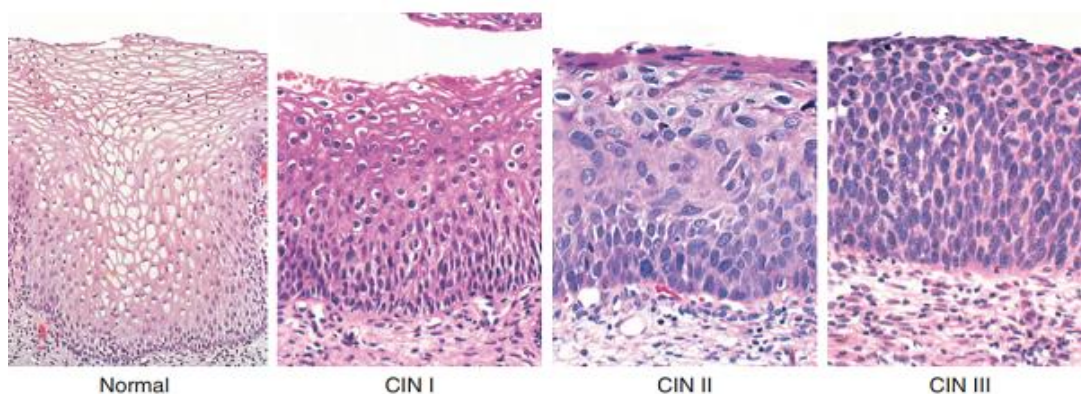
Ο όρος τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (CIN: Cervical Intraepithelial Neoplasia) περιγράφει τις προκαρκινικές βλάβες εκ πλακωδών κυττάρων του τραχήλου της μήτρας, οι οποίες μπορούν να διαγνωστούν με τραχηλικές βιοψίες και ιστολογικές εξετάσεις⁴⁷⁵. Ο σκοπός της αντιμετώπισης αφορά την πρόληψη πιθανών κακόηθων εξαλλαγών ενώ σημαντική είναι και η αποφυγή υπερθεραπείας εφόσον οι διεργασίες αυτές συχνά υποστρέφουν από μόνες τους και μια θεραπεία τέτοιων καταστάσεων μπορεί να αποβεί επιβλαβής.

Προεπισκόπηση θεραπευτικών επιλογών

Η αρχική προσέγγιση για θεραπεία εξαρτάται απ' το CIN της κάθε γυναίκας, το οποίο μεν αποτελεί δείκτη για τον κίνδυνο εξαλλαγής σε καρκίνο δε μας υποδεικνύει την πιθανότητα μιας επιβλαβούς υπερθεραπείας. Σημαντικός παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψη στο θεραπευτικό πλάνο είναι η συμμόρφωση της ασθενούς. Επομένως προκύπτουν δύο γενικές θεραπευτικές προσεγγίσεις:

- Συνεχής παρακολούθηση μαζί με κυτταρολογικές εξετάσεις, test για τον Ιό των Ανθρωπίνων Θηλωμάτων (HPV) καθώς και κολποσκόπηση ή
- Θεραπεία με εκτομή ή καυτηριασμό στη μεταβατική ζώνη του τραχήλου της μήτρας, η οποία ανατομικά είναι η περιοχή που ξεκινά απ' το πλακώδες επιθήλιο του εξωτραχήλου και φτάνει μέχρι το κυλινδρικό επιθήλιο του ενδοτραχήλου. Συχνά πιθανή θεραπευτική λύση αποτελεί και η υστερεκτομή αντί της εκτομής ή του καυτηριασμού.

Η επιλογή της αρχική θεραπευτικής προσέγγισης στηρίζεται στη λογική ότι τα χαμηλόβαθμα CIN έχουν μικρές πιθανότητες για κακόηθη εξαλλαγή τους, ενώ τα υψηλόβαθμα CIN το αντίθετο.



Ιστοπαθολογικές εικόνες ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας τραχήλου

Θεραπευτική προσέγγιση γυναικών με CIN1

Το CIN1 είναι μία μικρού βαθμού διεργασία για την οποία ευθύνεται ο HPV, εξαιτίας των ογκογόνων οροτύπων του. Στις περισσότερες γυναίκες μία τέτοια διεργασία θα υποστρέψει.

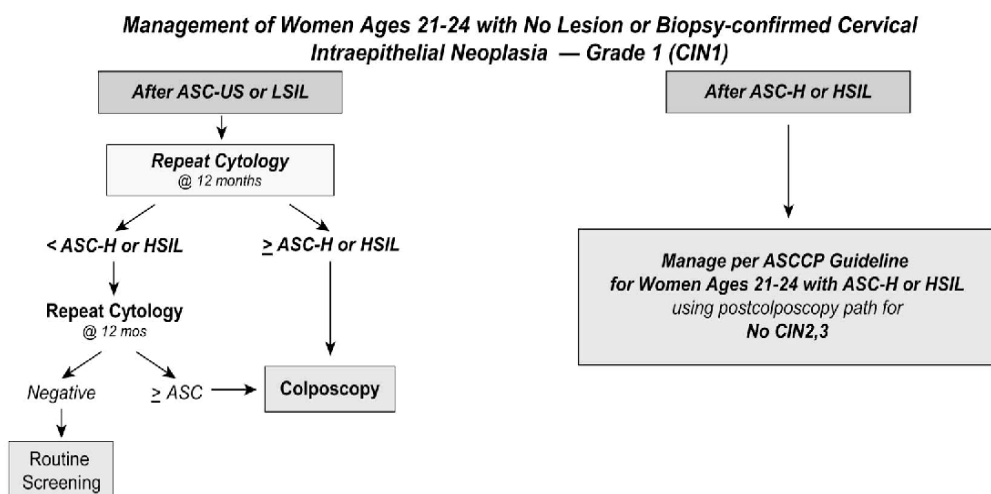
Έρευνες έχουν δείξει ότι:

- ✓ Για χαμηλού βαθμού κακοήθειες, δηλαδή ASC-US ή LSIL, ένα ποσοστό 4-13% των γυναικών στους επόμενους 6 έως 24 μήνες από την παρακολούθηση θα διαγνωστεί με CIN 2,3.
- ✓ Για υψηλότερου βαθμού κακοήθειες, δηλαδή ASC-H ή HSIL, ο κίνδυνος για CIN 3 και πάνω για την επόμενη πενταετία είναι 16% και 24% αντίστοιχα ^{476 477 478 479}.

Επομένως

A) για γυναίκες ≥ 25 ετών με CIN1:

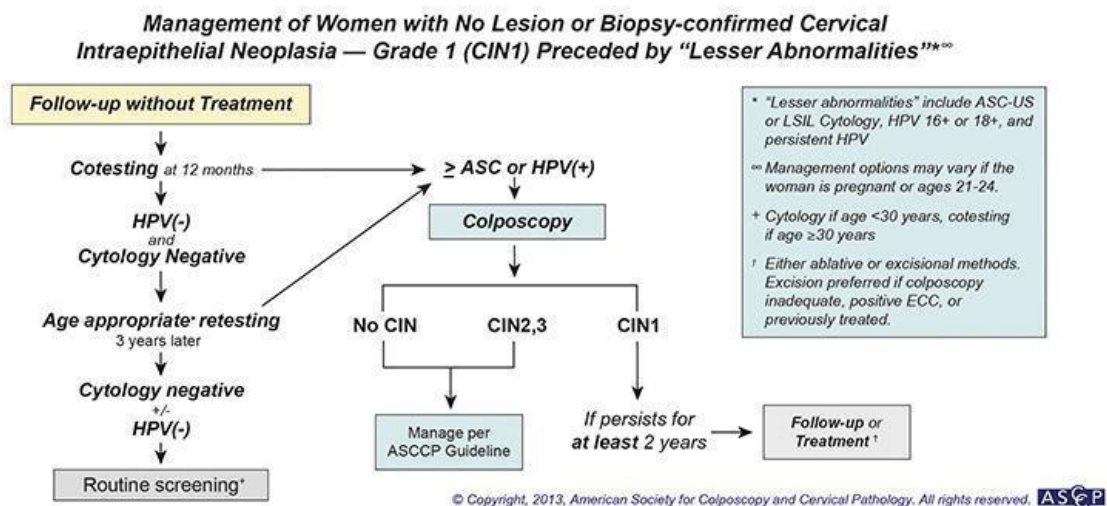
- που συνοδεύεται από “λιγότερες ανωμαλίες” όπως δηλαδή ASC-US ή LSIL στην κυτταρολογία συνίσταται επανέλεγχος σε 12 μήνες με HPV DNA test καθώς και με test Pap. Αν δε βρεθεί βλάβη τότε επαναλαμβάνονται οι αρχικές εξετάσεις σε ένα χρόνο ^{455 480}.
- που συνοδεύεται με HSIL ή ASC-H στην κυτταρολογία συνίσταται επανέλεγχος σε 12 με 24 μήνες με συνδυασμό κυτταρολογικής εξέτασης και HPV DNA test είτε με διαγνωστική κωνοειδή εκτομή, λόγω του ότι η κολποσκοπική βιοψία μπορεί να βγει ψευδώς αρνητική ⁴⁷⁹.



© Copyright, 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved. ASCCP

Γυναίκες 21-24 ετών με CIN1

- που συνοδεύεται από που συνοδεύεται από “λιγότερες ανωμαλίες” όπως δηλαδή ASC-US ή LSIL στην κυτταρολογία συνιστάται μόνο κυτταρολογική εξέταση σε 12 μήνες. Αν βρεθούν ASC-US ή LSIL ή η εξέταση είναι αρνητική, συνιστάται επανάληψη σε 12 μήνες απ’ τον τελευταίο έλεγχο, ενώ αν βρεθούν πιο επικίνδυνες βλάβες, πραγματοποιείται κολποσκόπηση ^{455 480}.
- που συνοδεύεται με HSIL ή ASC-H στην κυτταρολογία συνιστάται παρακολούθηση με κυτταρολογική εξέταση καθώς και κολποσκόπηση ανά εξάμηνο για δύο χρόνια ακόμα. Οι γυναίκες με HSIL στην κυτταρολογική ή με κολποσκοπική βλάβη που παραμένει για ένα χρόνο και άνω θα πρέπει να υποβληθεί σε κολποσκοπικά κατευθυνόμενη βιοψία. Εάν προκύψει CIN 2,3 θα αντιμετωπιστεί όπως παρακάτω. Εάν δεν υπάρχει CIN 2, 3 θα συνεχιστεί η παρακολούθηση με κυτταρολογία και κολποσκόπηση ⁴⁷⁹.



Διαχείριση γυναικών 21-24 ετών με CIN1.

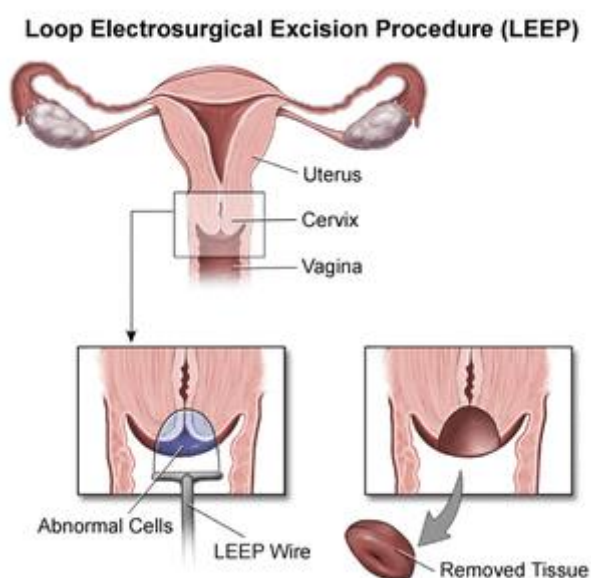
Θεραπευτική προσέγγιση γυναικών με CIN 2,3

Το CIN 2 και 3 αντιμετωπίζονται με παρόμοιο τρόπο, λαμβάνοντας υπόψη ότι και οι δύο αυτοί βαθμοί έχουν υψηλό κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής και ιστολογικά οι διαφορές τους δεν είναι τόσο σημαντικές όσον αφορά το θεραπευτικό κομμάτι ^{481 482 483 484 485}. Δεδομένου του υψηλού αυτού κινδύνου, συνιστάται άμεση θεραπεία, εκτός από την περίπτωση εγκύων γυναικών και έφηβων κοριτσιών, για τις οποίες συνήθως συνιστάται παρακολούθηση με κυτταρολογία και κολποσκόπηση. Παρόλα’ αυτά πρέπει να ληφθεί υπόψη και η πιθανότητα μη καλής

συμμόρφωσης της ασθενούς όταν πρόκειται για μακροχρόνια παρακολούθηση και εκεί ανάλογα ίσως επιλεχθεί άμεση θεραπεία.

Οι άμεσες θεραπευτικές προσεγγίσεις σε αυτό το στάδιο διακρίνονται στα εξής σενάρια ^{455 480}:

- Εάν η κολποσκόπηση είναι ικανοποιητική, δηλαδή ολόκληρη η ζώνη μετάπτωσης είναι καλά ορατή περιφερικά του έξω τραχηλικού στομίου, τότε μπορεί να εφαρμοστεί είτε εκτομή είτε καυτηριασμός στη ζώνη μετάπτωσης.
- Εάν η κολποσκόπηση δεν είναι επαρκής, δηλαδή αν το CIN 2,3 είναι εκτεταμένο ή το ενδοτραχηλικό δείγμα μας δείχνει CIN 2,3 ή και υψηλότερο βαθμό, τότε συνίσταται εκτομή.

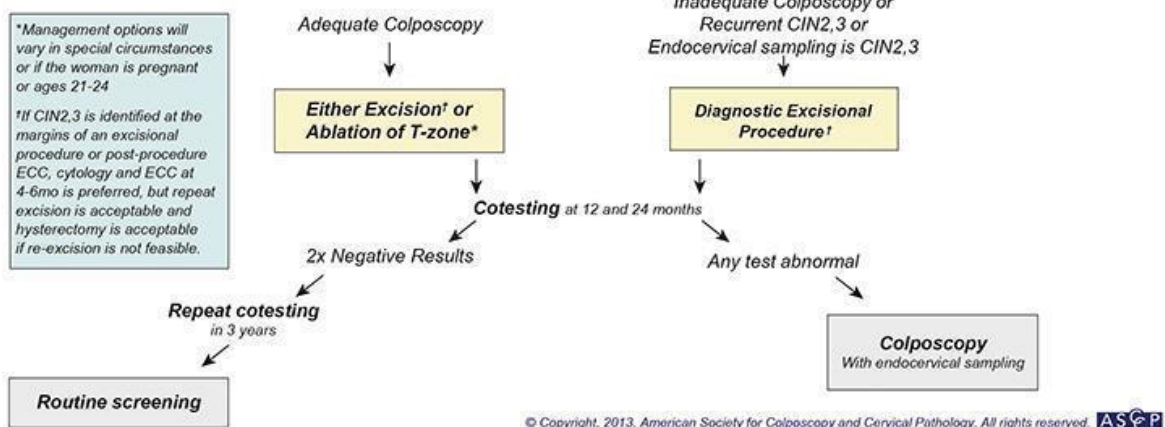


Στις μεθόδους καυτηριασμού ανήκουν η κρυοθεραπεία και η εξάχνωση laser CO₂, ενώ στις αφαιρετικές μεθόδους ανήκουν η ηλεκτροχειρουργική αφαιρετική μέθοδος με αγκύλη διαθερμίας (Loop Excision Procedure, LEEP ή Large Loop Excision of the Transformation zone, LLETZ), η βελόνη διαθερμίας (Needle Excision of the Transformation Zone, NETZ), η εκτομή με CO₂, καθώς και η κλασική κωνοειδής με νυστέρι. Το βασικό προτέρημα των αφαιρετικών μεθόδων είναι ότι παρέχεται η δυνατότητα ιστοτεμαχίου για να ελεγχθεί από το παθολογοανατομικό εργαστήριο. Με αυτόν τον τρόπο εξασφαλίζεται τυχόν διαφυγή μικροδιηθητικού ή διηθητικού καρκίνου καθώς και αδενικής νόσου, ενώ λαμβάνονται πληροφορίες σχετικά με το αν τα όρια της εκτομής είναι υγιή.

Σε περίπτωση δηλαδή που στα όρια της εκτομής βρεθεί βλάβη CIN2,3, τότε είτε θα επαναληφθεί κωνοειδής εκτομή είτε θα πραγματοποιηθεί ακόμη και υστερεκτομή.

Μετά απ' τη θεραπεία, οι γυναίκες με CIN2,3 θα πρέπει να κάνουν τεστ Pap και HPV DNA test σε 12 και 24 μήνες, διότι πάντα υπάρχει και ένα ποσοστό αποτυχίας 5-15%.

Management of Women with Biopsy-confirmed Cervical Intraepithelial Neoplasia — Grade 2 and 3 (CIN2,3)*



Αλγόριθμος θεραπευτικής προσέγγισης και παρακολούθησης γυναικών με CIN2,3.

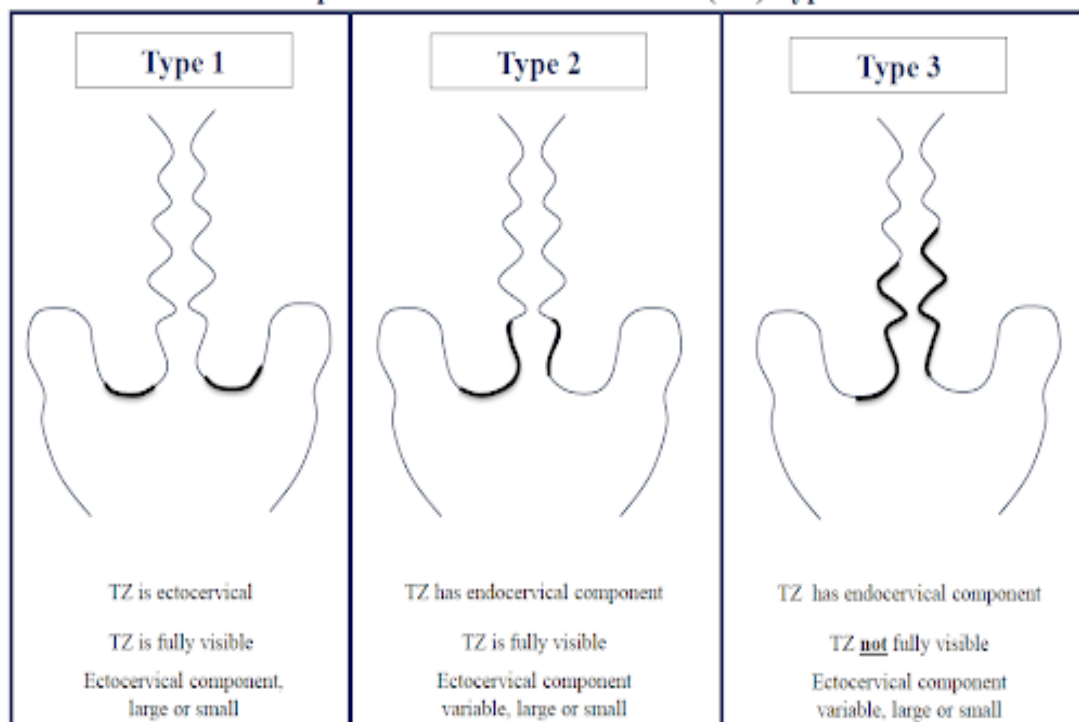
Είναι σημαντικό τόσο στη παρακολούθηση όσο και στη λήψη απόφασης θεραπευτικής λύσης να λαμβάνεται υπόψη η γνώση του τύπου της Ζώνης μετάπτωσης (Transformation Zone, TZ) ⁴¹⁷. Αναφορικά με αυτό:

Η Ζώνη Μετάπτωσης Τύπου 1 είναι αμιγώς εξωτραχηλική ορατή και μπορεί να είναι μεγάλη ή μικρή. Η κολποσκοπηση χαρακτηρίζεται Κατάλληλη – Adequate (ή Ικανοποιητική - Satisfactory με την παλαιότερη ορολογία). Ο τύπος αυτός είναι κατάλληλος για αντιμετώπιση με τεχνικές εκτομής ή καταστροφής ιστού. Όταν επιλέγονται τεχνικές εκτομής, το συνιστώμενο βάθος εκτομής είναι 7- 10mm.

Η Ζώνη Μετάπτωσης Τύπου 2 διαθέτει ενδοτραχηλικό τμήμα που γίνεται ορατό με την βοήθεια χειρισμών ή εργαλείων ώστε να φανερωθεί το άνω όριό της, και μπορεί να έχει μικρό ή μεγάλο εξωτραχηλικό τμήμα. Και εδώ, η κολποσκοπηση χαρακτηρίζεται Κατάλληλη – Adequate (ή Ικανοποιητική - Satisfactory με την παλαιότερη ορολογία). Οι τεχνικές εκτομής ιστού είναι προτιμότερες στην αντιμετώπιση βλαβών αυτού του τύπου, με συνιστώμενο βάθος εκτομής τα 10- 15mm.

Η Ζώνη Μετάπτωσης Τύπου 3 διαθέτει κυρίως ενδοτραχηλικό τμήμα, είναι ελάχιστα ορατή καθώς το εξωτραχηλικό τμήμα της είναι μικρό. Εξ ορισμού η κολποσκοπηση χαρακτηρίζεται Ακατάλληλη (Adequate) ή Μη Ικανοποιητική (Satisfactory) με την παλαιότερη ορολογία. Η καταφυγή σε τεχνικές εκτομής ιστού είναι επιβεβλημένες στην αντιμετώπιση βλαβών αυτού του τύπου, με συνιστώμενο βάθος εκτομής τουλάχιστον τα 15mm και έως 25mm, με συνήθη επιπλοκή την τραχηλική στένωση.

Description of Transformation Zone (TZ) Types



Περιγραφή των Ζωνών Μετάπτωσης.

CIN και γονιμότητα

Η θεραπεία των CIN δε φαίνεται να έχει αρνητικές επιπτώσεις στη γονιμότητα των περισσότερων γυναικών που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία. Παρόλα αυτά, έρευνες έχουν συσχετίσει τις αφαιρετικές μεθόδους με αυξημένο κίνδυνο αποβολής στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ⁴⁸⁶. Επιπλέον, στην βιβλιογραφία αναφέρονται περιστατικά γυναικών μετά από κωνοειδή εκτομή τραχήλου με νυστέρι οι οποίες τελικά έχουν αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό σε μελλοντική κύηση με κύριο παθοφυσιολογικό μηχανισμό την ανεπάρκεια τραχήλου ⁴⁸⁷.

- CIN 1: Εγκυμονούσες γυναίκες με CIN 1 **δεν** θα πρέπει να υποβάλλονται σε τραχηλική αφαίρεση ή εξαίρεση. Καμία σημασία δεν έχει, όσον αφορά την εν λόγω αντιμετώπιση, η διάρκεια της βλάβης ή προηγούμενες εξετάσεις που να εκτιμούσαν την βλάβη ως υψηλής κακοήθειας. Η ασθενής θα επαναξιολογηθεί 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό για να ακολουθήσει θεραπευτικό πλάνο βασισμένο στα παρόντα δεδομένα.
- CIN 2,3: εγκυμονούσες γυναίκες με CIN 2,3 στις οποίες δεν υποψιαζόμαστε διηθητική νόσο, υπάρχουν 2 εναλλακτικές επιλογές:

(α) επανάληψη της αξιολόγησης των βλαβών με κυτταρολογία και κολποσκόπηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, κάθε 12 εβδομάδες περίπου. **(ποτέ όμως λιγότερο από 12)**. Βιοψία θα επιχειρείται μόνο αν η βλάβη υποτροπιάζει ή αν η κυτταρολογία υποδεικνύει την παρουσία διηθητικής νόσου. Δείγμα από τον τράχηλο με ξέστρο ή ενδομήτριο δείγμα **δεν** θα πρέπει να λαμβάνεται, διότι υπάρχει ρίσκο να τερματιστεί η κύηση.

(β) επαναξιολόγηση 6 εβδομάδες μετά από τον τοκετό.

Υψηλού βαθμού κακοήθειας βλάβες που αποκαλύπτονται κατά την εγκυμοσύνη παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα υποχώρησης κατά τη λοχεία. Για παράδειγμα, σε μία έρευνα, 70 από τις 153 γυναίκες με CIN 3, παρουσίασαν ύφεση, ενώ σε **καμία** η βλάβη δεν εξελίχθηκε σε διηθητικό καρκίνωμα. Σύμφωνα, λοιπόν, με αυτήν τη μελέτη, είναι ωφελιμότερο να τηρούμε μια στάση ενεργούς παρακολούθησης κατά την κύηση και να επανεκτιμούμε κατά τη λοχεία. Τέλος, κρίνεται χρήσιμο να τονιστεί ότι η θνητότητα από κωνοειδή εκτομή κατά την κύηση είναι αμελητέα. ^(1,2,3,4)

Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

Αίτια και παράγοντες κινδύνου

Φαίδρα Κολυπέρα

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι μια νόσος γνωστή εδώ και περίπου δύο χιλιετίες, παλαιότερα με τον όρο «καρκίνος των γυναικών» λόγω της εμφάνισης της κλινικής του εικόνας μόνο σε γυναίκες και την έλλειψη των μεθόδων για περαιτέρω διερεύνηση και κατανόησή του. Στα μέσα του 18^{ου} αιώνα ο Ιταλός γιατρός Rigoni-Stern μελέτησε πιστοποιητικά θανάτου γυναικών στη Βερόνα, την περίοδο 1760-1839, βρίσκοντας αυξημένη συχνότητα καρκίνου του τραχήλου σε παντρεμένες και χήρες γυναίκες αλλά σπάνια εμφάνισή του σε σεξουαλικά μη ενεργές γυναίκες και μοναχές. Έτσι τέθηκε η υπόθεση ότι πρόκειται για μια σεξουαλικώς μεταδιδόμενη ασθένεια.⁴⁸⁸ Με την εξέλιξη της τεχνολογίας και των επιστημών υγείας το θέμα του καρκίνου του τραχήλου επανήλθε στο προσκήνιο στα μέσα του 20^{ου} αιώνα και το 1975 ο Harald zur Hausen διατύπωσε την υπόθεση ότι ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) έχει κάποιο ρόλο στην αιτιοπαθογένεια του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.⁴⁸⁹ Σήμερα γνωρίζουμε όχι μόνο ότι η επιμένουσα HPV λοίμωξη είναι (μέχρι σήμερα η μοναδική) αναγκαία αιτία για την ανάπτυξη καρκίνου στον τράχηλο αλλά ότι συγκεκριμένοι ορότυποι εμπλέκονται στην καρκινογένεση. Οι πιο συχνά ανιχνεύσιμοι είναι ο HPV-16 και ο HPV-18. Ο πρώτος αντιπροσωπεύει το 50% των ιικών τύπων που ευθύνονται για διηθητικό καρκίνο και συχνότερα συσχετίζεται με πλακώδες καρκίνωμα, ενώ ο δεύτερος το 10% και κυρίως ευθύνεται για την εμφάνιση αδενοκαρκινώματος. Οι υπόλοιποι ορότυποι που σχετίζονται με την εμφάνιση κακοήθων βλαβών είναι οι: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59.^{490 491 492 14}

Όπως προαναφέρθηκε, η λοίμωξη από HPV είναι αναγκαία συνθήκη για την εμφάνιση τραχηλικού καρκίνου, δηλαδή καρκίνος δε μπορεί να αναπτυχθεί επί απουσίας του HPV DNA. Εκτός αυτού όμως, υπάρχουν παράγοντες κινδύνου που φαίνεται να σχετίζονται σε πολλές μελέτες άλλοτε περισσότερο και άλλοτε λιγότερο ισχυρά με την ανάπτυξη καρκίνου. Σε αυτούς περιλαμβάνονται συμπεριφορικοί παράγοντες, πολλοί εκ των οποίων προδιαθέτουν και για λοίμωξη από τον ιό, όπως ο αυξημένος αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων τόσο της ασθενούς όσο και του συζύγου/συντρόφου της ασθενούς, μη χρήση προφύλαξης κατά την σεξουαλική επαφή, ηλικία έναρξης των σεξουαλικών επαφών μικρότερη των 16 ετών και μικρή ηλικία πρώτης τελειόμηνης κύησης. Όσον αφορά τον αριθμό των κυήσεων, φαίνεται πως πολύτοκες γυναίκες με επτά ή περισσότερες κυήσεις που κατέληξαν σε φυσιολογικό τοκετό έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου.⁴⁹³

^{494 495 496 497} Κοινά αποδεκτός παράγοντας κινδύνου είναι, επίσης, η μακροχρόνια λήψη συνδυασμένων αντισυλληπτικών από το στόμα (Combined Oral Contraceptives, COC). Πιο συγκεκριμένα φαίνεται πως δεν υπάρχει σημαντική αύξηση του κινδύνου για χρήση μικρότερη των πέντε ετών, αλλά διπλασιασμός του κινδύνου όταν η λήψη τους παρατείνεται. Ακόμα η διακοπή τους μειώνει τον κίνδυνο και ύστερα από δέκα

χρόνια ελεύθερα αγωγής ο κίνδυνος δεν διαφέρει από αυτόν των γυναικών που δεν είχαν λάβει αντισυλληπτικά.^{498 499}

Μια άλλη ομάδα με αυξημένο κίνδυνο είναι οι νυν καπνίστριες, αφού το ενεργητικό κάπνισμα διπλασιάζει τον κίνδυνο για εμφάνιση πλακώδους τραχηλικού καρκίνου, ενώ κάποιες μελέτες το συσχετίζουν και με το αδενοκαρκίνωμα. Το παθητικό κάπνισμα, ωστόσο, δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο.^{500 501-503} Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι η εθνικότητα και η εθνότητα (αναπτυσσόμενες χώρες, ισπανόφωνες και μαύρες γυναίκες στις ΗΠΑ), η αυξημένη ηλικία (ερμηνεύεται από το μεγάλο χρονικό διάστημα περίπου δεκαετίας που χρειάζεται ώστε από την λοίμωξη με HPV να αναπτυχθεί καρκίνος), η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση όπως ορίζεται από το εισόδημα και το μορφωτικό επίπεδο, η διαμονή σε επαρχιακές περιοχές ενώ αυξημένη είναι η επίπτωση και σε γυναίκες μετανάστριες. Οι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες που προαναφέρθηκαν υποδηλώνουν τη μη δυνατότητα για πρόσβαση σε επαρκή προσυμπτωματικό έλεγχο, που είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου.^{504 505} Η μειωμένη πρόσληψη κάποιων θρεπτικών συστατικών θεωρείται, επίσης, παράγοντας κινδύνου. Ισχυρότερα σχετίζονται η έλλειψη βιταμίνης C και καροτενοειδών, ενώ λιγότερο ισχυρά η βιταμίνη E και το φυλλικό οξύ. Για τα τελευταία χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για την υποστήριξη τους, αφού οι υπάρχουσες διαφωνούν και συνυπάρχουν συγχυτικοί παράγοντες, όπως για παράδειγμα συμβαίνει με το φυλλικό οξύ, του οποίου η μειωμένη τιμή μπορεί να οφείλεται σε εγκυμοσύνη ή λήψη αντισυλληπτικών.⁵⁰⁸

Συσχέτιση υπάρχει και με τον δείκτη μάζα σώματος, με τις παχύσαρκες γυναίκες να έχουν διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου.⁵⁰⁹⁻⁵¹² Η επιβαρυνόμενη κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος και ιδιαίτερα της κυτταρικής ανοσίας είναι σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου, αφού ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για την εμμένουσα λοίμωξη από HPV που είναι η κύρια αιτία ανάπτυξης καρκίνου. Καταστάσεις που προκαλούν ανοσοκαταστολή η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου είναι η λοίμωξη από τον ιό HIV, ο οποίος προσβάλλει τα T4 λεμφοκύτταρα της κυτταρικής ανοσίας, και η λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων κατά τη μετεγχειρητική περίοδο ύστερα από μεταμόσχευση οργάνου.⁵¹³⁻⁵¹⁵ Οι χρόνιες λοιμώξεις φαίνεται πως επίσης αποτελούν παράγοντα κινδύνου. Ειδικότερα, εμμένουσα λοίμωξη από το χλαμύδιο του τραχώματος (*Chlamydia trachomatis*), επηρεάζοντας την κυτταρική ανοσία και προκαλώντας αύξηση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο τραχηλικής κακοήθειας. Ειδικά στις χρόνιες λοιμώξεις που σχετίζονται με καρκίνο του τραχήλου είναι αυξημένη και η κυκλοοξυγενάση 2 (COX2), της οποίας η παραγωγή επάγεται και από τον EGFR (epidermal growth factor receptor ή υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα), του οποίου το γονίδιο σχετίζεται, μαζί με άλλα, στην εμφάνιση του καρκίνου.⁵¹⁶⁻⁵¹⁸ Αυτό το ογκογονίδιο σχετίζεται μαζί με άλλα ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια με τον καρκίνο του τραχήλου. Τα γονίδια των οποίων μεταλλάξεις έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Ογκογονίδια	Ογκοκατασταλτικά
PIK3CA (Phosphatidylinositol 4,5 biphosphate 3 kinase)	TP53 (Tumor protein 53)
KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog)	STK11(Serine/Threonine kinase 11)
EGFR (Epidermal growth factor receptor)	NOL7 (Nucleolar protein 7)
	CDKN2A (Cyclin-dependent kinase Inhibitor 2A)
	PTEN (Phosphatase and tensin homolog)
	EP300 (Binding protein p300)

Ακόμη, αυξημένος κίνδυνος καρκίνου σχετίζεται με γονίδια του συστήματος ιστοσυμβατότητας τάξης 2 (HLA II) και κυρίως με τα HLA DRB1*1101-DQB1*0301 και DRB1*0401-DQB1*0301.^{519,520}

Συμπεραίνεται, λοιπόν, πως η ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι μια διαδικασία περίπλοκη, πολυπαραγοντική και κυρίως αποτρέψιμη, γεγονός που καθιστά την γνώση των παραπάνω αιτίων και παραγόντων κινδύνου υψίστης σημασίας.

Κλινική εικόνα και διάγνωση

Κλινική εικόνα: Με τις προληπτικές τεχνικές που προαναφέρθηκαν, η ανίχνευση προκαρκινικών αλλά και καρκινικών βλαβών γίνεται συνηθέστερα σε πρώιμο στάδιο της νόσου, με αποτέλεσμα συμπτώματα να μην έχουν προλάβει να εμφανιστούν και οι γυναίκες να παραπέμπονται σε περαιτέρω έλεγχο λόγω ύποπτων ευρημάτων στο τεστ Pap. Ωστόσο, όταν εμφανίζονται συμπτώματα, τα πρωιμότερα είναι η κολπική αιμόρροια, το δύσσομο, βλενώδες ή/και αιματηρό κολπικό έκκριμα, η δυσπαρευνία και πόνος στην πυελική χώρα. Η ακανόνιστη κολπική αιμορραγία συχνά είναι το πρώτο σύμπτωμα και λαμβάνει χώρα είτε ανάμεσα στις έμμηνες ρύσεις, είτε κατά την διάρκεια της εμμηνορρυσίας, οπότε η γυναίκα έχει παρατεταμένη και με αυξημένη απώλεια αίματος έμμηνη ρύση, είτε μετά την εμμηνόπαυση, ή, τέλος, μετά την σεξουαλική επαφή. Σε πιο προχωρημένο στάδιο οι γυναίκες μπορεί να εμφανίσουν πόνο στην οσφύ ή και στην υπερηβική χώρα, διέλευση ούρων ή κοπράνων από τον κόλπο λόγω δημιουργίας συριγγίων, δυσουρία, αιματουρία, ακράτεια ούρων ή κοπράνων, ολιγουρία λόγω απόφραξης των ουρητήρων ή νεφρικής ανεπάρκειας, οίδημα κάτω άκρων και απώλεια βάρους. Ακόμα πιο σπάνια μπορεί να συνυπάρχει δύσπνοια λόγω αναιμίας ή μετάστασης στους πνεύμονες.^{521 522}

Ιστορικό: Όπως σε κάθε περιστατικό, ένα πλήρες ιστορικό είναι απαραίτητο και στις περιπτώσεις που για οποιονδήποτε λόγο υπάρχει υποψία καρκίνου στον τράχηλο

της μήτρας, ώστε να αξιολογήσουμε τυχόν παράγοντες κινδύνου και συμπτώματα που υπάρχουν. Αυτό που περισσότερο ενδιαφέρει σε αυτήν την περίπτωση είναι η διακριτική προσέγγιση του γυναικολογικού και σεξουαλικού ιστορικού της γυναίκας και κυρίως αν είναι ενημερωμένη και αν ακολουθεί τις- σύμφωνα με την ηλικία της- οδηγίες για τον προληπτικό έλεγχο. Από το ιστορικό, επίσης μας ενδιαφέρει η ηλικία της γυναίκας, η ηλικία έναρξης σεξουαλικών επαφών, ο αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων, η χρήση ή όχι προφύλαξης κατά την σεξουαλική επαφή, ο αριθμός των τελειώσεων, αν γίνεται λήψη αντισυλληπτικών, αν είναι καπνίστρια και αν είχε νοσήσει από σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα στο παρελθόν.⁵²³

Κλινική εξέταση: Η ενδεδειγμένη γυναικολογική εξέταση, η οποία καθοδηγεί και συνεισφέρει στην διάγνωση, περιλαμβάνει εξέταση των εξωτερικών γεννητικών οργάνων, εξέταση με κολποδιαστολέα, αμφίχειρη εξέταση και σε πρώιμο στάδιο είναι πιθανό να είναι φυσιολογική. Με την πρόοδο της νόσου, η εξέταση με κολποδιαστολέα μπορεί να αναδείξει μια ορατή βλάβη που μπορεί να είναι εξωφυτική, διαβρωτική ή ελκωτική. Με την αμφίχειρη εξέταση, στην περίπτωση καρκίνου του τραχήλου, τα συνηθέστερα ενδεικτικά ευρήματα είναι η διόγκωση της μήτρας, η σκληρή σύσταση του τραχήλου, η αλλαγή του σχήματος του τραχήλου ώστε να είναι πιο κυλινδρικός σε περίπτωση αδενοκαρκινώματος και ευρήματα ενδεικτικά τοπικής επέκτασης (παραμήτρια) και μετάστασης της νόσου σε γειτονικά όργανα (λεμφαδένες, ουροδόχος κύστη, ορθό). Επίσης μπορεί να γίνει ορθοκολπική εξέταση, όμως στις μέρες μας γίνεται σπανιότερα, λόγω των δυνατοτήτων για απεικονιστικές τεχνικές και της δυσάρεστης θέσης στην οποία μπορεί να φέρει τις ασθενείς.⁵²⁴

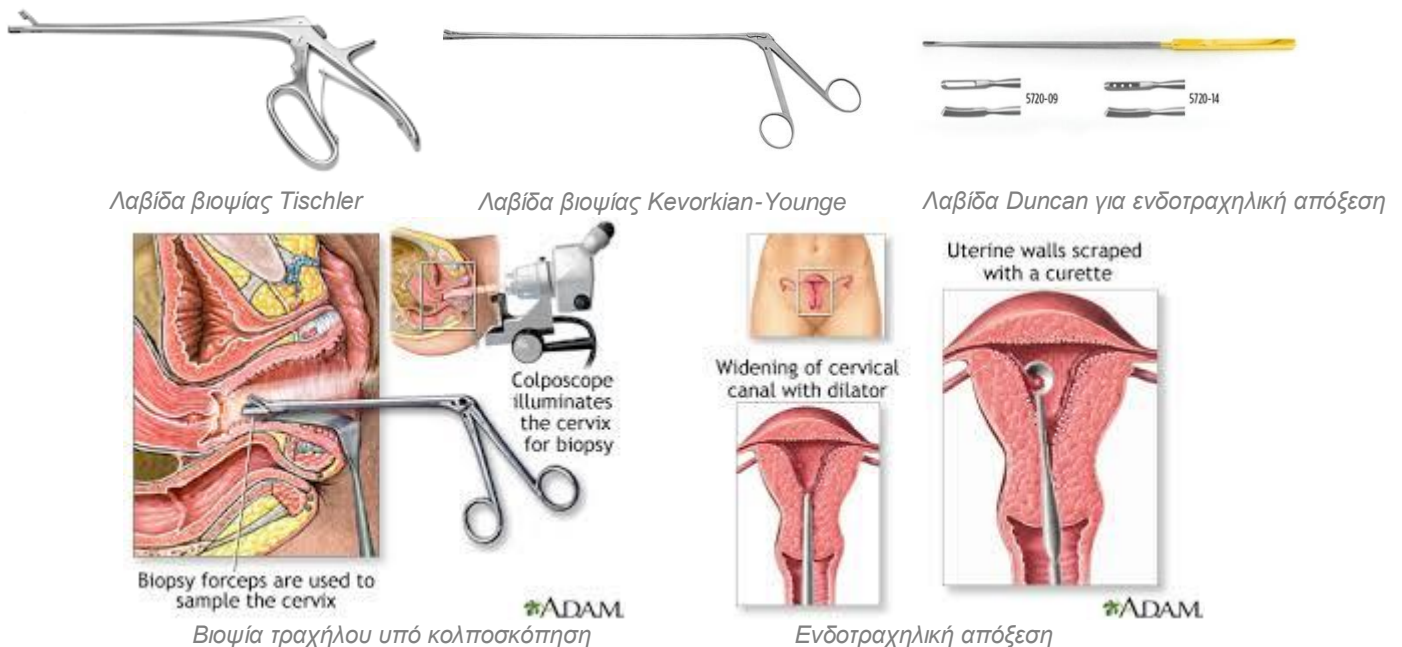
Τεστ Παπανικολάου: Το τεστ Pap δεν είναι διαγνωστικό μέσο για τον καρκίνο, αλλά ένα μέτρο προσυμπτωματικού ελέγχου που ανιχνεύει τυχόν ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία και σκοπό έχει την παραπομπή ύποπτων δειγμάτων για περαιτέρω έλεγχο. Παρ' όλα αυτά, η εύρεση καρκίνου με τεστ Pap είναι δυνατή και η τυπική εικόνα είναι κακοήθη κύτταρα σε υπόστρωμα νεκρωτικών ιστών, αίματος και φλεγμονωδών κυττάρων.

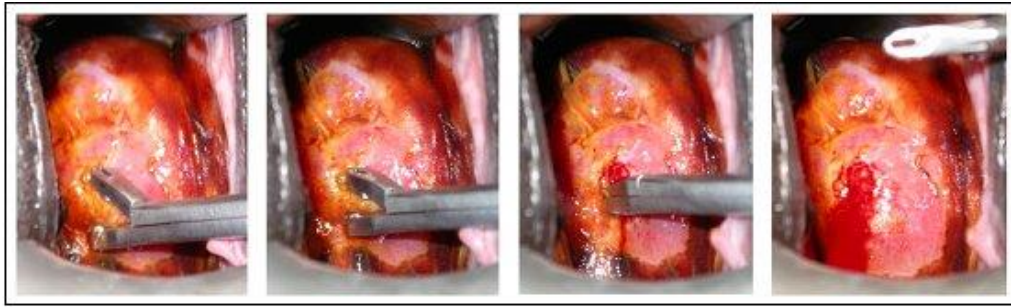
Βιοψία – Ενδοτραχηλική απόξεση – Κωνοειδής εκτομή: Για να τεθεί η διάγνωση απαιτείται επιβεβαίωση σε ιστολογική εξέταση που έγινε από δείγμα που ελήφθη από τον όγκο με κατευθυνόμενη υπό κολποσκοπήση βιοψία, ενδοτραχηλική απόξεση ή και κωνοειδή εκτομή. Όταν τα αποτελέσματα της κυτταρολογίας είναι παθολογικά διενεργείται κολποσκοπήση όπως έχει ήδη αναφερθεί. Υπενθυμίζεται ότι ευρήματα ενδεικτικά κακοήθειας στην κολποσκοπήση είναι: οξύλευκες περιοχές ύστερα από επίθεση του τραχήλου με διάλυμα οξικού οξέος 3-5% που υποδηλώνουν αυξημένη πυρηνοπ्लाστική αναλογία των κυττάρων, απουσία χρώσης με διάλυμα Lugol λόγω απουσίας γλυκογόνου από τα παθολογικά κύτταρα και η εικόνα άτυπων αγγείων, δηλαδή αγγείων σε ανώμαλη, χαοτική διάταξη, με τάση αυτόματης αιμορραγίας. Από τις περιοχές που με χρήση κολποσκοπίου φέρουν βλάβες γίνεται λήψη ιστού για βιοψία με την χρήση λαβίδων βιοψίας Tischler ή Kevorkian-Young. Νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν πως για να αυξηθεί η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου πρέπει να λαμβάνονται πολλαπλές βιοψίες, ιδανικά τουλάχιστον 3, καθώς και από

σημεία χωρίς ορατές βλάβες, αφού μπορεί σε πολύ πρώιμα στάδια υπαρκτές βλάβες να μην είναι ορατές.

Αν η κολποσκόπηση δεν αναδείξει παθολογία ή η διενέργεια της εξέτασης δεν ενδείκνυται, λαμβάνονται βιοψίες από την 12^η, 3^η, 6^η και 9^η ώρα του τραχήλου. Συμπληρωματικά, σε μη έγκυες γυναίκες, μπορεί να γίνει και απόξεση του ενδοτραχήλου με λαβίδα Duncan ώστε να εκτιμηθεί το επιθήλιο του ενδοτραχήλου που δεν είναι ορατό με το κολποσκόπιο. Τέλος, στη διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου συμβάλλει και η κωνοειδής εκτομή, δηλαδή η αφαίρεση ενός κωνικού σχήματος τεμαχίου από τον τράχηλο που περιλαμβάνει την ζώνη μετάπλασης και τμήμα του ενδοτραχηλικού σωλήνα. Αυτή η μέθοδος γίνεται κυρίως όταν υπάρχει δυσαρμονία αποτελέσματος κυτταρολογίας και κολποσκοπικής διάγνωσης (πχ HSIL και CIN1), αν έχει διαγνωσθεί CIN ή μικροδιηθητικός καρκίνος σε απόξεση ενδοτραχήλου, αν η βιοψία δεν μπορεί να αποκλείσει μικροδιήθηση, ή όταν υπάρχουν βλάβες στο αδενικό επιθήλιο. Κωνοειδής εκτομή μπορεί να γίνει με νυστέρι (cold-knife conization, CNC), με laser CO2, με βρόγχο (loop electrosurgical excision procedure, LEEP ή large loop excision of the transformation zone, LLETZ) ή με βελόνη διαθερμίας (needle excision of the transformation zone, NETZ). Η πρώτη προσέγγιση με διαγνωστικό σκοπό γίνεται με τις αγκύλες διαθερμίας, επειδή σε αντίθεση με την CNC γίνεται στα εξωτερικά ιατρεία με τοπική αναισθησία, ενώ η CNC χρειάζεται ολική αναισθησία. Η CNC επιλέγεται όταν υπάρχει υποψία μικροδιηθητικού καρκίνου ή όταν δε μπορεί να γίνει χρήση διαθερμικού βρόγχου.

Όλες οι παραπάνω διαγνωστικές τεχνικές γίνονται καλά ανεκτές από τις ασθενείς. Και οι τρεις μπορεί να προκαλέσουν αιμορραγία, όμως στην πλειονότητα των περιπτώσεων αυτή δεν είναι σοβαρή και προλαμβάνεται με την χρήση διαλύματος σουλφιδικού σιδήρου (Monsel).⁵²⁵⁻⁵³⁰





Βιοψία του τραχήλου της μήτρας, WHO Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners' manual

Οι περαιτέρω εξετάσεις που γίνονται για την διευκόλυνση της σταδιοποίησης αναφέρονται στο αντίστοιχο κεφάλαιο.

Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας γίνεται από καταστάσεις που εμφανίζονται με κολπική αιμορραγία, κολπική υπερέκκριση ή ορατή τραχηλική βλάβη και περιλαμβάνει τόσο καλοήθεις όσο και κακοήθεις παθήσεις. Καλοήθεις παθήσεις που πρέπει να αποκλειστούν είναι η λοιμώδης κι μη λοιμώδης τραχηλίτιδα, η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου, σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, η ενδομητρίωση, οι κύστες Naboth, οι μεσонеφρικές κύστες και το εκτρόπιο της πυέλου. Κακοήθεις νόσοι είναι ο καρκίνος ενδομητρίου, ο καρκίνος του κόλπου, το πρωτοπαθές μελάνωμα και η νόσος Paget του τραχήλου και μεταστατικοί καρκίνοι από άλλα όργανα. Ανάλογα με τα συμπτώματα και την κλινική εξέταση γίνονται οι κατάλληλες διαγνωστικές εξετάσεις για τον αποκλεισμό αυτών των παθήσεων. Η βιοψία διαφοροδιαγιγνώσκει τον καρκίνο του τραχήλου από τους υπόλοιπους καρκίνους και τις κύστες Naboth.⁵³¹

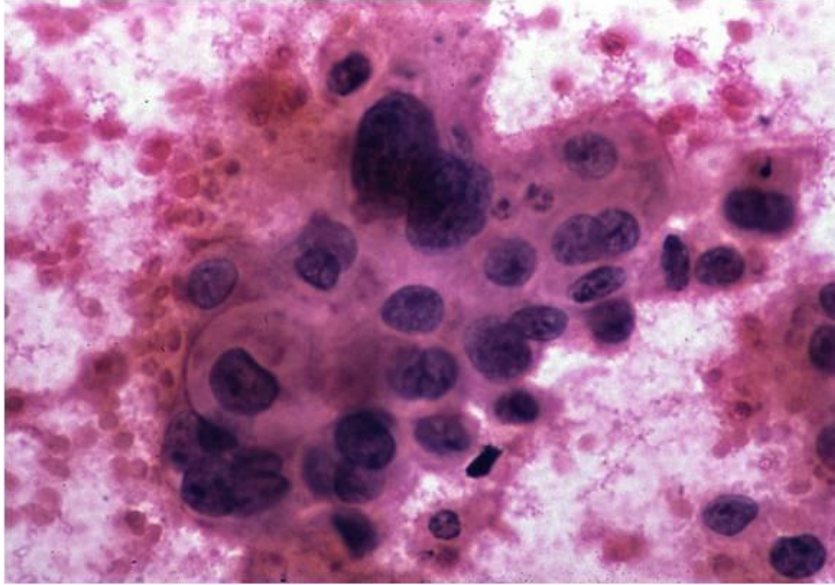
Ιστολογικοί Τύποι Ca Τραχήλου της Μήτρας

Ιωάννης Κανινής

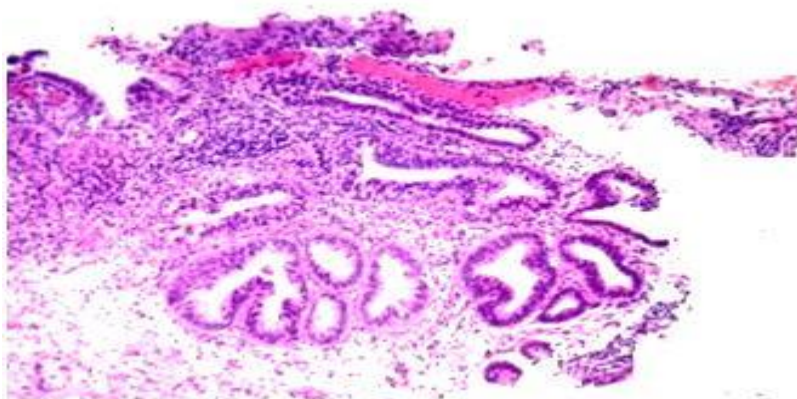
Όλοι οι όγκοι του τραχήλου θα πρέπει να επαληθεύονται ιστολογικώς, αμέσως μετά την ανεύρεσή τους. Για να θεωρήσουμε ότι ένας όγκος προέρχεται από τον τράχηλο, θα πρέπει η πρωτοπαθής ανάπτυξή του να λαμβάνει χώρα στον τράχηλο της μήτρας.⁵³² Οι ιστολογικοί τύποι είναι οι εξής:

- **Πλακώδες καρκίνωμα**, με κύριους υποτύπους το *κερατινοποιούμενο*, το *μη κερατινοποιούμενο* και το *ακροχορδονώδες*.
- **Αδενοκαρκίνωμα**, με κύριους υποτύπους το *βλεννώδες* (ενδοτραχηλικό, εντερικού τύπου, ελαχίστης απόκλισης, αδενολαχνωτό), το *ενδομητριοειδές*, το *ορώδες*, το *διαυγοκυτταρικό* και το *μεσонеφρικής προελεύσεως*.

- **Μικτά καρκινώματα**, με κύριους υποτύπους, το *αδενοπλακώδες* και το *καρκίνωμα των υαλοειδών κυττάρων*.
- **Νευροενδοκρινείς όγκοι του τραχήλου**, με κύριους υποτύπους, το *καρκίνωμα των μεγάλων κυττάρων* και το *καρκίνωμα των μικρών κυττάρων*.
- **Σάρκωμα**
- **Λέμφωμα**
- **Μελάνωμα**



Πλακώδες καρκίνωμα αδιαφοροποίητο



Αδενοκαρκίνωμα τραχήλου μήτρας

Τα πλακώδη καρκινώματα συνιστούν τον συνηθέστερο τύπο, δεδομένου ότι αφορούν το 70-75% των όγκων του τραχήλου. Προέρχονται από τον εξωτράχηλο. Αντιθέτως, τα αδενοκαρκινώματα προέρχονται από τον ενδοτράχηλο και αφορούν το 25% των όγκων του τραχήλου της μήτρας.⁵³³ Παρόλα αυτά, τα τελευταία 30 χρόνια, παρατηρείται μια ποσοστιαία αύξηση των αδενοκαρκινωμάτων. Πρόκειται για όγκους που λόγω της προέλευσης τους, λανθάνουν της διάγνωσης στα πρώιμα στάδια και ευρίσκονται όταν πλέον έχουν βρεθεί σε προχωρημένο στάδιο. Συχνά, δίνουν την αίσθηση «ψηλαφητού βαρελιού» κατά την κλινική εξέταση.

Από τα αδενοκαρκινώματα τα συχνότερα είναι τα βλεννώδη, τα οποία μοιάζουν πολύ με τον φυσιολογικό βλεννογόνο του ενδοτραχήλου. Ο εντερικός τύπος περιέχει εντερικά κύτταρα και υπάρχει πιθανότητα να βρεθούν και κύτταρα Goblet. Τα αδενοκαρκινώματα ελαχίστης απόκλισης, γνωστά και ως κακοήθη αδενώματα, αποτελούνται από αδένες με παθολογικό σχήμα και μέγεθος. Αυτοί οι όγκοι, χαρακτηρίζονται από την παρουσία πολλών αδένων σε μεγαλύτερο βάθος σε σχέση με τον φυσιολογικό βλεννογόνο. Οι γυναίκες με πολυποδίαση Peutz-Jeghers, παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα να νοσήσουν από κακοήθες αδένωμα. Τα ενδομητριοειδή καρκινώματα είναι ο δεύτερος πιο συχνός όγκος. Οι αδένες τους μοιάζουν με αυτούς του ενδομητρίου.⁵³⁴

Όσον αφορά, την πρόγνωση των ασθενών με τον εκάστοτε τύπο, αρχικά, τα δεδομένα από τις έρευνες δεν ήταν ιδιαίτερα διαφωτιστικά. Το 2006,ωστόσο, μια έρευνα της FIGO, η οποία συνέκρινε 11.000 περιπτώσεις γυναικών με πλακώδες καρκίνωμα και 1.613 με αδενοκαρκίνωμα και εξήχθη το συμπέρασμα ότι το αδενοκαρκίνωμα, **σε κάθε στάδιο**, είναι πιο υψηλού κινδύνου.⁵³⁵

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι είναι πολύ σπάνιοι αλλά και εξαιρετικά επιθετικοί και παρά την επιθετική θεραπεία με ριζική υστερεκτομή και επικουρική χημειοθεραπεία έχουν πολύ χαμηλά ποσοστά επιβίωσης. Συχνά, για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση, αναζητούνται νευροενδοκρινείς δείκτες όπως χρωμογραφίνη, η συναπτοφυσίνη και το CD56.^{536,537}

Τα σαρκώματα του τραχήλου παρουσιάζουν πτωχή πρόγνωση, όπως ακριβώς και τα σαρκώματα της μήτρας. Τέλος, τα μελανώματα του τραχήλου, έχουν τη μορφή εξελκωμένων μπλε ή μαύρων ελκών. Η πρόγνωση και σε αυτήν την περίπτωση είναι πτωχή.

Βαθμός Διαφοροποίησης

Ο βαθμός διαφοροποίησης δεν αλλάζει την σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και είναι ο εξής:⁵³²

- G_x → ο βαθμός δεν μπορεί να καθοριστεί
- G₁ → καλά διαφοροποιημένος
- G₂ → μέτρια διαφοροποιημένος
- G₃ → αδιαφοροποίητος

Τρόποι Επέκτασης - Μετάστασης

Μετά την ογκογένεση, το πρότυπο επέκτασης μπορεί να είναι εξωφυτικό εφόσον εξορμά από τον εξωτράχηλο ή ενδοφυτικό εφόσον εξορμά από τον ενδοτράχηλο. Όσο χαμηλότερα βρίσκεται μια βλάβη εντός του αυλού, τόσο πιθανότερο θα είναι κατά την κλινική εξέταση να γίνει ορατή. Εναλλακτικά, αν η

ανάπτυξη έχει διηθητικό χαρακτήρα και ταυτόχρονα παρουσιάζει στοιχεία νέκρωσης, μπορεί η βλάβη να είναι εξελκωμένη. Όσο οι βλάβες αυξάνουν σε μέγεθος και η λεμφαδενική προσβολή επιτείνεται, ο όγκος επεκτείνεται περαιτέρω τοπικά και τελικώς χαρακτηρίζεται ως εκτεταμένος.

Ο καρκίνος του τραχήλου μπορεί να εξαπλωθεί με άμεση επέκταση, λεμφογενώς ή αιματογενώς. Η άμεση επέκταση μπορεί να αφορά το σώμα της μήτρας, τον κόλπο, το παραμήτριο, την περιτοναϊκή κοιλότητα, την ουροδόχο κύστη και το ορθό. Οι ωθηκές σπανίως προσβάλλονται κατά αυτόν τον τρόπο (0.5% στο πλακώδες και 1.7% στο αδενοκαρκίνωμα). Στον αντίποδα, οι πιο συχνές εστίες αιματογενούς μετάστασης είναι οι πνεύμονες, το ήπαρ και τα οστά, ενώ σπανιότερα προσβάλλονται το έντερο, τα επινεφρίδια, ο σπλήνας και ο εγκέφαλος.⁵³⁸

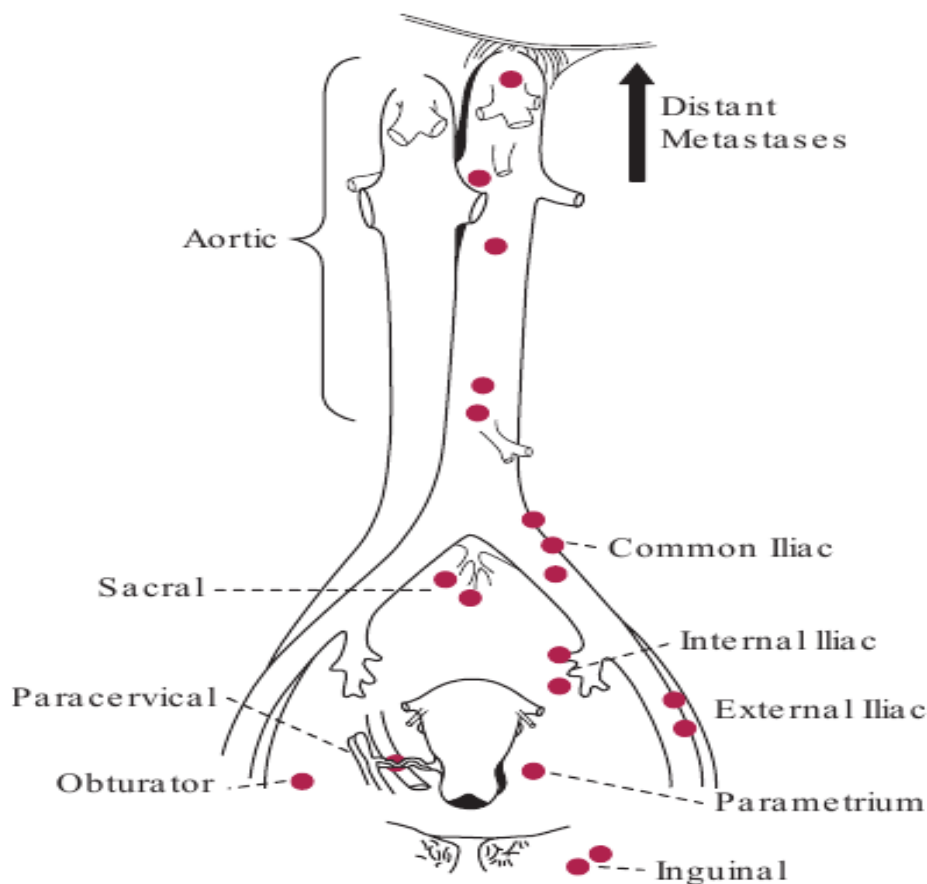
Η τυπική επέκταση συμβαίνει δια της λεμφικής οδού. Ο τράχηλος διαθέτει ένα πλούσιο δίκτυο λεμφαγγείων, το οποίο ακολουθεί την πορεία της μητριάας αρτηρίας. Τα εν λόγω αγγεία καταλήγουν κατά κύριο λόγο στους παραμητρικούς και τους παρατραχηλικούς λεμφαδένες. Οι συγκεκριμένοι λεμφαδένες είναι μείζονος κλινικής σημασίας, και για το λόγο αυτό, αφαιρούνται κατά τη ριζική υστερεκτομή. Η λέμφος, στη συνέχεια, κυλά προς τους λεμφαδένες του θυροειδούς για να καταλήξει έπειτα στους λεμφαδένες των έσω, έξω και κοινών λαγονίων αγγείων και τελικώς στους παρααορτικούς λεμφαδένες. Όπως γίνεται ευκόλως κατανοητό, οι πνευμονικοί και οι κοινοί λαγόνοι λεμφαδένες εξαιρούνται, επίσης, κατά την ριζική υστερεκτομή. Εν πλήρη αντιθέσει, τα λεμφαγγεία που αποχετεύουν την οπίσθια πλευρά του τραχήλου περνούν δια των ορθικών τριχοειδών και των ιερομητρικών συνδέσμων για να φτάσουν τελικώς στους ορθικούς λεμφαδένες. Και αυτοί οι λεμφαδένες, εξαιρούνται στην ριζική υστερεκτομή κατά την εκτεταμένη αφαίρεση των ιερομητρικών συνδέσμων.⁵³⁹

Ιστορικά, οι λεμφαδένες του θυροειδούς, θεωρούνταν το πιο σύνηθες σημείο λεμφαδενικής διασποράς σε γυναίκες με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Επίσης, ήταν διαδεδομένη η άποψη ότι η λεμφαδενική διασπορά συμβαίνει γραμμικά (όπως δηλαδή περιγράφεται στην παρακάτω εικόνα). Επιπλέον, θεωρούνταν απαραίτητη η εύρεση του λεμφαδένα φρουρού. Πρόσφατες μελέτες **διέψευσαν κατηγορηματικά** τις θεωρίες αυτές υποστηρίζοντας πως οποιαδήποτε ομάδα λεμφαδένων της πυέλου, ακόμα και οι παρααορτικοί, μπορεί να περιέχουν τον ΠΡΩΤΟ αποχετευτικό λεμφαδένα και επομένως να είναι το πρώτο σημείο μετάστασης.⁵⁴⁰ Μια αναδρομική μελέτη περιελάμβανε 619 γυναίκες με καρκίνο του τραχήλου που είχαν 1 ή 2 θετικούς λεμφαδένες, οι οποίοι ανακαλύφθηκαν μέσω ριζικής υστερεκτομής και λεμφαδενεκτομής. Τα αποτελέσματα ήταν τα εξής:⁵⁴¹

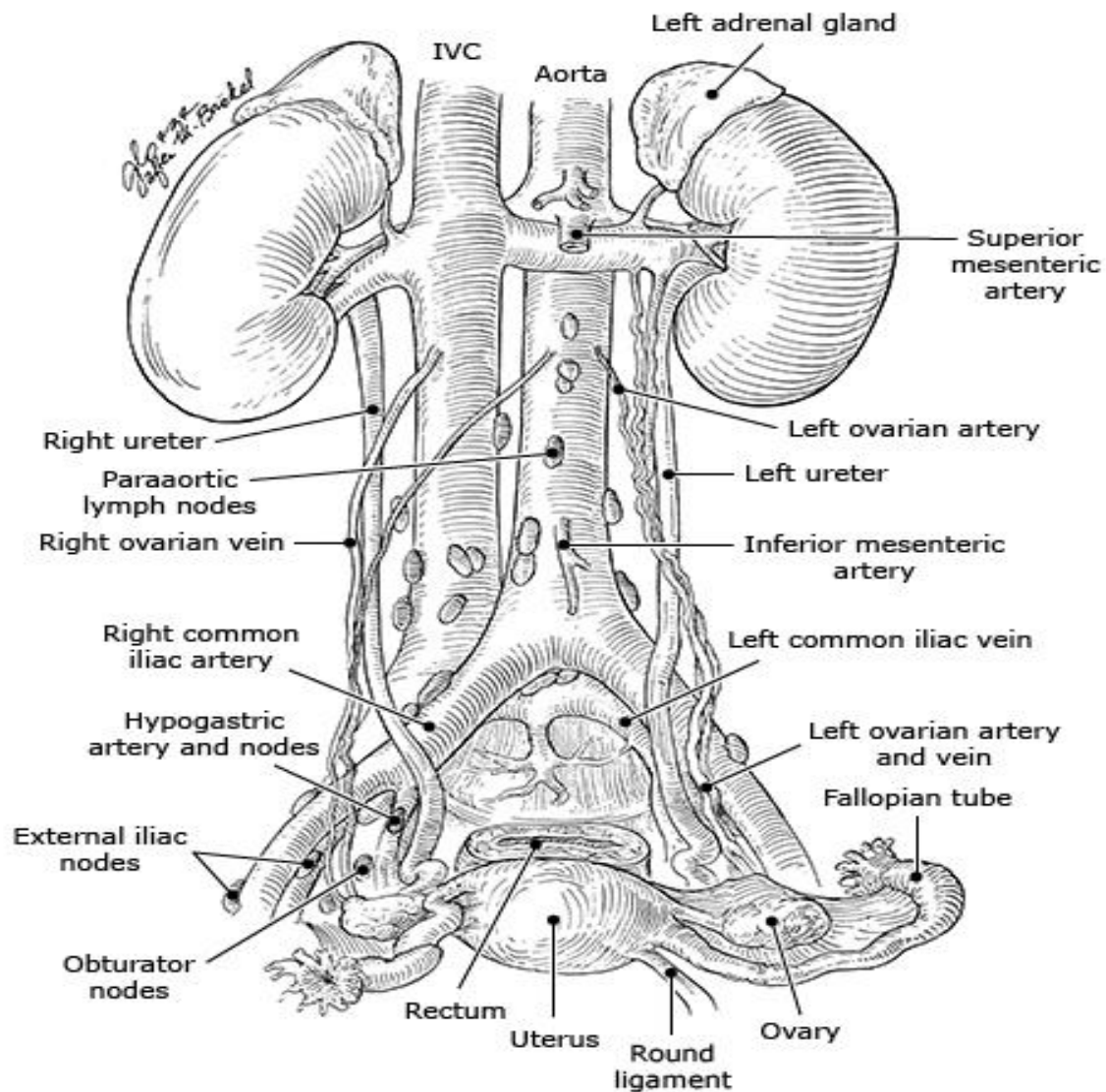
- Έξω λαγόνοι→43%
- Θυροειδείς→26%
- Παραμήτριοι→21%
- Κοινοί λαγόνοι→7%
- Προϊεροί→1%
- Παρααορτικοί→1%

Σύμφωνα με τη FIGO, η πιθανότητα πνευλικής λεμφαδενικής μετάστασης αυξάνεται ανάλογα με το στάδιο. Για παράδειγμα, στο στάδιο IA1 είναι 0.6%, ενώ στο στάδιο IA2 είναι 7%. Ομοίως, και για την πιθανότητα επέκτασης της νόσου προς τους πνευλικούς λεμφαδένες (IB→8%, IIA→12%, IIB→29%, IIIA→17%, IIIB→27%, IVA→47%).

Ένας άλλος τρόπος επέκτασης του όγκου είναι όταν κατά την επέκτασή του χόριο, έρχεται σε επαφή με τριχοειδή αγγεία, καθώς και λεμφαγγεία (LymphoVascular Space Involvement, LVSI). Αυτή η μορφή επέκτασης δεν συμπεριλαμβάνεται στην κλινική σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου, ωστόσο, η παρουσία αυτής, συνιστά πτωχό προγνωστικό δείκτη ειδικά σε πρώιμα στάδια της νόσου. Επιπλέον, αν διαπιστωθεί, επιβάλλεται αναπροσαρμογή της χειρουργικής προσέγγισης και της επικουρικής ακτινοθεραπείας.



Σχήμα στο οποίο φαίνεται η λεμφική αποχέτευση του τραχήλου⁵⁴²



Οι λεμφαδενικές ομάδες και η ανατομική τους σχέση με τις λοιπές δομές⁵⁴³

Σταδιοποίηση

Η διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας γίνεται κυρίως κλινικά βασιζόμενη στην ιστολογική εκτίμηση βιοψίας. Για κέντρα με περιορισμένα μέσα, η σταδιοποίηση μπορεί να καθοριστεί βάσει φυσικής εξέτασης και περιορισμένο αριθμό ενδοσκοπήσεων και απεικονίσεων. Ωστόσο, το 2018, η FIGO επέκτεινε τη λίστα των μεθόδων που μπορεί να χρησιμοποιηθούν. Επιπλέον, ο ορισμός των σταδίων άλλαξε, αφού συμπεριλήφθηκαν οι λεμφαδενικές μεταστάσεις και καταργήθηκε η κατηγοριοποίηση βάσει του μεγέθους του εκάστοτε όγκου.⁵⁴⁴ Σύμφωνα, λοιπόν, με τη FIGO η σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι η εξής:

Στάδιο	Περιγραφή
I	Το καρκίνωμα περιορίζεται αυστηρά στον τράχηλο (η επέκταση στο σώμα της μήτρας πρέπει να αγνοείται)
IA	Διηθητικό καρκίνωμα που μπορεί να διαγνωστεί μόνο με μικροσκοπία, με μέγιστο βάθος διήθησης <5 mm ^α
IA1	Μετρούμενη στρωματική διήθηση <3 mm σε βάθος
IA2	Μετρούμενη στρωματική διήθηση ≥3 mm και <5 mm σε βάθος
IB	Διηθητικό καρκίνωμα με μετρούμενη μέγιστη διήθηση ≥5 mm (μεγαλύτερο του σταδίου IA), βλάβη περιορισμένη στον τράχηλο της μήτρας ^β
IB1	Διηθητικό καρκίνωμα με ≥5 mm βάθος στρωματικής διήθησης και μέγιστη διάσταση <2 cm
IB2	Διηθητικό καρκίνωμα με μέγιστη διάσταση ≥2 cm και <4 cm
IB3	Διηθητικό καρκίνωμα με μέγιστη διάσταση ≥4 cm
II	Το καρκίνωμα διηθεί πέραν της μήτρας, αλλά δεν έχει επεκταθεί στο κατώτερο τριτημόριο του κόλπου ή στο πυελικό τοίχωμα
IIA	Συμμετοχή περιορισμένη στα ανώτερα δύο τριτημόρια του κόλπου χωρίς συμμετοχή των παραμητρίων
IIA1	Διηθητικό καρκίνωμα μέγιστης διάστασης <4 cm
IIA2	Διηθητικό καρκίνωμα μέγιστης διάστασης ≥4 cm
IIB	Με παραμήτρια συμμετοχή αλλά όχι μέχρι το πυελικό τοίχωμα
III	Το καρκίνωμα εμπεριέχει το κατώτερο τριτημόριο του κόλπου και/ή επεκτείνεται στο πυελικό τοίχωμα και/ή προκαλεί υδρονέφρωση ή μη λειτουργικό νεφρό και/ή εμπεριέχει πυελικούς και/ή παραορτικούς λεμφαδένες
IIIA	Το καρκίνωμα εμπεριέχει το κατώτερο τριτημόριο του κόλπου, χωρίς επέκταση στο πυελικό τοίχωμα
IIIB	Επέκταση στο πυελικό τοίχωμα και/ή υδρονέφρωση ή μη λειτουργικό νεφρό (εκτός και αν οφείλεται σε άλλη γνωστή αιτία)
IIIC	Συμμετοχή πυελικών και/ή παραορτικών λεμφαδένων, ανεξαρτήτως μεγέθους και επέκτασης
IIIC1	Μετάσταση μόνο σε πυελικούς λεμφαδένες
IIIC2	Μετάσταση σε παραορτικούς λεμφαδένες
IV	Το καρκίνωμα έχει επεκταθεί πέρα από την μικρή πύελο ή εμπεριέχει (αποδεδειγμένα με βιοψία) τον βλεννογόνο της κύστης ή του ορθού
IVA	Επέκταση σε γειτονικά πυελικά όργανα
IVB	Επέκταση σε απομακρυσμένα όργανα

Η βασική αιτία, που η FIGO προχώρησε σε αυτήν την αλλαγή, είναι γιατί παλαιότερα επιθυμούσε ένα κλινικό σύστημα σταδιοποίησης που θα μπορεί να χρησιμοποιείται με ευχέρεια σε αναπτυσσόμενες, αλλά και αναπτυσσόμενες χώρες. Έτσι, θα εξαχεται συμπέρασμα με χρήση μόνο κλινικής εξέτασης, ακτινογραφιών (απλή ακτινογραφία θώρακα και ενδοφλέβια πυελογραφία) και βασικών διαγνωστικών διαδικασιών (εξέταση υπό αναισθησία, πρωκτοσκόπηση, κυστεοσκόπηση, υστεροσκόπηση). Ωστόσο, πολλοί ιατροί χρησιμοποιούσαν επιπλέον CT ή MRI ή PET για να ορίσουν ένα πιο εμπεριστατωμένο θεραπευτικό πλάνο, ακόμη και αν αυτές οι εξετάσεις δε θα άλλαζαν το στάδιο της νόσου. Για παράδειγμα, ασθενής με στάδιο IB1 καρκίνο τραχήλου της μήτρας, η οποία σε CT που διενεργήθηκε, παρουσίασε θετικούς πυελικούς λεμφαδένες, αν και το στάδιο της θα θεωρούνταν ακόμη IB1, η θεραπεία

της θα έπρεπε να αλλάξει από χειρουργείο σε χημειοθεραπεία. Το νέο σύστημα σταδιοποίησης επιτρέπει την είσοδο πιο εξελιγμένων απεικονιστικών μέσων, παραμένει όμως κλινικό, αφού δεν απαιτείται παρεμβατική χειρουργική μέθοδος για την εκτίμηση του σταδίου.

Πέραν του συστήματος σταδιοποίησης που προτείνει η FIGO, η Αμερικάνικη Επιτροπή προτείνει το σύστημα σταδιοποίησης **TNM**, το οποίο είναι το εξής: ⁵⁴⁵

Πρωτοπαθής όγκος (T)	
Tx	Άγνωστο το μέγεθος του όγκου
T0	Δεν υπάρχει ένδειξη ότι υπάρχει όγκος
T1	Καρκίνωμα περιορισμένο στον τράχηλο(επέκταση προς τη μήτρα θα πρέπει να αγνοείται)
T1a	Διηθητικό καρκίνωμα που διεγνώσθη μόνο δια μικροσκόπησης. Μέγιστη διήθηση στρώματος τα 5 χιλιοστά και μέγιστη οριζόντια εξάπλωση τα 7 χιλ. Επέκταση προς τα αγγεία ή τα λεμφαγγεία δεν επηρεάζει την κατάσταση.
T1a1	Μέγιστη στρωματική διήθηση τα 3 χιλ. με μέγιστη οριζόντια εξάπλωση τα 7 χιλ.
T1a2	Στρωματική διήθηση 3-5 χιλ. με μέγιστη οριζόντια εξάπλωση τα 7 χιλ.
T1β	Κλινικά ορατές βλάβες που περιορίζονται στον τράχηλο ή μικροσκοπικές βλάβες μεγαλύτερες από T1a/T1β. Περιλαμβάνει όλες τις ορατές βλάβες, ακόμη και αυτές με επιφανειακή διήθηση.
T1β1	Κλινικά ορατή βλάβη κάτω από 4 εκ. στη μέγιστη μεγέθυνση
T1β2	Κλινικά ορατή βλάβη πάνω από 4 εκ. στη μέγιστη μεγέθυνση
T2	Καρκίνωμα που διηθεί πέραν της μήτρας αλλά όχι το πυελικό τοίχωμα ή το κατώτερο 1/3 του κόλπου
T2a	Δεν διηθεί το παραμήτριο
T2a1	Κλινικά ορατή βλάβη κάτω από 4 εκ. στη μέγιστη μεγέθυνση
T2a2	Κλινικά ορατή βλάβη πάνω από 4 εκ. στη μέγιστη μεγέθυνση
T2β	Ο όγκος διηθεί τα παραμήτρια
T3	Ο όγκος εξαπλώνεται πέρα από το πυελικό τοίχωμα* ή/και διηθεί το κατώτερο 1/3 του κόλπου ή/και προκαλεί υδρονέφρωση ή μη λειτουργικό νεφρό
T3a	Ο όγκος διηθεί το κατώτερο 1/3 του κόλπου αλλά όχι το πυελικό τοίχωμα
T3β	Ο όγκος διηθεί το πυελικό τοίχωμα ή προκαλεί υδρονέφρωση ή μη λειτουργικό νεφρό
T4	Ο όγκος το βλεννογόνο της ουροδόχου κύστης ή του ορθού ή/και εκτείνεται πέραν της πυέλου
*Το πυελικό τοίχωμα ορίζεται ως οι μύες, η περιτονία, οι νευραγγειακές δομές και σκελετικές δομές της πυέλου. Σε δακτυλική εξέταση, δεν υπάρχει χώρος ελεύθερος καρκίνου μεταξύ του όγκου και του πυελικού τοιχώματος.	

Περιοχικοί Λεμφαδένες(N)		
NX	Άγνωστη η παρουσία τους	
N0	Δεν υπάρχουν	
N0(i _x)	Απομονωμένα καρκινικά κύτταρα σε λεμφαδένες μικρότερους από 0.2 χιλ.	
N1	Μετάσταση στους περιοχικούς λεμφαδένες	
Απομακρυσμένη Μετάσταση (M)		
M0	Καμία μετάσταση	
M1	Απομακρυσμένη μετάσταση(συμπεριλαμβανομένης της περιτοναϊκής εξάπλωσης ή διήθησης υπερκλειθίων ή μεσοθωράκιων ή άλλων απομακρυσμένων λεμφαδένων ή μετάστασης στους πνεύμονες, το ήπαρ ή τα οστά)	
Σταδιοποίηση		
T	M	Στάδιο
T1	M0	I
T1α	M0	IA
T1α1	M0	IA1
T1α2	M0	IA2
T1β	M0	IB
T1β1	M0	IB1
T1β2	M0	IB2
T2	M0	II
T2α	M0	IIA
T2α1	M0	IIA1
T2α2	M0	IIA2
T2β	M0	IIB
T3	M0	III
T3α	M0	IIIA
T3β	M0	IIIB
T4	M0	IVA
T _x	M1	IVB

Διαδικασία Σταδιοποίησης

Φαίδρα Κολυπέρα, Ιωάννης Κανινής

Σύμφωνα με τη σταδιοποίηση της FIGO, δεν είναι απαραίτητο να γίνουν όλες οι εξετάσεις που θα αναλυθούν παρακάτω. Για παράδειγμα, αν ο ιατρός διαθέτει περιορισμένα μέσα, μπορεί να διεκπεραιώσει τη διαδικασία της σταδιοποίησης μόνο με κλινική εξέταση, βιοψία και ενδοσκόπηση. Το ερώτημα για τα είδη των διαγνωστικών τεχνικών που θα εφαρμόσει, έγκειται απόλυτα στην διακριτική του ευχέρεια και στα μέσα που διαθέτει. Παρατίθενται οι εξετάσεις που δύναται να επιχειρήσει:^{546,547}

- Κλινική σταδιοποίηση με κλινική εξέταση της περιοχής της πυέλου καθώς και εξέταση για απομακρυσμένες μεταστάσεις (πχ ψηλάφηση ήπατος, έλεγχος για υπερκλείδιοι λεμφαδένες)
- Βιοψία τραχήλου
- Ενδοσκόπηση(υστεροσκόπηση, κυστεοσκόπηση, πρωκτοσκόπηση)
- Απεικονίσεις (IVP για πιθανή απόφραξη του ουροποιητικού, απλή ακτινογραφία θώρακα, καθώς και απλές ακτινογραφίες του σκελετού γενικότερα, CT για έλεγχο συμμετοχής πυελικών ή παρααορτικών λεμφαδένων, MRI ή και US για εξακρίβωση του μεγέθους του όγκου και της τοπικής εξάπλωσης).

Οι απεικονιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στις μέρες μας στην κλινική πράξη για την αξιολόγηση του καρκίνου είναι κυρίως η μαγνητική τομογραφία (MRI), η αξονική τομογραφία (CT) και η ποζιτρονική υπολογιστική τομογραφία (PET-CT).⁵⁴⁸ Παλαιότερα χρησιμοποιούμενες μέθοδοι, όπως κλύσμα με βάριο, ενδοφλέβια ουρογραφία και λεμφαγγειογραφία έχουν εγκαταλειφθεί, ενώ επεμβατικές μέθοδοι όπως η ορθοσιγμοειδοσκόπηση αποφεύγονται. Ωστόσο υστεροσκόπηση, κυστεοσκόπηση και πρωκτοσκόπηση εξακολουθούν να γίνονται, αν και λιγότερο συχνά. Η χρησιμότητα των απεικονιστικών τεχνικών στην σταδιοποίηση και στην επιλογή της θεραπείας έγκειται στο ότι, ενώ οι όγκοι IA1 κατά FIGO είναι εξ' ορισμού μόνο μικροσκοπικοί και οι όγκοι IIIB και IVA είναι δυνατόν να βρεθούν με κλινική εξέταση, οι ενδιάμεσοι είναι πιο δύσκολο να εκτιμηθούν κλινικά ως προς την επέκτασή τους στο παραμήτριο, την ύπαρξη μεταστάσεων στους λεμφαδένες και την επέκτασή τους στο τοίχωμα της μήτρας. Σημαντικό θεραπευτικό και προγνωστικό ρόλο έχει το μέγεθος του όγκου και η τοπική του επέκταση. Απεικόνιση για την εκτίμηση του γίνεται όταν δεν είναι εξωφυτικός, οπότε ορατός με κολπιοσκόπηση, αλλά αναπτύσσεται με ενδοτραχηλική επέκταση, οπότε γίνεται MRI πυέλου. Ο όγκος φαίνεται ως αυξημένη ένταση σήματος στην T2 ακολουθία. Η MRI χρησιμοποιείται, επίσης, για την εκτίμηση του τοιχώματος της μήτρας, του έσω τραχηλικού στομίου, της επέκτασης στο παραμήτριο και της επέκτασης στα γειτονικά όργανα, δηλαδή την ουροδόχο κύστη, το ορθό και τον κόλπο, γιατί φαίνεται πως υπερέχει της φυσικής εξέτασης και της CT.^{549,550} Η CT δεν είναι πρώτη επιλογή στην εξέταση του καρκίνου του τραχήλου,

καθώς δεν έχει την αποτελεσματικότητα της MRI ως προς τον διαχωρισμό του καρκινικού ιστού από το φυσιολογικό στρώμα. Επιλέγεται, όμως, επειδή είναι ευρέως διαθέσιμη, γίνεται με σκιαγραφικό (εφόσον δεν υφίστανται αντενδείξεις) και αν ο καρκίνος είναι ορατός απεικονίζεται ως υπόπυκνη ή ισόπυκνη μάζα σε σχέση με το παρακείμενο στρώμα και το μυομήτριο. Για την διερεύνηση τυχόν απομακρυσμένων μεταστάσεων, όμως, η CT θώρακα, κοιλίας και πυέλου είναι πρώτη επιλογή.^{551, 552} Η επέκταση της νόσου στην ουροδόχο κύστη και τον ουρητήρα μπορεί να προκαλέσει υδρονέφρωση και κατά συνέπεια να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια. Η εξέταση που χρησιμοποιείται για σταδιοποίηση είναι η ενδοφλέβια πυελογραφία.⁵⁴⁶

Σε έλλειψη αναπτυγμένων απεικονιστικών τεχνικών γίνεται ενδοφλέβια πυελογραφία ή υπέρηχος νεφρών, αλλά όταν υπάρχουν προτιμώνται τα: ολόσωμη PET/CT (με FDG, fluorodeoxyglucose), CT κοιλίας/πυέλου ή MRI πυέλου. Ο καρκίνος του τραχήλου μπορεί να κάνει μετάσταση στους πνευλικούς, παρααορτικούς ή και σε απομακρυσμένους λεμφαδένες και η διερεύνησή τους είναι αναγκαία, αφού η λεμφαδενική μετάσταση συνδέεται με χειρότερη πρόγνωση και επηρεάζει την θεραπεία. Για την εκτίμηση των λεμφαδενικών μεταστάσεων μπορεί να χρησιμοποιηθούν απεικονιστικές τεχνικές αλλά η χειρουργική εκτομή είναι το gold standard. Από τις απεικονιστικές τεχνικές η PET/CT έχει πολύ καλή διαγνωστική ακρίβεια για την ανίχνευση των μεταστατικών λεμφαδένων και είναι ανώτερη των άλλων απεικονιστικών μεθόδων. Όταν δεν είναι διαθέσιμη μπορούν να χρησιμοποιηθούν η CT κοιλίας/πυέλου με σκιαγραφικό και η MRI πυέλου. Οι προαναφερθείσες μη επεμβατικές τεχνικές έχουν αντικαταστήσει την παλαιότερα χρησιμοποιούμενη λεμφαγγειογραφία.⁵⁵³

Όσον αφορά την χειρουργική εκτίμηση των λεμφαδένων, αυτή γίνεται πάντα στην περίπτωση της ριζικής υστερεκτομής. Επιπλέον, λήψη λεμφαδένων πραγματοποιείται σε κάποιες γυναίκες που υποβάλλονται σε αρχική χημειοθεραπεία. Αν και τα ευρήματα από θετικούς λεμφαδένες δεν αλλάζουν το στάδιο κατά FIGO, έχει βρεθεί ότι στο 43% των περιπτώσεων μεταβάλλουν το θεραπευτικό πλάνο.

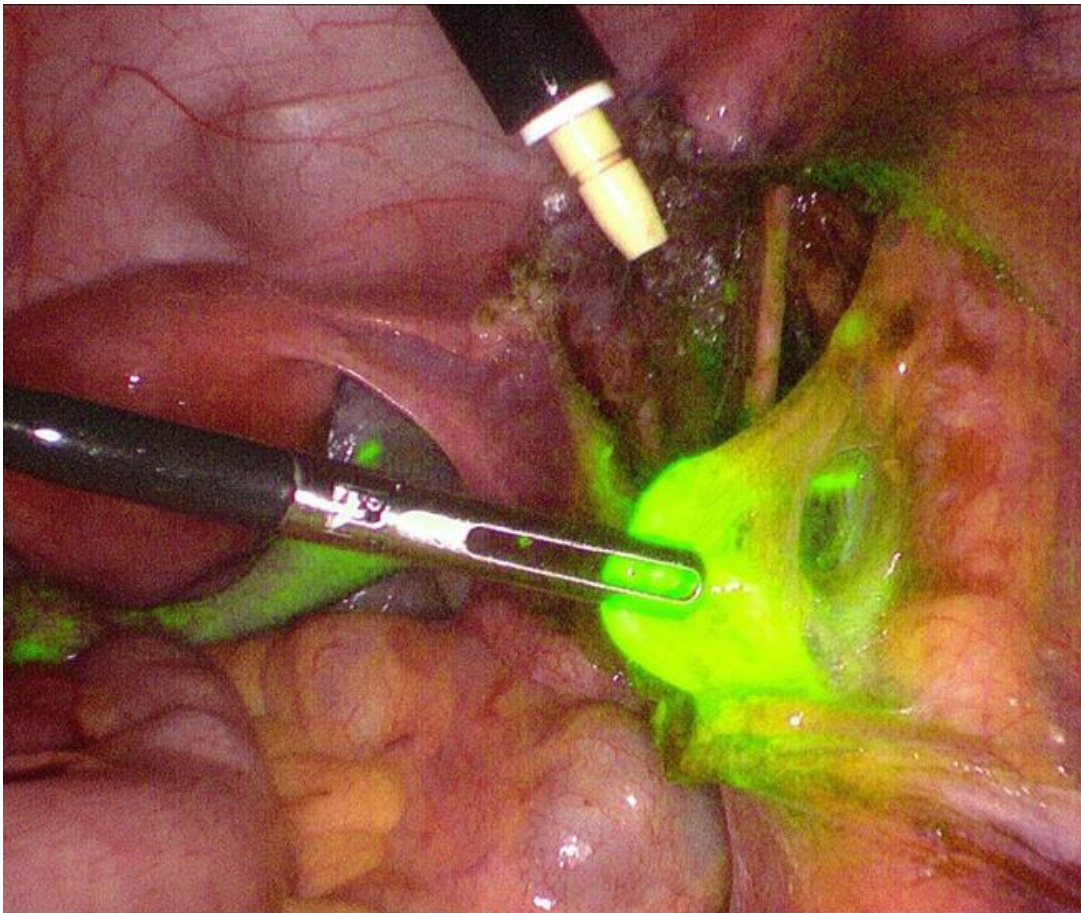
Η αναγκαιότητα και η έκταση της λεμφαδενεκτομής (πνευλικό και παρααορτικό λεμφαδένες) εξαρτάται από το στάδιο της νόσου και τα απεικονιστικά αποτελέσματα.^{554,555,556, 557}

- Σε όγκους σταδίου IA1 (συμπεριλαμβανομένου των αδενοκαρκινωμάτων) δεν πραγματοποιείται (αφού η πιθανότητα μετάστασης σε αυτό το στάδιο είναι υπό του 1%) με μοναδική εξαίρεση την περίπτωση της διήθησης του λεμφαγγειακού χώρου, η οποία φυσικά είναι εξαιρετικά σπάνια σε στάδιο IA1.
- Σε όγκους σταδίου IA2 ή μικροσκοπικοί IB1, το ρίσκο για λεμφαδενική μετάσταση είναι της τάξεως του 2-8% και επιλέγεται να αφαιρούνται μονάχα οι πνευλικό λεμφαδένες. Ωστόσο, αν τα απεικονιστικά μέσα δείξουν θετικούς παρααορτικούς λεμφαδένες ή οι πνευλικό παρουσιάσουν ιδιαίτερα αυξημένο μέγεθος, προτείνεται η αφαίρεση και των παρααορτικών λεμφαδένων.
- Σε όγκους σταδίου IB1 και IIA1, προτείνεται ριζική πνευλική λεμφαδενεκτομή κατά την ώρα της ριζικής υστερεκτομής. Η απόφαση της επιπλέον αφαίρεσης των παρααορτικών λεμφαδένων επαφίεται στην κρίση του χειρουργού.

Πιθανές επιπλοκές από την λεμφαδεκτομή συνιστούν οι εξής:⁵⁵⁸

- ✓ Αγγειακή βλάβη
- ✓ Τραυματισμός ουρητήρα
- ✓ Λοίμωξη
- ✓ Σχηματισμός συριγγίου
- ✓ Λεμφοίδημα/λεμφοκύστη
- ✓ Ειλεός
- ✓ Θρομβοφλεβίτις

Για τον ρόλο του στην σταδιοποίηση βρίσκεται υπό έρευνα και ο λεμφαδένας φρουρός, ο οποίος φαίνεται πολλά υποσχόμενος. Κάθε κέντρο αναπτύσσει τα δικά του πρωτόκολλα αναγνώρισης και φαίνεται πως σε σχέση με τις άλλες μεθόδους σταδιοποίησης η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα είναι ανώτερη. Πιο συγκεκριμένα, σε μια έρευνα του 2006 φάνηκε ότι έχει μεγαλύτερη ειδικότητα και ευαισθησία σε σχέση με τις απεικονιστικές τεχνικές (PET, CT, MRI). Σήμερα, οι πιο διαδεδομένες μέθοδοι για την πραγματοποίησή του είναι χρησιμοποιώντας το μπλε του μεθυλενίου, το ραδιενεργό τεχνητό και πρόσφατα εξετάζεται το πράσινο της ινδοκυανίνης. Με τα μέχρι τώρα δεδομένα, είναι αποδεκτό ότι η τεχνική του φρουρού λεμφαδένα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στα πρώιμα στάδια του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, ειδικά αν η γυναίκα επιθυμεί να κυφορήσει μελλοντικώς⁵⁵³.



Πράσινο της ινδοκυανίνης σε δεξιό έξω λαγόνιο λεμφαδένα φρουρό, σε ασθενή σταδίου IB⁵⁵⁹

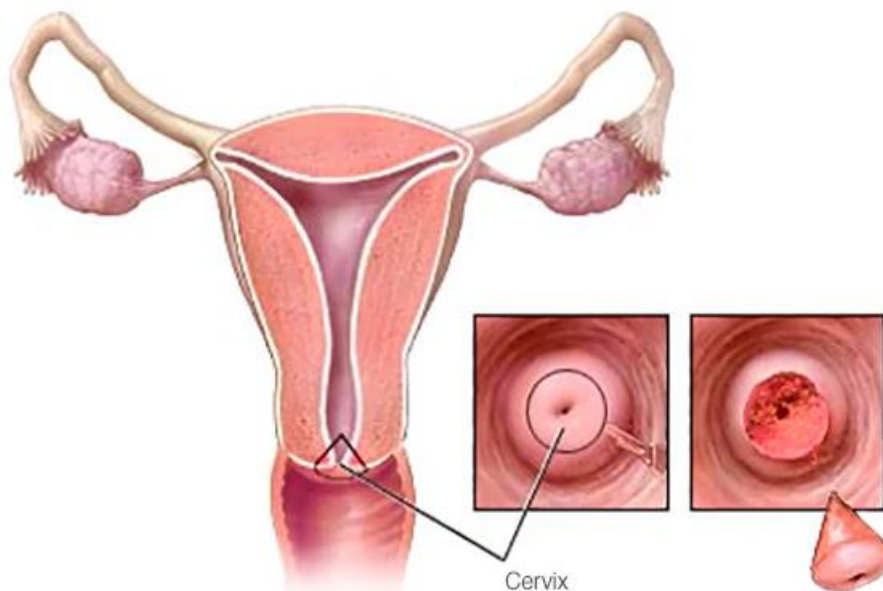
Τέλος, αξίζει να γίνει αναφορά και στην εργαστηριακή εκτίμηση του καρκίνου του τραχήλου, η οποία δεν αποτελεί μέρος της σταδιοποίησης αλλά κομμάτι της προθεραπευτικής εκτίμησης. Πιο συγκεκριμένα, κάθε γυναίκα με καρκίνο του τραχήλου θα πρέπει να υποβάλλεται σε γενική και βιοχημική εξέταση αίματος και σε γενική ούρων, ώστε να καταστεί σαφής αφενός η κατάσταση του νοσούντος οργανισμού και αφετέρου το δυναμικό της νόσου. Από την άλλη πλευρά, η χρήση καρκινικών δεικτών είναι υπό διερεύνηση προς το παρόν. Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι είναι το αντιγόνο του πλακώδους καρκινώματος(SCC), το CEA, το Ca-125, και το CYFRA 21-2, χωρίς όμως να είναι αποδεδειγμένος και σαφής ο ρόλος τους τόσο στην πρόγνωση της νόσου, όσο και στη θεραπεία αυτής, καθώς και στον υπολογισμό της πιθανότητας υποτροπής.^{560,561}

Γενικά για τις θεραπευτικές επιλογές του Ca τραχήλου

Θεοφανώ Ζούμπου

Κωνοειδής εκτομή

Η κωνοειδής εκτομή ορίζεται ως εκτομή κωνικού ή κυλινδρικού σφηνοειδούς τμήματος από τον τράχηλο της μήτρας που περιλαμβάνει τη ζώνη μετάπτωσης και όλο ή τμήμα του ενδοτραχηλικού σωλήνα. Χρησιμοποιείται για την οριστική διάγνωση των πλακωδών ή αδενικών ενδοεπιθηλιακών βλαβών, για την αφαίρεση των μικροδιηθητικών καρκινωμάτων και για τη συντηρητική θεραπεία των ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών του τραχήλου της μήτρας (CIN)⁵⁶².

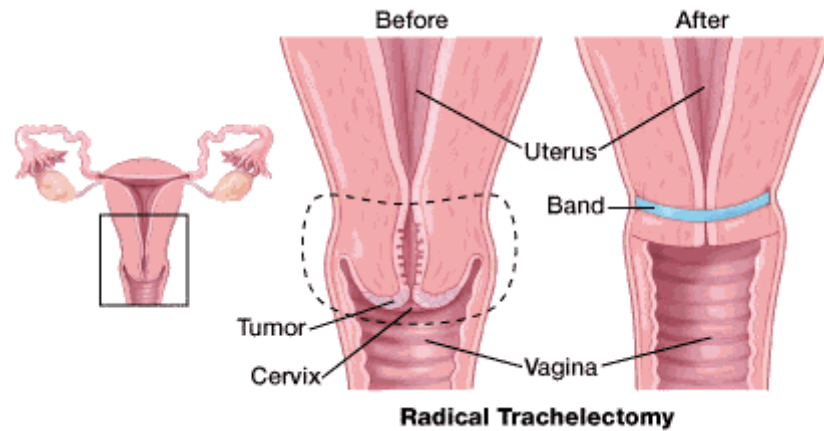


© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Ριζική τραχηλεκτομή

Αυτή η χειρουργική επιλογή μπορεί να διατηρήσει τη γονιμότητα σε επιλεγμένες νέες γυναίκες με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και ενδείκνυται για όσα στάδια του καρκίνου προτείνεται και η ριζική υστερεκτομή. Σε σύγκριση, βέβαια, με τη ριζική υστερεκτομή, η ριζική τραχηλεκτομή επιλέγεται λιγότερο συχνά. Αρχικά, η προσπέλαση γινόταν διακολπικά⁵⁶³, αλλά πλέον η πιο συχνή είναι η κοιλιακή⁵⁶⁴. Η κοιλιακή προσπέλαση επιτρέπει την ευρύτερη εκτομή των παραμητρίων και είναι κατάλληλη για ασθενείς με μεγαλύτερους όγκους (> 2cm). Τα αγγεία της μήτρας απολινώνονται, τα παραμήτρια αφαιρούνται, γίνεται ουρητηρόλυση για την προστασία των ουρητήρων, η ουροδόχος κύστη και του ορθού κινητοποιούνται και το ανώτερο τμήμα του κόλπου αφαιρείται. Για την αφαίρεση του τραχήλου, γίνεται τομή στο ύψος ή ακριβώς κάτω από το έσω τραχηλικό στόμιο. Στόχος είναι να διατηρηθούν 5mm ενδοτραχηλικού συνδεδεμένα με τη μήτρα. Από το υπολειπόμενο αυτό τμήμα του ενδοτραχήλου λαμβάνεται δείγμα ιστού που αποστέλλεται για ταχεία βιοψία. Εάν η

βιοψία είναι αρνητική, ο χειρουργός προχωρά στην αποκατάσταση της πυέλου. Γίνεται περίδεση με τοποθέτηση πεσσού (cerclage) με μη απορροφήσιμα ράμματα και, στη συνέχεια, η μήτρα συρράπτεται στον κόλπο με απορροφήσιμα ράμματα. Η αιματική παροχή του σώματος της μήτρας εξασφαλίζεται εκατέρωθεν μέσω των μητρικών κλάδων των ωοθηκικών αρτηριών.



Ριζική Τραχηλεκτομή (από American Cancer Society)

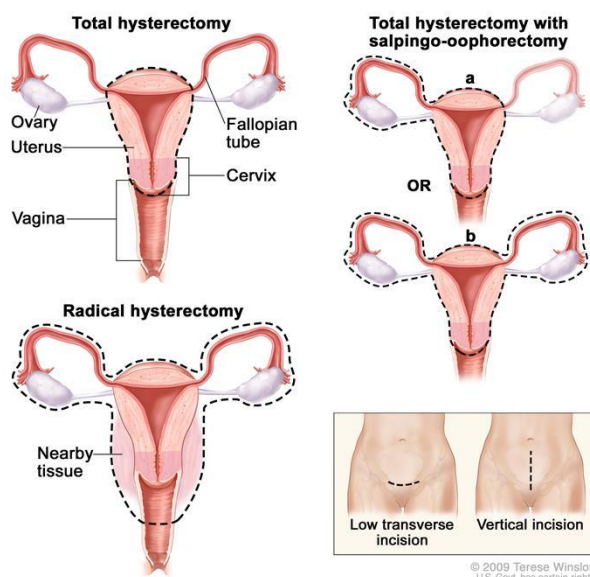
Μετά τη ριζική τραχηλεκτομή, οι γυναίκες συνεχίζουν να έχουν έμμηνο ρύση και μπορούν να συλλάβουν φυσικά. Εντούτοις, συχνά αναπτύσσεται στένωση του τραχήλου της μήτρας και, συνεπώς, απαιτείται ενδομήτρια σπερματέγχυση ή εξωσωματική γονιμοποίηση. Οι κυήσεις αυτές παρουσιάζουν συχνότερα επιπλοκές όπως αποβολή στο δεύτερο τρίμηνο και υψηλότερα ποσοστά πρόωρου τοκετού^{565,566}. Σε μια ανασκόπηση 485 γυναικών για τις οποίες το θεραπευτικό πλάνο ήταν αρχικά η ριζική τραχηλεκτομή, σε 47 περιπτώσεις (10%) η απόφαση άλλαξε σε ριζική υστερεκτομή. Άλλες 25 ασθενείς χρειάστηκαν επικουρική θεραπεία με βάση τα παθολογοανατομικά τους ευρήματα. Έτσι, η γονιμότητα διατηρήθηκε σε 413 γυναίκες (85%). Σε αυτήν την ομάδα, καταγράφηκαν 75 εγκυμοσύνες, 18 αποβολές, 47 τοκετοί (19 τελειόμηνοι, 12 πρόωροι, 16 άγνωστο), ενώ 10 γυναίκες ήταν έγκυες κατά τη στιγμή της δημοσίευσης⁵⁶⁷. Συνιστάται καισαρική με κλασική τομή.

Υστερεκτομή

Οι ασθενείς σταδίου IA2 έως IIA κατά FIGO, δηλαδή αυτές χωρίς εμφανή συμμετοχή των παραμητρίων, μπορούν να επιλεγούν για ριζική υστερεκτομή με πυελικό λεμφαδενικό καθαρισμό και με ή χωρίς παραορτικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Η χειρουργική επέμβαση είναι κατάλληλη για όσες ασθενείς μπορούν να υποβληθούν στη διαδικασία του χειρουργείου, για όσες ασθενείς επιθυμούν να αποφύγουν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας, και/ή για όσες ασθενείς αντενδείκνεται η ακτινοθεραπεία της πυέλου. Οι τυπικές υποψήφιες ασθενείς είναι οι νεαρές σε ηλικία στις οποίες μας ενδιαφέρει η διατήρηση των ωοθηκών, αλλά και η διατήρηση ενός λειτουργικού κόλπου. Ιστορικά, υπάρχουν 5 τύποι υστερεκτομής, ωστόσο σήμερα, κλινικά, οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται διακρίνονται σε τύπου I,

τύπου II και τύπου III. Οι τεχνικές αυτές διαφοροποιούνται ως προς την έκταση των παρακείμενων ιστών που αφαιρούνται⁵⁶².

Στη τύπου I (απλή) υστερεκτομή, αφαιρείται η μήτρα και ο τράχηλος, αλλά δεν είναι απαραίτητη η αφαίρεση του παραμητρίου. Επιλέγεται για καλοήθεις παθολογίες, προδιηθητική τραχηλική νόσο και για σταδίου IA1 καρκίνο του τραχήλου. Στην τύπου II υστερεκτομή, ή αλλιώς τροποποιημένη ριζική υστερεκτομή, αφαιρείται ο τράχηλος, το εγγύς μέρος του κόλπου, οι παραμητρικοί και οι παρατραχηλικοί ιστοί. Αυτός ο τύπος υστερεκτομής είναι κατάλληλος για ασθενείς σταδίου IA1 με λεμφαγγειακή διήθηση. Σε κάποια κέντρα, η τύπου II υστερεκτομή επιλέγεται και σε γυναίκες σταδίου IA2 ή IB, με καλά αποτελέσματα⁵⁶⁸. Η τύπου III ή ριζική υστερεκτομή περιλαμβάνει την εκτενέστερη εκτομή των παραμητρίων. Στόχος της επέμβασης αυτής είναι η αφαίρεση της μικροσκοπικής νόσου από το παραμήτριο και γύρω από τους ιερομητρικούς συνδέσμους. Συνοπτικά τα βήματα της επέμβασης: οι μητρικές αρτηρίες απολινώνονται στην έκφυσή τους από τις έσω λαγόνιες αρτηρίες και αφαιρείται όλο το παραμήτριο. Οι ουρητήρες παρασκευάζονται και μετακινούνται πλαγιότερα για να προστατευθούν. Η ουροδόχος κύστη και το ορθό μετακινούνται κάτωθεν και αποκαλύπτεται ο κόλπος ώστε να εκταμούν $\geq 2\text{cm}$ του εγγύς τμήματός του. Οι ιερομητρικοί σύνδεσμοι αποκλείονται στο μέσον τους (clamping). Η τεχνική αυτή επιλέγεται σε όγκους σταδίου IA2, IB1, IIA1, σε ορισμένες περιπτώσεις σταδίου IB2 και σε ασθενείς με σχετικές αντενδείξεις για ακτινοθεραπεία. Στις αντενδείξεις αυτές περιλαμβάνονται ο διαβήτης, η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου, η υπέρταση, οι νόσοι του κολλαγόνου, η ΙΦΝΕ και οι όγκοι των εξαρτημάτων.



Τύποι υστερεκτομών

Πυελική εξεντέρωση

Αυτή η ριζική χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνει την αφαίρεση της ουροδόχου κύστης, του ορθού, της μήτρας, των σαλπίνγων, των ωθηκών (εάν υπάρχουν), του κόλπου και των περιβαλλόντων ιστών. Λαμβάνεται υπόψη σε γυναίκες σταδίου IVA⁵⁶².

Ακτινοθεραπεία

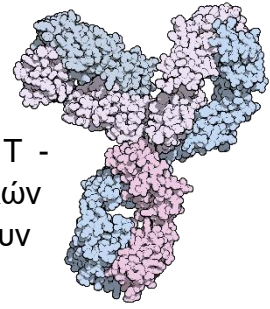
Στον καρκίνο του τραχήλου, η ακτινοθεραπεία μπορεί να αποτελέσει την πρώτη γραμμή θεραπείας, μόνη ή σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση ή χημειοθεραπεία (συνήθως σισπλατίνη), ή να επιλεγεί σε περιπτώσεις υποτροπής ή μεταστατικής νόσου. Οι πιο συχνές μορφές ακτινοθεραπείας για αυτόν τον τύπο καρκίνου είναι η εξωτερική ακτινοβολία δέσμης και η βραχυθεραπεία. Πιθανές παρενέργειες της εξωτερικής ακτινοβολίας είναι βραχυπρόθεσμα η ναυτία, οι εμετοί, οι διαταραχές του ΓΕΣ, οι δερματικές βλάβες, η κυστίτιδα, οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, η αναιμία, η ουδετεροπενία, η θρομβοπενία κ.α. Μακροπρόθεσμα, η ακτινοθεραπεία μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα όπως στένωση και ξηρότητα του κόλπου, και συνεπώς διαταραχές της σεξουαλικής λειτουργίας, χρόνια μετακινική κυστίτιδα, οστικά προβλήματα, προβλήματα του λεμφικού συστήματος κ.α.

Στη βραχυθεραπεία ή εσωτερική ακτινοβολία, μια πηγή ακτινοβολίας τοποθετείται μέσα (ενδοκοιλιακά) ή κοντά στον όγκο, ώστε να μεγιστοποιηθεί η επίδρασή της στα καρκινικά κύτταρα. Υπάρχουν 2 τύποι βραχυθεραπείας, η βραχυθεραπεία χαμηλού ρυθμού δόσης (Low Dose Rate - LDR) και η βραχυθεραπεία υψηλού ρυθμού δόσης (High Dose Rate - HDR). Στην πρώτη περίπτωση, το ραδιενεργό υλικό τοποθετείται και παραμένει στον ασθενή για διάστημα ημερών, ενώ στη δεύτερη τοποθετείται κάθε φορά για διάστημα λίγων λεπτών⁵⁶⁹.

Χημειοθεραπεία, στοχευμένη θεραπεία και ανοσοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία μπορεί να δοθεί σαν πρώτη γραμμή θεραπεία, συνηθέστερα ταυτόχρονα με ακτινοθεραπεία, αλλά και σε προχωρημένα στάδια νόσου, και σε υποτροπές. Στην πρώτη περίπτωση, η χημειοθεραπεία που δίνεται είναι σισπλατίνη ή σισπλατίνη με 5 - φθοριοουρακίλη (5 - FU). Για πιο προχωρημένη ή υποτροπιάζουσα νόσο, χρησιμοποιούνται συνήθως συνδυασμοί των εξής: σισπλατίνη, καρβοπλατίνη, πακλιταξέλη, τοποτεκάνη. Από παρενέργειες, η ασθενής μπορεί να έχει ναυτία, εμετούς, ανορεξία, κόπωση, απώλεια των μαλλιών, αναιμία - ουδετεροπενία - θρομβοπενία και, μακροπρόθεσμα, αλλαγές στον εμμηνορρυσιακό κύκλο, νευροπάθεια και νεφροτοξικότητα⁵⁷⁰.

Η στοχευμένη θεραπεία στον καρκίνο του τραχήλου αναφέρεται στη χρήση του bevacizumab (Avastin), που είναι αναστολέας της αγγειογένεσης καθώς μπλοκάρει τον παράγοντα VEGF⁵⁷¹. Σε ό,τι αφορά την ανοσοθεραπεία, το pembrolizumab (Keytruda) είναι μονοκλωνικό αντίσωμα που μπλοκάρει τους υποδοχείς PD-1 των T - κυττάρων, ενισχύοντας την ανοσιακή απάντηση έναντι των καρκινικών κυττάρων. Χρησιμοποιείται σε μεταστατικούς και όγκους που συνεχίζουν να αυξάνονται και μετά την πρώτη γραμμή χημειοθεραπείας⁵⁷².



Χωροπληρωτικό μοντέλο του pembrolizumab

(από την Protein Data Bank)

Στάδιο IA

Οι όγκοι αυτής της κατηγορίας είναι μικροδιηθητικοί και κατά κανόνα μη ορατοί δια γυμνού οφθαλμού. Όπως αναφέρεται και στα κριτήρια ταξινόμησής τους, οι όγκοι αυτοί διηθούν τους ιστούς σε βάθος έως 5mm και σε πλάτος έως 7mm. Ο κίνδυνος για διασπορά στους λεμφαδένες είναι μικρός, ενώ η πρόγνωση μετά τη θεραπεία, εξαιρετική. Σε μια αναδρομική μελέτη μεταξύ ασθενών με όγκο μεγέθους ≤ 7 mm κατά πλάτος και >7 mm, φάνηκε ότι τόσο ο κίνδυνος μετάστασης στους πνευλικούς λεμφαδένες, όσο και τα ποσοστά των υποτροπών ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με όγκους > 7 mm. Οι όγκοι σταδίου IA διακρίνονται περαιτέρω σε IA1 και IA2.

Στάδιο IA1

Οι μικροδιηθητικοί αυτοί όγκοι επεκτείνονται έως 3mm σε βάθος και έως 7mm σε πλάτος, ενώ παρουσιάζουν τον χαμηλότερο κίνδυνο λεμφαδενικής μετάστασης. Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος λεμφαδενικής μετάστασης είναι περί το 1% σε όγκους μικρότερους από 1mm, και 1.5% σε όγκους μεγέθους 1-3mm. Σε δείγμα 4098 ασθενών αυτού του σταδίου, λιγότερο από το 1% απεβίωσε μετεγχειρητικά εξαιτίας της νόσου⁵⁷³. Δεδομένης, λοιπόν, της μικρής πιθανότητας για διασπορά της νόσου στους παρακείμενους λεμφαδένες, η κωνοειδής εκτομή του τραχήλου θεωρείται επαρκής θεραπεία⁵⁷⁴⁻⁵⁷⁷. Συγκεκριμένα για τις ασθενείς που θέλουν να προφυλάξουν τη γονιμότητα τους, προτιμάται η κωνοειδής εκτομή με loop ή laser, έναντι της κλασικής εκτομής με cold-knife. Παρόλα αυτά, σε γυναίκες που δεν επιθυμούν τη διατήρηση της γονιμότητας ή μετά την εμμηνόπαυση, προτιμάται η ολική υστερεκτομή (τύπου I).

Η θεραπεία ολοκληρώνεται με την κωνοειδή εκτομή εκτός εάν τα όρια της τομής είναι θετικά για υπολειπόμενο καρκινικό ιστό (οπότε και γίνεται εκ νέου κωνοειδής εκτομή), ή εάν υπάρχει επέκταση στον λεμφαγγειακό χώρο (LVSI). Σε ασθενείς σταδίου IA1, η παρουσία λεμφαγγειακής διήθησης αυξάνει τον κίνδυνο λεμφαδενικής διασποράς και υποτροπής στο 5%. Στο πλαίσιο αυτό, η θεραπεία αυτών των ασθενών συνίσταται σε τροποποιημένη ριζική υστερεκτομή (τύπου II υστερεκτομή) και πνευλικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Σε ασθενείς που επιθυμούν τη διατήρηση της γονιμότητας,

επιλέγεται εναλλακτικά η ριζική τραχηλεκτομή, σε συνδυασμό με πνευλικό λεμφαδενικό καθαρισμό⁵⁷⁸.

Σε ό,τι αφορά τα αδενοκαρκινώματα, αυτά διαγιγνώσκονται συνηθώς σε πιο προχωρημένο στάδιο σε σύγκριση με τα νεοπλασμάτα εκ πλακωδών κυττάρων του τραχήλου της μήτρας. Συνεπώς, τα δεδομένα που διαθέτουμε για τα μικροδιηθητικά αδενοκαρκινώματα είναι λίγα, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται διλήμματα και ως προς τη θεραπευτική τους προσέγγιση. Από τα υπάρχοντα δεδομένα, ωστόσο, φαίνεται ότι τα ποσοστά λεμφαδενικής συμμετοχής είναι παρόμοια με αυτά των πλακωδών καρκινωμάτων. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται 59 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με κωνοειδή εκτομή και διατήρηση της μήτρας. Σε αυτό το δείγμα, μετά την εκτομή, δεν παρατηρήθηκαν υποτροπές στις γυναίκες όπου δεν είχε διαγνωστεί λεμφαγγειακή διήθηση. Η πενταετής επιβίωση των ασθενών με αδενοκαρκίνωμα σταδίου IA1 που θεραπεύτηκαν με κωνοειδή εκτομή είναι 98%⁵⁷⁹.

Στάδιο IA2

Οι τραχηλικές βλάβες αυτού του σταδίου διηθούν το στρώμα σε βάθος 3 με 5mm, μεθίστανται σε λεμφαδένες σε ποσοστό 7% και υποτροπιάζουν σε ποσοστό > 4%. Η ασφάλεια της συντηρητικής θεραπείας δεν έχει αποδειχθεί για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Η ενδεδειγμένη θεραπεία για αυτές τις γυναίκες είναι η τροποποιημένη ριζική υστερεκτομή και ο πνευλικός λεμφαδενικός καθαρισμός. Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, οι πλακώδεις τραχηλικές βλάβες σταδίου IA2 αντιμετωπίζονται εναλλακτικά με κωνοειδή εκτομή του τραχήλου με λαπαροσκοπική (ή εξωπεριτοναϊκή) λεμφαδενεκτομή της πυέλου, ή με ριζική τραχηλεκτομή (κοιλιακή, κοιλιακή ή λαπαροσκοπική) και πνευλική λεμφαδενεκτομή, προκειμένου να διατηρηθεί η γονιμότητα. Στις γυναίκες αυτές, ο θεράπων ιατρός μπορεί να προχωρήσει και σε περίδεση τραχήλου για να ενισχύσει την επάρκειά του σε μια μελλοντική κύηση. Η παραπάνω θεραπευτική προσέγγιση έχει υψηλά ποσοστά επιτυχίας και έχουν αναφερθεί επιτυχείς κυήσεις. Επίσης, όταν οι ασθενείς επιλέγονται αυστηρά με βάση την ηλικία (< 45 ετών), το μέγεθος του όγκου (< 2cm) και την απουσία λεμφαδενικής συμμετοχής, τα ποσοστά υποτροπών είναι παρόμοια με αυτά μετά από ριζική υστερεκτομή^{578,580-583}. Μερικοί γυναικολόγοι συζητούν τη ριζική τραχηλεκτομή για όγκους έως 4cm, δηλαδή σταδίου IB1, ωστόσο, στο 1/3 των γυναικών αυτών θα κριθεί τελικά απαραίτητη η ριζική υστερεκτομή ή η επικουρική χημειοθεραπεία^{583,584}. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται να γίνεται προεγχειρητικά μαγνητική τομογραφία για την αξιολόγηση των παραμητρίων ή/και αξονική τομογραφία για την εκτίμηση της εξωτραχηλικής νόσου. Στην περίπτωση που ο όγκος διηθεί πέραν του έσω τραχηλικού στομίου, η τραχηλεκτομή αντενδείκνυται.

Πολλά κέντρα ασχολούνται με την αξιολόγηση της ασφάλειας της κωνοειδούς εκτομής ή της απλής υστερεκτομής τύπου I για τη θεραπεία ασθενών με μικροδιηθητικό καρκίνο τραχήλου, εφόσον η παραμητρική συμμετοχή είναι σπάνια σε αυτές. Σε μία μελέτη 51 γυναικών σταδίου IA1 έως IB1, οι γυναίκες που

αντιμετωπίστηκαν με κωνοειδή εκτομή ή με υστερεκτομή χωρίς λεμφαδενεκτομή, δεν παρουσίασαν υποτροπές για ένα μέσο διάστημα 21 μηνών⁵⁸⁵. 2 γυναίκες έλαβαν επικουρική χημειο - ακτινοθεραπεία, βάσει των ιστοπαθολογικών ευρημάτων τους. Επιδημιολογικά δεδομένα από 3987 γυναίκες έδειξαν παρόμοια ποσοστά επιβίωσης σε ασθενείς με μικροδιηθητικό αδενοκαρκίνωμα που υποβλήθηκαν σε κωνοειδή εκτομή συγκριτικά με υστερεκτομή. Αντίθετα, σε γυναίκες με πλακώδη μικροδιηθητικό καρκίνο, η υστερεκτομή προσέφερε καλύτερη επιβίωση σε σύγκριση με την κωνοειδή εκτομή⁵⁷⁹. Τέλος, σε μια εναλλακτική προσέγγιση, ασθενείς σταδίου IA1 και IA2 μπορούν να αντιμετωπιστούν μόνο με βραχυθεραπεία, με εξαιρετικά αποτελέσματα^{586,587}. Η βραχυθεραπεία αποτελεί επιλογή για ηλικιωμένες ασθενείς και για τις ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση λόγω συννοσηροτήτων.

Στάδιο IB έως IIA

Οι βλάβες σταδίου IB δεν μπορούν να χαρακτηριστούν μικροδιηθητικές, ωστόσο δεν επεκτείνονται πέραν των ορίων του τραχήλου. Οι βλάβες χαρακτηρίζονται περαιτέρω ως IB1 αν οι όγκοι έχουν μέγεθος $\leq 4\text{cm}$ ή ως IB2 εάν το μέγεθος τους είναι $> 4\text{cm}$. Οι καρκίνοι σταδίου II επεκτείνονται πέρα από τα όρια του τραχήλου. Μπορούν να διηθούν το άνω μέρος του κόλπου και τα παραμήτρια, αλλά όχι τα τοιχώματα της πυέλου. Οι όγκοι του Σταδίου IIA δεν έχουν παραμητρική συμμετοχή αλλά επεκτείνονται στον κόλπο μέχρι τα εγγύς δύο τρίτα του. Το στάδιο IIA υποδιαιρείται στο στάδιο IIA1 για μέγεθος όγκου $\leq 4\text{cm}$ και IIA2 για μέγεθος όγκου $> 4\text{cm}$. Ο καρκίνος του σταδίου IIB μπορεί να διηθεί τον κόλπο σε παρόμοια έκταση και, επίσης, προσβάλλει τα παραμήτρια.

Θεραπεία

Οι όγκοι σταδίου IB έως IIA δεν επεκτείνονται στις παραμήτρια και έτσι μπορούν να αντιμετωπιστούν με χειρουργική επέμβαση (ριζική υστερεκτομή) με πυελικό λεμφαδενικό καθαρισμό, συμπεριλαμβανομένων του θυρεοειδούς βόθρου, των έξω και κοινών λαγόνιων λεμφαδένων αμφοτερόπλευρα και του προϊερού χώρου. Ωστόσο, και η χημειο - ακτινοθεραπεία αποτελεί επιλογή. Σε μια προοπτική μελέτη για την πρωταρχική θεραπεία αυτών των ασθενών, 393 γυναίκες υποβλήθηκαν τυχαίοποιημένα είτε σε ριζική υστερεκτομή και λεμφαδενεκτομή πυέλου, είτε σε ακτινοθεραπεία. Οι διαφορές στα συνολικά ποσοστά πενταετούς επιβίωσης και τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης ελεύθερης νόσου στις δύο ομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντικές (83% και 74% αντίστοιχα). Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική χειρουργική επέμβαση ακολουθούμενη από ακτινοβολία είχαν την υψηλότερη θνησιμότητα⁵⁸⁸. Γενικά, τόσο η χημειο - ακτινοθεραπεία, όσο και η χειρουργική επέμβαση αποτελούν εξίσου καλές επιλογές, και η θεραπευτική απόφαση για κάθε γυναίκα πρέπει ιδανικά να βασίζεται σε κλινικούς παράγοντες όπως το εμμηνοπαυσιακό status, η ηλικία, οι συννοσηρότητες, η ιστολογία των όγκων και η διάμετρος του τραχήλου της μήτρας. Για τους καρκίνους σταδίου IB1 και IIA1, η

επιλογή της θεραπείας αφήνεται στη διακριτική ευχέρεια του ιατρού και στην προτίμηση του ασθενούς. Η γενική προσέγγισή για ασθενείς με ευμεγέθεις όγκους σταδίου IB2 ή II (μέγεθος > 4 cm) είναι κυρίως η χημειο - ακτινοθεραπεία, παρομοίως με τη θεραπεία των τραχηλικών όγκων προχωρημένου σταδίου.

Σε γενικές γραμμές, η ριζική υστερεκτομή για τους όγκους σταδίου IB έως IIA επιλέγεται συνήθως σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που επιθυμούν να διατηρήσουν την ωθητική λειτουργία και σε γυναίκες που έχουν ανησυχίες σχετικά με τη μεταβολή της σεξουαλικής τους λειτουργίας εξαιτίας της ακτινοθεραπείας. Η ηλικία και το βάρος δεν αποτελούν αντένδειξη για το χειρουργείο. Παρόλα αυτά, γενικά, οι ηλικιωμένες γυναίκες ενδέχεται να παραμείνουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στο νοσοκομείο, ενώ οι βαρύτερες γυναίκες μπορεί να έχουν μεγαλύτερης διάρκειας επέμβαση, μεγαλύτερη απώλεια αίματος και υψηλότερα ποσοστά επιπλοκών του χειρουργικού τραύματος. Η χειρουργική επέμβαση αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ή πνευμονική νόσο. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ακτινοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένης και της βραχυθεραπείας, αποτελεί επαρκή εναλλακτική επιλογή. Σε αυτές που επιλέγουν τη χειρουργική επέμβαση, η ωθηκεκτομή μπορεί να αναβληθεί για τις νεότερες γυναίκες. Μια μελέτη της GOG αξιολόγησε την εξάπλωση του καρκίνου στις ωθήκες σε ασθενείς σταδίου IB που επέλεξαν ριζική υστερεκτομή χωρίς αφαίρεση των εξαρτημάτων. Μόνο στο 0,5% των 770 γυναικών με καρκίνους πλακωδών κυττάρων στάδιο IB και στο 2% αυτών με αδενοκαρκινώματα αναφέρθηκαν μεταστάσεις στις ωθήκες⁵⁴². Για τις ασθενείς σταδίου IB1, IB2 και IIA1, η θεραπεία εκλογής είναι ριζική υστερεκτομή με πυελικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Οι ασθενείς σταδίου IB3, IIA2 υποβάλλονται σε οριστική διευρυμένου πεδίου χημειο-ακτινοθεραπεία και βραχυθεραπεία ή, εναλλακτικά, προεγχειρητική χημειοθεραπεία και ύστερα ριζική υστερεκτομή και πυελικό λεμφαδενικό καθαρισμό.

Για τις ασθενείς που επιλέγουν τη διατήρηση των ωθηκών, μπορεί να γίνει μεταφορά και καθήλωση των ωθηκών (oophoropexy) στην άνω κοιλία κατά τη διάρκεια της ριζικής υστερεκτομής. Αυτή η μεταφορά βοηθά στην προστασία και την διατήρηση της λειτουργίας των ωθηκών, σε περίπτωση που χρειαστεί ακτινοβολία της πυέλου μετεγχειρητικά. Επιπλέον, προκειμένου να μειωθούν οι επιπλοκές από πιθανή ακτινοθεραπεία μετά από ριζική υστερεκτομή, ο χειρουργός μπορεί να δημιουργήσει έναν περιτοναϊκό κρημνό τύπου J. Μετά το χειρουργείο, το λεπτό έντερο, ειδικά, κινδυνεύει να καθηλωθεί στην πύελο εξαιτίας των συμφύσεων, γεγονός που το καθιστά ευάλωτο στις επιδράσεις της ακτινοθεραπείας. Ο κρημνός J μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πλήρωση του χώρου της πυέλου, μειώνοντας έτσι τον παραπάνω κίνδυνο.

Η συστηματική λεμφαδενεκτομή μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές όπως η λεμφοκύστη και το λεμφοίδημα. Ως εκ τούτου, στις γυναίκες με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, η αξιολόγηση του φρουρού λεμφαδένα για την εκτίμηση της λεμφικής εξάπλωσης, και άρα την αποφυγή της εκτεταμένης λεμφαδενεκτομής, είναι λογική και ελκυστική επιλογή. Από μια μετανάλυση 67 μελετών, το ποσοστό ανίχνευσης του

φρουρού λεμφαδένα ήταν 89% και η ευαισθησία ήταν 90%. Τα υψηλότερα ποσοστά ανίχνευσης και ευαισθησίας σημειώθηκαν στους ασθενείς με μικρότερο μέγεθος όγκου (<2 cm) και στους ασθενείς πρώιμου σταδίου.

Αξιολόγηση χειρουργικών και ακτινοθεραπευτικών επιπλοκών

Οι επιπλοκές των ριζικών εκτομών για καρκίνους πρώιμου σταδίου περιλαμβάνουν την ουρητηρική στένωση, το ουρητηρομητρικό και κυστεομητρικό συρίγγιο, τη δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης, τη δυσκοιλιότητα, τη διάσπαση του χειρουργικού τραύματος, τη λεμφοκύστη και το λεμφοίδημα. Ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής δικαιολογεί τη χορήγηση χημειοπροφύλαξης και/ή τη χρήση συσκευών διαβαθμισμένης συμπίεσης. Εάν ακολουθήσει επικουρική ακτινοθεραπεία, ο κίνδυνος πολλών εκ των προαναφερθέντων αυξάνεται. Η ακτινοθεραπεία φέρει, επίσης, μακροχρόνια επιπλοκές. Από αυτές, οι πιο συχνές είναι η σεξουαλική δυσλειτουργία λόγω βράχυνσης του κόλπου, η δυσπαρευνία, ψυχολογικά θέματα και η κολπική στένωση. Τέλος, μπορεί να αναπτυχθούν ύστερες επιπλοκές από το ουροποιητικό και το έντερο, όπως σχηματισμός συρίγγων, εντερίτιδα, πρωκτίτιδα και απόφραξη του εντέρου.

Θετικοί πνευλικόι λεμφαδένες

Περίπου το 15% των ασθενών σταδίου I έως IIA θα έχουν θετικούς πνευλικούς λεμφαδένες. Οι παράγοντες κινδύνου για τη συμμετοχή των λεμφαδένων περιλαμβάνουν το στάδιο και τον ιστολογικό τύπο του καρκίνου, το βάθος διήθησης, την επέκταση στη μήτρα, τα παραμήτρια κ.α. Από το σύνολο των ασθενών αυτών, το 50% θα έχει μακροσκοπικά θετικούς πνευλικούς λεμφαδένες ενδοεγχειρητικά. Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις, η ριζική υστερεκτομή εγκαταλείπεται. Μετά την ανάρρωση από τη χειρουργική επέμβαση, ακτινοβολείται όλη η πύελος και χορηγείται βραχυθεραπεία με ταυτόχρονη χημειοθεραπεία. Το 50% των ασθενών με διηθημένους λεμφαδένες που δεν αναγνωρίστηκαν επιτυχώς διεγχειρητικά θεωρείται ότι διατρέχει υψηλό κίνδυνο υποτροπής μετά τη ριζική υστερεκτομή. Οι γυναίκες αυτές χρειάζονται μετεγχειρητικά επικουρική χημειο - ακτινοθεραπεία. Συγκεκριμένα οι γυναίκες με νόσο σταδίου IB ή IIA που έχουν αρνητικούς πνευλικούς λεμφαδένες έχουν πενταετή επιβίωση 88-96%, σε σύγκριση με 50-74% για εκείνους με παρόμοιο στάδιο της νόσου και μετάσταση πνευλικών λεμφαδένων.

Κίνδυνος υποτροπής

Ως ενδιάμεσου κινδύνου περιγράφονται εκείνες οι ασθενείς που έχουν κατά μέσο όρο 30% κίνδυνο υποτροπής εντός 3 ετών. Παράγοντες που συνυπολογίζονται είναι το βάθος διείσδυσης του όγκου, η διάμετρος του όγκου και η λεμφαγγειακή συμμετοχή. Σε μία μελέτη, οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν τυχαίοποιημένα είτε με ριζική υστερεκτομή και ακολούθως ακτινοβολία της πυέλου, είτε με ριζική υστερεκτομή και ύστερα απλή παρατήρηση. Στην πρώτη ομάδα, ο κίνδυνος υποτροπής βρέθηκε έως

και 50% μικρότερος⁵⁸⁹. Ωστόσο, η επικουρική ακτινοβολία δε φαίνεται να παρατείνει τη συνολική επιβίωση. Σε πολλά κέντρα, οι ασθενείς με ενδιάμεσο κίνδυνο υποτροπής ενημερώνονται και τους προσφέρεται η επιλογή της επικουρικής χημειο - ακτινοθεραπείας.

Ως υψηλός ορίζεται ο κίνδυνος υποτροπής της τάξης του 50 έως 70% εντός 5 ετών. Αυτές οι γυναίκες έχουν θετικούς λεμφαδένες, θετικά χειρουργικά όρια ή μικροσκοπικά θετικά παραμήτρια⁵⁹⁰. Σε αυτή την ομάδα προσφέρεται επικουρική θεραπεία ακτινοβολίας. Επιπλέον, έχει δειχθεί ότι η ταυτόχρονη προσθήκη χημειοθεραπείας επιμηκύνει σημαντικά τα ποσοστά της επιβίωσης ελεύθερης νόσου και της συνολικής επιβίωσης στην ομάδα των γυναικών με καρκίνο πρώιμου σταδίου υψηλού κινδύνου υποτροπής⁵⁹⁰.

Επικουρική Υστερεκτομή μετά από πρώτης γραμμής ακτινοθεραπεία

Για όγκους σταδίου IB2, η επικουρική υστερεκτομή μειώνει την τοπική υποτροπή αλλά δε συμβάλλει στη γενική βελτίωση των ποσοστών επιβίωσης. Το αρχικό μέγεθος της βλάβης μπορεί να επηρεάζει το αποτέλεσμα. Σε μία μελέτη, οι ασθενείς με όγκους < 7cm που υποβλήθηκαν σε υστερεκτομή μετά την ακτινοθεραπεία επιβίωσαν για μεγαλύτερο διάστημα από ό, τι οι γυναίκες με παρόμοιους όγκους που θεραπεύτηκαν μόνο με ακτινοβολία. Αντίθετα, οι ασθενείς με βλάβες ≥ 7 cm που υποβλήθηκαν σε υστερεκτομή μετά από ακτινοθεραπεία είχαν χειρότερη επιβίωση από τους ασθενείς μόνο ακτινοθεραπεία⁵⁹¹.

Πρώιμο στάδιο τραχηλικού αδενοκαρκινώματος

Αυτοί οι καρκίνοι μπορεί να είναι πιο ακτινοευαίσθητοι από τα πλακώδη καρκινώματα του τραχήλου. Αν και ορισμένοι προτιμούν τη ριζική υστερεκτομή έναντι της ακτινοθεραπείας, τα ποσοστά επιβίωσης δε διαφέρουν⁵⁹²⁻⁵⁹⁵. Ωστόσο, οι μεγαλύτερες βλάβες μπορεί να μην υποχωρήσουν, εάν αντιμετωπιστούν μόνο με ακτινοβολία^{596,597}. Τα κέντρα των ευμεγέθων όγκων μπορεί να είναι λιγότερο ευαίσθητα στην ακτινοβολία λόγω της σχετικής κυτταρικής υποξίας. Το γεγονός αυτό υπογραμμίζει τα πλεονεκτήματα της ριζικής υστερεκτομής για γυναίκες με αδενοκαρκίνωμα τραχήλου σταδίου I.

Στάδια IIB έως IVA

Ο καρκίνος του τραχήλου προχωρημένου σταδίου εκτείνεται πέρα από τα όρια του τραχήλου και συχνά προσβάλλει παρακείμενα όργανα και οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες. Αν δεν αντιμετωπιστούν, αυτοί οι όγκοι εξελίσσονται γρήγορα. Η θεραπεία για αυτούς τους ασθενείς είναι εξατομικευμένη, ωστόσο οι πιο προχωρημένοι όγκοι έχουν γενικά κακή πρόγνωση και τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης είναι < 50%. Η αντιμετώπιση μπορεί να περιλαμβάνει ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία ή πυελική εξεντέρωση. Σε ασθενείς με αρνητικούς παραορτικούς λεμφαδένες στον απεικονιστικό έλεγχο μπορεί για λόγους σταδιοποίησης και πριν τη

θεραπεία να πραγματοποιηθεί παραορτική λεμφαδενεκτομή τουλάχιστον μέχρι το ύψος της κάτω μεσεντερίου.

Ακτινοθεραπεία

Αυτή η μορφή αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της διαχείρισης του καρκίνου του τραχήλου προχωρημένου σταδίου. Η εξωτερική ακτινοβολία δέσμης συνήθως προηγείται της ενδοκοιλοτικής (intracavitary) ακτινοβολίας, η οποία είναι μια μορφή βραχυθεραπείας. Η εξωτερική ακτινοβολία δέσμης χορηγείται συνήθως σε 25 κλάσματα σε διάστημα 5 εβδομάδων (40 έως 50 Gy). Εάν κατά την επανεκτίμηση εντοπιστούν παραορτικές λεμφαδενικές μεταστάσεις, τότε μπορεί να γίνει ακτινοβολήση ενός μεγαλύτερου πεδίου με στόχο τη θεραπεία αυτών. Κατά τη διάρκεια της βραχυθεραπείας, το έντερο και η κύστη μεταφέρονται μακριά από την θεραπευόμενη περιοχή για να περιοριστεί κατά το δυνατόν η ακτινοβολήση τους. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια και μετά την ακτινοθεραπεία είναι συνηθισμένες.

Χημειο - ακτινοθεραπεία

Τα υπάρχοντα στοιχεία δείχνουν ότι η ταυτόχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας βελτιώνει σημαντικά τα συνολικά ποσοστά επιβίωσης καθώς και την ελεύθερη νόσου επιβίωση των γυναικών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Η χημειο - ακτινοθεραπεία σχετίζεται επίσης με υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης σε σύγκριση με την ακτινοβολήση της πυέλου και των παραορτικών λεμφαδένων μόνο⁵⁹⁸. Μετά από πέντε μελέτες που έδειξαν βελτιωμένα ποσοστά επιβίωσης, συνιστάται πλέον η χορήγηση χημειοθεραπείας με βάση την σισπλατίνη στις γυναίκες που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία για καρκίνο του τραχήλου^{590,598-601}. Τα σχήματα που περιέχουν σισπλατίνη έχουν συσχετιστεί με τα καλύτερα ποσοστά επιβίωσης συγκριτικά με τους υπόλοιπους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες^{600,601}. Τα σχήματα που δεν έχουν ως βάση την πλατίνη είναι επίσης δραστικά αλλά δεν έχουν συγκριθεί άμεσα με τα σχήματα σισπλατίνης⁶⁰². Η σισπλατίνη χορηγείται εβδομαδιαία για 5 εβδομάδες, παράλληλα με εξωτερική ακτινοβολία δέσμης και βραχυθεραπεία. Δυστυχώς, ο κίνδυνος υποτροπής παραμένει υψηλός, της τάξεως του 40%, στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπευτική χημειο-ακτινοθεραπεία (Chemoradiotherapy ή Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration, 2009).

Πυελική εξεντέρωση

Η εξεντέρωση λαμβάνεται υπόψη στην επιλογή θεραπείας για γυναίκες με καρκίνο σταδίου IVA, όταν δηλαδή ο όγκος έχει διηθήσει την ουροδόχο κύστη ή / και το έντερο αλλά δεν έχει δώσει απομακρυσμένες μεταστάσεις. Η εξεντέρωση σπάνια αποτελεί την τελική επιλογή για τους ασθενείς αυτούς, ωστόσο για τους κατάλληλους υποψηφίους, το ποσοστό επιβίωσης μπορεί να φτάσει το 30%^{603,604}.

Στάδιο IVB

Οι ασθενείς με νόσο σταδίου IVB έχουν κακή πρόγνωση και αντιμετωπίζονται με στόχους κυρίως ανακουφιστικούς. Η πύελος ακτινοβολείται για τον έλεγχο της κοιλιακής αιμορραγίας και του πόνου. Η συστηματική χημειοθεραπεία προσφέρεται για να μειώσει τα συμπτώματα και για να παρατείνει τη συνολική επιβίωση. Τα χημειοθεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται σε αυτή την ομάδα γυναικών είναι παρόμοια με εκείνα που χρησιμοποιούνται στις περιπτώσεις υποτροπής της νόσου (καρβοπλατίνη/πακλιταξέλη ή σισπλατίνη/πακλιταξέλη), ενώ συστήνεται και η προσθήκη Bevacizumab στο αρχικό σχήμα χημειοθεραπείας.



Ασθενής με νόσο σταδίου IVB
(Case courtesy of Dr. Mohammed Alshammari,
Radiopaedia.org, rID: 16520)

Παρακολούθηση

Μετά την Ακτινοθεραπεία

Οι γυναίκες που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία παρακολουθούνται στενά για να αξιολογείται η ανταπόκρισή τους. Οι όγκοι αναμένεται να υποχωρούν έως και 3 μήνες μετά τη θεραπεία. Η πυελική εξέταση και/ή η ακτινολογική απεικόνιση θα πρέπει να τεκμηριώνουν την προοδευτική συρρίκνωση της τραχηλικής μάζας. Η ορθοκολπική εξέταση πραγματοποιείται για την ανίχνευση νόσου στους συνδέσμους και τα παραμήτρια. Εάν η νόσος προχωρήσει τοπικά μετά από αυτό το διάστημα, η πρόγνωση είναι κακή. Η πυελική εξεντέρωση μπορεί να ενδεικνύεται σε αυτές τις κλινικές περιπτώσεις.

Γενικά, οι ασθενείς παρακολουθούνται κάθε 3 μήνες για 2 χρόνια, στη συνέχεια κάθε 6 μήνες μέχρι τα 5 χρόνια από τη θεραπεία, και στη συνέχεια ετησίως. Σε κάθε επίσκεψη, εκτός από την εξέταση της πυέλου, γίνεται και προσεκτικός έλεγχος των λεμφαδένων που περιλαμβάνει ενδελεχή ψηλάφηση των τραχηλικών, υπερκλειδίων, μασχαλαίων και των βουβωνικών λεμφαδένων. Επίσης, γίνεται test Pap ετησίως για 20 χρόνια μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι ασθενείς πρέπει να ερωτώνται για συμπτώματα όπως πόνος στην κοιλιά ή την πλάτη, βήχας, οίδημα κάτω άκρου, προβλήματα με την ούρηση. Σε περίπτωση ευρημάτων υψηλού βαθμού πλακώδους ενδοεπιθηλιακής βλάβης πρέπει να ακολουθήσει κολποσκόπηση και λήψη βιοψίας. Εάν από τη μελέτη των βιοψιών διαγνωστεί υποτροπή, τότε γίνεται CT απεικόνιση. Μόλις ολοκληρωθεί η ακτινοθεραπεία, οι ασθενείς ενθαρρύνονται να χρησιμοποιούν έναν κοιλιακό διαστολέα ή να έχουν κοιλιακή σεξουαλική επαφή τρεις φορές την εβδομάδα. Αυτό βοηθά στη διατήρηση της βατότητας του κόλπου, βοηθά στην εξέταση της πυέλου και στο test Pap στο μέλλον και διασφαλίζει ότι ο ασθενής μπορεί να

παραμένει σεξουαλικά ενεργός εάν το επιθυμεί. Διαφορετικά, η ακτινοβολία μπορεί να οδηγήσει σε κολπική ίνωση, οδηγώντας σε βράχυνση και δυσλειτουργία του κόλπου. Ακόμα, συνιστάται η χρήση λιπαντικού με βάση το νερό.

Μετά το χειρουργείο

Μετά από τη ριζική υστερεκτομή, το 80% των υποτροπών ανιχνεύεται μέσα στα επόμενα 2 χρόνια. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης του ασθενούς, μια μη φυσιολογική εξέταση της πυέλου ή η διαπίστωση μάζας στην πύελο υπαγορεύει CT απεικόνιση της κοιλιάς και της πυέλου. Τα πιθανά ευρήματα περιλαμβάνουν τραχηλική ή κολπική βλάβη, ορθοκολπική λεμφαδενική νόσο, πόνο που ακτινοβολεί κατά μήκος του οπίσθιου μηρού ή νέο οίδημα κάτω άκρου. Οι υποτροπές μετά από ριζική υστερεκτομή, εάν διαγνωστούν νωρίς, μπορούν να αντιμετωπιστούν με ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς αυτές ακολουθούν ύστερα το ίδιο πρόγραμμα παρακολούθησης με επισκέψεις στον γυναικολόγο και test Παπανικολάου όπως περιγράφηκε παραπάνω για τις ασθενείς μετά από ακτινοθεραπεία.

Ορμονική Θεραπεία

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας δεν είναι οιστρογόνο-ευαίσθητος και επομένως η ορμονοθεραπεία δεν αντενδίδνεται για τη θεραπεία των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους και τα οφέλη. Επιπλέον, η ορμονοθεραπεία είναι σημαντική για κάθε προεμμηνοπαυσιακή ασθενή που υποβάλλεται σε ακτινοθεραπεία για καρκίνο του τραχήλου, μέχρι τη μέση ηλικία της εμμηνόπαυσης. Αυτό συμβαίνει επειδή οι δόσεις ακτινοβολίας που χορηγούνται οδηγούν στην εμμηνόπαυση εξαιτίας της επίδρασής τους στις ωοθήκες. Οι περιπτώσεις όπου οι ωοθήκες έχουν προηγουμένως μεταφερθεί έξω από το πεδίο της ακτινοβολίας μπορεί να αποτελούν εξαίρεση. Τόσο οι συστηματικές όσο και οι κολπικές μορφές ορμονοθεραπείας είναι καλές επιλογές. Εάν έχει γίνει υστερεκτομή, χορηγείται μόνο οιστρογόνο, ενώ εάν η μήτρα έχει διατηρηθεί, δίνεται συνδυασμένη ορμονική θεραπεία.

Δευτεροπαθής νόσος

Είναι ο εμμένων ή υποτροπιάζων καρκίνος. Εμμένουσα νόσο έχουμε όταν ο καρκίνος δεν έχει υποχωρήσει πλήρως εντός 3 μηνών από την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας. Η υποτροπιάζουσα νόσος, από την άλλη, ορίζεται ως η εμφάνιση νέας καρκινικής βλάβης μετά την ολοκλήρωση της αρχικής θεραπείας και την αρχική υποχώρηση. Η θεραπεία της εμμένουσας ή υποτροπιάζουσας νόσου εξαρτάται από τη θέση και την έκτασή της, ενώ έχει συνήθως παρηγορητικό χαρακτήρα. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, μια γυναίκα μπορεί να είναι κατάλληλη υποψήφια για πυελική ακτινοβολία, εφόσον προηγουμένως δεν είχε λάβει ξανά αυτήν τη θεραπεία. Εναλλακτικά, μια γυναίκα μπορεί να πληροί τα κριτήρια για χειρουργική επέμβαση. Ο μεταστατικός καρκίνος του τραχήλου της μήτρας δεν είναι ιάσιμος. Σε αυτές τις

περιπτώσεις, ο στόχος της χημειοθεραπείας είναι να μεγιστοποιήσει την ποιότητα ζωής των ασθενών και να παρατείνει την επιβίωση.

Εξεντέρωση της πυέλου στη δευτεροπαθή νόσο

Όταν εξετάζεται η χειρουργική επέμβαση με θεραπευτική πρόθεση, η τοπική ασθένεια πρέπει να ελέγχεται με βιοψία. Κλινικά, ένας ασθενής πληροί τα κριτήρια για πυελική εξεντέρωση αν απουσιάζει η τριάδα οίδημα κάτω άκρου - πόνος στην πλάτη - υδρονέφρωση. Η παρουσία των παραπάνω υποδηλώνει επέκταση της νόσου στα πυελικά τοιχώματα, γεγονός που αποτελεί αντένδειξη για χειρουργείο. Επιπλέον, πρέπει να αποκλείονται οι τοπικές και απομακρυσμένες μεταστάσεις τόσο από τη φυσική εξέταση όσο και από την ακτινολογική απεικόνιση, η οποία συνήθως είναι PET / CT. Η εξεντέρωση ξεκινά με διερευνητική λαπαροτομία, όπου λαμβάνονται βιοψίες από ύποπτες αλλοιώσεις και αξιολόγηση των παραορτικών λεμφαδένων. Η επέμβαση προχωρά μόνο εάν η ταχεία βιοψία είναι αρνητική. Εναλλακτικά, σε πολύ αυστηρά επιλεγμένους ασθενείς, η ριζική υστερεκτομή μπορεί να θεωρηθεί ως εναλλακτική λύση⁶⁰⁵. Και στις 2 επεμβάσεις, οι ενδοεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιπλοκές μπορεί να είναι σημαντικές. Τα αναφερόμενα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης ανέρχονται περίπου στο 50%. Οι περισσότερες υποτροπές εμφανίζονται τα πρώτα 2 χρόνια μετά το χειρουργείο^{606,607}.

Ακτινοθεραπεία ή Χημειοθεραπεία για τη Δευτεροπαθή Νόσο

Ασθενείς με κεντρικές ή περιορισμένες περιφερικές υποτροπές, που δεν έχουν λάβει ακτινοθεραπεία στο παρελθόν, είναι καλοί υποψήφιοι για χημειο - ακτινοθεραπεία με θεραπευτική πρόθεση. Σε αυτές τις ομάδες ασθενών, έχουν αναφερθεί ποσοστά επιβίωσης 30-70%⁶⁰⁸⁻⁶¹⁰. Τα αντινεοπλασματικά φάρμακα χρησιμοποιούνται για να ανακουφίσουν τόσο από τη νόσο όσο και από τα συμπτώματα του προχωρημένου, επίμονου ή υποτροπιάζοντος καρκίνου του τραχήλου. Η σισπλατίνη θεωρείται ο πιο δραστικός κυτταροτοξικός παράγοντας στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών⁶¹¹. Συνολικά, η ανταπόκριση στη σισπλατίνη διαρκεί 4 έως 6 μήνες και η επιβίωση στις γυναίκες αυτές προσεγγίζει μόνο τους 7 μήνες⁶¹². Μια προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη απέδειξε ότι οι συνδυασμοί σισπλατίνης με τοποτεκάνη, βινορελβίνη ή γεμισιταβίνη δεν είναι ανώτεροι από τον συνδυασμό σισπλατίνης και πακλιταξέλης⁶¹³. Πιο πρόσφατα, μια τυχαίοποιημένη μελέτη αξιολόγησε την προσθήκη bevacizumab σε συνδυασμένο σχήμα χημειοθεραπείας. Το bevacizumab (Avastin) είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του παράγοντα VEGF. Αυτή η προσθήκη αύξησε τη μέση συνολική επιβίωση κατά 3,7 μήνες⁶¹⁴.

Παρηγορητική φροντίδα

Η παρηγορητική χημειοθεραπεία χορηγείται μόνο εάν αυτή δεν μειώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς και υπερτερεί σε οφέλη της υποστηρικτικής φροντίδας.

Οι γυναίκες με επίμονη ναυτία και έμετο από ειλεό που σχετίζεται με τον όγκο, μπορεί να ωφεληθούν από την τοποθέτηση σωλήνα γαστροστομίας. Η απόφραξη του εντέρου μπορεί να αντιμετωπιστεί χειρουργικά, με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής μπορεί να υποβληθεί στην επέμβαση. Διαδερμική νεφροστομία μπορεί να τοποθετηθούν σε ουρητηρικά συρίγγια ή απόφραξη της ουροφόρου οδού.

Η διαχείριση και αντιμετώπιση του πόνου αποτελούν τη βάση της ανακουφιστικής φροντίδας. Οι ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας μπορούν να παρουσιάσουν σημαντικό πόνο και αυτό πρέπει να αξιολογείται σε κάθε επίσκεψη. Πολλές ασθενείς θα χρειαστούν τελικά ναρκωτικά. Εάν μια ασθενής που έκανε προηγουμένως χρήση οπιοειδών κάνει εισαγωγή λόγω ανεπαρκούς ελέγχου του πόνου, τότε εξετάζεται η εφαρμογή κατ' επίκληση αναλγησία. Προσδιορίζεται η συνολική δόση που ελέγχει τον πόνο σε περίοδο 24 ωρών. Από αυτήν τη δόση μπορούμε να βρούμε την ισοδύναμη δόση οπιοειδών μακράς δράσης. Για να αποτραπεί διασταυρούμενη ανοχή μεταξύ των ναρκωτικών, η δόση πρέπει να μειωθεί κατά 25 έως 50%. Για τις εξάρσεις του πόνου, ένα συμπληρωματικό οπιοειδές βραχείας δράσης μπορεί να προστεθεί και τυπικά συνταγογραφείται σε δόση που είναι 10 έως 20% της συνολικής ημερήσιας δόσης του οπιοειδούς μακράς δράσης. Τα ναρκωτικά μπορούν να προκαλέσουν δυσκοιλιότητα και οι ασθενείς πρέπει να έχουν ένα πλάνο για τη λειτουργία του εντέρου. Γενικά, ένας συνδυασμός μαλακτικών σκευασμάτων (docusate sodium) συν καθαρτικό (senna) συν πολυαιθυλενογλυκόλη είναι συχνά αποτελεσματικός. Τέλος, η κατ' οίκον νοσηλεία είναι αναπόσπαστο τμήμα της φροντίδας για αυτές τις γυναίκες στα τελικά στάδια όταν και απαιτείται εντατική διαχείριση πόνου και σημαντική βοήθεια με τις καθημερινές δραστηριότητες.

Στάδιο (FIGO Staging Criteria)	Θεραπευτικές επιλογές
<i>In situ</i> καρκίνωμα του τραχήλου (αυτό το στάδιο δεν αναγνωρίζεται από την FIGO)	Κωνοειδής εκτομή
	Υστερεκτομή για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
	Ακτινοθεραπεία για τους ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε κάποιου είδους επέμβαση
Στάδιο IA	Κωνοειδής εκτομή
	Ολική υστερεκτομή
	Τροποποιημένη ριζική υστερεκτομή και λεμφαδενεκτομή
	Ριζική τραχηλεκτομή Ενδοκοιλοτική ακτινοθεραπεία
Στάδια IB, IIA	Ακτινοθεραπεία με ταυτόχρονη χημειοθεραπεία
	Ριζική υστερεκτομή και άμφω πνευλική λεμφαδενεκτομή με ή χωρίς ολική ακτινοθεραπεία της πυέλου συν χημειοθεραπεία
	Ριζική τραχηλεκτομή
	Νεοεπικουρική χημειοθεραπεία
	Ακτινοθεραπεία μόνο Ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης της δέσμης (IMRT - Intensity-Modulated Radiation Therapy)
Στάδια IIB, III & IVA	Ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία
	Βραχυθεραπεία
	Νεοεπικουρική χημειοθεραπεία
Στάδιο IVB	Παρηγορητική ακτινοθεραπεία Παρηγορητική χημειοθεραπεία ή/και άλλη συστηματική θεραπεία
Υποτροπή	Ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία
	Παρηγορητική χημειοθεραπεία ή άλλη συστηματική θεραπεία
	Πνευλική εξεντέρωση

Συγκεντρωτικός πίνακας θεραπευτικών επιλογών ανά στάδιο καρκίνου του τραχήλου
(American Cancer Society)

Καρκίνος τραχήλου και εγκυμοσύνη

Τα ποσοστά επιβίωσης μεταξύ εγκύων και μη εγκύων με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας δεν διαφέρουν όταν συγκρίνουμε γυναίκες ίδιας ηλικίας, ίδιου σταδίου και ίδιου έτους διάγνωσης. Τα συνολικά ποσοστά επιβίωσης είναι ελαφρώς καλύτερα για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κατά την εγκυμοσύνη, επειδή ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών διαγιγνώσκεται με νόσο του σταδίου I.

Διάγνωση

Test Παπ συνιστάται σε όλες τις εγκύους ηλικίας μεγαλύτερης των 21 ετών κατά την αρχική επίσκεψη. Επιπλέον, οι κλινικά ύποπτες αλλοιώσεις υποβάλλονται απευθείας σε βιοψία. Αν τα αποτελέσματα του test Παπ αποκαλύψουν HSIL, αδενοκαρκίνωμα *in situ* (AIS) ή υποψία κακοήθειας, πραγματοποιείται κολποσκόπηση και λαμβάνονται βιοψίες. Εντούτοις, ενδοτραχηλική απόξεση δεν πραγματοποιείται λόγω κινδύνου ρήξης του αμνιακού σάκου. Εάν το test Παπ αποκαλύψει κακοήθη κύτταρα, αλλά η βιοψία από την κολποσκόπηση δεν επιβεβαιώσει την κακοήθεια, τότε μπορεί να χρειαστεί διαγνωστική κωνοειδής εκτομή. Πολλοί ειδικοί προτείνουν να καθυστερεί η κωνοειδής εκτομή μέχρι το δεύτερο τρίμηνο λόγω του κινδύνου για απώλεια της εγκυμοσύνης, ωστόσο, η μέση απώλεια αίματος κατά τις επεμβάσεις εκτομής αυξάνεται με την ηλικία κύησης, ειδικά στο τρίτο τρίμηνο. Στις εγκύους, η κωνοειδής εκτομή με αγκύλη διαθερμίας (LEEP) δεν φαίνεται να προσφέρει πλεονέκτημα σε σύγκριση με την κλασική μέθοδο. Επιπλέον, μία μελέτη ανέδειξε ποσοστό χειρουργικών επιπλοκών 25% σε LEEP κατά την εγκυμοσύνη και 47% των γυναικών είχαν εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα νόσο⁶¹⁵.

Καρκίνος Σταδίου I και II κατά την εγκυμοσύνη

Οι γυναίκες με μικροδιηθητικό πλακώδες καρκίνωμα μεγέθους $\leq 3\text{mm}$ και χωρίς λεμφαγγειακή συμμετοχή (στάδιο IA1) μπορούν να γεννήσουν κολπικά και να επανεξεταστούν 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Επιπλέον, για τις ασθενείς σταδίου IA ή IB, οι μελέτες δεν δείχνουν αυξημένο κίνδυνο για τη μητέρα εάν η θεραπεία καθυστερήσει σκοπίμως για τη βελτιστοποίηση της ανάπτυξης του εμβρύου, ανεξάρτητα από το τρίμηνο στο οποίο διαγνώστηκε ο καρκίνος. Δεδομένων των αποτελεσμάτων, μια προγραμματισμένη καθυστέρηση της θεραπείας είναι γενικά αποδεκτή για γυναίκες σταδίου I με ηλικία κύησης 20 ή περισσότερων εβδομάδων κατά τη διάγνωση και οι οποίες επιθυμούν να συνεχίσουν την εγκυμοσύνη τους. Ωστόσο, η θεραπεία μπορεί να καθυστερήσει και από πιο νωρίς στην κύηση, αν η γυναίκα το επιθυμεί. Για τις γυναίκες που επιθυμούν να συνεχίσουν την εγκυμοσύνη, μπορεί να πραγματοποιηθεί πυελικός λεμφαδενικός καθαρισμός στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο με ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές⁶¹⁶. Οι γυναίκες με θετικούς λεμφαδένες μπορούν να επιλέξουν ανάμεσα σε άμεση οριστική θεραπεία, αντί να την καθυστερήσουν, επικουρική χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή πρόωρο τοκετό. Για τις γυναίκες που είναι μεταξύ 22 και 26 εβδομάδων και που

επιθυμούν οριστική θεραπεία της νόσου σε πρώιμο στάδιο, μπορεί να πραγματοποιηθεί ριζική υστερεκτομή με το έμβρυο *in situ*, και λεμφαδενεκτομή. Για τους ασθενείς με στάδιο IA2 έως IIA1, μπορεί να πραγματοποιηθεί καισαρική με κλασική τομή, ακολουθούμενη αμέσως από ριζική υστερεκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό. Η κλασική τομή στην καισαρική ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο διατομής του όγκου στο κατώτερο τμήμα της μήτρας, κάτι που θα μπορούσε να προκαλέσει σοβαρή απώλεια αίματος και εξάπλωσή του.

Καρκίνος προχωρημένου σταδίου κατά την εγκυμοσύνη

Στις γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που διαγιγνώσκονται, πριν να είναι βιώσιμο το έμβρυο προσφέρεται χημειο - ακτινοθεραπεία. Η αποβολή του εμβρύου είναι επιπλοκή που παρατηρείται όταν ακτινοβολείται όλη η πύελος. Για τις γυναίκες που δεν επιλέγουν τον τερματισμό της εγκυμοσύνης, μπορούν να λάβουν συστηματική χημειοθεραπεία. Ο συνδυασμός που δίνεται είναι σισπλατίνη με βινκριστίνη ή σισπλατίνη με πακλιταξέλη. Επιπλοκές όπως συγγενείς ανωμαλίες, αναστολή της ανάπτυξης του εμβρύου και η πρόωρος τοκετός δεν φαίνεται να αυξάνονται στα έμβρυα γυναικών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία μετά το πρώτο τρίμηνο⁶¹⁷. Εάν η διάγνωση τεθεί μετά την επίτευξη της εμβρυϊκής βιωσιμότητας αλλά η γυναίκα επιλέξει να περιμένει για να επιτευχθεί και η πνευμονική ωρίμανση του εμβρύου, τότε ο τοκετός γίνεται με κλασική καισαρική τομή. Η χημειο - ακτινοθεραπεία ξεκινά μετά την επαναφορά της μήτρας στη φυσιολογική της μορφή. Για τους ασθενείς με προχωρημένη νόσο που καθυστερούν τη θεραπεία, η εγκυμοσύνη μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την πρόγνωση. Μια γυναίκα που επιλέγει να καθυστερήσει τη θεραπεία, προς ουσιαστικό όφελος του εμβρύου, θα πρέπει να αποδεχτεί έναν απροσδιόριστο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου.

Βιβλιογραφία

1. Sosa-Stanley, J. N. & Peterson, D. C. *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Uterus. StatPearls* (StatPearls Publishing, 2018).
2. Uterus Anatomy: Overview, Gross Anatomy, Natural Variants.
3. De Ziegler, D., Pirtea, P., Galliano, D., Cicinelli, E. & Meldrum, D. Optimal uterine anatomy and physiology necessary for normal implantation and placentation. *Fertility and Sterility* vol. 105 844–854 (2016).
4. *Colposcopy of female genital tract.* (Springer, 2017). doi:10.1007/978-981-10-1705-6.
5. Netter, F. *Ανατομία του Ανθρώπου.* (Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης, 2004).
6. Craig, M. E. & Billow, M. *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Broad Ligaments. StatPearls* (StatPearls Publishing, 2018).
7. Female Reproductive Organ Anatomy: Overview, Gross Anatomy, Microscopic Anatomy.
8. Roly, Z. Y. *et al.* The cell biology and molecular genetics of Müllerian duct development. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology* vol. 7 e310 (2018).
9. T.W.Sadler. *Langman's Essential Medical Embryology.* (2006).
10. Schunke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M. & Wesker, K. *Προμηθέας, Βασική Περιγραφική Ανατομική II.* (Εκδόσεις Παχαλίδης, 2011).
11. Arbyn, M. *et al.* Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **22**, 2675–86 (2011).
12. International Association for Research on Cancer. Monograph on human papillomaviruses. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks to Humans - WHO* **90**, 46–179 (2007).
13. Arbyn, M., Xu, L., Simoens, C. & Martin-Hirsch, P. P. L. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* vol. 2018 (2018).
14. de Sanjose, S. *et al.* Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* **11**, 1048–1056 (2010).
15. Bzhalava, D., Guan, P., Franceschi, S., Dillner, J. & Clifford, G. A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. *Virology* **445**, 224–231 (2013).
16. Joura, E. A. *et al.* A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N. Engl. J. Med.* **372**, 711–723 (2014).
17. IARC. *Cervix cancer screening—IARC handbooks of cancer prevention.* (IARC

- Press, 2005).
18. De Kok, I. M. C. M. *et al.* Trends in cervical cancer in the Netherlands until 2007: Has the bottom been reached? *Int. J. Cancer* **128**, 2174–2181 (2011).
 19. Arbyn, M. *et al.* Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* vol. 30 F88-99 (2012).
 20. Ronco, G. *et al.* Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: Follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* **383**, 524–532 (2014).
 21. Smith, R. A. *et al.* Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA. Cancer J. Clin.* **69**, 184–210 (2019).
 22. von Karsa, L. *et al.* European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Research* vol. 1 22–31 (2015).
 23. WHO | WHO Director-General calls for all countries to take action to help end the suffering caused by cervical cancer. *WHO* (2018).
 24. de Sanjosé, S. *et al.* Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases* vol. 7 453–459 (2007).
 25. Arbyn, M. *et al.* Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob. Heal.* **8**, e191–e203 (2020).
 26. Arbyn, M. Supplementary appendix. *Lancet Glob. Heal.* (2020) doi:10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
 27. Fitzmaurice, C., Allen, C., Barber, R., ... L. B.-J. & 2017, undefined. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups. *jamanetwork.com*.
 28. Vaccarella, S., ... J. L.-C. a cancer journal & 2018, undefined. Reducing social inequalities in cancer: setting priorities for research. *Wiley Online Libr.*
 29. Knaul, F. M. *et al.* *Closing the Cancer Divide: An Equity Imperative Based on the work of the Global Task Force on Expanded Access to Cancer Care and Control in Developing Countries.* (2012).
 30. Bruni, L. *et al.* Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta- Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *J. Infect. Dis.* **202**, 1789–1799 (2010).
 31. Gustafsson, L., Pontén, J., Bergström, R. & Adami, H. O. International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. *Int. J. cancer* **71**, 159–65 (1997).
 32. WHO, undefined. Global health observatory (GHO) data: HIV/AIDS. (2017).
 33. Jemal, A., Center, M. M., DeSantis, C. & Ward, E. M. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiology Biomarkers*

- and Prevention* vol. 19 1893–1907 (2010).
34. Arbyn, M., Raifu, A. O., Weiderpass, E., Bray, F. & Anttila, A. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur. J. Cancer* **45**, 2640–2648 (2009).
 35. Jemal, A., Ward, E. & Thun, M. Declining death rates reflect progress against cancer. *PLoS One* **5**, e9584 (2010).
 36. Watson, M. *et al.* Burden of cervical cancer in the United States, 1998-2003. *Cancer* **113**, 2855–2864 (2008).
 37. Cox, B. & Skegg, D. C. G. Projections of cervical cancer mortality and incidence in New Zealand: The possible impact of screening. *J. Epidemiol. Community Health* **46**, 373–377 (1992).
 38. Bray, F. *et al.* Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: Changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **14**, 677–686 (2005).
 39. Vaccarella, S. *et al.* 50 years of screening in the Nordic countries: Quantifying the effects on cervical cancer incidence. *Br. J. Cancer* **111**, 965–969 (2014).
 40. Peto, P. J., Gilham, P. C., Fletcher, O. & Matthews, F. E. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* **364**, 249–256 (2004).
 41. Laukkanen, P. *et al.* Time trends in incidence and prevalence of human papillomavirus type 6, 11 and 16 infections in Finland. *Journal of General Virology* vol. 84 2105–2109 (2003).
 42. O'Brien, K. M. & Sharp, L. Trends in incidence of, and mortality from, cervical lesions in Ireland: Baseline data for future evaluation of the national cervical screening programme. *Cancer Epidemiol.* **37**, 830–835 (2013).
 43. Mendes, D., Mesher, D., Pista, A., Baguelin, M. & Jit, M. Understanding differences in cervical cancer incidence in Western Europe: comparing Portugal and England. *Eur. J. Public Health* **28**, 343–347 (2018).
 44. Arbyn, M. *et al.* Trends in cervical cancer incidence and mortality in the Baltic countries, Bulgaria and Romania. *Int. J. Cancer* **128**, 1899–1907 (2011).
 45. Bray, F. *et al.* Patterns and Trends in Human Papillomavirus-Related Diseases in Central and Eastern Europe and Central Asia. *Vaccine* vol. 31 H32-45 (2013).
 46. Boda, D. *et al.* Human papilloma virus: Apprehending the link with carcinogenesis and unveiling new research avenues (Review). *International Journal of Oncology* (2018) doi:10.3892/ijo.2018.4256.
 47. Graham, S. V. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: A comprehensive review. *Clinical Science* (2017) doi:10.1042/CS20160786.
 48. Van Doorslaer, K. *et al.* The Papillomavirus Episteme: A major update to the papillomavirus sequence database. *Nucleic Acids Res.* (2017)

doi:10.1093/nar/gkw879.

49. Stanley, M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecologic Oncology* (2010) doi:10.1016/j.ygyno.2010.01.024.
50. Brianti, P., De Flammoneis, E. & Mercuri, S. R. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiologica* (2017).
51. Kocjan, B. J., Bzhalava, D., Forslund, O., Dillner, J. & Poljak, M. Molecular methods for identification and characterization of novel papillomaviruses. *Clinical Microbiology and Infection* (2015) doi:10.1016/j.cmi.2015.05.011.
52. Bzhalava, D. *et al.* Deep sequencing extends the diversity of human papillomaviruses in human skin. *Sci. Rep.* (2014) doi:10.1038/srep05807.
53. Tommasino, M. The biology of beta human papillomaviruses. *Virus Research* (2017) doi:10.1016/j.virusres.2016.11.013.
54. Hernandez, B. Y. *et al.* Transmission of Human Papillomavirus in Heterosexual Couples. *Emerg. Infect. Dis.* (2008) doi:10.3201/eid1406.070616.
55. Freitas, A. C., Mariz, F. C., Silva, M. A. R. & Jesus, A. L. S. Human papillomavirus vertical transmission: Review of current data. *Clinical Infectious Diseases* (2013) doi:10.1093/cid/cit066.
56. Al Aboud, A. M. & Nigam, P. K. *Wart (Plantar, Verruca Vulgaris, Verrucae)*. *StatPearls* (2018).
57. Burd, E. M. & Dean, C. L. Human Papillomavirus. *Microbiol. Spectr.* (2016).
58. Vinodhini, K., Shanmughapriya, S., Das, B. C. & Natarajaseenivasan, K. Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world. *Arch. Gynecol. Obstet.* (2012) doi:10.1007/s00404-011-2155-8.
59. Palefsky, J. Human papillomavirus infection in HIV-infected persons. *Topics in HIV medicine : a publication of the International AIDS Society, USA* (2007).
60. Denny, L. A. *et al.* Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine* (2012) doi:10.1016/j.vaccine.2012.06.045.
61. Madeleine, M. M., Finch, J. L., Lynch, C. F., Goodman, M. T. & Engels, E. A. HPV-related cancers after solid organ transplantation in the United States. *Am. J. Transplant.* (2013) doi:10.1111/ajt.12472.
62. Dugué, P. A., Rebolj, M., Garred, P. & Lynge, E. Immunosuppression and risk of cervical cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy* (2013) doi:10.1586/era.12.159.
63. Freiburger, D., Lewis, L. & Helfand, L. Human papillomavirus-related high-grade squamous intraepithelial lesions of the esophagus, skin, and cervix in an adolescent lung transplant recipient: A case report and literature review. *Transpl. Infect. Dis.* (2015) doi:10.1111/tid.12322.
64. Brickman, C. & Palefsky, J. M. Human Papillomavirus in the HIV-Infected Host: Epidemiology and Pathogenesis in the Antiretroviral Era. *Current HIV/AIDS Reports* (2015) doi:10.1007/s11904-014-0254-4.

65. Rizzo, J. D. *et al.* Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* (2009) doi:10.1182/blood-2008-05-158782.
66. Wang, Y., Brinch, L., Jebsen, P., Tanbo, T. & Kirschner, R. A Clinical Study of Cervical Dysplasia in Long-Term Survivors of Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* (2012) doi:10.1016/j.bbmt.2011.09.012.
67. Savani, B. N. *et al.* Increased Risk of Cervical Dysplasia in Long-Term Survivors of Allogeneic Stem Cell Transplantation-Implications for Screening and HPV Vaccination. *Biol. Blood Marrow Transplant.* (2008) doi:10.1016/j.bbmt.2008.07.005.
68. Ssedyabane, F. *et al.* HPV-chlamydial coinfection, prevalence, and association with cervical intraepithelial lesions: A pilot study at mbarara regional referral hospital. *J. Cancer Epidemiol.* (2019) doi:10.1155/2019/9092565.
69. Graham, S. V. Human papillomavirus: Gene expression, regulation and prospects for novel diagnostic methods and antiviral therapies. *Future Microbiology* (2010) doi:10.2217/fmb.10.107.
70. Buck, C. B. & Trus, B. L. The papillomavirus virion: A machine built to hide molecular achilles' heels. *Adv. Exp. Med. Biol.* (2012) doi:10.1007/978-1-4614-0980-9_18.
71. Pinidis, P. *et al.* Human Papilloma Virus' Life Cycle and Carcinogenesis. *Maedica (Buchar).* (2016).
72. Doorbar, J. The papillomavirus life cycle. *Journal of Clinical Virology* (2005) doi:10.1016/j.jcv.2004.12.006.
73. Deng, H., Hillpot, E., Mondal, S., Khurana, K. K. & Woodworth, C. D. HPV16-Immortalized Cells from Human Transformation Zone and Endocervix are More Dysplastic than Ectocervical Cells in Organotypic Culture. *Sci. Rep.* (2018) doi:10.1038/s41598-018-33865-2.
74. Raff, A. B. *et al.* The Evolving Field of Human Papillomavirus Receptor Research: a Review of Binding and Entry. *J. Virol.* (2013) doi:10.1128/jvi.00330-13.
75. Schiller, J. T., Day, P. M. & Kines, R. C. Current understanding of the mechanism of HPV infection. *Gynecologic Oncology* (2010) doi:10.1016/j.ygyno.2010.04.004.
76. Bienkowska-Haba, M., Patel, H. D. & Sapp, M. Target cell cyclophilins facilitate human papillomavirus type 16 infection. *PLoS Pathog.* (2009) doi:10.1371/journal.ppat.1000524.
77. Richards, R. M., Lowy, D. R., Schiller, J. T. & Day, P. M. Cleavage of the papillomavirus minor capsid protein, L2, at a furin consensus site is necessary for infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (2006) doi:10.1073/pnas.0508815103.
78. Surviladze, Z., Dziduszko, A. & Ozburn, M. A. Essential roles for soluble virion-associated heparan sulfonated proteoglycans and growth factors in human papillomavirus infections. *PLoS Pathog.* (2012)

- doi:10.1371/journal.ppat.1002519.
79. Abban, C. Y. & Meneses, P. I. Usage of heparan sulfate, integrins, and FAK in HPV16 infection. *Virology* (2010) doi:10.1016/j.virol.2010.04.007.
 80. Evander, M. *et al.* Identification of the alpha6 integrin as a candidate receptor for papillomaviruses. *J. Virol.* (1997) doi:10.1128/jvi.71.3.2449-2456.1997.
 81. Scheffer, K. D. *et al.* Tetraspanin CD151 Mediates Papillomavirus Type 16 Endocytosis. *J. Virol.* (2013) doi:10.1128/jvi.02906-12.
 82. Culp, T. D., Budgeon, L. R., Marinkovich, M. P., Meneguzzi, G. & Christensen, N. D. Keratinocyte-Secreted Laminin 5 Can Function as a Transient Receptor for Human Papillomaviruses by Binding Virions and Transferring Them to Adjacent Cells. *J. Virol.* (2006) doi:10.1128/jvi.00724-06.
 83. Shafti-Keramat, S. *et al.* Different Heparan Sulfate Proteoglycans Serve as Cellular Receptors for Human Papillomaviruses. *J. Virol.* (2003) doi:10.1128/jvi.77.24.13125-13135.2003.
 84. Woodham, A. W. *et al.* The S100A10 subunit of the annexin A2 heterotetramer facilitates L2-mediated human papillomavirus infection. *PLoS One* (2012) doi:10.1371/journal.pone.0043519.
 85. Dziduszko, A. & Ozbun, M. A. Annexin A2 and S100A10 Regulate Human Papillomavirus Type 16 Entry and Intracellular Trafficking in Human Keratinocytes. *J. Virol.* (2013) doi:10.1128/jvi.00519-13.
 86. Schäfer, G. *et al.* Vimentin Modulates Infectious Internalization of Human Papillomavirus 16 Pseudovirions. *J. Virol.* (2017) doi:10.1128/jvi.00307-17.
 87. DiGiuseppe, S., Bienkowska-Haba, M., Guion, L. G. & Sapp, M. Cruising the cellular highways: How human papillomavirus travels from the surface to the nucleus. *Virus Research* (2017) doi:10.1016/j.virusres.2016.10.015.
 88. Day, P. M., Thompson, C. D., Schowalter, R. M., Lowy, D. R. & Schiller, J. T. Identification of a Role for the trans-Golgi Network in Human Papillomavirus 16 Pseudovirus Infection. *J. Virol.* (2013) doi:10.1128/jvi.03222-12.
 89. DiGiuseppe, S., Bienkowska-Haba, M., Hilbig, L. & Sapp, M. The nuclear retention signal of HPV16 L2 protein is essential for incoming viral genome to transverse the trans-Golgi network. *Virology* (2014) doi:10.1016/j.virol.2014.04.024.
 90. Lipovsky, A. *et al.* Genome-wide siRNA screen identifies the retromer as a cellular entry factor for human papillomavirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (2013) doi:10.1073/pnas.1302164110.
 91. Zhang, W., Kazakov, T., Popa, A. & DiMaio, D. Vesicular trafficking of incoming human papillomavirus 16 to the Golgi apparatus and endoplasmic reticulum requires γ -Secretase Activity. *MBio* (2014) doi:10.1128/mBio.01777-14.
 92. DiGiuseppe, S. *et al.* Incoming human papillomavirus type 16 genome resides in a vesicular compartment throughout mitosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (2016) doi:10.1073/pnas.1600638113.

93. Aydin, I. *et al.* Large Scale RNAi Reveals the Requirement of Nuclear Envelope Breakdown for Nuclear Import of Human Papillomaviruses. *PLoS Pathog.* (2014) doi:10.1371/journal.ppat.1004162.
94. Day, P. M., Baker, C. C., Lowy, D. R. & Schiller, J. T. Establishment of papillomavirus infection is enhanced by promyelocytic leukemia protein (PML) expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (2004) doi:10.1073/pnas.0404229101.
95. Doorbar, J. *et al.* The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* (2012) doi:10.1016/j.vaccine.2012.06.083.
96. Stanley, M. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. *Gynecol. Oncol.* (2008) doi:10.1016/j.ygyno.2008.02.003.
97. Egawa, N., Egawa, K., Griffin, H. & Doorbar, J. Human papillomaviruses; Epithelial tropisms, and the development of neoplasia. *Viruses* (2015) doi:10.3390/v7072802.
98. Van Tine, B. A. *et al.* Human papillomavirus (HPV) origin-binding protein associates with mitotic spindles to enable viral DNA partitioning. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (2004) doi:10.1073/pnas.0306848101.
99. DiMaio, D. & Petti, L. M. The E5 proteins. *Virology* (2013) doi:10.1016/j.virol.2013.05.006.
100. Iacovides, D., Michael, S., Achilleos, C. & Strati, K. Shared mechanisms in stemness and carcinogenesis: Lessons from oncogenic viruses. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (2013) doi:10.3389/fcimb.2013.00066.
101. Alp Avcı, G. [Genomic organization and proteins of human papillomavirus]. *Mikrobiyol. Bul.* (2012).
102. Korzeniewski, N., Spardy, N., Duensing, A. & Duensing, S. Genomic instability and cancer: Lessons learned from human papillomaviruses. *Cancer Letters* (2011) doi:10.1016/j.canlet.2010.10.013.
103. Ma, B. *et al.* Emerging human papillomavirus vaccines. *Expert Opinion on Emerging Drugs* (2012) doi:10.1517/14728214.2012.744393.
104. Đukić, A. *et al.* HPV oncoproteins and the ubiquitin proteasome system: A signature of malignancy? *Pathogens* (2020) doi:10.3390/pathogens9020133.
105. McFarlane, M. & Graham, S. V. Human papillomavirus regulation of SR proteins. *Biochemical Society Transactions* (2010) doi:10.1042/BST0381116.
106. Stanley, M. A. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clinical Microbiology Reviews* (2012) doi:10.1128/CMR.05028-11.
107. Rautava, J. & Syrjänen, S. Biology of Human Papillomavirus Infections in Head and Neck Carcinogenesis. *Head and Neck Pathology* (2012) doi:10.1007/s12105-012-0367-2.
108. Burd, E. M. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical Microbiology Reviews* (2003) doi:10.1128/CMR.16.1.1-17.2003.
109. Scarbrough Lefebvre, C. D., Van Krieking, G., Gonçalves, M. A. & de

- Sanjose, S. Appraisal of the burden of genital warts from a healthcare and individual patient perspective. *Public Health* (2011) doi:10.1016/j.puhe.2011.01.016.
110. de Jong, S. J. *et al.* Epidermodysplasia verruciformis: Inborn errors of immunity to human beta-papillomaviruses. *Frontiers in Microbiology* (2018) doi:10.3389/fmicb.2018.01222.
 111. Castro, L. A. de *et al.* Focal Epithelial Hyperplasia (Heck's Disease) in a 57-Year-Old Brazilian Patient: A Case Report and Literature Review. *J. Clin. Med. Res.* (2016) doi:10.14740/jocmr2466w.
 112. Derkay, C. S. & Bluher, A. E. Update on Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Otolaryngologic Clinics of North America* (2019) doi:10.1016/j.otc.2019.03.011.
 113. Berman, T. A. & Schiller, J. T. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. *Cancer* (2017) doi:10.1002/cncr.30588.
 114. Baldwin, P., Laskey, R. & Coleman, N. Translational approaches to improving cervical screening. *Nature Reviews Cancer* (2003) doi:10.1038/nrc1010.
 115. Martin, C. M. & O'Leary, J. J. Histology of cervical intraepithelial neoplasia and the role of biomarkers. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* (2011) doi:10.1016/j.bpobgyn.2011.04.005.
 116. Mesher, D. *et al.* Type-specific HPV prevalence in invasive cervical cancer in the UK prior to national HPV immunisation programme: Baseline for monitoring the effects of immunisation. *J. Clin. Pathol.* (2015) doi:10.1136/jclinpath-2014-202681.
 117. Serrano, B. *et al.* Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur. J. Cancer* **51**, 1732–1741 (2015).
 118. De Vuyst, H., Clifford, G. M., Nascimento, M. C., Madeleine, M. M. & Franceschi, S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: A meta-analysis. *Int. J. Cancer* (2009) doi:10.1002/ijc.24116.
 119. Alemany, L. *et al.* Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: A worldwide study in 597 samples. *Eur. J. Cancer* (2014) doi:10.1016/j.ejca.2014.07.018.
 120. Anic, G. M. & Giuliano, A. R. Genital HPV infection and related lesions in men. *Preventive Medicine* (2011) doi:10.1016/j.ypmed.2011.08.002.
 121. Benevolo, M., Donà, M. G., Ravenda, P. S. & Chiocca, S. Anal human papillomavirus infection: prevalence, diagnosis and treatment of related lesions. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* (2016) doi:10.1586/14787210.2016.1174065.
 122. Moscicki, A. B. *et al.* Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* (2012) doi:10.1016/j.vaccine.2012.05.089.
 123. Bruni, L. *et al.* Human Papillomavirus and Related Diseases in the World-

- Summary report. *ICO/IARC Inf. Cent. HPV Cancer (HPV Inf. Centre)* (2019).
124. Gillison, M. L., Chaturvedi, A. K., Anderson, W. F. & Fakhry, C. Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* (2015) doi:10.1200/JCO.2015.61.6995.
 125. Abogunrin, S., Di Tanna, L. L., Keeping, S., Carroll, S. & Iheanacho, I. Prevalence of human papillomavirus in head and neck cancers in European populations: A meta-analysis. *BMC Cancer* (2014) doi:10.1186/1471-2407-14-968.
 126. Chau, N. G., Rabinowits, G. & Haddad, R. I. Human Papillomavirus-Associated Oropharynx Cancer (HPV-OPC): Treatment Options. *Current Treatment Options in Oncology* (2014) doi:10.1007/s11864-014-0309-1.
 127. Heidegger, I., Borena, W. & Pichler, R. The role of human papilloma virus in urological malignancies. *Anticancer Res.* (2015).
 128. Lawson, J. S., Glenn, W. K. & Whitaker, N. J. Human papilloma viruses and breast cancer - assessment of causality. *Frontiers in Oncology* (2016) doi:10.3389/fonc.2016.00207.
 129. WHO EMRO | Health promotion and disease prevention through population-based interventions, including action to address social determinants and health inequity | Public health functions | About WHO.
 130. Satterwhite, C. L. *et al.* Sexually transmitted infections among US women and men: Prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex. Transm. Dis.* **40**, 187–193 (2013).
 131. Markowitz, L. E. *et al.* Human Papillomavirus Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Reports* **63**, 1–30 (2014).
 132. How Many Cancers Are Linked with HPV Each Year? | CDC.
 133. Markowitz, L. E., Gee, J., Chesson, H. & Stokley, S. Ten Years of Human Papillomavirus Vaccination in the United States. *Academic Pediatrics* vol. 18 S3–S10 (2018).
 134. Formana, D. *et al.* Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* vol. 30 (2012).
 135. Chesson, H. W., Dunne, E. F., Hariri, S. & Markowitz, L. E. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex. Transm. Dis.* **41**, 660–664 (2014).
 136. Winer, R. L. *et al.* Incident Detection of High-Risk Human Papillomavirus Infections in a Cohort of High-Risk Women Aged 25-65 Years. *J. Infect. Dis.* **214**, 665–75 (2016).
 137. Hancock, G., Hellner, K. & Dorrell, L. Therapeutic HPV vaccines. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* vol. 47 59–72 (2018).
 138. Meites, E. *et al.* Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices.

- MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **68**, 698–702 (2019).
139. Wheeler, C. M. *et al.* Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* **13**, 100–110 (2012).
 140. Herrero, R. *et al.* Rationale and design of a community-based double-blind randomized clinical trial of an HPV 16 and 18 vaccine in Guanacaste, Costa Rica. *Vaccine* **26**, 4795–4808 (2008).
 141. Joura, E. A. *et al.* A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N. Engl. J. Med.* **372**, 711–723 (2015).
 142. Barra, F. *et al.* New prophylactics human papilloma virus (HPV) vaccines against cervical cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* vol. 39 1–10 (2019).
 143. Harper, D. M. & DeMars, L. R. HPV vaccines – A review of the first decade. *Gynecologic Oncology* vol. 146 196–204 (2017).
 144. Food and Drug Administration. *Highlights of Prescribing Information. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration* (2015).
 145. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **59**, 630–2 (2010).
 146. Food and Drug Administration. *Package Insert with Patient Package Information section - cervarix. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration* (2016).
 147. Giannini, S. L. *et al.* Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* **24**, 5937–5949 (2006).
 148. Harper, D. M. Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Review of Vaccines* vol. 8 1663–1679 (2009).
 149. Garland, S. M. *et al.* Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N. Engl. J. Med.* **356**, 1928–1943 (2007).
 150. Villa, L. L. *et al.* Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N. Engl. J. Med.* **356**, 1915–1927 (2007).
 151. Block, S. L. *et al.* Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* **118**, 2135–2145 (2006).
 152. Dobson, S. R. M. *et al.* Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: A randomized clinical trial. *JAMA - J.*

- Am. Med. Assoc.* **309**, 1793–1802 (2013).
153. Schwarz, T. F. *et al.* Persistence of immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Hum. Vaccin.* **7**, 958–965 (2011).
 154. Skinner, S. R. *et al.* Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet* **384**, 2213–2227 (2014).
 155. Phillips, A., Patel, C., Pillsbury, A., Brotherton, J. & Macartney, K. Safety of Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. *Drug Safety* vol. 41 329–346 (2018).
 156. Romanowski, B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: Review of currently available vaccines. *Human Vaccines* vol. 7 161–169 (2011).
 157. Malagón, T. *et al.* Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* **12**, 781–789 (2012).
 158. Serrano, B., Brotons, M., Bosch, F. X. & Bruni, L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* vol. 47 14–26 (2018).
 159. Bruni, L. *et al.* Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: A pooled analysis. *Lancet Glob. Heal.* **4**, e453–e463 (2016).
 160. CDC. Human Papillomavirus Vaccination Coverage Among Adolescent Girls, 2007–2012, and Postlicensure Vaccine Safety Monitoring, 2006–2013 — United States.
 161. Herweijer, E. *et al.* Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **311**, 597–603 (2014).
 162. Blomberg, M., Dehlendorff, C., Sand, C. & Kjaer, S. K. Dose-Related Differences in Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Genital Warts: A Nationwide Study of 550,000 Young Girls. *Clin. Infect. Dis.* **61**, 676–82 (2015).
 163. Meites, E., Kempe, A. & Markowitz, L. E. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination — Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **65**, 1405–1408 (2016).
 164. Kreimer, A. R. *et al.* Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA Trials. *Lancet. Oncol.* **16**, 775–86 (2015).
 165. Food and Drug Administration. *Prescribing information [package insert]. Gardasil 9 [human papillomavirus 9-valent vaccine, recombinant].* Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug

- Administration* (2018).
166. ECDC. Public consultation on HPV vaccines guidance opens.
 167. Zhai, L. & Tumban, E. Gardasil-9: A global survey of projected efficacy. *Antiviral Research* vol. 130 101–109 (2016).
 168. Serrano, B. *et al.* Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect. Agent. Cancer* **7**, 38 (2012).
 169. Alemany, L. *et al.* Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int. J. Cancer* **136**, 98–107 (2015).
 170. Luxembourg, A. *et al.* Phase III, randomized controlled trial in girls 9-15 years old to evaluate lot consistency of a novel nine-valent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine. *Hum. Vaccines Immunother.* **11**, 1306–1312 (2015).
 171. Vesikari, T. *et al.* A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9-15-Year-Old Girls. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **34**, 992–998 (2015).
 172. Van Damme, P. *et al.* Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine. *Pediatrics* **136**, e28–e39 (2015).
 173. Schilling, A. *et al.* Coadministration of a 9-valent human papillomavirus vaccine with meningococcal and tdap vaccines. *Pediatrics* **136**, e563-572 (2015).
 174. Kosalaraksa, P. *et al.* An Open-Label, Randomized Study of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine Given Concomitantly with Diphtheria, Tetanus, Pertussis and Poliomyelitis Vaccines to Healthy Adolescents 11-15 Years of Age. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **34**, 627–634 (2015).
 175. Garland, S. M. *et al.* Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* **33**, 6855–6864 (2015).
 176. Iversen, O. E. *et al.* Immunogenicity of the 9-valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys Vs A 3-Dose Regimen in Women. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **316**, 2411–2421 (2016).
 177. Verdoodt, F., Dehlendorff, C. & Kjaer, S. K. Dose-related Effectiveness of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Against Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Danish Nationwide Cohort Study. *Clin. Infect. Dis.* **70**, 608–614 (2020).
 178. Rodriguez, A. M. *et al.* Comparison of the long-term impact and clinical outcomes of fewer doses and standard doses of human papillomavirus vaccine in the United States: A database study. *Cancer* (2020) doi:10.1002/cncr.32700.
 179. Signorelli, C. *et al.* Human papillomavirus 9-valent vaccine for cancer prevention: A systematic review of the available evidence. *Epidemiol. Infect.* **145**, 1962–1982 (2017).
 180. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) of the World

- Health Organization. WHO | Summary of the SAGE April 2014 meeting.
181. ECDC. Vaccine Scheduler | ECDC.
 182. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών (ΕΠΕ) παιδιών και εφήβων - Υπουργείο Υγείας. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών (ΕΠΕ) παιδιών και εφήβων 2019.
 183. Scheller, N. M., Pasternak, B., Mølgaard-Nielsen, D., Svanström, H. & Hviid, A. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N. Engl. J. Med.* **376**, 1223–1233 (2017).
 184. Bonde, U., Joergensen, J. S., Lamont, R. F. & Mogensen, O. Is HPV vaccination in pregnancy safe? *Human Vaccines and Immunotherapeutics* vol. 12 1960–1964 (2016).
 185. Rubin, L. G. *et al.* 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin. Infect. Dis.* **58**, 309–18 (2014).
 186. Wilkin, T. *et al.* Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J. Infect. Dis.* **202**, 1246–53 (2010).
 187. Kojic, E. M. *et al.* Immunogenicity and safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected women. *Clin. Infect. Dis.* **59**, 127–35 (2014).
 188. Levin, M. J. *et al.* Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **55**, 197–204 (2010).
 189. McClymont, E. *et al.* The Efficacy of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Girls and Women Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clin. Infect. Dis.* **68**, 788–794 (2019).
 190. Wilkin, T. J. *et al.* A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. *Clin. Infect. Dis.* **67**, 1339–1346 (2018).
 191. Brophy, J. *et al.* Immunogenicity and Safety of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Girls Living With HIV. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **37**, 595–597 (2018).
 192. Levin, M. J. *et al.* Four-year persistence of type-specific immunity after quadrivalent human papillomavirus vaccination in HIV-infected children: Effect of a fourth dose of vaccine. *Vaccine* **35**, 1712–1720 (2017).
 193. Brotherton, J. M. L. & Bloem, P. N. Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* vol. 47 42–58 (2018).
 194. Gallagher, K. E., LaMontagne, D. S. & Watson-Jones, D. Status of HPV vaccine introduction and barriers to country uptake. *Vaccine* **36**, 4761–4767 (2018).

195. Walling, E. B. *et al.* Interventions to improve HPV vaccine uptake: A systematic review. *Pediatrics* vol. 138 (2016).
196. D'Addario, M. *et al.* Two-dose schedules for human papillomavirus vaccine: Systematic review and meta-analysis. *Vaccine* vol. 35 2892–2901 (2017).
197. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Relev. Epidemiol. Hebd.* **92**, 241–268 (2017).
198. Sankaranarayanan, R. *et al.* Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: A multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol.* **17**, 67–77 (2016).
199. Schiller, J. & Lowy, D. Explanations for the high potency of HPV prophylactic vaccines. *Vaccine* **36**, 4768–4773 (2018).
200. World Health Organization. WHO | Data, statistics and graphics. *WHO* (2020).
201. Giuliano, A. R. *et al.* Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N. Engl. J. Med.* **364**, 401–411 (2011).
202. Toft, L. *et al.* Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines in HIV-infected adults: a randomized, double-blind clinical trial. *J. Infect. Dis.* **209**, 1165–73 (2014).
203. Bergman, H. *et al.* Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database of Systematic Reviews* vol. 2019 (2019).
204. Han, J. J., Beltran, T. H., Song, J. W., Klaric, J. & Choi, Y. S. Prevalence of genital human papillomavirus infection and human papillomavirus vaccination rates among US adult men national health and nutrition examination survey (NHANES) 2013-2014. *JAMA Oncol.* **3**, 810–816 (2017).
205. Drolet, M. *et al.* Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Elsevier*.
206. Lehtinen, M. *et al.* Impact of gender-neutral or girls-only vaccination against human papillomavirus—Results of a community-randomized clinical trial (I). *Int. J. Cancer* **142**, 949–958 (2018).
207. Bogaards, J. A., Wallinga, J., Brakenhoff, R. H., Meijer, C. J. L. M. & Berkhof, J. Direct benefit of vaccinating boys along with girls against oncogenic human papillomavirus: bayesian evidence synthesis. *BMJ* **350**, h2016 (2015).
208. Goldstone, S. E. *et al.* Quadrivalent HPV vaccine efficacy against disease related to vaccine and non-vaccine HPV types in males. *Vaccine* **31**, 3849–3855 (2013).
209. Elrefaey, S., Massaro, M. A., Chiocca, S., Chiesa, F. & Ansarin, M. HPV in oropharyngeal cancer: the basics to know in clinical practice. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* **34**, 299–309 (2014).
210. Schiller, J. T. & Müller, M. Next generation prophylactic human papillomavirus

- vaccines. *The Lancet Oncology* vol. 16 e217–e225 (2015).
211. Hu, Y. M. *et al.* Safety of an Escherichia coli-expressed bivalent human papillomavirus (types 16 and 18) L1 viruslike particle vaccine An open-label phase i clinical trial. *Hum. Vaccines Immunother.* **10**, 469–475 (2014).
 212. Bazan, S. B. *et al.* Expression and characterization of HPV-16 L1 capsid protein in Pichia pastoris. *Arch. Virol.* **154**, 1609–1617 (2009).
 213. Hanumantha Rao, N. *et al.* Expression of codon optimized major capsid protein (L1) of human papillomavirus type 16 and 18 in Pichia pastoris; purification and characterization of the virus-like particles. *Vaccine* **29**, 7326–7334 (2011).
 214. Jabbar, I. A. *et al.* Immune responses induced by BCG recombinant for human papillomavirus L1 and E7 proteins. *Vaccine* **18**, 2444–53 (2000).
 215. Li, W. *et al.* Development of prophylactic recombinant HPV58-attenuated Shigella live vector vaccine and evaluation of its protective efficacy and immunogenicity in the guinea pig keratoconjunctivitis model. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*. **41**, 137–45 (2009).
 216. Mustafa, W. *et al.* Listeria monocytogenes delivery of HPV-16 major capsid protein L1 induces systemic and mucosal cell-mediated CD4+ and CD8+ T-cell responses after oral immunization. *Viral Immunol.* **22**, 195–204 (2009).
 217. Cantarella, G. *et al.* Recombinant measles virus-HPV vaccine candidates for prevention of cervical carcinoma. *Vaccine* **27**, 3385–3390 (2009).
 218. Lee, H. J. *et al.* Development of a novel viral DNA vaccine against human papillomavirus: ACHERV-HP16L1. *Vaccine* **28**, 1613–1619 (2010).
 219. Nieto, K. *et al.* Intranasal vaccination with AAV5 and 9 vectors against human papillomavirus type 16 in rhesus macaques. *Hum. Gene Ther.* **23**, 733–741 (2012).
 220. Day, P. M. *et al.* A human papillomavirus (HPV) in vitro neutralization assay that recapitulates the in vitro process of infection provides a sensitive measure of HPV L2 infection-inhibiting antibodies. *Clin. Vaccine Immunol.* **19**, 1075–1082 (2012).
 221. Caldeira, J. do C. *et al.* Immunogenic display of diverse peptides, including a broadly cross-type neutralizing human papillomavirus L2 epitope, on virus-like particles of the RNA bacteriophage PP7. *Vaccine* **28**, 4384–4393 (2010).
 222. Jagu, S., Kwak, K., Garcea, R. L. & Roden, R. B. S. Vaccination with multimeric L2 fusion protein and L1 VLP or capsomeres to broaden protection against HPV infection. *Vaccine* **28**, 4478–4486 (2010).
 223. Nieto, K. *et al.* Development of AAVLP(HPV16/31L2) particles as broadly protective HPV vaccine candidate. *PLoS One* **7**, (2012).
 224. Harper, D. M. *et al.* The efficacy and safety of Tipapkinogen Sovacivec therapeutic HPV vaccine in cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3: Randomized controlled phase II trial with 2.5 years of follow-up. *Gynecol. Oncol.* **153**, 521–529 (2019).

225. de Jong, A. *et al.* Enhancement of human papillomavirus (HPV) type 16 E6 and E7-specific T-cell immunity in healthy volunteers through vaccination with TA-CIN, an HPV16 L2E7E6 fusion protein vaccine. *Vaccine* **20**, 3456–64 (2002).
226. Walker, H. K. *The Origins of the History and Physical Examination. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* (1990).
227. Karjane, N. W. & Ivey, S. E. Pap Smear: Overview, Indications, Preparation. *Medscape* (2016).
228. Gilbert, F. E. *et al.* Standards of adequacy of cytologic examination of the female genital tract. *Am. J. Clin. Pathol.* (1974) doi:10.1093/ajcp/61.2.285.
229. Quality assurance in cervical cytology. The Papanicolaou smear. Council on Scientific Affairs. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* (1989) doi:10.1001/jama.262.12.1672.
230. Greening, S. E. The adequate Papanicolaou smear revisited. *Diagn. Cytopathol.* (1985).
231. Curry, S. J. *et al.* Screening for cervical cancer us preventive services task force recommendation statement. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* (2018) doi:10.1001/jama.2018.10897.
232. Martin-Hirsch, P., Lilford, R., Jarvis, G. & Kitchener, H. C. Efficacy of cervical-smear collection devices: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* (1999) doi:10.1016/S0140-6736(99)02353-3.
233. Moscicki, A. B., Schiffman, M., Kjaer, S. & Villa, L. L. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* (2006) doi:10.1016/j.vaccine.2006.06.018.
234. Cannon, J. M. & Blythe, J. G. Comparison of the cytobrush plus plastic spatula with the cervex brush for obtaining endocervical cells. *Obstet. Gynecol.* (1993) doi:10.1097/00006250-199310010-00019.
235. Marchand, L., Mundt, M., Klein, G. & Agarwal, S. C. Optimal collection technique and devices for a quality pap smear. *Wis. Med. J.* (2005).
236. Neinstein, L. S., Church, J. & Akiyoshi, T. Comparison of cytobrush with Cervex-Brush for endocervical cytologic sampling. *J. Adolesc. Heal.* (1992) doi:10.1016/1054-139X(92)90017-6.
237. Selvaggi, S. M. & Guidos, B. J. Specimen adequacy and the ThinPrep® Pap Test(TM): The endocervical component. *Diagn. Cytopathol.* (2000) doi:10.1002/1097-0339(200007)23:1<23::AID-DC5>3.0.CO;2-K.
238. Davis-Devine, S. *et al.* Collection of the BD SurePath Pap Test with a broom device plus endocervical brush improves disease detection when compared to the broom device alone or the spatula plus endocervical brush combination. *Cytojournal* (2009) doi:10.4103/1742-6413.45495.
239. Leyva-Gómez, G. *et al.* Modifications in vaginal microbiota and their influence on drug release: Challenges and opportunities. *Pharmaceutics* (2019) doi:10.3390/pharmaceutics11050217.

240. Amabebe, E. & Anumba, D. O. C. The vaginal microenvironment: The physiologic role of Lactobacilli. *Frontiers in Medicine* (2018) doi:10.3389/fmed.2018.00181.
241. D'Ippolito, S. *et al.* Endometrial microbes and microbiome: Recent insights on the inflammatory and immune "players" of the human endometrium. *American Journal of Reproductive Immunology* (2018) doi:10.1111/aji.13065.
242. Linhares, I. M., Giraldo, P. C. & Baracat, E. C. Novos conhecimentos sobre a flora bacteriana vaginal. *Revista da Associação Médica Brasileira* (2010) doi:10.1590/s0104-42302010000300026.
243. Kirmani, N. Normal bacterial flora of vagina. *J. Pak. Med. Assoc.* (1988).
244. Weinstein, L., Bogin, M., Howard, J. H. & Finkelstone, B. B. A survey of the vaginal flora at various ages, with special reference to the Döderlein bacillus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (1936) doi:10.1016/S0002-9378(36)90120-5.
245. Redondo-Lopez, V., Cook, R. L. & Sobel, J. D. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev. Infect. Dis.* (1990) doi:10.1093/clinids/12.5.856.
246. Antonio, M. A. D., Hawes, S. E. & Hillier, S. L. The Identification of Vaginal Lactobacillus Species and the Demographic and Microbiologic Characteristics of Women Colonized by These Species . *J. Infect. Dis.* (1999) doi:10.1086/315109.
247. Yildirim, S. *et al.* Primate vaginal microbiomes exhibit species specificity without universal Lactobacillus dominance. *ISME J.* (2014) doi:10.1038/ismej.2014.90.
248. Miller, E. A., Beasley, D. A. E., Dunn, R. R. & Archie, E. A. Lactobacilli dominance and vaginal pH: Why is the human vaginal microbiome unique? *Front. Microbiol.* (2016) doi:10.3389/fmicb.2016.01936.
249. Rosenberg, K. & Trevathan, W. Birth, obstetrics and human evolution. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* (2002) doi:10.1046/j.1471-0528.2002.00010.x.
250. Zhou, X. *et al.* Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods. *Microbiology* (2004) doi:10.1099/mic.0.26905-0.
251. Fredricks, D. N., Fiedler, T. L. & Marrazzo, J. M. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N. Engl. J. Med.* (2005) doi:10.1056/NEJMoa043802.
252. Verhelst, R. *et al.* Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis. *BMC Microbiol.* (2004) doi:10.1186/1471-2180-4-16.
253. Pavlova, S. I. *et al.* Genetic diversity of vaginal lactobacilli from women in different countries based on 16S rRNA gene sequences. *J. Appl. Microbiol.* (2002) doi:10.1046/j.1365-2672.2002.01547.x.

254. Rodriguez Jovita, M., Collins, M. D., Sjudén, B. & Falsen, E. Characterization of a novel *Atopobium* isolate from the human vagina: Description of *Atopobium vaginae* sp. nov. *Int. J. Syst. Bacteriol.* (1999) doi:10.1099/00207713-49-4-1573.
255. Anahtar, M. N., Gootenberg, D. B., Mitchell, C. M. & Kwon, D. S. Cervicovaginal Microbiota and Reproductive Health: The Virtue of Simplicity. *Cell Host and Microbe* (2018) doi:10.1016/j.chom.2018.01.013.
256. Van De Wijgert, J. H. H. M. *et al.* The vaginal microbiota: What have we learned after a decade of molecular characterization? *PLoS One* (2014) doi:10.1371/journal.pone.0105998.
257. Ravel, J. *et al.* Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (2011) doi:10.1073/pnas.1002611107.
258. Babu, G., Singaravelu, B., Srikumar, R., Reddy, S. V. & Kokan, A. Comparative study on the vaginal flora and incidence of asymptomatic vaginosis among healthy women and in women with infertility problems of reproductive age. *J. Clin. Diagnostic Res.* (2017) doi:10.7860/JCDR/2017/28296.10417.
259. Romero, R. *et al.* The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* (2014) doi:10.1186/2049-2618-2-4.
260. Macklaim, J. M., Gloor, G. B., Anukam, K. C., Cribby, S. & Reid, G. At the crossroads of vaginal health and disease, the genome sequence of *Lactobacillus iners* AB-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (2011) doi:10.1073/pnas.1000086107.
261. Macklaim, J. M. *et al.* Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by *Lactobacillus iners* in health and dysbiosis. *Microbiome* (2013) doi:10.1186/2049-2618-1-12.
262. Mitra, A. *et al.* The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: What do we know and where are we going next? *Microbiome* (2016) doi:10.1186/s40168-016-0203-0.
263. Srinivasan, S. *et al.* Temporal variability of human vaginal bacteria and relationship with bacterial vaginosis. *PLoS One* (2010) doi:10.1371/journal.pone.0010197.
264. Borgdorff, H. *et al.* Unique insights in the cervicovaginal *Lactobacillus iners* and *L. crispatus* proteomes and their associations with microbiota dysbiosis. *PLoS One* (2016) doi:10.1371/journal.pone.0150767.
265. Petrova, M. I., Lievens, E., Malik, S., Imholz, N. & Lebeer, S. *Lactobacillus* species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Frontiers in Physiology* (2015) doi:10.3389/fphys.2015.00081.
266. Witkin, S. S. *et al.* Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: Implications for protection against upper genital tract infections. *MBio* (2013) doi:10.1128/mBio.00460-13.

267. Aroutcheva, A. *et al.* Defense factors of vaginal lactobacilli. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (2001) doi:10.1067/mob.2001.115867.
268. Linhares, I. M., Summers, P. R., Larsen, B., Giraldo, P. C. & Witkin, S. S. Contemporary perspectives on vaginal pH and lactobacilli. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (2011) doi:10.1016/j.ajog.2010.07.010.
269. Stoyancheva, G., Marzotto, M., Dellaglio, F. & Torriani, S. Bacteriocin production and gene sequencing analysis from vaginal *Lactobacillus* strains. *Arch. Microbiol.* (2014) doi:10.1007/s00203-014-1003-1.
270. Skarin, A. & Sylwan, J. VAGINAL LACTOBACILLI INHIBITING GROWTH OF GARDNERELLA VAGINALIS, MOBILUNCUS AND OTHER BACTERIAL SPECIES CULTURED FROM VAGINAL CONTENT OF WOMEN WITH BACTERIAL VAGINOSIS. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Ser. B Microbiol.* (1986) doi:10.1111/j.1699-0463.1986.tb03074.x.
271. Lamont, R. F. & Sawant, S. R. Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. *Minerva Ginecologica* (2005) doi:10.1046/j.1471-0528.2003.00034.x.
272. Pararas, M. V., Skevaki, C. L. & Kafetzis, D. A. Preterm birth due to maternal infection: Causative pathogens and modes of prevention. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (2006) doi:10.1007/s10096-006-0190-3.
273. Thompson, R. & Johnson, A. The inhibitory action of saliva on the diphtheria bacillus: Hydrogen peroxide, the inhibitory agent produced by salivary streptococci. *J. Infect. Dis.* (1951) doi:10.1093/infdis/88.1.81.
274. Wheeler, D. M., Hirsch, A. & Mattick, A. T. R. Possible identity of 'Lactobacillin' with hydrogen peroxide produced by lactobacilli. *Nature* (1952) doi:10.1038/170623a0.
275. Dahiya, R. S. & Speck, M. L. Hydrogen Peroxide Formation by Lactobacilli and Its Effect on *Staphylococcus aureus*. *J. Dairy Sci.* (1968) doi:10.3168/jds.S0022-0302(68)87232-7.
276. Eschenbach, D. A. *et al.* Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J. Clin. Microbiol.* (1989) doi:10.1128/jcm.27.2.251-256.1989.
277. Hawes, S. E. *et al.* Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections. *J. Infect. Dis.* (1996) doi:10.1093/infdis/174.5.1058.
278. Klebanoff, S. J. & Smith, D. C. Peroxidase-mediated antimicrobial activity of rat uterine fluid. *Gynecol. Obstet. Invest.* (1970) doi:10.1159/000301903.
279. O'Hanlon, D. E., Moench, T. R. & Cone, R. A. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC Infect. Dis.* (2011) doi:10.1186/1471-2334-11-200.
280. Baeten, J. M. *et al.* Prospective study of correlates of vaginal *Lactobacillus* colonisation among high-risk HIV-1 seronegative women. *Sex. Transm. Infect.* (2009) doi:10.1136/sti.2008.035451.

281. Wilks, M. *et al.* Identification and H₂O₂ Production of Vaginal Lactobacilli from Pregnant Women at High Risk of Preterm Birth and Relation with Outcome. *J. Clin. Microbiol.* (2004) doi:10.1128/JCM.42.2.713-717.2004.
282. Martín, R. & Suárez, J. E. Biosynthesis and degradation of H₂O₂ by vaginal lactobacilli. *Appl. Environ. Microbiol.* (2010) doi:10.1128/AEM.01631-09.
283. De Backer, E. *et al.* Quantitative determination by real-time PCR of four vaginal Lactobacillus species, Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae indicates an inverse relationship between L. gasseri and L. iners. *BMC Microbiol.* (2007) doi:10.1186/1471-2180-7-115.
284. Verhelst, R. *et al.* Comparison between Gram stain and culture for the characterization of vaginal microflora: Definition of a distinct grade that resembles grade I microflora and revised categorization of grade I microflora. *BMC Microbiol.* (2005) doi:10.1186/1471-2180-5-61.
285. Antonio, M. A. D., Rabe, L. K. & Hillier, S. L. Colonization of the Rectum by Lactobacillus Species and Decreased Risk of Bacterial Vaginosis. *J. Infect. Dis.* (2005) doi:10.1086/430926.
286. O'Hanlon, D. E., Lanier, B. R., Moench, T. R. & Cone, R. A. Cervicovaginal fluid and semen block the microbicidal activity of hydrogen peroxide produced by vaginal lactobacilli. *BMC Infect. Dis.* (2010) doi:10.1186/1471-2334-10-120.
287. Klebanoff, S. J., Hillier, S. L., Eschenbach, D. A. & Waltersdorff, M. Control of the microbial flora of the vagina by h₂O₂-generating lactobacilli. *J. Infect. Dis.* (1991) doi:10.1093/infdis/164.1.94.
288. Vallor, A. C., Antonio, M. A. D., Hawes, S. E. & Hillier, S. L. Factors Associated with Acquisition of, or Persistent Colonization by, Vaginal Lactobacilli: Role of Hydrogen Peroxide Production. *J. Infect. Dis.* (2001) doi:10.1086/324445.
289. Matu, M. N., Orinda, G. O., Njagi, E. N. M., Cohen, C. R. & Bukusi, E. A. In vitro inhibitory activity of human vaginal lactobacilli against pathogenic bacteria associated with bacterial vaginosis in Kenyan women. *Anaerobe* (2010) doi:10.1016/j.anaerobe.2009.11.002.
290. Graver, M. A. & Wade, J. J. The role of acidification in the inhibition of Neisseria gonorrhoeae by vaginal lactobacilli during anaerobic growth. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* (2011) doi:10.1186/1476-0711-10-8.
291. Strus, M., Malinowska, M. & Heczko, P. B. In vitro antagonistic effect of Lactobacillus on organisms associated with bacterial vaginosis. *J. Reprod. Med. Obstet. Gynecol.* (2002).
292. Boris, S. & Barbés, C. Role played by lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens. *Microbes and Infection* (2000) doi:10.1016/S1286-4579(00)00313-0.
293. Vásquez, A., Jakobsson, T., Ahrné, S., Forsum, U. & Molin, G. Vaginal Lactobacillus flora of healthy Swedish women. *J. Clin. Microbiol.* (2002) doi:10.1128/JCM.40.8.2746-2749.2002.
294. Lopes dos Santos Santiago, G. *et al.* Longitudinal study of the dynamics of vaginal microflora during two consecutive menstrual cycles. *PLoS One* (2011)

- doi:10.1371/journal.pone.0028180.
295. Zhou, X. *et al.* Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. *ISME J.* (2007) doi:10.1038/ismej.2007.12.
 296. Ness, R. B. *et al.* Can known risk factors explain racial differences in the occurrence of bacterial vaginosis? *J. Natl. Med. Assoc.* (2003).
 297. Martin, J. A. *et al.* Births: final data for 2007. *Natl. Vital Stat. Rep.* (2010).
 298. Smith, S. B. & Ravel, J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J. Physiol.* (2017) doi:10.1113/JP271694.
 299. Book Review: Wilson, G. S. and A. A. Miles. 1964. Topley and Wilson's Principles of Bacteriology and Immunity.: 5th ed. 2 vols. 2563 pp. Williams and Wilkins, Baltimore, \$35. 00. *Int. Bull. Bacteriol. Nomencl. Taxon.* (1965) doi:10.1099/00207713-15-1-49.
 300. Forsum, U. *et al.* Bacterial vaginosis - A microbiological and immunological enigma. *APMIS* (2005) doi:10.1111/j.1600-0463.2005.apm1130201.x.
 301. Rakoff, A. E., Feo, L. G. & Goldstein, L. The Biologic Characteristics of the Normal Vagina. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (1944) doi:10.1016/s0002-9378(15)32200-6.
 302. Eschenbach, D. A. *et al.* Influence of the Normal Menstrual Cycle on Vaginal Tissue, Discharge, and Microflora. *Clin. Infect. Dis.* (2000) doi:10.1086/313818.
 303. Lopes dos Santos Santiago, G. *et al.* Longitudinal qPCR Study of the Dynamics of *L. crispatus*, *L. iners*, *A. vaginae*, (Sialidase Positive) *G. vaginalis*, and *P. bivia* in the Vagina. *PLoS One* (2012) doi:10.1371/journal.pone.0045281.
 304. Gupta, S., Kumar, N., Singhal, N., Kaur, R. & Manektala, U. Vaginal microflora in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Indian J. Pathol. Microbiol.* (2006).
 305. Sharma, H., Tal, R., Clark, N. A. & Segars, J. H. Microbiota and pelvic inflammatory disease. *Semin. Reprod. Med.* (2014) doi:10.1055/s-0033-1361822.
 306. Hillier, S. L. *et al.* Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *N. Engl. J. Med.* (1995) doi:10.1056/NEJM199512283332604.
 307. Chen, C. *et al.* The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat. Commun.* (2017) doi:10.1038/s41467-017-00901-0.
 308. Dei, M., Di Maggio, F., Di Paolo, G. & Bruni, V. Vulvovaginitis in childhood. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* (2010) doi:10.1016/j.bpobgyn.2009.09.010.
 309. Randelović, G. *et al.* Microbiological aspects of vulvovaginitis in prepubertal

- girls. *Eur. J. Pediatr.* (2012) doi:10.1007/s00431-012-1705-9.
310. Yamamoto, T., Zhou, X., Williams, C. J., Hochwalt, A. & Forney, L. J. Bacterial Populations in the Vaginas of Healthy Adolescent Women. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* (2009) doi:10.1016/j.jpag.2008.01.073.
 311. Al-Baghdadi, O. & Ewies, A. A. A. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: An up-to-date overview. *Climacteric* (2009) doi:10.1080/13697130802585576.
 312. Lewis, F. M. T., Bernstein, K. T. & Aral, S. O. Vaginal microbiome and its relationship to behavior, sexual health, and sexually transmitted diseases. *Obstet. Gynecol.* (2017) doi:10.1097/AOG.0000000000001932.
 313. Brotman, R. M. Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: An epidemiologic perspective. *Journal of Clinical Investigation* (2011) doi:10.1172/JCI57172.
 314. van de Wijgert, J. H. H. M. The vaginal microbiome and sexually transmitted infections are interlinked: Consequences for treatment and prevention. *PLoS Med.* (2017) doi:10.1371/journal.pmed.1002478.
 315. Ceccarani, C. *et al.* Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections. *Sci. Rep.* (2019) doi:10.1038/s41598-019-50410-x.
 316. Kaambo, E., Africa, C., Chambuso, R. & Passmore, J.-A. S. Vaginal Microbiomes Associated With Aerobic Vaginitis and Bacterial Vaginosis. *Front. Public Heal.* (2018) doi:10.3389/fpubh.2018.00078.
 317. Donders, G. G. G., Bellen, G., Grinceviciene, S., Ruban, K. & Vieira-Baptista, P. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res. Microbiol.* (2017) doi:10.1016/j.resmic.2017.04.004.
 318. Donders, G. G. G. Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* (2007) doi:10.1016/j.bpobgyn.2007.01.002.
 319. Donders, G. G. G. *et al.* Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: Aerobic vaginitis. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* (2002) doi:10.1111/j.1471-0528.2002.00432.x.
 320. Sobel, J. D. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* (2007) doi:10.1016/S0140-6736(07)60917-9.
 321. De Seta, F., Campisciano, G., Zanotta, N., Ricci, G. & Comar, M. The vaginal community state types microbiome-immune network as key factor for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis. *Front. Microbiol.* (2019) doi:10.3389/fmicb.2019.02451.
 322. Strömbeck, L. *et al.* *Prevotella bivia* can invade human cervix epithelial (HeLa) cells. *APMIS* (2007) doi:10.1111/j.1600-0463.2007.apm_512.x.
 323. Elovitz, M. A. *et al.* Cervicovaginal microbiota and local immune response modulate the risk of spontaneous preterm delivery. *Nat. Commun.* (2019) doi:10.1038/s41467-019-09285-9.

324. Han, C. *et al.* Aerobic vaginitis in late pregnancy and outcomes of pregnancy. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* (2019) doi:10.1007/s10096-018-3416-2.
325. Bao, K., Papadimitropoulos, A., Akgül, B., Belibasakis, G. N. & Bostanci, N. Establishment of an oral infection model resembling the periodontal pocket in a perfusion bioreactor system. *Virulence* (2015) doi:10.4161/21505594.2014.978721.
326. Lönn, J. *et al.* High Concentration but Low Activity of Hepatocyte Growth Factor in Periodontitis. *J. Periodontol.* (2014) doi:10.1902/jop.2013.130003.
327. Biagi, E. *et al.* Quantitative variations in the vaginal bacterial population associated with asymptomatic infections: A real-time polymerase chain reaction study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* (2009) doi:10.1007/s10096-008-0617-0.
328. Jespers, V. *et al.* Quantification of bacterial species of the vaginal microbiome in different groups of women, using nucleic acid amplification tests. *BMC Microbiol.* (2012) doi:10.1186/1471-2180-12-83.
329. Parolin, C. *et al.* *Lactobacillus crispatus* BC5 interferes with *Chlamydia trachomatis* infectivity through integrin modulation in cervical cells. *Front. Microbiol.* (2018) doi:10.3389/fmicb.2018.02630.
330. Lewis, W. G., Robinson, L. S., Gilbert, N. M., Perry, J. C. & Lewis, A. L. Degradation, foraging, and depletion of mucus sialoglycans by the vagina-adapted actinobacterium *Gardnerella vaginalis*. *J. Biol. Chem.* (2013) doi:10.1074/jbc.M113.453654.
331. Kyrgiou, M., Mitra, A. & Moscicki, A. B. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Translational Research* (2017) doi:10.1016/j.trsl.2016.07.004.
332. Javed, A., Parvaiz, F. & Manzoor, S. Bacterial Vaginosis: An insight into the prevalence, alternative regimen treatments and it's associated resistance patterns. *Microbial Pathogenesis* (2019) doi:10.1016/j.micpath.2018.11.046.
333. Flemming, H. C. & Wingender, J. The biofilm matrix. *Nature Reviews Microbiology* (2010) doi:10.1038/nrmicro2415.
334. Ortega-Peña, S. & Hernández-Zamora, E. Biopelículas microbianas y su impacto en áreas médicas: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Boletín medico del Hospital Infantil de Mexico* (2018) doi:10.24875/BMHIM.M18000012.
335. Falsetta, M. L. *et al.* Symbiotic relationship between *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* synergizes virulence of plaque biofilms in vivo. *Infect. Immun.* (2014) doi:10.1128/IAI.00087-14.
336. Witkin, S. S., Linhares, I. M. & Giraldo, P. Bacterial flora of the female genital tract: function and immune regulation. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* (2007) doi:10.1016/j.bpobgyn.2006.12.004.
337. Hay, P. E. *et al.* Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ* (1994) doi:10.1136/bmj.308.6924.295.

338. Freitas, A. C. & Hill, J. E. Quantification, isolation and characterization of Bifidobacterium from the vaginal microbiomes of reproductive aged women. *Anaerobe* (2017) doi:10.1016/j.anaerobe.2017.05.012.
339. Brotman, R. M. *et al.* Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: A pilot study. *BMC Infect. Dis.* (2014) doi:10.1186/1471-2334-14-471.
340. Bagaitkar, J., Demuth, D. R. & Scott, D. A. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. *Tob. Induc. Dis.* (2008) doi:10.1186/1617-9625-4-12.
341. Nelson, T. M. *et al.* Cigarette smoking is associated with an altered vaginal tract metabolomic profile. *Sci. Rep.* (2018) doi:10.1038/s41598-017-14943-3.
342. Mitra, A. *et al.* Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci. Rep.* (2015) doi:10.1038/srep16865.
343. Oh, H. Y. *et al.* The association of uterine cervical microbiota with an increased risk for cervical intraepithelial neoplasia in Korea. *Clin. Microbiol. Infect.* (2015) doi:10.1016/j.cmi.2015.02.026.
344. Piyathilake, C. J. *et al.* Cervical microbiota associated with higher grade cervical intraepithelial neoplasia in women infected with high-risk human papillomaviruses. *Cancer Prev. Res.* (2016) doi:10.1158/1940-6207.CAPR-15-0350.
345. Yarbrough, V. L., Winkle, S. & Herbst-Kralovetz, M. M. Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: A critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications. *Hum. Reprod. Update* (2015) doi:10.1093/humupd/dmu065.
346. Vinay Kumar, Abul Abbas, J. A. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.* (2014).
347. Valdespino, V. M. & Valdespino, V. E. Cervical cancer screening: State of the art. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* **18**, 35–40 (2006).
348. Papadakis A. Maxine, S. J. M. *Current Medical Diagnosis & Treatment.* (McGraw-Hill, 2020).
349. The Pap (Papanicolaou) Test.
350. Frank, R. T. *Text-Book of gynecology. American Journal of Obstetrics and Gynecology* vol. 22 (1931).
351. Lusk, M. J. & Konecny, P. Cervicitis : a review. (2008).
352. Acute cervicitis - UpToDate.
353. Tabla, V. O. & Gutiérrez, F. Cervicitis: etiología, diagnóstico y tratamiento. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 1–7 (2018) doi:10.1016/j.eimc.2018.12.004.
354. Vooijs, P. G., Elias, A., Van Der Graaf, Y. & Veling, S. Relationship between the diagnosis of epithelial abnormalities and the composition of cervical smears. *Acta Cytol.* (1985).

355. Mintzer, M., Curtis, P., Resnick, J. C. & Morrell, D. The effect of the quality of Papanicolaou smears on the detection of cytologic abnormalities. *Cancer* (1999) doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19990625)87:3<113::AID-CNCR3>3.0.CO;2-V.
356. MITCHELL, H. & MEDLEY, G. Differences between papanicolaou smears with correct and incorrect diagnoses. *Cytopathology* (1995) doi:10.1111/j.1365-2303.1995.tb00484.x.
357. Kivlahan, C. & Ingram, E. Papanicolaou smears without endocervical cells: Are they inadequate? *Acta Cytol.* (1986).
358. Dyson, N., Howley, P., Munger, K. & Harlow, E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* (80-). (1989) doi:10.1126/science.2537532.
359. Kinney, W. K., Manos, M. M., Hurley, L. B. & Ransley, J. E. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet. Gynecol.* (1998) doi:10.1016/S0029-7844(98)00080-5.
360. Wright, T. C., Thomas Cox, J., Stewart Massad, L., Twigg, L. B. & Wilkinson, E. J. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *J. Am. Med. Assoc.* (2002) doi:10.1097/00128360-200204000-00012.
361. Agorastos, T. *et al.* Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. *PLoS One* (2015) doi:10.1371/journal.pone.0119755.
362. Solomon, D. *et al.* The 2001 Bethesda System: Terminology for reporting results of cervical cytology. *J. Am. Med. Assoc.* (2002) doi:10.1001/jama.287.16.2114.
363. Dušková, J., Goldová, B., Matiašková, L., Beková, A. & Skřenková, J. Contribution of Hormonal Cytology in Girls and Adolescents to Reproductive Health: A Traditional Technique Monitoring Recent Problems. *Acta Cytol.* (2017) doi:10.1159/000470898.
364. Mauney, M., Eide, D. & Sotham, J. Rates of condyloma and dysplasia in papanicolaou smears with and without endocervical cells. *Diagn. Cytopathol.* (1990) doi:10.1002/dc.2840060106.
365. Aslan, D. L. *et al.* The Bethesda System 2001 recommendation for reporting of benign appearing endometrial cells in Pap tests of women age 40 years and older leads to unwarranted surveillance when followed without clinical qualifiers. *Gynecol. Oncol.* (2007) doi:10.1016/j.ygyno.2007.05.036.
366. Nayar, R. & Wilbur, D. C. *The bethesda system for reporting cervical cytology: Definitions, criteria, and explanatory notes. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes* (2015). doi:10.1007/978-3-319-11074-5.
367. Nayar, R. & Wilbur, D. C. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol.* (2015) doi:10.1002/cncy.21521.
368. Nayar, R. & Wilbur, D. C. WITHDRAWN: The Pap Test and Bethesda 2014. *J.*

- Am. Soc. Cytopathol.* (2015) doi:10.1016/j.jasc.2015.01.002.
369. Kurtycz, D. F. I. *et al.* Bethesda Interobserver Reproducibility Study-2 (BIRST-2): Bethesda System 2014. *J. Am. Soc. Cytopathol.* (2017) doi:10.1016/j.jasc.2017.03.003.
 370. Wilbur, D. C. & Nayar, R. Bethesda 2014: Improving on a paradigm shift. *Cytopathology* (2015) doi:10.1111/cyt.12300.
 371. Wright, T. C. *et al.* 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2007) doi:10.1016/j.ajog.2007.07.047.
 372. Αρχοντάκης, Σταύρος, Άνοιος, Δ. *Οι εφαρμογές της κυτταρολογίας στην κλινική πράξη.*
 373. High Grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL) - StatPearls - NCBI Bookshelf.
 374. Comprehensive Cytopathology E-Book - Marluce Bibbo, David Wilbur - Google Books.
 375. Díaz del Arco, C., Jiménez Ayala, B., García, D., Sanabria, C. & Fernández Aceñero, M. J. Distribution of cervical lesions in young and older women. *Diagn. Cytopathol.* (2019) doi:10.1002/dc.24163.
 376. Sun, H., Masand, R. P., Patel, S. J. & Padmanabhan, V. High grade squamous intraepithelial lesion on high-risk HPV negative patients: Why we still need the Pap test. *Diagn. Cytopathol.* **46**, 908–913 (2018).
 377. W, D., CW, M., H, G., AK, N. & A, H. Association of Bacterial Vaginosis and Human Papilloma Virus Infection With Cervical Squamous Intraepithelial Lesions. *Am. J. Clin. Pathol.* **152**, (2019).
 378. Howell, L. P., Zhou, H., Wu, W. & Davis, R. Significance of Subclassifying High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions into Moderate Dysplasia/CIN II Versus Severe Dysplasia/CIN III/CIS in the Bethesda System Terminology. *Diagnostic Cytopathology* vol. 30 362–366 (2004).
 379. Lewitowicz, P. *et al.* HPV genotyping and p16/Ki-67 test significantly improve detection rate of high-grade cervical squamous intraepithelial lesion. *Arch. Med. Sci.* **16**, 87–93 (2020).
 380. Reich, O. & Regauer, S. Thin HSIL of the Cervix: Detecting a Variant of High-grade Squamous Intraepithelial Lesions with a p16INK4a Antibody. *Int. J. Gynecol. Pathol.* **36**, 71–75 (2017).
 381. Chen, L. M. *et al.* [Analysis of recurrence and its influencing factors in patients with cervical HSIL within 24 months after LEEP]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* **54**, 534–540 (2019).
 382. Shen, F. *et al.* Clinical outcomes of vaginectomy and laser ablation for the treatment of post-hysterectomy women with vaginal high-grade squamous intraepithelial lesions: A retrospective study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **248**, 71–76 (2020).

383. High Grade Squamous Intraepithelial Lesion Treatment.
384. Cervical cytology: Evaluation of high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) - UpToDate.
385. AA, R. *et al.* Detection of Adenocarcinoma in Situ of the Cervix in Papanicolaou Tests: Comparison of Diagnostic Accuracy With Other High-Grade Lesions. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **128**, (2004).
386. Srisomboon, S., Tantipalakorn, C., Charoenkwan, K. & Srisomboon, J. Cervical screening results leading to detection of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* (2019) doi:10.31557/APJCP.2019.20.2.377.
387. Azodi, M. *et al.* Adenocarcinoma in situ of the cervix: Management and outcome. *Gynecol. Oncol.* **73**, 348–353 (1999).
388. Cervical adenocarcinoma in situ - UpToDate.
389. Sawangsang, P. *et al.* Clinical significance of atypical glandular cells on Pap smears: Experience from a region with a high incidence of cervical cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* vol. 37 496–500 (2011).
390. Patient education: Follow-up of high-grade or glandular cell abnormal Pap tests (Beyond the Basics) - UpToDate.
391. Boyraz, G. *et al.* Histological follow-up in patients with atypical glandular cells on Pap smears. *J. Cytol.* **34**, 203–207 (2017).
392. Pradhan, D., Li, Z., Ocque, R., Patadji, S. & Zhao, C. Clinical significance of atypical glandular cells in Pap tests: An analysis of more than 3000 cases at a large academic women's center. *Cancer Cytopathol.* **124**, 589–595 (2016).
393. Kim, S.-S., Suh, D.-S., Kim, K.-H., Yoon, M.-S. & Choi, K.-U. Clinicopathological significance of atypical glandular cells on Pap smear. *Obstet. Gynecol. Sci.* **56**, 76 (2013).
394. The Incidence and Clinical Significance of Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance on Cervical Pap Smears - PubMed.
395. Derby, A., Mekonnen, D., Woldeamanuel, Y., Van Ostade, X. & Abebe, T. HPV E6/E7 mRNA test for the detection of high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+): A systematic review. *Infectious Agents and Cancer* vol. 15 (2020).
396. Rajkumar, T. *et al.* 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* **119**, 1108–1124 (2006).
397. Rodríguez, A. C. *et al.* Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J. Natl. Cancer Inst.* **100**, 513–7 (2008).
398. Organisation, W. H. *Human papillomavirus laboratory manual Immunization, Vaccines and Biologicals.* (2009).

399. Gravitt, P. E. *et al.* Evaluation of self-collected cervicovaginal cell samples for human papillomavirus testing by polymerase chain reaction. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **10**, 95–100 (2001).
400. Jentschke, M., Soergel, P. & Hillemanns, P. Importance of HPV Genotyping for the screening, therapy and management of cervical neoplasias. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* vol. 72 507–512 (2012).
401. Gravitt, P. E. *et al.* New Technologies in Cervical Cancer Screening. *Vaccine* **26**, K42-52 (2008).
402. Schiffman, M. *et al.* Human Papillomavirus Testing in the Prevention of Cervical Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **103**, 368–383 (2011).
403. Palefsky, J. M. & Cranston, R. D. Virology of human papillomavirus infections and the link to cancer - UpToDate. (2019).
404. Yang, L., Zhu, Y., Bai, Y., Zhang, X. & Ren, C. The clinical application of HPV E6/E7 mRNA testing in triaging women with atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intra-epithelial lesion Pap smear: A meta-analysis. *J. Cancer Res. Ther.* **13**, 620 (2017).
405. Sauter, J. L. *et al.* Testing of Integrated Human Papillomavirus mRNA Decreases Colposcopy Referrals: Could a Change in Human Papillomavirus Detection Methodology Lead to More Cost-Effective Patient Care? *Acta Cytol.* **58**, 162–166 (2014).
406. Zappacosta, R. *et al.* Role of E6/E7 mRNA test in the diagnostic algorithm of HPV-positive patients showing ASCUS and LSIL: Clinical and economic implications in a publicly financed healthcare system. *Expert Rev. Mol. Diagn.* **15**, 137–150 (2015).
407. Ho, G. Y. F., Bierman, R., Beardsley, L., Chang, C. J. & Burk, R. D. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N. Engl. J. Med.* **338**, 423–428 (1998).
408. Katki, H. A. *et al.* Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women who test pap-negative but are HPV-positive. *J. Low. Genit. Tract Dis.* **17**, S56 (2013).
409. Elfgrén, K., Elfström, ; K Miriam, Naucner, P., Arnheim-Dahlström, L. & Dillner, J. Management of women with human papillomavirus persistence: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **216**, 206–207 (2017).
410. Mayrand, M. H. *et al.* Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* **357**, 1579–1588 (2007).
411. Drolet, M. *et al.* Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* **15**, 565–580 (2015).
412. El-Zein, M., Richardson, L. & Franco, E. L. Cervical cancer screening of HPV vaccinated populations: Cytology, molecular testing, both or none. *Journal of Clinical Virology* vol. 76 S62–S68 (2016).

413. Marina, O. C. Effects of acetic acid on light scattering from cells. *J. Biomed. Opt.* (2012) doi:10.1117/1.jbo.17.8.085002.
414. Wentzensen, N. *et al.* Evidence-Based Consensus Recommendations for Colposcopy Practice for Cervical Cancer Prevention in the United States. *J. Low. Genit. Tract Dis.* (2017) doi:10.1097/LGT.0000000000000322.
415. Crosbie, E. J., Einstein, M. H., Franceschi, S. & Kitchener, H. C. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet* (2013) doi:10.1016/S0140-6736(13)60022-7.
416. Redman, C. W. Colposcopy: Principles and Practice: An Integrated Textbook and Atlas. *Obstet. Gynaecol.* (2005) doi:10.1576/toag.7.4.289.27134.
417. Bornstein, J. *et al.* 2011 colposcopic terminology of the international federation for cervical pathology and colposcopy. *Obstetrics and Gynecology* (2012) doi:10.1097/AOG.0b013e318254f90c.
418. Wentzensen, N. *et al.* ASCCP Colposcopy Standards: Risk-Based Colposcopy Practice. *J. Low. Genit. Tract Dis.* (2017) doi:10.1097/LGT.0000000000000334.
419. Mofenson, L. M. *et al.* Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-Exposed and HIV-Infected children. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* (2009).
420. Cantor, S. B. *et al.* Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. *Obstet. Gynecol.* (2008) doi:10.1097/01.AOG.0000295870.67752.b4.
421. Pierce, J. G. & Bright, S. Performance of a colposcopic examination, a loop electrosurgical procedure, and cryotherapy of the cervix. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* (2013) doi:10.1016/j.ogc.2013.08.008.
422. Gage, J. C. *et al.* Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet. Gynecol.* (2006) doi:10.1097/01.AOG.0000220505.18525.85.
423. Gajjar, K., Martin-Hirsch, P. P. L., Bryant, A. & Owens, G. L. Pain relief for women with cervical intraepithelial neoplasia undergoing colposcopy treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2016) doi:10.1002/14651858.CD006120.pub4.
424. Muñoz, N. *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* (2003) doi:10.1056/NEJMoa021641.
425. Franco, E. L. *et al.* Epidemiology of Acquisition and Clearance of Cervical Human Papillomavirus Infection in Women from a High- Risk Area for Cervical Cancer. *J. Infect. Dis.* (1999) doi:10.1086/315086.
426. Gadducci, A., Barsotti, C., Cosio, S., Domenici, L. & Riccardo Genazzani, A. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: A review of the literature. *Gynecol. Endocrinol.* (2011) doi:10.3109/09513590.2011.558953.
427. Tamarozzi, E. R. & Giuliatti, S. Understanding the role of intrinsic disorder of

- viral proteins in the oncogenicity of different types of HPV. *Int. J. Mol. Sci.* (2018) doi:10.3390/ijms19010198.
428. Östör, A. G. Natural history of cervical intraepithelial Neoplasia: A critical review. *International Journal of Gynecological Pathology* (1993) doi:10.1097/00004347-199304000-00018.
 429. Murta, E. F. C., Barcelos, A. C. M. Ê., Michelin, M. A. & Adad, S. J. Atypical squamous cells of undetermined significance: Bethesda classification and association with human papillomavirus. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* (2011) doi:10.1155/2011/904674.
 430. Khutti, S. Premalignant / preinvasive lesions HSIL (CIN II - moderate dysplasia, CIN III - severe dysplasia). vol. 53 1689–1699 (2013).
 431. Hebbar A, M. V. Role of p16/INK4a and Ki-67 as specific biomarkers for cervical intraepithelial neoplasia: An institutional study. *J Lab Physicians.* **9**, 104–110 (2017).
 432. Klaes, R. *et al.* Overexpression of p16ink4a as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int. J. Cancer* (2001) doi:10.1002/ijc.1174.
 433. Moscicki, A. *et al.* Risk of High- Grade Squamous Intraepithelial Lesion in HIV- Infected Adolescents. *J. Infect. Dis.* (2004) doi:10.1086/424466.
 434. Herfs, M. *et al.* A novel blueprint for ‘top down’ differentiation defines the cervical squamocolumnar junction during development, reproductive life, and neoplasia. *J. Pathol.* (2013) doi:10.1002/path.4110.
 435. Levine, L., Lucci, J. A. & Van Dinh, T. Atypical glandular cells: New Bethesda terminology and management guidelines. *Obstetrical and Gynecological Survey* (2003) doi:10.1097/01.OGX.0000070068.74408.F6.
 436. Turashvili, G. Cervix Premalignant / preinvasive lesions Adenocarcinoma in situ (AIS). (2020).
 437. Plaxe, S. C. & Saltzstein, S. L. Estimation of the duration of the preclinical phase of cervical adenocarcinoma suggests that there is ample opportunity for screening. *Gynecol. Oncol.* (1999) doi:10.1006/gyno.1999.5524.
 438. Boicea, A. *et al.* Correlations between colposcopy and histologic results from colposcopically directed biopsy in cervical precancerous lesions. *Rom. J. Morphol. Embryol.* (2012).
 439. Zaino, R. J. Symposium part I: Adenocarcinoma in situ, glandular dysplasia, and early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. in *International Journal of Gynecological Pathology* (2002). doi:10.1097/00004347-200210000-00002.
 440. Herzog, T. J. & Monk, B. J. Reducing the burden of glandular carcinomas of the uterine cervix. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2007) doi:10.1016/j.ajog.2007.08.055.
 441. Talia, K. L., Stewart, C. J. R., Howitt, B. E., Nucci, M. R. & McCluggage, W. G. HPV-negative Gastric Type Adenocarcinoma in Situ of the Cervix. *Am. J. Surg.*

- Pathol.* (2017) doi:10.1097/PAS.0000000000000855.
442. Katki, H. A. *et al.* Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: A population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol.* (2011) doi:10.1016/S1470-2045(11)70145-0.
443. Adegoke, O., Kulasingam, S. & Virnig, B. Cervical cancer trends in the United States: A 35-year population-based analysis. *J. Women's Heal.* (2012) doi:10.1089/jwh.2011.3385.
444. Branko Perunovic, Ashwyna Sunassee, R. W. A. Cervix Carcinoma Squamous cell carcinoma and variants. (2020).
445. Grayson, W. & Cooper, K. A reappraisal of 'Basaloid carcinoma' of the cervix, and the differential diagnosis of basaloid cervical neoplasms. *Advances in Anatomic Pathology* (2002) doi:10.1097/00125480-200209000-00003.
446. American Cancer Society. Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. 28 December (2018).
447. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Cervical Cancer Screening. Last revised 2018.
448. National Cancer Institute. Understanding Cervical Changes: Next steps after an abnormal screening test. Updated October 8 (2019).
449. Λουτράδης Δημήτριος, Δεληγεώρογλου Ευθύμιος, Παπαντωνίου Νικόλαος, Π. Κ. *Μαιευτική και Γυναικολογία*. (Π.Χ. Πασχαλίδης, 2018).
450. Public Health England. Guidance: NHS Cervical Screening Programme: Primary HPV screening Implementation. January 31.
451. Huh, W. K. *et al.* Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance. *Gynecol. Oncol.* **YGYN0-9757**, 5.
452. Ronco, G. *et al.* Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* **383(9916)**:,.
453. Koliopoulos, G. *et al.* Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst. Rev.* **8:CD008587**,.
454. Tracht, J., Davis, A., Fasciano, D. & Eltoum, I. Discrepant HPV/cytology cotesting results: Are there differences between cytology-negative versus HPV-negative cervical intraepithelial neoplasia? *Cancer Cytopathol.* **125(10):79**,.
455. Massad, L. S. *et al.* 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J. Low. Genit. Tract Dis.* (2013) doi:10.1097/LGT.0b013e318287d329.
456. Katki, H. *et al.* Follow-up Testing After Colposcopy: Five-Year Risk of CIN 2+ After a Colposcopic Diagnosis of CIN 1 or Less. *J. Low. Genit. Tract Dis.*

- 5:S69YS77**, (2013).
457. Katki, H. *et al.* Five-Year Risk of CIN 3+ to Guide the Management of Women Aged 21 to 24 Years. *J. Low. Genit. Tract Dis.* **17:S64YS68**, (2013).
 458. Cox, J., Schiffman, M. & Solomon, D. Prospective followup 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. *J. Obstet. Gynecol.* **188:1406Y1**, (2003).
 459. Arbyn, M. *et al.* Chapter 9: clinical applications of HPV testing : a summary of meta-analyses. *Vaccine* **24 (suppl)**, (2006).
 460. Katki, H. *et al.* Five-Year Risks of CIN 2+ and CIN 3+ Among Women With HPV-Positive and HPV-Negative LSIL Pap Results. *J. Low. Genit. Tract Dis.* **17:S43YS49**, (2013).
 461. Massad, L. S., Collins, Y. & Meyer, P. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system. *Gynecol. Oncol.* **82:516Y22**, (2001).
 462. Alvarez, R. & Wright, T. Effective cervical neoplasia detection with a novel optical detection system: a randomized trial. *Gynecol. Oncol.* **104:281Y9**, (2007).
 463. Public Health England. Guidance for screening and management of immunosuppressed individuals. (2020).
 464. Harris, T. G. *et al.* Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results. *J. Am. Med. Assoc.* (2005) doi:10.1001/jama.293.12.1471.
 465. Keller, M. J. *et al.* Risk of cervical precancer and cancer among HIV-infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* (2012) doi:10.1001/jama.2012.5664.
 466. Konopnicki, D. *et al.* Sustained viral suppression and higher CD4+ T-cell count reduces the risk of persistent cervical high-risk human papillomavirus infection in HIV-positive women. *J. Infect. Dis.* (2013) doi:10.1093/infdis/jit090.
 467. Saslow, D. *et al.* American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA A Cancer Journal for Clinicians* (2012) doi:10.3322/caac.21139.
 468. Palle, C., Bangsbøll, S. & Andreasson, B. *Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* vol. 79 (2000).
 469. Carter, J. J. *et al.* Comparison of Human Papillomavirus Types 16, 18, and 6 Capsid Antibody Responses Following Incident Infection. *J. Infect. Dis.* (2000) doi:10.1086/315498.
 470. Public Health England. Guidance for management of cases relating to pregnancy, menopause, contraception and hysterectomy. (2020).

471. ASCCP. Cervical cancer and screening recommendations. (2012).
472. Kulasingam, S. L., Havrilesky, L., Ghebre, R. & Myers, E. R. Screening for Cervical Cancer: A Decision Analysis for the US Preventive Services Task Force. *AHRQ Publ. No. 11-05157-EF-1. Rockville, MD Agency Healthc. Res. Qual.* (2011).
473. Public Health England. Guidance for Colposcopic diagnosis, treatment and follow up. (2020).
474. Δ. Λουτρίδης, Ε. Δεληγεώρογλου, Ν. Παπαντωνίου, Κ. Π. Μεταχειρητική πορεία μετά απο θεραπεία για CIN. in *Μαιευτική και Γυναικολογία* 788–790 (2018).
475. Montz, F. J. Management of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and low- grade squamous intraepithelial lesion and potential complications. in *Clinical Obstetrics and Gynecology* (2000). doi:10.1097/00003081-200006000-00018.
476. Cox, J. T., 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) doi:10.1067/mob.2003.461.
477. Castle, P. E., Gage, J. C., Wheeler, C. M. & Schiffman, M. The clinical meaning of a cervical intraepithelial neoplasia grade 1 biopsy. *Obstet. Gynecol.* (2011) doi:10.1097/AOG.0b013e318237caf4.
478. Elit, L. *et al.* Expectant management versus immediate treatment for low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* (2011) doi:10.1002/cncr.25635.
479. Katki, H. A. *et al.* Follow-up testing after colposcopy: Five-year risk of CIN 2+ after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less. *J. Low. Genit. Tract Dis.* (2013) doi:10.1097/LGT.0b013e31828543b1.
480. Guido, R., Schiffman, M., Solomon, D. & Burke, L. Postcolposcopy management strategies for women referred with low-grade squamous intraepithelial lesions or human papillomavirus DNA-positive atypical squamous cells of undetermined significance: A two-year prospective study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (2003) doi:10.1067/mob.2003.456.
481. Tainio, K. *et al.* Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)* (2018) doi:10.1136/bmj.k499.
482. Chan, J. K. *et al.* HPV infection and number of lifetime sexual partners are strong predictors for 'natural' regression of CIN 2 and 3. *Br. J. Cancer* (2003) doi:10.1038/sj.bjc.6601196.
483. McIndoe, W. A., McLean, M. R., Jones, R. W. & Mullins, P. R. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obstet. Gynecol.* (1984) doi:10.1097/00004347-198203000-00011.
484. Gustafsson, L. & Adami, H. O. Natural history of cervical neoplasia: Consistent results obtained by an identification technique. *Br. J. Cancer* (1989)

doi:10.1038/bjc.1989.236.

485. McCredie, M. R. *et al.* Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* (2008) doi:10.1016/S1470-2045(08)70103-7.
486. Albrechtsen, S., Rasmussen, S., Thoresen, S., Irgens, L. M. & Iversen, O. E. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: Population based cohort study. *BMJ* (2008) doi:10.1136/bmj.a1343.
487. Castanon, A. *et al.* Risk of preterm delivery with increasing depth of excision for cervical intraepithelial neoplasia in England: Nested case-control study. *BMJ* (2014) doi:10.1136/bmj.g6223.
488. Jenkins, D. A Brief History of Cervical Cancer. in *Human Papillomavirus* 1–12 (Elsevier, 2020). doi:10.1016/b978-0-12-814457-2.00001-5.
489. zur Hausen, H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology* (2009) doi:10.1016/j.virol.2008.11.046.
490. *IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological Agents: A Review of Human Carcinogens. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2012;100B: 1-475.* .
491. Bosch, F. X., Lorincz, A., Muñoz, N. & Meijer, L. M. *The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol* vol. 55 (2002).
492. Walboomers, J. M. M. *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.* (1999) doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F.
493. Muñoz, N. *et al.* Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: The IARC multicentric case-control study. *Lancet* **359**, 1093–1101 (2002).
494. BRINTON, L. A. *et al.* PARITY AS A RISK FACTOR FOR CERVICAL CANCER. *Am. J. Epidemiol.* **130**, 486–496 (1989).
495. Buckley, J. D., Harris, R. W., Doll, R., Vessey, M. P. & Williams, P. T. Case-control study of the husbands of women with dysplasia or carcinoma of the cervix uteri. *Lancet (London, England)* **2**, 1010–5 (1981).
496. Sweetnam, P., Evans, D. M. D., Hibbard, B. M. & Jones, J. M. *The Cardiff Cervical Cytology Study Prevalence and epidemiology of cervical neoplasia From the South Glamorgan Area Health Authority. Journal of Epidemiology and Community Health* vol. 35 (1981).
497. 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* **120**, 885–891 (2007).
498. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* **370**, 1609–

- 1621 (2007).
499. De Villiers, E. M. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *International Journal of Cancer* vol. 103 705–708 (2003).
 500. Alberto Fonseca-Moutinho, J. Smoking and Cervical Cancer. *Obstet. Gynecol.* **2011**, (2011).
 501. Louie, K. S. *et al.* Smoking and passive smoking in cervical cancer risk: Pooled analysis of couples from the IARC multicentric case-control studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **20**, 1379–1390 (2011).
 502. Munoz, N. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Cancer Causes & Control.*
 503. Brinton, L. A. *et al.* Cigarette Smoking and Invasive Cervical Cancer. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **255**, 3265–3269 (1986).
 504. Parikh, S., Brennan, P. & Boffetta, P. Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. *Int. J. Cancer* **105**, 687–691 (2003).
 505. Newmann, S. J. & Garner, E. O. Social inequities along the cervical cancer continuum: A structured review. in *Cancer Causes and Control* vol. 16 63–70 (Springer, 2005).
 506. Benard, V. B. *et al.* Examining the association between socioeconomic status and potential human papillomavirus-associated cancers. *Cancer* **113**, 2910–2918 (2008).
 507. Benard, V. B., Coughlin, S. S., Thompson, T. & Richardson, L. C. Cervical cancer incidence in the United States by area of residence, 1998-2001. *Obstet. Gynecol.* **110**, 681–686 (2007).
 508. Potischman, N. & Brinton, L. A. Nutrition and Cervical Neoplasia. *Cancer Causes & Control* vol. 7 113–126.
 509. Poorolajal, J. & Jenabi, E. The association between BMI and cervical cancer risk: A meta-analysis. *Eur. J. Cancer Prev.* **25**, 232–238 (2016).
 510. Lacey, J. V. *et al.* Obesity as a potential risk factor for adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Cancer* **98**, 814–821 (2003).
 511. Lee, J. K., So, K. A., Piyathilake, C. J. & Kim, M. K. Mild Obesity, Physical Activity, Calorie Intake, and the Risks of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer. *PLoS One* **8**, e66555 (2013).
 512. Momenimovahed, Z. & Salehiniya, H. Incidence, mortality and risk factors of cervical cancer in the world. *Biomed. Res. Ther.* **4**, 1795 (2017).
 513. Patti, F. *et al.* Accelerating cervical cancer elimination Report by the Director-General CERVICAL CANCER: A GLOBAL PUBLIC HEALTH PRIORITY. *Rheumatology* **2015**, 1–5 (2015).
 514. Chirenje, Z. M. HIV and cancer of the cervix. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* vol. 19 269–276 (2005).

515. Abraham, A. G. *et al.* Invasive cervical cancer risk among HIV-infected women: A North American multi-cohort collaboration prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr* **62**, 405–413 (2013).
516. Castle, P. E. Beyond human papillomavirus: The cervix, exogenous secondary factors, and the development of cervical precancer and cancer. *Journal of Lower Genital Tract Disease* vol. 8 224–230 (2004).
517. Zhu, H., Shen, Z., Luo, H., Zhang, W. & Zhu, X. Chlamydia trachomatis infection-associated risk of cervical cancer: A meta-analysis. *Med. (United States)* **95**, e3077 (2016).
518. Kulkarni, S. *et al.* Cyclooxygenase-2 is overexpressed in human cervical cancer. *Clin. Cancer Res.* **7**, 429–434 (2001).
519. Husain, R. S. A. & Ramakrishnan, V. Global Variation of Human Papillomavirus Genotypes and Selected Genes Involved in Cervical Malignancies. *Annals of Global Health* vol. 81 675–683 (2015).
520. Madeleine, M. M. *et al.* Human Leukocyte Antigen Class II and Cervical Cancer Risk: A Population- Based Study. *J. Infect. Dis.* **186**, 1565–1574 (2002).
521. *Comprehensive Cervical Cancer Control A guide to essential practice Second edition, p.153-157.*
522. Rudd, P. *et al.* Original Research Cervical cancer in southern Malawi: A prospective analysis of presentation, management, and outcomes. *Malawi Med J* **29**, 124–129 (2017).
523. *Comprehensive Cervical Cancer Control A guide to essential practice Second edition, p.243.*
524. *Comprehensive Cervical Cancer Control A guide to essential practice Second edition, p.244-247.*
525. Petignat, P. & Roy, M. CLINICAL REVIEW Diagnosis and management of cervical cancer. *BMJ* **335**, 765 (2007).
526. Wentzensen, N. *et al.* Multiple Biopsies and Detection of Cervical Cancer Precursors at Colposcopy Listen to the podcast by Dr Horowitz at www.jco.org/podcasts. *J Clin Oncol* **33**, 83–89 (2014).
527. Fine, B. A., Feinstein, G. I. & Sabella, V. The pre- and postoperative value of endocervical curettage in the detection of cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* **71**, 46–49 (1998).
528. Turrentine, J., Newsom, N. & Fields, L. Conization of cervix. in *Surgical Transcriptions and Pearls in Obstetrics and Gynecology, Second Edition* 35–37 (CRC Press, 2006). doi:10.1201/b13952-9.
529. Toki, N. Mar96: Early Cervical Neoplasia Confirmed by Conization. (1996) doi:10.1159/000333745.
530. Lim, A. W. W., Sasieni, P., Hamilton, W., Stapley, S. & Hollingworth, A. Performance characteristics of visualising the cervix in symptomatic young

- females: A review of primary care records in females with and without cervical cancer. *Br. J. Gen. Pract.* **66**, e189–e192 (2016).
531. Pereira, D. & Garey, S. L. Cancer, Cervical. in *Encyclopedia of Behavioral Medicine* 309–310 (Springer New York, 2013). doi:10.1007/978-1-4419-1005-9_157.
 532. Kurman, R. J., Carcangiu, M. L., Harrington, C. S. & Young, R. H. WHO classification of tumours of female reproductive organs. *IARC Press* (2014).
 533. Vizcaino, A. P. *et al.* International trends in incidence of cervical cancer: II. Squamous-cell carcinoma. *Int. J. Cancer* (2000) doi:10.1002/(sici)1097-0215(20000501)86:3<429::aid-ijc20>3.0.co;2-d.
 534. Jaworski, R. C., Roberts, J. M., Robboy, S. J. & Russell, P. Cervical glandular neoplasia. in *Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract* (2009). doi:10.1016/b978-0-443-07477-6.50015-9.
 535. QUINN, M. *et al.* Carcinoma of the Cervix Uteri. *Int. J. Gynecol. Obstet.* (2006) doi:10.1016/S0020-7292(06)60030-1.
 536. Viswanathan, A. N. *et al.* Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: Outcome and patterns of recurrence. in *Gynecologic Oncology* (2004). doi:10.1016/j.ygyno.2003.12.027.
 537. Albores-Saavedra, J. *et al.* Terminology of endocrine tumors of the uterine cervix: Results of a workshop sponsored by the College of American Pathologists and the National Cancer Institute. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* (1997).
 538. Pilleron, J. P., Durand, J. C. & Hamelin, J. P. Prognostic value of node metastasis in cancer of the uterine cervix. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (1974) doi:10.1016/0002-9378(74)90201-4.
 539. Metcalf, K. S., Johnson, N., Calvert, S. & Peel, K. R. Site specific lymph node metastasis in carcinoma of the cervix: Is there a sentinel node? *Int. J. Gynecol. Cancer* (2000) doi:10.1046/j.1525-1438.2000.010005411.x.
 540. Levenback, C. *et al.* Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J. Clin. Oncol.* (2002) doi:10.1200/JCO.20.3.688.
 541. Bader, A. A., Winter, R., Haas, J. & Tamussino, K. F. Where to look for the sentinel lymph node in cervical cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (2007) doi:10.1016/j.ajog.2007.09.053.
 542. Sutton, G. P. *et al.* Ovarian metastases in stage IB carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (1992) doi:10.1016/0002-9378(92)91828-X.
 - 543.: Berek JS, H. N. *Practical Gynecologic Oncology, Fourth Edition.* (2005).
 544. Bhatla, N., Aoki, D., Sharma, D. N. & Sankaranarayanan, R. Cancer of the cervix uteri. *Int. J. Gynecol. Obstet.* (2018) doi:10.1002/ijgo.12611.
 545. Amin, M. B. *et al.* The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual:

- Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA. Cancer J. Clin.* (2017) doi:10.3322/caac.21388.
546. Benedet, J. L., Bender, H., Jones, H., Ngan, H. Y. & Pecorelli, S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* (2000) doi:10.1016/S0020-7292(00)90001-8.
 547. Pecorelli, S., Zigliani, L. & Odicino, F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int. J. Gynecol. Obstet.* (2009) doi:10.1016/j.ijgo.2009.02.009.
 548. Mitchell, D. G. *et al.* Early invasive cervical cancer: Tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG 183 intergroup study. *J. Clin. Oncol.* (2006) doi:10.1200/JCO.2006.07.4799.
 549. Hricak, H. *et al.* Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: Results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183. *J. Clin. Oncol.* (2005) doi:10.1200/JCO.2005.02.0354.
 550. D.G., M. *et al.* Early invasive cervical cancer: Tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG 183 intergroup study. *J. Clin. Oncol.* (2006) doi:10.1200/JCO.2006.07.4799 LK - <http://findit.library.jhu.edu/resolve?sid=EMBASE&issn=0732183X&id=doi:10.1200%2FJCO.2006.07.4799&atitle=Early+invasive+cervical+cancer%3A+Tumor+delineation+by+magnetic+resonance+imaging%2C+computed+tomography%2C+and+clinical+examination%2C+verified+by+pathologic+results%2C+in+the+ACRIN+6651%2FGOG+183+intergroup+study&stitle=J.+Clin.+Oncol.&title=Journal+of+Clinical+Oncology&volume=24&issue=36&spage=5687&epage=5694&aualast=Mitchell&aufirst=Donald+G.&aunit=D.G.&auful>.
 551. Haldorsen, I. S., Lura, N., Blaakaer, J., Fischerova, D. & Werner, H. M. J. What Is the Role of Imaging at Primary Diagnostic Work-Up in Uterine Cervical Cancer? (2019) doi:10.1007/s11912-019-0824-0.
 552. Bourgioti, C., Chatoupis, K. & Mouloupoulos, L. A. Current imaging strategies for the evaluation of uterine cervical cancer. (2016) doi:10.4329/wjr.v8.i4.342.
 553. Selman, T. J., Mann, C., Zamora, J., Appleyard, T. L. & Khan, K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ* (2008) doi:10.1503/cmaj.071124.
 554. Sevin, B. - U *et al.* Microinvasive carcinoma of the cervix. *Cancer* (1992) doi:10.1002/1097-0142(19921015)70:8<2121::AID-CNCR2820700819>3.0.CO;2-S.
 555. Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas, number 35, May 2002. *Obstet. Gynecol.* (2002).
 556. Benedet, J. L. & Anderson, G. H. Stage IA carcinoma of the cervix revisited. *Obstetrics and Gynecology* (1996) doi:10.1016/0029-7844(96)00051-8.

557. Koh, W. J., Panwala, K. & Greer, B. Adjuvant therapy for high-risk, early stage cervical cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* (2000) doi:10.1016/S1053-4296(00)80021-1.
558. Walker, J. L. *et al.* Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J. Clin. Oncol.* (2009) doi:10.1200/JCO.2009.22.3248.
559. Andikyan, V. *et al.* Cervical conization and sentinel lymph node mapping in the treatment of stage i cervical cancer : Is less enough? *Int. J. Gynecol. Cancer* (2014) doi:10.1097/IGC.000000000000034.
560. Borrás, G., Molina, R., Xercavins, J., Ballesta, A. & Iglesias, J. Tumor antigens CA 19.9, CA 125, and CEA in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.* (1995) doi:10.1006/gyno.1995.1126.
561. Tomás, C., Risteli, J., Risteli, L., Vuori, J. & Kauppila, A. Use of various epithelial tumor markers and a stromal marker in the assessment of cervical carcinoma. *Obstet. Gynecol.* (1991).
562. American Cancer Society - Surgery for Cervical Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/treating/surgery.html#references>.
563. Dargent, D., Martin, X., Sacchetoni, A. & Mathevet, P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: A treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* (2000) doi:10.1002/(SICI)1097-0142(20000415)88:8<1877::AID-CNCR17>3.0.CO;2-W.
564. Kehoe, S. M. & Abu-Rustum, N. R. Transperitoneal laparoscopic pelvic and paraaortic lymphadenectomy in gynecologic cancers. *Current Treatment Options in Oncology* (2006) doi:10.1007/s11864-006-0044-3.
565. Plante, M., Renaud, M. C., Hoskins, I. A. & Roy, M. Vaginal radical trachelectomy: A valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* (2005) doi:10.1016/j.ygyno.2005.04.014.
566. Shepherd, J. H. & Milliken, D. A. Conservative Surgery for Carcinoma of the Cervix. *Clin. Oncol.* (2008) doi:10.1016/j.clon.2008.05.002.
567. Pareja, R., Rendón, G. J., Sanz-Lomana, C. M., Monzón, O. & Ramirez, P. T. Surgical, oncological, and obstetrical outcomes after abdominal radical trachelectomy - A systematic literature review. *Gynecologic Oncology* (2013) doi:10.1016/j.ygyno.2013.06.010.
568. Landoni, F. *et al.* Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: A prospective randomized study. *Gynecol. Oncol.* (2001) doi:10.1006/gyno.2000.6010.
569. American Cancer Society - Radiation Therapy for Cervical Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/treating/radiation.html>.
570. American Cancer Society - Chemotherapy for Cervical Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/treating/chemotherapy.html>.

571. American Cancer Society - Targeted Therapy for Cervical Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/treating/targeted-therapy.html>.
572. American Cancer Society - Immunotherapy for Cervical Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/treating/immunotherapy.html>.
573. Östör, A. G. Pandora's box or Ariadne's thread? Definition and prognostic significance of microinvasion in the uterine cervix. Squamous lesions. *Pathology annual* (1995).
574. Keighley, E. Carcinoma of the cervix among prostitutes in a women's prison. *Br. J. Vener. Dis.* (1968) doi:10.1136/sti.44.3.254.
575. Kolstad, P. Follow-up study of 232 patients with stage Ia1 and 411 patients with stage Ia2 squamous cell carcinoma of the cervix (microinvasive carcinoma). *Gynecol. Oncol.* (1989) doi:10.1016/0090-8258(89)90510-6.
576. Morris, M., Mitchell, M. F., Silva, E. G., Copeland, L. J. & Gershenson, D. M. Cervical conization as definitive therapy for early invasive squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol. Oncol.* (1993) doi:10.1006/gyno.1993.1271.
577. Östör, A. & Rome, R. M. Micro-invasive squamous cell carcinoma of the cervix: Clinico-pathologic study of 200 cases with long-term follow-up. *Int. J. Gynecol. Cancer* (1994) doi:10.1046/j.1525-1438.1994.04040257.x.
578. Olawaiye, A. *et al.* Abdominal radical trachelectomy: Success and pitfalls in a general gynecologic oncology practice. *Gynecol. Oncol.* (2009) doi:10.1016/j.ygyno.2008.10.029.
579. Spoozak, L. *et al.* Microinvasive adenocarcinoma of the cervix. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (2012) doi:10.1016/j.ajog.2011.07.029.
580. Burnett, A. F., Roman, L. D., O'Meara, A. T. & Morrow, C. P. Radical vaginal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy for preservation of fertility in early cervical carcinoma. *Gynecol. Oncol.* (2003) doi:10.1016/S0090-8258(02)00142-7.
581. Covens, A. *et al.* Is radical trachelectomy a safe alternative to radical hysterectomy for patients with stage IA-B carcinoma of the cervix? *Cancer* (1999) doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19991201)86:11<2273::AID-CNCR15>3.0.CO;2-C.
582. Covens, A., Kirby, J., Shaw, P., Chapman, W. & Franseen, E. Prognostic factors for relapse and pelvic lymph node metastases in early stage I adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol. Oncol.* (1999) doi:10.1006/gyno.1999.5466.
583. Gien, L. T. & Covens, A. Fertility-sparing options for early stage cervical cancer. *Gynecologic Oncology* (2010) doi:10.1016/j.ygyno.2010.01.039.
584. Abu-Rustum, N. R. *et al.* Surgical and pathologic outcomes of fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for FIGO stage IB1 cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* (2008) doi:10.1016/j.ygyno.2008.07.002.
585. Bouchard-Fortier, G., Reade, C. J. & Covens, A. Non-radical surgery for small early-stage cervical cancer. Is it time? *Gynecol. Oncol.* (2014)

doi:10.1016/j.ygyno.2014.01.037.

586. Grigsby, P. W. & Perez, C. A. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: Stage IA and carcinoma in situ. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1991) doi:10.1016/0360-3016(91)90785-3.
587. Hamberger, A. D., Fletcher, G. H. & Wharton, J. T. Results of treatment of early stage I carcinoma of the uterine cervix with intracavitary radium alone. *Cancer* (1978) doi:10.1002/1097-0142(197803)41:3<980::AID-CNCR2820410327>3.0.CO;2-9.
588. Landoni, F. *et al.* Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* (1997) doi:10.1016/S0140-6736(97)02250-2.
589. Sedlis, A. *et al.* A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A gynecologic oncology group study. *Gynecol. Oncol.* (1999) doi:10.1006/gy.1999.5387.
590. Peters, W. A. *et al.* Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J. Clin. Oncol.* (2000) doi:10.1200/JCO.2000.18.8.1606.
591. Keys, H. M. *et al.* Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: A randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. in *Gynecologic Oncology* (2003). doi:10.1016/S0090-8258(03)00173-2.
592. Eifel, P. J., Burke, T. W., Delclos, L., Wharton, J. T. & Oswald, M. J. Early stage I adenocarcinoma of the uterine cervix: Treatment results in patients with tumors ≤ 4 cm in diameter. *Gynecol. Oncol.* (1991) doi:10.1016/0090-8258(91)90308-R.
593. Eifel, P. J., Burke, T. W., Morris, M. & Smith, T. L. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol. Oncol.* (1995) doi:10.1006/gy.1995.1265.
594. Hopkins, M. P., Schmidt, R. W., Roberts, J. A. & Morley, G. W. The prognosis and treatment of stage i adenocarcinoma of the cervix. *Obstet. Gynecol.* (1988) doi:10.1097/00006250-198812000-00022.
595. Nakano, T., Arai, T., Morita, S. & Oka, K. Radiation therapy alone for adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1995) doi:10.1016/0360-3016(95)00010-V.
596. Levêque, J. *et al.* Prognostic factors of the uterine cervix adenocarcinoma. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* (1998) doi:10.1016/S0301-2115(98)00106-7.
597. Silver, D. F., Hempling, R. E., Piver, M. S., Recio, F. O. & Eltabbakh, G. H. Stage I adenocarcinoma of the cervix: Does lesion size affect treatment options and prognosis? *Am. J. Clin. Oncol. Cancer Clin. Trials* (1998) doi:10.1097/00000421-199810000-00001.

598. Morris, M. *et al.* Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* (1999) doi:10.1056/NEJM199904153401501.
599. Keys, H. M. *et al.* Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N. Engl. J. Med.* (1999) doi:10.1056/NEJM199904153401503.
600. Rose, P. G. *et al.* Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: A surgicopathologic study. *J. Clin. Oncol.* (1999) doi:10.1200/jco.1999.17.1.41.
601. Whitney, C. W. *et al.* Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* (1999) doi:10.1200/jco.1999.17.5.1339.
602. Vale, C. *et al.* Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J. Clin. Oncol.* (2008) doi:10.1200/JCO.2008.16.4368.
603. Million, R. R., Rutledge, F. & Fletcher, G. H. Stage IV carcinoma of the cervix with bladder invasion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (1972) doi:10.1016/0002-9378(72)90773-9.
604. Upadhyay, S. K., Symonds, R. P., Haelterman, M. & Watson, E. R. The treatment of Stage IV carcinoma of cervix by radical dose radiotherapy. *Radiother. Oncol.* (1988) doi:10.1016/0167-8140(88)90042-4.
605. Coleman, R. L. *et al.* Radical Hysterectomy for Recurrent Carcinoma of the Uterine Cervix after Radiotherapy. *Gynecol. Oncol.* (1994) doi:10.1006/gyno.1994.1242.
606. Berek, J. S., Howe, C., Lagasse, L. D. & Hacker, N. F. Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: Survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. in *Gynecologic Oncology* (2005). doi:10.1016/j.ygyno.2005.05.034.
607. Goldberg, G. L. *et al.* Total pelvic exenteration: The Albert Einstein College of Medicine/Montefiore Medical Center Experience (1987 to 2003). *Gynecol. Oncol.* (2006) doi:10.1016/j.ygyno.2005.10.011.
608. Ijaz, T., Eifel, P. J., Burke, T. & Oswald, M. J. Radiation therapy of pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Gynecol. Oncol.* (1998) doi:10.1006/gyno.1998.5093.
609. Ito, H. *et al.* Radiotherapy for centrally recurrent cervical cancer of the vaginal stump following hysterectomy. *Gynecol. Oncol.* (1997) doi:10.1006/gyno.1997.4855.
610. Potter, M. E. *et al.* Optimal therapy for pelvic recurrence after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* (1990) doi:10.1016/0090-8258(90)90311-8.

611. Thigpen, J. T., Vance, R., Punecky, L. & Khansur, T. Chemotherapy as a palliative treatment in carcinoma of the uterine cervix. in *Seminars in Oncology* (1995).
612. Vermorken, V. B. The role of chemotherapy in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: A review. *International Journal of Gynecological Cancer* (1993) doi:10.1046/j.1525-1438.1993.03030129.x.
613. Monk, B. J. *et al.* Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* (2009) doi:10.1200/JCO.2009.21.8909.
614. Tewari, K. S. *et al.* Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* (2014) doi:10.1056/NEJMoa1309748.
615. Robinson, W. R., Webb, S., Tirpack, J., Degefu, S. & O'Quinn, A. G. Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with LOOP excision. *Gynecol. Oncol.* (1997) doi:10.1006/gyno.1996.4546.
616. Vercellino, G. F. *et al.* Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in 32 pregnant patients with cervical cancer: Rationale, description of the technique, and outcome. *Int. J. Gynecol. Cancer* (2014) doi:10.1097/IGC.000000000000064.
617. Cardonick, E., Usmani, A. & Ghaffar, S. Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: Results of an international registry. *Am. J. Clin. Oncol. Cancer Clin. Trials* (2010) doi:10.1097/COC.0b013e3181a44ca9.