



# ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ



**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: ΓΕΩΡΓΑΛΗ ΜΑΡΙΑ-ΕΛΕΝΗ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Κ. ΒΑΛΑΣΟΥΛΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, PHD UNIVERSITY OF  
ΙΟΑΝΝΙΝΑ**

**ΠΤΟΛΕΜΑΪΔΑ, 2022**

## Περιεχόμενα

<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	4
<b>ABSTRACT</b> .....	5
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	6
<b>ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ</b> .....	8
<b>Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup> : ΑΝΑΤΟΜΙΑ</b> .....	10
<b>Κεφάλαιο 2ο</b> .....	16
<b>2.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ - ΟΡΜΟΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ</b> .....	16
<b>2.2 ΩΟΘΗΚΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ-ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ -ΕΜΜΗΝΟΡΡΥΣΙΑ</b> .....	20
<b>Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup></b> .....	23
<b>3.1 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ</b> .....	23
<b>3.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ</b> .....	25
<b>3.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗΣ ΤΡΑΧΗΛΙΚΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑΣ</b> .....	26
<b>3.4 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ ΚΑΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΒΕΤΗΣΔΑ 2001</b> .....	27
<b>3.5 ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ</b> .....	29
<b>3.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ</b> .....	30
<b>Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup></b> .....	36
<b>4.1 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΕΘΝΗ ΟΜΟΣΠΟΝΔΙΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΤΑ FIGO</b> .....	36
<b>4.2 ΠΡΟΓΝΩΣΗ – ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ</b> .....	38
<b>Κεφάλαιο 5<sup>ο</sup></b> .....	39
<b>5.1 ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ</b> .....	39
<b>5.2 ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ</b> .....	39
<b>5.3 ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ</b> .	40
<b>5.4 ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ</b> .....	40
<b>Κεφάλαιο 6<sup>ο</sup></b> .....	57
<b>6.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ</b> .....	57
<b>6.2 ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ</b> .....	58
<b>Κεφάλαιο 7<sup>ο</sup></b> .....	63
<b>7.1 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ</b> .....	63
<b>Κεφάλαιο 8<sup>ο</sup></b> .....	68
<b>8.1 ΡΟΛΟΣ ΜΑΙΕΥΤΗ/ΜΑΙΑΣ</b> .....	68
<b>8.2 ΡΟΛΟΣ ΜΑΙΕΥΤΗ ΣΤΙΣ ΨΥΧΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ</b> .....	69

<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ</b> .....	72
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	73

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

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

Στο σύνολο τους οδηγούν στην εμφάνιση μη φυσιολογικών κυττάρων στους ιστούς του τραχήλου. Προοδευτικά, τα καρκινικά κύτταρα αρχίζουν να αυξάνονται και να εξαπλώνονται σε μεγαλύτερο βάθος διήθησης μέσα στον τράχηλο και στις περιβάλλουσες ανατομικές δομές. Οι συχνότερες μορφές είναι ο επιθηλιακός καρκίνος (90% των περιπτώσεων), που αναπτύσσεται στο έξω μέρος του τραχήλου και το αδενοκαρκίνωμα (10% των περιπτώσεων), που εμφανίζεται στο εσωτερικό μέρος του τραχηλικού καναλιού (ενδοτράχηλος).

Όσον αφορά τον Μαιευτή-Μαία χρειάζεται δεξιοτεχνία, επιστημονική κατάρτιση, αγάπη για τους ασθενείς, αίσθημα ευθύνης, προσωπική προσπάθεια και χρόνο. Σημαντικό ρόλο, επίσης, διαδραματίζει στην ψυχολογική υποστήριξη και επανένταξη του ασθενούς.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Καρκίνος Τραχήλου Μήτρας, τράχηλος, ρόλος Μαιευτή-Μαίας.

## **ABSTRACT**

Cervical Cancer is a disease characterized by the growth of malignant (cancerous) cells in the tissues of the cervix. Cervical cancer usually develops after a long period of histological changes in the cells of the cervix which are known as dysplasia. Together they lead to the appearance of abnormal cells in the tissues of the cervix. Gradually, the cancer cells begin to grow and spread to a greater depth of infiltration into the cervix and surrounding anatomical structures. The most common forms are epithelial cancer (90% of cases) that develops on the outside of the cervix and adenocarcinoma (10% of cases) that occurs on the inside of the cervical canal (endocervix).

The midwife should have scientific training, love for patients, sense of responsibility, personal effort, and time. Also, significant role focuses on the psychological support and reintegration of the patient.

**KEY WORDS:** Cervical cancer, cervix, role of midwife

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο πιο συχνός καρκίνος που προσβάλλει τις γυναίκες στις αναπτυσσόμενες χώρες. Υπολογίζεται ότι ευθύνεται για σχεδόν 260.000 θανάτους ετησίως, εκ των οποίων περίπου το 80% συνέβη στις αναπτυσσόμενες χώρες και αφορά ηλικίες μεταξύ 30 και 50 ετών και προσβάλλει το 1% περίπου των γυναικών στις Η.Π.Α, είναι ένας βραδέως αναπτυσσόμενος τύπος καρκίνου που συνήθως εξορμάται από το επιθήλιο που καλύπτει τον τράχηλο. Ο καρκίνος του τραχήλου αναπτύσσεται συνήθως μετά από μακρύ χρονικό διάστημα εξέλιξης ιστολογικών μεταβολών στα κύτταρα του τραχήλου οι οποίες είναι γνωστές ως δυσπλασία. Στο σύνολό τους, οδηγούν στην εμφάνιση μη φυσιολογικών κυττάρων στους ιστούς του τραχήλου. Προοδευτικά, τα καρκινικά κύτταρα αρχίζουν να αυξάνονται και να εξαπλώνονται σε μεγαλύτερο βάθος διήθησης μέσα στον τράχηλο και στις περιβάλλουσες ανατομικές δομές. Οι συχνότερες μορφές είναι ο επιθηλιακός καρκίνος (90% των περιπτώσεων) που αναπτύσσεται στο έξω μέρος του τραχήλου και το αδενοκαρκίνωμα (10% των περιπτώσεων) που εμφανίζεται στο εσωτερικό μέρος του τραχηλικού καναλιού (ενδοτράχηλος) (Lemone-Burke, 2006).

Στο 90% των περιστατικών ο καρκίνος αυτός οφείλεται στον σεξουαλικά μεταδιδόμενο ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (Human papilloma virus, HPV). Ο ιός των ανθρώπινων κονδυλωμάτων ή θηλωμάτων (HPV) πρόκειται για ένα μικρό DNA, ιός που σχετίζεται με υπερπλαστικές βλάβες κυρίως του μεταπλαστικού-πλακώδους επιθηλίου. Περιέχει >7.900 ζεύγη βάσεων και κάθε τύπος έχει >90% ομόλογα ζεύγη βάσεων με οποιοδήποτε άλλο τύπο. Τα ογκογονίδια E6 και E7 των στελεχών του, παίζουν βασικό ρόλο στην έναρξη της ογκογόνου διαδικασίας του προσβεβλημένου επιθηλίου. Τα ογκογονίδια αυτά κωδικοποιούν την E6 τροποποιημένη πρωτεΐνη, που στοχεύει στον εκφυλισμό της p53 πρωτεΐνης του ξενιστή και την E7 τροποποιητική πρωτεΐνη που αλληλεπιδρά με την pRB πρωτεΐνη. Η p53 βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 17 και ενεργοποιεί τις πρωτεΐνες επιδιόρθωσης του DNA.

Τουλάχιστον 40 τύποι HPV έχουν την δυνατότητα να προσβάλλουν το επιθήλιο του τραχήλου της μήτρας. Η κατανομή των διαφόρων τύπων του ιού ποικίλλει και φαίνεται να σχετίζεται τόσο με την ομάδα πληθυσμού που εξετάζεται, όσο και με τη γεωγραφική περιοχή. Για παράδειγμα, παρατηρήθηκε «ανεξήγητα» χαμηλή επίπτωση των HPV υψηλού κινδύνου σε παχύσαρκες γυναίκες (Jung et al 2013).

Υπάρχουν περισσότεροι από 100 γνωστοί γονότυποι HPV, τουλάχιστον 15 από τους οποίους μπορεί να προκαλέσουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και άλλων σημείων. Οι HPV 16 και 18, οι δύο πιο συνηθισμένοι ογκογόνοι τύποι, προκαλούν περίπου το 70% όλων των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας παγκοσμίως. Ο HPV, ειδικά οι γονότυποι 6 και 11, μπορεί επίσης να προκαλέσει κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων. Ο HPV είναι εξαιρετικά μεταδοτικός και θεωρείται πλέον η πιο κοινή σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη στους περισσότερους πληθυσμούς. Αν και οι περισσότερες γυναίκες που έχουν μολυνθεί από τον ιό γίνονται αρνητικές μέσα σε 2 χρόνια, οι γυναίκες με επίμονες λοιμώξεις HPV υψηλού κινδύνου διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Από την αναγνώριση του HPV ως απαραίτητης αιτίας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, η τεχνολογία που βασίζεται στον HPV έχει γίνει το επίκεντρο νέων πρωτογενών και δευτερογενών στρατηγικών πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας με την εισαγωγή του τεστ HPV στον προ συμπτωματικό έλεγχο και των εμβολίων HPV σε προεφηβικά κορίτσια και νεαρές γυναίκες.

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο Καρκίνος Τραχήλου Μήτρας εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε γυναίκες που είναι ή ήταν σεξουαλικά δραστήριες. Η ακριβής αιτιολογία είναι μέχρι στιγμής άγνωστη. Διαρκώς αυξανόμενα ευρήματα υποστηρίζουν ότι η μόλυνση από ορισμένα είδη του ιού του ανθρώπινου θηλώματος (HPV) αποτελεί παράγοντα κινδύνου. Μελέτες έχουν δείξει ότι περίπου 10-30% των σεξουαλικών ενεργών γυναικών παρουσιάζουν μόλυνση της γεννητικής οδού από τον HPV, από την ηλικία των 30 ετών. Το ποσοστό των γυναικών που έχουν μολυνθεί είναι υψηλότερο, αν η γυναίκα ή ο σεξουαλικός της σύντροφος είχαν πολλούς ερωτικούς συντρόφους. Φαίνεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος όταν η έναρξη της σεξουαλικής ζωής γίνεται νωρίς. Η διαδικασία μόλυνσης από HPV είναι περίπλοκη: τα στελέχη 16 και 18 εμπλέκονται στη δημιουργία τραχηλικής ανωμαλίας. Το κάπνισμα και η ανοσοκαταστολή φαίνεται να είναι επιπρόσθετοι παράγοντες που μπορεί να λειτουργήσουν ως συμπαραγοντες στα προβλήματα που δημιουργεί η αρχική μόλυνση από τον HPV.

Ο HPV των γεννητικών οργάνων είναι η πιο κοινή σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη στις Ηνωμένες Πολιτείες. Υπολογίζεται ότι 6,2 εκατομμύρια άνθρωποι μολύνονται πρόσφατα κάθε χρόνο. Τα ποσοστά καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έχουν μειωθεί στις Ηνωμένες Πολιτείες λόγω της ευρείας χρήσης του τεστ Παπανικολάου, το οποίο μπορεί να ανιχνεύσει προκαρκινικές βλάβες του τραχήλου της μήτρας πριν εξελιχθούν σε καρκίνο. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια του 2007, υπολογίζεται ότι θα διαγνωστούν 11.100 νέες περιπτώσεις και περίπου 3.700 γυναίκες θα πεθάνουν από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Σε ορισμένες χώρες όπου ο προσυμπτωματικός έλεγχος για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας δεν είναι ρουτίνα, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι συχνός καρκίνος στις γυναίκες.



---

# **Α' ΜΕΡΟΣ**

---

## Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup> : ANATOMIA

Το γυναικείο γεννητικό σύστημα αποτελείται από τα εξωτερικά (αιδοίο) και τα εσωτερικά γεννητικά όργανα (κόλπος, μήτρα, σάλπιγγες, ωοθήκες) με συμβολικό όριο μεταξύ τους τον παρθενικό υμένα.

Το αιδοίο βρίσκεται μεταξύ των ριζών των μηρών και μοιάζει με σφηνοειδές έπαρμα που στη μέση του έχει επιμήκη σχισμή, την αιδοϊκή σχισμή (Ιατράκης 2004). Πίσω από αυτή την σχισμή υπάρχει μια κατάδυση που λέγεται πρόδρομος του κόλπου. Ο συγκεκριμένος είναι χώρος που βρίσκεται μπροστά από τον παρθενικό υμένα, μεταξύ των μικρών χειλέων του αιδοίου και της εισόδου του κόλπου.

Τα μεγάλα χείλη του αιδοίου αντιστοιχούν στο όσχεο του άνδρα (DiSaia 1996) και είναι δύο πτυχές του δέρματος, που στη σύσταση τους συμμετέχουν υποδόριο λίπος, αρτηρίες, φλέβες και νεύρα. Στα μεγάλα χείλη του αιδοίου καταλήγουν οι στρογγυλοί σύνδεσμοι της μήτρας. Στην εξωτερική τους επιφάνεια το δέρμα έχει πλούσια τριχόπτωση, ενώ η εσωτερική του επιφάνεια είναι άτριχη με σμηγματογόνους αδένες.

Τα μικρά χείλη του αιδοίου είναι δύο λεπτές άτριχες πτυχές του δέρματος. Στη σύσταση τους συμμετέχουν ελαστικές ίνες και άφθονοι σμηγματογόνοι αδένες. Έχουν μήκος 3 εκατοστά και πλάτος 1,5 εκατοστά περίπου. Βρίσκονται εξωτερικά των δύο πλευρών του προδρόμου και εσωτερικά των μεγάλων χειλέων, από τα οποία χωρίζονται με μεσοχείλιο αύλακα. Τα μικρά χείλη και ο πρόδρομος του κόλπου βρίσκονται πάνω σε μια στοιβάδα συνδετικού ιστού που είναι πτωχά οργανωμένη και επιτρέπει την κινητικότητα στη διάρκεια της συνουσίας (De Lancey 1997).

Τα εσωτερικά όργανα είναι ο κόλπος, η μήτρα, οι σάλπιγγες και οι ωοθήκες.

### ➤ ΚΟΛΠΟΣ

Ο κόλπος είναι ινομώδης, σχετικά καμπύλος σωλήνας (με το κοίλο προς τα εμπρός), με μεγάλη διατασιμότητα (δίοδος τελειόμηνου εμβρύου κατά τον τοκετό) και εύρος 3-4 εκατοστά στην άτοκο και περίπου διπλάσιο στην πολύτοκο. Η αιμάτωση του κόλπου γίνεται από τη μητροκοιλιακή αρτηρία (κλάδος της μητριάας) που αιματώνει το άνω τμήμα του κόλπου, τη μέση και την κάτω κοιλιακή αρτηρία (κλάδοι της κάτω κυστικής και της μέσης αιμορροϊδικής αρτηρίας αντίστοιχα) και νευρώνεται από το μητροκολπικό πλέγμα.

## ➤ ΜΗΤΡΑ

Είναι ένα κοίλο μυώδες όργανο σχήματος αχλαδιού, μήκους 6-8εκ. που σχηματίζεται από τη συνένωση των δύο πόρων του Muller και βρίσκεται μέσα στη μικρή πύελο. Η θέση της είναι πίσω από την ουροδόχο κύστη, κάτω από τις εντερικές έλικες και πάνω από τον κόλπο. Διακρίνεται σε σώμα προς τα πάνω και τράχηλο προς τα κάτω και σε πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια. Το σώμα της μήτρας αποτελείται από το κυρίως σώμα και τον πυθμένα. Η αιμάτωση της μήτρας γίνεται από τη μητριαία αρτηρία που προέρχεται από τον πρόσθιο κλάδο της έσω λαγονίου /υπογαστρικής αρτηρίας (Worthington -Kirsch 2000).

## ➤ ΠΥΕΛΙΚΗ ΣΤΗΡΙΞΗ

Υπάρχουν διάφοροι σύνδεσμοι της πύελου που συμβάλουν στη στήριξη της μήτρας και των άλλων οργάνων της πύελου. Ο πλατύς σύνδεσμος επικαλύπτει τις δομές και το συνδετικό ιστό που γειτνιάζει άμεσα με τη μήτρα. Επειδή, περιέχει τις αρτηρίες, τις φλέβες της μήτρας και τους ουρητήρες είναι σημαντικό να προσδιοριστεί κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης. Ο κρεμαστήρας σύνδεσμος της ωοθήκης, ο οποίος συνδέει την ωοθήκη με τον οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα και αποτελείται κυρίως από ωοθηκικά αγγεία. Ο ιερομητρικός σύνδεσμος συνδέει τη μήτρα στο επίπεδο του τραχήλου με το ιερό οστό. Ο καρδινάλιος σύνδεσμος όπου συνδέεται στα πλάγια της μήτρας και ο ισchioερός σύνδεσμος, ο οποίος δεν συνδέεται με τη μήτρα αλλά στηρίζει κυρίως τα πυελικά σπλάγχνα σε περίπτωση χειρουργικής επέμβασης.

## ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΜΗΤΡΑΣ

### ➤ ΤΟΙΧΩΜΑ ΜΗΤΡΑΣ

Το τοίχωμα της μήτρας αποτελείται από τρία στρώματα:

- 1) το ενδομήτριο, το εσωτερικό βλεννογόνο αποτελείται από απλό κυλινδρικό επιθήλιο με υποκείμενο συνδετικό οστό, το οποίο αλλάζει δομή κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου.
- 2) το μυομήτριο ή μεσαίο στρώμα αποτελείται από λείους μύες. Αυτό το στρώμα διαστέλλεται πολύ κατά τη διάρκεια της κύησης. Κατά

τη διάρκεια του τοκετού, λείοι μύες σε αυτό το στρώμα συσπώνται σε απάντηση της ορμονικής διέγερσης.

- 3) το ορογόνο ή έξω στρώμα αποτελείται από ένα λεπτό στρώμα συνδετικού ιστού. Είναι διαφορετικό από τα παραμήτριο, το οποίο αποτελεί μία υπορογόνα επέκταση της μήτρας μεταξύ των πετάλων του πλατέως συνδέσμου.

Το τοίχωμα της μήτρας έχει πάχος 10-20 mm και αποτελείται από τον ορογόνο χιτώνα, τον μυϊκό χιτώνα ή το μυομήτριο και το ενδομήτριο ή βλεννογόνο.

Ο ορογόνος χιτώνας είναι το περιτόναιο που καλύπτει τη μήτρα εμπρός και πίσω, αφήνοντάς την ακάλυπτη στα πλάγια και σχηματίζει τους πλατείς συνδέσμους στις δύο πλευρές της μήτρας. Το περιτόναιο διαδοχικά καλύπτει τον πυθμένα της ουροδόχου κύστης. Κάτω από το ορογόνο χιτώνα υπάρχουν αγγεία που σε ορισμένους καταστάσεις μπορεί να είναι διατεταμένα (όπως στην κύηση) και συνδετικός ιστός. Κάθε πλατύς σύνδεσμος έχει δύο πέταλα ανάμεσα στα οποία υπάρχει το παραμήτριο (με συνδετικό και λιπώδη ιστό) που συνέχεται με αγγεία, νεύρα, λεμφογάγγλια, λεμφαγγεία και τους ουρητήρες.

Ο μυϊκός χιτώνας της μήτρας (μυομήτριο) είναι αγγειοβριθής και αποτελείται από μυϊκά κύτταρα που βρίσκονται μέσα σε ένα εξωκυττάριο περιβάλλον, με κύριο συστατικό του ίνες κολλαγόνου. Οι λείες μυϊκές ίνες του μυομητρίου βρίσκονται σε στιβάδες, όχι πολύ καλά διαχωρισμένες μεταξύ τους. Η εξωτερική και η εσωτερική στοιβάδα αποτελούνται από επιμήκειες και εγκάρσιες ίνες και είναι λεπτότερες από τη μέση στιβάδα. Κάποιες ίνες της εξωτερικής στιβάδας, συνέχονται με εκείνες της σάλπιγγας και του στρογγυλού συνδέσμου (Anderson & Genadry 2002). Η εσωτερική στιβάδα του μυομητρίου, στο ύψος του ισθμού, είναι παχύτερη και σχηματίζει το έσω τραχηλικό στόμιο. Η μέση στιβάδα αποτελείται από ίνες που εμφανίζουν αγκυλωτή διάταξη και περιβάλλουν τα αγγεία. Το μυομήτριο βρίσκεται σε άμεση επαφή με το ενδομήτριο χωρίς την παρεμβολή υποβλεννογόνιου χιτώνα. Στη διάρκεια της κύησης, το ανώτερο τμήμα του μυομητρίου υφίσταται σημαντική υπερτροφία, αλλά δεν υπάρχει σημαντική μεταβολή του μυϊκού ιστού του τραχήλου.

Το ενδομήτριο έχει πάχος περίπου 1,5 χιλιοστά αποτελείται από επιθήλιο, αδένες και στρώμα χαλαρού μεσεγχυματικού συνδετικού ιστού (μεταξύ του επιθηλίου και του μυομητρίου) μέσα στον οποίο υπάρχουν πολυάριθμα αιμοφόρα αγγεία.

Μακροσκοπικά, έχει ροζ-ερυθρωπό χρώμα. Οι αδένες στον τράχηλο είναι λιγότεροι σε αριθμό απ' ό τι στο ενδομήτριο αλλά μεγαλύτερη, από την άποψη της μορφής είναι σύνθετοι σωληνοειδής, δηλαδή πολύ αδενωσώληνες εκβάλλουν με κοινό εκφορητικό πόρο (Άγιος, 2008).

### ➤ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ ΜΗΤΡΑΣ - ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Η κοιλότητα της μήτρας έχει τριγωνικό σχήμα με την κορυφή προς το έσω τραχηλικό στόμιο και βάση προς τον πυθμένα της. Στα άκρα του πυθμένα της μήτρας αριστερά και δεξιά, η κοιλότητα της μήτρας επικοινωνεί με τον αυλό των σαλπίνγων. Η κοιλότητα του τραχήλου (τραχηλικός σωλήνας) έχει σχήμα ατρακτοειδές, αποπλατυσμένο από εμπρός προς τα πίσω, που επικοινωνεί προς τα άνω διαμέσου του έσω στομίου της μήτρας με την κοιλότητα του σώματος και προς τα κάτω διαμέσου του έξω στομίου με τον κολεό. Το έσω στόμιο της μήτρας είναι μια δακτυλιοειδής περίσφιξη που συνιστά το στενότερο τμήμα της κοιλότητας της μήτρας, με διάμετρο περίπου 4 χιλιοστά. Ο βλεννογόνος που καλύπτει το πρόσθιο και το οπίσθιο τοίχωμα της κοιλότητας του τραχήλου αναιρείται κατά τόπους, με αποτέλεσμα να σχηματίζει παράλληλες πτυχές που λέγονται φοινικοειδείς. Οι 18 φοινικοειδείς πτυχές δεν βρίσκονται ακριβώς αντίκρυ αλλά εκείνες του ενός τοιχώματος αντιβαίνουν στις πτυχές του άλλου. Η σχέση των φοινικοειδών πτυχών όπως και των στελεχειαίων που σε εγκάρσια τομή, κάνει την όψη της κοιλότητας του τραχήλου να μοιάζει με S που φέρεται εγκάρσια, έχει ως συνέπεια να επιτυγχάνεται καλύτερη σύγκλειση του τραχηλικού σωλήνα ( Frick et al, 1985). Οι διαστάσεις της κοιλότητας της μήτρας σε πολύτοκη γυναίκα κατά προσέγγιση έχουν ως εξής: το μήκος από τον πυθμένα έως το έξω τραχηλικό στόμιο είναι 65 χιλιοστά, το πλάτος, ως εγκάρσια διάμετρος του σώματος, στη μεσοσαλπινγική γραμμή είναι 35 χιλιοστά, στον ισθμό 4 χιλιοστά. Και στο μέσο της κοιλότητας του τράχηλου σε 8 χιλιοστά, το πλάτος σε 25 χιλιοστά, και η οβελιαία διάμετρος σε 2-3 χιλιοστά. Η περιεκτικότητα της κοιλότητας της μήτρας στις πολύτοκες ανέρχεται σε 5-8 κυβικά εκατοστά και στις άτοκες σε 2-3 κυβικά εκατοστά (Άγιος, 2008)

## ➤ ΤΡΑΧΗΛΟΣ

Ο τράχηλος συνενώνεται με το σώμα της μήτρας και έχει ένα τμήμα που βρίσκεται μέσα στον κόλπο (ενδοκολπικό) και ένα τμήμα που βρίσκεται πάνω από αυτόν (υπερκοιλικό). Συναντά τον κόλπο σε μια γωνία 45° και 90° μοιρών. Η περιοχή γύρω από τον τράχηλο της μήτρας, ο θόλος χωρίζεται σε τέσσερις περιοχές, τον πρόσθιο θόλο, δύο πλευρικούς ή πλάγιους θόλους και τον οπίσθιο θόλο. Ο οπίσθιος θόλος βρίσκεται σε άμεση γειτνίαση με το περιτόναιο, που σχηματίζει το έδαφος της οπίσθιας πυέλου, το ευθυμητρικό κόλπωμα (Δουγλάσσειος χώρος). Το μήκος του τραχήλου καθορίζεται και εγκαθίσταται στην εφηβεία. Πριν την εφηβεία, τα σχετικά μήκη του σώματος της μήτρας και του τραχήλου είναι κατά προσέγγιση ίσα. Μετά την εφηβεία, υπό την επίδραση των αυξημένων επιπέδων των οιστρογόνων. Στον τράχηλο διακρίνουμε δύο στόμια, το έσω τραχηλικό στόμιο που επικοινωνεί με την κοιλότητα της μήτρας και το έξω τραχηλικό στόμιο που επικοινωνεί με τον κόλπο. Το έξω τραχηλικό στόμιο σε άτοκες έχει στρογγυλό-ωοειδές σχήμα και στις γυναίκες που έχουν γεννήσει κολπικά είναι εγκάρσια ερρηγμένο με πρόσθιο και οπίσθιο χείλος. Το τμήμα του τραχήλου της μήτρας που προβάλλει μέσα στον κόλπο καλύπτεται με κερατινοποιημένο πλακώδες επιθήλιο, το οποίο μοιάζει με το κολπικό επιθήλιο. Το πλακώδες επιθήλιο του κολπικού τμήματος του εξωτραχήλου μεταπίπτει σε κυλινδρικό επιθήλιο του ενδοτραχήλου στη ζώνη μετασχηματισμού ή μετάπλασης της οποίας το πιο ουραίο τμήμα είναι το όριο συμβολής μεταξύ του πλακώδους με το κυλινδρικό επιθήλιο (squamocolumnar junction -SCJ).

## ➤ ΣΑΛΠΙΓΓΕΣ

Είναι δύο σωληνώδες σχηματισμοί, μήκους περίπου 12 εκατοστά, με διαφορετικές διαμέτρους στη διαδρομή τους που πορεύονται κατά μήκος του άνω χείλους του πλατέως συνδέσμου και εκτείνονται από τα κέρατα της μήτρας όπου υπάρχει το μητρικό τους στόμιο μέχρι τις ωοθήκες όπου υπάρχει το κωδωνικό τους στόμιο (Ιατράκης 2004). Η αιμάτωση της σάλπιγγας γίνεται από τη σαλπινγική αρτηρία (κλάδος της μητριάας) και από την ωοθηκική αρτηρία (κλάδος της κοιλιακής αορτής) και νευρώνεται από τους κλάδους του μητροκοιλιακού πλέγματος, που νευρώνει τη μήτρα και του ωοθηκικού πλέγματος.

## ➤ ΩΟΘΗΚΕΣ

Οι ωοθήκες είναι γεννητικοί αδένες της γυναίκας και βρίσκονται από μία δεξιά και αριστερά της μήτρας. Είναι λευκωπές, ωοειδείς και συμπαγείς (Crombleholme 1993). Η φυσιολογική ωοθήκη ποικίλλει σε μέγεθος, με μετρήσεις 3-5 x 2 έως 3 x 1 έως 3 εκατοστά (Anderson & Genadry 2002). Το μέγεθος της ωοθήκης μεταβάλλεται ανάλογα με το σε ποια ωοθήκη θα γίνει ωοθυλακιορρηξία και με τη φάση του κύκλου. Η αιμάτωση της γίνεται από την ωοθηκική αρτηρία (κλάδος κοιλιακής αορτής) και από τους κλάδους της μητριαίας αρτηρίας) και νευρώνεται με το ωοθηκικό και μητροκολπικό πλέγμα (Anderson & Genadry 2002).

## Κεφάλαιο 2ο

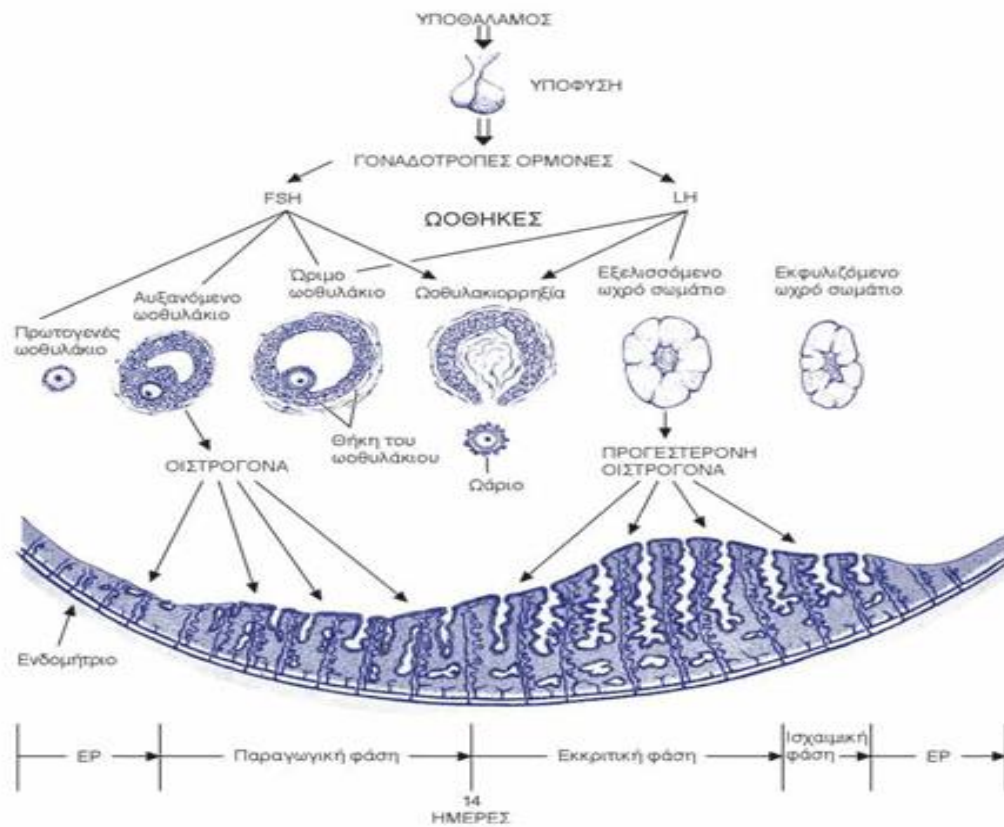
### 2.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

#### - ΟΡΜΟΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Ο φυσιολογικός γεννητικός κύκλος της γυναίκας είναι αποτέλεσμα της αρμονικής λειτουργίας και συνεργασίας του υποθαλάμου, της υπόφυσης και των ωθηκών. Η κορυφή αυτή του «άξονα» είναι ο υποθάλαμος που δέχεται επιδράσεις από τον φλοιό και άλλες περιοχές του εγκεφάλου. Κατά τη γόνιμη ηλικία, ο βασικός στόχος του αναπαραγωγικού συστήματος της γυναίκας είναι η απελευθέρωση των γαμετών (ωοκυττάρων) από την ωθήκη. Όλα τα προηγούμενα σχετίζονται με την ωθηκική λειτουργία έχουν ως στόχο την απελευθέρωση ενός ωοκυττάρου σε κάθε γεννητικό κύκλο. Προηγείται αύξηση του μεγέθους των ωοθυλακίων (στη ωοθυλακική ή πρώτη φάση του κύκλου), επικράτηση ενός από αυτά και ωοθυλακιορρηξία που ακολουθείται από ωχρινοποίηση του ραγέντος ωοθυλακίου ,που λέγεται ωχρο σωματίο (στην ωχρινική ή δεύτερη φάση του κύκλου). Στις περισσότερες γυναίκες συμβαίνει αυτόματη κυκλική ωοθυλακιορρηξία σε μεσοδιαστήματα 25-35 ημερών στη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας. Με δεδομένες τις ορμονικές συσχετίσεις και την ανταπόκριση του ενδομητρίου στις διάφορες φάσεις του κύκλου, η ωοθυλακική φάση ονομάζεται και οιστρογονική (από την επικράτηση της 17β-οιστραδιόλης) ή παραγωγική ενώ η ωχρινική φάση ονομάζεται και προγεστερονική (από την επικράτηση της προγεστερόνης )ή εκκριτική.

Σε επίτευξη κύησης συνεχίζεται η επιβίωση του ωχρού σωματίου ,καθώς δέχεται την επίδραση της β-χοριακής γοναδοτροπίνης (β-human chorionic gonadotropin ή β-hCG) από τον τροφοβλαστικό ιστό ,ενώ σε έλλειψη κύησης ακολουθεί υποστροφή του (Ιατράκης 2009).





**Εικόνα 1:** Η σχέση υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθήκης και η επίδραση των ωοθηκικών ορμονών στο ενδομήτριο κατά τη διάρκεια του γεννητικού κύκλου

Ο υποθάλαμος προέρχεται από την κοιλιακή μοίρα του εμβρυϊκού διεγκεφάλου και βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου, κάτω από τον θάλαμο, μεταξύ του πρόσθιου ορίου του οπτικού χιάσματος και του οπίσθιου ορίου των μαστίων σχηματίζοντας τα πλάγια τοιχώματα της τρίτης κοιλίας. Τα νευρικά του κύτταρα συγκεντρώνονται σε λειτουργικούς σχηματισμούς, που έχουν εξειδικευτεί για την τέλεση συγκεκριμένης λειτουργίας και ονομάζονται πυρήνες. Ορισμένες περιοχές του υποθαλάμου που περιβάλλουν την τρίτη κοιλία έχουν ιδιαίτερη λειτουργική σημασία. Αυτές είναι:

1. Η μέση προεξοχή που αποτελεί έμμεσα το έδαφος της τρίτης κοιλίας και έρχεται σε επαφή με τη βασική μεμβράνη των τριχοειδών του πυλαίου συστήματος (αγγειακού δικτύου κατά μήκος του μίσχου της υπόφυσης). Τα τριχοειδή που σχηματίζονται στη μέση προεξοχή οδηγούν στο πυλαίο φλεβικό δίκτυο που κατευθύνεται προ τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης

(αδενουπόφυση), όπου σχηματίζονται τα κολποειδή. Από εκεί το αίμα μεταφέρεται με φλέβες στον σηραγγώδη φλεβικό πόρο.

2. Το αγγειώδες όργανο του τελικού πετάλου που βρίσκεται στο πρόσθιο άκρο της τρίτης κοιλίας και
3. Το κωνάριο που προέρχεται από την οροφή της τρίτης κοιλίας και συνδέεται με αυτή με μίσχο. Στερείται νευρικών συνδέσεων με τον υπόλοιπο εγκέφαλο και δέχεται συμπαθητική νεύρωση μέσω του άνω τραχηλικού γαγγλίου (Μεσσήνης 1995). Η ρύθμιση της λειτουργίας του γίνεται με φωτεινά ερεθίσματα από τον αμφιβληστροειδή. Το κωνάριο παράγει μελατονίνη (Moore & Menaker 2011), η έκκριση της οποίας εμφανίζει ημερήσια διακύμανση (είναι μεγάλη στο σκοτάδι) και σε πειραματόζωα φάνηκε ότι παίζει ρόλο στη ρύθμιση της γοναδικής λειτουργίας. Σε φυσιολογικές συνθήκες, ο υποθάλαμος δέχεται επιδράσεις από τον φλοιό και άλλες περιοχές του εγκεφάλου (που επίσης δέχονται επιδράσεις από το εξωτερικό περιβάλλον).

Τα κύτταρα του υποθαλάμου εκκρίνουν νευροορμόνες (με εκλυτική ή ανασταλτική δράση) μέσα στην κυκλοφορία του πυλαίου φλεβικού συστήματος, που μεταφέρονται στην αδενουπόφυση και επηρεάζουν τη λειτουργία της. Οι ορμόνες αυτές είναι η GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone ή εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών), η GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone ή εκλυτική ορμόνη της αυξητικής ορμόνης), η TRH (Thyrotropin Releasing Hormone ή εκλυτική ορμόνη της έκκρισης της TSH), η CRH (Corticotropin Releasing Hormone ή εκλυτική ορμόνη της ACTH), και η ντοπαμίνη. Η τελευταία είναι ο κύριος φυσικός αναστολέας έκκρισης της προλακτίνης από την αδενουπόφυση και για αυτό ταυτίζεται με τον ανασταλτικό παράγοντα της προλακτίνης (Prolactin Inhibiting Factor-PIF) (Γρηγορίου & Ιατράκης 2011).

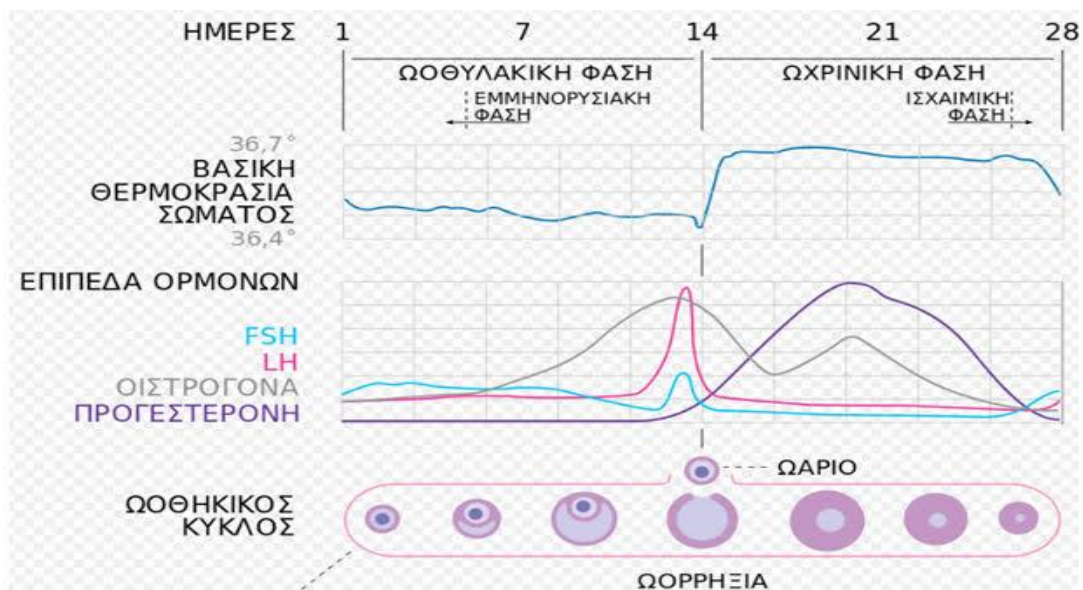
Από την αδενουπόφυση (πρόσθιο λοβό της υπόφυσης), εκκρίνονται η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (Follicle Stimulating Hormone -FSH), η ωχρινοποιητική ορμόνη (Luteinizing Hormone -LH), η αυξητική ή σωματότροπος ορμόνη (GH), η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (Thyroid Stimulating Hormone-TSH), η φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη (AdrenoCorticoTropic Hormone-ACTH) και η προλακτίνη (Ιατράκης 2008).

Η ορμόνη που εκκρίνεται σε μεγαλύτερη ποσότητα (σε απόλυτες τιμές) από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης είναι η GH (Olive &Palter 2007). Με την αρμονική συνεργασία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθήκες (και ενδομήτριο) εξασφαλίζεται φυσιολογικός γεννητικός κύκλος με φυσιολογική εμφάνιση εμμηνορροσίας.

Η GnRH είναι νευροπεπτίδιο (δεκαπεπτίδιο) που συντίθεται στους υποθαλαμικούς νευρώνες και εκκρίνεται κατά ώσεις στο υποθαλαμουποφυσιακό πυλαίο σύστημα όπου και δεσμεύεται από ειδικούς υποδοχείς του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης (Casan et al 1999), ώστε να προκαλείται παραγωγή, έκκριση ή αποθήκευση των γοναδοτροπινών, δηλαδή της FSH και της LH μέσα στα γοναδοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης. Η GnRH απελευθερώνεται από τον υποθάλαμο κατά ώσεις μέσα στα υποφυσιακά πυλαία αγγεία για να διεγείρει την απελευθέρωση και τη σύνθεση των LH και FSH. Η GnRH διασπάται γρήγορα από πεπτιδάσες και έχει βραχύ χρόνο ημισείας ζωής (2 έως 5 λεπτά). Αρκετά πριν την ωοθυλακιωρηξία γίνεται εκκριτική αιχμή της οιστραδιόλης (που παράγεται από το ωοθυλάκιο) που ακολουθείται από προωοθυλακιωρηκτική αύξηση της FSH και της LH (η κορυφή της οποίας γίνεται μια περίπου ημέρα μετά την αιχμή των οιστρογόνων) και τέλος γίνεται ρήξη του ωοθυλακίου. Η ωοθυλακιωρηξία ακολουθεί 24-36 ώρες μετά τη μεγαλύτερη τιμή της LH. Χωρίς αντισυλληπτικές προφυλάξεις, σε όλη τη διάρκεια της ζωής της ,η γυναίκα έχει 400 περίπου ευκαιρίες για κύηση (από ανάλογο αριθμό ωοθυλακιωρηξιών). Αυτές μπορούν να συμβούν αν υπήρξε συνουσία την ημέρα της ωοθυλακιωρηξίας ή τις λίγες ημέρες που προηγούνται (δηλαδή σε ένα σύνολο, κατά προσέγγιση, >1200 ημερών ανάλογα με την επιβίωση των σπερματοζωαρίων). Ο πιθανός ρόλος της GnRH στη προεμφυτευτική εμβρυική ανάπτυξη ,την προετοιμασία του ενδομητρίου και τη διαδικασία της εμφύτευσης.

## 2.2 ΩΟΘΗΚΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ-ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ - ΕΜΜΗΝΟΡΡΥΣΙΑ

Κάτω από την επίδραση των γοναδοτροπινών, παρατηρούνται κυκλικές μεταβολές στην έκκριση των ωοθηκικών ορμονών που με τη σειρά τους προκαλούν κυκλικές μεταβολές του ενδομητρίου με περιοδική εμφάνιση της εμμηνορρυσίας. Η μέση διάρκεια του κύκλου είναι περίπου 28 ημέρες, με διακυμάνσεις από 25 έως 35 ημέρες (συνήθως 25-32). Η εμφάνιση εμμηνορρυσίας σε κανονικά διαστήματα είναι ένας έμμεσος δείκτης της κανονικής λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος -υπόφυση-ωοθήκες και πολύ λεπτές ισορροπίες ρυθμίζουν τη φυσιολογική εμφάνιση της εμμηνορρυσίας. Ψυχογενείς και διατροφικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν αυτή την ισορροπία με αποτέλεσμα την εμφάνιση λειτουργικής υποθαλαμικής αμηνόρροιας (Nappi&Facchinetti2003).



*Εικόνα 2: Ωοθηκικός Κύκλος*

Η πρώτη φάση του ωοθηκικού κύκλου κατά την οποία εξελίσσεται το ωοθυλάκιο ονομάζεται ωοθυλακική φάση και σε αυτή γίνεται προοδευτική αύξηση του μεγέθους και ωρίμανση ενός ωοθυλακίου (Ιατράκης 2008).

Η LH δρα στα κύτταρα της θήκης για την παραγωγή ανδρογόνων και η FSH είναι απαραίτητη για τη στράτευση των ωοθυλακίων, δηλαδή τη δημιουργία εκείνης της ομάδας των ωοθυλακίων από την οποία θα προέλθει το ωοθυλάκιο που θα φτάσει σε ωοθυλακιορρηξία. Στην αρχή κάθε γεννητικού κύκλου παρατηρείται χαρακτηριστική αύξηση της FSH. Καθώς ωριμάζει το ωοθυλάκιο, αυξάνεται το μέγεθος του ωοκυττάρου. Κάτω από την επίδραση της FSH, το ωοκύτταρο αναπτύσσει διασυνδέσεις. Προς το τέλος του κύκλου, σταματά προοδευτικά η λειτουργία του ωχρού σωματίου (η διάρκεια ζωής του είναι κατά μέσο όρο 14 ημέρες) και τα επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης ελαττώνονται. Η πτώση της στάθμης των οιστρογόνων και της προγεστερόνης στο τέλος της δεύτερης φάσης του κύκλου, φαίνεται ότι ευθύνεται για την αύξηση της FSH. Οι ορμονικές διακυμάνσεις στη διάρκεια του κύκλου παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στα όργανα στόχους, όσο και στις αλλαγές της ψυχικής διάθεσης (Steiner et al 2003).



*Εικόνα 3: Ενδομήτριος Κύκλος*

Στη πρώτη (ωοθυλακική ή οιστρογονική ή παραγωγική) φάση του κύκλου, κάτω από την επίδραση κυρίως των οιστρογόνων, παρατηρείται προοδευτική πάχυνση του ενδομητρίου (πολλαπλασιασμός των επιθηλιακών κυττάρων) που μπορεί σχηματικά να διακριθεί σε μια επιφανειακή ή λειτουργική στιβάδα που αποτελεί τα άνω 2/3 του συνολικού πάχους του και μια εν τω βάθει (ή βασική) στιβάδα που αποτελεί το κάτω 1/3. Μετά την ωοθυλακιορρηξία, κάτω από την επίδραση της προγεστερόνης που παράγεται από το ωχρό σωματίο, γίνεται αναστολή της ανάπτυξης του επιθηλίου ενώ,

οι ενδομητρικοί αδένες γεμίζουν προοδευτικά με έκκριμα πλούσιο σε γλυκογόνο (Darne 2004).

Από το τροφοβλαστικό ιστό εκκρίνεται η β-hCG που «ενημερώνει» το ωχρό σωματίο για την ύπαρξη του εμβρύου. Έτσι, το ωχρό σωματίο συνεχίζει τη λειτουργία του, για τουλάχιστον 8 εβδομάδες για την υποστήριξη της ύπαρξης του ενδομητρίου, στο οποίο έχει εγκατασταθεί το έμβρυο. Στη συνέχεια, την ορμονική υποστήριξη της κύησης αναλαμβάνει ο πλακούντας (Ιατράκης 2009).

## Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>

### 3.1 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ

Ο καρκίνος τραχήλου της μήτρας είναι από τους συχνότερους γυναικολογικούς καρκίνους και αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες σε παγκοσμία κλίμακα (Φωτίου, 2009). Αυτή η διαταραχή είναι η πρόοδος από πλήρως φυσιολογικά τραχηλικά κύτταρα σε προκαρκινικές μεταβολές στην εμφάνιση των τραχηλικών κυττάρων (δυσπλασία), έως μεταβολές στη λειτουργία και τελικά μεταλλαγή σε καρκίνο (Ignatavicius & Work, 2008).

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί σήμερα τη 4<sup>η</sup> κατά σειρά συχνότητας κακοήθη νόσο των γυναικών παγκοσμίως, μετά τους καρκίνους μαστού, εντέρου και πνευμόνων. Περίπου 570.000 περιπτώσεις και 311.000 θάνατοι από την νόσο αυτή πιστοποιήθηκαν σε όλο τον κόσμο το 2018, η παγκόσμια επίπτωση όμως της νόσου (13,1 ανά 100.000 γυναίκες/έτος) διαφοροποιείται σημαντικά μεταξύ των διαφόρων χωρών, ανάλογα με το κοινωνικό-οικονομικό τους επίπεδο, από 2 έως και 75 ανά 100.000 γυναίκες ανά έτος (στην Ελλάδα η επίπτωση ανήλθε το 2018 στις 7,9/100.000 και η θνησιμότητα στις 2,0/100.000 γυναίκες). Είναι άξιο ιδιαίτερης μνείας το γεγονός ότι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας συγκαταλέγεται παγκοσμίως μεταξύ των τριών πρώτων καρκίνων που αφορούν σε γυναίκες νεότερες των 45 ετών, με ό,τι αυτό συνεπάγεται από πλευράς γονιμότητας, οικογενειακής και κοινωνικής ζωής, ψυχολογικών και οικονομικών επιπτώσεων.

Η εφαρμογή, κυρίως στις αναπτυγμένες χώρες, από 60ετίας περίπου του γνωστού τεστ Παπανικολάου ενώ ελάττωσε στην αρχή σημαντικά την επίπτωση και θνησιμότητα από αυτή τη νόσο, τις τελευταίες 2-3 δεκαετίες δεν κατόρθωσε να βελτιώσει περαιτέρω την κατάσταση, με αποτέλεσμα ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας να συνεχίζει σήμερα να αποτελεί μία από τις πιο συχνές κακοήθειες νόσους της γυναίκας, με υψηλότατο νοσολογικό, οικονομικό, ψυχολογικό και κοινωνικό φορτίο, ιδιαίτερα στις χώρες με μέσο ή χαμηλό δείκτη ανάπτυξης (Human Development Index – HDI). Το γεγονός αυτό είναι αποτέλεσμα κυρίως τόσο της πλημμελούς κάλυψης του γυναικείου πληθυσμού με τεστ Παπανικολάου σε παγκόσμιο επίπεδο, όσο και της περιορισμένης ευαισθησίας της ίδιας της μεθόδου. Ιδιαίτερα όσον αφορά στην Ελλάδα, τα ποσοστά

θνησιμότητας από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας δεν ελαττώθηκαν ουσιαστικά κατά τη διάρκεια των τελευταίων 30 ετών – σε αντίθεση με τα αντίστοιχα ποσοστά στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες εμφανίζονται τελευταία ανοδικές τάσεις, τόσο στην επίπτωση όσο και στην θνησιμότητα από την νόσο αυτή. Η μόλυνση από τον ιό αυτό θεωρείται η απαραίτητη προϋπόθεση για την ανάπτυξη καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας, τουλάχιστον στο 99,7% των περιπτώσεων.

Ο καρκίνος του τραχήλου και η CIN προκαλούνται από τον ιό HPV .Από τους 100 τύπους του HPV ,οι 30 προσβάλλουν το ανώτερο γεννητικό σύστημα. Περίπου 15 από αυτούς (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 και 82) σχετίζονται με τον καρκίνο και θεωρούνται υψηλού κινδύνου τύποι HPV (high-risk HPV types). Η πλειονότητα των καρκίνων τραχήλου της μήτρας προκαλούνται από μόλις τέσσερις από αυτούς τους υψηλού κινδύνου τύπους HPV: τους 16, 18, 31 και 45. Οι χαμηλού κινδύνου δεν συνδέονται με καρκίνο. Ωστόσο, οι χαμηλού κινδύνου τύποι 6 και 11 συνδέονται με κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων (οξυτενή κονδυλώματα - genital warts condylomata acuminata) και με χαμηλού κινδύνου πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές βλάβες (low-grade squamous intraepithelial lesions - LSILs).

Ο HPV μολύνει κύτταρα του τραχήλου της μήτρας. Το μέγεθος και το σχήμα του τραχήλου της μήτρας μεταβάλλεται ανάλογα με την ηλικία ,την ορμονική κατάσταση και τον αριθμό των παιδιών(πολυτοκία). Το άνω τμήμα του τραχήλου της μήτρας που ανοίγει μέσα στην κοιλότητα του ενδομητρίου ονομάζεται έσω στόμιο (internal os). Το κάτω τμήμα που ανοίγει μέσα στον κόλπο ονομάζεται έξω στόμιο (external os). Το εξωτερικό τμήμα του αυλού του τραχήλου ονομάζεται εξωτράχηλος (ectocervix) και το εσωτερικό τμήμα του αυλού του τραχήλου ονομάζεται ενδοτράχηλος ή (ενδοτραχηλικός αυλός - endocervical canal). Τα τοιχώματα του ενδοτραχηλικού αυλού περιέχουν πολυάριθμες πτυχώσεις και αναδιπλώσεις.

Η ιστολογία του τραχήλου είναι πολύπλοκη. Η υπερκείμενη στιβάδα του ινώδους στρώματος του τραχήλου της μήτρας είναι το τραχηλικό επιθήλιο που είναι πλέγμα κυττάρων. Το επιθήλιο είναι δύο τύπων: το κυλινδρικό επιθήλιο (αδενικό) και το στρωματοποιημένο, μη κερατινοποιημένο πλακώδες επιθήλιο. Το κυλινδρικό επιθήλιο αποτελείται από μία μονή στιβάδα κυττάρων που εκκρίνουν βλέννη, τα οποία είναι διατεταγμένα σε βαθιές πτυχώσεις ή κρύπτες. Η περιοχή όπου οι δύο τύποι των επιθηλίων συναντιούνται ονομάζεται όριο συμβολής του πλακώδους με το κυλινδρικό



επιθήλιο (squamousocolumnar junction - SCJ). Η SCJ είναι κλινικά σημαντική, επειδή είναι θέση στην οποία εμφανίζεται πάνω από το 90% των τραχηλικών νεοπλασιών. Κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, η SCJ βρίσκεται ακριβώς μέσα στο έξω στόμιο. Υπό την επίδραση των ορμονών και την αύξηση της οξύτητας του κοιλιακού περιβάλλοντος κατά τη διάρκεια της εφηβείας, τα υποκείμενα κυλινδρικά κύτταρα υφίσταται μετάπλαση, μια διαδικασία μετασχηματισμού. Η μετάπλαση αυτών των κυττάρων προκαλεί την SCJ να μετατοπιστεί προς τα έξω ή να εκστραφεί από την αρχική της θέση εντός του έξω στομίου σε μια θέση επί της διευρυμένης επιφάνειας του τραχήλου. Το κυλινδρικό επιθήλιο εκτείνεται πάνω στην επιφάνεια του τραχήλου της μήτρας, όπου εκτίθεται σε κοιλικές εκκρίσεις, ερεθιστικούς παράγοντες και ένα μεταβαλλόμενο ορμονικό περιβάλλον. Η περιοχή μεταξύ της αρχικής SCJ και της λειτουργικής SCJ ονομάζεται ζώνη μετάπλασης – ZM (transformation zone -TZ). Καθώς η μετάπλαση συνεχίζεται, το μεταπλαστικό επιθήλιο καλύπτει και γίνεται πλακώδες επιθήλιο. Οι αδένες μέσα στο κυλινδρικό επιθήλιο μπορεί να παγιδευτούν κατά τη διάρκεια αυτής της μεταπλαστικής δραστηριότητας από το πλακώδες επιθήλιο, δημιουργώντας τις κύστες Naboth (Nabothian cysts). Αυτές οι κύστες δε θεωρούνται παθολογικές, αλλά είναι φυσιολογική συνέπεια της δυναμικής ιστολογίας του τραχήλου της μήτρας. Εάν το DNA του HPV δεν ενσωματωθεί στο γονιδίωμα του ξενιστή, παράγονται έγκλειστα κύτταρα με ιικά σωματίδια, τα οποία εκφράζονται ιστολογικά ως «κοιλοκύτταρα», κύτταρα που εμφανίζονται με συρρικνωμένο ή αποστρογγυλεμένο πυρήνα περιβαλλόμενο από περιπυρηνική διαύγαση. Εάν το DNA του HPV ενσωματώνεται στο DNA του ξενιστή, η έκφραση των ρυθμιστικών γονιδίων του κυττάρου μπορεί να μεταβληθεί, οδηγώντας στην εξαλλαγή των κυττάρων σε ενδοεπιθηλιακές βλάβες ή καρκίνο.

### **3.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ**

Η αιτία είναι άγνωστη. Διαρκώς αυξανόμενα ευρήματα υποστηρίζουν ότι η μόλυνση από ορισμένα είδη του ιού του ανθρώπινου θηλώματος (HPV) αποτελεί παράγοντα κινδύνου. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι περίπου 10-30% των σεξουαλικών ενεργών γυναικών παρουσιάζουν μόλυνση της γεννητικής οδού από τον HPV, από την ηλικία των 30 ετών. Το ποσοστό των γυναικών που έχουν μολυνθεί είναι υψηλότερο, αν η γυναίκα ή ο σεξουαλικός της σύντροφος είχαν πολλούς ερωτικούς συντρόφους. Φαίνεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος όταν η έναρξη της σεξουαλικής ζωής γίνεται νωρίς. Η διαδικασία μόλυνσης από HPV είναι περίπλοκη: τα στελέχη 16 και 18

εμπλέκονται ιδιαίτερα στη δημιουργία τραχηλικής ανωμαλίας. Το κάπνισμα και η ανοσοκαταστολή φαίνεται να είναι επιπρόσθετοι παράγοντες που μπορεί να λειτουργήσουν ως συμπαράγοντες στα προβλήματα που δημιουργεί η αρχική μόλυνση από τον HPV.

### **3.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗΣ ΤΡΑΧΗΛΙΚΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑΣ**

Αρκετοί παράγοντες έχουν ταυτοποιηθεί που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο της νεοπλασίας του τραχήλου. Η μεγαλύτερη επίπτωση της λοίμωξης HPV και εξέλιξης σε ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία παρατηρείται σε ανοσοκατασταλμένες ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που έχουν μολυνθεί με τον ιό της ανθρώπινης ανοσολογικής ανεπάρκειας, καθώς και εκείνων που είναι δεκτές οργάνου από μεταμόσχευση, που έχουν χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ή ιστορικό με λέμφωμα Hodgkin ή που έχουν υποστεί ανοσοκατασταλτική θεραπεία για άλλους λόγους. Ένας άλλος παράγοντας είναι το κάπνισμα. Ο κίνδυνος για καρκίνο του τραχήλου είναι 3,5 φορές μεγαλύτερος στις καπνίστριες συγκριτικά με τις μη καπνίστριες. Οι καρκινογόνες ουσίες από τον καπνό του τσιγάρου έχουν βρεθεί σε υψηλές συγκεντρώσεις στη τραχηλική βλέννη των καπνιστριών, γεγονός που υποδηλώνει μια πιθανή βιολογική εξήγηση για αυτή τη σχέση. Η πρώτη σεξουαλική επαφή σε νεαρή ηλικία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μίας γυναίκας για νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας λόγω του υψηλού ποσοστού μετάπλασης που συμβαίνει στη ζώνη μετάπλασης κατά τη διάρκεια της εφηβείας και της μεγαλύτερης αναλογίας από νέα ή ανώριμα κύτταρα του τραχήλου σε αυτή τη περιοχή.

Η εμμένουσα λοίμωξη από HPV αυξάνει το κίνδυνο για εμμένουσα ή προοδευτική δυσπλασία του τραχήλου της μήτρας.

- Περισσότεροι από ένας σεξουαλικοί σύντροφοι
- Άρρεν σεξουαλικός σύντροφος ,ο οποίος είχε σύντροφο με καρκίνο τραχήλου μήτρας
- Έκθεση σε διαιθυλοστιλβεστρόλη
- Σπάνιος ή καθόλου έλεγχος με τεστ Παπ.

### **3.4 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ ΚΑΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**

#### **BETHESDA 2001**

Το σύστημα Bethesda 2001 είναι περισσότερο ευρέως διαδεδομένο σύστημα στις Ηνωμένες Πολιτείες για την αναφορά και την ταξινόμηση κυτταρολογικών εξετάσεων του τραχήλου της μήτρας. Η ταξινόμηση Bethesda που ιδρύθηκε το 1988 και αναθεωρήθηκε το 1991 και το 2001 περιγράφει τα διάφορα πιθανά αποτελέσματα του τεστ Παπανικολάου.

Η ταξινόμηση που χρησιμοποιείται από το σύστημα Bethesda διαχωρίζει τις επιθηλιακές βλάβες σε δύο κατηγορίες: βλάβες του πλακώδους επιθηλίου και βλάβες του κυλινδρικού επιθηλίου. Και στις δύο κατηγορίες, οι βλάβες είναι είτε προκαρκινικές, είτε καρκινικές.

Οι πλακώδεις προκαρκινικές βλάβες περιγράφονται είτε ως άτυπα πλακώδη κύτταρα (atypical squamous cells - ASCs), χαμηλού βαθμού πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές βλάβες (low grade squamous intraepithelial lesions - LSILs) ή υψηλού βαθμού πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές βλάβες (high grade squamous intraepithelial lesions - HSILs), ενώ οι καρκινικές βλάβες ονομάζονται πλακώδη διηθητικά καρκινώματα (invasive squamous carcinoma). Το ASC διαχωρίζονται περαιτέρω σε ASC απροσδιόριστης σημασίας (ASC of undetermined significance, ASC-US και ASC που δεν μπορεί να αποκλείσουν HSIL, ASC-H). Οι προκαρκινικές αδενικές βλάβες ταξινομούνται σε άτυπες (atypical - AGC), σε άτυπες, συνηγορούσες υπερνεοπλασίας (atypical, favor neoplastic) και σε αδενοκαρκινώματα ενδοτραχήλου in situ (endocervical adenocarcinoma in situ - AIS). Οι καρκινικές αδενικές βλάβες ταξινομούνται ως αδενοκαρκινώματα (adenocarcinoma).

Οι βλάβες ταξινομούνται ως CIN 1, CIN 2 ή CIN 3. Η LSIL περιλαμβάνει τη λοίμωξη HPV, την ήπια δυσπλασία ή την CIN 1. Η HSIL περιλαμβάνει την CIN 2 και CIN 3. Η CIN 3 ορίζεται ως καρκίνωμα in situ (CIS).

**BOX 43.2****The 2001 Bethesda System**

**Specimen Type:** Indicate conventional smear (Pap smear) vs. liquid-based vs. other

**Specimen Adequacy**

- Satisfactory for evaluation (describe presence or absence of endocervical/transformation zone component and any other quality indicators, e.g., partially obscuring blood, inflammation, etc.)
- Unsatisfactory for evaluation . . . (specify reason)
  - Specimen rejected/not processed (specify reason)
  - Specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation of epithelial abnormality because of (specify reason)

**General Categorization (optional)**

- Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy
- Epithelial Cell Abnormality: See Interpretation/Result (specify 'squamous' or 'glandular' as appropriate)
- Other: See Interpretation/Result (e.g., endometrial cells in a woman<sup>3</sup> 40 years of age)

**Interpretation/Result****Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy****Organisms:**

- *Trichomonas vaginalis*
- Fungal organisms morphologically consistent with *Candida* spp
- Shift in flora suggestive of bacterial vaginosis
- Bacteria morphologically consistent with *Actinomyces* spp.
- Cellular changes consistent with Herpes simplex virus

**Other Non Neoplastic Findings (Optional to report; list not inclusive):**

- Reactive cellular changes associated with
  - inflammation (includes typical repair)
  - radiation
  - intrauterine contraceptive device (IUD)

- Glandular cells status post hysterectomy
- Atrophy

**Other**

- Endometrial cells (in a woman<sup>3</sup> 40 years of age) (Specify if 'negative for squamous intraepithelial lesion')

**Epithelial Cell Abnormalities****Squamous Cell**

- Atypical squamous cells
  - 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
  - with features suspicious for invasion (if invasion is suspected)
- Squamous cell carcinoma

**Glandular Cell**

- Atypical
  - endocervical cells
  - endometrial cells
  - glandular cells
- Atypical
  - endocervical cells, favor neoplastic
  - glandular cells, favor neoplastic
- Endocervical adenocarcinoma in situ
- Adenocarcinoma
  - endocervical
  - endometrial
  - extrauterine
  - not otherwise specified (NOS)

**Other Malignant Neoplasms: (specify)****Educational Notes and Suggestions (optional)**

Suggestions should be concise and consistent with clinical follow-up guidelines published by professional organizations (references to relevant publications may be included).

*Εικόνα 4: Bethesda System*

### **3.5 ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ**

Τα σημεία και τα συμπτώματα για τον καρκίνο του τραχήλου σε πρώιμα στάδια είναι ποικίλλα και μη ειδικά, στα οποία συμπεριλαμβάνονται οι υδαρές κολπικές εκκρίσεις, οι διαλείπουσες κηλίδες αίματος και η αιμόρροια μετά τη σεξουαλική επαφή. Συχνά τα συμπτώματα διαφέρουν της διάγνωσης από τον ασθενή. Συνήθως γίνεται ακριβής διάγνωση με κυτταρολογική εξέταση, με βιοψία κατευθυνόμενη κολποσκοπικά ή με βιοψία μακροσκοπικά ορατής ή ψηλαφητής βλάβης. Σε περιπτώσεις υποψίας για μικροδιήθηση και καρκίνο του τραχήλου μήτρας σε πρώιμο στάδιο, ενδείκνυται η κωνοειδής εκτομή (conization) του τραχήλου της μήτρας για να αξιολογηθεί η πιθανότητα διήθησης. Η κωνοειδής εκτομή (CKC) παρέχει την ακριβέστερη εκτίμηση των ορίων. Άλγος εμφανίζεται σε πολύ τελευταία στάδια. Κάθε ασθενής με κολπική αιμορραγία στη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να υποβάλλεται σε κολπική εξέταση με επισκόπηση τραχήλου μετά τον αποκλεισμό προδρομικού πλακούντα(εμφύτευση και ανάπτυξη του πλακούντα στο κατώτερο τμήμα του σώματος της μήτρας ).Κατά την επισκόπηση ,ο καρκίνος του τραχήλου παρουσιάζεται σαν ένα οζίδιο ή ένα έλκος. Κατά την επαφή συχνά αιμορραγεί. Καθώς μεγαλώνει παίρνει τη μορφή κρατηροειδούς έλκους ή εύθρυπτης μάζας. Σε σπάνιες περιπτώσεις προχωρημένης νόσου λεμφαδενικές διογκώσεις μπορεί να εμφανιστούν στην αριστερή υπερκλείδιο ή στη βουβωνική περιοχή, ή να προκαλέσουν οίδημα του ενός ή και των δύο κάτω άκρων λόγω λεμφικής στάσης ή πίεσης των λαγόνιων φλεβών (Φωτίου, 2009). Τέλος, στα γενικά συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνονται ανορεξία, αδυναμία, αναιμία, κακουχία και απώλεια βάρους (Μπανκουσλί, 2008).

Η εξέταση γίνεται από εξειδικευμένους-έμπειρους εξεταστές. Οι διάφορες προαιρετικές εξετάσεις, όπως υπερηχογράφημα, αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία, λεμφαγγειογραφία, λαπαροσκόπηση και η αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης.

### **3.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ**

Η διάγνωση του LGSIL και HGSIL γίνεται με κυτταρολογική και κολποσκοπική εξέταση.

- **ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

- 1) **ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ**

Η προσβολή του τραχηλικού επιθηλίου από τον HPV προκαλεί στα κύτταρα τη γνωστή «κοιλοκυττάρωση», δηλαδή κοίλανση του πρωτοπλάσματος, γύρω από τον πυρήνα.

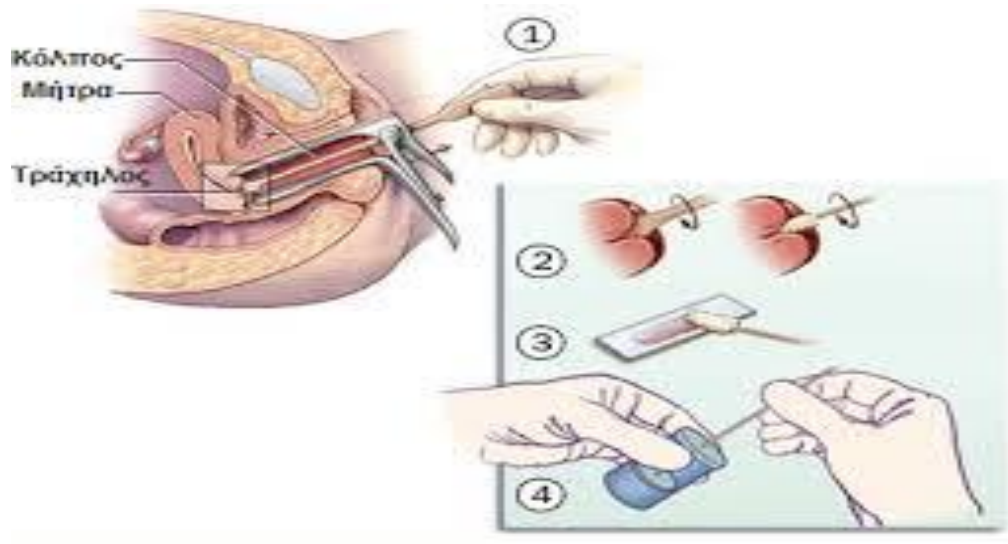
- 2) **ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ**

Η συγκεκριμένη εξέταση γίνεται μετά την κυτταρολογική εξέταση όταν βρεθούν γυναίκες που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου ,με κυτταρολογικές ανωμαλίες.Η κολποσκόπηση έχει ως σκοπό να καθορίσει τη θέση και την έκταση της βλάβης μετά την επάλειψη του τραχηλικού επιθηλίου με διάλυμα οξικού οξέος 3-5%. Με τη βοήθεια της κολποσκόπησης και του οξικού οξέος θα γίνει λήψη βιοψιών από τις ύποπτες περιοχές. Η κολποσκόπηση θεωρείται πλήρης αν ταυτοποιηθεί υγιές κυλινδρικό επιθήλιο μέσα στον ενδοτραχηλικό σωλήνα. Εάν η ζώνη μετάπτωσης εκτείνεται πέρα από το σημείο επισκόπησης, θεωρείται ατελής, καθώς μπορεί να υπάρχουν περισσότερες παθολογικές βλάβες πέρα από αυτό το πεδίο.

- **ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ**

- 1) **ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΡΑΧΗΛΙΚΟΥ ΕΠΙΧΡΙΣΜΑΤΟΣ - ΤΕΣΤ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ**

Ο κυτταρολογικός έλεγχος τραχηλικού επιχρίσματος στηρίζεται στο ότι τα κύτταρα που αποφοιδώνονται από τα επιθήλια των διάφορων ιστών ,μπορούν να χρησιμοποιηθούν για εξέταση και συναγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τους ιστούς από τους οποίους προέρχονται (Ιατράκης 2004). Η εξέταση αυτή είναι γνωστή ως τεστ Παπ, όπου μπορεί να οδηγήσει σε συμπεράσματα για προκαρκινικές και καρκινικές καταστάσεις του τραχήλου της μήτρας. Το τεστ αυτό δεν αποτελεί οριστική διάγνωση αλλά αποκαλύπτει στις γυναίκες που χρειάζονται περαιτέρω έλεγχο με άλλες διαγνωστικές μεθόδους.



Εικόνα 5: Test Pap

Τις τελευταίες δεκαετίες, το τεστ Παπ συνέβαλε στη μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του τραχήλου κατά 70% (Drummond 2005). Γενικότερα μπορούν να ανιχνευτούν τριχομονάδες (Symonds & Symonds 2004) ή άλλοι μικροοργανισμοί αλλά και στοιχεία φλεγμονής. Ιδανικό χρονικό διάστημα λήψης τραχηλικών επιχρισμάτων μπορεί να θεωρηθεί πριν και κατά τη διάρκεια της ωοθυλακιωρρηξίας. Λίγες μέρες μετά την ωοθυλακιωρρηξία, τα κύτταρα αρχίζουν να συγκολλώνται και τα άκρα τους να συστρέφονται, σημεία της προγεστερονικής επίδρασης. Απαραίτητη προϋπόθεση για την αξιοπιστία των ευρημάτων είναι τουλάχιστον για 2 ημέρες, πριν από τη λήψη του επιχρίσματος να μην έχει προηγηθεί οποιαδήποτε μηχανική ή χημική ενέργεια στον τράχηλο (συνουσία ή κολπική πλύση). Για τον λόγο αυτό, η λήψη των επιχρισμάτων πρέπει να γίνεται πριν την αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση (Ιατράκης 2009).

Στον γενικό γυναικείο πληθυσμό, σύμφωνα με παλαιότερες συστάσεις screening (American Cancer Society) για την ανίχνευση του καρκίνου τραχήλου, οι δοκιμασίες Παπ πρέπει να αρχίζουν 3 έτη από τη πρώτη κολπική συνουσία και όχι αργότερα από την ηλικία των 21 ετών. Αρχικά, το τεστ Παπ επαναλαμβανόταν κάθε χρόνο. Για τις γυναίκες >30 ετών με τρεις διαδοχικές φυσιολογικές δοκιμασίες επιχρίσματος Παπ, η εξέταση μπορούσε να γίνεται κάθε 2-3 χρόνια. Ωστόσο, από τον Δεκέμβριο του 2009, το Αμερικανικό Κολέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) σύστησε την καθολική έναρξη του screening για τον καρκίνο του τραχήλου στην ηλικία των 21 ετών άσχετα με την ηλικία έναρξης των σεξουαλικών επαφών. Αντίστοιχες συστάσεις δόθηκαν και από το U.S

Preventive Services Task Force (USPSTF) και την American Cancer Society (ACS). Στο Ηνωμένο Βασίλειο η αντίστοιχη ηλικία είναι τα 25 έτη. Επίσης, μετά την ηλικία των 30 ετών, στον έλεγχο της γυναίκας περιλαμβάνεται και η τυποποίηση του HPV. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας σύστησε να αρχίζουν τα screening σε ηλικία  $\geq 30$  ετών ([www.nsu.govt.nz](http://www.nsu.govt.nz)).

Σύμφωνα με το ACOG, οι γυναίκες που είναι 30-65 ετών και έχουν τρεις συνεχόμενες αρνητικές κυτταρολογικές εξετάσεις πρέπει να ελέγχονται κάθε 3 έτη με κυτταρολογική εξέταση (Mackay 2011). Σε αυτή την ομάδα ηλικιών, κυτταρολογική εξέταση κάθε 3 έτη συστήνει και η USPSTF ενώ, η ACS συστήνει κυτταρολογική εξέταση κάθε 3 έτη άσχετα από το ιστορικό screening μέχρι τότε. Ειδικότερα γυναίκες που έχουν παραγόντες κινδύνου για τραχηλικό/κολπικό καρκίνο (όπως ιστορικό ενδομήτριας - in utero - έκθεσης σε διαιθυλοστιλβεστρόλη – DES, HIV, οι γυναίκες που είναι ανοσοκατασταλμένες ή εκείνες που κάνουν χρόνια λήψη στεροειδών) πρέπει να παρακολουθούνται μια φορά το χρόνο. Σύμφωνα με τις USPSTF και ACS, μετά την ηλικία των 65 ετών, αν υπήρχε στο παρελθόν επαρκές screening, ο έλεγχος θα πρέπει να σταματά. Αυτή η σύσταση για μετά την ηλικία των 65 ετών, γίνεται και από το ACOG αν μέχρι τότε υπήρχαν 3 συνεχόμενες αρνητικές κυτταρολογικές εξετάσεις χωρίς καθόλου ανώμαλα αποτελέσματα τα τελευταία 10 έτη. Το ίδιο ισχύει και για τις γυναίκες που έχουν ολική υστερεκτομία (δεν έχουν τράχηλο) για καλοήγη πάθηση (ACS) (Addis et al 2007). Ωστόσο, οι γυναίκες με ιστορικό τραχηλικού καρκίνου ή άλλους παράγοντες κινδύνου (όπως ιστορικό ενδομήτριας έκθεσης σε DES) πρέπει να συνεχίσουν το screening (Ιατράκης 2011).

#### ➤ ΤΡΟΠΟΣ ΛΗΨΗΣ ΤΕΣΤ ΠΑΠ -ΕΠΑΡΚΕΙΑ ΥΛΙΚΟΥ

Μετά την τοποθέτηση του μητροσκοπίου, η λήψη γίνεται με ειδική ξύλινη ή πλαστική σπάτουλα (Ayre) που έχει προβάλλον ρύγχος στο άκρο της για να μπορεί να γίνει η εισαγωγή της στον ενδοτράχηλο. Κατά τη διάρκεια τριών περιστροφικών κινήσεων της σπάτουλας, λαμβάνεται το επίχρισμα από τον εξωτράχηλο και τον ενδοτράχηλο ταυτόχρονα. Έχει σημασία το κυτταρικό υλικό να λαμβάνεται από την ζώνη μεταμόρφωσης - μετάπλασης (ZM). Κυτταρολογικό υλικό από τον ενδοτράχηλο μπορεί να ληφθεί με ειδικό βουρτσάκι (με την διάρκεια των ίδιων περιστροφικών κινήσεων). Η λήψη από τον οπίσθιο κολπικό θόλο παραλείπεται αφού φάνηκε ότι δεν



μειώνει τα ποσοστά των ψευδώς αρνητικών επιχρισμάτων. Ένας υψηλής ποιότητας τραχηλικό επίχρισμα θα πρέπει να περιέχει επαρκή αριθμό πλακωδών ,μεταπλαστικών (από τη ΖΜ) και ενδοτραχηλικών κυττάρων. Ανεπαρκή επιχρίσματα μπορεί να προέλθουν από τη λήψη πολύ λίγων κυττάρων, τη ξήρανση του δείγματος στον αέρα ή την ύπαρξη μεγάλης ποσότητας αίματος, λιπαντικού υλικού ή προϊόντων φλεγμονής στο δείγμα (Shah et al 1994). Θεωρείται ότι οι γυναίκες με ανεπαρκή τραχηλικά επιχρίσματα αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο ανίχνευσης σοβαρού βαθμού ενδοεπιθηλιακής τραχηλικής βλάβης κατά τα επόμενα πέντε χρόνια συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό (Hock et al 2003). Τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορούν να ελαττωθούν με τη χρήση των ειδικών εργαλείων λήψης του κυτταρικού υλικού. Τα πιο αποτελεσματικά εργαλεία για τη λήψη κυττάρων κατά την εκτέλεση του τεστ Παπανικολάου είναι η σπάτουλα με την ειδική κορυφή και το ‘cytobrush’ (Drummond 2005). Το κυτταρολογικό υλικό μπορεί να ερμηνευτεί με αυτόματα μηχανήματα (αυτοματοποιημένη κυτταρολογία ) όπως και το Pap Net που το σαρώνουν και καταλήγουν σε αξιόπιστα συμπεράσματα για την αρχιτεκτονική του πυρήνα (Ιατράκης 2009).

### ➤ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΑ ΥΓΡΗΣ ΦΑΣΗΣ

Η αξιοπιστία των κυτταρολογικών ευρημάτων μπορεί να βελτιωθεί με την κυτταρολογία υγρής φάσης (Thin Prep Pap test), κατά την οποία το εργαλείο με το κυτταρικό υλικό από τον τράχηλο ξεπλένεται μέσα σε ειδικό υγρό μεταφοράς και έτσι συλλέγεται όλο το κυτταρικό υλικό που λαμβάνεται (σε αντίθεση με το απλό τεστ Παπανικολάου, κατά το οποίο χρησιμοποιείται μόνο το κυτταρικό υλικό που επιστρώνεται). Η κυτταρολογία υγρής φάσης αυξάνει τη συχνότητα ανίχνευσης των χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακών βλαβών του πλακώδους επιθηλίου (Low grade Squamous Intraepithelial Lesion - LGSIL ή LSIL) πάνω από 70% και του υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακών βλαβών του πλακώδους επιθηλίου (High grade Squamous Intraepithelial Lesion - HGSIL ή HSIL) πάνω από 100% (Drummond 2005). Η κυτταρολογία υγρής φάσης είναι μια μέθοδος που ενδέχεται να ελαττώσει τον αριθμό των κολποσκοπήσεων που κάνουν οι γυναικολόγοι όταν εντοπίζεται μια ανωμαλία στο τεστ Παπανικολάου ,η οποία είναι δύσκολο να ερμηνευτεί (Oats & Abraham 2005).

## **ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΕΣΤ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ**

Ένα παθολογικό κυτταρολογικό εύρημα στον τράχηλο της μήτρας από ένα τεστ Παπανικολάου πρέπει να ακολουθείται από επισκόπηση του κόλπου και αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση. Ο πρώτος στόχος είναι να αποκλειστεί η παρουσία διηθητικού καρκίνου. Όταν αυτό επιτευχθεί, οι στόχοι είναι να καθορίσουν το στάδιο και την κατανομή της ενδοεπιθηλιακής βλάβης. Στις επιλογές για την αξιολόγηση περιλαμβάνονται η επανάληψη της κυτταρολογικής εξέτασης, η τυποποιημένη HPV-DNA, η κολποσκόπηση με κατευθυνόμενη λήψη βιοψίας και η αξιολόγηση του ενδοτραχηλικού αυλού.

- **HPV-DNA TEST**

Ο έλεγχος αυτός θα μπορούσε να χρησιμεύσει στην πρόγνωση της επιδείνωσης των χαμηλού ή υψηλού βαθμού βλαβών ,να βοηθήσει στην επιλογή των ασθενών εκείνων που χρειάζονται να κάνουν κυτταρολογικό έλεγχο ή να παραπεμφθούν για κολποσκόπηση ,να καθορίσει αν οι ασθενείς με χαμηλού βαθμού CIN ή οριακές αλλαγές χρειάζονται θεραπεία ή παραπομπή για κολποσκόπηση. Ωστόσο, υποστηρίχθηκε ότι η συστηματική χρήση HPV-DNA test συγχρόνως με την κυτταρολογία αύξανε το κόστος (Symonds 2004). Σύμφωνα με το ACOG, την USPSTF και την ACS θεωρείται ότι αυτός ο συνδυασμός κρίνεται κατάλληλος σε γυναίκες μεγαλύτερες από 30 ετών. Στις ηλικίες 30 έως 65 ετών, η ACS συστήνει την κυτταρολογία και τον HPV test κάθε 5 έτη άσχετα από το ιστορικό screening.

- **ΒΙΟΨΙΑ**

Η ανεύρεση παθολογικών κυττάρων στο τεστ Παπανικολάου αποτελεί ένδειξη για βιοψία. Ένα δείγμα ιστού αποκολλάται από τον τράχηλο και παρατηρείται υπό μικροσκόπιο. Η βιοψία κατά την οποία αφαιρείται μικρή μόνο ποσότητα ιστού δεν απαιτεί ιδιαίτερη προετοιμασία ή περίθαλψη της ασθενούς. Αντίθετα, η κωνοειδής εκτομή του τραχήλου (αφαίρεση ενός μεγαλύτερου, κωνικού δείγματος του τραχηλικού ιστού) προϋποθέτει την εισαγωγή στο νοσοκομείο (Διακομανώλης, 2010).

### **ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ -ΨΕΥΔΩΣ ΘΕΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Πολλές παθολογικές καταστάσεις στο τράχηλο, περιλαμβανόμενης της λοίμωξης της γεννητικής οδού, μπορεί να επηρεάσουν την ερμηνεία του ΤΕΣΤ Παπανικολάου με αποτέλεσμα ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Καλοήθεις παθήσεις όπως τα ινομύωματα, η πρωτοπαθής ερμητική λοίμωξη, η ενδομητρίως και οι πολύποδες του τραχήλου, μπορεί να παρουσιαστούν ως ψηλαφητές ή ορατές βλάβες στον τράχηλο. Στη διαφορική διάγνωση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι ο καρκίνος της μήτρας μπορεί να επεκταθεί στον τράχηλο και στον κόλπο (Netter, 2009).

## Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup>

### 4.1 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΕΘΝΗ ΟΜΟΣΠΟΝΔΙΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΤΑ FIGO

Ο καρκίνος τραχήλου επεκτείνεται κατά συνέχεια ιστού διηθώντας το στρώμα του τραχήλου, τον κόλπο, το σώμα της μήτρας και τα παραμήτρια ενώ δίνει λεμφαδενικές και αιματογενείς μεταστάσεις, όπως και ενδοπεριτοναϊκές εμφυτεύσεις (Διακομανώλης 2000). Κατά την κύηση μπορεί να διαγνωστεί σε αρχικό στάδιο λόγω συστηματικού ελέγχου (screening).

Από τους κύριους σκοπούς της κλινικής σταδιοποίησης της νόσου είναι να ελέγξει αν μεταξύ όγκου και του πλαγίου πυελικού τοιχώματος υπάρχει χώρος ελεύθερος νόσου (που θα επιτρέψει την αφαίρεση της νόσου σε καθαρά χειρουργικά όρια).

#### ΣΤΑΔΙΑ

- ❖ I: Ο καρκίνος περιορίζεται στον τράχηλο της μήτρας (η επέκταση προς το σώμα της μήτρας πρέπει να αγνοηθεί)
- ❖ IA: Διηθητικός καρκίνος που μπορεί να διαγνωστεί μόνο με μικροσκοπική εξέταση. Μέγιστο βάθος στρωματικής διήθησης κάτω από 5 mm (με μέτρηση από τη βάση του επιθηλίου) με οριζόντια επέκταση  $\leq 7$  mm. Η προσβολή του αγγειακού χώρου (φλεβικού ή λεμφικού) δεν επηρεάζει τη σταδιοποίηση
- ❖ IA1: Βάθος στρωματικής διήθησης  $\leq 3$  mm και σε έκταση  $< 7.0$  mm (μικροδιηθητικό καρκίνωμα)
- ❖ IA2: Βάθος στρωματικής διήθησης 3-5 mm και σε έκταση όχι  $> 7.0$  mm
- ❖ IB: Κλινικά ορατές βλάβες περιορισμένες στον τράχηλο της μήτρας ή προκλινικές καρκινικές μορφές μεγαλύτερης από το στάδιο IA
- ❖ IB1: Κλινικά ορατή βλάβη με μέγεθος όγκου  $\leq 4$  cm στη μεγαλύτερη διάσταση
- ❖ IB2: Κλινικά ορατή βλάβη με μέγεθος όγκου  $> 4$  cm στη μεγαλύτερη διάσταση
- ❖ II: Ο Καρκίνος του τραχήλου επεκτείνεται πέρα από τη μήτρα, αλλά δεν φτάνει στο κατώτερο 1/3 του κόλπου (KI/3K) ή στο πυελικό τοίχωμα
- ❖ IIA: Μη εμφανής διήθηση του ενδομητρίου.
- ❖ IIA1: Κλινικά ορατή βλάβη με μέγεθος όγκου  $\leq 4$  cm στη μεγαλύτερη διάσταση με διήθηση μικρότερη από το άνω 2/3 του κόλπου

- ❖ ΠΑ2: Κλινικά ορατή βλάβη με μέγεθος όγκου >4 cm στη μεγαλύτερη διάσταση με διήθηση μικρότερη από τα άνω 2/3 του κόλπου
- ❖ ΠΒ: Εμφανής διήθηση του παραμητρίου (τα παραμήτρια αποτελούνται από συνδετικό και λιπώδη ιστό, τα αιμοφόρα αγγεία, τα λεμφαγγεία, τους λεμφαδένες και τα νεύρα γύρω από τη μήτρα)
- ❖ ΠΙ: Ο Καρκίνος επεκτείνεται στο ΚΙ/3Κ ή στο πυελικό τοίχωμα ή περιλαμβάνεται στο κατώτερο τριτημόριο του κόλπου και /ή προκαλεί υδρονέφρωση (η παρουσία ούρων στους νεφρούς) ή μη λειτουργικών νεφρών.
- ❖ ΠΙΑ: Ο Καρκίνος εμπλέκει το κατώτερο τριτημόριο του κόλπου, χωρίς επέκταση στο πυελικό τοίχωμα
- ❖ ΠΙΒ: Ο Καρκίνος έχει φτάσει στο πυελικό τοίχωμα (κατά την εξέταση από το ορθό, δεν υπάρχει κενό μεταξύ του όγκου και του πυελικού τοιχώματος) ή προκαλεί υδρονέφρωση ή μη λειτουργικών νεφρών
- ❖ ΙV: Ο Καρκίνος έχει επεκταθεί πέρα από την αληθή πύελο (έξοδος πύελου) ή διηθεί (αποδεδειγμένα με βιοψία) το βλεννογόνο της κύστης ή του ορθού. Ένα οίδημα (πρήξιμο) δεν επιτρέπει να διαφοροποιηθεί από το στάδιο ΙV
- ❖ ΙVΑ: Ο Καρκίνος έχει διηθήσει τον βλεννογόνο της ουροδόχου κύστης ή του ορθού και /ή επεκτείνεται πέρα από τη μικρή πύελο (η οίδηματώδης εμφάνιση δεν κατατάσσει την περίπτωση στο ΙVΑ)
- ❖ ΙVΒ: Μακρινή μετάσταση σε ιστούς ή όργανα (όπως περιτοναϊκή διασπορά, προσβολή υπερκλειδίων, μεσοθώρακων ή παραορτικών λεμφαδένων, πνεύμονα, ήπατος ή οστών).

Στο στάδιο Ι, το μέγεθος του όγκου αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης και η εκτίμηση του ακριβούς μεγέθους μπορεί να γίνει μόνο με παρακλινικές εξετάσεις (μαγνητική και αξονική τομογραφία που βοηθούν στη διάγνωση της προσβολής). Είναι χαρακτηριστικό ότι στο στάδιο ΙB σε μικρή βλάβη <2 cm η πενταετής επιβίωση είναι >90%, σε όγκο 2-4 cm είναι ~60 %, ενώ σε ογκώδη νόσο >4 cm είναι ~40%.

## **4.2 ΠΡΟΓΝΩΣΗ – ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ**

Οι μείζονες προγνωστικούς παράγοντες που επηρεάζουν την επιβίωση των γυναικών με καρκίνο τραχήλου είναι η κατάσταση των λεμφαδένων, το μέγεθος του όγκου, το βάθος της στρωματικής διήθησης του τραχήλου και ενδεχομένως η διήθηση του λεμφαγγειακού χώρου. Σύμφωνα με μελέτες, φάνηκε ότι η ελαττωμένη έκφραση των microRNA (μικρά τμήματα «RNA», περίπου 22-24 νουκλεοτιδίων, που ενισχύουν ή αναστέλλουν την ανάπτυξη του όγκου, την επιδείνωση και τη μετάσταση) σχετίζεται με ελαττωμένη συνολική επιβίωση και ελεύθερο νόσου χρονικό διάστημα (Dai et al 2016). Υποστηρίχθηκε ότι το στάδιο της νόσου είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας και ακολουθείται από τη κατάσταση των λεμφαδένων. Γυναίκες με αρνητικούς πυελικούς λεμφαδένες έχουν πενταετή επιβίωση 90-95% σε σύγκριση, εκείνες παρόμοιου σταδίου και μετάσταση στους πυελικούς λεμφαδένες, των οποίων η επιβίωση είναι 50-75%. Θετικοί λεμφαδένες της κοινής λαγονίου σχετίζονται με 5ετή επιβίωση περίπου 20%. Η παρουσία πυελικών μόνο θετικών λεμφαδένων σημαίνει 5ετή επιβίωση περίπου 65%. Αμφοτερόπλευροι θετικοί πυελικοί λεμφαδένες σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση (22-40%), ενώ μονόπλευροι θετικοί με καλύτερη πρόγνωση (59-70%). Περισσότεροι από τρεις θετικούς πυελικούς λεμφαδένες σχετίζονται με συχνότητα υποτροπής γύρω στο 68%, ενώ μικρότερος αριθμός λεμφαδένων συνδέεται με χαμηλότερο ποσοστό υποτροπής (30-50%).

Μέγεθος όγκου μεγαλύτερο των 4cm συνδέεται με πενταετή επιβίωση περίπου 40%. Εάν το βάθος διήθησης είναι μικρότερο του 1cm, η πενταετής επιβίωση φτάνει το 90%, ενώ αν είναι μεγαλύτερο πέραν του 1cm θα μειωθεί στο 63-78%. Επέκταση στα παραμήτρια σημαίνει 36 πενταετής επιβίωση 69%. Παραμήτρια ελεύθερα νόσου θα ανεβάσουν την επιβίωση στο 95%. Τέλος, θα πρέπει να αναφέρουμε ότι ο ιστολογικός τύπος του αδενοκαρκινώματος, που φτάνει περίπου στο 15% του συνόλου νεοπλασμάτων του τραχήλου της μήτρας, σχετίζεται με την χειρότερη πρόγνωση σε όλα τα στάδια της νόσου από το πλακώδες καρκίνωμα (Μπανκουσλί, 2008).

Πάνω από το 40 % των γυναικών στις οποίες γίνεται η διάγνωση καρκίνου τραχήλου μήτρας και είναι κάτω των 45 ετών, η θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε ωθητική ανεπάρκεια. Οι επιπλοκές της ωθητικής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν πρόωρη εμμηνόπαυση, σεξουαλική δυσλειτουργία και υπογονιμότητα (ή στειρώση).

## **Κεφάλαιο 5°**

### **5.1 ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ**

Ο κύριος αλλά όχι ο μοναδικός τρόπος μετάδοσης της HPV λοίμωξης των γεννητικών οργάνων είναι η σεξουαλική επαφή. Μπορεί να μεταδοθεί και σε μονογαμικές σχέσεις. Σε κάποιους πληθυσμούς, η νόσος ανιχνεύεται σε ποσοστό >80% ακόμα και σε έφηβες. Περίπου το 80% των γυναικών θα μολυνθούν με τον HPV κάποια χρονική περίοδο της ζωής τους (Gabutti et al 2013, Guile & Trimble 2011). Ο χρόνος επώασης κυμαίνεται από 3 εβδομάδες έως 8 μήνες (James 2005). Χαμηλού κινδύνου τύποι HPV έχουν ανιχνευθεί και στα δάχτυλα των ασθενών με HPV αλλοιώσεις των εξωτερικών γεννητικών οργάνων. Επίσης, μπορεί να γίνει και κάθετη μετάδοση του ιού. Ενδείξεις για την κάθετη μετάδοση παρέχουν η ανίχνευση του HPV DNA στο αμνιακό υγρό και σε δείγματα που λαμβάνονται από τα νεογνά. Τέλος, έρευνες έχουν δείξει ότι ανιχνεύθηκε ο HPV σε δείγματα που λήφθηκαν από το στόμα και τον λάρυγγα παιδιών.

### **5.2 ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ**

Οι προληπτικές προσεγγίσεις για τον καρκίνο του τραχήλου περιλαμβάνουν την σεξουαλική αποχή, τη χρήση διαφραγματικών μεθόδων αντισύλληψης με κύριο εκπρόσωπο το προφυλακτικό, με ή χωρίς σπερματοκτόνα, τις τακτικές γυναικολογικές εξετάσεις και την κυτταρολογική εξέταση με θεραπεία των προκαρκινικών αλλοιώσεων σύμφωνα με τα καθιερωμένα πρωτόκολλα και τον εμβολιασμό. Η αποφυγή του καπνίσματος βοηθά αρκετά. Η αποφυγή της χρήσης των αντισυλληπτικών δισκίων βοηθά αλλά χρειάζεται πλήρης ενημέρωση της γυναίκας για τις ωφέλειες και τις πιθανές παρενέργειες από τη χρήση τους.

## **5.3 ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ**

### **ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ**

Για τον καρκίνο τραχήλου της μήτρας ο σκοπός του προληπτικού ελέγχου είναι να ανιχνευθεί σε προ διηθητικό στάδιο. Η αποτελεσματικότητα του προληπτικού ελέγχου μπορεί να ελεγχθεί είτε διαπιστώνοντας μείωση των περιστατικών διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στο συγκεκριμένο πληθυσμό γυναικών με την εφαρμογή του προγράμματος, είτε διαπιστώνοντας διαφορές στην επίπτωση μεταξύ των γυναικών που υποβάλλονται σε προληπτικό έλεγχο και αυτών που δεν υποβάλλονται. Δεν θα πρέπει να υποτιμηθεί και το γεγονός, ότι υπάρχει το ενδεχόμενο να προκύψουν ψευδώς θετικές διαγνώσεις ή και ψευδώς αρνητικές διαγνώσεις από τον προληπτικό έλεγχο, με τις αντίστοιχες δυσμενείς επιπτώσεις. Απαιτείται, επομένως, ο λεπτομερής υπολογισμός του πιθανού οφέλους και των πιθανών ζημιών, πριν να αποφασισθεί η εφαρμογή ενός συγκεκριμένου προγράμματος προληπτικού ελέγχου (Αγοραστός και συν, 2006).

## **5.4 ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ**

### **ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ**

Η σύγχρονη βιοτεχνολογία κατόρθωσε κατά τα τελευταία 20 περίπου χρόνια να πραγματοποιήσει δύο σημαντικότερα βήματα στον τομέα της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου:

- a. τη δημιουργία ενός εμβολίου εναντίον της HPV-μόλυνσης, του πρώτου εμβολίου εναντίον καρκίνου
- b. την ανάπτυξη ενός μοριακού test («HPV DNA test»), του πρώτου μοριακού τεστ για μαζικό πληθυσμιακό έλεγχο, με το οποίο ανιχνεύεται το ιικό DNA στα κύτταρα του τραχήλου της μήτρας.

### **ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ**

Εμβόλια κατά του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) είναι διαθέσιμα στην Ευρώπη από το 2006. Έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικά στην πρόληψη της μόλυνσης και των νόσων που προκαλούνται από τους HPV τύπους από τους οποίους



προστατεύουν τα εμβόλια. Κλινικά δεδομένα αποτελεσματικότητας είναι διαθέσιμα για τις προκαρκινικές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας, του αιδοίου, του κόλπου και του πρωκτού και του διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η μείωση της νόσου είναι καλύτερη με έγκαιρο εμβολιασμό και εμβολιαστική κάλυψη άνω του 70%. Ο εμβολιασμός και των δύο φύλων παρέχει άμεση προστασία και σε όλους τους άνδρες και βελτιώνει την εμβολιαστική κάλυψη. Μια επαρκής κάλυψη ακολουθείται από την προστασία αγέλης των ανεμβολίαστων ανδρών και γυναικών. Τα σχολικά προγράμματα φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικά. Σε ηλικία κάτω των 15 ετών, δύο δόσεις με μεσοδιάστημα 6-12 μηνών είναι επαρκείς. Από την ηλικία των 15 ετών, συνιστάται το πρότυπο σχήμα με τρεις δόσεις. Ένα ευρύ πρόγραμμα κάλυψης για νέες ενήλικες γυναίκες και άνδρες βελτιώνει την αποτελεσματικότητα. Τα εμβόλια είναι επίσης αποτελεσματικά σε σεξουαλικά ενεργές γυναίκες και άνδρες με προηγούμενες αλλά αποδραμούσες λοιμώξεις. Ο εμβολιασμός, σε συνδυασμό με την τοπική θεραπεία της HPV-σχετιζόμενης νόσου, φαίνεται να μειώνει την υποτροπιάζουσα ή επακόλουθη νόσο που σχετίζεται με τον HPV. Ο συνδυασμός του εμβολιασμού κατά του HPV και του προσυμπτωματικού ελέγχου με HPV testing είναι η πιο αποτελεσματική προσέγγιση για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Τα μεσοδιαστήματα των προσυμπτωματικών ελέγχων μπορούν να αυξηθούν στις εμβολιασμένες γενιές γυναικών (cohorts). Το ανώτατο όριο ηλικίας για τον HPV εμβολιασμό μένει να αξιολογηθεί, είναι συγκεκριμένο για κάθε χώρα και εξαρτάται από τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας. Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Γυναικολογικής Ογκολογίας και η Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Κολποσκόπησης υποστηρίζουν σθεναρά προγράμματα εμβολιασμού ανεξαρτήτως φύλου για παιδιά και νέους εφήβους, με ένα πρόγραμμα κάλυψης και για νέους ενήλικες.

Το εγκεκριμένο εμβόλιο HPV αποτελείται από την πρωτεΐνη HPV L1, την κύρια καψιδική πρωτεΐνη του HPV. Η έκφραση της πρωτεΐνης L1 σε ζυμομύκητες χρησιμοποιώντας τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA παράγει μη μολυσματικά σωματίδια που μοιάζουν με ιούς (VLP) που μοιάζουν με ιοσωμάτια HPV. Το τετραδύναμο εμβόλιο HPV είναι ένα μείγμα τεσσάρων HPV ειδικά για τον τύπο VLP που παρασκευάζονται από τις πρωτεΐνες L1 των HPV 6, 11, 16 και 18 σε συνδυασμό με ένα ανοσοενισχυτικό αλουμινίου. Κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι το εμβόλιο έχει υψηλή αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της επίμονης λοίμωξης από HPV, των

πρόδρομων βλαβών του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, των πρόδρομων βλαβών του καρκίνου του κόλπου και του αιδοίου και των γεννητικών κονδυλωμάτων που προκαλούνται από τους τύπους HPV 6, 11, 16 ή 18 σε γυναίκες που δεν έχουν ήδη μολυνθεί με τον αντίστοιχο τύπο HPV. Το εμβόλιο χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση, και το συνιστώμενο πρόγραμμα είναι μια σειρά 3 δόσεων με τη δεύτερη και την τρίτη δόση να χορηγούνται 2 και 6 μήνες μετά την πρώτη δόση. Η συνιστώμενη ηλικία εμβολιασμού για τις γυναίκες είναι 11-12 ετών. Το εμβόλιο μπορεί να χορηγηθεί από την ηλικία των 9 ετών. Ο συμπληρωματικός εμβολιασμός συνιστάται για γυναίκες ηλικίας 13--26 ετών που δεν έχουν εμβολιαστεί προηγουμένως. Ο εμβολιασμός δεν υποκαθιστά τον συνήθη προσυμπτωματικό έλεγχο για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και οι εμβολιασμένες γυναίκες θα πρέπει να υποβάλλονται σε προσυμπτωματικό έλεγχο για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, όπως συνιστάται.

### **ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΠΑΓΚΟΣΜΙΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΥΓΕΙΑΣ (Π.Ο.Υ)**

Ο Π.Ο.Υ τον Νοέμβριο 2020 μια Παγκόσμια Στρατηγική για την Εξάλειψη του Καρκίνου Τραχήλου ως Προβλήματος Δημόσιας Υγείας με τους εξής στόχους για την περίοδο 2020-2030:

- α. το 90% των κοριτσιών μέχρι 15 ετών θα πρέπει να έχουν εμβολιαστεί πλήρως,
- β. το 70% των γυναικών θα πρέπει να εξετασθούν προληπτικά με υψηλής ακρίβειας δοκιμασία (HPV testing) σε ηλικία 35 και 45 ετών και
- γ. το 90% των γυναικών με προκαρκινικές αλλοιώσεις ή καρκίνο τραχήλου θα πρέπει να τύχουν ενδεδειγμένης θεραπευτικής αντιμετώπισης και παρηγορητικής φροντίδα.

Σύμφωνα με τους υπολογισμούς, εάν υιοθετηθεί και εφαρμοσθεί αυτή η στρατηγική (90/70/90) από τα κράτη μέλη του Π.Ο.Υ. ο καρκίνος τραχήλου μήτρας θα μπορέσει να εξαλειφθεί σε χώρες με υψηλό εισόδημα μέχρι το 2040 και παγκοσμίως εντός του προσεχούς αιώνα (δηλ. μέχρι το 2120), γεγονός το οποίο θα αποτελεί μια εκπληκτική επιτυχία για την υγεία των γυναικών.

## ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΚΑΤΑ ΧΩΡΕΣ

- **ΑΥΣΤΡΑΛΙΑ [National Immunization Program (NIP)]**

**HPV Εμβολιασμός:** Οποιοσδήποτε άνω των 9 ετών που θέλει να προστατευθεί από τον HPV μπορεί να μιλήσει στο γιατρό του για την ανοσοποίηση. Συνιστάται ανοσοποίηση κατά του HPV για:

- i. άτομα ηλικίας περίπου 12 έως 13 ετών (στο σχολείο), δωρεάν στο πλαίσιο του Εθνικού Προγράμματος Ανοσοποίησης (NIP),
- ii. άνδρες που έχουν σεξουαλικές σχέσεις με άνδρες, εάν δεν έχουν ήδη εμβολιαστεί με το πλήρες σχήμα του HPV εμβολίου,
- iii. άτομα άνω των 9 ετών, των οποίων έχει εξασθενήσει το ανοσοποιητικό σύστημα.

Η καλύτερη στιγμή για εμβολιασμό κατά του HPV είναι πριν να γίνει το άτομο σεξουαλικά ενεργό.

- **ΗΠΑ [Centers for Disease Control and Prevention (CDC)]**

**Συστάσεις HPV Εμβολιασμού:** Το εμβόλιο HPV συνιστάται για εμβολιασμό ρουτίνας στην ηλικία των 11 ή 12 ετών (ο εμβολιασμός μπορεί να ξεκινήσει στην ηλικία των 9 ετών). Το ACIP συνιστά επίσης εμβολιασμό για όλους έως την ηλικία των 26 ετών, εάν δεν έχουν εμβολιαστεί επαρκώς στο παρελθόν. Ο εμβολιασμός κατά του HPV χορηγείται σε μια σειρά από δύο ή τρεις δόσεις, ανάλογα με την ηλικία κατά τον αρχικό εμβολιασμό. Ο εμβολιασμός δεν συνιστάται για όλους όσους είναι άνω των 26 ετών.

- **HPV Εμβολιασμός Ανεξαρτήτως Φύλου και Ηλικία – Αντίστοιχες Οδηγίες των CDC/NIP/ESGO-EFC**

**CDC:** Ορισμένοι ενήλικες ηλικίας 27-45 ετών μπορούν να αποφασίσουν να λάβουν το HPV εμβόλιο με βάση τη συζήτηση με τον κλινικό ιατρό τους. Οι περισσότεροι σεξουαλικά ενεργοί ενήλικες έχουν ήδη εκτεθεί στον HPV, αν και όχι απαραίτητα σε όλους τους τύπους HPV που αποτελούν στόχο του εμβολιασμού. Σε οποιαδήποτε

ηλικία, ένας νέος σεξουαλικός σύντροφος είναι παράγοντας κινδύνου για να εκδηλώσει κανείς μια νέα λοίμωξη από HPV.

**NIP:** Εάν κάποιος ήδη έχει μολυνθεί με οποιονδήποτε από τους HPV τύπους που περιλαμβάνονται στο HPV εμβόλιο, το εμβόλιο δεν προστατεύει από ότι αυτός προκαλεί, αλλά θα προστατεύει από τους άλλους τύπους που περιέχονται στο εμβόλιο.

**ESGO-EFC:** Ο εμβολιασμός και των δύο φύλων παρέχει άμεση προστασία και σε όλους τους άνδρες και βελτιώνει την εμβολιαστική κάλυψη. Μια επαρκής κάλυψη (>70%) ακολουθείται από την προστασία αγέλης των ανεμβολίαστων ανδρών και γυναικών. Τα εμβόλια είναι επίσης αποτελεσματικά σε σεξουαλικά ενεργές γυναίκες και άνδρες με προηγούμενες αλλά αποδραμούσες λοιμώξεις. Το ανώτατο όριο ηλικίας για τον HPV εμβολιασμό μένει να αξιολογηθεί, είναι συγκεκριμένο για κάθε χώρα και εξαρτάται από τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας..

- **ΕΛΛΑΔΑ [Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών (ΕΕΕ)]**

**A. Χρονοδιάγραμμα HPV Εμβολιασμού Παιδιών και Εφήβων – 2020** (μικρότερη ηλικία χορήγησης τα 9 έτη):

Το Σχήμα εμβολιασμού με HPV (HPV2 ή HPV9) ανάλογα με την ηλικία έναρξης είναι το εξής::

- Έναρξη εμβολιασμού <15 ετών: 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 6 μηνών (σχήμα 0, 6). Σε περίπτωση που οι 2 δόσεις γίνουν με μεσοδιάστημα μικρότερο από 5 μηνών απαιτείται και 3<sup>η</sup> δόση τουλάχιστον 3 μήνες μετά
- Έναρξη εμβολιασμού ≥15 ετών: 3 δόσεις (σχήμα 0, 1–2, 6 μήνες)

Σε ειδικές περιπτώσεις αυξημένου κινδύνου (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής ανοσοκαταστολή με επηρεασμένη κυτταρική ή χυμική ανοσία, όπως ανεπάρκειες B και T-κυττάρων\* – Λοίμωξη HIV – Κακοήθη νεοπλασμάτα – Μεταμόσχευση – Αυτοάνοσα νοσήματα – Λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής) συνιστάται εμβολιασμός έναντι του HPV σε κορίτσια και αγόρια, ηλικίας 11–26 ετών (μικρότερη ηλικία χορήγησης: 9 έτη) σε σχήμα 3 δόσεων (0, 1–2, 6 μήνες).

## **B. Χρονοδιάγραμμα HPV Εμβολιασμού Ενηλίκων -**

**2020**

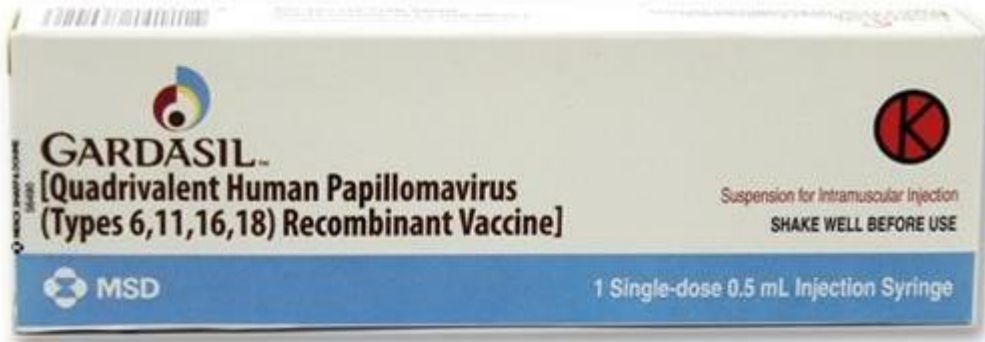
Στην Ελλάδα κυκλοφορεί το διδύναμο HPV2 (16,18) και το εννεαδύναμο HPV9 (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) εμβόλιο. – Το HPV2 συστήνεται για γυναίκες και το HPV9 για γυναίκες & άνδρες, ηλικίας 18-26 ετών που ανήκουν στις παρακάτω ειδικές ομάδες αυξημένου κινδύνου μετά από συζήτηση με τον γιατρό: Πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής ανοσοκαταστολή με επηρεασμένη κυτταρική ή χυμική ανοσία, όπως ανεπάρκειες B και T-κυττάρων, λοίμωξη HIV, κακοήθη νεοπλασμάτα, μεταμόσχευση, αυτοάνοσα νοσήματα, λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής, άνδρες που κάνουν σεξ με άνδρες (MSM).

Τα εμβόλια HPV μειώνουν τα CIN2+, CIN3+, AIS που σχετίζονται με τον HPV16/18. Υπάρχουν στοιχεία υψηλής βεβαιότητας ότι τα εμβόλια μειώνουν το CIN2+ από 164 σε 2/10.000 (RR 0,01 (5 έως 0). ) και CIN3+ από 70 σε 0/10.000 (RR 0,01 (0,00 έως 0,10)). Υπάρχουν στοιχεία μέτριας βεβαιότητας ότι τα εμβόλια μειώνουν τον κίνδυνο AIS από 9 σε 0/10.000 (RR 0,10 (0,01 έως 0,82))

Το μέγεθος της μείωσης του CIN3+ με τα εμβόλια διέφερε μεταξύ δισθενών και τετραδύναμων εμβολίων (δισθενή: RR 0,08 (0,03 έως 0,23), υψηλή βεβαιότητα· τετραδύναμο: RR 0,54 (0,36 έως 0,82), μέτρια βεβαιότητα).

### **ΤΕΤΡΑΔΥΝΑΜΑ**

Το τετραδύναμο εμβόλιο πιθανώς μειώνει τις βλάβες των εξωτερικών γεννητικών οργάνων και τα ανωγεννητικά κονδυλώματα στους άνδρες σε σύγκριση με τον έλεγχο. Τα μη πρωτογενή και τετραδύναμα εμβόλια προσφέρουν παρόμοια προστασία έναντι μιας συνδυασμένης έκβασης προκαρκινικών βλαβών ή καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, του κόλπου και του αιδοίου. Σε άτομα που ζουν με HIV, τόσο το δισθενές όσο και το τετραδύναμο εμβόλιο HPV έχουν ως αποτέλεσμα υψηλές αποκρίσεις αντισωμάτων .



*Εικόνα 6: Τετραδύναμο Εμβόλιο*

Ο εμβολιασμός συνιστάται επίσης για γυναίκες ηλικίας 13 έως 26 ετών και για άνδρες ηλικίας 13 έως 21 ετών που δεν είχαν εμβολιαστεί προηγουμένως. Τα αρσενικά ηλικίας 22 έως 26 ετών μπορούν να εμβολιαστούν. Το ACIP συνιστά εμβολιασμό των ανδρών που κάνουν σεξ με άνδρες και ανοσοπαρακασμένα άτομα (συμπεριλαμβανομένων εκείνων με HIV λοίμωξη) μέχρι την ηλικία των 26 ετών, εάν δεν έχουν εμβολιαστεί προηγουμένως.

### **9ΔΥΝΑΜΟ - ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ Π.Ο.Υ**

Το Gardasil 9 είναι εμβόλιο που χορηγείται σε άνδρες και γυναίκες από την ηλικία των 9 ετών και πάνω για προστασία από τα ακόλουθα νοσήματα τα οποία προκαλούνται από εννέα τύπους του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) (τύποι 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 και 58 του ιού HPV):

- προκαρκινικές αλλοιώσεις (νεοπλασίες) και καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, του αιδοίου, του κόλπου και του πρωκτού
- κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων. Το Gardasil 9 χορηγείται σύμφωνα με τις επίσημες συστάσεις. Περιέχει καθαρές πρωτεΐνες των εννέα τύπων του HPV που απαριθμούνται ανωτέρω.



*Εικόνα 7: Gardasil 9*

Είναι ενέσιμο εναιώρημα το οποίο διατίθεται σε μορφή φιαλιδίου ή προγεμισμένης σύριγγας και χορηγείται συνήθως βάσει σχήματος δύο δόσεων ή τριών δόσεων για κορίτσια Gardasil 9 και αγόρια ηλικίας 9 έως 14 ετών και σχήματος τριών δόσεων για γυναίκες και άνδρες ηλικίας 15 ετών άνω. Για το σχήμα των δύο δόσεων, η δεύτερη δόση πρέπει να χορηγείται 5 έως 13 μήνες μετά την πρώτη δόση. Για το σχήμα των τριών δόσεων, η δεύτερη δόση πρέπει να χορηγείται δύο μήνες μετά την πρώτη δόση και η τρίτη δόση τέσσερις μήνες μετά τη δεύτερη. Μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης δόσης πρέπει πάντα να μεσολαβεί διάστημα τουλάχιστον ενός μήνα, ενώ μεταξύ της δεύτερης και της τρίτης δόσης πρέπει να μεσολαβεί διάστημα τουλάχιστον τριών μηνών. Και οι τρεις δόσεις πρέπει να χορηγούνται εντός διαστήματος ενός έτους. Τα άτομα που λαμβάνουν την πρώτη δόση του Gardasil 9 συνιστάται να ολοκληρώνουν το εμβολιαστικό σχήμα με το ίδιο φάρμακο. Το εμβόλιο χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση, κατά προτίμηση στον ώμο ή στον μηρό. Το εμβόλιο χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή. Το Gardasil 9 περιέχει καθαρές πρωτεΐνες L1 οι οποίες παράγονται με μια μέθοδο που είναι γνωστή ως «τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA». Οι πρωτεΐνες σχηματίζουν σωματίδια που μιμούνται τον ιό (δομές που μοιάζουν με τον ιό HPV, ώστε ο οργανισμός να μπορεί να τις αναγνωρίζει εύκολα). Αυτά τα σωματίδια που μοιάζουν με τον ιό δεν είναι ικανά να προκαλέσουν λοίμωξη ή νόσο. Όταν το εμβόλιο χορηγείται στον ασθενή, το ανοσοποιητικό του σύστημα παράγει αντισώματα κατά των πρωτεϊνών

L1.Μετά τον εμβολιασμό, όταν το άτομο εκτεθεί στον πραγματικό ιό, το ανοσοποιητικό του σύστημα θα είναι σε θέση να παράγει αντισώματα ταχύτερα.

## **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

1 δόση (0,5 ml) περιέχει περίπου:

- L1 πρωτεΐνη 2,3 του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων1 τύπου 6 :30 μικρογραμμάρια
- L1 πρωτεΐνη 2,3 του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων1 τύπου 11: 40 μικρογραμμάρια
- L1 πρωτεΐνη 2,3 του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων1 τύπου 16: 60 μικρογραμμάρια
- L1 πρωτεΐνη 2,3 του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων1 τύπου 18 :40 μικρογραμμάρια
- L1 πρωτεΐνη 2,3 του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων1 τύπου 31 ,33,45,52,58 :20 μικρογραμμάρια .

## **ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ**

Η δευτερογενής πρόληψη του καρκίνου τραχήλου μήτρας βασίζεται στον προσυμπτωματικό έλεγχο των γυναικών (screening), με σκοπό την ανίχνευση και θεραπεία προκαρκινικών αλλοιώσεων ή διηθητικού καρκίνου σε στάδιο που είναι δυνατή η θεραπευτική του αντιμετώπιση. Τόσο οι εμβολιασμένες έναντι του HPV γυναίκες, όσο και οι γυναίκες που έχουν ήδη μολυνθεί από ογκογόνους τύπους του HPV, πρέπει να υποβάλλονται σε προσυμπτωματικό έλεγχο, διότι το εμβόλιο δεν προστατεύει ούτε από όλους τους ογκογόνους τύπους του ιού, ούτε από ήδη υπάρχουσα λοίμωξη .

## **Προσυμπτωματικός Έλεγχος (Screening)**



**Προσυμπτωματικός Έλεγχος για τον Καρκίνο Τραχήλου Μήτρας:** Ο Προσυμπτωματικός Έλεγχος των γυναικών και η θεραπεία των προκαρκινικών βλαβών, που αναφέρονται επίσης ως «δευτερογενής πρόληψη», είναι ο δεύτερος πυλώνας της συνιστώμενης συνολικής προσέγγισης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Ο Π.Ο.Υ. εντελώς πρόσφατα, την 6<sup>η</sup> Ιουλίου 2021, εξέδωσε νέες κατευθυντήριες οδηγίες για τον προσυμπτωματικό έλεγχο των προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχήλου μήτρας, σύμφωνα με τις οποίες, οι γυναίκες πρέπει να ελέγχονται:

- με HPV DNA testing, από την ηλικία των 30 ετών, ανά 5-10 έτη
- HPV test με μερική HPV γονοτύπηση και επακόλουθη (reflex) κυτταρολογία (LBC), για εμβολιασμένες και μη εμβολιασμένες κατά του HPV γυναίκες, ηλικίας 25–69 ετών, με έλεγχο εξόδου σε γυναίκες έως 74 ετών
- HPV για μια γυναίκα που δεν έχει υποβληθεί σε έλεγχο του τραχήλου της μήτρας με επίσκεψη σε ιατρό, νοσηλεύτη ή άλλο επαγγελματία υγείας

### **Επίδραση του Εμβολιασμού στην Ηλικία Έναρξης του Ελέγχου για την Πρόληψη του Καρκίνου του Τραχήλου της Μήτρας**

Ακόμη και σε εντελώς μη εμβολιασμένους πληθυσμούς, τα ποσοστά του διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι χαμηλά σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 25 ετών. Ένα σημαντικό σύνολο στοιχείων έχει διαπιστώσει ότι ο έλεγχος του τραχήλου της μήτρας σε αυτή την ηλικιακή ομάδα έχει μικρή ή καμία επίδραση στον κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου πριν από την ηλικία των 30 ετών. Σχεδόν όλες οι χώρες με οργανωμένα προγράμματα συστήνουν ότι ο έλεγχος του τραχήλου αρχίζει στην ηλικία 25 ή 30 ετών και ο διεθνής οργανισμός για την έρευνα για τον καρκίνο (IARC) συνιστά την έναρξη του τακτικού ελέγχου του τραχήλου της μήτρας στην ηλικία των 25 ετών. Αυτή η ηλικία έναρξης επιτυγχάνει την καλύτερη ισορροπία οφέλους και βλάβης ως προς τον έλεγχο του τραχήλου της μήτρας, όπως περιγράφεται λεπτομερώς στην έκθεση της μοντελοποίησης της αποτελεσματικότητας και της οικονομικής αξιολόγησης που πραγματοποιήθηκε κατά την ανανέωση της NCSP.

## **Κύριες Κατευθυντήριες Οδηγίες Αντιμετώπισης Μη Φυσιολογικών**

### **Αποτελεσμάτων**

- **Πρωταρχική εξέταση (HPV test) αρνητική για ανίχνευση ογκογόνων τύπων HPV:** Οι γυναίκες που έχουν πρωταρχικό HPV test κατά το οποίο δεν ανιχνεύονται ογκογόνοι HPV τύποι πρέπει να επανεξετάζονται σε 5 χρόνια.
- **Γυναίκες με θετικό αποτέλεσμα HPV test για τους τύπους 16/18:** Οι γυναίκες με θετικό αποτέλεσμα του HPV test για τους ογκογόνους τύπους 16/18 θα πρέπει να παραπέμπονται απευθείας για κολποσκοπική αξιολόγηση, κατά την οποία θα υπάρχει ενημέρωση για το αποτέλεσμα της επακόλουθης (reflex) κυτταρολογίας (LBC).
- **Γυναίκες με θετικό αποτέλεσμα HPV test για ογκογόνους τύπους εκτός των 16/18:** Οι γυναίκες με θετικό αποτέλεσμα του HPV test για ογκογόνους τύπους εκτός των 16/18 και με κυτταρολογικό αποτέλεσμα (LBC) αρνητικό ή pLSIL/LSIL, θα πρέπει να επαναλάβουν το HPV test σε 12 μήνες.
- **Διαχείριση μετά από επανάληψη του HPV test στους 12 μήνες, μετά από αρχικό θετικό αποτέλεσμα HPV test για ογκογόνους τύπους εκτός των 16/18:** Στις γυναίκες με θετικό αποτέλεσμα του HPV test για ογκογόνους τύπους εκτός των 16/18 και με κυτταρολογικό αποτέλεσμα (LBC) αρνητικό ή pLSIL/LSIL, κατά την επανάληψη του HPV test μετά 12 μήνες α) εάν το HPV test είναι θετικό για οποιονδήποτε από τους ογκογόνους HPV τύπους πρέπει να γίνει πάλι μια κυτταρολογική εξέταση (LBC) και η γυναίκα πρέπει να παραπεμφθεί για κολποσκόπηση, β) εάν το HPV test είναι αρνητικό (δηλ. δεν ανιχνευθεί ογκογόνος HPV τύπος), θα συστηθεί στη γυναίκα να επιστρέψει στον 5ετή έλεγχο ρουτίνας.
- **Πρωταρχική εξέταση HPV test σε αυτοσυλλεχθέν δείγμα, αρνητική για ανίχνευση ογκογόνων τύπων HPV:** Οι γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε HPV test σε αυτοσυλλεχθέν δείγμα και στις οποίες δεν ανιχνεύεται ογκογόνος HPV τύπος πρέπει να καλούνται για επανέλεγχο με HPV test σε 5 χρόνια και θα πρέπει να συνιστάται η συλλογή του δείγματος να γίνει από κλινικό ιατρό.

- **Παραπομπή γυναικών με θετικό HPV test για ογκογόνους τύπους 16/18 σε αυτοσυλλεχθέν δείγμα:** Οι γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε HPV test σε αυτοσυλλεχθέν δείγμα και έχουν θετικό αποτέλεσμα HPV test για ογκογόνους τύπους 16/18 πρέπει να παραπέμπονται απευθείας για κολποσκοπική αξιολόγηση. Ένα τραχηλικό δείγμα για LBC θα πρέπει να λαμβάνεται κατά τη στιγμή της κολποσκόπησης και δεν απαιτείται πριν από την παραπομπή.
- **Γυναίκες με θετικό αποτέλεσμα HPV test για ογκογόνους τύπους εκτός των 16/18 σε αυτοσυλλεχθέν δείγμα::** Οι γυναίκες με θετικό αποτέλεσμα του HPV test για ογκογόνους τύπους εκτός των 16/18 σε αυτοσυλλεχθέν δείγμα πρέπει να παραπεμφθούν για κυτταρολογική εξέταση. Με κυτταρολογικό αποτέλεσμα (LBC) αρνητικό ή pLSIL/LSIL, θα πρέπει να επαναλάβουν το HPV test σε 12 μήνες.

### “Take Home Message”

Τόσο η Παγκόσμια Στρατηγική του Π.Ο.Υ. όσο και οι νέες Κατευθυντήριες Οδηγίες των πλέον προηγμένων στον τομέα αυτόν κρατών ανά την υφήλιο, καταδεικνύουν την καταλυτική σημασία του έγκαιρου (<15 ετών) εμβολιασμού εναντίον της HPV μόλυνσης, ο οποίος είναι δυνατόν να προστατεύσει την εμβολιαζόμενη γυναίκα μέχρι και κατά 90% από τον κίνδυνο να εμφανίσει αργότερα καρκίνο στον τράχηλο της μήτρας. Το μικρό, υπόλοιπο μέρος του κινδύνου αποδείχθηκε ότι είναι σε θέση να το καλύψει η μοριακή ανίχνευση του HPV στον τράχηλο της μήτρας (HPV DNA testing), ανά 5ετία, σε γυναίκες 25(30)-60(65) ετών, με σαφώς μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και οικονομική αποδοτικότητα απ’ ότι το μέχρι σήμερα εφαρμοζόμενο τεστ Παπανικολάου. Είναι εντυπωσιακό το ότι με τον αναφερθέντα συνδυασμό HPV εμβολιασμού και HPV testing ο στόχος της εξάλειψης του καρκίνου τραχήλου μήτρας ως προβλήματος δημόσιας υγείας για τις προηγμένες χώρες, θα είναι εφικτός εντός της επόμενης 20ετίας!

Η Ελλάδα θα είναι επίσης σε θέση να πετύχει τον ίδιο στόχο εφαρμόζοντας τις παραπάνω κατευθυντήριες οδηγίες, αρκεί να υπάρξει προώθηση του HPV εμβολιασμού από την Πολιτεία και εφαρμογή ενός Εθνικού Προγράμματος Προσυμπτωματικού Ελέγχου.

## ΗΠΑ [National Cancer Institute (NCI) – American Cancer Society (ACS)]

### A. Κατευθυντήριες Οδηγίες

- Ο έλεγχος για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (προσυμπτωματικός έλεγχος) πρέπει να ξεκινά στην ηλικία των 25 ετών.
- Οι γυναίκες ηλικίας 25 έως 65 ετών πρέπει να κάνουν ένα πρωταρχικό HPV test\* κάθε 5 χρόνια. Εάν δεν είναι διαθέσιμος ο πρωταρχικός έλεγχος με HPV test, ο έλεγχος μπορεί να γίνει είτε με διττό test (co-test), που συνδυάζει ένα HPV test με μια κυτταρολογική εξέταση κατά Παπανικολάου (Pap test) κάθε 5 χρόνια ή μια εξέταση κατά Παπανικολάου μόνο κάθε 3 χρόνια. (\*Ένα πρωταρχικό HPV test είναι μια εξέταση για ανίχνευση ογκογόνων τύπων του HPV που γίνεται μόνη της για προσυμπτωματικό έλεγχο. Η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ ενέκρινε ορισμένες εξετάσεις ως πρωταρχικά HPV tests.)
- Οι γυναίκες άνω των 65 ετών που είχαν τακτική εξέταση τα τελευταία 10 χρόνια με φυσιολογικά αποτελέσματα και κανένα παθολογικό αποτέλεσμα τα τελευταία 25 χρόνια θα πρέπει να σταματήσουν τον προσυμπτωματικό έλεγχο για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Μόλις αυτός σταματήσει, δεν θα πρέπει να ξεκινήσει ξανά.
- Γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε ολική υστερεκτομία (αφαίρεση της μήτρας μαζί με τον τράχηλο της μήτρας) πρέπει να σταματήσουν τον προσυμπτωματικό έλεγχο (όπως τεστ Παπανικολάου και HPV test), εκτός εάν η υστερεκτομή έγινε ως θεραπεία για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ή σοβαρού βαθμού προκαρκινική αλλοίωση. Γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομία χωρίς αφαίρεση του τραχήλου της μήτρας (που ονομάζεται υφολική υστερεκτομία) θα πρέπει να συνεχίσουν τον προσυμπτωματικό έλεγχο για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σύμφωνα με τις παραπάνω οδηγίες.
- Τα άτομα που έχουν εμβολιαστεί κατά του HPV πρέπει να ακολουθούν αυτές τις οδηγίες για τις αντίστοιχες ηλικιακές τους ομάδες.

Οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Καρκίνου (ACS) συνιστούν τον έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μόνο με ένα

HPV test κάθε 5 χρόνια για όλες τις γυναίκες με τράχηλο μήτρας από την ηλικία των 25 έως την ηλικία των 65 ετών. Εάν δεν είναι διαθέσιμες μόνο οι διαγνωστικές δοκιμασίες HPV, τα άτομα μπορούν να υποβληθούν σε έλεγχο με HPV/PAP κάθε 5 χρόνια ή τεστ Pap κάθε 3 χρόνια. Αυτές οι προτάσεις διαφέρουν ελαφρώς από αυτές που δόθηκαν από την ACS το 2012 και από την Ομάδα Προληπτικών Υπηρεσιών των ΗΠΑ (USPSTF) το 2018. Γενικότερα, συνιστάται οργανωμένος προσυμπτωματικός έλεγχος με HPV testing μέχρι την ηλικία των 65 ετών. Οι γυναίκες που έχουν αρνητικό HPV test στην ηλικία των 65 ετών μπορούν να εξέλθουν από το πρόγραμμα, ενώ αυτές που δεν προσέρχονται θα μπορούσαν ακόμα να λάβουν προσκλήσεις και πέρα από την ηλικία των 65 ετών. Δεν υπάρχει ισχύουσα συμφωνία σχετικά με την ηλικία έναρξης του προσυμπτωματικού ελέγχου. Οι γυναίκες που είναι HPV-θετικές στον πρωταρχικό έλεγχο θα πρέπει να υφίστανται διαλογή (triage) μέσω κυτταρολογίας, ενώ αυτές με μη φυσιολογική κυτταρολογία θα πρέπει να παραπέμπονται προς περαιτέρω γυναικολογικές εξετάσεις. Δεν συνιστάται η άμεση παραπομπή προς κολποσκόπηση όλων των HPV-θετικών γυναικών.

## ΕΛΛΑΔΑ

### **A. Πρόταση της Ελληνικής HPV Εταιρείας για Νέες Κατευθυντήριες Οδηγίες Προσυμπτωματικού Ελέγχου για Καρκίνο Τραχήλου Μήτρας στην Ελλάδα**

Με βάση τις αναφερθείσες εκκλήσεις και δράσεις του Π.Ο.Υ. και της Ε.Ε., την ανάγκη εναρμόνισης προς τις περισσότερες προηγμένες χώρες και την επικρατούσα κατάσταση στην Ελλάδα, το Διοικητικό Συμβούλιο της Ελληνικής HPV Εταιρείας πρότεινε από το 2020 την αλλαγή/επικαιροποίηση της υπάρχουσας από το 2014 σχετικής κατευθυντήριας οδηγίας της Ελληνικής Μαιευτικής-Γυναικολογικής Εταιρείας, της αναφερόμενης στον Προσυμπτωματικό Έλεγχο των γυναικών, συστήνοντας την διενέργεια HPV DNA testing ανά 5ετία, σε ηλικίες 25 έως 65 ετών (παρομοίως προς τα Προγράμματα της Αυστραλίας, ΗΠΑ (ACS)), Σκωτίας.

- Οι γυναίκες άνω των 65 ετών που είχαν τακτική εξέταση τα τελευταία 10 χρόνια με φυσιολογικά αποτελέσματα και κανένα παθολογικό αποτέλεσμα τα τελευταία 25 χρόνια θα πρέπει να σταματήσουν τον προσυμπτωματικό έλεγχο

για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Μόλις αυτός σταματήσει, δεν θα πρέπει να ξεκινήσει ξανά.

- Γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε ολική υστερεκτομία πρέπει να σταματήσουν τον προσυμπτωματικό έλεγχο, εκτός εάν η υστερεκτομία έγινε ως θεραπεία για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ή σοβαρού βαθμού προκαρκινική αλλοίωση. Γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομία χωρίς αφαίρεση του τραχήλου της μήτρας (υφολική υστερεκτομία) θα πρέπει να συνεχίσουν τον προσυμπτωματικό έλεγχο για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σύμφωνα με τις παραπάνω οδηγίες.
- Γυναίκες με ιστορικό προκαρκινικής αλλοίωσης, θα πρέπει να συνεχίσουν να κάνουν εξετάσεις για τουλάχιστον 25 χρόνια μετά την διάγνωση αυτής της πάθησης, ακόμη και αν οι εξετάσεις αυτές πρέπει να γίνουν μετά την ηλικία των 65 ετών.
- Το χρονικό μεσοδιάστημα μεταξύ δύο επαλλήλων HPV tests μπορεί να αυξηθεί (μέχρι και 10 έτη) σε γυναίκες που είναι εμβολιασμένες ή είναι άνω των 50 ετών.
- Τα άτομα που έχουν εμβολιαστεί κατά του HPV πρέπει να ακολουθούν αυτές τις οδηγίες για τις αντίστοιχες ηλικιακές τους ομάδες.

## Διαφορά Μεταξύ Ενός HPV Test, Ενός PAP Test και Ενός

### Συνδυασμού HPV Test/PAP Test

Το τεστ Παπανικολάου, που συχνά ονομάζεται και Pap test, αναζητά μη φυσιολογικά κύτταρα που μπορεί να προκαλέσουν καρκίνο. Το HPV test αναζητά τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων, έναν ιό που μπορεί να προκαλέσει καρκίνο στον τράχηλο της μήτρας. Στο HPV/Pap cotest, ένα HPV test και ένα Pap test πραγματοποιούνται μαζί. Για έναν ασθενή στο ιατρείο, μια εξέταση HPV και ένα τεστ Παπανικολάου γίνονται με τον ίδιο τρόπο – συλλέγοντας ένα δείγμα τραχηλικών κυττάρων με σπάτουλα ή ψήκτρα.

Το τεστ Παπανικολάου υπήρξε το βασικό στήριγμα του ελέγχου καρκίνου του τραχήλου της μήτρας για δεκαετίες. Οι εξετάσεις για τον HPV είναι μια νεότερη μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Δύο HPV test έχουν εγκριθεί από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για χρήση ως πρωταρχικών HPV test, πράγμα που σημαίνει ότι αυτά τα δύο δεν αποτελούν μέρος του HPV/Pap cotesting. Άλλα HPV test έχουν εγκριθεί ως μέρος του HPV/Pap cotesting.

Και οι τρεις εξετάσεις μπορούν να βρουν πρόδρομες μορφές καρκίνου τραχήλου μήτρας προτού γίνουν διηθητικοί καρκίνοι. Ωστόσο, μελέτες έχουν δείξει ότι τα HPV tests είναι πιο ακριβείς και πιο αξιόπιστες μέθοδοι από το Pap test. Το τεστ Παπανικολάου έχει χαμηλότερη ευαισθησία σε σύγκριση με το τεστ HPV, επομένως μπορεί να διαφύγουν ορισμένες προκαρκινικές αλλοιώσεις, και πρέπει να επαναλαμβάνεται συχνά. Ανιχνεύει επίσης μια σειρά από μη φυσιολογικές κυτταρικές αλλαγές, συμπεριλαμβανομένων κάποιων μικρών αλλαγών που δεν σχετίζονται καθόλου με τον HPV. Έτσι, πολλές γυναίκες που έχουν μη φυσιολογικό αποτέλεσμα τεστ Παπανικολάου έχουν στην πραγματικότητα πολύ χαμηλές πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Η συνδυασμένη εξέταση HPV/Pap cotest είναι ελαφρώς πιο ευαίσθητη από το HPV test, αλλά είναι λιγότερο αποτελεσματική επειδή απαιτεί δύο εξετάσεις και ανιχνεύει πολλές μικρές αλλαγές που έχουν πολύ χαμηλό κίνδυνο να μετατραπούν σε καρκίνο ή προκαρκινικές αλλοιώσεις, τότε θα πρέπει να συνεχίσει να ελέγχεται.

#### **ΧΩΡΕΣ ΠΟΥ ΑΝΤΙΚΑΤΕΣΤΗΣΑΝ ΤΟ ΤΕΣΤ ΠΑΠ**

Η Ολλανδία, είναι η πρώτη ευρωπαϊκή χώρα που άλλαξε από την αρχή του 2017 το εθνικό της πρόγραμμα πρόληψης του τραχηλικού καρκίνου και το βασίζει πλέον στη διενέργεια του HPV DNA test ανά 5-10 έτη, παράλληλα με HPV-εμβολιασμό. Ακολούθησαν η Αυστραλία, Νέα Ζηλανδία, Τουρκία, Μεξικό, Μεγάλη Βρετανία, Σουηδία, Ιταλία, Νορβηγία, Φινλανδία, Χιλή, Αργεντινή, ενώ από το 2018 θεωρείται αποδεκτή και πρόσφατα (2020) προτιμητέα και στις ΗΠΑ η διενέργεια μόνο του HPV DNA testing ως μεθόδου προσυμπτωματικού ελέγχου των γυναικών για την πρόληψη του τραχηλικού καρκίνου.



## Κεφάλαιο 6<sup>ο</sup>

### 6.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι επιλογές της θεραπείας και η πρόγνωση (πιθανότητα ίασης) εξαρτώνται από το στάδιο του καρκίνου (εάν ο καρκίνος εκτείνεται σε ένα τμήμα του τραχήλου, ή καταλαμβάνει ολόκληρο τον τράχηλο, ή έχει εξαπλωθεί στους λεμφαδένες ή σε άλλα μέρη του σώματος), τον ιστολογικό τύπο του καρκίνου, το μέγεθος του κακοήθους όγκου και την επιθυμία της ασθενούς να τεκνοποιήσει.

Διάφορες θεραπευτικές επιλογές είναι διαθέσιμες, εκ των οποίων ορισμένες έχουν καθιερωθεί ενώ άλλες εξετάζονται σε κλινικές μελέτες. Τρεις μορφές θεραπευτικής προσέγγισης που χρησιμοποιούνται και αποτελούν τις τρεις βασικές θεραπευτικές δυνατότητες για την αντιμετώπιση των γυναικολογικών κακοήθων είναι: Η χειρουργική επέμβαση, η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία.

Οι προκαρκινικές βλάβες του τραχήλου της μήτρας χωρίζονται σε ηπίου, μετρίου και σοβαρού βαθμού (CIN 1,2,3). Η θεραπεία εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες (ηλικία, τόκος ανοσοκαταστολή, τοπογραφία της βλάβης). Οι ηπίου και μετρίου βαθμού βλάβες που δεν οφείλονται στους τύπους 16 και 18, τις περισσότερες φορές δεν χρειάζονται θεραπεία και η γυναίκα απλά πρέπει να παρακολουθείται σε τακτά χρονικά διαστήματα. Αντίθετα, εάν οι βιοψίες του τραχήλου ανιχνεύσουν βαριά βλάβη (CIN 3) τότε απαιτείται θεραπεία. Ασθενείς οι οποίες έχουν προκαρκινικές βλάβες που οφείλονται στους τύπους 16 και 18 τις περισσότερες φορές πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία. Η αφαίρεση ενός τμήματος του τραχήλου της μήτρας (κωνοειδής εκτομή τραχήλου) είναι η ενδεδειγμένη θεραπεία των προκαρκινικών βλαβών. Θα πρέπει να τονιστεί ξανά ότι η διαχείριση εξατομικεύεται σε κάθε ασθενή.

## **6.2 ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ**

Οι μη χειρουργικές παρεμβάσεις για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, εξαρτώνται από το στάδιο της νόσου. Οι τεχνικές πρώιμης αντιμετώπισης περιλαμβάνουν τοπικές θεραπείες αφαίρεσης με ηλεκτροχειρουργική εκτομή, θεραπεία με Laser ή κρυοχειρουργική θεωρούνται μέθοδοι καταστροφής ενός όγκου. Η ακτινοθεραπεία ή η χημειοθεραπεία συνήθως χρησιμοποιούνται μαζί με τη χειρουργική επέμβαση για νόσο σε προχωρημένου σταδίου και θεωρούνται μέθοδοι αφαίρεσης όγκου. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την επιλογή της εντοπισμένης θεραπείας έναντι της χειρουργικής παρέμβασης, περιλαμβάνουν τη γενικότερη κατάσταση υγείας της ασθενούς, το μέγεθος του όγκου, το στάδιο, τον τύπο καρκινικών κυττάρων, το βαθμό συμμετοχής των λεμφαδένων, του παράγοντες κινδύνου για χειρουργικές επιπλοκές και τις προτιμήσεις που έχει η ασθενής (Ignatavicius & Work, 2008).

- **ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ LASER**



*Εικόνα 8: Θεραπεία με μέθοδο laser*

Η Θεραπεία με LASER είναι επέμβαση που εκτελείται στο ιατρείο για CIN( Cervical Intraepithelial Neoplasia). Μια δέσμη LASER κατευθύνεται στους πάσχοντες ιστούς, όπου η ενέργεια από την δέσμη απορροφάται από το υγρό στους ιστούς προκαλώντας εξάχνωση. Η δέσμη laser (διοξειδίου του άνθρακα) διατέμνει τον τραχηλικό ιστό, όπως κάνει και το νυστέρι. Η δέσμη κατευθύνεται πάνω στον ιστό από ειδικό χειριστήριο, που προσαρτάται στο κολποσκόπιο. Ο γιατρός επισκοπεί το χειρουργικό πεδίο μέσω

του κολποσκοπίου. Σημαντικό πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι μπορεί να γίνει με τοπική αναισθησία. Υπάρχει μικρή αιμορραγία με αυτή την επέμβαση και οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν ελαφριά έκκριση από τον κόλπο. Η επούλωση γίνεται σε 6-12 εβδομάδες. Το μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι δεν λαμβάνεται δείγμα ιστού για περεταίρω εξέταση (Ignatavicius & Work, 2008).

- **ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΚΡΥΟΠΗΞΙΑ**



*Εικόνα 9: Θεραπεία με κρυοπηξία*

Συνήθως γίνεται σε νέες γυναίκες με μεγάλη ζώνη μετάπλασης (εκτρόπιον) και επιμένουσες LSIL (Αλλοιώσεις χαμηλού βαθμού στον τράχηλο της μήτρας). Με τη βοήθεια ειδικής συσκευής, ο τράχηλος καταψύχεται σε 65-85 βαθμούς υπό το μηδέν για 3 λεπτά. Μετά, αφήνεται να ξεπαγώσει για 5 λεπτά και η διαδικασία της κρυοπηξίας επαναλαμβάνεται ομοίως, για άλλα 3 λεπτά. Η ασθενής προειδοποιείται, ότι τις επόμενες ημέρες θα έχει αυξημένη κολπική έκκριση. Η κρυοπηξία πρέπει να 43 χρησιμοποιείται με φειδώ και μόνο κάτω από προϋποθέσεις (με βάση την ανωτέρω τεχνική του διπλού παγώματος, μόνο σε νέες γυναίκες με εκτρόπιο και LSIL, που έχουν ελεγχθεί κυτταρολογικά, κολποσκοπικά και μικροβιολογικά για αποκλεισμό φλεγμονής από μικρόβια στην περιοχή αυτή (Ignatavicius & Work, 2008). Μετά την συγκεκριμένη επέμβαση θα πρέπει οι ασθενείς να αποφύγουν:

- Την σεξουαλική επαφή
- Τις κολπικές πλύσεις
- Αποφυγή άρσης βάρους και χρήσης ταμπόν

Οι παραπάνω περιορισμοί απαιτούνται για τουλάχιστον 3 εβδομάδες μετά την επέμβαση. (Ignatavicius & Work, 2008).

- **ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**



*Εικόνα 10: Ακτινοθεραπεία*

Η ακτινοθεραπεία είναι μια μέθοδος θεραπείας που χρησιμοποιεί υψηλής ενέργειας ακτίνες X ή άλλα είδη ακτινοβολίας για να θανατώσει τα καρκινικά κύτταρα. Υπάρχουν δύο μορφές ακτινοθεραπείας. Η εξωτερική ακτινοθεραπεία ή τηλεθεραπεία, χρησιμοποιεί ένα μηχάνημα-πηγή που βρίσκεται έξω από το σώμα και εκπέμπει την ακτινοβολία προς τον καρκινικό ιστό. Η εσωτερική ακτινοθεραπεία ή βραχυθεραπεία, χρησιμοποιεί μια ραδιενεργό ουσία ενσωματωμένη σε βελόνες, καλώδια, κεφαλές ή καθετήρες που τοποθετούνται απευθείας μέσα ή κοντά στην καρκινική εστία. Ο τρόπος ακτινοβολήσης εξαρτάται από τον ιστολογικό τύπο και το στάδιο του καρκίνου ( Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2000).

Τα πλεονεκτήματα που έχει η ακτινοβολία υψηλής τάσεως είναι :

- Δεν καταστρέφει το δέρμα.

- Η δυνατότητα της να ακτινοβολεί σε ένα συγκεκριμένο βάθος στην πύελο με τη ελάχιστη βλάβη σε παρακείμενα υγιή όργανα ιστούς.
- Δεν επηρεάζει άλλα όργανα.
- Προκαλεί λιγότερη ναυτία λόγω ακτινοβολίας και έτσι είναι καλύτερα ανεκτή από την ασθενή (Παπαθανασίου, 2002).

Αντίθετα ,οι επιπλοκές της είναι η μετακτινική κυστίτιδα και πρωκτίτιδα ,οι οποίες συνήθως αντιμετωπίζονται εύκολα. Πιο σοβαρές είναι τα εντερικά και κολπικά συρίγγια ,απόφραξη λεπτού εντέρου και η αιμορραγική κυστίτιδα ,πρωκτίτιδα. Τέλος, η έκθεση των κυττάρων και των ιστών σε ιονίζουσα ακτινοβολία, οδηγεί σε ορισμένες αποβολές.

- **ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**



*Εικόνα 11: Χημειοθεραπεία*

Η χημειοθεραπεία χρησιμοποιεί φαρμακευτικούς παράγοντες για να αναστείλει την αύξηση των καρκινικών κυττάρων, προκαλώντας είτε το θάνατο ή τη διακοπή της διαίρεσης των κυττάρων. Όταν η χημειοθεραπεία χορηγείται από το στόμα ή εγχέεται ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά, τα φάρμακα εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος προσεγγίζοντας τα καρκινικά κύτταρα σε όλη την έκταση του σώματος (συστηματική χημειοθεραπεία). Όταν οι χημικοθεραπευτικοί παράγοντες τοποθετούνται απευθείας

στη σπονδυλική στήλη, σε μια κοιλότητα του σώματος όπως η κοιλία, ή σε ένα όργανο, επιδρούν κατά κύριο λόγο στα καρκινικά κύτταρα των συγκεκριμένων περιοχών. Ο τρόπος χορήγησης της χημειοθεραπείας εξαρτάται από τον τύπο και το στάδιο του καρκίνου σε κάθε ασθενή (Φωτίου, 2009). Τα πρώτα κυτταροστατικά φάρμακα ήταν αλογονικοί παράγοντες οι οποίοι ενεργούν με το να συνδέουν μια ομάδα αλκυλίου (ρίζα) σε βάσεις στο DNA. Με αυτόν τον τρόπο αποτρέπουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

## Κεφάλαιο 7<sup>ο</sup>

### 7.1 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ



Η χειρουργική επέμβαση (χειρουργική αφαίρεση του καρκίνου) είναι μία από τις βασικές μεθόδους θεραπευτικής αντιμετώπισης για τον καρκίνο του τραχήλου. Η χειρουργική επέμβαση για τον καρκίνο τραχήλου της μήτρας εξαρτάται από την πόσο μεγάλη είναι η έκταση της νόσου και από την επιθυμία της ασθενούς για τεκνοποίηση. Η κλινική σταδιοποίηση διενεργείται πριν από την επέμβαση για να καθοριστεί η έκταση της νόσου.

Για παράδειγμα, μικροί όγκοι μικροδιηθητικοί με διήθηση κάτω από 3 χιλιοστά και βάθος κάτω από 7 χιλιοστά αντιμετωπίζονται συντηρητικά με κωνοειδή εκτομή ή απλή εξωπεριτοναϊκή υστερεκτομή .

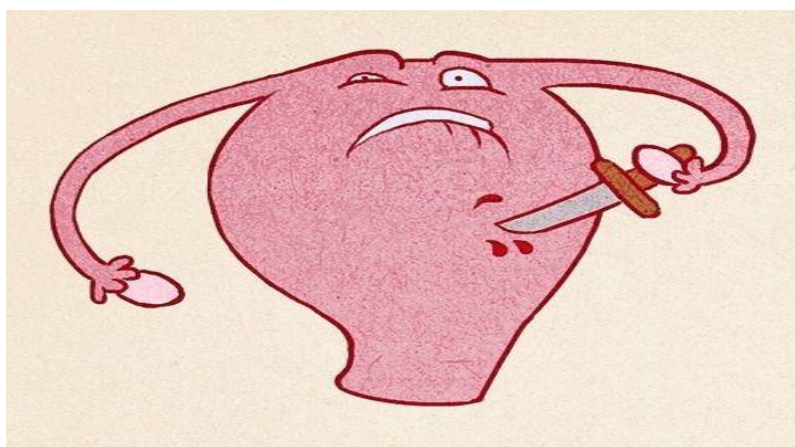
Οι διηθητικοί καρκίνοι ,με διήθηση πάνω από 3 χιλιοστά και λιγότερο από 5 και βάθος όχι πάνω από 7 αντιμετωπίζονται με ριζική υστερεκτομή ,με λεμφαδενικό καθαρισμό ή με ακτινοθεραπεία, ανάλογα με την κλινική κατάσταση της ασθενούς.

Για βλάβη με διήθηση στα παραμήτρια απαιτείται εξωτερική ακτινοβολία και βραχυθεραπεία με ταυτόχρονη χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη. Οι τοπικά προχωρημένοι καρκίνοι αντιμετωπίζονται με ακτινοβολία (Μπανκουσλί, 2008).

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

Η χειρουργική έχει τρεις ρόλους στην αντιμετώπιση του γυναικολογικού καρκίνου. Ο πρώτος είναι η λήψη ιστού για ιστολογική διάγνωση, ο δεύτερος είναι να δώσει πληροφορίες σχετικά με το μέγεθος του όγκου και μαζί με άλλες εξετάσεις να προσδιορίσει επακριβώς την εξάπλωση της ασθένειας, ο τρίτος ρόλος που έχει, είναι η αφαίρεση του όγκου. (Καλογερόπουλος, 2004).

- **ΚΩΝΟΕΙΔΗΣ ΕΚΤΟΜΗ ΜΕ ΝΥΣΤΕΡΙ ΚΑΙ ΜΕ LASER**



*Εικόνα 12: Κωνοειδή Εκτομή Μήτρας*

Η κωνοειδής εκτομή του τραχήλου της μήτρας είναι μια μικρή χειρουργική επέμβαση που διενεργείται υπό μεγέθυνση από το κολποσκόπιο, κατά την οποία αφαιρείται ένα κομμάτι του τραχήλου σχήματος κώνου και αποστέλλεται για ιστολογική εξέταση (κωνοειδής βιοψία). Η κωνοειδής εκτομή εκτός από διαγνωστικό, έχει και θεραπευτικό χαρακτήρα. Συνιστάται σε περιπτώσεις παθολογικών αποτελεσμάτων στο τεστ Παπανικολάου ή στην κολποσκόπηση. Η κωνοειδής εκτομή μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη χρήση:

- Νυστεριού
- LASER διοξειδίου του άνθρακα(CO2)
- Μονοπολικής διαθερμίας με τη μορφή αγκύλης(LETZ)
- Μονοπολικής διαθερμίας με τη μορφή βελόνης (NETZ)



Η Κωνοειδής εκτομή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αφαίρεση ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας, όταν η νόσος έχει καθοριστεί με κολποσκοπικά κατευθυνόμενη βιοψία (Tindall, 1996) . Μετά από κωνοειδή εκτομή υπάρχουν και κάποιες επιπλοκές η οποίες είναι :

- Κολπική αιμόρροια φυσιολογικά για περίπου 1 εβδομάδα.
- Σταγόνες αίματος (ερυθρού ή καφέ χρώματος) για 3 εβδομάδες .
- Χρήση βαμβακερών σερβιετακίων για 3 εβδομάδες
- Μη χρήση ταμπόν.
- Αποφυγή επαφών για 3 εβδομάδες, μέχρι να επουλωθεί πλήρως ο τράχηλος.
- Αποφυγή κολπικών πλύσεων ( Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2000).

Μετά από κάθε επέμβαση ο ιατρός, Μαιευτής/μαία, νοσηλευτές δίνουν συμβουλές και οδηγίες στους ασθενείς σχετικά με την καλύτερη ανάρρωσή τους.

### • ΥΣΤΕΡΕΚΤΟΜΗ



*Εικόνα 13: Ολική Αφαίρεση Μήτρας*

Υστερεκτομή είναι η αφαίρεση της μήτρας σας. Ο όρος προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις «ύστερον» που σημαίνει μήτρα και «εκτομή» που σημαίνει αφαίρεση. Είναι από τις πιο συνηθισμένες επεμβάσεις και σε μερικές χώρες είναι αρκετά συχνή, π.χ. στη Μεγάλη Βρετανία 1 στις 6 γυναίκες έχουν υποστεί υστερεκτομή. Πρόκειται για τη

δεύτερη πιο συχνή γυναικολογική επέμβαση μετά την καισαρική τομή. Ανάλογα με την αιτία της υστερεκτομής, αυτή μπορεί να γίνει κοιλιακώς ή δια κοιλιακής τομής. Όταν αφαιρεθεί μόνο η μήτρα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η κοιλιακή οδός. Η απλή υστερεκτομή διενεργείται ως θεραπεία για τον μικρό-διηθητικό καρκίνο εάν η ασθενής δεν επιθυμεί τεκνοποίηση (Engram, 1977). Η υστερεκτομή είναι διαφόρων ειδών όπως: Στην μερική ή υφολική υστερεκτομή ο τράχηλος παραμένει στη θέση του.

Στην ολική υστερεκτομή αφαιρείται ολόκληρη η μήτρα μαζί με τον τράχηλο. Στην ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων αφαιρείται η μήτρα, ο τράχηλος, οι σάλπιγγες και οι δύο ωοθήκες.

Στη ριζική υστερεκτομή, που γίνεται συνήθως σε περίπτωση καρκίνου τραχήλου της μήτρας, η επέμβαση είναι ακόμα πιο εκτεταμένη και περιλαμβάνει επιπλέον την αφαίρεση του επάνω μέρους του κόλπου και μερικών λεμφαδένων της πυέλου. Η ριζική υστερεκτομή και η Αμφοτερόπλευροι εκτομή των πυελικών λεμφαδένων είναι τόσο αποτελεσματικές όσο και η ακτινοθεραπεία για την αντιμετώπιση του καρκίνου που έχει επεκταθεί πέραν του τραχήλου αλλά όχι στο πυελικό τοίχωμα (Ignatavicius 50 & Work, 2008).

Η διαδικασία γίνεται υπό γενική ή επισκληρίδιο αναισθησία. Μπορεί να γίνει με τρεις τρόπους:

1. Με τομή στην κοιλιά (κοιλιακή υστερεκτομή). Ο χειρουργός κάνει συχνά μια τομή στην κάτω κοιλιά, είτε οριζόντια λίγο επάνω από το ηβικό τρίχωμα ή κάθετα από τον ομφαλό μέχρι το ηβικό τρίχωμα. Για την ανάνηψη συνήθως απαιτούνται 6 εβδομάδες.
2. Κοιλιακή υστερεκτομή, με την οποία αφαιρείται η μήτρα από τον κόλπο χωρίς να γίνει τομή στην κοιλιά. Η κοιλιακή υστερεκτομή είναι κατάλληλη, όταν το μέγεθος της μήτρας είναι μικρότερο εκείνου των 12 εβδομάδων κύησης και δεν υπάρχει υποψία οποιασδήποτε άλλης ενδοκοιλιακής παθολογίας. Η μέθοδος αυτή δεν αφήνει ορατή ουλή αλλά είναι κατάλληλη μόνο περίπτωση καλοήθους νόσου.
3. Με λαπαροσκοπική μέθοδο όπου χρησιμοποιείται κάμερα. Γίνονται τέσσερις πολύ μικρές τομές στην κοιλιά και η μήτρα αφαιρείται από τον κόλπο.

Η ανάνηψη μπορεί να είναι ευκολότερη και συντομότερη από εκείνη μετά από παραδοσιακή κοιλική υστερεκτομή.

Μετά την κοιλική υστερεκτομή, η ευαισθησία του κόλπου διαταράσσεται αλλά επανέρχεται μετά από αρκετές εβδομάδες όταν η βλάβη πλέον έχει επουλωθεί. Οι γυναίκες που έκαναν υστερεκτομή, θα πρέπει μελλοντικά να κάνουν ΤΕΣΤ Παπανικολάου εφόσον:

- Υποβλήθηκαν σε μερική υστερεκτομή (δηλαδή έχει παραμείνει ο τράχηλος).
- Η υστερεκτομή έγινε για κακοήθεια.
- Υπάρχει ιστορικό προκαρκινικών αλλοιώσεων στον τράχηλο της μήτρας ή στις περιπτώσεις που η υστερεκτομή έγινε για άλλη αιτία και κατά την ιστολογική εξέταση διαπιστώθηκαν αλλοιώσεις από HPV στον τράχηλο της μήτρας.

## Κεφάλαιο 8°

### 8.1 ΡΟΛΟΣ ΜΑΙΕΥΤΗ/ΜΑΙΑΣ



*Εικόνα 14: Φροντίδα Εγκύων*

Ο Μαιευτής/Μαία έχουν βασικό ρόλο στη φροντίδα των γυναικών στο τοκετό και όχι μόνο. Όπως ο γιατρός, έτσι και ο μαιευτής συμβάλλουν στην ομαλή έκβαση του τοκετού βασισμένη στις ανάγκες και τις προτιμήσεις των επιτόκων. Σημαντικό κομμάτι του ρόλου τους είναι η υποστήριξη και ενδυνάμωση της επιτόκου και του συντρόφου στη διατήρηση του φυσικού-φυσιολογικού τοκετού και στην ομαλή διεξαγωγή του. Ο μαιευτής-μαία θα ενημερώσει για τη λήψη προστατευτικών μέτρων που διασφαλίζουν την καλή υγεία της επιτόκου, μωρού, την προώθηση του φυσιολογικού τοκετού. Σε κάθε διαγνωστική εξέταση για την προετοιμασία του ασθενούς ο μαιευτής-μαία έχουν διάφορα καθήκοντα. Στη γυναικολογική εξέταση, η οποία είναι η πρώτη εξέταση στην οποία μπορεί να έρθει σε επαφή μαζί του πρέπει να κάνει την ασθενή να νιώσει άνεση, εμπιστοσύνη, ηρεμία και χαλάρωση για να μπορέσει να συνεργαστεί με τον Μαιευτή. Στη συνέχεια επεξηγεί στην ασθενή όλη τη διαδικασία και την τοποθετεί σε γυναικολογική θέση έτσι ώστε να ξεκινήσει η εξέταση. Κατά την κολποκυτταρολογική εξέταση (Pap test) εξασφαλίζει τον κατάλληλο φωτισμό. Η μαιευτική φροντίδα του αρρώστου που υποβάλλεται σε περαιτέρω έλεγχο μετά από κάποιο αρνητικό αποτέλεσμα αρχίζει από τη στιγμή που ο μαιευτής /μαία έλθει σε επαφή με τον ασθενή της. Από τη στιγμή αυτή, ο μαιευτής/μαία με την ευσυνείδητη αγάπη, το ενδιαφέρον,

την κατανόηση της θέσης του αρρώστου και τις γνώσεις του θα προσπαθήσει να δημιουργήσει στον ασθενή ατμόσφαιρα εμπιστοσύνης και αισθήματα αποδοχής.

Οι αρμοδιότητες και οι ευθύνες του εστιάζονται στην :

- Ενημέρωση του αρρώστου για τη θεραπεία
- Προετοιμασία και τη βοήθεια του αρρώστου για τη θεραπεία
- Εφαρμογή προστατευτικών μέτρων για τον ασθενή ,το περιβάλλον και τον εαυτό της
- Εκτίμηση ζωτικών σημείων ,πόνου ,κολπικών εκροών
- Προαγωγή ανάπαυσης και χαλάρωσης
- Ψυχολογική τόνωση του αρρώστου πριν, κατά και μετά τη θεραπεία (Πεκτασίδης και Δημόπουλος , 2001).

## **8.2 ΡΟΛΟΣ ΜΑΙΕΥΤΗ ΣΤΙΣ ΨΥΧΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ**

### **ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ**

Οι ψυχικές αντιδράσεις κάθε ασθενούς που πάσχει απο καρκίνο εξελίσσονται σε τρεις φάσεις. Η πρώτη φάση (όταν ο ασθενής μαθαίνει για την νόσο του) χαρακτηρίζεται απο αόριστη ανησυχία, που μπορεί να φθάσει μέχρι τον πανικό. Η δεύτερη φάση(όταν το άτομο έχει συνειδητοποιήσει τη νόσο και οργανώνει την ψυχολογική του άμυνα) χαρακτηρίζεται απο αρνητικές συναισθηματικές αντιδράσεις, δηλαδή άγχος, φόβο θανάτου και συχνότερα άρνηση της νόσου. Η Τρίτη φάση (όταν έχει πλέον παγιωθεί το σύστημα ψυχολογικής άμυνας) χαρακτηρίζεται είτε απο θετική προσαρμογή είτε απο θετική προσαρμογή στην πραγματικότητα είτε απο την παρουσία ψυχικών επιπλοκών (Κονιάρη ,1991) . Κατά την Kubler-Ross, κάθε άρρωστος που πάσχει απο βαριά νόσο, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου, διέρχεται απο πέντε στάδια απο την στιγμή που συνειδητοποιεί ότι είναι ασθενής μέχρι την στιγμή του θανάτου του: το πρώτο στάδιο είναι της ‘άρνηση και της απομόνωσης, το δεύτερο είναι το στάδιο του θυμού το τρίτο είναι το στάδιο της συνδιαλλαγής, το τέταρτο είναι της κατάθλιψης και τέλος το πέμπτο στάδιο είναι της αποδοχής (Κονιάρη , 1991). Οι βασικοί στόχοι των μαιευτών/μαιών σε αυτό το στάδιο είναι :

- Η ενίσχυση κατά την προσπάθεια αποδοχής της διάγνωσης

- Η αντιμετώπιση όλων των πιθανών καταστάσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας αλλά και μετά το πέρας αυτής.
- Η διαχείριση αρνητικών συναισθημάτων ,έντασης ,νέου τρόπου ζωής ,οικογενειακών και κοινωνικών σχέσεων.

---

# **Β' ΜΕΡΟΣ**

---

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ**

Η αγωγή και η πρόληψη της υγείας αποτελεί στις μέρες μας καταλυτικό παράγοντα βελτίωσης επιπέδου ζωής και μείωσης της νοσηρότητας και θνησιμότητας. Σημαντικό ρόλο σε αυτή τη βελτίωση έχει ο μαιευτής/μαία, όπου μέσα από συνεδριάσεις, ομιλίες και ενημερωτικά φυλλάδια δύναται να βοηθήσει στη σωστή και έγκαιρη ενημέρωση των γυναικών και τη πρόληψη του γυναικολογικού καρκίνου.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να αναφερθούν αναλυτικά τα στάδια του καρκίνου τραχήλου μήτρας, οι μορφές αντιμετώπισής του, η πρόληψη και η σημασία της ψυχολογικής υποστήριξης των γυναικών αυτών από τον Μαιευτή/μαία. Ο συγκεκριμένος-η μπορεί με τις δράσεις του μπορεί να μειώσει την εμφάνιση κρουσμάτων με καρκίνο τραχήλου μήτρας.



## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- 1) Αλέξανδρος Ι.Δαπόντε(2018),Εμβρυολογία και Ανατομία ,*Μαιευτική και Γυναικολογία* (σελ.39-53).Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας ,Αθήνα.
- 2) Αλέξανδρος Ι.Δαπόντε(2018),Γυναικολογικές Εξετάσεις, *Μαιευτική και Γυναικολογία* (σελ.395-405).Κωνσταντάρας Ιατρικές Εκδόσεις ,Αθήνα.
- 3) Αλέξανδρος Ι.Δαπόντε(2018),Τραχηλική Νεοπλασία και Καρκίνος ,*Μαιευτική και Γυναικολογία* (σελ.521-536)
- 4) Παπαθανασίου Κ., 2008, *Γυναικολογική Ογκολογία*, Θεσσαλονίκη , University Studio Press.
- 5) Μαρτάκης Α., 2007, *Γυναίκα και HPV*, Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις.
- 6) Μπανκουσλί, Ι., 2008,Πρακτική Προσέγγιση στην Κλινική Ογκολογία, Αθήνα Εκδόσεις Παισιάνου .
- 7) Κρεατσάς, Γ., 2001 *Γυναικολογία Και Μαιευτική της Νεαρής Ηλικίας*, Αθήνα Εκδόσεις Πασχαλίδης.
- 8) Φωτίου, Σ.Κ., 2009, *Γυναικολογική Ογκολογία*, Αθήνα, Πασχαλίδης
- 9) Ignatavicius D., WorkL., 2008, *Παθολογική-Χειρουργική Νοσηλευτική: Κριτική Σκέψη για Συνεργατική Φροντίδα*, (μτφρδ.. Βασιλειάδου), τ.4,Αθήνα,ΒΗΤΑ.
- 10) Διακομανώλης, Ε., 2010, *Κολποσκόπηση και Παθολογία του Κατώτερου Συστήματος της Γυναίκας*, Εκδόσεις Πασχαλίδης.
- 11) Γεώργιος Μ. Ιατράκης Β' Έκδοση(2012),*Στοιχεία Ανατομίας που σχετίζονται με την αναπαραγωγή και τον τοκετό, Επιλεγμένα θέματα Μαιευτικής* (σελ.1-20).Εκδόσεις Ζεβελεκάκη ,Αθήνα.
- 12) Γεώργιος Μ. Ιατράκης Β' Έκδοση (2012),*Φυσιολογία Αναπαραγωγικού Συστήματος της γυναίκας -γεννητικός κύκλος -ορμονικές επιδράσεις ,Επιλεγμένα θέματα Μαιευτικής* (σελ.21-35).Εκδόσεις Ζεβελεκάκη ,Αθήνα.
- 13) Ευγένιος Κουμαντάκης, Β' Τόμος (2008),*Εμβρυολογία ,ανατομία και φυσιολογία ,Μαιευτική και Γυναικολογία*.(σελ.7-28),Εκδόσεις Πασχαλίδης ,Αθήνα.
- 14) Ευγένιος Κουμαντάκης ,Β' Τόμος (2008),*Κακοήθης Νόσος της Μήτρας και του Τραχήλου ,Μαιευτική και Γυναικολογία* .(σελ.183-198),Εκδόσεις Πασχαλίδης ,Αθήνα.

- 15) Γεώργιος Μ. Ιατράκης ,Γ' Έκδοση (2020),Κυτταρολογικές Έλεγχοι Τραχηλικού Επιχρίσματος (Τεστ Παπανικολάου),Επιλεγμένα θέματα Γυναικολογίας ,(σελ.8-11),Εκδόσεις Ζεβελεκάκη ,Αθήνα.
- 16) Γεώργιος Μ. Ιατράκης ,Γ' Έκδοση (2020), Κολποσκόπηση, Επιλεγμένα θέματα Γυναικολογίας ,(σελ,22-26),Εκδόσεις Ζεβελεκάκη ,Αθήνα.
- 17) Γεώργιος Μ. Ιατράκης ,Γ' Έκδοση (2020),Βιοψία και σχετικές μέθοδοι ,Επιλεγμένα θέματα Γυναικολογίας ,(σελ.27-29),Εκδόσεις Ζεβελεκάκη, Αθήνα.
- 18) Γεώργιος Μ. Ιατράκης ,Γ' Έκδοση (2020), Screening για τον Καρκίνο Τραχήλου Μήτρας ,Επιλεγμένα θέματα Γυναικολογίας ,(σελ.30-33),Εκδόσεις Ζεβελεκάκη ,Αθήνα.
- 19) Γεώργιος Μ. Ιατράκης , Γ' Έκδοση (2020),Στοιχεία Ανατομίας ,Επιλεγμένα Θέματα Γυναικολογίας ,(σελ.178-190),Εκδόσεις Ζεβελεκάκη ,Αθήνα.
- 20) Γεώργιος Μ. Ιατράκης, Γ' Έκδοση (2020),Φυσιολογία Αναπαραγωγικού Συστήματος ,Επιλεγμένα Θέματα Γυναικολογίας ,(σελ.191-199) ,Εκδόσεις Ζεβελεκάκη ,Αθήνα.
- 21) Γεώργιος Μ. Ιατράκης ,Γ' Έκδοση(2020),Καρκίνος Τραχήλου Μήτρας, Επιλεγμένα Θέματα Γυναικολογίας ,(σελ.205-214),Εκδόσεις Ζεβελεκάκη ,Αθήνα.
- 22) XX. Λούο(2018),Αξιολόγηση Κινδύνου CIN2+CIN3 για λοίμωξη από διαφορετικούς HPV υποτύπους σε συνδυασμό με μη φυσιολογική κυτταρολογική κατάσταση,PubMed.gov,(3,σελ.232-238).
- 23) Elsevier Inc, PubMed.gov, Εμβόλια HPV:Ανακάλυψη με βάση την παθολογία ,οφέλη και δυσμενείς επιπτώσεις  
[,https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=HPV](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=HPV) [18/3/2022]
- 24) Mark A. ,Lanxu, Sinti S ,Pierre .M,(Cochrane Library),Προφυλακτικός Εμβολιασμός κατά των ιών του ανθρώπινου θηλωμάτου για τη πρόληψη του Καρκίνου Τραχήλου Μήτρας,[18/3/32022]  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009069.pub3/full?highlightAbstract=vaccin%7C HPV%7C vaccination>
- 25) Αγοραστός Θ, Λαμπρόπουλος Α., Γαλλή-Τσινοπούλου Α. Χατζησταματίου Κ., Κωνσταντινίδης Θ, Διεθνείς Συστάσεις και Κατευθυντήριες Οδηγίες για την πρόληψη και εξάλειψη Καρκίνου

- Τραχήλου Μήτρας , <https://cmj.gr/diethneis-systaseis-kai-katefthyntiries-odigies-gia-tin-prolipsi-kai-exaleipsi-tou-karkinou-tou-trachilou-tis-mitras/>  
[14/2/22]
- 26) Αθανάσιος Απ. ,Παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση και τις επιλογές θεραπείας, <http://www.karagiannisathanasios.gr/tupoi-karkinou/karkinos-nephrou/paragontes-pou-epereazoun-te-prognose/>  
[17/3/22]
- 27) Μορτάκης Α. Κωνοειδής Εκτομή με ακτίνες Laser ,  
<https://mortakis.hpvinfoscenter.gr/hpv-kai-karkinos/kwnoeidis-ektomi-me-aktines-laser/> ,[3/9/22]
- 28) Σιούλας Β, Καρκίνος Τραχήλου Μήτρας, <https://www.sioulas-gyn.gr/%CE%BA%CE%B1%CF%81%CE%BA%CE%AF%CE%BD%CE%BF%CF%82-%CF%84%CF%81%CE%B1%CF%87%CE%AE%CE%BB%CE%BF%CF%85-%CF%84%CE%B7%CF%82-%CE%BC%CE%AE%CF%84%CF%81%CE%B1%CF%82> ,[3/9/22]
- 29) Πενγκ Γκουάν(2012),Τύποι του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων σε 115.789 HPV-θετικές γυναίκες :μια μετα-ανάλυση από τη λοίμωξη του τραχήλου της μήτρας στον καρκίνο ,PubMed.gov,[10,σελ.131]
- 30) Εθνικός Οργανισμός Υγείας  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information\\_el.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_el.pdf)
- 31) Αντωνίου Ε. ,Σιδηροπούλου Χ,Δάγλα Μ, Μαγαράκη Α. Στάση, συμπεριφορά και ενημέρωση των γυναικών για την εξέταση κατά Παπανικολάου στον Ελλαδικό χώρο (2003,15:286-93)
- 32) Ιατράκης Γ. Έκδοση. Εξετάσεις στη Γυναικολογία και στη Μαιευτική ,Βιβλίο Μαιευτικής ,Αθήνα ,Εκδόσεις Δεσμός (2004).
- 33) Ιατράκης Γ(Μετάφραση -Επιμέλεια -Σχόλια ).Παθολογικά Επίχρισμα Παπανικολάου .Στο: Αλγόριθμοι στη Μαιευτική :Αντιμετώπιση και Τεκμηρίωση ,Αθήνα, Εκδόσεις Παρισιανός 2011 .
- 34) Κουρούνης Γ., Ιατράκης Γ. Παθολογία Τραχήλου Μήτρας και Κολπόσκόπηση ,Αθήνα 1991.
- 35) Iatrakis G, Kourounis G, Georgopoulos N, Karachotzitis J. Treatment delay and pathology results in women with low grade squamous

- intraepithelial lesions. A preliminary study. Eur J Gynaec Oncol (2004, XXVQ376-8).
- 36) Perez P, Gradishar D, Εξέταση της Πυέλου και η κατά Παπανικολάου Εξέταση. Στο: Μαιευτική και Γυναικολογική Νοσηλευτική Φροντίδα , Gulanick M, Dradishar D, Puzas MK, Αθήνα , Εκδόσεις Έλλην 2003.
- 37) Ιατράκης Γ. Έκδοση .Στοιχεία Ανατομίας ,Βιβλίο Μαιευτικής ,Αθήνα, Εκδόσεις Δεσμός 2004.
- 38) Κάμμας Α, Κακλαμάνης Ν..Η Ανατομική του Ανθρώπου ,Αθήνα , Εκδόσεις Edit-ion(1998).
- 39) Αμπελά ΚΝ.Κλινική ανατομία της γυναίκας .Επίτομη Μαιευτική και Γυναικολογία .Μιχαλάς Σ. ,Αθήνα , Εκδόσεις Παρισσιανός (2000).
- 40) Anderson JR, Genadry R., Anatomy and Embryology.Inc: Berek JS. Novak's Gynecology. Philadelphia, Elsevier Mosby (2005).
- 41) Ιατράκης Γ. Έκδοση .Φυσιολογία του Αναπαραγωγικού Συστήματος της Γυναίκας -Γεννητικός Κύκλος -Ορμονικές Επιδράσεις .Βιβλίο Μαιευτικής ,Αθήνα , Εκδόσεις Δεσμός (2004).
- 42) Μεσσήνης Ι.Νευροενδοκρινική ρύθμιση του γεννητικού κύκλου της γυναίκας ,Λώλης Δ. Γυναικολογία και Μαιευτική ,Αθήνα, Εκδόσεις Παρισσιανός (1995).
- 43) Ιατράκης Γ. Καρκίνος Τραχήλου Μήτρας .Στο :βιβλίο Μαιευτική και Γυναικολογία ,Αθήνα , Εκδόσεις( Δεσμός 2009).
- 44) Ιατράκης Γ,(Μετάφραση-Επιμέλεια)Ιός Ανθρωπίνων Θηλωμάτων. Στο:Αλγόριθμοι στη Μαιευτική :Αντιμετώπιση και τεκμηρίωση των Norwitz ER,Belfort M.A,Saade GR,Miller H,Αθήνα , Εκδόσεις Παρισσιανός 2011.
- 45) Ευγονία, *Εικόνες* Available at:  
[https://www.google.com/search?q=%CE%B1%CE%BE%CE%BF%CE%BD%CE%B1%CF%82+%CF%85%CF%80%CE%BF%CE%B8%CE%B1%CE%BB%CE%B1%CE%BC%CE%BF%CF%85+%CF%85%CF%80%CE%BF%CF%86%CF%85%CF%83%CE%B7%CF%82+%CF%89%CE%BF%CE%B8%CE%B7%CE%BA%CE%B7%CF%82&rlz=1C1KNTJ\\_eIGR956GR956&sxsrf=ALiCzsZFuRKaSaSoDFe1pSmN7mCR05meGw:1663426220582&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=2ahUKEwjKnvP](https://www.google.com/search?q=%CE%B1%CE%BE%CE%BF%CE%BD%CE%B1%CF%82+%CF%85%CF%80%CE%BF%CE%B8%CE%B1%CE%BB%CE%B1%CE%BC%CE%BF%CF%85+%CF%85%CF%80%CE%BF%CF%86%CF%85%CF%83%CE%B7%CF%82+%CF%89%CE%BF%CE%B8%CE%B7%CE%BA%CE%B7%CF%82&rlz=1C1KNTJ_eIGR956GR956&sxsrf=ALiCzsZFuRKaSaSoDFe1pSmN7mCR05meGw:1663426220582&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=2ahUKEwjKnvP)

HiZz6AhXDR\_EDHdcQCxkQ\_AUoAXoECAEQAw&biw=1536&bih=722&dpr=1.25#imgrc=5xMXvugo7wr2jM [Πρόσβαση 17/8/2022]

46) *Εικόνες* Available at:

[https://www.google.com/search?q=%CE%B5%CE%BD%CE%B4%CE%BF%CE%BC%CE%B7%CF%84%CF%81%CE%B9%CE%BF%CF%82+%CE%BA%CF%85%CE%BA%CE%BB%CE%BF%CF%82&tbm=isch&ved=2ahUKEwjAoqXJiZz6AhWN\\_IUKHYbABC4Q2-cCegQIABAA&oq=%CE%B5%CE%BD%CE%B4%CE%BF%CE%BC%CE%B7%CF%84%CF%81%CE%B9%CE%BF%CF%82+%CE%BA%CF%85%CE%BA%CE%BB%CE%BF%CF%82&gs\\_lcp=CgNpbWcQAzoECCMQJzoECAAQHjoHCCMQ6gIQJzoLCAAQgAQQsQMqgwE6CAgAELEDEIMBOgUIABCABDoECAAQAzoICAAQgAQQsQNQiA1YI2Vgu2doBXAAeASAAAYQDiAG8JJBCDAuMTcuNi4xmAEAoAEBqgELZ3dzLXdpei1pbWewAQRAAQE&sclient=img&ei=r94IY4CPHo35lwSGgZPwAg&bih=722&biw=1536&rlz=1C1KNTJ\\_elGR956GR956#imgrc=dt5aIhJIMYsOPM](https://www.google.com/search?q=%CE%B5%CE%BD%CE%B4%CE%BF%CE%BC%CE%B7%CF%84%CF%81%CE%B9%CE%BF%CF%82+%CE%BA%CF%85%CE%BA%CE%BB%CE%BF%CF%82&tbm=isch&ved=2ahUKEwjAoqXJiZz6AhWN_IUKHYbABC4Q2-cCegQIABAA&oq=%CE%B5%CE%BD%CE%B4%CE%BF%CE%BC%CE%B7%CF%84%CF%81%CE%B9%CE%BF%CF%82+%CE%BA%CF%85%CE%BA%CE%BB%CE%BF%CF%82&gs_lcp=CgNpbWcQAzoECCMQJzoECAAQHjoHCCMQ6gIQJzoLCAAQgAQQsQMqgwE6CAgAELEDEIMBOgUIABCABDoECAAQAzoICAAQgAQQsQNQiA1YI2Vgu2doBXAAeASAAAYQDiAG8JJBCDAuMTcuNi4xmAEAoAEBqgELZ3dzLXdpei1pbWewAQRAAQE&sclient=img&ei=r94IY4CPHo35lwSGgZPwAg&bih=722&biw=1536&rlz=1C1KNTJ_elGR956GR956#imgrc=dt5aIhJIMYsOPM)

[Πρόσβαση 17/8/2022]

47) itallpharmaco, *Εικόνες*

Available at

[https://www.google.com/search?q=%CE%B5%CE%BD%CE%B4%CE%BF%CE%BC%CE%B7%CF%84%CF%81%CE%B9%CE%BF%CF%82+%CE%BA%CF%85%CE%BA%CE%BB%CE%BF%CF%82&rlz=1C1KNTJ\\_elGR956GR956&sxsr=AALiCzsa87Zr-RrUKNT\\_tCWwf5MgoJdiZQw:1663431778214&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwixif6hnpz6AhXMSPEDHbUmCJUQ\\_AUoAnoECAEQBA&biw=1536&bih=722&dpr=1.25#imgrc=dt5aIhJIMYsOPM](https://www.google.com/search?q=%CE%B5%CE%BD%CE%B4%CE%BF%CE%BC%CE%B7%CF%84%CF%81%CE%B9%CE%BF%CF%82+%CE%BA%CF%85%CE%BA%CE%BB%CE%BF%CF%82&rlz=1C1KNTJ_elGR956GR956&sxsr=AALiCzsa87Zr-RrUKNT_tCWwf5MgoJdiZQw:1663431778214&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwixif6hnpz6AhXMSPEDHbUmCJUQ_AUoAnoECAEQBA&biw=1536&bih=722&dpr=1.25#imgrc=dt5aIhJIMYsOPM)

[Πρόσβαση 16/8/2022]

48) Ελληνική Εταιρεία Κυτταρολογίας, *Εικόνες*

Available at:

<https://www.google.com/search?q=%CF%83%CF%85%CF%83%CF%84%CE%B7%CE%BC%CE%B1+%CE%BA%CE%B1%CF%84%CE%B1+bethesda+2001&tbm=isch&ved=2ahUKEwj13-iNmJz6AhV647sIHTjSDzgQ2-cCegQIABAA&oq=%CF%83%CF%85%CF%83%CF%84%CE%B7%CE>

[https://www.google.com/search?q=%CE%84%CE%B5%CF%83%CF%84+%CF%80%CE%B1%CF%80&rlz=1C1KNTJ\\_elGR956GR956&sxsrf=ALiCzsbdt1oxIrgBCIDu2RZVnzc-sqdsYw:1663432088736&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwio74a2n5z6AhX-QvEDHZvbDWIQ\\_AUoAXoECAIQAw&biw=1536&bih=722&dpr=1.25#imgrc=TNb\\_LI-1Y7LPM](https://www.google.com/search?q=%CE%84%CE%B5%CF%83%CF%84+%CF%80%CE%B1%CF%80&rlz=1C1KNTJ_elGR956GR956&sxsrf=ALiCzsbdt1oxIrgBCIDu2RZVnzc-sqdsYw:1663432088736&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwio74a2n5z6AhX-QvEDHZvbDWIQ_AUoAXoECAIQAw&biw=1536&bih=722&dpr=1.25#imgrc=TNb_LI-1Y7LPM)

[Πρόσβαση 18/8/2022]

49) Onmed.gr, *Εικόνες*

Available at :

[https://www.google.com/search?q=%CF%84%CE%B5%CF%83%CF%84+%CF%80%CE%B1%CF%80&rlz=1C1KNTJ\\_elGR956GR956&sxsrf=ALiCzsbdt1oxIrgBCIDu2RZVnzc-sqdsYw:1663432088736&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwio74a2n5z6AhX-QvEDHZvbDWIQ\\_AUoAXoECAIQAw&biw=1536&bih=722&dpr=1.25#imgrc=TNb\\_LI-1Y7LPM](https://www.google.com/search?q=%CF%84%CE%B5%CF%83%CF%84+%CF%80%CE%B1%CF%80&rlz=1C1KNTJ_elGR956GR956&sxsrf=ALiCzsbdt1oxIrgBCIDu2RZVnzc-sqdsYw:1663432088736&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwio74a2n5z6AhX-QvEDHZvbDWIQ_AUoAXoECAIQAw&biw=1536&bih=722&dpr=1.25#imgrc=TNb_LI-1Y7LPM)

[Πρόσβαση 15/8/2022]

50) Obstretic. gr, *Εικόνες*

Available at :

[https://www.google.com/search?q=%CF%85%CF%83%CF%84%CE%B5%CF%81%CE%B5%CE%BA%CF%84%CE%BF%CE%BC%CE%B7&rlz=1C1KNTJ\\_elGR956GR956&sxsrf=ALiCzsaySAIzInURYpt6k9hFwyNxBvnxRA:1663431307203&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEWj17bHBnJz6AhXdSvEDHRRKD88Q\\_AUoAXoECAIQAw&biw=1536&bih=664&dpr=1.25#imgrc=yLFjwdAXhB\\_8mM](https://www.google.com/search?q=%CF%85%CF%83%CF%84%CE%B5%CF%81%CE%B5%CE%BA%CF%84%CE%BF%CE%BC%CE%B7&rlz=1C1KNTJ_elGR956GR956&sxsrf=ALiCzsaySAIzInURYpt6k9hFwyNxBvnxRA:1663431307203&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEWj17bHBnJz6AhXdSvEDHRRKD88Q_AUoAXoECAIQAw&biw=1536&bih=664&dpr=1.25#imgrc=yLFjwdAXhB_8mM)

[Πρόσβαση 15/8/2022]

51) All for baby.gr, *Εικόνες*

Available at:

[https://www.google.com/search?q=%CE%BC%CE%B1%CE%B9%CE%B1+&tbm=isch&ved=2ahUKEwi6gp26nZz6AhUXhM4BHcjfASIQ2-cCegQIABAA&oq=%CE%BC%CE%B1%CE%B9%CE%B1+&gs\\_lcp=CgNpbWcQAzIECCMQJzIECCMQJzIECAAQGDIECAAQGDIECAAQGDIECAAQGDIECAAQGDIECAAQGDIECAAQGFCEBVicC2CuFGgAcAB4AIABuwGIAboJkgEDMC43mAEAoAEBqgELZ3dzLXdpei1pbWfAAQE&sclient=img&ei=iPMIY7qeJZelur4PyL-HkAI&bih=722&biw=1519&rlz=1C1KNTJ\\_elGR956GR956&hl=el](https://www.google.com/search?q=%CE%BC%CE%B1%CE%B9%CE%B1+&tbm=isch&ved=2ahUKEwi6gp26nZz6AhUXhM4BHcjfASIQ2-cCegQIABAA&oq=%CE%BC%CE%B1%CE%B9%CE%B1+&gs_lcp=CgNpbWcQAzIECCMQJzIECCMQJzIECAAQGDIECAAQGDIECAAQGDIECAAQGDIECAAQGDIECAAQGDIECAAQGFCEBVicC2CuFGgAcAB4AIABuwGIAboJkgEDMC43mAEAoAEBqgELZ3dzLXdpei1pbWfAAQE&sclient=img&ei=iPMIY7qeJZelur4PyL-HkAI&bih=722&biw=1519&rlz=1C1KNTJ_elGR956GR956&hl=el)

[Πρόσβαση 16/8/2022]

52) Χριστίνα Γκίντζου, *Εικόνες*

Available at

[:https://www.google.com/search?q=%CE%BA%CF%81%CF%85%CE%BF%CF%80%CE%B7%CE%BE%CE%B9%CE%B1&rlz=1C1KNTJ\\_elGR956GR956&sxsrf=ALiCzsakxK5tmUDRo4jp8UW5e1E6cHhr2g:1663430835386&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwixs7Tgmpz6AhUtSPEDHf5YBrQQ\\_AUoAXoECAEQAw&biw=1536&bih=664&dpr=1.25#imgrc=KZssX6ihJ4OL5M](https://www.google.com/search?q=%CE%BA%CF%81%CF%85%CE%BF%CF%80%CE%B7%CE%BE%CE%B9%CE%B1&rlz=1C1KNTJ_elGR956GR956&sxsrf=ALiCzsakxK5tmUDRo4jp8UW5e1E6cHhr2g:1663430835386&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwixs7Tgmpz6AhUtSPEDHf5YBrQQ_AUoAXoECAEQAw&biw=1536&bih=664&dpr=1.25#imgrc=KZssX6ihJ4OL5M)

[Πρόσβαση 18/8/2022]

53) *Εικόνες*,

Available at:

[https://www.google.com/search?q=%CE%B8%CE%B5%CF%81%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%AF%CE%B1+%CE%BB%CE%B5%CE%B9%CE%B6%CE%B5%CF%81+%CE%B5%CE%BA%CF%84%CE%BF%CE%BC%CE%B7&rlz=1C1KNTJ\\_elGR956GR956&sxsrf=ALiCzsZ4FDXsLBmF-AfoBkqtEKdkI69CFQ:1663430718966&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiC2\\_Kompz6AhWaR\\_EDHSW2CWcQ\\_AUoAXoECAEQAw&biw=1536&bih=664&dpr=1.25](https://www.google.com/search?q=%CE%B8%CE%B5%CF%81%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%AF%CE%B1+%CE%BB%CE%B5%CE%B9%CE%B6%CE%B5%CF%81+%CE%B5%CE%BA%CF%84%CE%BF%CE%BC%CE%B7&rlz=1C1KNTJ_elGR956GR956&sxsrf=ALiCzsZ4FDXsLBmF-AfoBkqtEKdkI69CFQ:1663430718966&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiC2_Kompz6AhWaR_EDHSW2CWcQ_AUoAXoECAEQAw&biw=1536&bih=664&dpr=1.25)

[Πρόσβαση 19/8/2022]

54) Healthpharma.gr, *Εικόνες*

Available at:

[https://www.google.com/search?q=gardasil+9&rlz=1C1KNTJ\\_elGR956GR956&sxsrf=ALiCzsYS0zyRAjdS1TXfaWgxR6dqUl\\_Obw:1663430569786&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=2ahUKEwilnOHhmZz6AhWkVPEDHbaHB0kQ\\_AUoAXoECAIQAw&biw=1536&bih=664&dpr=1.25#imgrc=exsTCIcNC-nl9M](https://www.google.com/search?q=gardasil+9&rlz=1C1KNTJ_elGR956GR956&sxsrf=ALiCzsYS0zyRAjdS1TXfaWgxR6dqUl_Obw:1663430569786&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=2ahUKEwilnOHhmZz6AhWkVPEDHbaHB0kQ_AUoAXoECAIQAw&biw=1536&bih=664&dpr=1.25#imgrc=exsTCIcNC-nl9M)

[Πρόσβαση 14/8/2022]

55). *Εικόνες*,

Available at:

[https://www.google.com/search?q=%CE%84%CE%B5%CF%84%CF%81%CE%B1%CE%B4%CF%85%CE%BD%CE%B1%CE%BC%CE%BF+%CE%B5%CE%BC%CE%B2%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CE%BF&tbn=isch&ved=2ahUKEwi\\_1YGtmZz6AhXGxYUKHWWICtcQ2-cCegQIABAA&oq=%CE%84%CE%B5%CF%84%CF%81%CE%B1%CE%B4%CF%85%CE%BD%CE%B1%CE%BC%CE%BF+%CE%B5%CE%BC%CE%B2%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CE%BF&gs\\_lcp=CgNpbWcQAzIECAAQGDIECAAQGD0ECCMQJzoHCCMQ6gIQJzoFCAAQgAQ6CAgAEIAEELEDOggIABCxAXCDAToLCAAQgAQOsQMQgwFQ3gdYrjlgkzxoAXAAeAGAAAd4DiAGTIpIBCjAuNy4xMi4wLjGYAQCgAQGqAQtn3Mtd2l6LWltZ7ABCsABAQ&sclient=img&ei=O-8lY\\_-LCcaLlwTlyqq4DQ&bih=664&biw=1536&rlz=1C1KNTJ\\_elGR956GR956](https://www.google.com/search?q=%CE%84%CE%B5%CF%84%CF%81%CE%B1%CE%B4%CF%85%CE%BD%CE%B1%CE%BC%CE%BF+%CE%B5%CE%BC%CE%B2%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CE%BF&tbn=isch&ved=2ahUKEwi_1YGtmZz6AhXGxYUKHWWICtcQ2-cCegQIABAA&oq=%CE%84%CE%B5%CF%84%CF%81%CE%B1%CE%B4%CF%85%CE%BD%CE%B1%CE%BC%CE%BF+%CE%B5%CE%BC%CE%B2%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CE%BF&gs_lcp=CgNpbWcQAzIECAAQGDIECAAQGD0ECCMQJzoHCCMQ6gIQJzoFCAAQgAQ6CAgAEIAEELEDOggIABCxAXCDAToLCAAQgAQOsQMQgwFQ3gdYrjlgkzxoAXAAeAGAAAd4DiAGTIpIBCjAuNy4xMi4wLjGYAQCgAQGqAQtn3Mtd2l6LWltZ7ABCsABAQ&sclient=img&ei=O-8lY_-LCcaLlwTlyqq4DQ&bih=664&biw=1536&rlz=1C1KNTJ_elGR956GR956)

[Πρόσβαση 15/8/2022]

56) Pharmamanage.gr, *Εικόνες*

Available at :

[https://www.google.com/search?q=%CE%87%CE%B7%CE%BC%CE%B5%CE%B9%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%81%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%AF%CE%B1&rlz=1C1KNTJ\\_elGR956GR956&sxsrf=A](https://www.google.com/search?q=%CE%87%CE%B7%CE%BC%CE%B5%CE%B9%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%81%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%AF%CE%B1&rlz=1C1KNTJ_elGR956GR956&sxsrf=A)



[LiCzsbs3rguUNM29kexPRZqdzMzZSjuQg:1663443388550&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwjX7pzCyZz6AhX4Q\\_EDHYnSCnoQ\\_AUoAXoECAIQAw&biw=1536&bih=722&dpr=1.25#imgsrc=G5jd14JIZ\\_E4hZM](https://www.google.com/search?q=LiCzsbs3rguUNM29kexPRZqdzMzZSjuQg:1663443388550&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwjX7pzCyZz6AhX4Q_EDHYnSCnoQ_AUoAXoECAIQAw&biw=1536&bih=722&dpr=1.25#imgsrc=G5jd14JIZ_E4hZM)

[Πρόσβαση 13/8/2022]

57) Κλινική Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, *Εικόνες*

Available at

[:https://www.google.com/search?q=%CE%B1%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BD%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%81%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%AF%CE%B1&tbm=isch&ved=2ahUKEwis6p\\_DyZz6AhUkgc4BHWWFBAUQ2-cCegQIABAA&oq=%CE%B1%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BD%CE%BF%CE%B8%CE%B5&gs\\_lcp=CgNpbWcQARgAMgQIIxAnMgQIIxAnMgUIABCABDIFCAAQgAQyBQgAEIAEMgUIABCABDIFCAAQgAQyBggAEB4QBTIGCAAQHhAFMgYIABAeEAU6BwgjEOoCECc6CAgAELEDEIMBOgsIABCABBCxAxCDAToICAAQgAQQsQNQrgZYkhdg4CJoAXAAeACAACyCiAHAEZIBBzAuMy4zLjOYAQCgAQGqAQtnD3Mtd2l6LWltZ7ABCsABAQ&scient=img&ei=viEmY6yTKqSCur4P5YqSKA&bih=722&biw=1536&rlz=1C1KNTJ\\_elGR956GR956#imgsrc=J20D2YFL5gtC9M](https://www.google.com/search?q=%CE%B1%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BD%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%81%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%AF%CE%B1&tbm=isch&ved=2ahUKEwis6p_DyZz6AhUkgc4BHWWFBAUQ2-cCegQIABAA&oq=%CE%B1%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BD%CE%BF%CE%B8%CE%B5&gs_lcp=CgNpbWcQARgAMgQIIxAnMgQIIxAnMgUIABCABDIFCAAQgAQyBQgAEIAEMgUIABCABDIFCAAQgAQyBggAEB4QBTIGCAAQHhAFMgYIABAeEAU6BwgjEOoCECc6CAgAELEDEIMBOgsIABCABBCxAxCDAToICAAQgAQQsQNQrgZYkhdg4CJoAXAAeACAACyCiAHAEZIBBzAuMy4zLjOYAQCgAQGqAQtnD3Mtd2l6LWltZ7ABCsABAQ&scient=img&ei=viEmY6yTKqSCur4P5YqSKA&bih=722&biw=1536&rlz=1C1KNTJ_elGR956GR956#imgsrc=J20D2YFL5gtC9M)

[Πρόσβαση 15/8/2022]

58) Κ.Μυρίλλος, *Εικόνες*

Available at

[:https://www.google.com/search?q=%CE%BA%CF%89%CE%BD%CE%BF%CE%B5%CE%B9%CE%B4%CE%B7+%CE%B5%CE%BA%CE%BF%CF%84%CE%BC%CE%B7+%CE%BC%CE%B7%CF%84%CF%81%CE%B1%CF%82&tbm=isch&ved=2ahUKEwjllfHjy5z6AhWWhM4BHVNRCZUQ2-cCegQIABAA&oq=%CE%BA%CF%89%CE%BD%CE%BF%CE%B5%](https://www.google.com/search?q=%CE%BA%CF%89%CE%BD%CE%BF%CE%B5%CE%B9%CE%B4%CE%B7+%CE%B5%CE%BA%CE%BF%CF%84%CE%BC%CE%B7+%CE%BC%CE%B7%CF%84%CF%81%CE%B1%CF%82&tbm=isch&ved=2ahUKEwjllfHjy5z6AhWWhM4BHVNRCZUQ2-cCegQIABAA&oq=%CE%BA%CF%89%CE%BD%CE%BF%CE%B5%CE%B9%CE%B4%CE%B7+%CE%B5%CE%BA%CE%BF%CF%84%CE%BC%CE%B7+%CE%BC%CE%B7%CF%84%CF%81%CE%B1%CF%82)

CE%B9%CE%B4%CE%B7+%CE%B5%CE%BA%CE%BF%CF%84%CE%BC%CE%B7+%CE%BC%CE%B7%CF%84%CF%81%CE%B1%CF%82&gs\_lcp=CgNpbWcQAzoECCMQJzoFCAAQgAQ6BggAEB4QBzoECAAQGDogCAAQHhAFogcIIXDqAhAnOgQIABBDOgsIABCABBCxAXCDAToICAAQsQMQgwE6CAgAEIAEELEDOgYIABAKEBhQxA VYhOkCYIjrAmgDcAB4BIABuAOIAbwvkgEKMC4xNS45LjIuMpgBA KABAaoBC2d3cy13aXotaW1nsAEKwAEB&scient=img&ei=HCQmY8gXlom6vg\_ZoqeoCQ&bih=722&biw=1536&rlz=1C1KNTJ\_elGR956GR956#imgrc=Z1nlYE5OLnHjBM

[Πρόσβαση 17/8/2022]

