



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»**



Διεύθυνση Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

**«ΜΑΙΕΥΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ
ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΑΡΧΟΜΕΝΟ
ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ »**

*Μεταπτυχιακή εργασία
Αναστασίου Πανδρακλάκη*

**Γ΄ Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Νοσοκομείο «Αττικόν»**

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Π. Γ. Ν «Αττικόν»

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

**«ΜΑΙΕΥΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ
ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΑΡΧΟΜΕΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ
ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ »**

*Μεταπτυχιακή εργασία
Αναστάσιου Πανδρακλάκη*

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

Διεύθυνση Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

ΑΘΗΝΑ 2019

Πίνακας περιεχομένων

Ευχαριστίες.....	5
Βιογραφικό σημείωμα.....	7
Εισαγωγή.....	11
Γενικό μέρος.....	13
Νεοπλασίες του κατώτερου γεννητικού σωλήνα	16
Ανατομικές εντοπίσεις	18
Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (Human papillomavirus, HPV)	21
Ο κύκλος του HPV.....	22
Διάγνωση.....	27
Θεραπεία από HPV λοίμωξη	28
Πρόληψη από HPV λοίμωξη.....	29
Τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (CIN)	32
Επίπτωση.....	32
Φυσική ιστορία	33
Παράγοντες κινδύνου	33
Διαφορική διάγνωση και εκτίμηση των τραχηλικών αλλοιώσεων.....	36
Τραχηλική κυτταρολογία.....	37
Υστερεκτομή.....	45
HPV έλεγχος.....	46
Κολποσκόπηση	53
Βιοψία	60
Διαχείριση της τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (CIN)	63
Διαχείριση μετά από θεραπεία.....	68
Υστερεκτομή	68
Οι ασθενείς με HIV	69
Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας.....	71
Επίπτωση.....	71
Παράγοντες κινδύνου	71
Λοίμωξη από HPV.....	72
Παθοφυσιολογία.....	74
Ιστολογικοί τύποι	78

Διάγνωση.....	81
Σταδιοποίηση	84
Πρόγνωση.....	88
Θεραπεία.....	89
Υστερεκτομή	91
Πρωτοπαθής νόσος προχωρημένου σταδίου	98
Στάδια IIB έως IVA	98
Παρακολούθηση	99
Δευτεροπαθής νόσος	101
Παρηγορική θεραπεία	102
Σκοπός - Μεθοδολογία	105
Ειδικό μέρος	113
Εισαγωγή	115
Επιλογή ασθενών	116
Κριτήρια επιλογής βάσει παραγόντων κινδύνου για υποτροπή	117
Σταδιοποίηση	120
Επιλογή της κατάλληλης χειρουργικής επέμβασης.....	120
Σταδιο ΙΑ1 χωρίς LVSI(λεμφαγγειακή διήθηση)	121
Στάδια ΙΑ1 με LVSI, ΙΑ2 και ΙΒ1 <2cm.....	122
Ογκοί > 2cm.....	122
Κοιλιακή ριζική τραχηλεκτομή με πιθανή επικουρική θεραπεία.....	123
Νεοεπικουρική θεραπεία με επακόλουθη χειρουργική θεραπεία διατήρησης γονιμότητας.....	124
Χημειοθεραπευτικά σχήματα	125
Χειρουργικές τεχνικές διατήρησης γονιμότητας	126
Επιπλοκές	137
Μαιευτικά αποτελέσματα μετά από θεραπεία με FSS.....	139
Γονιμότητα	139
Προγραμματισμός εγκυμοσύνης και διαχείριση	139
Μαιευτικά αποτελέσματα.....	140
Αποβολές πρώτου και δευτέρου τριμήνου	141
Πρόωρος τοκετός	142
Μέτρα πρόληψης προωρότητας.....	143
Είδος τοκετού	147

Παρακολούθηση μετά τη θεραπεία.....	147
Υστερεκτομή μετά την ολοκλήρωση του οικογενειακού προγραμματισμού	148
Ψυχολογική υποστήριξη μετά την θεραπεία.....	148
Περίληψη.....	157
Abstract	159

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Σοφία Καλανταρίδου, Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας και Διευθύντρια της Γ Πανεπιστημιακής Μαιευτικής – Γυναικολογικής Κλινικής, Διευθύντρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών, τον κ. Νικόλαο Παπαντωνίου, Καθηγητή Μαιευτικής- Γυναικολογίας, τέως Διευθυντή του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών, τον κ. Σαλαμαλέκη Εμμανουήλ, Ομότιμο Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας, τον κ. Δημήτριο Κασσάνο, Ομότιμο Καθηγητή Μαιευτικής- Γυναικολογίας και τον κ. Χαράλαμπο Χρέλια, Αναπληρωτή Καθηγητή Μαιευτικής- Γυναικολογίας, για την ευκαιρία που μου έδωσαν να παρακολουθήσω το Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα και να εκπονήσω αυτή την ενδιαφέρουσα διπλωματική εργασία.

Ευχαριστώ ιδιαιτέρως τον κ. Περγαλιώτη Βασίλειο, Μαιευτήρα - Γυναικολόγο, ακαδημαϊκό υπότροφο Γυναικολογικής Ογκολογίας για την αμέριστη βοήθεια και καθοδήγησή του, καθ'όλη την διάρκεια των σπουδών μου και κατά τη συγγραφή και διόρθωση του κειμένου.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνομα : Αναστάσιος

Επώνυμο : Πανδρακλάκης

Όνομα πατρός : Δημήτριος

Όνομα μητρός : Θεανώ

Οικογενειακή κατάσταση: Άγαμος

Τόπος γέννησης : Αθήνα

Ημ/νία γέννησης : 04/04/1989

e-mail: tasospandraklakis@hotmail.com

Διεύθυνση κατοικίας: Στυλιανού Λαΐου 18-20, Αμπελόκηποι, Αθήνα

Τηλέφωνο: 6976265150

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

(2013) Αποφοίτηση από το Τμήμα Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Κρήτης, έπειτα από επιτυχή εισαγωγή με Πανελλήνιες εξετάσεις στο Πανεπιστήμιο Κρήτης το 2007.

(2016 έως σήμερα) Μεταπτυχιακός φοιτητής στο Πανεπιστήμιο Αθηνών στο Πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών "Παθολογία της κύησης"

Γυμνάσιο - Λύκειο: 1ο Γυμνάσιο-Λύκειο Νέας Περάμου (2001-2007)

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Ξένη γλώσσα : Αγγλικά

Επίπεδο γνώσης : FCE (B2)

ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ

- (2017- έως σήμερα) Ειδικότητα Μαιευτικής Γυναικολογίας Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»
- (2013-2016) Ειδικότητα χειρουργικής, Γ.Ν.Ε. «ΘΡΙΑΣΙΟ»

ΤΙΤΛΟΙ ΚΑΙ ΠΤΥΧΙΑ

- Ημερομηνία απόκτησης Πτυχίου Ιατρικής : 16/07/2013
 - Βαθμός Πτυχίου : Λίαν Καλώς
- Ημερομηνία άδειας άσκησης επαγγέλματος : 16/10/2013
- Επιτυχής ολοκλήρωση του Provider ATLS (Advanced Trauma Life Support) Course, από το Ελληνικό Τμήμα του Αμερικανικού Κολεγίου Χειρουργών και το Πανεπιστήμιο Αθηνών.(Μάιος 2014).
- Επιτυχής ολοκλήρωση του Provider BLS (Basic Life Support) Course, πιστοποιημένο από το E.R.C.(European Resuscitation Council), το οποίο πραγματοποιήθηκε από το Πανεπιστήμιο Κρήτης (2008)
- Επιτυχής ολοκλήρωση του Provider ALS (Advanced Life Support) Course, πιστοποιημένο από το E.R.C. (European Resuscitation Council), το οποίο πραγματοποιήθηκε από το Πανεπιστήμιο Κρήτης (Απρίλιος 2013).
- Επιτυχής ολοκλήρωση του Provider BSS (Basic Surgical Skills) Course, πιστοποιημένο από το Βρετανικό Κολλέγιο Χειρουργών το οποίο πραγματοποιήθηκε από το Πανεπιστήμιο Λάρισας (Νοέμβριος 2016).
- Επιτυχής ολοκλήρωση του Provider ALSO (Advanced Life Support in Obstetrics) Course, που πραγματοποιήθηκε από την Ελληνική Εταιρία Μαιευτικού Γυναικολογικού Επείγοντος (Ε.Ε.Μ.Γ.Ε.) (Μάιος 2017).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 12/2013 έως 12/2016 : Ειδίκευση στη Γεν. Χειρουργική στο Π.Γ.Ν.Ελευσίνας «ΘΡΙΑΣΙΟ» .
- 01/2017 έως 10/2017 : Οπλίτης ιατρός στις Ειδικές Δυνάμεις του Ελληνικού Στρατού.
- 12/2017 έως σήμερα: Ειδίκευση στην Μαιευτική και Γυναικολογία στο Γυναικολογίας Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ- ΑΝΑΡΤΗΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ:

- Συντηρητική αντιμετώπιση τραυματικής κάκωσης άπατος – εμπειρία 2 ετών σε κέντρο υψηλού όγκου τραύματος. (29^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής 2014).
- Ενδιαφέρουσα περίπτωση αφαίρεσης ευμεγέθους ξένου σώματος στομάχου λαπαροσκοπικά (29^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής 2014).
- Σπάνια περίπτωση όψιμης διάτρησης μεκελείου απόφυσης κατόπιν αμβλέος κοιλιακού τραύματος (29^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής 2014).
- Οξεία νεκρωτική λοίμωξη μαλακών μορίων αριστερού γλουτού (γάγγραινα FOURNIER), ως κλινική εκδήλωση επιπλακείας εκκολπωματώσης σιγμοειδούς. Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού Α (29^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής 2014).
- Κατάποση ξένων σωμάτων από κρατούμενους φυλακών. ένα συχνό, σύνθετο πρόβλημα που απαιτεί πρόληψη, συνολική και όχι μόνο χειρουργική αντιμετώπιση. Ενδεικτική αναφορά σε ενδιαφέροντα περιστατικά του τελευταίου έτους (29^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής 2014).
- Ingestion of foreign bodies by prisoners. A complicated problem that may need surgical intervention. Presentation of interesting cases .(nominated for Best Poster Award)(16th European Congress of Trauma & Emergency Surgery 2015).
- Λαπαροσκοπική μερική σπληνεκτομή στην αντιμετώπιση επιδερμοειδούς κύστης σπληνός. Παρουσίαση περιστατικού (29^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής 2014).
- Παρουσίαση περιστατικού – εγκολεασμός λεπτού εντέρου – φλεγμονώδης ψευδοόγκος – μια σπάνια οντότητα (30^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής 2016).
- Ενδοπορικό θηλώδες βλεννώδες νεόπλασμα παγκρέατος (intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas) ως αιτία οξείας σπητικής χολαγγειίτιδας: παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού. (30^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής 2016).
- Κακοήθης γαστρεντερικός νευροεκτοδερμικός όγκος. Αναφορά ενός σπάνιου περιστατικού (30^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής 2016).
- Αυτόματο ευμέγεθες αιμάτωμα προσθίου θωρακικού τοιχώματος: δυο ενδιαφέροντα περιστατικά που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά (30^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής 2016).
- Οξεία νεκρωτική παγκρεατίτιδα - παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού (30^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής 2016).
- Ευμέγεθες τυχαίωμα επινεφριδίου - παρουσίαση περιστατικού (30^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής 2016).

ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΣΕ ΞΕΝΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

- Anastasios Pandrakis, Nikolaos Thomakos, Ioannis Thanopoulos, Dimitrios Vlachos, Maria D. Oikonomou, Dimitrios Chaidopoulos, Alexandros Rodolakis (2018) Sentinel lymph node biopsy. A prospective medical advance to substitute the pelvic lymphadenectomy in early cervical cancer. A reappraisal, HJOG.
- Nikolaos Thomakos, Anastasios Pandrakis, Ioannis G. Papanikolaou, Maria D. Oikonomou, Panos Antsaklis, Georgios Daskalakis, Alexandros Rodolakis, Dimitrios Loutradis, (2018) Prevention and management of prematurity in pregnancies after conservative treatment for early stage cervical cancer: a systematic review of the literature. JGHOHR (Under second review)

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο δεύτερος πιο συχνός γυναικολογικός καρκίνος. Οι περισσότεροι από αυτούς τους καρκίνους προέρχονται από λοίμωξη με τον Ιό των Ανθρώπινων Θηλωμάτων (HPV), αν και άλλοι παράγοντες επηρεάζουν την ανάπτυξη νεοπλασματος μετά από την αρχική λοίμωξη. Συγκριτικά με άλλες γυναικολογικές κακοήθειες, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αναπτύσσεται σε νεότερες γυναίκες με συχνότερη ηλικία εμφάνισης την τρίτη δεκαετία της ζωής της γυναίκας. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την καθυστέρηση τεκνοποίησης από τον σύγχρονο γυναικείο πληθυσμό λόγω κοινωνικοοικονομικών παραγόντων έφερε την σύγχρονη ιατρική αντιμέτωπη με την τροχοπέδη στην διατήρησης γονιμότητας σε γυναίκες με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Έτσι μέσα από μελέτες η λύση δόθηκε με εφαρμογή λιγότερο ριζικών επεμβάσεων και διατήρηση της μήτρας με παρόμοια ογκολογικά αποτελέσματα.

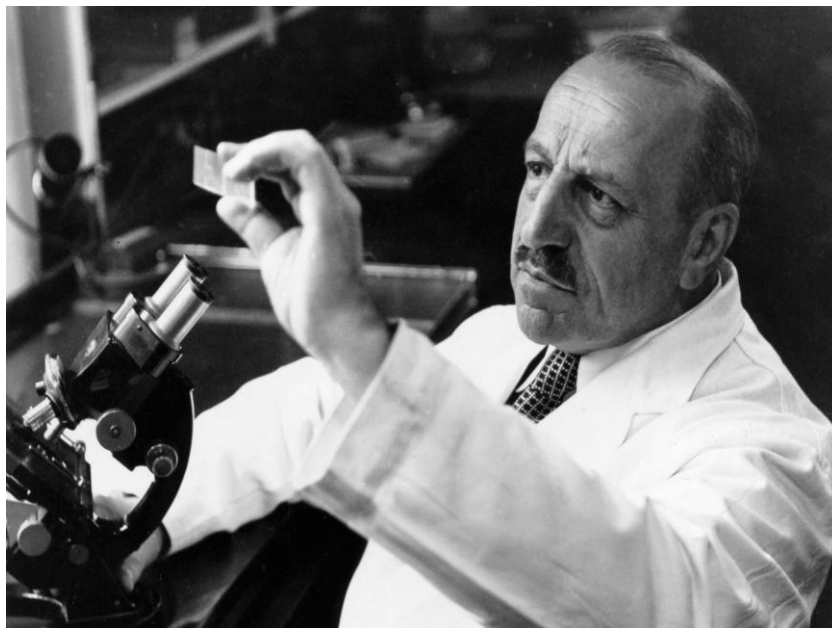
Η χειρουργική αυτή προσέγγιση αφορά τον αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και δίνει τη δυνατότητα στις γυναίκες αυτές να μπορούν να τεκνοποιήσουν μετά την θεραπεία. Η διαταραχή της ανατομίας όμως καθιστά τις μετέπειτα κυήσεις ως υψηλού κινδύνου λόγω της υψηλής συχνότητας προωρότητας και αποβολών.

Στην μεταπτυχιακή αυτή εργασία αναλύονται τα δεδομένα της βιβλιογραφίας και μετά από στατιστική ανάλυση παρουσιάζονται τα μαιευτικά δεδομένα σε γυναίκες μετά από επεμβάσεις διατήρησης γονιμότητας. Επιπροσθέτως λόγω της έλλειψης οδηγιών για την διαχείριση των γυναικών αυτών, αναλύονται οι πιθανότερες επιπλοκές που παρουσιάζονται και προτείνονται μέτρα πρόληψης και αντιμετώπισης επιπλοκών και διαχείριση κυήσεων μετά από επεμβάσεις διατήρησης γονιμότητας σε γυναίκες με αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο δεύτερος πιο συχνός γυναικολογικός καρκίνος. Οι περισσότεροι από αυτούς τους καρκίνους προέρχονται από λοίμωξη με τον Ιό των Ανθρώπινων Θηλωμάτων (HPV), αν και άλλοι παράγοντες επηρεάζουν την ανάπτυξη νεοπλασματος μετά από την αρχική λοίμωξη. Συγκριτικά με άλλες γυναικολογικές κακοήθειες, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αναπτύσσεται σε νεότερες γυναίκες. Γι αυτό και ο έλεγχος πρόληψης για αυτή τη νεοπλασία με τεστ Παπανικολάου(test Pap) τυπικά προτείνεται στην αρχή της ενηλικίωσης.

Από τότε που παρουσιάστηκε το τεστ Παπανικολάου στην δεκαετία του 1950 από τον Γεώργιο Παπανικολάου (Εικόνα 1), ο τακτικός κυτταρολογικός έλεγχος του τραχήλου της μήτρας έχει άρρηκτα συσχετιστεί με αξιοσημείωτη μείωση στην επίπτωση και τη θνησιμότητα από διηθητικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας [1]. Ετησίως, 7% των γυναικών στην Αμερική που υποβάλλονται σε τακτικό προληπτικό έλεγχο έχουν παθολογική κυτταρολογική απάντηση και χρήζουν αντιμετώπιση[2]. Συνεπώς, η διάγνωση και η διαχείριση της "προ-διηθητικής" νόσου του κατώτερου γεννητικού σωλήνα αρχίζει και ολοκληρώνεται στο γυναικολογικό ιατρείο.



Εικόνα 1: Γεώργιος Παπανικολάου

Νεοπλασίες του κατώτερου γεννητικού σωλήνα

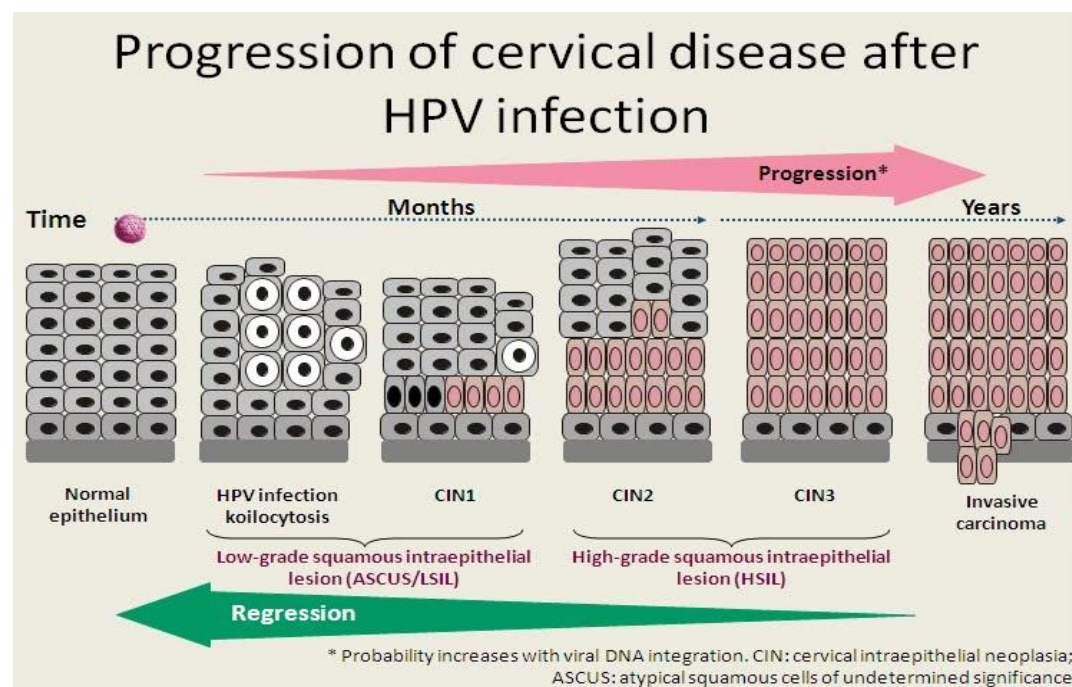
Ο όρος ενδοεπιθηλιακή(*intraepithelial neoplasia*) νεοπλασία αναφέρεται σε αλλοιώσεις του πλακώδους επιθηλίου του κατώτερου γεννητικού σωλήνα οι οποίες είναι προγενέστερες του διηθητικού καρκίνου. Οι αλλοιώσεις αυτές διαγιγνώσκονται από βιοψία και ιστολογική εκτίμηση. Η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του αιδοίου, του κόλπου, του τραχήλου, του πρωκτού και περιπρωκτικά αποτελούν ένα ευρύ φάσμα νόσου που εκτείνεται από μετρίως δυσπλαστικές κυτταροπλασματικές και πυρηνικές αλλαγές των κυττάρων έως σοβαρή δυσπλασία. Η διήθηση της βασικής στοιβάδας χαρακτηρίζει τον διηθητικό καρκίνο.

Η σοβαρότητα της ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης κατηγοριοποιείται βάσει της απόστασης το προσβεβλημένου επιθηλίου από τη βασική στοιβάδα ως προς την επιφάνεια. Στην περίπτωση που υπάρχει CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia - τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία), παθολογικά κύτταρα περιορίζονται στο κατώτερο τριτημόριο του πολύστοιβου πλακώδους επιθηλίου και αναφέρεται ως ήπια δυσπλασία ή CIN 1, όσα εκτείνονται στο μέσο τριτημόριο χαρακτηρίζονται ως μέτρια δυσπλασία ή CIN 2, μέχρι το ανώτερο τριτημόριο ως σοβαρή δυσπλασία ή CIN 3, όσες αλλοιώσεις καταλαμβάνουν όλο το πάχος αναφέρονται ως καρκίνωμα in situ (CIS). Αντιθέτως, το κυλινδρικό επιθήλιο, λόγω του μονόστοιβου τύπου, δεν παρουσιάζει ανάλογο εύρος νεοπλασματικής νόσου. Οι ιστολογικές ανωμαλίες περιορίζονται είτε στο αδενοκαρκίνωμα in situ (AIS) ή στο αδενοκαρκίνωμα.

Η νεότερη ορολογία της κυτταρολογίας του τραχήλου εισήχθη το 1989 [3], [4]. Μέχρι τότε, ο όρος πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση (Squamous intraepithelial lesion, SIL) χρησιμοποιούνταν εναλλακτικά με την ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία και συχνά χρησιμοποιούνταν σε αναφορές ιστολογικών διαγνώσεων. Λόγω της ιστολογικής ομοιότητας μεταξύ των HVP και CIN 1 δεν μπορούν να διακριθούν με αξιοπιστία και έτσι αναφέρονται γενικότερα ως low-grade squamous intraepithelial lesions (LSILs). Σε αντίθεση, οι CIN 2 και CIN 3/CIS ορίζονται ως high-grade SIL(HSIL). Οι LSILs στερούνται αναπαραγωγιμότητας σαν κυτταρολογική ή ιστολογική διάγνωση, σχετίζονται με ευρύ φάσμα τύπων HPV, και γενικότερα προμηνύουν μια καλοήγη κλινική πορεία. Οι HSILs είναι πιο αναπαραγώγιμοι απο διαγνωστικής άποψης, προκαλούνται από τύπους HPV με

καρκινογόνο ιδιότητα και έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εξαλλαγής σε καρκίνο[5]. Συνεπώς, οι κλινικές παρεμβάσεις στοχεύουν κυρίως στις HGSIL αλλοιώσεις (Εικόνα 2).

Ανεξαρτήτως της χρησιμοποιούμενης ορολογίας, η κυτταρολογία του τραχήλου αποτελεί εργαλείο για screening που προτρέπει σε περεταίρω διερεύνηση και δεν θα πρέπει να συγχέεται με την ιστολογική διάγνωση. Τα αποτελέσματα της κυτταρολογίας σπάνια οδηγούν στο επόμενο στάδιο της εκτίμησης της ασθενούς. Η ιστολογική διάγνωση, όπου η βιοψία λαμβάνεται κατά την κολποσκόπηση, χρησιμοποιείται για να διαγνώσει την παρουσία και τη σοβαρότητα μιας νεοπλασίας του κατώτερου γεννητικού σωλήνα. Έτσι με τη σωστή ιστολογική διάγνωση ακολουθείται η κατάλληλη θεραπευτική στρατηγική.



Εικόνα 2: Ταξινόμηση τραχηλικών αλλοιώσεων[3]

Ανατομικές εντοπίσεις

Έξω γεννητικά όργανα



Εικόνα 3: Κονδυλωματώδης αλλοίωση αιδοίου[419]

Προκαρκινοματώδεις αλλοιώσεις του γυναικείου κατώτερου γεννητικού σωλήνα είναι συχνά πολυεστιακές, μπορεί να περιλαμβάνουν όλες τις δομές και να εμφανίζονται παρόμοιες με καλοήθεις βλάβες (Εικόνα 3). Για παράδειγμα, η μικροθηλωμάτωση του αιδίου είναι μια καλοήθης παραλλαγή της φυσιολογικής ανατομίας που χαρακτηρίζεται

από μικροσκοπικές προσεκβολές της έσω επιθηλιακής μεμβράνης των μικρών χειλέων. Κάθε θηλωματώδης προσεκβολή εγείρεται από την δική της ξεχωριστή βάση και μπορούν εύκολα να θεωρηθούν εσφαλμένα ως αλλοιώσεις που σχετίζονται με HPV. Σε αντίθεση, οι HPV αλλοιώσεις είναι πολυεστιακές, ασύμμετρες, και έχουν πολλαπλές θηλές που εγείρονται από μια μόνο βάση [6]. Η μικροθηλωμάτωση συχνά υποστρέφει αυτόματα χωρίς να ενδείκνυται θεραπευτική αντιμετώπιση [7].

Κόλπος

Ο κόλπος επικαλύπτεται από μη κερατινοποιημένο πλακώδες επιθήλιο που στερείται αδένων. Ωστόσο, περιοχές του κυλινδρικού επιθηλίου μπορούν περιστασιακά να βρεθούν μέσα στον κολπικό βλεννογόνο, μια κατάσταση που ονομάζεται αδένωση και είναι χαρακτηριστική στην τοπική έκθεση σε εξωγενή οιστρογόνα [8]. Αυτές οι περιοχές εμφανίζονται σαν κόκκινες κηλίδες που περιβάλλονται από πλακώδες επιθήλιο και μπορεί να χαρακτηριστούν λανθασμένα ως έλκη ή άλλες αλλοιώσεις. Επιπρόσθετα της επισκόπησης, η προσεκτική ψηλάφηση του κόλπου είναι απαραίτητη, καθώς το διαυγοκυτταρικό αδενοκαρκίνωμα μπορεί να ψηλαφηθεί πρωτύτερα της επισκόπησης.

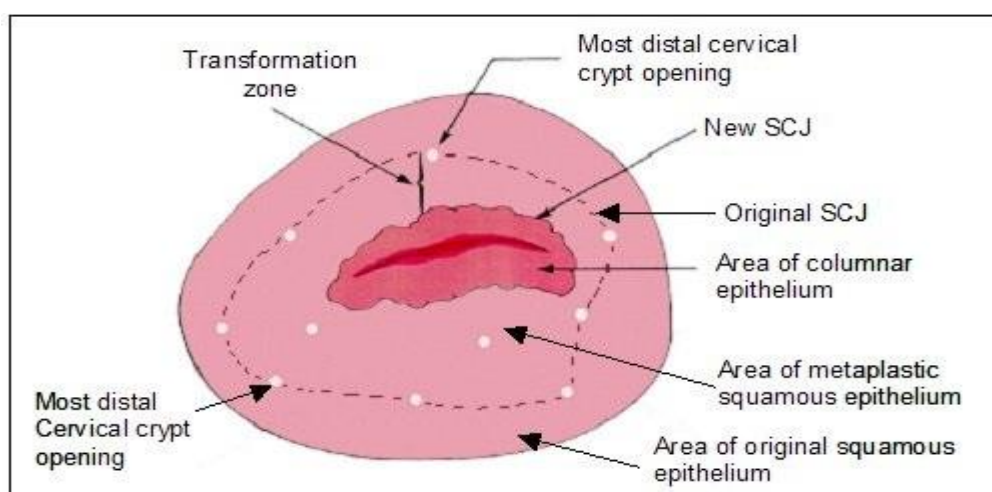
Τράχηλος

Σύνδεση μεταξύ πλακώδους και κυλινδρικού επιθηλίου

Κατά την εμβρυογένεση, η προς τα άνω μετανάστευση του στρωματοποιημένου πλακώδους επιθηλίου από τον ουρογεννητικό κόλπο και την κολπική πλάκα συμβαίνει μέχρι την αντικατάσταση του επιθηλίου του Muller[9]. Αυτή η διαδικασία σταματάει κοντά στο έξω τραχηλικό στόμιο, δημιουργώντας τον φυσιολογική σύνδεση μεταξύ πλακώδους και κυλινδρικού επιθηλίου (Squamocolumnar junction, SCJ). Εδώ, το ροζ, λείο πλακώδες επιθήλιο αναπτύσσεται παράλληλα με το ερυθρό και "βελούδινο" κυλινδρικό επιθήλιο.

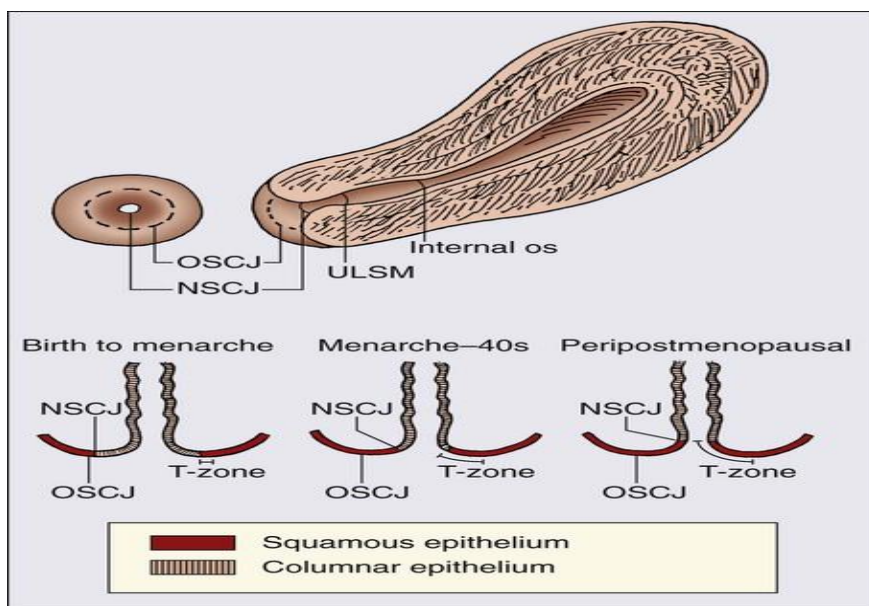
Στην μειοψηφία των γυναικών αυτή η μετανάστευση μπορεί να μην ολοκληρωθεί με αποτέλεσμα ο SCJ να βρίσκεται στο ανώτερο τμήμα του κόλπου. Αυτό έχει παρατηρηθεί σαν φυσιολογική παραλλαγή και επίσης στην έκθεση της μήτρας σε diethylstilbestrol(DES).

Το κυλινδρικό επιθήλιο συνήθως αναφέρεται και ως αδενικό. Αυτό συμβαίνει λόγω των βαθιών λαχνών του κυλινδρικού επιθηλίου όπου δίνει την ιστολογική εντύπωση αδενικού ιστού. Ωστόσο, αυτός ο όρος χρησιμοποιείται λανθασμένα, καθώς οι αληθείς αδένες περιέχουν λόβια και πόρους, τα οποία δεν περιέχονται στον τράχηλο [9].



Εικόνα 4: Αναγνώριση της ζώνης μετάπτωσης[10]

Η τοποθεσία του SCJ ποικίλει με την ηλικία και το ορμονικό προφίλ. Κάτω από την επίδραση των οιστρογόνων, ο SCJ μεταφέρεται προς τα έξω. Αυτό συμβαίνει κατά την ενηλικίωση, την κύηση και την χρήση συνδυασμένων αντισυλληπτικών. Αντιθέτως, ο SCJ υποστρέφει μέσα στο ενδοτραχηλικό κανάλι κατά την εμμηνόπαυση και σε άλλες καταστάσεις όπου τα επίπεδα οιστρογόνων είναι χαμηλά, όπως παρατεταμένη γαλουχία, τη χρήση αντισυλληπτικών που περιέχουν μόνο προγεστερόνη και τέλος στην μετάπλαση του πλακώδους επιθηλίου [11].



Εικόνα 5: Ζώνη μετάπτωσης ανάλογα με τις ηλικιακές ομάδες [353]

Πλακώδης μετάπλαση

Κατά την εφηβεία, η αύξηση των οιστρογόνων οδηγεί στην αυξημένη εναπόθεση γλυκογόνου στο μη κερατινοποιημένο πλακώδες επιθήλιο του κατώτερου γεννητικού σωλήνα. Το γλυκογόνο αποτελεί πηγή υδατανθράκων για τους λακτοβάκιλλους με αποτέλεσμα να επικρατούν στην κολπική χλωρίδα. Αυτά τα βακτήρια παράγουν γαλακτικό οξύ το οποίο μειώνει το pH του κόλπου στο 4,5. Αυτή η μείωση του pH είναι το ερέθισμα για την *πλακώδη μετάπλαση*, η οποία ορίζεται ως η επικείμενη αντικατάσταση του κυλινδρικού επιθηλίου από πλακώδες επιθήλιο στον τράχηλο. Σχετικά αδιαφοροποιήτα εναποτεθειμένα κύτταρα κάτω από την τραχηλικό επιθήλιο αποτελούν προφανείς προγόνους των επικείμενων μεταπλαστικών κυττάρων, τα οποία διαφοροποιούνται περεταίρω σε πλακώδες επιθήλιο. Αυτή η φυσιολογική διαδικασία δημιουργεί μια προοδευτικά διευρυμένη ζώνη μεταπλαστικού επιθηλίου η οποία ορίζεται ως ζώνη μετάπτωσης (Transformation Zone, TZ), η οποία κείται μεταξύ του φυσιολογικού SCJ και του παρόντος κυλινδρικού επιθηλίου. (εικόνα 4)

Ζώνη μετάπτωσης και τραχηλικές νεοπλασίες

Σχεδόν όλα τα νεοπλάσματα του τράχηλου, πλακώδη και κυλινδρικά, δημιουργούνται εντός της ζώνης μετάπτωσης [11]. Τα τραχηλικά και τα μεταπλαστικά κύτταρα της περιοχής είναι ευάλωτα στις ογκογόνες ιδιότητες του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) και των καρκινογόνων [12]. Η πλακώδης μετάπλαση είναι περισσότερο ενεργή κατά την εφηβεία

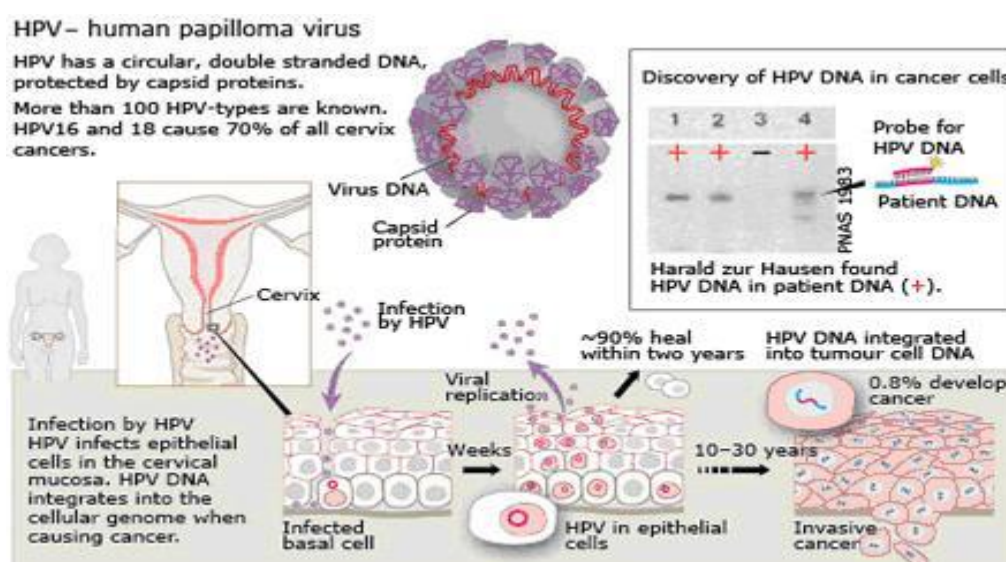
και την κύηση. Αυτό πιθανών εξηγεί τον λόγο για τον οποίο η μικρότερη ηλικία έναρξης της σεξουαλικής ζωής και της πρώτης κύησης αποτελούν παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (Human papillomavirus, HPV)

Ο HPV αποτελεί τον αιτιολογικό παράγοντα της γένεσης ουσιαστικά όλων των τραχηλικών νεοπλασιών και κατέχει μια μεταβαλλόμενη αλλά αξιοσημείωτη μερίδα στα νεοπλάσματα του κόλπου, του αιδίου και του πρωκτού. Επίσης, ο HPV έχει αναγνωριστεί ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για όργανα στόχους εκτός των γεννητικών οργάνων, όπως το κεφάλι και ο λαιμός. Συνολικά, ο HPV είναι υπεύθυνος για περίπου το 5% όλων των καρκίνων [13], [14].

Βασική ιολογία του HPV

Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων είναι ένας απλός DNA ιός με διπλή έλικα γενετικού υλικού και πρωτεϊνική κάψα. Ο HPV μολύνει κυρίως κύτταρα του πλακώδους ή μεταπλαστικού επιθηλίου. Οι τύποι του διακρίνονται από το βαθμό της γενετικής ομολογίας τους [15], [16]. Περίπου στα 130 στελέχη του HPV έχουν αναγνωριστεί. Από αυτά τα στελέχη, τα 30 με 40 μολύνουν κυρίως το κατώτερο γεννητικό σωλήνα.



Εικόνα 6: Κύκλος του ιού HPV[17]

Ο κύκλος του HPV

Το κυκλικό και με διπλή έλικα γενετικό υλικό του HPV περιέχει μόνο εννέα ταυτοποιημένες αλληλουχίες ανάγνωσης [12], [18]. Επιπλέον της ρυθμιστικής περιοχής, περιέχει έξι πρώιμα γονίδια που κυριαρχούν νωρίς στον κύκλο του ιού. Αυτά τα γονίδια εκφράζονται στις κατώτερες επιθηλιακές στοιβάδες. Επιπλέον δύο όψιμα γονίδια εκφράζονται αργότερα στον κύκλο του ιού όταν αυτός βρίσκεται σε κύτταρα που βρίσκονται σε πιο επιφανειακές στοιβάδες[19]. Η έκφραση του γενετικού υλικού του HPV συμβαίνει συγχρόνως και εξαρτάται από τη διαφοροποίηση του πλακώδους επιθηλίου. Επομένως, η ολοκλήρωση του κύκλου του ιού λαμβάνει χώρα μόνο σε ακέραια, πλήρως διαφοροποιημένο πλακώδες επιθήλιο[20]. Τα πλήρως συναρμολογημένα ιικά τμήματα εισχωρούν στα επιφανειακά κύτταρα. Ο ιός έχει χαρακτηριστεί μή-λυτικός ιός, με αποτέλεσμα η δραστηριότητά του να βασίζεται στην φυσική απόπτωση των μολυσμένων κυττάρων του επιθηλίου. Μια νέα μόλυνση αρχίζει όταν τα παράγωγα της έκφρασης των δύο όψιμων γονιδίων (πρωτεΐνες L1 και L2) συνδέονται στην επιθηλιακή βασική μεμβράνη και στα κύτταρα της βάσης, με αποτέλεσμα να επιτρέπεται η είσοδος των τμημάτων του HPV στα νέα κύτταρα στόχους[21].

Τύποι του HPV

Κλινικά οι τύποι του HPV κατηγοριοποιούνται ως υψηλού και χαμηλού κινδύνου βάσει της ογκογόνου δραστηριότητάς τους και της συσχέτισης με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Οι χαμηλού κινδύνου τύποι 6 και 11 ευθύνονται για σχεδόν όλα τα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων. Επίσης τα χαμηλού κινδύνου στελέχη έχουν σπάνια ογκογόνο δράση.

Αντιθέτως, οι επίμονες λοιμώξεις από στελέχη HPV υψηλού κινδύνου απαιτούνται για την ανάπτυξη καρκίνου στον τράχηλο. Τα συχνότερα στελέχη υψηλού κινδύνου είναι: 16,18,31,33,35,45,58 και ευθύνονται για το 95% περίπου των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας παγκοσμίως [22], [23]. Το στέλεχος 16 του HPV είναι το πιο καρκινογόνο από αυτά της ομάδας υψηλού κινδύνου, πιθανών λόγω της αυξημένης τάσης για επιμονή σχετικά με τα υπόλοιπα στελέχη [24]. Επίσης ευθύνεται για το 45% των αλλοιώσεων CIN 3 και του 55% του καρκίνου του τραχήλου παγκοσμίως και των καρκίνων του ορθογεννητικού σωλήνα και του στοματοφάρυγγα [25], [26]. Ο επιπολασμός του στελέχους 18 είναι πολύ χαμηλότερος από αυτόν του 16 στο γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, έχει βρεθεί στο 13% των καρκίνων εκ πλακώδους επιθηλίου και σε υψηλότερα ποσοστά στο αδеноκαρκίνωμα και στο αδеноπλακώδες καρκίνωμα του τραχήλου (37%)[26]. Τα στελέχη 16 και 18 μαζί ευθύνονται για το 70% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας.

Οι τύποι HPV που ανευρίσκονται συχνότερα στον καρκίνο του τραχήλου (16,18,31,45) είναι επίσης αυτοί με τον μεγαλύτερο επιπολασμό στον γενικό πληθυσμό. Ο HPV 16 είναι επίσης ο πιο συχνός τύπος που ανευρίσκεται στις αλλοιώσεις χαμηλού βαθμού στις γυναίκες χωρίς νεοπλασία στον τράχηλο[27]. Η μόλυνση με στέλεχος υψηλού κινδύνου δεν καταλήγει από μόνη της σε νεοπλασία. Όμως η επιπλέον παρουσία περιβαλλοντικών παραγόντων και συνθηκών στα κύτταρα φορείς καθορίζει αν τα στελέχη θα προκαλέσουν τραχηλική νεοπλασία.

Μετάδοση του HPV

Η μετάδοση του HPV στα γεννητικά όργανα είναι αποτέλεσμα άμεσης, συνήθως μέσω σεξουαλικής, επαφής, μέσω βλεννώδων μεμβρανών και σωματικών υγρών συντρόφου με κλινική(κονδυλώματα) ή υποκλινική μόλυνση με HPV [28][29].

Λίγα είναι γνωστά σχετικά με την μολυσματικότητα των υποκλινικών HPV λοιμώξεων αλλά θεωρείται ότι είναι υψηλή, ειδικά όταν το ιικό φορτίο είναι υψηλό. Είναι γενικά αποδεκτό ότι ο HPV έχει πρόσβαση στην βασική στοιβάδα και τη βασική μεμβράνη μέσω μικροεκδορών του επιθηλίου που προκαλούνται κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής. Μόλις συμβεί η μόλυνση, τα κύτταρα αυτά αποτελούν πηγή αποθήκευσης του ιού.

Η λοίμωξη από HPV είναι πολυεστιακή, που σημαίνει ότι συμβαίνει σε περισσότερα από ένα σημεία του κατώτερου γεννητικού σωλήνα στην πλειονότητα των περιπτώσεων (Bauer, 1991; Spitzer, 1989). Επομένως, η νεοπλασία σε ένα σημείο αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασίας οπουδήποτε στον κατώτερο γεννητικό σωλήνα, με τον τράχηλο να είναι το πιο ευάλωτο σημείο. Επίσης, ταυτόχρονες μολύνσεις με πολλαπλά στελέχη του ιού συμβαίνουν με υψηλή συχνότητα [25].

Τρόποι μετάδοσης

Οι περισσότερες λοιμώξεις από HPV των γεννητικών οργάνων συμβαίνουν από την σεξουαλική διείσδυση. Οι λοιμώξεις από στελέχη υψηλού κινδύνου είναι γενικά περιορισμένες σε γυναίκες μετά την έναρξη της σεξουαλικής τους ζωής. Θετικός έλεγχος για χαμηλού κινδύνου τύπους του ιού έχει βρεθεί σε γυναίκες πριν την έναρξη της σεξουαλικής τους ζωής πιθανότατα από τη χρήση ενδοκολπικών ταμπόν ή από δακτυλική διείσδυση[30]–[32]. Έχει αναφερθεί πρόσφατα, σε γυναίκες πριν την έναρξη της σεξουαλικής τους ζωής, ότι μπορούν να μολυνθούν ακόμη και με στελέχη υψηλού κινδύνου, αλλά είναι εξαιρετικά σπάνιο[17]. Η μετάδοση μέσω μολυσμένων αντικειμένων, γνωστή για τη μετάδοση κονδυλωμάτων εκτός των γεννητικών οργάνων, δεν έχει αποδειχθεί ακόμη αλλά εξηγεί πολλές από αυτές τις περιπτώσεις[33]. Οι τριόποι μη

σεξουαλικής μετάδοσης του ιού παραμένουν ασαφείς και είναι αντικείμενο για μελέτη στο μέλλον.

Μετάδοση από του στόματος ή δια χειρός στα γεννητικά όργανα είναι επίσης πιθανή, αλλά λιγότερο συχνή από την επαφή των γεννητικών οργάνων μεταξύ τους, και κυρίως από την διείσδυση[32]. Γυναίκες θετικές σε λοίμωξη με HPV που έχουν επαφές με το ίδιο φύλο συχνά αναφέρουν παλαιότερες επαφές με άντρες. Οι γυναίκες που ανήκουν σ αυτήν την υποομάδα έχουν τα ίδια ποσοστά λοιμώξεων με στελέχη HPV υψηλού κινδύνου και παθολογικής τραχηλικής παθολογίας αλλά υποβάλλονται σε screening το τραχήλου λιγότερο συχνά[34]. Οι ομοφυλόφιλες γυναίκες που δεν είχαν ποτέ σεξουαλική επαφή με άντρα φαίνεται να έχουν τον ίδιο κίνδυνο λοίμωξης από HPV λόγω της δακτυλικής, στοματικής επαφής και της χρήσης αντικειμένων κατά την επαφή. Συνεπώς, όλες οι σεξουαλικά ενεργές γυναίκες θα πρέπει να υπόκεινται έλεγχο με test Pap σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ανεξαρτήτως σεξουαλικής προτίμησης.

Συγγενής HPV λοίμωξη

Ανεξαρτήτως του υψηλού επιπολασμού των λοιμώξεων HPV των γεννητικών οργάνων, η κάθετη μετάδοση(από τη μητέρα στο νεογνό) είναι σπάνια. Βλάβες στους επιπεφυκότες, στο λάρυγγα, στο αιδοίο ή περιπρωκτικά μπορούν να εμφανιστούν κατά την γέννηση ή να αναπτυχθούν μέσα στα επόμενα τρία χρόνια μετά τη γέννηση και είναι αποτέλεσμα της περιγεννητικής έκθεσης σε HPV της μητέρας [35]. Σύμφωνα με τους Silverberg et al και Syrjanen et al η μόλυνση δεν σχετίζεται με την παρουσία κονδυλωμάτων στα γεννητικά όργανα της μητέρας ή στην γεννητική οδό [36], [37]. Συνεπώς, η καισαρική τομή λόγω λοίμωξης της μητέρας από HPV δεν συστήνεται. Εξαιρέσεις αποτελούν περιπτώσεις μεγάλων βλαβών στα γεννητικά όργανα που αποφράσουν την γεννητική οδό ή υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας από τον τραυματισμό των βλαβών αυτών κατά τον κολπικό τοκετό.

Τα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων που αναπτύσσονται στα παιδιά μετά την βρεφική ηλικία είναι πάντα ένα πιθανό σενάριο σεξουαλικής κακοποίησης. Ωστόσο, η μόλυνση από μη σεξουαλική επαφή, αυτοανοσοποίηση, ή από τη χρήση μολυσμένων αντικειμένων μπορεί να θεωρηθεί πιθανή [17], [35], [38], [39].

Αποτελέσματα μόλυνσης από HPV

Η μόλυνση των γεννητικών οργάνων από HPV μπορεί να επιφέρει ποικιλία αποτελεσμάτων. Η λοίμωξη μπορεί να είναι λανθάνουσα ή ενεργή. Επιπροσθέτως, η ενεργός φάση μπορεί να είναι αναπαραγωγική, δηλαδή να οδηγεί σε δημιουργία νέων ιών, ή να είναι νεοπλαστική, δηλαδή να δημιουργεί προδιηθητικές βλάβες ή ακόμη και κακοήθεια. Οι

περισσότερες αναπαραγωγικές και νεοπλαστικές λοιμώξεις είναι υποκλινικές παρά κλινικά εμφανείς σαν κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων ή εμφανείς κακοήθεις βλάβες. Τελικά, ή λοίμωξη με HPV μπορεί να είναι παροδική ή εμμένουσα με ή χωρίς την ανάπτυξη νεοπλασίας. Η νεοπλασία είναι το λιγότερο κοινό αποτέλεσμα της λοίμωξης από HPV.

Λανθάνουσα φάση HPV λοίμωξης

Η λανθάνουσα λοίμωξη αναφέρεται σε αυτή που τα κύτταρα είναι μολυσμένα, αλλά παραμένουν ήρεμα. Το ιικό γονιδίωμα παραμένει επισωματικό, που σημαίνει ότι είναι ακέραιο και δεν έχει ενσωματωθεί στο γενετικό υλικό του κυττάρου ξενιστή. Επίσης δεν αναγνωρίζονται αλλοιώσεις στους μολυσμένους ιστούς, καθώς ο ιός δεν αναπαράγεται. Λίγα είναι γνωστά σχετικά με την επίπτωση, τον φυσιολογικό ιικό κύκλο και την σημασία την λανθάνουσας φάσης, καθώς το ιικό φορτίο είναι κάτω από τα ανιχνεύσιμα όρια. Είναι ακόμη άγνωστο αν η εμφανής κάθαρση του HPV κλινικά ή με τη χρήση των τρεχόντων μεθόδων έχει σαν αποτέλεσμα την πλήρη εκκρίζωση του από τους προσβεβλημένους ιστούς ή τους επαναφέρει στη λανθάνουσα φάση.

Αναπαραγωγική φάση HPV λοίμωξης

Η αναπαραγωγική φάση της λοίμωξης από HPV χαρακτηρίζεται από την ολοκλήρωση του κύκλου ζωής του ιού και από την αύξηση του πληθυσμού των μολυσματικών τμημάτων του ιού. Όπως προηγουμένως περιγράφηκε, η παραγωγή του ιού ολοκληρώνεται συγχρόνως με την ολοκλήρωση της διαφοροποίησης του πλακώδους επιθηλίου, το οποίο καταλήγει με προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο των πλακωδών κυττάρων και απόπτωση της επιφάνειας του επιθηλίου. Επομένως, αυτές οι λοιμώξεις έχουν μικρή ή και καθόλου πιθανότητα κακοήθειας. Όπως και στην λανθάνουσα φάση, το κυκλικό γονιδίωμα του HPV παραμένει επισωματικό και έτσι η ογκογόνος ισχύς του παραμένει σε χαμηλά επίπεδα [40], [41]. Κατά το χρονικό διάστημα 2 με 3 εβδομάδες συμβαίνει παραγωγή πληθώρας μολυσματικών ιικών τμημάτων[12].

Οι λοιμώξεις παραγωγικής φάσης στα γεννητικά όργανα και των δύο φύλων εμφανίζονται ως κονδυλώματα ή συχνότερα παραμένουν υποκλινικές. Οι υποκλινικές λοιμώξεις μπορούν εμμέσως να αναγνωριστούν με την κυτταρολογία ως χαμηλού βαθμού πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (low-grade squamous intraepithelial lesions, LSILs), με κολποσκόπηση, ή από ιστολογική ταυτοποίηση σαν αποπλατυσμένο κονδυλώμα ή CIN 1. Ωστόσο, αυτές οι διαγνώσεις είναι έμμεσες και δεν καθορίζουν ακριβώς την παρουσία ή όχι του HPV.

Νεοπλαστική φάση της λοίμωξης

Στις αλλοιώσεις CIN 3 και στις καρκινωμάτωδεις, το κυκλικό γονιδίωμα του HPV ανοίγει και ενσωματώνεται σε τυχαίες θέσεις στο γονιδίωμα του κυττάρου ξενιστή με αποτέλεσμα να ακολουθεί ανεξέλεγκτη μεταγραφή των ογκογονιδίων E6 και E7[40], [41]. Τα παράγωγα, οι ογκοπρωτεΐνες E6 και E7, επεμβαίνουν στην λειτουργία επιταχύνοντας την αποδόμηση του p53 και pRB, τα οποία είναι ογκοκατασταλτικές πρωτεΐνες κλειδιά. Αυτό καθιστά τα προσβεβλημένα κύτταρα ευάλωτα σε κακοήγη εξαλλαγή με το να χάνουν τον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου, του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, και της συσσώρευσης του DNA με το χρόνο[20].

Στις προδιηθητικές αλλοιώσεις, η φυσιολογική επιθηλιακή διαφοροποίηση περιορίζεται. Ο βαθμός ανώμαλης ωρίμανσης του επιθηλίου χρησιμοποιείται για να βαθμονομήσει ιστολογικά την αλλοίωση σε χαμηλού, μετρίου και σοβαρή δυσπλασία ή CIN. Η μέση ηλικία διάγνωσης της χαμηλού βαθμού δυσπλασίας στον τράχηλο είναι μικρότερη από αυτήν της υψηλόβαθμης δυσπλασίας και του διηθητικού καρκίνου. Επομένως, εδώ και καιρό έχει θεωρηθεί ότι η νόσος υπάρχει συνεχώς με εξέλιξη από χαμηλού σε σοβαρού βαθμού αλλοιώσεις με το χρόνο. Μια εναλλακτική θεωρία προτείνει ότι οι χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις είναι παροδικές και δεν έχουν ογκογόνο δράση, ενώ οι υψηλόβαθμες αλλοιώσεις και οι καρκίνοι είναι μονοκλωνικές και προκύπτουν από την αρχή χωρίς να προϋπάρχει χαμηλόβαθμη αλλοίωση[42], [43]. Αυτό μπορεί να εξηγήσει γιατί μερικές καρκινικές αλλοιώσεις διαγιγνώσκονται μετά από αρνητικούς κυτταρολογικούς ελέγχους.

Η φυσική ιστορία της λοίμωξης από HPV

Η λοίμωξη από HPV, κυρίως από τα στελέχη υψηλού κινδύνου, είναι πολύ συχνές μετά την έναρξη της σεξουαλικής ζωής[32], [44]. Ο Colins et al(2002) διεξήγαγαν μια γεωγραφική μελέτη με 242 γυναίκες οι οποίες εξετάστηκαν έξι μήνες μετά την έναρξη της σεξουαλικής τους ζωής και παρέμειναν μονογαμικές με ένα σύντροφο. Κατά τη διάρκεια της τριετούς μελέτης τους, 46% εμφάνισαν λοίμωξη από HPV. Ο μέσος χρόνος από την λοίμωξη ήταν λιγότερο από τρεις μήνες. Επομένως, η λοίμωξη από HPV είναι ένας ενδεικτικός παράγοντας έναρξης της σεξουαλικής ζωής και δεν αποτελεί ενδεικτικό πολυτάραχης σεξουαλικής ζωής.

Οι περισσότερες αλλοιώσεις από HPV, είτε κλινικές ή υποκλινικές, υποστρέφουν αυτόματα, ειδικά σε έφηβες και νέες γυναίκες[45], [46]. Πολλές μελέτες δείχνουν ότι οι λοιμώξεις από χαμηλού κινδύνου στελέχη HPV υποστρέφουν γρηγορότερα από αυτές που περιλαμβάνουν στελέχη υψηλού κινδύνου [47]–[49]. Οι νεότερες γυναίκες συχνά εμφανίζουν αλλαγές στα

στελέχη του HPV, αποτέλεσμα που αντικατοπτρίζει την παροδικότητα της λοίμωξης και της επακόλουθης επαναλοίμωξης από νέους συντρόφους [45], [50].

Εκτιμήσεις βραχυπρόθεσμων κινδύνων ανάπτυξης αλλοιώσεων από την επίπτωση της μόλυνσης από HPV έως την υψηλόβαθμη νεοπλασία σε νέες γυναίκες εκτείνεται από 3 έως 31 τοις εκατό[47], [51]. Ο κίνδυνος ανάπτυξης υψηλόβαθμης αλλοίωσης αυξάνεται με την ηλικία, καθώς η λοίμωξις με HPV σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας είναι πιθανότερο να είναι επίμονες[52].

Επίπτωση του HPV

Ο ιός HPV των γεννητικών οργάνων αποτελεί την συχνότερη σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη. Τα κέντρα ελέγχου και πρόληψης της νόσου(2002) εκτιμούν ότι ο κίνδυνος για μια γυναίκα να μολυνθεί από HPV των γεννητικών οργάνων μέχρι την ηλικία των 50 είναι μεγαλύτερη του 80 %. Τα περισσότερα περιστατικά μολύνσεων εμφανίζονται σε γυναίκες νεότερες των 25 ετών. Η επίπτωση στις Αμερικανίδες γυναίκες μεταξύ 14 και 59 ετών από έναν έλεγχο για HPV των γεννητικών οργάνων είναι 27 %. Το ποσοστό είναι υψηλότερο στην ηλικιακή ομάδα 20 έως 24 ετών (45%) και γίνεται λιγότερο συχνό σε μεγαλύτερες ηλικίες[53]. Συγκριτικά, ο επιπολασμός των κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων είναι περίπου στο 1% και οι κυτταρολογικές αλλοιώσεις λιγότερο από δέκα 10%. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι οι υποκλινικές λοιμώξεις είναι συχνότερες των εμφανών[42].

Παράγοντες κινδύνου

Οι σημαντικότεροι παράγοντες για την απόκτηση λοίμωξης από HPV των γεννητικών οργάνων είναι ο αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων και το νεαρό της ηλικίας έναρξης της σεξουαλικής ζωής[54]–[57].

Διάγνωση

Η υποψία μόλυνσης από HPV εγείρεται από την εμφάνιση αλλοιώσεων και από τα αποτελέσματα της κυτταρολογίας, της ιστολογίας και της κολποσκόπησης. Τα παραπάνω διαγνωστικά μέσα είναι υποκειμενικά ανακριβή. Επιπροσθέτως, οι ορολογικές εξετάσεις είναι αναξιόπιστες και μη ικανές να διαχωρίσουν την παλαιά από την τρέχουσα λοίμωξη [58], [59]. Επομένως, η σωστή διάγνωση μπορεί να γίνει μόνο με απευθείας ανίχνευση DNA HPV. Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί ιστολογικά με υβριδισμό in situ, με NAAT (Nucleic Acid Amplification Test), με τεχνικές PCR και με άλλες μεθόδους [60]. Επί του παρόντος, δυο προϊόντα έχουν πάρει έγκριση από τον FDA για κλινική χρήση. Το Digene HC2 High-Risk HPV DNA Test χρησιμοποιεί μια μίξη από ανιχνευτές RNA για την ανίχνευση 13 τύπων HPV. Το

νεότερο Cervista HPV HR test χρησιμοποιεί DNA ενίσχυση για να ανιχνεύσει τα ίδια 13 στελέχη HPV όπως το Digene με τη διαφορά ότι μπορεί να ανιχνεύσει ένα επιπλέον στέλεχος που ανήκει στην ομάδα του υψηλού κινδύνου (HPV 66). Και τα δύο τεστ ανιχνεύουν λοιμώξεις από στελέχη υψηλού κινδύνου αλλά δεν μπορούν να προσδιορίσουν τον ακριβή τύπο του ιού. Ωστόσο, ένα διαφορετικό τεστ, το Cervista HPV 16/18, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε θετικά δείγματα από τα δύο προαναφερθέντα τεστ για να διαγνώσει λοιμώξεις από τα περισσότερα καρκινογόνα στελέχη 16 και 18. Για την πραγματοποίηση αυτών των τεστ, χρησιμοποιείται η υγρή κυτταρολογία (Thinprep Pap Test).

Σε περίπτωση που βρεθούν τυπικά κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων σε μια νεαρή γυναίκα ή αναγνωριστούν υψηλόβαθμες αλλοιώσεις ή διηθητικός καρκίνος από την κυτταρολογία και την ιστολογία, τότε η λοίμωξη από HPV είναι δεδομένη και ο έλεγχος για HPV δεν κρίνεται απαραίτητος. Ο έλεγχος ρουτίνας για την επιβεβαίωση της λοίμωξης από HPV δεν αποτελεί ένδειξη εκτός από screening για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε γυναίκες μεγαλύτερες των 30 ετών, σε διαλογή και παρακολούθηση επιβεβαιωμένων κυτταρολογικών ανωμαλιών, στην παρακολούθηση μετά από θεραπεία. Ο έλεγχος με HPV DNA test δεν αποτελεί ένδειξη στον πρωτογενή έλεγχο σε γυναίκες νεότερες των 30 ετών και καμία ένδειξη σε γυναίκες κάτω των 21 ετών λόγω των υψηλών ποσοστών επιπολασμού σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες. Επίσης, το HPV DNA test δεν έχει έγκριση από τον FDA για χρήση σε γυναίκες μετά από ολική υστερεκτομή. Δεν υπάρχει πλέον κλινική ένδειξη για χρήση σε χαμηλού κινδύνου HPV, γιατί με αυτόν τον τρόπο μπορεί να οδηγηθούμε σε υπέρογκες δαπάνες, επιπλέον έλεγχο και υπερθεραπεία.

Θεραπεία από HPV λοίμωξη

Οι ενδείξεις για θεραπεία λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων που σχετίζονται με HPV είναι τα εμφανή κονδυλώματα τα οποία προκαλούν λειτουργική ή ψυχική δυσφορία, οι υψηλόβαθμες νεοπλασίες και ο διηθητικός καρκίνος. Οι λοιμώξεις από HPV που διαγιγνώσκονται με την κλινική πράξη, την κυτταρολογία, την ιστολογία ή το HPV DNA τεστ δεν πρέπει να οδηγούνται σε θεραπεία.

Πληθώρα θεραπευτικών προσεγγίσεων είναι διαθέσιμες για την αντιμετώπιση κονδυλωμάτων και επιλέγονται αναλόγως το μέγεθος, την εντόπιση και τον αριθμό των βλαβών. Τεχνικές μηχανικής αφαίρεσης ή καταστροφής, χρήση τοπικών ανοσοτροποποιητών, χημικός ή θερμικός καυτηριασμός μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση των βλαβών. Δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία για τις υποκλινικές

περιπτώσεις, ενώ μπορούν να προκληθούν βλάβες στον κατώτερο γεννητικό σωλήνα από προσπάθειες αντιμετώπισης λοιμώξεων που συνήθως υποστρέφουν αυτόματα.

Η εξέταση του άντρα συντρόφου δεν επωφελεί την γυναίκα σύντροφο επηρεάζοντας την επαναμόλυνση ή αλλάζοντας την στρατηγική θεραπείας για κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων ή για νεοπλασίες του κατώτερου γεννητικού σωλήνα[61].

Πρόληψη από HPV λοίμωξη

Συμπεριφορικές παρεμβάσεις

Αποχή από τη σεξουαλική πράξη, καθυστερημένη έναρξη της σεξουαλικής ζωής, περιορισμός των σεξουαλικών συντρόφων είναι λογικές στρατηγικές για την αποφυγή ή περιορισμό των λοιμώξεων από HPV και των επιπτώσεων από τη λοίμωξη. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία από τη συμβουλευτική και την αλλαγή της σεξουαλικής συμπεριφοράς.

Προφυλακτικά

Η χρήση προφυλακτικών συστήνεται για την προστασία από σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων (ΣΜΝ) γενικότερα, αλλά η αποτελεσματικότητά τους ειδικότερα στην προστασία από την μετάδοση του HPV είναι λιγότερο βέβαιη. Τα προφυλακτικά για άνδρες είναι περισσότερο αποτελεσματικά στην προστασία από ΣΜΝ διαμέσου των σωματικών υγρών και από τις επιφάνειες των βλεννογόνων, και λιγότερο αποτελεσματικά στην μετάδοση από δέρμα σε δέρμα, όπως στην περίπτωση του HPV. Επιπροσθέτως, τα προφυλακτικά δεν καλύπτουν εξολοκλήρου την πρωκτογεννητική περιοχή η οποία είναι δυνητικά μολυσμένη [62]. Ωστόσο, ο Winer et al(2003) διεξήγαγε την πρώτη προοπτική μελέτη για την χρήση των ανδρικών προφυλακτικών και τον κίνδυνο μόλυνσης από HPV σε νεαρές γυναίκες και έδειξε μείωση στα ποσοστά λοιμώξεων από τον ιό ακόμη και αν τα προφυλακτικά δεν χρησιμοποιούνταν με συνέπεια[32].

Εμβόλια κατά του HPV

Η πρόσφατη και εν εξελίξει ανάπτυξη εμβολίων κατά του HPV προσφέρει σπουδαίες υποσχέσεις για το μέλλον. Η χρήση των εμβολίων έχει στόχο να περιορίσει τις νέες λοιμώξεις και να αναστρέψει την ακολουθία των ήδη υπάρχουσών λοιμώξεων.

Ανοσολογία της HPV λοίμωξης

Η ανοσολογία της λοίμωξης από HPV είναι μερικώς κατανοητή μέχρι σήμερα. Φαίνεται ότι η τοπική και η χυμική ανοσία παρέχει προστασία στην αρχική μόλυνση. Η κυτταρική ανοσία πιθανόν να παίζει βασικότερο ρόλο στην επίμονες λοιμώξεις από HPV, όπως επίσης στην

εξέλιξη ή την υποστροφή των καλόηθων και νεοπλαστικών αλλοιώσεων. Ο HPV αποφεύγει τον ανοσολογικό έλεγχο με διάφορους μηχανισμούς. Αυτοί περιλαμβάνουν περιορισμό της λοίμωξης στο επιθήλιο και επομένως απουσία της φάσης που ο ιός κυκλοφορεί στην συστηματική κυκλοφορία, χαμηλά επίπεδα έκφρασης των πρώιμων γονιδίων, την μη-λυτική και μη φλεγμονώδης φύση της λοίμωξης, και την καθυστερημένη παραγωγή των ανοσογόνων καψιδίων πρωτεϊνών στα επιπολής πλακώδη κύτταρα[63].

Προφυλακτικοί εμβολιασμοί κατά του HPV

Η χρήση των προφυλακτικών εμβολίων ωθούν στην παραγωγή χυμικών αντισωμάτων τα οποία εξουδετερώνουν τον HPV προτού μολύνει τα κύτταρα στόχους (Christensen, 2001). Τα εμβόλια αυτά δεν προστατεύουν από τις προυπαρχουσες λοιμώξεις και από τα θετικά παροδικά HPV τεστ. Ωστόσο, προστατεύουν από την εγκατάσταση νέων και επίμονων λοιμώξεων και από την επερχόμενη ανάπτυξη νεοπλασίας.

Προς το παρόν, δυο εμβόλια έχουν έγκριση από τον FDA για την πρόληψη των λοιμώξεων από HPV και της νεοπλασίας του τραχήλου. Χρησιμοποιούνται ανασυνδυασμένες τεχνολογίες για την συνθετική παραγωγή L1 πρωτεϊνικών καψιδίων για κάθε στέλεχος HPV που εμπεριέχεται στο εμβόλιο. Τα προπαρασκευασμένα τμήματα του ιού έχουν υψηλή ανοσογόνο δράση, αλλά δεν είναι μολυσματικά λόγω της έλλειψης του ιικού DNA [64]. Η ανοσολογική απάντηση και για τα δυο εμβόλια είναι ισχυρότερη και πιο σταθερή από την απάντηση στις φυσικές λοιμώξεις από HPV (Stanley, 2006a; Villa, 2006)[65], [66].

Το Gardasil είναι ισοδύναμο εμβόλιο κατά των τύπων 6,11,16 και 18 του HPV. Το Cevaxir είναι δισθενές εμβόλιο και παρέχει προστασία έναντι των στελεχών 16 και 18 του HPV. Κάθε σκεύασμα περιέχει διαφορετικό ανοσοενισχυτικό που προάγει την ανοσολογική απάντηση του δέκτη των στελεχών του εμβολίου. Η χορήγηση σε τρεις ενδομυϊκές δόσεις κατά τη διάρκεια ενός εξαμήνου, και τα δύο εμβόλια είναι εξαιρετικά ασφαλή και ανεκτά [67], [68]. Οι στρατηγικές εμβολιασμού δίνουν έμφαση στη χορήγηση πριν την έναρξη της σεξουαλικής ζωής, κατά την οποία τα πιθανά οφέλη είναι σπουδαία. Ωστόσο, το ιστορικό προηγηθείσας σεξουαλικής επαφής ή λοίμωξης σχετιζόμενης με HPV δεν αποτελεί αντένδειξη στην χορήγηση του εμβολίου. Αυτό συμβαίνει λόγω του ότι η έκθεση και το μέγεθος της φυσικής ανοσολογικής απάντησης στους τύπους του HPV που στοχεύουν τα εμβόλια δεν μπορεί να προσδιοριστεί για κάθε άνθρωπο ξεχωριστά. Επομένως, δεν συνίσταται έλεγχος για HPV προ του εμβολιασμού [69]. Ο οργανισμός ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) συστήνει ότι οποιοδήποτε σκεύασμα εμβολίου θα πρέπει να χορηγείται ως ρουτίνα σε κορίτσια 11 με 12 ετών. Ο εμβολιασμός επίσης

συστήνεται για την ηλικιακή ομάδα 13 με 26 ετών, ιδανικά πριν την πιθανή έκθεση με την σεξουαλική επαφή [70]. Το εμβόλιο μπορεί να χορηγηθεί σε θηλάζουσες γυναίκες αλλά όχι σε εγκύους (κατηγορία Β)[69]. Ανοσοκατασταλμένες γυναίκες είναι υποψήφιες για την χορήγηση του εμβολίου αλλά θεωρητικά μπορεί να μην αναπτύξουν τόσο υψηλούς τίτλους αντισωμάτων όσο οι ανοσοεπαρκείς γυναίκες. Οι γυναίκες θα πρέπει να συμβουλευούνται ότι το εμβόλιο καλύπτει έναντι του 70 τοις εκατό των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας, αλλά δεν προστατεύει έναντι του 30 τοις εκατό που προκαλείται από ογκογόνους τύπους που δεν καλύπτονται από το εμβόλιο. Ο εμβολιασμός ωστόσο, δεν καταργεί την ανάγκη για screening για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Και τα δυο σκευάσματα εμβολίων δείχνουν αποτελεσματικότητα γύρω στο 100 % στην πρόληψη από την λοίμωξη με υψηλόβαθμη νεοπλασία από τους τύπους του ιού 16 και 18 [71], [72]. Οι συζητήσεις για το ποιο σκεύασμα υπερέχει κυμαίνονται γύρω από το εύρος των λοιμώξεων από HPV και των αλλοιώσεων που έχουν προληφθεί, γύρω από την προστασία έναντι ιών που δεν καλύπτονται από το εμβόλιο και τέλος γύρω από την ισχύ και την διάρκεια της ανοσολογικής απάντησης που προκαλείται [73].

Αρχικά, το Gardasil προστατεύει επιπλέον έναντι των στελεχών 6 και 11, τα οποία προκαλούν σχεδόν όλα τα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων καθώς και σημαντικών ποσοστών χαμηλόβαθμων κυτταρολογικών ανωμαλιών που χρήζουν παρακολούθησης. Το Gardasil έχει εγκριθεί για την προστασία έναντι των κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων σε γυναίκες αλλά και άνδρες. Επίσης έχει έγκριση από τον FDA για την προστασία από νεοπλασίες του κόλπου, του αιδοίου και του πρωκτού [70]. Το Cevaxix δεν προστατεύει από τα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων και δεν έχει εγκριθεί ακόμη για την προστασία των αλλοιώσεων του κατώτερου γεννητικού σωλήνα εκτός από τον τράχηλο της μήτρας.

Σχετικά με το δεύτερο σημείο των συζητήσεων, το Cevaxix έχει εμφανίσει επιπλέον προστασία έναντι των στελεχών 45, 31, 52 του HPV ενώ το Gardasil εμφανίζει αντίδραση μόνο για το στέλεχος 31. Το στέλεχος 45 είναι σημαντικός παράγοντας για την πρόκληση αδenoκαρκινώματος στον τράχηλο. Αυτοί οι όγκοι είναι δυσκολότεροι στην εντόπισή τους και στην πρόληψή τους σχετικά με τις πλακώδεις αλλοιώσεις και η επίπτωσή τους αυξάνεται [74]. Αυτή η επιπλέον κάλυψη από στελέχη που δεν έχει προσχεδιαστεί μπορεί δυνητικά να παρέχει προστασία για ένα επιπλέον 10 με 20 τοις εκατό των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας.

Συγκρίνοντας την ανοσολογική απάντηση, και τα δυο σκευάσματα προκαλούν υψηλή ανοσολογική απάντηση και δείχνουν διατήρηση της προστασίας για τουλάχιστον 5 έτη μετά τον εμβολιασμό. Το Cevaxix ισχυρίζεται ότι η ανοσοδραστική του ουσία προκαλεί υψηλότερα και πιο παρατεταμένα επίπεδα αντισωμάτων από Gardasil. Ωστόσο, τα επίπεδα των αντισωμάτων δεν σχετίζονται απαραίτητα με τη διάρκεια της προστασίας με αποτέλεσμα και τα δυο σκευάσματα να εμφανίζουν εξαιρετική ανοσολογική μνήμη [73].

Η αποτελεσματικότητα και των δυο σκευασμάτων δεν έχει συγκριθεί σε καμία δημοσιευμένη κλινική μελέτη προς το παρόν. Ωστόσο είναι εμφανές ότι και τα δυο σκευάσματα μπορούν να μειώσουν το φορτίο των ασθενειών που σχετίζονται με τον HPV, αν και δεν έχει αποδειχθεί να μειώνει την επίπτωση ή την θνητότητα από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας συγκριτικά με τον τακτικό έλεγχο κυτταρολογίας.

Θεραπευτικά εμβόλια

Η εξέλιξη αποτελεσματικών θεραπευτικών εμβολίων για τη μείωση και την εξάλειψη των εδραιωμένων λοιμώξεων από HPV, περιλαμβάνοντας τα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων, των προδιηθητικών αλλοιώσεων και του διηθητικού καρκίνου αποτελεί περεταίρω πρόκληση. Η κυτταρική ανοσία του HPV είναι περισσότερο περίπλοκη και λιγότερο κατανοητή από την χυμική ανοσία. Επίμονη λοίμωξη από HPV σε κάθε τύπο της είναι μια ένδειξη ότι η ανοσολογική αντίδραση από το κύτταρο στόχο έχει αποφευχθεί. Πρόσφατες έρευνες και κλινικές μελέτες έχουν αναλυθεί και προς το παρόν έχουν δείξει πολύ περιορισμένη αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών εμβολίων[75].

Τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (CIN)

Επίπτωση

Μπορεί να υπολογιστεί μόνο η αληθής επίπτωση από CIN. Από το περίπου 7 τοις εκατό των test Pap με επιθηλιακές ανωμαλίες που ανευρίσκεται ετησίως στις ΗΠΑ, ίσως τα μισά αντιπροσωπεύουν κάθε ιστολογικό τύπο CIN [2]. Η επίπτωση από CIN ποικίλει αναλόγως τον πληθυσμό που απευθύνεται, καθώς σχετίζεται στενά με τη νεαρή ηλικία της έναρξης της σεξουαλικής ζωής, κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες, και παράγοντες που σχετίζονται με τη συμπεριφορά και τον τρόπο ζωής. Επιπλέον, οι κλινικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση των CIN, κυρίως κυτταρολογία και κολποσκόπηση, στερούνται ευαισθησίας.

Φυσική ιστορία

Οι προδιθητικές αλλοιώσεις μπορούν να υποστρέψουν τελείως, να παραμείνουν σταθερές για μακρές περιόδους ή να εξελιχθούν σε υψηλότερου βαθμού δυσπλασίες. Ωστόσο λίγες CIN αλλοιώσεις εξελίσσονται σε διηθητικό καρκίνο, με τη νεοπλαστική πιθανότητα να αυξάνεται με τον βαθμό του CIN. Ο Hall και ο Walton (1968) παρατήρησαν εξέλιξη σε CIS στο 6 τοις εκατό των ιστολογικά "λεπτών" δυσπλασιών, 13 τοις εκατό των μέτριων δυσπλασιών και στο 29 τοις εκατό των αξιοσημείωτων δυσπλασιών. Οι λεπτές δυσπλασίες υπέστρεφαν ή εξαφανίζονταν στο 62 τοις εκατό αλλά μόνο το 19 τοις εκατό των αξιοσημείωτων δυσπλασιών. Η καλύτερη διαθέσιμη εκτίμηση παρέχεται από μια ανασκόπηση του Ostor (1993) και παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα. Πρόσφατα ο Castle and associates (2009b) υπολόγισαν ότι περίπου το 40% των CIN 2 υποστρέφουν αυτόματα μέσα στα επόμενα δύο έτη (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Φυσική εξέλιξη των CIN αλλοιώσεων[76]

	Υποστρόφη(%)	Εμμονή(%)	Επιδείνωση σε CIS(%)	Επιδείνωση σε διήθηση(%)
CIN 1	57	32	11	1
CIN 2	43	35	22	5
CIN 3	32	<56	-	>12

Παράγοντες κινδύνου

Οι αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών είναι παρόμοιοι με αυτούς των διηθητικών αλλοιώσεων και αποδεικνύονται χρήσιμοι στην ανάπτυξη πληθυσμιακού ελέγχου και προγραμμάτων πρόληψης. Ο κίνδυνος για τραχηλική νεοπλασία είναι στενότερα σχετιζόμενος με λοιμώξεις από υψηλού κινδύνου στελέχη του HPV και μεγαλύτερες ηλικίες [24], [77], [78]. Άλλοι λιγότερο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου που έχουν προταθεί για την ανάπτυξη τραχηλικής νεοπλασίας είναι η πληθυσμιακή εντόπιση, η συμπεριφορά και παράγοντες σχετιζόμενοι με τη λήψη φαρμάκων.

Ηλικία

Στις ΗΠΑ, η μέση ηλικία διάγνωσης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι τα 48 έτη, περίπου μια δεκαετία αργότερα από αυτήν της CIN[79]. Η λοίμωξη από HPV σε μεγαλύτερη

ηλικία είναι πιθανότερο να είναι επίμονη παρά παροδική. Το πέρας της ηλικίας επίσης επιτρέπει την συσσώρευση μεταλλάξεων οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε κυτταρική κακοήγη εξαλλαγή. Επιπροσθέτως, οι μειωμένες ανάγκες για προγεννητική φροντίδα και αντισύλληψη στις ηλικιακές αυτές ομάδες μειώνουν με τη σειρά τους τα ποσοστά και τη συχνότητα συμμετοχής των γυναικών αυτών σε προγράμματα πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Συμπεριφορά

Η ηλικία έναρξης της σεξουαλικής ζωής, ο μεγάλος αριθμός σεξουαλικών συντρόφων, η σεξουαλική συμπεριφορά του άντρα συντρόφου, το κάπνισμα και οι διατροφικές συνήθειες αποτελούν αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για τραχηλική νεοπλασία με αποτέλεσμα τέτοιου τύπου συμπεριφορές να αυξάνουν τον κίνδυνο ογκογόνου HPV λοίμωξης.

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας έχει καθιερωθεί ως καρκίνος σχετιζόμενος στενά με το κάπνισμα. Αυτό είναι ειδικά αληθές για τους καρκίνους από πλακώδη κύτταρα, και η σχέση με αδеноκαρκινώματα και αδеноπλακώδης καρκίνους του τραχήλου είναι λιγότερο βέβαιη [80]. Το κάπνισμα επίσης αυξάνει το κίνδυνο των προδιηθητικών τραχηλικών αλλοιώσεων και αυτή η σχέση παραμένει ακόμη και μετά από προσαρμογές για HPV θετικότητα και τα χαμηλότερα κοινωνικοοικονομικά κριτήρια [22], [81], [82]. Το τρέχον κάπνισμα, η υψηλή χρήση πακέτων επί των ετών καπνίσματος (pack-years), και το κάπνισμα κατά την εμμηναρχή σχετίζονται όλα με τραχηλική νεοπλασία [83]. Η βιολογική αλήθεια της σχέσης μεταξύ καπνίσματος και τραχηλικής νεοπλασίας υποστηρίζεται από πολλά σημεία: α) η τραχηλική βλέννα των καπνιστών περιέχει καρκινογόνα και προκαλεί μεταλλάξεις, β) οι γενετικές τροποποιήσεις στον ιστό του τραχήλου της μήτρας των καπνιστριών είναι παρόμοια με αυτών που ανευρίσκονται σε νεοπλασίες σχετιζόμενες με κάπνισμα σε άλλα σημεία του σώματος, γ) ο κίνδυνος είναι δόσοεξαρτώμενος και αυξάνεται με το ποσό και την διάρκεια της χρήσης και δ) ο κίνδυνος μειώνεται με τη διακοπή του καπνίσματος [84].

Οι διατροφικές συνήθειες, αν και τα δεδομένα δεν παρέχουν αποτέλεσμα φαίνεται να παίζουν ρόλο με τη σειρά τους. Διαιτητικές ελλείψεις σημαντικών βιταμινών όπως Α, C, E, βήτα καροτένη και φυλικό οξύ ίσως επηρεάζουν την κυτταρική αντίσταση στις μολύνσεις από HPV με αποτέλεσμα να προάγονται οι επίμονες μολύνσεις από ιικά στελέχη και η τραχηλική νεοπλασία. Ωστόσο, στις ΗΠΑ, η έλλειψη συσχέτισης μεταξύ διατροφικών ελλείψεων και τραχηλικής νόσου μπορεί να αντανakλά στην σχετικά επαρκή θρέψη ακόμη και των γυναικών που ανήκουν σε κοινωνίες χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου [85].

Ιατρικοί παράγοντες

Εξωγενείς ορμόνες

Οι μελέτες που συνδέουν την τραχηλική νεοπλασία και τη λήψη εξωγενών ορμονών είναι αντιφατικές και γεμάτες συμπαραγόντες όπως αυξημένη σεξουαλική δραστηριότητα και πληθυσμιακό έλεγχο με test Pap. Επιπροσθέτως, οι καρκίνοι από επιθηλιακά κύτταρα δεν επηρεάζονται γενικότερα από ορμονικούς παράγοντες. Η μεγαλύτερη ανάλυση επιδημιολογικών μελετών μέχρι σήμερα, καταλήγει ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σε γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμένα αντισυλληπτικά και σχετίζεται με την διάρκεια λήψης[86]. Επιπροσθέτως, ο σχετικός κίνδυνος σχεδόν διπλασιάζεται με την πενταετή χρήση συνδυασμένων αντισυλληπτικών. Ο αυξημένος κίνδυνος μειώνεται μετά τη διακοπή των φαρμάκων, και επιστρέφει στα επίπεδα των γυναικών που δεν λαμβάνουν αντισυλληπτικά μια δεκαετία μετά τη διακοπή. Πιθανός μηχανισμός με τον οποίο τα συνδυασμένα αντισυλληπτικά μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου τραχήλου της μήτρας περιλαμβάνει την αυξημένη εμμονή των HPV λοιμώξεων της αυξημένης ογκογόνου έκφρασης του HPV[87]. Ωστόσο, ανάλυση σε νέες γυναίκες που πήραν μέρος στην μελέτη ATLS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low Grade Intraepithelial Lesion Triage Study) ανέδειξε ότι η χορήγηση μη ενέσιμων ορμονικών αντισυλληπτικών, η κύηση, και ο αριθμός των κυήσεων έχουν μικρή επίδραση στην απόκτηση λοιμώξεων HPV υψηλού κινδύνου ή ανάπτυξη CIN 3 [88]. Harris and associates (2009) βρήκαν ότι δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης υψηλόβαθμης νεοπλασίας είτε στις γυναίκες που λαμβάνουν depot-medroxyprogesterone ή σε αυτές που λαμβάνουν συνδυασμένα αντισυλληπτικά. Τελικά, δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος μεταξύ μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που ελάμβαναν συνδυασμένα αντισυλληπτικά (οιστρογόνο-προγεσταγόνα)[89].

Αριθμός κυήσεων

Ο αυξημένος αριθμός των κυήσεων σε μια γυναίκα έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, αλλά δεν είναι ξεκάθαρο αν αυτό έχει να κάνει με την νωρίτερη έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας, με την έκθεση σε προγεσταγόνα ή άλλους παράγοντες. Η ανοσοκαταστολή κατά τη διάρκεια της κύησης, οι ορμονικές επιδράσεις στο τραχηλικό επιθήλιο και στον τραυματισμό του τραχήλου από τη φυσική εξέλιξη του κολπικού τοκετού έχουν προταθεί σαν αιτιολογικοί παράγοντες σχετιζόμενοι με ανάπτυξη νεοπλασίας του τραχήλου [90], [91].

Ανοσοκαταστολή

Μελέτες προτείνουν κατά συνέπεια ότι οι οροθετικές γυναίκες με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) έχουν μεγαλύτερα ποσοστά ανάπτυξης CIN σχετικά με τις αρνητικές γυναίκες [92], [93]. Σε γυναίκες που έχουν μολυνθεί από τον HIV, πάνω από το 60% των τεστ Παπανικολάου επιδεικνύουν κυτταρολογικές ανωμαλίες με το 40% να έχει κολποσκοπική ένδειξη δυσπλασίας. Σε πρόσφατη ανασκόπηση, γυναίκες που έχουν δεχθεί μεταμόσχευση έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας μετά από τη μεταμόσχευση, περιλαμβάνοντας νεοπλάσματα του κατώτερου γεννητικού σωλήνα και του πρωκτικού σωλήνα. Γυναίκες που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα για άλλες διαταραχές έχουν υψηλότερα ποσοστά. Οι ανοσοκατεσταλμένες γυναίκες γενικά εμφανίζουν αυξημένη σοβαρότητα, πολυεστιακή ανάπτυξη αλλοιώσεων, αποτυχία θεραπείας, εμμονή λοιμώξεων, και υποτροπή των νόσων του κατώτερου γεννητικού σωλήνα σχετικά με τις ανοσοεπαρκείς γυναίκες.

Ανεπαρκής πληθυσμιακός έλεγχος

Η πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου προαπαιτεί ταυτοποίηση και εξάλειψη των πρόδρομων ή των πρώιμων διηθητικών αλλοιώσεων μέσω πληθυσμιακού ελέγχου (screening) με κυτταρολογία. Υπολογίζεται ότι οι μισές από τις γυναίκες που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του τραχήλου δεν έχουν υποβληθεί σε έλεγχο και ένα επιπλέον 10% δεν έχουν υποβληθεί σε έλεγχο τα τελευταία 5 χρόνια[94]. Έλλειψη screening αποτελεί κύριο παράγοντα υψηλών ποσοστών καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε περιοχές με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Γυναίκες που ανήκουν σε εθνικές μειονότητες, πρόσφατη μετανάστευση από υποανάπτυκτες χώρες, γυναίκες που κατοικούν σε αγροτικές περιοχές των ΗΠΑ και γηραιότερες γυναίκες αποτελούν επιπλέον παράγοντες αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας [95].

Διαφορική διάγνωση και εκτίμηση των τραχηλικών αλλοιώσεων

Γενικότερα, οι προδιηθητικές αλλοιώσεις του κατώτερου γεννητικού σωλήνα δεν είναι ορατές στην απλή επισκόπηση. Η εξαίρεση σε αυτό είναι η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία κατηγορίας 3 στον κόλπο (VIN 3) που συχνά είναι ορατή, ψηλαφητή ή και τα δύο. Οι μόνες τραχηλικές αλλοιώσεις που είναι ευχερώς ορατές είναι αυτές που βρίσκονται στα μεγαλύτερα στάδια του εύρους της νεοπλασματικής νόσου: κονδυλώματα και διηθητικός καρκίνος. Επομένως, όλες οι ευχερώς ορατές αλλοιώσεις, ιδιαίτερα τα έλκη, οι διαβρώσεις ή οι λευκοπλακίες είναι ενδείξεις για κολποσκόπηση και απαιτούν βιοψία.

Τραχηλική κυτταρολογία

Το screening κυτταρολογίας του τραχήλου της μήτρας αποτελεί μια από τα σπουδαιότερα ιατρικά επιτεύγματα στην σύγχρονη ιστορία. Το τεστ Παπανικολάου ανιχνεύει τις περισσότερες τραχηλικές νεοπλασίες κατά τη διάρκεια της τυπικής παρατεταμένης προκαρκινωματώδους ή αρχόμενης καρκινωματώδους φάσης όπου τα θεραπευτικά αποτελέσματα είναι άριστα.

Αποτελεσματικότητα του screening

Το τεστ Παπανικολάου(test Pap,Smear test), δεν έχει ποτέ αξιολογηθεί σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, ή τυφλές μελέτες. Ωστόσο, χώρες με οργανωμένα προγράμματα screening έχουν συνειδητοποιήσει την δραματική μείωση, στο 60 με 70% , στην επίπτωση και τη θνητότητα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας [96], [97]. Η ειδικότητα του test Pap συνεπώς είναι πολύ υψηλή, προσεγγίζοντας το 98%. Ωστόσο, η ευαισθησία υπολογίζεται σε χαμηλότερα ποσοστά και περισσότερο μεταβλητά. Παρόλο που η επίπτωση στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας εκ πλακωδών κυττάρων συνεχίζει να μειώνεται, η σχετική και η απόλυτη επίπτωση του αδενοκαρκινώματος έχει αυξηθεί, ειδικότερα σε ηλικίες νεότερες των 50 ετών[98]. Το αδενοκαρκίνωμα και το αδenoπλακώδες καρκίνωμα του τραχήλου υπολογίζονται περισσότερο από 20 τοις εκατό των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας. Αυτή η αύξηση πιστεύεται ότι πρόκειται στην μειωμένη ειδικότητα του test Pap στην ανίχνευση αδενοκαρκινώματος παρά αλλοιώσεων στα πλακώδη κύτταρα.

Οι γυναίκες θα πρέπει να είναι ενήμερες για την μειωμένη ειδικότητα του test Pap και της ανάγκης για περιοδικό έλεγχο. Επίσης, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να χρησιμοποιούν το test Pap με κατάλληλο τρόπο σαν έλεγχο screening σε ασυμπτωματικές γυναίκες. Φυσικά ευρήματα ή συμπτώματα ύποπτα για καρκίνο του τραχήλου θα πρέπει να εξετάζονται αμέσως με διαγνωστικά εργαλεία όπως κολποσκόπηση και βιοψία.

Αν και πάνω από το 60% των περιστατικών με καρκίνο του τραχήλου σε πληθυσμούς που υπόκεινται σε έλεγχο screening σχετίζονται με ανεπαρκή έλεγχο, το 30 με 40% αναπτύσσεται στις γυναίκες αυτές που έχουν ελεγχθεί ανεπαρκώς λόγω ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων ή ανεπαρκή καθοδήγηση μετά από παθολογικά αποτελέσματα [99]. Ψευδώς αρνητικά test Pap μπορεί να είναι αποτέλεσμα λανθασμένης δειγματοληψίας, κατά την οποία τα παθολογικά κύτταρα δεν περιέχονται στο δείγμα. Επίσης μπορεί να είναι αποτέλεσμα του εξεταστή, δηλαδή τα παθολογικά δείγματα να μην αναγνωρίζονται από τον εξεταστή, ή από λανθασμένη διατύπωση κατά την οποία τα παθολογικά κύτταρα μπορεί να υποσταδιοποιηθούν ως καλοήγη. Γι αυτό το λόγο λαμβάνονται μέτρα

διασφάλισης ποιότητας και έχουν αναπτυχθεί μηχανογραφημένες τεχνολογίες ελέγχου ούτως ώστε να αποφεύγονται οι τελευταίοι δυο λόγοι. Οι κλινικοί θα πρέπει να βελτιστοποιήσουν τα οφέλη του screening λαμβάνοντας το βέλτιστο κυτταρολογικό δείγμα και παραμένοντας στερεά συμφυόμενοι στις κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση των παθολογικών αποτελεσμάτων.

Διενέργεια test Pap

Προετοιμασία

Ιδανικά, τα tests θα πρέπει να προγραμματίζονται για να αποφεύγεται η έμμηνος ρήση. Οι ασθενείς θα πρέπει να απέχουν από κολπική διείσδυση, πλύση και χρήση κολπικών ταμπόν και φαρμακευτικών ή αντισυλληπτικών σκευασμάτων για τουλάχιστον 24 με 48 ώρες πριν του ελέγχου. Η θεραπεία της τραχηλίτιδας και της κολπίτιδας προ του ελέγχου είναι επιθυμητή. Ωστόσο, ο έλεγχος δεν θα πρέπει να αναβάλλεται λόγω ανεξήγητων εκκρίσεων ή απρογραμμάτιστης αιμόρροιας, καθώς αυτά μπορεί να προκαλούνται από τραχηλικούς ή από άλλα σημεία του γεννητικού σωλήνα καρκίνους.

Η εμφάνιση των κυττάρων από το πλακώδες επιθήλιο του τραχήλου ποικίλει ανάλογα με τη φάση του καταμήνιου κύκλου με τις ορμονικές αλλαγές. Επομένως, είναι απαραίτητο να παρέχονται οι κατάλληλες πληροφορίες για την σωστότερη ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Αυτό περιέχει την τελευταία έμμηνο ρήση (ΤΕΡ), ή παρούσα κύηση, χρήση ορμονών, εμμηνοπαυσιακό προφίλ, κολπική αιμόρροια, και ιστορικό προηγούμενου παθολογικού test Pap, δυσπλασίας ή και καρκίνου. Επιπροσθέτως, η παρουσία συσκευών εντός του ενδομητρίου (IUDs) μπορεί να προκαλέσει αντιδραστικές κυτταρικές μεταβολές και η παρουσία τους θα πρέπει να επισημαίνεται. Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου όπως ανοσοκαταστολή, μετανάστευση από υποανάπτυκτη χώρα ή αμέλεια στον τακτικό έλεγχο θα πρέπει να αναφέρονται.

Ανεπαρκής επισκόπηση του τραχήλου είναι ουσιώδης για την ανίχνευση εμφανών αλλοιώσεων και την αναγνώριση της ζώνης μετάπτωσης. Η τοποθέτηση του κολποδιαστολέα θα πρέπει να είναι όσο το δυνατό πιο άνετη. Λιπαντικό με βάση το νερό μπορεί να χρησιμοποιηθεί στα εξωτερικά σκέλη του κολποδιαστολέα χωρίς να επηρεάζεται η ποιότητα του test Pap ή η ερμηνεία αυτού[100], [101]. Η επαφή με τον τράχηλο πριν από τη λήψη του test θα πρέπει να αποφεύγεται, το δυσπλαστικό επιθήλιο μπορεί να αφαιρεθεί ακούσια με τον μικρότερο τραυματισμό. Τα εκκρίματα που καλύπτουν τον τράχηλο θα πρέπει να αφαιρούνται προσεκτικά με ένα βαμβακοφόρο στυλεό, με προσοχή χωρίς να έρθει επαφή με τον τράχηλο. Η εργώδης προσπάθεια λήψης του δείγματος μπορεί

να μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα ανεπαρκούς ή ψευδώς αρνητικού δείγματος. Όταν υπάρχει ένδειξη, η περαιτέρω λήψη δείγματος από τον τράχηλο θα πρέπει να ακολουθεί το test Pap.

Περιοχή λήψης

Η λήψη από την ζώνη μετάπτωσης είναι υποχρεωτική για την ευαισθησία του test Pap. Η τεχνική θα πρέπει να προσαρμόζεται και να χρησιμοποιούνται οι κατάλληλες συσκευές ανάλογα με την εντόπιση της μετάπτωσης του πλακώδους σε κυλινδρικό επιθήλιο, το οποίο διαφέρει ανάλογα με την ηλικία, με μαιευτικό τραύμα και ορμονικό προφίλ. Γυναίκες που είναι γνωστό ή υποπτεύεται ότι έχουν εκτεθεί σε DES ως έμβρυα μπορεί να επωφεληθούν από την επιπλέον λήψη δείγματος από το ανώτερο τμήμα του κόλπου, καθώς αυτές οι γυναίκες έχουν επιπλέον παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη κολπικού καρκίνου.

Συσκευές λήψης

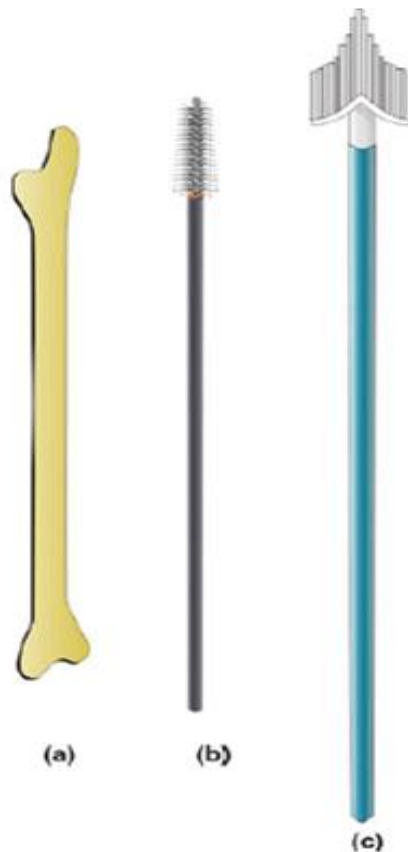
Τρεις τύπου συσκευών λήψης χρησιμοποιούνται ευρέως και περιλαμβάνουν τη σπάτουλα, το σκουπάκι και το ενδοτραχηλικό βουρτσάκι [1], [102]. Η σπάτουλα κυριαρχεί στην λήψη δειγμάτων από τον εξωτράχηλο. Το ενδοτραχηλικό βουρτσάκι λαμβάνει δείγματα από το ενδοτραχηλικό κανάλι και χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη σπάτουλα. Το σκουπάκι μπορεί να πάρει δείγματα από το ενδοτραχηλικό και το εξωτραχηλικό επιθήλιο ταυτόχρονα αλλά θα πρέπει να συμπληρώνεται και από ενδοτραχηλικό βουρτσάκι.

Η σπάτουλα προσανατολίζεται στην καλύτερη επαφή με το τραχηλικό περίγραμμα, επικεντρώνοντας στην ζώνη μετάπτωσης, και λαμβάνοντας δείγμα και από το άνω ενδοτραχηλικό κανάλι. Ο επαγγελματίας υγείας διενεργεί τουλάχιστον μια περιστροφή με τη συσκευή με σκοπό να λάβει ξέσματα από την τραχηλική επιφάνεια. Η πλαστική σπάτουλα είναι προτιμότερη από την ξύλινη λόγω του ότι είναι ευκολότερο να απελευθερωθούν τα κύτταρα από την πλαστική επιφάνεια.

Το ενδοτραχηλικό βουρτσάκι, με το κωνοειδές σχήμα και τις πλαστικές τρίχες, έχει αντικαταστήσει τον βαμβakoφόρο στυλεό για τη λήψη από το ενδοτραχηλικό κανάλι λόγω της υπεροχής του στο να συλλέγει και να απελευθερώνει κύτταρα. Μετά τη λήψη του δείγματος με τη σπάτουλα, το ενδοτραχηλικό βουρτσάκι εισέρχεται μέσα στο ενδοτραχηλικό κανάλι μέχρις ότου οι εξωτερικές τρίχες να είναι ορατές μόλις μέσα στο έξω τραχηλικό στόμιο. Αυτό προστατεύει την ακούσια λήψη κυττάρων από το κατώτερο τμήμα της μήτρας, τα οποία μπορούν να ερμηνευθούν εσφαλμένα ως άτυπα τραχηλικά κύτταρα.

Για να αποφευχθεί η παραπλανητική αιμορραγία, το βουρτσάκι θα πρέπει να περιστραφεί μόνο κατά ένα τέταρτο ή το μισό του κύκλου. Εάν το ενδοτραχηλικό κανάλι είναι ευρύ, το βουρτσάκι μεταφέρεται έτσι ώστε να λάβει δείγμα από όλες τις επιφάνειες το ενδοτραχηλικού καναλιού.

Η συσκευή τύπου σκουπάκι, έχει μεγαλύτερες τρίχες στο κεντρικότερο τμήμα αυτής έτσι ώστε να εισέρχονται στο ενδοτραχηλικό κανάλι. Αυτές οι μακρύτερες τρίχες πλαισιώνονται από μικρότερες για να λάβουν δείγμα από τον εξωτράχηλο κατά την περιστροφή. Ο συνιστώμενος αριθμός των περιστροφών της συσκευής ποικίλει ανάλογα με τον κατασκευαστή αλλά συνήθως είναι πέντε περιστροφές προς την ίδια διεύθυνση. Οι συσκευές αυτές ευνοούνται από την υγρή test Pap κυτταρολογία.

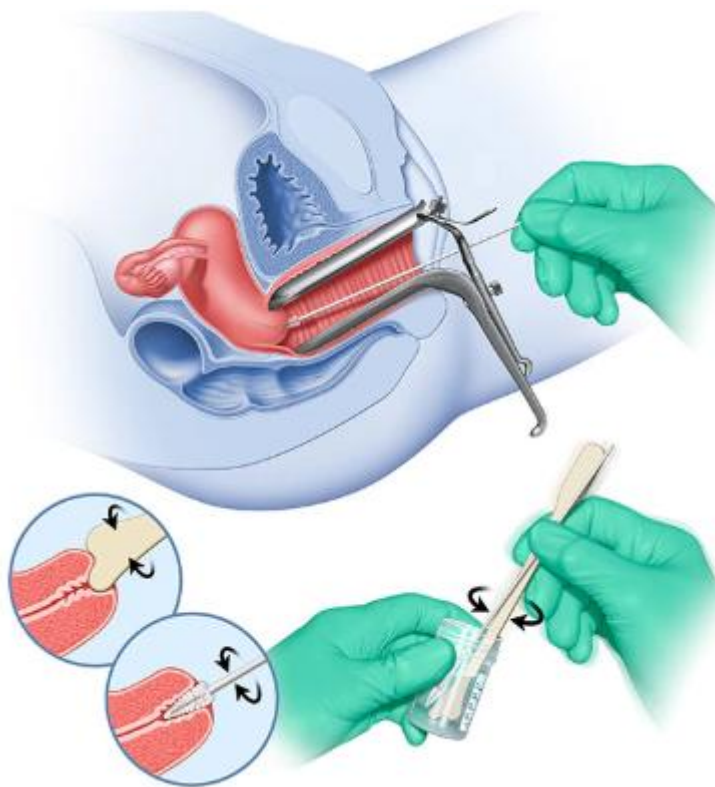


Εικόνα 7: Συσκευές λήψης τραχηλικού επιχρήσματος α) σπάτουλα β) ενδοτραχηλικό βουρτσάκι γ) συσκευή τύπου "σκουπάκι"

Συμβατική μέθοδος

Η μέθοδος αυτή απαιτεί ειδική φροντίδα για να αποφευχθεί η ξήρανση των κυττάρων από αέρα, το οποίο είναι αιτία χαμηλής ποιότητας δείγματος. Το δείγμα με σπάτουλα λαμβάνεται πρώτο και αμέσως μετά ακολουθεί η λήψη του δείγματος από το ενδοτραχηλικό κανάλι με βουρτσάκι. Το δείγμα έπειτα απλώνεται αμέσως πάνω στα δύο τρίτα ενός γυάλινου πλακιδίου (πλακάκι). Το ενδοτραχηλικό βουρτσάκι περιστρέφεται με σταθερή πίεση στην εναπομείνουσα επιφάνεια του πλακιδίου, μετά την εναπόθεση των κυττάρων στο πλακίδιο διενεργείται άμεση σταθεροποίηση του δείγματος με μονιμοποιητικό σπρέι.

Κυτταρολογία υγρής φάσης



Εικόνα 8: Διαδικασία λήψης υγρής κυτταρολογίας

αποσταλούν στο εργαστήριο μέσα στο υγρό μέσο. Το ThinPrep απαιτεί άμεση και δυνατή ανακίνηση της συσκευής δειγματοληψίας μέσα στο υγρό μέσο, έπειτα η συσκευή αφαιρείται.

Κατά την τρέχουσα περίοδο δύο σκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης test Pap έχουν έγκριση από τον FDA. Η δειγματοληψία και η μεταφορά των κυττάρων σε υγρό μέσο θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Το BD SurePath επιτρέπει τη χρήση και των τριών συσκευών δειγματοληψίας, αλλά με αποσπώμενα άκρα για να μπορούν να

Σύγκριση συμβατικής μεθόδου και κυτταρολογίας υγρής φάσης

Η αποδοχή από τον FDA του πρώτου test Pap υγρής φάσης, του ThinPrep το 1996 ακολουθούμενο από το BD SurePath το 1999, αποτέλεσε την πρώτη σημαντική αλλαγή στην μέθοδο του test Pap από την πρώτη της κλινική εφαρμογή στις αρχές της δεκαετίας του 1940. Τα αποτελέσματα των δημοσιευμένων μελετών επιβράβευσαν την αυξημένη ευαισθησία και την πιο ευανάγνωστη μορφή της κυτταρολογίας υγρής φάσης σε σχέση με την συμβατική μορφή. Είναι γεγονός ότι και τα δυο test κυτταρολογίας υγρής φάσης είναι αποδεδειγμένα από τον FDA ότι παρέχουν μεγαλύτερη από 60% καλύτερη δυνατότητα ανίχνευσης τραχηλικής νόσου σχετικά με την συμβατική μέθοδο και λιγότερα μη ικανοποιητικά ποσοστά. Σαν αποτέλεσμα, το 80 με 90% των test Pap στις ΗΠΑ διενεργούνται χρησιμοποιώντας την υγρή κυτταρολογία. Το παραπάνω γεγονός είναι αποτέλεσμα κυρίως από τον μεγάλο όγκο μελετών που υποστηρίζουν αυτή την τεχνική, την δυσκολία ανεύρεσης εργαστηρίων που αναλύουν αποτελέσματα με τη συμβατική μέθοδο και του πιθανού ιατρονομικού κινδύνου της διάγνωσης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μετά από αρνητικό test Pap.

Η δυνητική υπεροχή της υγρής κυτταρολογίας φαίνεται δείχνει να έχει βάση για δύο λόγους: 1) βελτιωμένη συλλογή κυττάρων και ποιότητα προετοιμασίας και 2) τυχαία κατανομή των παθολογικών κυττάρων στο δοκιμαστικό πλακίδιο.

Ο Goodman και Hutchinson (1996) απόδειξαν ότι μετά την προετοιμασία ενός συμβατικού test Pap, τα περισσότερα κυτταρικά υλικά παραμένουν στη συσκευή συλλογής και απορρίπτονται[103]. Αν και η εξέταση του πλεονάζοντος υλικού που απορρίπτεται με τη συσκευή δεν έχει σαν αποτέλεσμα επιπλέον διαγνώσεις υψηλόβαθμων δυσπλασιών ή καρκίνου, η απώλεια του περισσότερου τραχηλικού υλικού έχει εγείρει ανησυχίες. Επιπροσθέτως, η ποιότητα του συμβατικού test Pap είναι στενά συνδεδεμένη με τον επαγγελματία υγείας που το επεξεργάζεται, προκαλώντας μεγάλες διαφορές στο πάχος του δείγματος, στην κυτταρικότητα, και στην πρόκληση τεχνικών σφαλμάτων από την ξήρανση του δείγματος λόγω της καθυστερημένης σταθεροποίησής του. Παράγοντες από τη μεριά του ασθενή, όπως παρουσία φλεγμονοδών διηθήσεων, ατροφίας, ή αιμορραγίας δημιουργούν μεταβλητότητα στην ποιότητα επίσης.

Σε αντίθεση, η αυτοματοποιημένη διαδικασία των tests υγρής κυτταρολογίας παράγουν μια μονήρης στοιβάδα κυττάρων που καταλαμβάνει λιγότερη επιφάνεια στο πλακίδιο. Ο αριθμός των κυττάρων που εμφανίζονται είναι γενικά μικρότερος από αυτόν του συμβατικού test Pap. Ωστόσο, η παρουσία αίματος, βλέννας, αποτριμμάτων, και κυτταρικής

επικάλυψης έχει σχεδόν εξαλειφθεί. Θεωρητικά, μη φυσιολογικά κύτταρα , τα οποία είναι λίγα σε αριθμό, συσσωρεύονται ή επικαλύπτονται σε ένα συμβατικό test Pap, τα οποία αντιθέτως κατανέμονται τυχαία με την υγρή κυτταρολογία που τα καθιστά ευκολότερα ορατά και ανιχνεύσιμα. Επιπλέον, το περισσότερο υλικό που συλλέγεται είναι διαθέσιμο για εργαστηριακή επεξεργασία από το να απορριφθεί.

Εκτός των θεωρητικών πλεονεκτημάτων της υγρής κυτταρολογίας, η υπεροχή στην απόδοση έναντι του συμβατικού τεστ δεν είναι ολοκληρωτικά αποδεδειγμένη. Επιπλέον ανησυχίες εγείρονται λόγω της μεγάλης αύξησης του κόστους της υγρής κυτταρολογίας και της μειωμένης ειδικότητας [104], [105]. Ο Ronco et al (2006) δημοσίευσαν την πρώτη, μεγαλύτερη και καλύτερα σχεδιασμένη τυχαιοποιημένη μελέτη μέχρι σήμερα, συγκρίνοντας το συμβατικό test Pap από αυτό της υγρής κυτταρολογίας σε ένα πληθυσμό που υποβάλλεται σε προληπτικό έλεγχο[106]. Η ευαισθησία της υγρής κυτταρολογίας δεν υπερείχε έναντι της συμβατικής μεθόδου test Pap και εμφάνισε σημαντικά χαμηλότερη θετική προγνωστική αξία. Μια πρόσφατη ανασκόπηση όλων των μελετών που δημοσιεύτηκε με μετανάλυση από τον Arbyn et al (2008) βρήκε λιγότερες από δέκα μελέτες με υψηλή ποιότητα σχεδίασης και επαλήθευσης κυτταρολογικών ανωμαλιών με κολποσκόπηση και ιστολογία και απέδειξαν ότι η υγρή κυτταρολογία δεν είναι περισσότερο ευαίσθητη από την συμβατική μέθοδο[107]. Η υγρή κυτταρολογία συνεπώς εμφανίζει χαμηλότερα ποσοστά μη ικανοποιητικών tests, αν και αυτά αποτελούν λιγότερο από το 2 τοις εκατό των test Pap στα περισσότερα εργαστήρια των ΗΠΑ [107], [108]. Ο Sawaya (2008) συνοψίζει τα μειονεκτήματα της υγρής κυτταρολογίας συμπεριλαμβάνοντας την μειωμένη ειδικότητα, κυρίως στις νέες γυναίκες, η οποία δεν ισορροπείται από αυξημένη ευαισθησία.

Επί του παρόντος, το ACOG (2009) θεωρεί αποδεκτές και τις δύο μεθόδους. Είναι αμφίβολο αν το test Pap επανέλθει στον συμβατικό έλεγχο παρόλη τις αυξανόμενες αποδείξεις που αντικρούουν την υπεροχή της υγρής κυτταρολογίας και του μεγαλύτερου κόστους αυτής. Επίσης τα εργαστήρια προτιμούν να αναλύουν δείγματα υγρής κυτταρολογίας. Ακόμη, η υγρή κυτταρολογία επιτρέπει μηχανογραφημένο πληθυσμιακό έλεγχο των δειγμάτων με συνακόλουθο έλεγχο για λοιμώξεις, συμπεριλαμβάνοντας τον ιό HPV, που μπορεί να διενεργηθεί από το εναπομείναν δείγμα. Τα συστήματα υγείας με χαμηλό προϋπολογισμό μπορούν να διαβεβαιωθούν ότι τα συμβατικά test Pap είναι μια οικονομική προσέγγιση στον πληθυσμιακό έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας χωρίς να διακινδυνεύεται η διάγνωση.

Κατευθυντήριες οδηγίες screening

Οι παρούσες κατευθυντήριες οδηγίες είναι περισσότερο βασισμένες σε στοιχεία και περιεκτικότερες από το παρελθόν. Τρεις οργανισμοί προσφέρουν κατευθυντήριες οδηγίες και είναι ο American College of Obstetricians and Gynecologists[109], ο American Cancer Society [1] και ο U.S. Preventive Services Task Force [110]. Η νεότερες οδηγίες της ACOG περιλαμβάνουν σημαντικές αλλαγές στην έναρξη και τα διαστήματα του screening. Οι άλλοι δύο οργανισμοί αναμένεται να ανανεώσουν τις οδηγίες τους σύντομα. Παρακάτω θα αναλυθούν κυρίως τα οι νεότερες οδηγίες του ACOG. Η τήρηση των ισχυόντων οδηγιών δεν θα πρέπει να αποκλείει ή να καθυστερεί άλλες γυναικολογικές ενδείξεις. Ωστόσο, η πρόσβαση στην αντισύλληψη και άλλη ιατρική φροντίδα δεν θα πρέπει να εξαρτάται από τον έλεγχο screening για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και της ανάπτυξης κυτταρολογικών ανωμαλιών.

Έναρξη του ελέγχου

Οι σχετιζόμενες με τον HPV λοιμώξεις δρουν διαφορετικά σε νεότερες γυναίκες από τις γηραιότερες, και οι νεότερες οδηγίες αντανακλούν αυτές τις διαφορές. Πρώτον, οι έφηβες έχουν μεγαλύτερα ποσοστά ανωμαλιών στο test Pap από τις ώριμες γυναίκες και υψηλά ποσοστά ιστολογικών με CIN [111]. Ωστόσο, οι περισσότερες ανωμαλίες αποτελούν παροδικές HPV λοιμώξεις και ακόμη και οι υψηλόβαθμες δυσπλασίες που είναι συχνές στις νέες γυναίκες υποστρέφουν αυτόματα [112]. Οι περισσότερες υψηλόβαθμες αλλοιώσεις είναι CIN 2 παρά CIN 3 στις νέες γυναίκες, και καρκίνος του τραχήλου της μήτρας δεν έχει ανευρεθεί σε μεγάλες μελέτες με έφηβες [113]. Επιπροσθέτως, η θεραπεία των υψηλόβαθμων CIN στις έφηβες με διαδικασίες εκτομής συχνά ακολουθείται από επίμονες ανωμαλίες στο test Pap και επομένως δεν επιτυγχάνονται οι θεραπευτικοί στόχοι [111], [114]. Τελικά, από την ανασκόπηση του ACOG (2009), ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας δεν συμβαίνει σε έφηβες, αλλά είναι σπάνιο και δεν είναι αποτρέψιμο με τον πληθυσμιακό έλεγχο όπως στις γηραιότερες γυναίκες.

Σε απάντηση στην βελτιωμένη κατανόηση της τραχηλικής νόσου σε έφηβες γυναίκες, συνίσταται η έναρξη του ελέγχου στα 21 έτη ασχέτως με το σεξουαλικό ιστορικό (ACOG, 2009). Εξαιρέσεις αποτελούν τα περιστατικά με ανοσολογικές ανεπάρκειες, συμπεριλαμβάνοντας λοιμώξεις από HIV, λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και περιστατικά με μεταμόσχευση οργάνων. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο πληθυσμιακός έλεγχος θα πρέπει να αρχίζει με την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας, ακόμη και αν συμβαίνει πριν την ηλικία των 21 ετών, και θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει δυο ελέγχους ανα 6μηνο το πρώτο έτος και μετά κάθε έτος (ACOG, 2010a; CDCP, 2009a,b). Η κύηση και η

διάγνωση ενός ΣΜΝ εκτός HIV δεν αλλάξει την οδηγία για έναρξη του ελέγχου μέχρι τα 21 έτη (ACOG,2010a).

Μεσοδιαστήματα Screening

Μεταξύ των ηλικιών 21 και 29, ο ACOG(2009) συστήνει έλεγχο ανά δύο έτη είτε με συμβατικό test η υγρής κυτταρολογίας. Στα 30 έτη, οι γυναίκες μέσου κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μπορούν να ελέγχονται ανά τρία χρόνια, υπό την προϋπόθεση τα τρία προηγούμενα test Pap να είναι αρνητικά. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου σε αυτό το πλαίσιο είναι πολύ χαμηλός. Οι γυναίκες που είναι επιλεγμένες για μεγάλα μεσοδιαστήματα μεταξύ των ελέγχων θα πρέπει να πληροφορούνται ότι το test Pap είναι μόνο μια συνιστώσα στην πρόληψη και δεν αποκλείει την ανάγκη για άλλες ιατρικές εκτιμήσεις. Οι γυναίκες με μεγαλύτερο κίνδυνο, συμπεριλαμβάνοντας αυτές που έχουν εκτεθεί σε DES εντός της μήτρας ή ανοσοανεπαρκείς, θα πρέπει να καθοδηγούνται για συχνότερο έλεγχο. Ειδικότερα, γυναίκες με HIV θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο κάθε χρόνο για το υπόλοιπο της ζωής τους[115]. Γυναίκες που προηγουμένως έχουν λάβει θεραπεία για CIN 2,CIN 3 ή καρκίνου του τραχήλου, θα πρέπει να υποβάλλονται σε ετήσιο έλεγχο για τουλάχιστον 20 έτη καθώς παραμένουν σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας [109].

Διακοπή του ελέγχου

Ο πληθυσμιακός έλεγχος μπορεί να διακοπεί στα 65 με 70 έτη σε γυναίκες μέσου κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μετά από τρία συνεχόμενα αρνητικά test Pap κατά τα τελευταία δέκα χρόνια [1], [109]. Το USPSTF (2003) προτείνει τη διακοπή του πληθυσμιακού ελέγχου στην ηλικία των 65 ετών. Ο ACOG (2009) μόνο, συστήνει ότι οι ηλικιωμένες γυναίκες που είναι ενεργές σεξουαλικά και έχουν πολλούς συντρόφους να συνεχίζουν τον έλεγχο επειδή είναι ασαφές εάν ο τράχηλος στις μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες παραμένει σε αυξημένο κίνδυνο νεοπλασίας όταν εκτίθεται σε νέες HPV λοιμώξεις.

Υστερεκτομή

Ο καρκίνος του κόλπου είναι σπάνιος, και υπολογίζεται στο 2 τοις εκατό των γυναικείων καρκίνων. Και οι τρεις οργανισμοί συστήνουν την διακοπή του πληθυσμιακού ελέγχου σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε ολική υστερεκτομή για καλοήγη νόσο εάν δεν υπάρχει προϋπάρχον ιστορικό υψηλόβαθμης CIN ή καρκίνου του τραχήλου. Η απουσία του τραχήλου θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με την κλινική εξέταση ή με παθολογική έκθεση. Οι γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υφολική υστερεκτομή, έχουν ακόμη τράχηλο και θα

πρέπει να συνεχίζουν τον τακτικό έλεγχο. Οι συστάσεις για κολπική κυτταρολογία μετά από υστερεκτομή σε γυναίκες με ιστορικό υψηλόβαθμων τραχηλικών νεοπλασιών ή καρκίνου είναι λιγότερο ξεκάθαρες. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του CACS [1] και του ACOG (2009) συστήνουν έλεγχο μετά από την θεραπεία με τρία test Pap στα δύο επόμενα χρόνια, αν και η διάρκεια και η συχνότητα από και πέρα δεν καθορίζεται. Στην απουσία ξεκάθαρων, βασιζόμενων σε στοιχεία κατευθυντήριων οδηγιών, είναι φρόνιμο να συνεχίζεται ο κυτταρολογικός έλεγχος στο κολπικό κολόβωμα κάθε ένα με τρία έτη σε γυναίκες με ιστορικό υψηλόβαθμων τραχηλικών νεοπλασιών ή καρκίνου και η διάρκεια θα καθορίζεται από τον πάροχο υγείας. Το HPV DNA τεστ δεν έχει έγκριση από τον FDA για τον κόλπο αλλά ζητείται συνήθως σε συνδυασμό με την κυτταρολογία του κόλπου. Τα κλινικά δεδομένα είναι περιορισμένα σε αυτό το θέμα, και συστάσεις βάσει στοιχείων λείπουν.

HPV έλεγχος

Έλεγχος κυτταρολογίας σε συνδυασμό με HPV DNA τεστ

Το 2003, ο FDA ενέκρινε την χρήση του Hybrid Capture 2 test για τις υψηλού κινδύνου HPV λοιμώξεις σε συνδυασμό με την κυτταρολογία για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 30 ετών. Αυτή η στρατηγική δεν έχει εγκριθεί για γυναίκες νεότερες των 30 ετών λόγω της υψηλής επίπτωσης λοιμώξεων HPV υψηλού κινδύνου, που καθιστά την στρατηγική αναποτελεσματική. Ένα τραχηλικό δείγμα για HPV μπορεί να αποσταλεί σε μια συσκευή συλλογής ξεχωριστά από το δείγμα για κυτταρολογία. Αυτό επιτρέπει την ταυτόχρονη επεξεργασία των δυο δειγμάτων. Εναλλακτικά, το HPV test μπορεί να πραγματοποιηθεί από το δείγμα για την υγρή κυτταρολογία που απομένει μετά την παρασκευή της κυτταρολογίας. Το test αυτό πραγματοποιείται μόνο για υψηλού κινδύνου τύπους του HPV. Δεν υπάρχει κλινικός ρόλος για έλεγχο στελεχών χαμηλού κινδύνου. Ο συνδυασμός ελέγχου για HPV στελεχών υψηλού κινδύνου μαζί με κυτταρολογία αυξάνει την ευαισθησία του test Pap από μόνο του για υψηλόβαθμη νεοπλασία από το 50 έως 85% στο 100%[116]. Η έλλειψη ευαισθησίας για το αδενοκαρκίνωμα που φαίνεται στην παραδοσιακή συμβατική κυτταρολογία υποστηρίζει τη χρήση HPV DNA test για χρήση στον πρωτογενή έλεγχο [117].

Λόγω της σχεδόν τέλει αρνητικής προγνωστικής αξίας για υψηλόβαθμη νεοπλασία, αργή εξέλιξη νέων HPV λοιμώξεων σε νεοπλασία, και του αυξημένου κόστους, ο έλεγχος συστήνεται ανά τρία έτη, εάν και τα δύο αποτελέσματα είναι αρνητικά. Κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες έχουν αναπτυχθεί για την διαχείριση ενός παθολογικού HPV DNA test μαζί με το αποτέλεσμα της κυτταρολογίας [118]. Εάν η κυτταρολογία είναι παθολογική,

ακολουθούνται οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Εάν η κυτταρολογία είναι αρνητική και το HPV DNA test είναι θετικό, που συμβαίνει σε λιγότερο από το δέκα τοις εκατό των ασθενών που υποβάλλονται σε πληθυσμιακό έλεγχο, η ασθενής υποβάλλεται σε επανέλεγχο με ταυτόχρονο HPV DNA test και έλεγχο κυτταρολογίας σε 12 μήνες, καθώς ο κίνδυνος για υψηλόβαθμη νεοπλασία είναι λιγότερος από μια αλλοίωση ASC-US και οι περισσότερες HPV μολύνσεις υποστρέφουν κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος [118]–[120]. Η κολποσκόπηση συστήνεται για τα επιμόνως θετικά αποτελέσματα από HPV DNA test. Ένα επαναλαμβανόμενο παθολογικό αποτέλεσμα κυτταρολογίας διαχειρίζεται σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες άσχετα με το αποτέλεσμα του HPV DNA test.

Μια εναλλακτική στρατηγική είναι διαθέσιμη για την διαχείριση μιας αρνητικής κυτταρολογίας αλλά θετικού ελέγχου για στελέχη υψηλού κινδύνου HPV. Ένας επιπλέον έλεγχος ειδικά για τα στελέχη 16 και 18 μπορεί να διενεργηθεί. Σε περίπτωση θετικότητας, τότε συστήνεται άμεση κολποσκόπηση [121]. Το συγκεκριμένο πρωτόκολλο στοχεύει στις γυναίκες με υψηλό κίνδυνο για σημαντική νόσο. Ο Khan et al(2005) παρακολούθησαν γυναίκες με αρχικά αρνητικό έλεγχο κυτταρολογίας για δέκα έτη και έδειξαν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης CIN 3 ή καρκίνου ήταν 17 τοις εκατό για αυτές με θετικό HPV για το στέλεχος 16 και 14 τοις εκατό για αυτές με το στέλεχος 18, αλλά μόνο 3 τοις εκατό για αυτές με άλλο τύπο υψηλού κινδύνου HPV[122].

Χρήση μόνο HPV DNA test screening

Μια συνεχώς αυξανόμενη πληθώρα αποδεικτικών στοιχείων υποστηρίζει τη χρήση HPV DNA test για στελέχη υψηλού κινδύνου χωρίς τη χρήση της κυτταρολογίας για τον πρωτογενή πληθυσμιακό έλεγχο για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας [123]. Το HPV test από μόνο του έχει περίπου διπλάσια ευαισθησία από ένα και μόνο test Pap και οδηγεί πρωιμότερη ανίχνευση υψηλόβαθμων νεοπλασιών. Ωστόσο, υπάρχει μια σημαντική απώλεια ειδικότητας, ειδικά στις νέες γυναίκες [106], [124], [125]. Οι στρατηγικές επιτήρησης για ένα θετικό HPV έλεγχο, όπως επί θετικότητας έλεγχος κυτταρολογίας με ή όχι τον καθορισμό του στελέχους του HPV είναι υπό διερεύνηση [118].

Προοπτικές του πληθυσμιακού ελέγχου για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

Η εισαγωγή του test υγρής κυτταρολογίας σε συνδυασμό με HPV DNA test στον πρωτογενή έλεγχο και στην δοκιμασία ταυτοποίησης πρόσθεσε πολυπλοκότητα και επιπλέον δαπάνες με την προϋπόθεση να επιτύχει την ανάλογα βελτιωμένη ευαισθησία. Παρά την ευρέως διαδεδομένη χρήση και τις αξιώσεις του FDA, η υγρή κυτταρολογία δεν προσέθεσε

επιπλέον ευαισθησία στον πληθυσμιακό έλεγχο με test Pap. Η δοκιμασία ταυτοποίησης του HPV σε απάντηση ενός αποτελέσματος ASC-US είναι παρόμοια σε ευαισθησία με την επανάληψη της κυτταρολογίας [126]. Το συνδυασμένο test για HPV για πρωτογενή screening φαίνεται να είναι πιο ευαίσθητο από ένα απλό test Pap και μπορεί να οδηγεί σε νωρίτερη διάγνωση μιας υψηλόβαθμης δυσπλασίας. Ωστόσο, δεν έχει ακόμη αποδειχθεί να μειώνει την επίπτωση και την θνητότητα από τον καρκίνο του τραχήλου συγκριτικά με την κυτταρολογία από μόνη της. Κλινικής σημασίας, η βέλτιστη κλινική απάντηση στο συνδυασμό ενός αρνητικού test Pap και ενός θετικού HPV DNA test παραμένει αβέβαιη, και οι παρούσες συστάσεις δεν έχουν αναπτυχθεί με ομοφωνία. Καθώς οι μελέτες screening εξελίσσονται, είναι πρωταρχικής σημασίας οι κλινικοί ιατροί να εκτιμούν τη πολυπλοκότητα και το κόστος από τις επιλογές αυτές συγκριτικά με τα αποτελέσματα των πράξεων αυτών στην δημόσια υγεία και στις ζωές που σώζονται. Οι φόβοι για νομικές κινητοποιήσεις σε περίπτωση που διαγνωστεί καρκίνος μετά από ένα αρνητικό τεστ συμβατικού ελέγχου κυτταρολογίας δεν θα πρέπει να οδηγεί στη χρήση της υγρής κυτταρολογίας. Ο USPSTF συνεχίζει να συστήνει screening με test Pap ανά τρία χρόνια. Επίσης δεν βρίσκει πλεονεκτήματα έναντι του ετησίου ελέγχου και επίσης βρίσκει ανεπαρκής την ένδειξη της υγρής κυτταρολογίας για πρωτογενή screening η διαλογή [110]. Είναι σημαντικό ότι αυτές οι νέες τεχνολογίες είναι λιγότερο ειδικές από την κυτταρολογία από μόνη της, προκαλώντας πιθανή βλάβη με τη μορφή των αυξημένων εκτιμήσεων και διαδικασιών με μη αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην πρόληψη επιπλέον καρκίνων του τραχήλου που είναι είδη σπάνιοι στις γυναίκες που ζουν στις ΗΠΑ και παίρνουν μέρος στον πληθυσμιακό έλεγχο. Από την ανασκόπηση του Sawaya (2010), τόσο οι ασθενείς όσο και οι επιστήμονες υγείας χρειάζεται να είναι σε εγρήγορση και επιπλέον αναλυτικοί στην προσέγγισή τους όσον αφορά τον screening έλεγχο[127].

Το σύστημα Bethesda 2001

Το 1988, η παγίωση της εκτίμησης της κυτταρολογίας του τραχήλου έλαβε χώρα με την ανάπτυξη του Bethesda System βάσει ονοματολογίας [4]. Μεταγενέστερες αναθεωρήσεις οδήγησαν στο 2001 Bethesda System το οποίο χρησιμοποιείται ως σήμερα για την διατύπωση των αποτελεσμάτων της τραχηλικής κυτταρολογίας. Τα σημεία κλειδιά στην κλινική πράξη είναι η επάρκεια του υλικού και οι ανωμαλίες των επιθηλιακών κυττάρων.

Επάρκεια υλικού

Η επάρκεια του υλικού καθορίζεται ως ικανοποιητική και μη ικανοποιητική για την εκτίμηση και βασίζεται σε πρωτογενή κριτήρια στην κυτταρικότητα του πλακιδίου και την παρουσία συσσωρευμένου αίματος ή παραγόντων φλεγμονής. Η παρουσία ή όχι

κυτταρικών στοιχείων της μεταβατικής ζώνης (ενδοτραχηλικά ή πλακώδη μεταπλαστικά κύτταρα) είναι στοιχείο που παίζει ρόλο. Η παρουσία τους δεν απαιτείται για να καθορίσει την επάρκεια του δείγματος αλλά παρέχει απόδειξη δείγματος από την περιοχή που βρίσκεται σε κίνδυνο. Η παρουσία κυττάρων από την ζώνη μετάπτωσης σχετίζεται με αυξημένη διαγνωστική αξία σε ανωμαλίες, αλλά η απουσία δεν σχετίζεται με αποτυχία διάγνωσης CIN. Το test Pap που στερείται κυττάρων από την ζώνη μετάπτωσης ή είναι μη ικανοποιητικό εξαιτίας της συσσώρευσης αίματος ή παραγόντων φλεγμονής θα πρέπει να επαναλαμβάνεται σε ένα έτος ή νωρίτερα εάν υπάρχει κλινική ένδειξη λόγω παραγόντων κινδύνου και επάρκεια παλαιότερων ελέγχων [109]. Σε σπάνιες περιπτώσεις, η παρουσία αίματος και παραγόντων φλεγμονής στην τραχηλική κυτταρολογία είναι ένδειξη παρουσίας διηθητικού καρκίνου. Ως εκ τούτου, η παρουσία παθολογικών κολπικών εκκρίσεων, μη φυσιολογικής κολπικής αιμόρροιας, και παθολογικών κλινικών ευρημάτων θα πρέπει να εκτιμώνται άμεσα παρά να συστήνεται επανέλεγχος σε τακτική βάση.

Ανωμαλίες επιθηλιακών κυττάρων: Σημασία και Διαχείριση

Η έκθεση της κυτταρολογίας αποτελεί μια ιατρική συμβουλή που ερμηνεύει τον έλεγχο screening και δεν παρέχει διάγνωση. Η τελική διάγνωση καθορίζεται κλινικά, συχνά μετά τα ιστολογικά αποτελέσματα των βιοψιών. Τα test Pap ερμηνεύονται είτε αρνητικά για ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση ή κακοήθεια ή περιέχουν μια ή περισσότερες παθολογικές ανωμαλίες των επιθηλιακών κυττάρων. Κατευθυντήριες οδηγίες βάσει αποδείξεων έχουν αναπτυχθεί για την αντιμετώπιση των επιθηλιακών ανωμαλιών στον τράχηλο της μήτρας και θα αναλυθούν παρακάτω [109], [118]. Εναλλακτικές στρατηγικές αντιμετώπισης μπορεί να είναι κατάλληλες σε εξατομικευμένα περιστατικά λόγω ιστορικού, παραγόντων κινδύνου και κοινωνικοοικονομικά κριτήρια. Οι γενικές οδηγίες απευθύνονται σε γυναίκες μεγαλύτερες των 21 ετών.

Άτυπα πλακώδη κύτταρα μη καθορισμένης σημασίας (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, ASC-US)

Η συχνότερη κυτταρική ανωμαλία είναι η ASC-US. Ο όρος αυτός δηλώνει κύτταρα τα οποία είναι ύποπτα, αλλά δεν πληρούν τις προϋποθέσεις για SIL (Significance Intraepithelial Lesion- Σημαντική ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση). Ωστόσο ένα ASC-US αποτέλεσμα συχνά προηγείται της διάγνωσης CIN 2 ή 3. Ο κίνδυνος αυτός υπολογίζεται στο 5 με 10 τοις εκατό και καρκίνος ανευρίσκεται σε ένα με δύο ανά χίλιες γυναίκες [3]. Ωστόσο, η εκτίμηση του ASC-US δεν είναι υπερβολικά επιθετική. Οι τρεις δυνητικές περεταίρω επιλογές είναι η ταυτοποίηση με HPV DNA test, κολποσκόπηση ή επανάληψη στους 6 και 12 μήνες, με αναφορά στην κολποσκόπηση εάν οποιαδήποτε από τους επαναληπτικούς ελέγχους είναι

μη φυσιολογικοί [118]. Σε περίπτωση χρήσης της υγρής κυτταρολογίας, προτιμάται ταυτοποίηση με HPV DNA test από το παρόν δείγμα. Εάν ταυτοποιηθούν στελέχη HPV υψηλού κινδύνου, τότε συστήνεται περεταίρω κολποσκόπηση καθώς ο κίνδυνος για CIN 2 ή αλλοίωση υψηλότερου σταδίου με θετικά HPV DNA test και κυτταρολογική έκθεση ASC-US αποτελεί εύρημα ίδιο με LSIL κυτταρολογία. Εάν απουσιάζει το HPV DNA test, συστήνεται επανέλεγχος σε 12 μήνες. Εναλλακτικά, σε εξατομικευμένα περιστατικά, συστήνεται άμεση κολποσκόπηση, όπως και σε αυτούς που δεν συμμορφώνονται με τις συστάσεις παρακολούθησης.

Άτυπα πλακώδη κύτταρα, χωρίς να μπορεί να αποκλειστεί HSIL(ASC-H)

Πέντε με δέκα τοις εκατό των ASC ορίζονται σαν άτυπα πλακώδη κύτταρα, χωρίς να μπορεί να αποκλειστεί η υψηλόβαθμη πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση (ASC-H). αυτά τα ευρήματα δεν θα πρέπει να μπερδεύονται με ASC-US. Το ASC-H περιγράφει κυτταρικές μεταβολές που δεν πληρούν τα κριτήρια για HSIL, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί μια υψηλόβαθμη αλλοίωση. Ιστολογικά ευρήματα HSIL ανευρίσκονται στο 25 τοις εκατό αυτών των περιπτώσεων, ποσοστό υψηλότερο από αυτό που παρατηρείται στο ASC-US, και επομένως συστήνεται κολποσκόπηση για περεταίρω εκτίμηση.

Χαμηλόβαθμη πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση (LSIL)

Οι χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές βλάβες του πλακώδους επιθηλίου (Low-grade SIL) περικλείουν κυτταρολογικά χαρακτηριστικά λοίμωξης από HPV και CIN 1 αλλά φέρουν ένα 15 με 30% κίνδυνο για ανάπτυξη CIN 2 ή 3, όμοιο με του ASC-US, με θετικό HPV έλεγχο. Επομένως συστήνεται κολποσκόπηση για την πλειονότητα των LSIL αποτελεσμάτων. Ο έλεγχος με HPV DNA test δεν συστήνεται για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, καθώς το 80 τοις εκατό θα είναι θετικές σε HPV [128]. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, λόγω της χαμηλότερης προγνωστικής αξίας του LSIL αποτελέσματος για CIN 2 ή 3 και χαμηλότερης θετικότητας στο HPV DNA test, εναλλακτική διαχείριση των LSIL περιλαμβάνει ταυτοποίηση των στελεχών HPV υψηλού κινδύνου ή επανάληψη της κυτταρολογίας στους 6 και 12 μήνες. Όπως και στις ASC-US, η θετικότητα στο HPV DNA test και η επαναλαμβανόμενη παθολογική κυτταρολογία είναι ενδείξεις για κολποσκόπηση [118].

Υψηλόβαθμη πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση (HSIL)

Οι υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές βλάβες του πλακώδους επιθηλίου (High-grade SIL), όλες οι αδενικού τύπου επιθηλιακές κυτταρικές ανωμαλίες, και οι ύποπτες για καρκίνωμα θα πρέπει όλες να εκτιμώνται με άμεση κολποσκοπική εκτίμηση. Ο έλεγχος με HPV DNA test δεν είναι χρήσιμοι στις HSIL. Οι υψηλόβαθμες αυτές αλλοιώσεις περικλείουν

χαρακτηριστικά CIN 2 και 3 και φέρουν υψηλό κίνδυνο υποκείμενης ιστολογίας CIN 2 ή 3 (τουλάχιστον 70%) ή διηθητικού καρκίνου (1 με 2%)[129]. Εναλλακτική διαχείριση των HSIL σε γυναίκες μετά τα 21 έτη περιλαμβάνει άμεση διαγνωστική ηλεκτροχειρουργική επέμβαση με τη χρήση ειδικού συρμάτινου βρόγχου (Loop Electrosurgical Excision Procedure, LEEP). Αυτή η διαδικασία είναι λογική λόγω της πιθανότητας να χαθεί μιας υψηλόβαθμης αλλοίωσης από την κολποσκόπηση, και οι περισσότερες HSIL κυτταρολογίες έχουν σαν αποτέλεσμα την εκτομή για διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς. Αυτή η επιλογή θα πρέπει να χρησιμοποιείται μετά από σκέψη, κατά προτίμηση όταν η κολποσκόπηση επιβεβαιώσει την παρουσία HSIL, και γενικότερα σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας καθώς οι περισσότερες CIN 2 και CIN2/3 αλλοιώσεις μπορούν να παρακολουθηθούν σε νέες γυναίκες.

Ανωμαλίες αδενικών κυττάρων

Η κατηγορία αυτή φέρει μαζί της υψηλό ρίσκο νεοπλασίας [130]. Όπως περιγράφηκε στην ανασκόπηση από τον Schnatz et al(2006), συγκριτικά με την αδενική νόσο, η πλακώδης νεοπλασία διαγιγνώσκεται περισσότερο συχνά κατά την διάρκεια αξιολόγησης μιας κυτταρολογίας με άτυπα αδενικά κύτταρα[131]. Υπάρχει επίσης ένας αυξημένος κίνδυνος καρκίνου στο ενδομήτριο και σε άλλα σημεία του γεννητικού σωλήνα. Επομένως, στα πλαίσια εκτίμησης μιας αδενικής ανωμαλίας διενεργείται κολποσκόπηση και ενδοτραχηλική απόξεση. Επίσης η εκτίμηση περιλαμβάνει λήψη δείγματος από το ενδομήτριο σε μη έγκυες γυναίκες μεγαλύτερες των 35 ετών, ή σε αυτές που είναι νεότερες αλλά έχουν ιστορικό ανώμαλης κολπικής αιμόρροιας με παράγοντες κινδύνου για νόσο του ενδομητρίου, ή εάν η κυτταρολογία υποδεικνύει ότι τα ανώμαλα αδενικά κύτταρα προέρχονται από το ενδομήτριο. Οι μισές περίπου από τις παραπάνω διαγνώσεις ανώμαλων αδενικών κυττάρων κατά τη διενέργεια test Pap προέρχονται από το ενδομήτριο.

Επιβεβαιωτικός έλεγχος με DNA test δεν συστήνεται για την διαλογή των αδενικών κυτταρολογικών ανωμαλιών. Πράγματι, ένας αρνητικός έλεγχος με DNA test ταυτοποίησης μπορεί να αποτρέψει περιστατικά με αδενικές ανωμαλίες για περεταίρω εκτίμηση. Ωστόσο, συστήνεται έλεγχος για HPV στην αρχική εκτίμηση για αδενικές ανωμαλίες [118]. Ο έλεγχος για HPV διακρίνει επαρκώς την ενδοτραχηλική από την ενδομήτρια νόσο, οι οποίες είναι δύσκολο να εντοπιστούν [132], [133]. Επίσης, τα αποτελέσματα του HPV test επηρεάζουν την επιτήρηση εάν η αρχική εκτίμηση αποτύχει να αποκαλύψει τη νόσο.

Εάν η κολποσκόπηση και οι βιοψίες διενεργούνται χωρίς ένδειξη νεοπλασίας, η διαχείριση των αδενικών ανωμαλιών είναι γενικά περισσότερο επιθετική από άλλες ανωμαλίες εξαιτίας της μεγαλύτερης πιθανότητας κρυφής νόσου. Οι παρούσες κατευθυντήριες οδηγίες θα πρέπει να ακολουθούνται [118]. Βασιζόμενη στην αδενική ανωμαλία και σε άλλους παράγοντες κινδύνου, η παρακολούθηση μπορεί να περιλαμβάνει HPV test μετά από κολποσκόπηση, επαναλαμβανόμενες κυτταρολογίες, ή και διαγνωστική εκτομή.

Ενηλικες

Η αναβολή της έναρξης του πληθυσμιακού ελέγχου μέχρι τα 21 έτη για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε γυναίκες μέσου κινδύνου θα μειώσει δραματικά την ανάγκη για εκτίμηση των ανωμαλιών στο κοντινό μέλλον. Προσωρινά, οι κυτταρολογίες ASC-US και LSIL στις έφηβες εκτιμώνται διαφορετικά εξαιτίας των υψηλών ποσοστών θετικότητας σε HPV, την σπανιότητα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, και των υψηλών ποσοστών υποτροφής της τραχηλικής νεοπλασίας στην ομάδα αυτή [112], [118], [134]. Ο έλεγχος για ταυτοποίηση του HPV είναι μη αποδεκτός στην ηλικιακή ομάδα αυτή, και τα αποτελέσματα θα πρέπει να αγνοούνται. Εναλλακτικά, η επανάληψη της κυτταρολογίας θα πρέπει να γίνεται δύο φορές ανά 12 μήνες και η κολποσκόπηση θα πρέπει να διενεργείται σε περίπτωση μόνο υψηλόβαθμης κυτταρολογίας ή όταν οποιαδήποτε κυτταρολογία επιμένει για 2 έτη [118]. Εάν δύο αρνητικά test Pap έχουν ληφθεί μετά από μια ASC-US ή LSIL, τότε δεν χρειάζεται περαιτέρω εκτίμηση, και ο έλεγχος screening ξαναρχίζει στα 21 έτη. Άλλες κυτταρολογικές ανωμαλίες (ASC-H, HSIL, αδενικές ανωμαλίες) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών για το γενικό πληθυσμό.

Κύηση

Οι έγκυες μεγαλύτερες των 21 ετών θα πρέπει να υποβάλλονται σε πληθυσμιακό έλεγχο και οι παθολογικές κυτταρολογίες θα πρέπει να διαχειρίζονται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για το γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, η αναβολή της εκτίμησης των κυτταρολογιών ASC-US και LSIL είναι αποδεκτή τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό [118]. Όταν υπάρχει ένδειξη, ο στόχος της κολποσκόπησης είναι να αποκλείσει τον διηθητικό καρκίνο και η λήψη ξεσμάτων από τον ενδοτράχηλο δεν διενεργείται κατά την εγκυμοσύνη. Η προδιηθητική νεοπλασία δεν θεραπεύεται. Επανεκτιμάται μετά τον τοκετό και διαχειρίζεται αναλόγως καθώς ο βαθμός της νεοπλασίας μπορεί να αλλάξει . αν και διενεργείται σπάνια η κωνοειδής εκτομή κατά την διάρκεια της κύησης θα αναλυθεί αργότερα.

Μη-Νεοπλασματικά ευρήματα

Σημαντικά μη νεοπλασματικά ευρήματα μπορούν να καταγραφούν, και αυτά περιλαμβάνουν σημαντικούς μικροοργανισμούς, αλλά δεν είναι διαγνωστικά. Αυτά τα ευρήματα περιλαμβάνουν *Trichomonas vaginalis*, *Candida*, *Atinomyces*, ιούς του συμπλέγματος του έρπητα, ή αλλαγές στην χλωρίδα του κόλπου που σχετίζονται με βακτηριακή κολπίτιδα. Η ευαισθησία είναι σχετικά περιορισμένη, και η ακρίβεια της διάγνωσης ποικίλει [135]. Επομένως, επιβεβαιωτικά tests, ή κλινική συνεκτίμηση θα πρέπει να υπαγορεύει περεταίρω χειρισμούς αναλόγως με τα ευρήματα. Άλλα μη νεοπλασματικά ευρήματα περιλαμβάνουν ενεργείς αλλαγές σχετιζόμενες με φλεγμονή ή ανάπλαση, μεταβολές λόγω ακτινοβολίας, καλοήγη αδενικά κύτταρα μετά από υστερεκτομή και ατροφία. Κανένα από αυτά τα ευρήματα δεν χρήζει συγκεκριμένης κλινικής απάντησης.

Λόγω του ότι ιστορικό τελευταίας περιόδου είναι συχνά άγνωστο στον κυτταρολόγο, κύτταρα από ενδομήτριο τα οποία φαίνονται καλοήγη καταγράφονται στις κυτταρολογικές εκθέσεις όλων των γυναικών πάνω από 40 ετών. Όπως ανασκοπήθηκε από τον Browne and al(2005), η ανάγκη για εκτίμηση γυναικών με φυσιολογικό καταμήνιο κύκλο είναι αμφιλεγόμενη και επομένως εξατομικεύεται βάσει του κλινικού ιστορικού και των παραγόντων κινδύνου[136]. Οι ομόφωνες κατευθυντήριες οδηγίες του 2006 έκριναν ότι δεν χρειάζεται εκτίμηση σε ασυμπτωματικές προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [118]. Ωστόσο, οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μη φυσιολογική κολπική αιμόρροια ή παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου για ενδομήτρια νόσο θα πρέπει να υποβάλλονται σε περεταίρω εκτίμηση του ενδομητρίου όπως πρέπει σε όλες τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Κολποσκόπηση

Η κολποσκόπηση είναι μια διαδικασία για εξωτερικούς ασθενείς που εξετάζει το κατώτερο την κατώτερη πρωκτογεννητική οδό με τη χρήση διοπτρικού μικροσκοπίου. Ο πρωταρχικός στόχος είναι η ταυτοποίηση των διηθητικών και μη νεοπλασματικών αλλοιώσεων από βιοψίες υπό κολποσκόπηση και την μετέπειτα διαχείριση. Παραμένει η μέθοδος εκλογής για την εκτίμηση ασθενών με παθολογική τραχηλική κυτταρολογία, και στο παρελθόν θεωρούνταν ότι είχε σχεδόν τέλεια ευαισθησία. Ωστόσο, ένας ρεαλιστικός υπολογισμός της ευαισθησίας της μεθόδου στην ανίχνευση υψηλόβαθμων νεοπλασιών μετά από παραπομπή για παθολογική κυτταρολογία είναι 70%[137]. Αυτό δίνει έμφαση στην ανάγκη

για συνεχόμενη κυτταρολογική και κολποσκοπική παρακολούθηση σε περίπτωση που η κολποσκόπηση αποτύχει να αναδείξει CIN 2 ή πιο υψηλόβαθμη αλλοίωση.

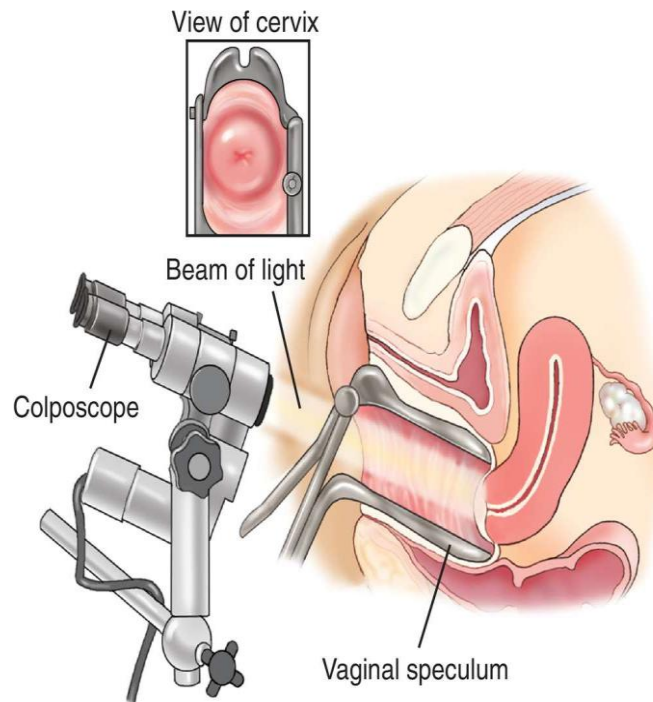
Η κολποσκόπηση απαιτεί εξειδικευμένη γνώση της φυσιολογίας και της παθολογίας του κατώτερου γεννητικού σωλήνα όπως επίσης και την κλινική ικανότητα να αναγνωρίζεται η απαιτούμενη αλλοίωση, η σταδιοποίηση αυτής και η εφαρμογή τεχνικών βιοψίας. Καθώς ο πληθυσμιακός έλεγχος για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας γίνεται περισσότερο ευαίσθητος, οι γυναίκες που παραπέμπονται για κολποσκόπηση φέρουν βλάβες μικρότερες σε μέγεθος, πρωιμότερου σταδίου και μερικές μικρότερες σε μέγεθος από τα όρια κολποσκοπικής αναγνώρισης. Έτσι χρειάζονται νεότερες τεχνολογίες για να βελτιωθεί η θετική προγνωστική αξία και ειδικότητα της τραχήλικής κυτταρολογίας και ιστολογίας. Δυνητικά αρκετοί βιοδείκτες όπως η χρώση με p16INK4A, μια ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη είναι υπό διερεύνηση [138]. Είναι επίσης απαραίτητη η ανάπτυξη αντικειμενικών, ευαίσθητων και εύστοχων τεχνολογιών επιπρόσθετα της κολποσκόπησης.

Το κολποσκόπιο

Υπάρχουν πολλές κατηγορίες κολποσκοπίων, αλλά όλες λειτουργούν με παρόμοιο τρόπο. Το κολποσκόπιο περιλαμβάνει ένα στερεοσκοπικό φακό ή ψηφιακό σύστημα απεικόνισης του οποίου η δυνατότητα μεγέθυνσης κυμαίνεται μεταξύ 3 και 40 φορές και είναι προσδεμένο σε κινητό στατό. Μια πηγή φωτός υψηλής έντασης προσθέτει φωτισμό κατά την εξέταση. Η χρήση φίλτρου πράσινου φωτός προσθέτει επίσης οπτική αντίθεση για να βοηθήσει την εξέταση των αγγειακών στελεχών.

Προετοιμασία

Πριν την έναρξη της εξέτασης, θα πρέπει να λαμβάνεται το ιστορικό της ασθενούς, περιλαμβάνοντας γυναικολογικό ιστορικό, ιστορικό δυσπλασιών. Επιπροσθέτως θα πρέπει να εξετάζονται τα προηγούμενα αποτελέσματα και θα πρέπει να επανεξετάζεται η ένδειξη της κολποσκόπησης. Test κύησης και γενική ούρων θα πρέπει να διενεργούνται αν υπάρχει ένδειξη. Η κολποσκοπική εξέταση θα πρέπει να προγραμματίζεται με σκοπό να αποφεύγεται η έμμηνος ρύση αλλά δεν θα πρέπει να αναβάλλεται σε περίπτωση που προϋπάρχει ευμεγέθους βλάβη ύποπτη για διηθητικό καρκίνο, ή εάν η ασθενής είναι αναξιόπιστη και δεν μπορεί να επαναπρογραμματίσει την εξέταση, ή εάν η αιμόρροια είναι μη προγραμματισμένη και παθολογική.



Εικόνα 9: Κολποσκόπηση[137]

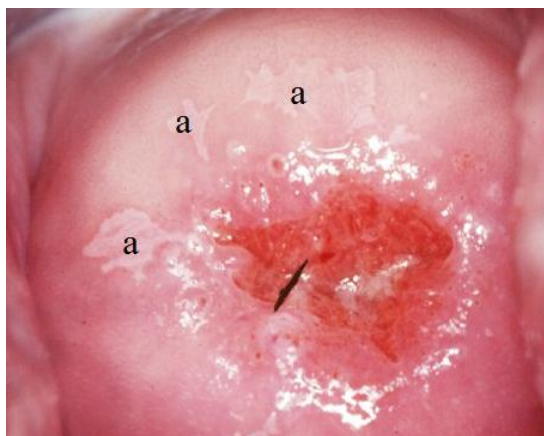
Η αξία της λήψης test Pap την ώρα της κολποσκόπησης παραμένει ερωτηματικό και μπορεί να επισκιάσει τα κολποσκοπικά ευρήματα. Έτσι θα πρέπει να διενεργείται μόνο σε επιλεγμένα περιστατικά. Σε περίπτωση σοβαρής τραχηλίτιδας, δείγμα κολπικών εκκρίσεων θα πρέπει να λαμβάνεται και να ελέγχεται για λοίμωξη. Έτσι πριν την διενέργεια βιοψιών και της λήψης ξεσμάτων ενδοτραχήλου θα πρέπει να γίνεται θεραπεία για το κατάλληλο παθογόνο.

Διαλύματα

Φυσιολογικός ορός.

Χρησιμοποιείται στην αρχή της κολποσκόπησης, ο ορός βοηθάει στην αφαίρεση της τραχηλικής βλέννης και επιτρέπει την αρχική αξιολόγηση του αγγειακού μοτίβου και του επιφανειακού περιγράμματος. Παθολογικά αγγεία, ειδικά όταν επισκοπώνται με πράσινο φωτισμό, μπορεί να είναι περισσότερο εμφανή από ότι μετά την εφαρμογή οξικού οξέος.

Οξικό οξύ.



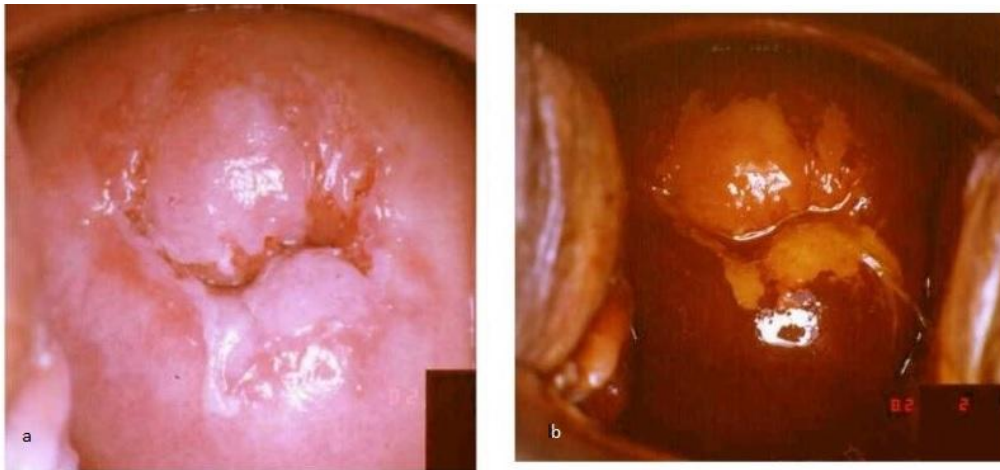
Εικόνα 10: Απεικόνιση δορυφόρων αλλοιώσεων μετά την εφαρμογή οξικού οξέος (a) μακριά από την SCJ, ενδεικτικά χαμηλόβαθμης αλλοίωσης

Το διάλυμα αυτό σε αραιώση 3-5% αποτελεί βλεννολυτικό παράγοντα ο οποίος ασκεί την δράση του με το να συσσωρεύει αναστρέψιμα πυρηνική χρωματίνη. Αυτό αναγκάζει τις βλάβες να προσλάβουν διάφορες αποχρώσεις του άσπρου σε συνάρτηση με το βαθμό της κυτταρικής πυκνότητας των μη φυσιολογικών κυττάρων. Εφαρμόζοντας οξικό οξύ στο παθολογικό επιθήλιο έχει σαν αποτέλεσμα στην οξύλευκη χαρακτηριστική αλλαγή των νεοπλαστικών αλλοιώσεων όπως και σε

μερικές μη-νεοπλασματικές καταστάσεις. Το ξύδι που πωλείται για μαγειρική χρήση είναι σε αραιώση 5% οξικού οξέος και είναι μια οικονομική πηγή οξικού οξέος για την κολποσκόπηση (Εικόνα 10).

Στοιχειακό ιώδιο και ιωδιούχο κάλιο (Lugol)

Το στοιχειακό ιώδιο και το ιωδιούχο κάλιο είναι ένα διάλυμα που τονίζει τα ώριμα κύτταρα του πλακώδους επιθηλίου με ένα σκούρο καφέ χρώμα στις γυναίκες με οιστρογόνα σαν αποτέλεσμα της υψηλής περιεκτικότητας σε κυτταρικό γλυκογόνο. Λόγω της χαμηλής κυτταρικής διαφοροποίησης, τα δυσπλαστικά κύτταρα περιέχουν λιγότερο γλυκογόνο, με αποτέλεσμα να αποτυγχάνουν να τονιστούν πλήρως και να εμφανίζονται διάφορες αποχρώσεις από κίτρινο. Το διάλυμα Lugol δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς αλλεργικούς στο ιώδιο, σε ακτινολογικό σκιαγραφικό και όστρακα. Αυτό το διάλυμα είναι χρήσιμο κυρίως όταν παθολογικός ιστός δεν μπορεί να ανευρεθεί με τη χρήση μόνο οξικού οξέος. Επίσης χρησιμοποιείται για να καθορίσει τα όρια της ενεργού ζώνης μετάπτωσης, καθώς τα ανώριμα μεταπλαστικά πλακώδη κύτταρα δεν τονίζονται έντονα όπως τα ώριμα(πλήρως διαφοροποιημένα) πλακώδη κύτταρα (Εικόνα 11).



Εικόνα 11: α) Λευκωπές αλλοιώσεις με ανώμαλα όρια στο πρόσθιο και οπίσθιο χείλος (CIN1) β) Μετά την εφαρμογή lugol στην ίδια CIN1 αλλοίωση, η βλάβη κιτρινωπή απόχρωση σε περιοχή που δεν προσλαμβάνει καφεοειδές απόχρωση με ανώμαλα όρια

Κολποσκοπική ταξινόμηση των αλλοιώσεων

Κατά την κολποσκόπηση, το φυσιολογικό πλακώδες επιθήλιο του τραχήλου εμφανίζεται χωρίς χαρακτηριστικά, λείο και με επιφάνεια σε απαλό ροζ χρώμα. Τα αιμοφόρα αγγεία που βρίσκονται κάτω από αυτή την επιφάνεια μπορεί να μην είναι ορατά ή να φαίνονται σαν ένα λεπτό τριχοειδές δίκτυο. Το βλεννοεκκριτικό κυλινδρικό επιθήλιο εμφανίζεται σε κόκκινο χρώμα λόγω της λεπτότητάς του και της μικρής απόστασης των αιμοφόρων αγγείων από την επιφάνειά του. Αυτό έχει μια πολυποειδή εμφάνιση εξαιτίας των παραμορφώσεων που δημιουργεί κορυφές και κρύπτες.

Οι κολποσκόποι είναι εκπαιδευμένοι να διακρίνουν μεταξύ φυσιολογικού και παθολογικού ιστού με σκοπό τη λήψη βιοψιών και της επιλογής του σημείου που περικλείει την πιο υψηλόβαθμη νεοπλασία. Έχουν αναπτυχθεί πολλά κολποσκοπικά συστήματα ταξινόμησης που ποσοτικοποιούν διάφορα χαρακτηριστικά των αλλοιώσεων για να βελτιώσουν την ακρίβεια. Το πιο γνωστό είναι το Reid Colposcopic Index βασιζόμενο σε τέσσερα κολποσκοπικά χαρακτηριστικά αλλοιώσεων: τα όρια, το χρώμα, το αγγειακό μοτίβο και η ένταση μετά από εφαρμογή Lugol (Πίνακας 2). Κάθε κατηγορία βαθμονομείται από 0 έως 2, και το άθροισμα παρέχει έναν αριθμό που σχετίζεται με την κυτταρολογία. Ο διεθνής οργανισμός τραχηλικής παθολογίας και κολποσκόπησης έχει εγκρίνει μια ονοματολογία η οποία έχει τυποποιήσει τις περιγραφές για τα κολποσκοπικά ευρήματα και τα έχει εντάξει σε ένα βαθμονομημένο σύστημα. Αλλοιώσεις με χαμηλόβαθμα χαρακτηριστικά

ανταποκρίνονται σε μηδενικό βαθμό από το Reid Index έχουν ταξινομηθεί σε τάξης 1 αλλοιώσεις. Τα υψηλόβαθμα χαρακτηριστικά είναι ευρήματα τάξης 2.

Χρώμα και περίγραμμα των αλλοιώσεων

Μετά την τοποθέτηση του οξικού οξέος στο βλεννώδες επιθήλιο, αυτό αποκτά λευκό χρώμα σε διαφορετική ένταση και παρατηρείται ταχεία και διαρκή λευκωπή απόχρωση σαφέστερα όρια της αλλοίωσης. Οι υψηλόβαθμες αλλοιώσεις απεικονίζονται περισσότερο επίμονες, με πιο σκούρα απόχρωση του λευκού, ενώ οι χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις είναι ημιδιαφανείς ή αποκτούν έναν πιο λαμπερό τόνο του λευκού και εξαφανίζονται ταχέως.

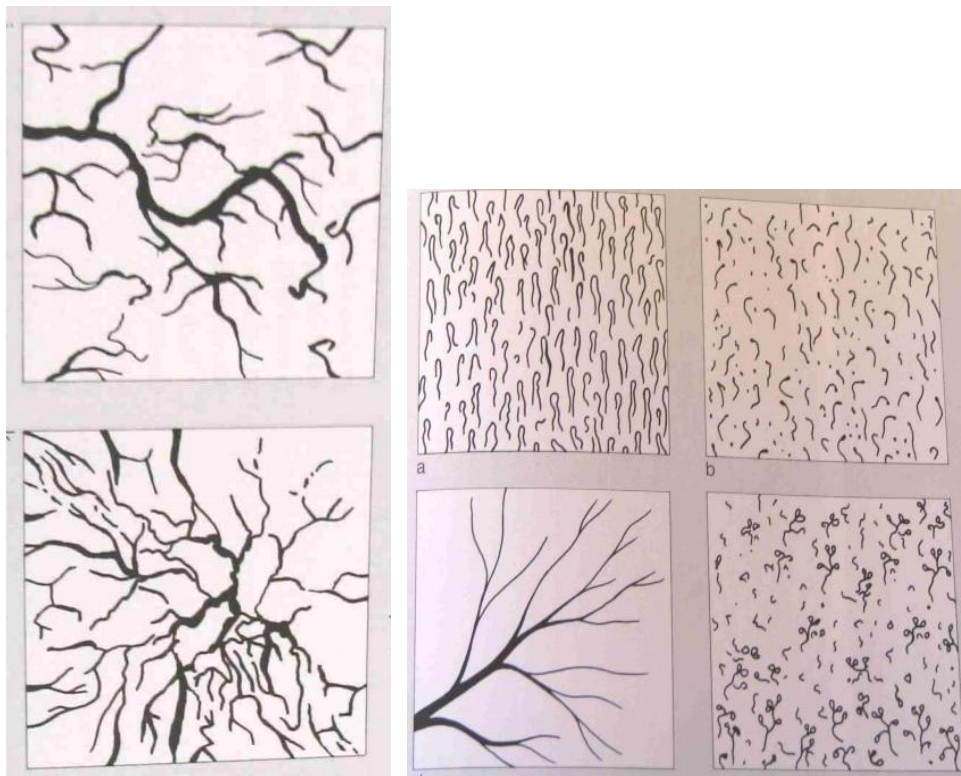
Αγγειακό μοτίβο αλλοιώσεων

Τα αγγειακά μοτίβα που σχετίζονται με παθολογικό επιθήλιο περιλαμβάνουν στικτά σημεία, μωσαϊκισμό και άτυπα αγγεία. Τα στικτά σημεία και τα μωσαϊκά μοτίβα βαθμονομούνται με βάση την αγγειακή διάμετρο, την απόσταση των διακλαδώσεων, και την ομοιομορφία κάθε μοτίβου. Η καλή στίξη και ο μωσαϊκισμός, τα οποία δημιουργούνται από στενά και κοντά αγγεία και οι ομοιόμορφες αποστάσεις μεταξύ των διακλαδώσεων συνήθως είναι τυπικά χαμηλόβαθμων αλλοιώσεων. Ένα τραχύ μοτίβο αποτέλεσμα διευρυμένων, ανομοιογενών αγγείων με ανομοιογενή κατανομή είναι ενδεικτικά υψηλόβαθμων αλλοιώσεων. Τα άτυπα αγγεία είναι ανομοιογενή σε διάμετρο, σχήμα, πορεία και κατανομή. Αυτά εγείρουν υποψίες καρκίνου (Εικόνα 12).

Πίνακας 2: Reid Colposcopic Index[139]

Colposcopy sign	Score 0	Score 1	Score 2
Margin	Condylomatous or micropapillary contour. Flocculated or feathered, jagged, angular, satellite lesion, AWA beyond original squamo-coloumnar junction.	Regular lesion with smooth indistinct borders.	Rolled, peeling edges, sharp margins.
Colour	Shiny, snow white, areas of faint (semi transparent) whitening.	Intermediate shade (Shiny but grey white)	Dull, oyster grey
Vessels	Uniform, fine calibre non dilated capillary loops fine punctuation or mosaic.	Absence if surface vessels	Definite, coarse punctuation or mosaic.
Iodine staining	Any lesion staining Mahagony brown; mustard yellow stains by a minor lesion (by first three criteria).	Partial iodine uptake (mottled pattern)	Mustard yellow staining of a significant lesion (an acetowhite area scoring 3 or more points by first three criteria).

Score	Colposcopic findings
0-2	Likely to be CIN I
3-5	Likely to be CIN I -II
6-8	Likely to be CIN II - III



Εικόνα 12: Παθολογικά και φυσιολογικά αγγειακά μοτίβα[139]

Βιοψία

Εξωτραχηλική βιοψία

Κάτω από άμεση κολποσκοπική απεικόνιση, λαμβάνονται βιοψίες από τις ύποπτες βλάβες του εξωτραχήλου με τη χρήση ενός οξέως εργαλείου (όπως μια λαβίδα βιοψίας Tischler). Γενικά, η βιοψία του τραχήλου δεν απαιτεί αναισθησία. Μετά τη βιοψία μπορεί να εφαρμοστεί παχύ διάλυμα Monsel (υποθειώδους σιδήρου) ή νιτρικού αργύρου, τα οποία εφαρμόζονται με πίεση στο σημείο της βιοψίας για να επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση σε περίπτωση που χρειάζεται. Οι ακραίες περιπτώσεις αιμορραγίας είναι σπάνιες και μπορούν να ελεγχθούν με άμεση πίεση



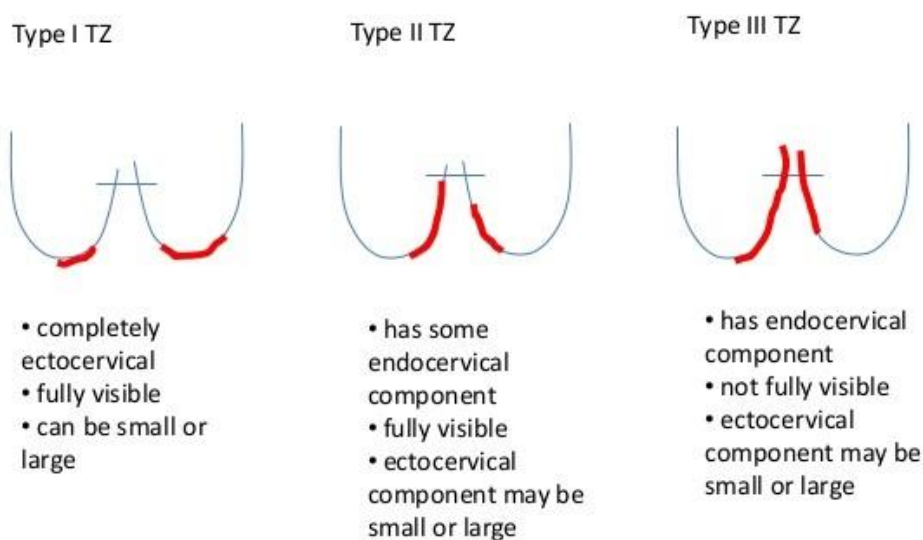
Εικόνα 13: Λαβίδα Tischler

ή με τοποθέτηση γαζών τύπου ταμπόν στον κόλπο. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή μπορούν να υποβληθούν στην εξέταση χωρίς να χρειάζεται να διακόψουν την αγωγή τους. Ιδανικά, οι βιοψίες θα πρέπει να λαμβάνονται από έμπειρο κολποσκοπιστή ούτως ώστε να μπορεί να προληφθεί και να αντιμετωπιστεί με ασφάλεια μια εκσεσημασμένη αιμορραγία.

Παραδοσιακά, οι βιοψίες περιορίζονται στις πιο σοβαρές σε εμφάνιση βλάβες. Ωστόσο, υπάρχει μια αυξανόμενη ένδειξη ότι η ανίχνευση της νόσου σχετίζεται στενά με τον αριθμό των βιοψιών που λαμβάνονται [139]. Δυο μελέτες έχουν δείξει ότι οι βιοψίες που κατευθύνονται κολποσκοπικά ανιχνεύουν μόνο το 60 με 70% της υψηλόβαθμης νόσου. Τα ποσοστά ανίχνευσης νόσου αυξάνονται με τη λήψη επιπλέον τυχαίων βιοψιών από περιοχές με φυσιολογική εμφάνιση και σχετίζονται με τον αριθμό των βιοψιών που λαμβάνονται [140], [141]. Το Αμερικάνικο Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (ACOG) κατέληξε ότι ενδείκνυται η λήψη βιοψιών από όλες τις ορατές αλλοιώσεις ασχέτως με την κολποσκοπική εντύπωση.

Επαρκής κολποσκόπηση

Στα πλαίσια μιας νεοπλασματικής αλλοίωσης, η πιο σοβαρή νόσος τείνει να βρίσκεται στο εγγύς(κεφαλικό) όριο της ζώνης μετάπτωσης. Επομένως, η επαρκής απεικόνιση ολόκληρης της σύνδεσης μεταξύ του πλακώδους και κυλινδρικού επιθηλίου και των ανώτερων ορίων όλων των βλαβών καθιστά την κολποσκόπηση επαρκής ή μη επαρκής. Αυτός ο προσδιορισμός μπορεί να επηρεάσει την διαχείριση. Επομένως, με μια αρχικά μη επαρκής κολποσκόπηση, ένας ενδοτραχηλικός διαστολέας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να γίνει πλήρως ορατή η σύνδεση μεταξύ του πλακώδους και του κυλινδρικού επιθηλίου και των βλαβών που εκτείνονται κεφαλικά στο ενδοτραχηλικό κανάλι. Με την νέα ορολογία η ζώνη μετάπτωσης έχει χωριστεί σε τρεις τύπος. Η προηγούμενη μη ικανοποιητική κολποσκόπηση έχει καταταχθεί σήμερα με την νέα ορολογία σε ζώνη μετάπτωσης τύπου 3. Οι τύποι 1 και 2 αποτελούν επαρκή κολποσκόπηση (Εικόνα 15).



Εικόνα 14: Τύποι ζώνης μετάπτωσης[142]

Ενδοτραχηλική δειγματοληψία

Για τις μη έγκυες γυναίκες, η ενδοτραχηλική δειγματοληψία με ξέστρο (endocervical curettage - ECC) χρησιμοποιείται για να αξιολογήσει τον ιστό μέσα στο ενδοτραχηλικό κανάλι που δεν απεικονίζεται με την κολποσκόπηση. Μια φυσιολογική ECC παρέχει έναν επιπλέον βαθμό ασφάλειας έτσι ώστε η ενδοτραχηλική αλλοίωση δεν ανευρίσκεται και προσθέτει επιπλέον ευαισθησία στην κολποσκόπηση [141], [143]. Εκτός από τη συνήθη

χρήση, δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να υποστηρίζουν την διενέργεια ECC σαν εξέταση ρουτίνας κατά την κολποσκόπηση και η χρήση του σε περιστατικά ρουτίνας έχει αμφισβητηθεί [28].

Η ενδοτραχηλική απόξεση συστήνεται κατά την κολποσκόπηση στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Όταν η κολποσκόπηση είναι μη ικανοποιητική, ή είναι ικανοποιητική αλλά δεν ανευρίσκεται αλλοίωση. Η ECC είναι αποδεκτή σε άλλες περιπτώσεις με την κατεύθυνση του εξεταστή [118], [144]
- Σε περίπτωση που αρχικής εκτίμησης αδενικών κυτταρικών ανωμαλιών [118], [145].
- Σε περίπτωση που έχει προγραμματιστεί θεραπεία καυτηριασμού [146]
- Σε παρακολούθηση μετά από εκτομή στην περίπτωση που τα όρια της εκτομής είναι θετικά για HSIL [118].
- Σε παρακολούθηση μετά από κωνοειδή εκτομή μετά από αδenoκαρκίνωμα *in situ*. Κατά την παρακολούθηση αυτών των γυναικών, ο Schorge et al (2003) βρήκε ότι η αρνητική ECC μπορεί να αναβάλει την επανάληψη μιας κωνοειδούς εκτομής ή της οριστικής υστερεκτομής σε γυναίκες που επιθυμούν τη διατήρηση της γονιμότητάς τους [147].

Η ενδοτραχηλική απόξεση διενεργείται με την εισαγωγή του ενδοτραχηλικού ξέστρου 1 - 2 εκατοστά στο ενδοτραχηλικό κανάλι. Η απόξεση διενεργείται σε όλο το μήκος και η περιφέρεια του ενδοτραχηλικού καναλιού σταθερά και προσεκτικά για να μην ληφθεί δείγμα από τον εξωτράχηλο ή από το κατώτερο τμήμα της μήτρας. Τα ξέσματα του ενδοτραχήλου αναμιγνύονται με τραχηλική βλέννη, τα οποία στη συνέχεια αφαιρούνται με τη χρήση μιας θυριδωτής λαβίδας ή με βουρτσάκι κυτταρολογίας και περιλαμβάνεται στο υλικό των ξεσμάτων. Εναλλακτικά, έντονο τρίψιμο με βουρτσάκι κυτταρολογίας μπορεί να εφαρμοστεί για την λήψη ενδοτραχηλικού δείγματος. Η λήψη δείγματος από τον ενδοτράχηλο είναι συχνά το πιο επίπονο κομμάτι της κολποσκοπικής εκτίμησης και η πρόκληση σπασμών είναι συχνή (Εικόνα 16).



Εικόνα 15 Αριστερά: διαστολέας τραχήλου, δεξιά: ενδοτραχηλικό ξέστρο[148]

Διαχείριση της τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (CIN)

Η διαχείριση των ιστολογικών τύπων CIN έγκειται σε δυο γενικές κατηγορίες: *παρακολούθηση* και *θεραπεία*. Ο σκοπός όλων των θεραπειών είναι η εξάλειψη ολόκληρης της ζώνης μετάπτωσης, συμπεριλαμβάνοντας και τον παθολογικό ιστό. Αυτό ίσως μπορεί να επιτευχθεί με εκτομή ή καυτηριασμό, το οποίο είναι, καταστροφή ιστού με τη μέθοδο της κρυοχειρουργικής ή τη χρήση laser. Οι επιλογές εκτομής περιλαμβάνουν την ηλεκτροχειρουργική διαδικασία χρησιμοποιώντας έναν ειδικό συρμάτινο βρόγχο (Loop Electrosurgical Excision Procedure - LEEP), ή κωνοειδή εκτομή με τη χρήση laser, ή κωνοειδή εκτομή με μαχαίρι. Όλες οι θεραπευτικές επιλογές, ειδικά οι διαδικασίες που περιλαμβάνουν εκτομή, είναι ύποπτες για δυσμενή αναπαραγωγικά αποτελέσματα στο μέλλον, όπως η στένωση του τραχήλου, ο πρόωρος τοκετός και η πρόωμη πρόωρη ρήξη των μεμβρανών [118]. Επομένως, η θεραπεία θα πρέπει να επικεντρώνεται κυρίως στην εκτομή των υψηλόβαθμων αλλοιώσεων.

Κατευθυντήριες οδηγίες βασισμένες σε στοιχεία για την διαχείριση των γυναικών με CIN μετά από βιοψία έχουν αναπτυχθεί και ανανεωθεί το 2006 από τις προσπάθειες των οργανισμών της Αμερικάνικης Κοινότητας Κολποσκόπησης και Παθολογίας Τραχήλου [118]. Γενικά, ο ιστολογικός τύπος CIN 1 μπορεί να παρακολουθείται επ' αόριστον, ειδικά στις έφηβες. Η θεραπεία είναι αποδεκτή εφόσον η βλάβη επιμένει για διάστημα μεγαλύτερο των 2 ετών. Η παρατήρηση είναι επίσης μια επιλογή για τους και ιστολογικούς τύπους CIN 2 ή CIN2/3 στις έφηβες και νέες γυναίκες ([118], [149]). Οι βλάβες CIN 2 στις ενήλικες γυναίκες οι βλάβες CIN 3 σε οποιαδήποτε ηλικία χρήζουν θεραπεία με εκτομή ή καυτηριασμό. Η θεραπεία αναβάλλεται κατά την εγκυμοσύνη. Η προσέγγιση "see and treat" κατά την οποία διενεργείται LEEP κατά την αρχική κολποσκόπηση είναι αποδεκτή

επιλογή για υψηλού κινδύνου ενήλικες ασθενείς οι οποίες παρουσιάζονται με υψηλόβαθμες βλάβες στην κυτταρολογία και ανταποκρίνονται στα κολποσκοπικά ευρήματα. Μια προοπτική μελέτη που χρησιμοποίησε αυτήν την προσέγγιση βρήκε ότι το 84 τοις εκατό των ασθενών είχαν βλάβες CIN 2 ή 3 στο υλικό από τη βιοψία εκτομής [150].

Το αδενοκαρκίνωμα *in situ* του τραχήλου της μήτρας, αν και ασύνηθες, αυξάνει σε επίπτωση και διαγιγνώσκεται τυπικά σε νεότερες ηλικίες [151]. Ο αποκλεισμός του διηθητικού καρκίνου και η εκτομή όλων των προσβεβλημένων ιστών είναι οι πρωτογενείς στόχοι. Η κωνοειδής εκτομή με μαχαίρι (Cold-knife) συστήνεται για τη βέλτιστη ποιότητα των χειρουργικών ορίων του παρασκευάσματος και του ιστολογικού αποτελέσματος. Ο κίνδυνος υπολειπόμενου αδενοκαρκινώματος *in situ* κυμαίνεται στο 80% σε ασθενείς με θετικά όρια εκτομής, και επομένως, συστήνεται η επανάληψη της κωνοειδούς εκτομής [151]. Ακόμη και με αρνητικά όρια εκτομής στο παρασκεύασμα της κωνοειδούς και της ενδοτραχηλικής απόξεσης, υπάρχει κίνδυνος υπολειπόμενης νόσου. Επομένως, η υστερεκτομή συστήνεται μετά την ολοκλήρωση του οικογενειακού προγραμματισμού [151].

Διαχείριση αρνητικής εκτίμησης μετά από παθολογική κυτταρολογία

Όταν η κολποσκοπική και η ιστολογική εκτίμηση αποτύχει να αποκαλύψει την παρουσία υψηλόβαθμης νεοπλασίας, συστήνεται περεταίρω εκτίμηση βάσει της πρωταρχικής παθολογίας.

Θεραπεία της τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (CIN)

Η παρούσα θεραπευτική αντιμετώπιση για τις CIN βλάβες περιορίζεται σε διαδικασίες περιοχικού καυτηριασμού και εκτομής. Ενώ οι τεχνικές καυτηριασμού καταστρέφουν τον τραχηλικό ιστό, οι μέθοδοι εκτομής παρέχουν ιστολογικό παρασκεύασμα που επιτρέπει την εκτίμηση των χειρουργικών ορίων του παρασκευάσματος και περεταίρω επιβεβαίωση ότι δεν περιέχεται διηθητικός καρκίνος σε αυτό. Η φαρμακευτική θεραπεία εφαρμόζοντας τοπικούς παράγοντες είναι ακόμη σε ερευνητικά στάδια και δεν αναγνωρίζεται στην κλινική πράξη. Η επιλογή της θεραπευτικής στρατηγικής βασίζεται σε πολλαπλούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένου της ηλικίας της ασθενούς, τον αριθμό των τέκνων, την επιθυμία για μελλοντική κύηση, το μέγεθος και τη σοβαρότητα της βλάβης, το περίγραμμα του τραχήλου, την προηγούμενη θεραπεία για CIN και τις συννοσηρότητες της ασθενούς όπως περιπτώσεις ανοσοκαταστολής. Οι περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες αξιολόγησης διαφορών στην θεραπευτική επιτυχία είναι υποτιμημένες και δεν υπάρχει ξεκάθαρη ένδειξη στο ποιά τεχνική υπερτερεί της άλλης [152], [153]. Οι περισσότερες αναφορές προτείνουν ότι οι χειρουργικές θεραπείες έχουν περίπου 90% ποσοστά επιτυχίας. Η

κατανόηση της τραχηλικής ανατομίας, της τοπογραφίας και της ιστολογίας και της κατανομής της ζώνης μετάπτωσης, των παθολογικών χαρακτηριστικών των CIN βλαβών είναι ουσιώδης για την εξατομικευμένη επιλογή και αποτελεσματικότητα του θεραπευτικού πλάνου.

Θεραπείες με καυτηριασμό

Ο καυτηριασμός της ζώνης μετάπτωσης είναι αποτελεσματικός σε περιπτώσεις μη διηθητικής νόσου. Πριν την εφαρμογή της θεραπείας καυτηριασμού θα πρέπει να εξαιρούνται οι περιπτώσεις αδενικής και διηθητικής νόσου με τη χρήση της κυτταρολογίας και της ιστολογίας μετά από κολποσκόπηση. Τα αποτελέσματα της κυτταρολογίας τα ιστολογικά ευρήματα και η κολποσκοπική εικόνα θα πρέπει να είναι σύμφωνα. Πριν τον καυτηριασμό, η κολποσκόπηση θα πρέπει να είναι ικανοποιητική και επιπλέον το αρνητικό ενδοτραχηλικό ξέσμα παρέχει επιπλέον επιβεβαίωση ότι δεν υποκρύπτεται επιπλέον νόσος στο ενδοτραχηλικό κανάλι. Οι πιο συχνές θεραπείες καυτηριασμού είναι η κρυοχειρουργική, η πλήξη με ηλεκτρικό ρεύμα και το laser διοξειδίου του άνθρακα. Πριν την εισαγωγή της εκτομής με μεταλλικό βρόγχο (loop excision) το 1989, όταν η μόνη επιλογή εκτομής ήταν με τη χρήση μαχαιριδίου, οι θεραπείες καυτηριασμού χρησιμοποιούνταν συχνότερα. Η σχετικά μειωμένη νοσηρότητα και η ευκολία στη χρήση της loop εκτομής σχετικά με την εκτομή με μαχαίρι όπως και οι τάσεις παρατήρησης των CIN 1 και μερικών CIN 2 ή 2/3 αλλοιώσεων έχει οδηγήσει στη μείωση της χρήσης των θεραπειών με καυτηριασμό στην κλινική πράξη.

Κρυοχειρουργική

Κατά την διαδικασία της κρυοχειρουργικής μεταφέρεται ένα ψυκτικό αέριο, συνήθως με υγρό άζωτο, μέσω ενός εύκαμπτου σωλήνα σε μια μεταλλική επιφάνεια που παγώνει τον ιστό που εφάπτεται. Η κρυονέκρωση επιτυγχάνεται με το να κυσταλλοποιείται το ενδοκυττάριο υγρό. Αυτή η θεραπεία είναι περισσότερο επιτυχής σε εξωτραχηλικές αλλοιώσεις εφόσον η κολποσκόπηση είναι ικανοποιητική και υπάρχει αποτέλεσμα βιοψίας με τις πλακώδεις αλλοιώσεις να περιορίζονται στα δυο τρίτα του τραχήλου. Η κρυοχειρουργική δεν συστήνεται γενικά για την αντιμετώπιση των CIN 3 αλλοιώσεων εξαιτίας των υψηλών ποσοστών της εμμένουσας νόσου μετά από θεραπεία και της έλλειψης ιστολογικού παρασκευάσματος για να αποκλειστεί ένας κρυφός διηθητικός καρκίνος [152]. Επιπροσθέτως, η κρυοχειρουργική και οι άλλες θεραπείες καυτηριασμού δεν συστήνονται για οροθετικούς HIV ασθενείς με CIN λόγω των υψηλών ποσοστών αποτυχίας[102].

Laser διοξειδίου του αζώτου

Η θεραπεία με laser διενεργείται υπό κολποσκοπική καθοδήγηση με έναν μικροκατευθυντήρα. Αυτή ή μέθοδος χρησιμοποιείται την εξάχνωση ιστού σε βάθος 5 με 7mm έτσι ώστε να εξασφαλιστεί καταστροφή όλου του δυσπλαστικού ιστού. Ο καυτηριασμός με laser είναι κατάλληλος για αλλοιώσεις του πλακώδους επιθηλίου που έχουν ταυτοποιηθεί μετά από βιοψία και σχετίζονται με ικανοποιητική κολποσκόπηση. Η θεραπεία με laser είναι επίσης ιδανική για μεγάλα, ακανόνιστου σχήματος προδιηθητικές αλλοιώσεις όλων των βαθμών όπως επίσης για κονδυλώματα και δυσπλαστικές αλλοιώσεις σε άλλα σημεία του κατώτερου γεννητικού σωλήνα.

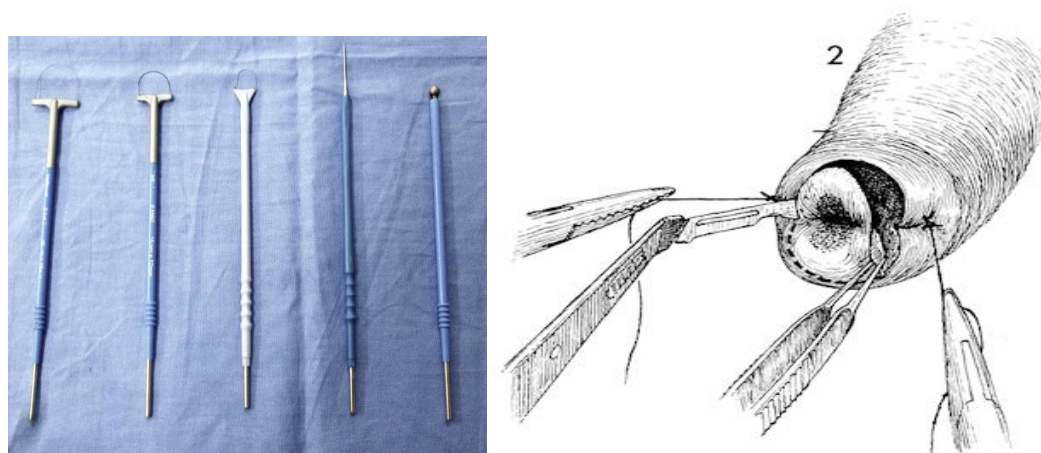
Θεραπείες εκτομής

Αλλοιώσεις που είναι ύποπτες για διηθητικό καρκίνο και αδenoκαρκίνωμα in situ του τραχήλου θα πρέπει να υποβληθούν σε διαγνωστική εκτομή. Επιπλέον, η εκτομή ενδείκνυται για ασθενείς με μη ικανοποιητική κολποσκόπηση με ιστολογία συμβατή με CIN η οποία χρήζει θεραπείας ή για τις γυναίκες με ανεξήγητη υψηλόβαθμη αλλοίωση ή κυτταρολογικής και ιστολογικής διχογνωμίας, αν τα ιστολογικά αποτελέσματα είναι λιγότερο σοβαρά. Η εκτομή θεωρείται συνετή σε υποτροπή μετά από θεραπεία εκτομής υψηλόβαθμης CIN αλλοίωσης έτσι ώστε να επιτευχθεί πλήρης ιστολογική εκτίμηση του παρασκευάσματος. Γυναίκες με υποτροπιάζουσες CIN αλλοιώσεις έχουν υψηλότερο κίνδυνο για κρυφές βλάβες με διηθητικό καρκίνο [154].

Οι θεραπείες εκτομής περιλαμβάνουν την LEEP, την κωνοειδή εκτομή με μαχαίρι, και την κωνοειδή εκτομή με laser. Οι διαδικασίες εκτομής, και σε μικρότερο βαθμό οι θεραπείες καυτηριασμού, σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο στένωσης του τραχήλου και δυσμενή αποτελέσματα στην κύηση. Για δεκαετίες, η κωνοειδής εκτομή είχε συσχετιστεί με τραχηλική ανεπάρκεια και πρόωρο τοκετό. Επιπλέον, ο Himes (2007) πρότεινε ότι οι γυναίκες με μεσοδιάστημα μικρότερο των 2 με 3 μηνών μεταξύ κωνοειδούς εκτομής και κύησης βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού[155]. Ωστόσο, η συσχέτιση μεταξύ της LEEP και του πρόωρου τοκετού παραμένει συζητήσιμη. Αν και μερικές μελέτες δείχνουν αυξημένο κίνδυνο, άλλες το διαψεύδουν [156]–[160]. Ένας σημαντικός παράγοντας μελέτης είναι ο αυξημένος κίνδυνος πρόωρου τοκετού σε γυναίκες με τραχηλική νεοπλασία σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό ακόμη και αν δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία εκτομής [161], [162]. Αυτό συνεπάγεται ότι οι CIN και ο πρόωρος τοκετός έχουν αλληλοεπικαλυπτόμενους παράγοντες κινδύνου. Η συνεισφορά της θεραπείας στον κίνδυνο αυτό είναι επομένως δύσκολο να διαπιστωθεί.

LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure)

Αυτή η τεχνική χρησιμοποιεί ένα λεπτό συρμάτινο βρόγχο με μονωμένη λαβή μέσω της οποίας περνά ηλεκτρικό ρεύμα. Αυτό δημιουργεί ένα εργαλείο που ταυτόχρονα κόβει και έχει τη δυνατότητα καυτηριασμού στον ιστό και μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κολποσκόπησης. Λόγω του ότι η LEEP μπορεί να διενεργηθεί με τη χρήση τοπικής αναισθησίας, υπάρχει δυνατότητα να διενεργηθεί και σαν θεραπεία στο ιατρείο για υψηλόβαθμες αλλοιώσεις στον τράχηλο, συμπεριλαμβάνοντας αυτές που επεκτείνονται στο ενδοτραχηλικό κανάλι. Με την LEEP παρέχεται ιστικό παρασκεύασμα με χειρουργικά όρια που μπορούν να εκτιμηθούν. Επιπροσθέτως, το μέγεθος και το σχήμα του ιστού που διατέμνεται μπορεί να διαφοροποιηθεί με τη χρήση διαφόρων τύπων βρόγχων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Αυτό βοηθάει να συντηρηθεί ο όγκος του τραχήλου.



Εικόνα 16 Εργαλεία LEEP(αριστερά), Κωνοειδής εκτομή με μαχαίρι (δεξιά) [148]

Κωνοειδής εκτομή με μαχαίρι

Αυτή η χειρουργική διαδικασία περιλαμβάνει τη χρήση ενός νυστεριού για την εκτομή και αφαίρεση της ζώνης μετάπτωσης του τραχήλου συμπεριλαμβάνοντας της τραχηλικής αλλοίωσης. Αυτή η διαδικασία διενεργείται σε χειρουργική αίθουσα και απαιτεί γενική ή περιοχική αναισθησία. Η κωνοειδής εκτομή με μαχαίρι προτιμάται συχνότερα έναντι της LEEP για περιπτώσεις υψηλόβαθμων CIN αλλοιώσεων που επεκτείνονται βαθύτερα στο ενδοτραχηλικό κανάλι, για ενδοτραχηλική αδενική αλλοίωση και για υποτροπές μετά από θεραπεία CIN αλλοιώσεων. Η επιλογή ασθενών ευνοεί αυτούς με κίνδυνο για διηθητικό καρκίνο, οι οποίοι περιλαμβάνουν τραχηλικές κυτταρολογίες ύποπτες για διηθητικό καρκίνο, ασθενείς μεγαλύτερες από 35 έτη με CIN 3 ή καρκίνο in situ, ευμεγέθεις υψηλόβαθμες αλλοιώσεις και βιοψίες που δείχνουν αδenoκαρκίνωμα in situ.

Κωνοειδής εκτομή με CO2 LASER

Αυτή η μέθοδος έχει το μειονέκτημα του κόστους και κάποιες θερμικές αλλοιώσεις των χειρουργικών ορίων του παρασκευάσματος. Ωστόσο, προσφέρει πλεονεκτήματα στην ακρίβεια της εκτομής σε μέγεθος και σχήμα και στην λιγότερη απώλεια αίματος. Η διαδικασία απαιτεί την κατάλληλη εκπαίδευση και μπορεί να διενεργηθεί κάτω από τοπική ή και γενική αναισθησία.

Διαχείριση μετά από θεραπεία

Μετά τη θεραπεία είναι απαραίτητη η επανεκτίμηση της ασθενούς. Οι ασθενείς που έχουν αρνητικά χειρουργικά όρια για CIN ή αυτές που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με τεχνικές καυτηριασμού θα πρέπει να παρακολουθούνται με test κυτταρολογίας μόνο ή με μαζί με κολποσκόπηση κάθε 6 μήνες μέχρι να παρατηρηθούν δυο αρνητικοί έλεγχοι προτού ο έλεγχος επιστρέψει σε διαστήματα ρουτίνας. Εναλλακτικά, HPV DNA έλεγχος μπορεί να διενεργηθεί μεταξύ 6 και 12 μηνών μετά από τη θεραπεία, και η κολποσκόπηση μπορεί να διενεργηθεί σε επίμονες HPV λοιμώξεις καθώς είναι ένας ευαίσθητος δείκτης για την εμμονή της νόσου. Οι δοκιμασίες screening θα πρέπει να συνεχίζονται για το λιγότερο 20 έτη μετά λόγω του αυξημένου κινδύνου τραχηλικής νεοπλασίας μετά από τη διάγνωση μιας υψηλόβαθμης CIN αλλοίωσης [109]. Εάν τα όρια εκτομής ή τα ενδοτραχηλικά ξέσματα είναι θετικά για CIN 2 ή CIN 3, τότε η επανεκτίμηση της κυτταρολογίας και του ενδοτραχηλικού δείγματος θα πρέπει να γίνεται 4 με 6 μήνες αργότερα. Σε αυτή την περίπτωση, η επανάληψη της διαγνωστικής εκτομής ενδείκνυται σε περιπτώσεις όπως αδενοκαρκίνωμα in situ ή μικροδιηθητικό καρκίνωμα στα όρια εκτομής.

Υστερεκτομή

Η υστερεκτομή είναι μη αποδεκτή ως πρωτογενής θεραπεία για CIN 1,2 ή 3. Ωστόσο, μπορεί να αναθεωρηθεί σε περιπτώσεις θεραπείας υποτροπών υψηλόβαθμων αλλοιώσεων στον τράχηλο εάν ο οικογενειακός προγραμματισμός έχει ολοκληρωθεί ή σε περίπτωση που είναι απαραίτητη η επανάληψη της εκτομής αλλά είναι τεχνικά αδύνατη. Αν και η υστερεκτομή παρέχει χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής για CIN, ο διηθητικός καρκίνος θα πρέπει να αποκλείεται εκ των προτέρων. Η επιλογή κολπικής ή κοιλιακής προσέγγισης καθορίζεται από άλλα κλινικά κριτήρια. Η υστερεκτομή προτιμάται ως θεραπεία του αδενοκαρκινώματος in situ όταν δεν είναι επιθυμητή η διατήρηση της γονιμότητας.

Ακόμη και με αρνητικά τραχηλικά όρια, η διενέργεια υστερεκτομής για CIN δεν είναι πλήρως προστατευτική. Οι ασθενείς που είναι ανοσοκατασταλμένοι βρίσκονται σε μεγάλο

κίνδυνο για υποτροπή της νόσου και απαιτείται μετεγχειρητική παρακολούθηση με κυτταρολογία στο κολόβωμα του κόλπου.

Οι ασθενείς με HIV

Παθοφυσιολογία

Οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από HIV είναι γνωστό ότι έχουν μεγάλη βαρύτητα σε ασθένειες του πρωκτογεννητικού σχετιζόμενες με HPV. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι οροθετικές ασθενείς έχουν μεγαλύτερη επίπτωση και επιμονή στις τραχηλικές λοιμώξεις από HPV [163]. Επιπλέον, οι γυναίκες αυτές έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να φέρουν ταυτόχρονα πολλαπλά ογκογόνα στελέχη HPV από αυτές που είναι αρνητικές για HIV.

Επιπροσθέτως, οι μελέτες συστήνουν ότι οι οροθετικές HIV γυναίκες έχουν πολύ υψηλότερα ποσοστά CIN και VIN σχετικά με το γενικό πληθυσμό [92], [93], [102]. Στις οροθετικές γυναίκες, πάνω από το 60% των test Pap δείχνουν κυτταρολογικές ανωμαλίες και στο 40% έχουν κολποσκοπική ένδειξη δυσπλασίας. Επιπροσθέτως, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι οροθετικές γυναίκες με παθολογική τραχηλική κυτταρολογία ή/και HPV στον τράχηλο έχει αυξημένο κίνδυνο για HPV λοίμωξη και νεοπλασία στον πρωκτό [164].

Η λοίμωξη με HIV επηρεάζει την πρόγνωση της νόσου του κατώτερου γεννητικού σωλήνα. Για παράδειγμα, κατά την διάρκεια της επιδημίας του AIDS (Acquired Immunodeficiency Disease), οι Maiman et al (1990), σημείωσαν σε μια κοορτική μελέτη ότι όλες οι οροθετικές ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου πέθαναν από τον καρκίνο αυτό σχετικά με μόνο το 37% των αρνητικών για HIV γυναικών [165]. Λόγω του υψηλότερου κινδύνου καρκίνου του τραχήλου και πτωχότερης πρόγνωσης, ο καρκίνος του τραχήλου ορίστηκε ως μια καθοριστική από το AIDS κατάσταση από τον Centers for Disease Control and Prevention [62], [166]–[168].

Διαχείριση

Πληθυσμιακός έλεγχος (screening)

Λόγω του σημαντικά υψηλού κινδύνου ανάπτυξης πλακώδους ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης στον κατώτερο γεννητικό σωλήνα, το screening του τραχήλου θα πρέπει να επαναλαμβάνεται ανά έξι μήνες για το πρώτο έτος μετά την διάγνωση της λοίμωξης από HIV. Με φυσιολογικές κυτταρολογίες, συστήνεται ετήσιος έλεγχος για το υπόλοιπο της ζωής (Karlan, 2009). Επιπροσθέτως, οι γυναίκες με HIV μπορούν να επωφεληθούν από ετήσιο έλεγχο κυτταρολογίας στον πρωκτό [169]. Ωστόσο, δεν έχουν αποδειχθεί συστάσεις

βασισμένες σε στοιχεία για το screening του πρωκτού αλλά αναμένεται να αναπτυχθούν μόλις τα αποτελέσματα των τρεχόντων μελετών γίνουν διαθέσιμα.

Παθολογική κυτταρολογία

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2006 συστήνουν ότι τα παθολογικά test Pap, συμπεριλαμβάνοντας ASC-US, στις οροθετικές ασθενείς αντιμετωπίζεται με τον ίδιο τρόπο όπως στο γενικό πληθυσμό [118]. Ωστόσο, ο CDCP εγείρει ερωτηματικά για τη χρησιμότητα του HPV ελέγχου για τη διαλογή των ASC-US στις οροθετικές γυναίκες και επομένως συστήνει παραπομπή όλων των γυναικών με ASC-US για κολποσκόπηση [115]. Επειδή οι οροθετικές γυναίκες με CIN έχει βρεθεί συχνά να έχουν εκτεταμένη πολυεστιακή δυσπλαστική επιθηλιακή νόσο, κάθε κολποσκοπική εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει επισκόπηση ολόκληρου του κατώτερου γεννητικού σωλήνα [164], [170].

Επιλογή θεραπείας

Οι οροθετικές γυναίκες βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για υποτροπή της νόσου και ανάπτυξης CIN μετά από θεραπεία, και τα πτωχότερα αποτελέσματα φαίνεται να σχετίζονται με την ανοσοκαταστολή. Η κρυοθεραπεία φαίνεται να έχει υψηλά ποσοστά αποτυχίας μεταξύ των θεραπειών [102]. Επιπροσθέτως, οι θεραπείες καυτηριασμού έχουν αυξημένο κίνδυνο επισκίασης διηθητικού καρκίνου στις υψηλόβαθμες αλλοιώσεις. Οι διαδικασίες εκτομής περιλαμβάνουν την LEEP και την κωνοειδή εκτομή με μαχαίρι και παρέχουν ιστολογική επιβεβαίωση και όρια για εκτίμηση. Αν και η θεραπευτική εκτομή είναι αποτελεσματική για εξάλειψη του CIN σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς, η ίδια θεραπεία φαίνεται να είναι αποτελεσματική μόνο στην πρόληψη της εξέλιξης σε καρκίνο στις οροθετικές με HIV γυναίκες [171]. Επιπροσθέτως, τα ποσοστά επίμονης νόσου και υποτροπής για αλλοιώσεις του κατώτερου γεννητικού σωλήνα που έχουν εξαιρεθεί είναι υψηλότερα σε γυναίκες με HIV σχετικά με τον γενικό πληθυσμό.

Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART)

Οι θεραπευτικές επιπτώσεις της θεραπείας HAART στην λοίμωξη από HPV είναι πτωχά κατανοητές και έχουν καταγραφεί αντιφατικά αποτελέσματα [172]. Μέχρι σήμερα, η θεραπεία HAART δεν έχει δείξει με συνέπεια να βελτιώνει την φυσική πορεία των νόσων που σχετίζεται με HPV. Στην πραγματικότητα, τα ποσοστά του καρκίνου του πρωκτού σε οροθετικούς HIV ασθενείς συνεχίζουν να αυξάνονται από την προηγούμενη δεκαετία [163], [164]. Πράγματι, αν και η HAART οδηγεί σε αυξημένη μακροζωία δεν έχει ακόμη αλλάξει την επίπτωση ή την πρόοδο των νόσων που σχετίζεται με HPV, μεμονωμένες περιπτώσεις

με HAART μπορεί να κερδίζουν επαρκή μακροζωία για να αναπτύξουν καρκίνο που σχετίζεται με HPV [173].

Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

Επίπτωση

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι πολύ κοινός παγκοσμίως και κατέχει την τρίτη θέση σε συχνότητα καρκίνου στον γυναικείο πληθυσμό [174]. Το 2008, περίπου 529.000 νέα περιστατικά διαγνώστηκαν παγκοσμίως, και καταγράφηκαν 275.000 θάνατοι. Γενικότερα, καταγράφεται μεγαλύτερη επίπτωση σε αναπτυσσόμενες χώρες, και αυτές οι χώρες συμβάλλουν στο 85% των ετήσιων καταγεγραμμένων περιστατικών. Οι οικονομικά αναπτυγμένες χώρες σημειώνουν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και αποτελούν μόνο το 3,6% των νέων περιπτώσεων. Η ανισότητα στην επίπτωση δίνει έμφαση στην επιτυχία του πληθυσμιακού ελέγχου με test Pap όταν διενεργείται κανονικά.

Στις Η.Π.Α., ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο τρίτος συχνότερος μεταξύ των γυναικολογικών καρκίνων και το πρώτο πιο κοινό κακόηθες συμπαγές νεόπλασμα στον γυναικείο πληθυσμό. Στις Η.Π.Α., 1 στις 147 γυναίκες διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης αυτού του καρκίνου. Το 2011, η American Cancer Society υπολόγισε ότι θα υπάρξουν 12710 νέες περιπτώσεις και 4290 θάνατοι από την κακοήθεια αυτή [175]. Μεταξύ των Αμερικανίδων, οι Αφροαμερικάνες και αυτές που ανήκουν με χαμηλότερο κοινωνικοοικονομικό προφίλ εμφανίζουν τα υψηλότερα ποσοστά θανάτων σχετιζόμενων με την ηλικία εξ αιτίας του καρκίνου αυτού. Επιπλέον αυτές που ανήκουν στην ισπανική και την λατινική φυλή εμφανίζουν την μεγαλύτερη επίπτωση. Αυτή η τάση είναι αποτέλεσμα κυρίως οικονομικών και χαρακτηριστικών κουλτούρας που επηρεάζουν την πρόσβαση σε πληθυσμιακό έλεγχο και θεραπεία. Η ηλικία ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου είναι γενικά μικρότερη από άλλες γυναικολογικές κακοήθειες, και η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 48 έτη [79]. Στις γυναίκες μεταξύ 20 και 39 ετών, ο καρκίνος του τραχήλου είναι η δεύτερη αιτία των θανάτων από καρκίνο [176].

Παράγοντες κινδύνου

Πέραν των δημογραφικών, συμπεριφορικοί παράγοντες έχουν συνδεθεί με τραχηλική κακοήθεια. Οι περισσότεροι καρκίνοι στο τράχηλο προέρχονται από κύτταρα που έχουν

προσβληθεί από τον HPV, ο οποίος μεταφέρεται με τη σεξουαλική επαφή. Όσον αφορά την ενδοεπιθηλιακή τραχηλική νεοπλασία (CIN), η πρόωμη έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας, οι πολλαπλοί σύντροφοι και ο αυξημένος αριθμός κυήσεων σχετίζονται ουσιαστικά με μεγαλύτερη επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου. Οι καπνίστριες έχουν επίσης μεγαλύτερο κίνδυνο, χωρίς να γνωρίζεται ο μηχανισμός που αυξάνει τον κίνδυνο αυτό. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας εμφανίζεται σε περιοχές με έλλειψη πληθυσμιακού ελέγχου με test Pap. Οι περισσότερες κοινωνίες που έχουν υιοθετήσει πληθυσμιακό έλεγχο καταγράφουν χαμηλότερη επίπτωση για αυτόν τον καρκίνο [177].

Λοίμωξη από HPV

Ο ιός αυτός αποτελεί τον πρώτο λοιμώδη αιτιολογικό παράγοντα που σχετίζεται με τον καρκίνο του τραχήλου[30]. Οι γυναίκες που έχουν θετικό DNA test για υψηλού κινδύνου στελέχη για HPV έχουν έναν σχετικό κίνδυνο 189 για ανάπτυξη πλακώδους καρκίνου του τραχήλου και έναν σχετικό κίνδυνο 110 για ανάπτυξη αδеноκαρκινώματος του τραχήλου της μήτρας σε σχέση με γυναίκες με αρνητικό τεστ για HPV [178]. Αν και άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με τη σεξουαλική επαφή, όπως ο ιός του έρπη του συμπλέγματος 2, μπορεί να παίζουν ταυτόχρονο ρόλο, το 99,7% των καρκίνων του τραχήλου σχετίζονται με τα ογκογόνα στελέχη του ιού HPV [179]. Σε μια μετανάλυση 243 μελετών που συμπεριλαμβάνουν περισσότερες από 30,000 γυναίκες παγκοσμίως, το 90% των διηθητικών καρκίνων του τραχήλου της μήτρας σχετιζόταν με ένα από τα 12 στελέχη υψηλού κινδύνου του ιού HPV [180]. Ειδικότερα στην μελέτη αυτή, το 57% των περιστατικών με διηθητικό καρκίνο του τραχήλου αποδόθηκε στο στέλεχος 16 του HPV. Το στέλεχος 18 σχετίστηκε με το 16% της διηθητικής νόσου. Καθένα από τα δυο αυτά στελέχη μπορεί να οδηγήσει είτε σε πλακώδες καρκίνωμα ή αδеноκαρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας. Ωστόσο, ο τύπος 16 σχετίζεται συχνότερα με πλακώδες καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας, ενώ ο τύπος 18 είναι ένας παράγοντας κινδύνου για αδеноκαρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας [181].

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ο εμβολιασμός έναντι των στελεχών 16 και 18 του ιού του HPV μειώνει την επίπτωση και τις επίμονες λοιμώξεις με 95% και 100% αποτελεσματικότητα αντίστοιχα [182]. Ωστόσο, η διάρκεια που είναι αποτελεσματικά τα εμβόλια αυτά δεν είναι ακόμη γνωστή. Επιπροσθέτως, ο τελικός στόχος της μείωσης των ποσοστών του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μένει ακόμη να αποδειχθεί.

Χαμηλοί κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες

Το χαμηλό μορφωτικό προφίλ, η ηλικία, η παχυσαρκία, το κάπνισμα και το χαμηλό οικονομικό υπόβαθρο σχετίζονται ανεξάρτητα με χαμηλότερα ποσοστά πληθυσμιακού ελέγχου για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Ειδικότερα, οι γυναίκες που ζουν σε πολύ φτωχές κοινωνίες έχουν περιορισμένη πρόσβαση σε πληθυσμιακό έλεγχο και μπορεί να επωφεληθούν από προγράμματα που αυξάνουν την διαθεσιμότητα για test Pap [183].

Κάπνισμα

Το παθητικό και το ενεργητικό κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Μεταξύ των προσβεβλημένων με HPV γυναικών, οι καπνίστριες και οι γυναίκες που έχουν κόψει το κάπνισμα έχουν 2 με 3 φορές αυξημένη επίπτωση για HSIL ή διηθητικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Οι παθητικές καπνίστριες εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση επίσης αλλά σε μικρότερο βαθμό [184]. Όσον αφορά τους τύπους του καρκίνου του τραχήλου, το κάπνισμα έχει σχετιστεί με σημαντικά αυξημένα ποσοστά πλακώδους καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, αλλά όχι με αδενοκαρκίνωμα. Έτσι είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι το κ καρκίνος από πλακώδη κύτταρα στον τράχηλο της μήτρας μοιράζεται τους ίδιους παράγοντες κινδύνου με το αδενοκαρκίνωμα εκτός από το κάπνισμα [178]. Αν και το υπόβαθρο συσχέτισης του καρκίνου του τραχήλου με το κάπνισμα είναι άγνωστος, το κάπνισμα ίσως αλλάζει την λοίμωξη από HPV στις γυναίκες που καπνίζουν. Για παράδειγμα, το κάπνισμα έχει συσχετιστεί με μειωμένη κάθαρση των στελεχών υψηλού κινδύνου [81], [185].

Συμπεριφορά αναπαραγωγής

Η πολυτοκία και ο συνδυασμός με συνδυασμένα αντισυλληπτικά έχει σημαντική συσχέτιση με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Δεδομένα από μελέτες δείχνουν ότι η πολυτοκία αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ειδικότερα, οι εβδομοτόκες γυναίκες έχουν τετραπλάσιο κίνδυνο, και αυτές με ένα ή δύο παιδιά έχουν διπλάσιο κίνδυνο σε σχέση με τις άτοκες [90].

Επιπροσθέτως, η μακροχρόνια λήψη συνδυασμένων αντισυλληπτικών μπορεί να είναι συμπαράγοντας. Υπάρχει μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ χαμηλού λόγου οιστραδιόλης/προγεστερόνης ορού και μικρότερης επιβίωσης από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [186]. Σε μελέτες in vitro προτείνεται ότι οι ορμόνες ίσως έχουν δράση με το να επιτρέπουν την ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου με το να επιτρέπουν τον πολλαπλασιασμό των προσβεβλημένων κυττάρων από ογκογόνα στελέχη του HPV. Σε γυναίκες που είναι θετικές στο HPV DNA του τραχήλου και σε αυτές που χρησιμοποιούν συνδυασμένα αντισυλληπτικά, ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του

τραχήλου αυξάνεται πάνω από τέσσερις φορές συγκριτικά στις HPV DNA θετικές που δεν έχουν χρησιμοποιήσει ποτέ συνδυασμένα αντισυλληπτικά [187]. Επιπροσθέτως, οι γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμένα αντισυλληπτικά και αυτές που βρίσκονται μέσα στο διάστημα 9 ετών από την χρήση τους έχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης πλακώδους καρκινώματος του τραχήλου και αδενοκαρκινώματος [178]. Είναι ενθαρρυντικό το γεγονός ότι ο σχετικός κίνδυνος στις γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά φαίνεται να μειώνεται με τη διακοπή. Μια ανάλυση δεδομένων από 24 επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι δέκα χρόνια μετά τη διακοπή των συνδυασμένων αντισυλληπτικών ο κίνδυνος επιστρέφει στα επίπεδα του γενικού πληθυσμού [86].

Σεξουαλική δραστηριότητα

Ο αυξημένος αριθμός σεξουαλικών συντρόφων και η μικρή ηλικία έναρξης της σεξουαλικής δραστηριότητας φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Οι γυναίκες που έχουν περισσότερους από 6 συντρόφους κατά τη διάρκεια της ζωής τους εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Ομοίως, η έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας σε ηλικία μικρότερη των 20 ετών αποτελεί αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου, ενώ μετά τα 21 έτη ο κίνδυνος δείχνει απλά μια μικρή αυξητική τάση. Επιπροσθέτως, η αποχή από τη σεξουαλική επαφή και η χρήση προστατευτικών μέσων μειώνει την επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας [178].

Παθοφυσιολογία

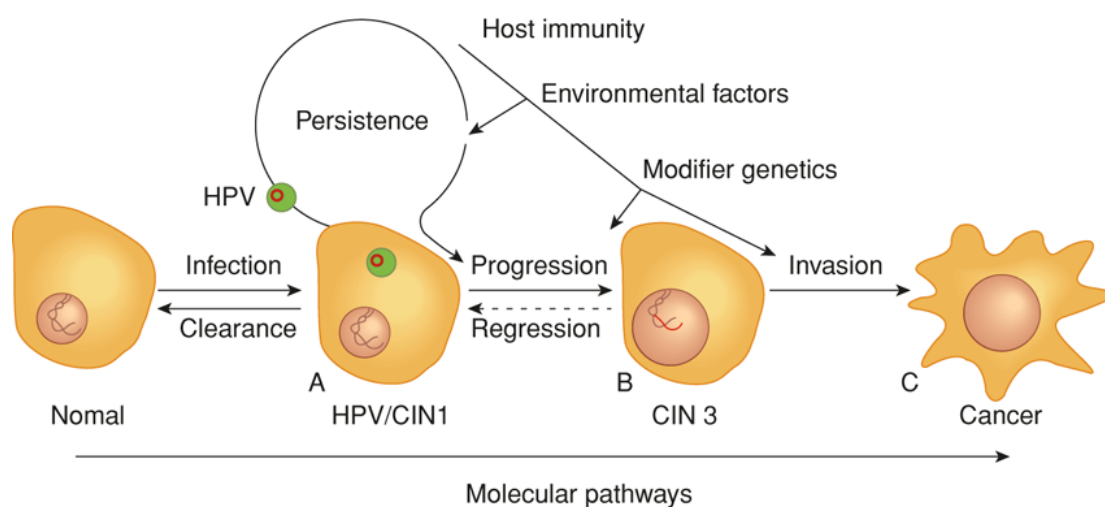
Ογκογένεση

Το καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων τυπικά εμφανίζεται στην σύνδεση μεταξύ πλακώδους και υψηλού κυλινδρικού επιθηλίου και προέρχεται από μια προϋπάρχουσα δυσπλαστική αλλοίωση, η οποία στις περισσότερες περιπτώσεις ακολουθείται από λοίμωξη με HPV [188]. Αν και οι περισσότερες γυναίκες καθαρίζουν εύκολα από λοιμώξεις με HPV, αυτές που εμφανίζουν επίμονες λοιμώξεις μπορούν να αναπτύξουν προδιηθητική δυσπλαστική νόσο στον τράχηλο της μήτρας. Γενικότερα, η εξέλιξη από δυσπλασία σε διηθητικό καρκίνο απαιτεί αρκετά χρόνια, αλλά υπάρχουν πολλές παραλλαγές. Η μοριακή εξαλλαγή που περιλαμβάνεται στην καρκινογένεση του τραχήλου είναι περίπλοκη και δεν είναι πλήρως κατανοητή. Η αποκάλυψη αυτών των επιπρόσθετων κοινών μοριακών διεργασιών είναι εξαιρετικά δύσκολη και οι μελέτες δείχνουν μεγάλη ετερογένεια. Αναλόγως, υπάρχει υποψία ότι η καρκινογένεση είναι αποτέλεσμα διαδραστικότητας

περιβαλλοντικών παραγόντων, ανοσίας και παραλλαγών του γενετικού υλικού [189]–[192] (Εικόνα 18).

Ο ιός του HPV παίζει κύριο ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Αυξανόμενες ενδείξεις επίσης προτείνουν ότι οι ογκοπρωτεΐνες του HPV μπορεί να είναι κρίσιμο συστατικό συνεχούς πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων [193], [194]. Σε αντίθεση με τα στελέχη χαμηλού κινδύνου, οι ογκογόνοι τύποι μπορούν να ενσωματωθούν στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Σαν αποτέλεσμα, με την λοίμωξη, οι ογκογόνοι τύποι αντιγράφουν νωρίς τις πρωτεΐνες E1 και E2 και ενεργοποιούν τον ιό για να αντιγραφεί μέσα στα ταχνηλικά κύτταρα. Αυτές οι πρωτεΐνες εκφράζονται σε υψηλά ποσοστά νωρίς στην λοίμωξη από HPV. Αυτές μπορούν να οδηγήσουν σε αλλαγές στην κυτταρολογία και μπορούν να ανιχνευθούν σαν χαμηλόβαθμη πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση (LSIL) στα κυτταρολογικά ευρήματα του test Pap.

Η ενίσχυση της αναπαραγωγής του ιού και η επερχόμενη εξαλλαγή των φυσιολογικών κυττάρων σε καρκινικά μπορεί να είναι επακόλουθη [193]. Ειδικότερα, το ιικό γονιδίωμα παράγει ογκοπρωτεΐνες E6 και E7 που εμπλέκονται σε αυτή την εξαλλαγή. Η πρωτεΐνη E7 συνδέεται στην κατασταλτική ογκοπρωτεΐνη του τερινοβλαστώματος (Rb), ενώ η E6 συνδέεται στην κατασταλτική ογκοπρωτεΐνη του p53. Και στις δυο περιπτώσεις, η σύνδεση αυτή οδηγεί στον εκφυλισμό των κατασταλτικών αυτών πρωτεϊνών. Η δράση της E6 στον εκφυλισμό του p53 είναι καλώς μελετημένη και συνδέεται με τον πολλαπλασιασμό και στην διατήρηση των τραχηλικών κυττάρων [191], [193], [194].



Εικόνα 17: Το μονοπάτι της ογκογένεσης[195]

Εξάπλωση του όγκου

Ακολούθως της ογκογένεσης, το πρότυπο της τοπικής ανάπτυξης μπορεί να είναι εξωφυτικό σε περίπτωση που ο καρκίνος προέρχεται από τα κύτταρα του εξωτραχήλου, ή μπορεί να είναι ενδοφυτικός όταν τα καρκινικά κύτταρα προέρχονται από το ενδοτραχηλικό κανάλι. Οι αλλοιώσεις που βρίσκονται χαμηλότερα στο τραχηλικό κανάλι και στον εξωτράχηλο είναι πιθανότερο να είναι κλινικά ορατές κατά τη διάρκεια της φυσικής εξέτασης. Εναλλακτικά, η ανάπτυξη μπορεί να είναι διηθητική και σε αυτές τις περιπτώσεις οι ελκωτικές αλλοιώσεις είναι συχνότερες εάν η νέκρωση συνοδεύει αυτήν την ανάπτυξη.

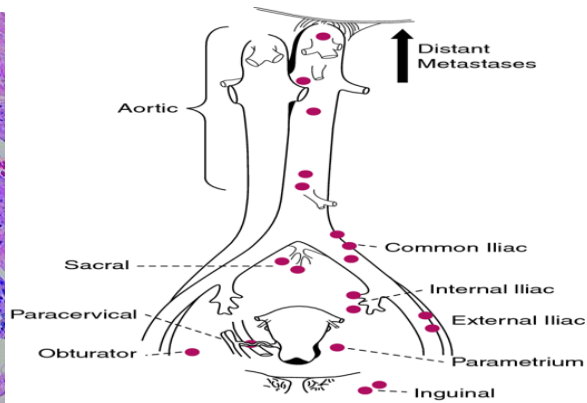
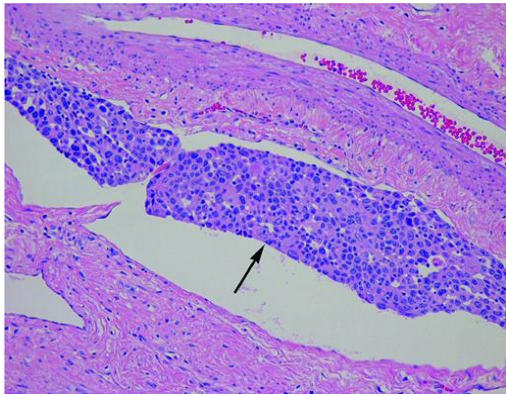
Λεμφογενής εξάπλωση

Ομάδες λεμφαδένων

Ο τράχηλος είναι έχει πλούσιο δίκτυο λεμφαγγείων, τα οποία ακολουθούν την πορεία της μητριάας αρτηρίας. Αυτά τα δίκτυα αποχετεύουν κυρίως στους παρατραχηλικούς και στους λεμφαδένες των παραμητρίων. Επομένως αυτοί οι λεμφαδένες είναι κλινικής σημασίας και αφαιρούνται κατά την εκτομή του παραμητρίου κατά τη διάρκεια της ριζικής υστερεκτομής. Οι λεμφαδένες που αρδεύουν τον τράχηλο ονομάζονται παρατραχηλικοί και εντοπίζονται στο σημείο που ο ουρητήρας διασταυρώνεται με την μητριάα αρτηρία. Το κατώτερο τμήμα της μήτρας και το έδαφός της αποχετεύονται στους λεμφαδένες των παραμητρίων.

Από τους παρατραχηλικούς και τους λεμφαδένες των παραμητρίων, η λέμφος ακολούθως απορρέει στους λεμφαδένες του θυρεοειδή μύ και στους λεμφαδένες των έσω, έξω και κοινών λαγονίων αγγείων, και τελικά στους παραορτικούς λεμφαδένες. Σε αντίθεση, τα λεμφικά κανάλια που αποχετεύουν το οπίσθιο τμήμα του τραχήλου, πορεύονται μέσω των αγγείων του ορθού και των ιερομητρικών συνδέσμων στους λεμφαδένες του ορθού.

Το πρότυπο της διασποράς του τραχηλικού καρκίνου τυπικά ακολουθεί το λεμφικό δίκτυο του τραχήλου. Έτσι, τα λεμφαγγεία που περιλαμβάνουν τους καρδινάλιους συνδέσμους και τα πρόσθια και οπίσθια παραμήτρια συνήθως συμπεριλαμβάνονται. Όταν μια πρωτογενής εξεργασία διογκώνεται και η λεμφική συμμετοχή εξελίσσεται, η τοπική διήθηση αυξάνεται και προοδευτικά γίνεται μεγαλύτερη.



Εικόνα 18: Αριστερά: απεικόνιση λεμφαγγειακής διήθησης. Ενα μεγάλο λεμφικό κανάλι περιέχει βύσμα από πλακώδες καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας (βέλος)(Hoffman et al. 2012), δεξιά: Η λεμφική αποχέτευση του τραχήλου της μήτρας[196]

Συμμετοχή του λεμφαγγειακού χώρου

Καθώς ο όγκος διεισδύει βαθύτερα, εισέρχεται στα αγγειακά τριχοειδή και στα λεμφικά δίκτυα. Αυτό ορίζεται ως Lymphovascular space involvement (LVSI)(συμμετοχή του λεμφαγγειακού χώρου). Αυτός ο τύπος ανάπτυξης δεν περιλαμβάνεται στην κλινική σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ωστόσο, η παρουσία του θεωρείται σαν ένας πτωχός προγνωστικός δείκτης, ειδικά στον αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Έτσι, η παρουσία LVSI συνήθως απαιτεί χειρουργική αντιμετώπιση μαζί με επικουρική ακτινοθεραπεία (Εικόνα 19).

Τοπική και απομακρυσμένη επέκταση του όγκου

Με την επέκταση του όγκου μέσω των παραμητρίων στο πλάγιο πυελικό έδαφος, συχνά συμβαίνει απόφραξη του ουρητήρα με αποτέλεσμα να προκαλείται υδρονέφρωση στο σύστοιχο νεφρό. Επιπροσθέτως, η ουροδόχος κύστη μπορεί να διηθείται από άμεση επέκταση του όγκου μέσω των κυστεομητρικών συνδέσμων. Το ορθό διηθείται λιγότερο συχνά εξαιτίας του ανατομικού διαχωρισμού του τραχήλου μέσω του χώρου του Douglas. Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις συμβαίνουν μέσω αιματογενούς διασποράς και τα συνηθέστερα όργανα είναι οι πνεύμονες, οι ωθήκες, το ήπαρ, τα οστά.

Ιστολογικοί τύποι

Καρκίνος εκ πλακωδών κυττάρων

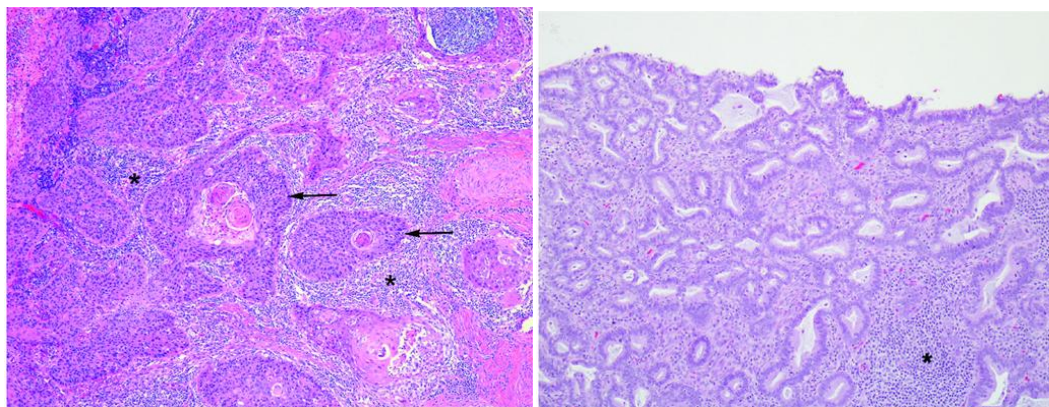
Οι δύο συνηθέστερες ιστολογικές υποκατηγορίες του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι ο καρκίνος από τα πλακώδη κύτταρα και το αδеноκαρκίνωμα. Από αυτούς, ο καρκίνος από πλακώδη κύτταρα υπερτερεί, αφορά το 75% όλων των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας, και προέρχεται από τον εξωτράχηλο. Τα τελευταία 30 χρόνια έχει παρατηρηθεί μια πτώση στην επίπτωση του πλακώδους καρκίνου και αύξηση της επίπτωσης του αδеноκαρκινώματος. Αυτές οι αλλαγές πιθανόν αποδίδονται στην βελτίωση της μεθόδου πληθυσμιακού ελέγχου για αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και στην αύξηση του επιπολασμού του HPV. Τα πλακώδη καρκινώματα μπορούν να διαχωριστούν περεταίρω σε κερατινοποιημένα και μη κερατινοποιημένα καρκινώματα. Τα κερατινοποιημένα καρκινώματα έχουν "μαργαριτάρια" κερατίνης και κηλίδες από νεοπλαστικό πλακώδες επιθήλιο. Τα μη κερατινοποιημένα καρκινώματα έχουν κηλίδες από νεοπλασματικά πλακώδη κύτταρα με κερατινοποίηση στο ίδιο το κύτταρο, αλλά χωρίς την εικόνα "μαργαριταριού" κερατίνης. Το θηλώδες πλακώδες καρκίνωμα είναι μια σπάνια παραλλαγή και μοιάζει με το μεταβατικό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης (Εικόνα 20).

Αδеноκαρκίνωμα

Τα αδеноκαρκινώματα είναι μια κατηγορία καρκίνων του τραχήλου της μήτρας τις εξής υποκατηγορίες: βλεννώδες, ενδομητριοειδές, ορώδες, διαυγοκυτταρικό, μεσонеφρικό. Σε αντίθεση με το πλακώδες καρκίνωμα, τα αδеноκαρκινώματα αφορούν το 20 με 25% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας και προέρχονται από τα ενδοτραχηλικά βλεννοπαραγωγά κυλινδρικά κύτταρα. Εξαιτίας της προέλευσής τους μέσα από τον ενδοτράχηλο, τα αδеноκαρκινώματα συμβαίνουν συχνά και μπορεί να γίνονται προχωρημένα προτού γίνουν κλινικά αντιληπτά. Αυτά δίνουν συχνά την εντύπωση ψηλαφητού τραχήλου σε σχήμα βαρελιού κατά την γυναικολογική εξέταση.

Τα αδеноκαρκινώματα εκθέτουν μια ποικιλία ιστολογικών μοτίβων απαρτίζονται από διάφορους κυτταρικούς τύπους. Από αυτούς, το βλεννώδες αδеноκαρκίνωμα είναι ο συνηθέστερος τύπος και χωρίζεται σε ενδοτραχηλικό, εντερικό, ελάχιστα διαφοροποιημένο, και αδενολαχνωτό τύπο. Το βλεννώδες αδеноκαρκίνωμα διατηρεί ομοιότητες με τον φυσιολογικό ενδοτραχηλικό ιστό, ενώ το εντερικού τύπου παρομοιάζει με εντερικά κύτταρα και μπορεί να περιλαμβάνει αδένια. *Ελάχιστα αποκλίνων αδеноκαρκίνωμα (minimal deviation adenocarcinoma)* γνωστό και ως adenoma malignum, χαρακτηρίζεται από κυτταρολογικά ήπιους αδένες οι οποίοι είναι μη φυσιολογικοί σε

σχήμα και μέγεθος. Αυτοί οι όγκοι περιλαμβάνουν αυξημένο αριθμό αδένων που ανευρίσκονται βαθύτερα από τους φυσιολογικούς ενδοτραχηλικούς αδένες. Τα αδενολαχνωτά αδενοκαρκινώματα αποτελούνται από επιφανειακές θηλές. Το επιφανειακό τμήμα συχνά μοιάζει με λαχνωτό αδένωμα, ενώ το βαθύτερο τμήμα αποτελείται από αδένες με διακλαδώσεις και απουσία δεσμοπλασίας (Εικόνα 20).



Εικόνα 19: Ιστολογικές εικόνες πλακώδους καρκινώματος (αριστερά) και αδενοκαρκινώματος (δεξιά)[195]

Ενδομητριοειδή αδενοκαρκινώματα

Τα ενδομητριοειδή αδενοκαρκινώματα είναι τα δεύτερα συχνότερα και δημιουργούν αδένες παρόμοιους με αυτούς του ενδομητρίου. Το ορώδες καρκίνωμα είναι όμοιο με τα ορώδη καρκινώματα των ωοθηκών ή της μήτρας και είναι σπάνια. Τα διαυγοκυτταρικά καρκινώματα ευθύνονται για λιγότερο από το 5% των αδενοκαρκινωμάτων του τραχήλου και ονομάζονται έτσι λόγω του διαυγούς κυτταροπλάσματός τους [197]. Σπανίως, τα αδενοκαρκινώματα προέρχονται από μεσонеφρικά κατάλοιπα στον τράχηλο και ορίζονται ως μεσонеφρικά αδενοκαρκινώματα. Αυτά συχνά εμφανίζονται πλάγια και είναι επιθετικά.

Πρόγνωση

Οι ενδείξεις που περιγράφουν την πρόγνωση του πλακώδους καρκινώματος συγκριτικά με αυτή του αδενοκαρκινώματος είναι αντιφατικές. Μια τυχαιοποιημένη μελέτη στα στάδια IB και IIA του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας από τον Landoni (1997) έδειξε ένα στατιστικά σημαντικά μικρότερο ποσοστό επιβίωσης στις γυναίκες με αδενοκαρκίνωμα συγκριτικά με αυτές που είχαν πλακώδες καρκίνωμα[198]. Ωστόσο, το Gynecologic Oncology Group σε μια επακόλουθη μελέτη βρήκε ότι η συνολική επιβίωση στις γυναίκες με στάδιο IB με πλακώδες

καρκίνωμα και αδеноκαρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας είναι παρόμοιο [199]. Οι ενδείξεις δείχνουν ότι το τραχηλικό αδеноκαρκίνωμα σε προχωρημένο στάδιο (IIB με IVA) μπορεί ένα πτωχότερο συνολικό κίνδυνο επιβίωσης σχετικά με τα αντίστοιχα στάδια με πλακώδες αδеноκαρκίνωμα [30], [200]. Το 2006 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (FIGO) σε ετήσια αναφορά, ανέφερε ότι σε περισσότερα από 11.000 πλακώδη καρκινώματα και 1613 αδеноκαρκινώματα, ανέδειξε ότι οι γυναίκες με αδеноκαρκίνωμα έχουν χειρότερα συνολικά ποσοστά επιβίωσης σε κάθε στάδιο συγκριτικά με αυτές που έχουν καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων [201]. Συμπερασματικά, οι ενδείξεις προτείνουν ότι το αδеноκαρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας είναι ένας υψηλού κινδύνου κυτταρικός τύπος.

Μεικτά τραχηλικά αδеноκακρινώματα

Αυτές οι τραχηλικές κακοήθειες είναι σπάνιες. Τα *αδενοπλακώδη καρκινώματα* δεν διαφέρουν πολύ από τα αδеноκαρκινώματα του τραχήλου. Το πλακώδες κομμάτι είναι πτωχά διαφοροποιημένο και εμφανίζει μικρή κερατινοποίηση. Τα καρκινώματα με κύτταρα δίκην υάλου περιγράφουν έναν τύπο από πτωχώς διαφοροποιημένο αδενοπλακώδες αδеноκαρκίνωμα τα κύτταρα του οποίου εμφανίζουν κυτταρόπλασμα με εμφάνιση θαμβής υάλου και έναν προέχων πυρήνα με κυκλικά πυρήνια.

Νευροενδοκρινείς όγκοι του τραχήλου

Αυτές οι σπάνιες κακοήθειες περιλαμβάνουν όγκους με μεγάλα και μικρά κύτταρα του τραχήλου. Οι νευροενδοκρινείς όγκοι είναι εξαιρετικά επιθετικοί, και ακόμη και σε πρώιμο στάδιο έχουν ένα σχετικά μικρό ποσοστό ελεύθερης νόσου παρά την θεραπεία με ριζική υστερεκτομή και επικουρική χημειοθεραπεία [202], [203]. Οι νευροενδοκρινείς όγκοι με μεγάλα κύτταρα δημιουργούν δοκιδωτά ή στερεά φύλλα, και τα κύτταρα είναι 3 με 5 φορές μεγαλύτερα σε μέγεθος από τα ερυθροκύτταρα. Σε αντίθεση, το νευροενδοκρινές καρκίνωμα με μικρά κύτταρα δημιουργεί έναν ομοιόμορφο πληθυσμό από μικρά κύτταρα με υψηλό λόγο πυρήνα:κυτταροπλάσματος και μοιάζει με το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα. Συχνά, οι νευροενδοκρινείς δείκτες, περιλαμβανομένης της χρωμογρανίνης, της συναπτοφυσίνης και του CD56, χρησιμοποιούνται συχνά για να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση. Σπάνιως, οι ενδοκρινείς και οι παρακρινείς όγκοι σχετίζονται με αυτούς τους νευροενδοκρινείς όγκους.

Άλλοι κακοήθεις όγκοι

Σπάνια, ο τράχηλος μπορεί να είναι περιοχή ανάπτυξης σαρκωμάτων, κακώθων λεμφωμάτων, και μελανώματος. Η πλειοψηφία αυτών των όγκων παρουσιάζεται σαν αιμορραγική τραχηλική μάζα. Αρχικά, η διαφοροποίηση των τραχηλικών σαρκωμάτων από τα πρωτογενή σαρκώματα της μήτρας απαιτεί προσεκτική ιστοπαθολογική εξέταση και εντόπιση του πρωτογενούς όγκου. Τα τραχηλικά λειομυοσαρκώματα και τα στρωματικά σαρκώματα έχουν μια πτωχή πρόγνωση, όμοια με τα σαρκώματα της μήτρας. Εξαιτίας της σπανιότητας αυτών των όγκων, οι απόψεις σχετικά με την θεραπεία των σαρκωμάτων του τραχήλου είναι περιορισμένες. Στις περισσότερες περιπτώσεις αντιμετωπίζονται με πολλαπλές θεραπείες. Τα μελανώματα συνήθως παρουσιάζονται σαν εξελκωμένες μπλέ ή μαύρες βλάβες. Αυτοί οι όγκοι έχουν πτωχή πρόγνωση.

Διάγνωση

Συμπτώματα

Πολλές γυναίκες που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι ασυμπτωματικές. Γι αυτές με συμπτώματα, ο αρχώμενος καρκίνος του τραχήλου της μήτρας μπορεί να δημιουργεί μια υδαρής και με πρόσμιξη αίματος κολπική έκκριση. Διαλείπουσα κολπική αιμόρροια μετά από την σεξουαλική επαφή ή την κολπική πλύση σημειώνεται επίσης. Καθώς ο όγκος εξελίσσεται, η κολπική αιμόρροια εντείνεται και περιστασιακά μια γυναίκα μπορεί να εμφανιστεί σε επείγοντα νοσοκομείου με ανεξέλεγκτη αιμορραγία από το σημείο της εξεργασίας. Εάν μια γυναίκα εμφανιστεί με βαριά αιμορραγία από καρκίνο στον τράχηλο, αυτή συχνά ελέγχεται με την εφαρμογή διαλύματος Monsel και χρήση ενδοκολπικών ταμπόν. Η τοπική χρήση ακετόνης μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να επιτευχθεί αιμόσταση, ειδικά σε περιπτώσεις ανθεκτικές στο Monsel [204]. Ένας καθετήρας Foley εισέρχεται στην κύστη καθώς το "πακετάρισμα" του κόλπου είναι σε λειτουργία. Αυτό επιτρέπει στην κύστη να αδειάζει καθώς η εφαρμογή του ενδοκολπικού ταμπόν μπορεί να παρεμποδίζει την φυσιολογική λειτουργία της, καθώς επίσης για παρακολούθηση της διούρησης. Εάν η αιμορραγία συνεχιστεί, τότε μπορεί να χορηγηθεί περεταίρω ακτινοθεραπεία. Εναλλακτικά, σε περίπτωση εμμένουσας αιμορραγίας μπορεί να διενεργηθεί εμβολισμός ή και απολίνωση της υπογαστρίου αρτηρίας. Ωστόσο, η οξυγόνωση του όγκου θα μειωθεί σε περίπτωση απόφραξης αυτών των αρτηριών. Μια μελέτη έδειξε την τάση επιδείνωση στα ποσοστά επιβίωσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εμβολισμό πριν από την οριστική χημειο-ακτινοθεραπεία [205]. Στις γυναίκες με

σημαντική αιμορραγία, η αιμοδυναμική υποστήριξη της ασθενούς θα πρέπει να ακολουθείται.

Στην περίπτωση της διήθησης των παραμητρίων και της επέκτασης στο πλάγιο πυελικό έδαφος, ο όγκος μπορεί να συμπίεσει τα παρακείμενα όργανα και να προκαλέσει συμπτωματολογία. Για παράδειγμα, οίδημα κάτω άκρου και οσφυαλγία, που αντανακλά συνήθως στην οπίσθια επιφάνεια του κάτω άκρου, μπορεί να αντανακλά από την συμπίεση του ισχιακού νεύρου, λεμφαγγείων, φλεβών, ή ουρητήρα από την ανάπτυξη του όγκου. Με την απόφραξη του ουρητήρα, η υδρονέφρωση και η ουρεμία μπορεί να είναι επακόλουθα και περιστασιακά μπορεί να είναι τα πρωταρχικά συμπτώματα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο καθετηριασμός του ουρητήρα ή η διαδερμική νεφροστομία είναι συνήθως απαραίτητες. Η λειτουργικότητα του νεφρού πρέπει να διατηρηθεί ιδανικά για την χημειοθεραπεία. Επιπροσθέτως, με την διείσδυση του όγκου στην ουροδόχο κύστη ή στο ορθό, οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν αιματουρία ή ακόμη και κυστεοκολπικά ή ορθοκολπικά συρίγγια.

Φυσική εξέταση

Οι περισσότερες γυναίκες με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας έχουν φυσιολογική γενική φυσική εξέταση. Ωστόσο, με την εξέλιξη της νόσου, η διογκωμένοι υπερκλείδιοι ή βουβωνικοί λεμφαδένες, το οίδημα κάτω άκρου, ο ασκίτης, ή οι μειωμένοι αναπνευστικοί ήχοι κατά την ακρόαση μπορεί να είναι ενδεικτικά μετάστασης.

Σε αυτές με υποψία τραχηλικού καρκίνου, θα πρέπει να διενεργείται πλήρης εξέταση των έξω γεννητικών οργάνων και του κόλπου, αναζητώντας για ύποπτες εστίες. Ο HPV είναι ένας κοινός παράγοντας κινδύνου για καρκίνο στον τράχηλο, τον κόλπο και το αιδοίο. Κατά την εξέταση με κολποδιαστολέα, ο τράχηλος ίσως εμφανίζεται φυσιολογικός εάν η καρκινική βλάβη είναι μικροδιηθητική. Οι ορατές αλλοιώσεις έχουν ποικίλες εμφανίσεις. Οι βλάβες μπορεί να εμφανίζονται σαν εξωφυτικές ή ενδοφυτικές, σαν πολυποειδή μάζα, θηλοειδής ιστός ή τράχηλος με σχήμα βαρελιού. Επίσης προοδευτικά μπορεί να εμφανιστεί σαν ελκωτική βλάβη στον τράχηλο ή κοκκώδη εξεργασία, ή σαν νεκρωτικός ιστός. Επίσης, μια υδαρής, πυώδης ή με αίμα έκκριση μπορεί να είναι παρούσα. Γι αυτό το λόγο, ο τραχηλικός καρκίνος μπορεί να μιμείται πολλές άλλες διάφορες παθήσεις. Αυτές περιλαμβάνουν το τραχηλικό ινομύωμα, τον τραχηλικό πολύποδα, το προπίπτων ινομύωμα ή σάρκωμα, η κολπίτιδα, το εκτρόπιο του τραχήλου, η τραχηλίτιδα, η επαπειλούμενη αποβολή, ο διηθητικός πλακούντας, η τραχηλική κύηση, τα κονδυλώματα, και το ερπητικό έλκος.

Κατά την αμφίχειρη εξέταση, ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να ψηλαφήσει μια διογκωμένη μήτρα, αποτέλεσμα διήθησης και ανάπτυξης του όγκου. Εναλλακτικά, η ενδομήτρια κοιλότητα μπορεί να διαταθεί λόγω αιματόμητρας ή πυόμητρας λόγω του αποφραχθέντος τραχηλικού στομίου από τον όγκο. Στην περίπτωση αυτή ψηλαφάται διογκωμένη μήτρα. Στις περιπτώσεις με προχωρημένη τραχηλική νόσο μπορεί να υπάρχει συμμετοχή του κόλπου και η έκταση της νόσου μπορεί να εκτιμηθεί με την ορθοκολπική εξέταση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ψηλάφηση του ορθοκολπικού διαφράγματος μεταξύ του αντίχειρα και του δείκτη του εξεταστή αποκαλύπτει ένα παχύ σκληρό και ανώμαλο διάφραγμα. Ο οπίσθιος κολπικός θώλος είναι το σημείο που διηθείται συχνότερα. Επιπροσθέτως, κατά την δακτυλική εξέταση εκτιμώνται η διήθηση των παραμητρίων, των ιερομητρικών και η συμμετοχή του πλάγιου πυελικού εδάφους. Ένα ή και τα δύο παραμήτρια μπορεί να συμμετέχουν, με αποτέλεσμα οι διηθημένοι ιστοί να ψηλαφώνται παχείς, ανώμαλοι, με τραχύτητα και να είναι καθηλωμένοι στην προσπάθεια κίνησης αυτών. Μια καθηλωμένη μάζα αναδεικνύει ότι αυτή έχει επεκταθεί στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα. Ωστόσο, μια κεντρική αλλοίωση μπορεί να γίνει μέχρι 8-10 cm σε διάμετρο προτού φτάσει το πλάγιο πυελικό τοίχωμα.

Test Παπανικολάου

Η ιστολογική εκτίμηση της βιοψίας τραχήλου είναι το πρωταρχικό εργαλείο που χρησιμοποιείται για να διαγνώσουμε τον καρκίνο του τραχήλου. Αν και το test Παπανικολάου χρησιμοποιείται εκτενώς στον πληθυσμιακό έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, αυτό δεν διαγιγνώσκει πάντα τον καρκίνο αυτό. Το test Pap έχει μόνο 55 με 80% ευαισθησία για τη διάγνωση υψηλόβαθμων αλλοιώσεων που μπορούν να αναγνωριστούν με ένα μόνο test [206], [207]. Έτσι, η ισχύς πρόληψης του test Pap βασίζεται στον επαναλαμβανόμενο πληθυσμιακό έλεγχο. Επιπροσθέτως, στις γυναίκες που έχουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σταδίου I, μόνο το 30 με 50% μιας μόνο κυτταρολογίας είναι θετική για καρκίνο [206]. Ωστόσο, η χρήση του test Pap από μόνο του για εκτίμηση ύποπτων βλαβών αποθαρρύνεται. Είναι σημαντικό να λαμβάνονται βιοψίες κατευθείαν με λαβίδα βιοψίας Tischler ή ξέστρο Kevorkian. Όταν είναι δυνατόν, οι βιοψίες θα πρέπει να λαμβάνονται από την περιφέρεια του όγκου και θα πρέπει να περιλαμβάνουν το υποκείμενο στρώμα, ούτως ώστε θα πρέπει να διαγιγνώσκεται η διήθηση, όταν αυτή είναι παρούσα.

Κολποσκόπηση και τραχηλική βιοψία

Σε περίπτωση ανεύρεσης μη φυσιολογικών ευρημάτων στο test Pap, συχνά διενεργείται κολποσκόπηση όπως ήδη περιγράφηκε. Κατά την διάρκεια της εκτίμησης αυτής,

αναγνωρίζεται ολόκληρη η ζώνη μετάπτωσης και λαμβάνονται επαρκείς βιοψίες από τον τράχηλο και τον ενδοτράχηλο. Σε περίπτωση που η ζώνη μετάπτωσης βρίσκεται μέσα στο ενδοτραχηλικό κανάλι, γίνεται χρήση ενός ενδοτραχηλικού διαστολέα.

Η κωνοειδής εκτομή με μαχαίρι θα πρέπει να διενεργείται σε ασθενείς με μη ικανοποιητική κολποσκόπηση και υψηλόβαθμη δυσπλασία. Οι τραχηλικές βιοψίες και οι κωνοειδείς εκτομές είναι τα πιο έγκυρα για την εκτίμηση της διήθησης του τραχηλικού καρκίνου. Και οι δυο τύποι δειγμάτων τυπικά περιλαμβάνουν το υποκείμενο στρώμα και διαφοροποιούν την διάγνωση μεταξύ του *in situ* και του διηθητικού καρκινώματος. Από αυτά, η κωνοειδής εκτομή παρέχει στον παθολόγο μεγαλύτερο δείγμα ιστού και είναι περισσότερο ευαίσθητη στην διάγνωση του *in situ* καρκινώματος και του μικροδιηθητικού καρκίνου.

Σταδιοποίηση

Κλινική σταδιοποίηση

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας σταδιοποιείται κλινικά. Τα επιτρεπόμενα εργαλεία περιλαμβάνουν την κωνοειδή εκτομή, την γυναικολογική εξέταση και εκτίμηση της πυέλου υπό αναισθησία, την κυστεοσκόπηση, την πρωκτοσκόπηση, την ενδοφλέβια πυελογραφία και την ακτινογραφία. Υπάρχουν επιπλέον ακτινολογικά και εργαστηριακά εργαλεία που συμβάλουν στην σταδιοποίηση αλλά δεν περιλαμβάνονται στα επίσημα εργαλεία σταδιοποίησης, που όμως παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες. Το οίδημα του βλεννογόνου της ουροδόχου κύστης δεν είναι επαρκές για την διάγνωση της συμμετοχής της ουροδόχου κύστης. Η συμμετοχή της ουροδόχου κύστης διαγιγνώσκεται με λήψη βιοψίας. Η συμμετοχή των λεμφαδένων δεν αλλάζει το στάδιο. Το σύστημα σταδιοποίησης που χρησιμοποιείται ευρέως για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας έχει αναπτυχθεί από την FIGO σε συνεργασία με τον WHO και την UICC(International Union Against Cancer). Αυτή η σταδιοποίηση ανανεώθηκε το 2009. Σύμφωνα με τη FIGO η αρχόμενη νόσος αναφέρεται στα στάδια I με IIA. Ο όρος προχωρημένη νόσος περιγράφει τα στάδια IIB και πάνω.

Μέθοδοι απεικόνισης

Όπως συζητήθηκε παραπάνω, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας σταδιοποιείται κλινικά, και η εύστοχη εκτίμηση είναι κρίσιμης σημασίας για την κατάλληλη θεραπεία. Για παράδειγμα, η θεραπεία για τον αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι χειρουργική, ενώ για πιο προχωρημένα στάδια απαιτείται ακτινοβολία ή/και χημειοθεραπεία. Αν και η απεικόνιση δεν επηρεάζει τον καθορισμό του σταδίου (εκτός από

πνευμονικές μεταστάσεις που ανευρίσκονται σε ακτινογραφίες και υδρονέφρωση από την αξονική τομογραφία), τα αποτελέσματα των απεικονιστικών μεθόδων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εξατομίκευση της θεραπείας στην κάθε γυναίκα ξεχωριστά. Επιπλέον, οι μεταστάσεις σε λεμφαδένες, αν και δεν περιλαμβάνονται στην σταδιοποίηση της FIGO, επιβαρύνουν την πρόγνωση και μπορεί να αναγνωριστούν με τις απεικονιστικές μεθόδους. Έτσι, τα απεικονιστικά εργαλεία όπως τη αξονική τομογραφία, η μαγνητική τομογραφία ή η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) χρησιμοποιούνται συχνά ως επιπρόσθετα μέσα στην αρχική εκτίμηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ωστόσο, δεν έχει δημιουργηθεί προκαθορισμένη προσέγγιση στην χρήση αυτών των μέσων.

Μαγνητική τομογραφία

Για την διευκρίνιση της ανατομίας, το εργαλείο αυτό υψηλής ανάλυσης προσφέρει αντιθέσεις εξαιρετική ανάλυσης σε επιφάνειες μαλακών ιστών. Έτσι, η μαγνητική τομογραφία είναι αποτελεσματική για τον υπολογισμό του μεγέθους του όγκου, ακόμη και στις αλλοιώσεις που βρίσκονται στον ενδοτραχηλικό κανάλι, και για τον προσδιορισμό των ορίων του όγκου. Επιπροσθέτως, βοηθάει στον προσδιορισμό της ουροδόχου κύστης, του ορθού και την επέκταση στους παραμητρίους χώρους. Δυστυχώς, η μαγνητική τομογραφία είναι λιγότερο ακριβής στην διάγνωση μικροσκοπικών ή βαθιών διηθήσεων του στρώματος ή στην ταυτοποίηση μικροσκοπικών διηθήσεων των παραμητρίων [208]. Επιπροσθέτως, υπάρχουν ψευδώς αρνητικά ευρήματα με νόσο μικρού όγκου και πυρήνες που δεν μπορούν να διαφοροποιηθούν από άλλους ιστούς όπως ουλή ή νέκρωση. Σε αυτές τις περιπτώσεις η ικανότητα της PET να αναγνωρίζει μεταβολικές παρά ανατομικές αλλαγές μπορεί να είναι ένα συμπληρωματικό εργαλείο.

Σαν ένα εργαλείο για την σταδιοποίηση του πρωτοπαθούς καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, η μαγνητική τομογραφία υπερέχει της αξονικής ως προς τον προσδιορισμό του μεγέθους του όγκου, της τοπικής επέκτασης, και της λεμφαδενικής συμμετοχής [208]–[210]. Συνολικά, ωστόσο, η μαγνητική και η αξονική τομογραφία παρέχουν παρόμοια αποτελέσματα στην εκτίμηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας [211]. Η μαγνητική επίσης χρησιμοποιείται περισσότερο σε γυναίκες που επιθυμούν να υποβληθούν σε επεμβάσεις διατήρησης γονιμότητας όπως η ριζική τραχηλεκτομή [212], [213].

Αξονική τομογραφία

Το εργαλείο αυτό χρησιμοποιείται πιο συχνά για τον προσδιορισμό λεμφαδενικής συμμετοχής και απομακρυσμένων μεταστάσεων. Προσφέρει απεικόνιση της ανατομίας σε υψηλή ανάλυση, ειδικά με τη χρήση σκιαγραφικού. Η αξονική τομογραφία δεν αποτελεί

μέρος της σταδιοποίησης της FIGO. Ωστόσο, πραγματοποιείται σε πολλές γυναίκες με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας για να εκτιμήσει το μέγεθος του όγκου και την επέκταση εκτός του τραχήλου. Η αξονική τομογραφία επίσης μπορεί να εντοπίσει διογκωμένους λεμφαδένες, απόφραξη ουρητήρα, ή απομακρυσμένες μεταστάσεις [214].

Ωστόσο, η αξονική τομογραφία έχει τους ίδιους περιορισμούς με την μαγνητική. Δεν είναι ακριβής στο να εκτιμήσει μικρές διηθήσεις στα παραμήτρια ή διήθηση του στρώματος. Αυτό γίνεται εξαιτίας της πτωχής ανάλυσης των αντιθέσεων και έτσι της δυσκολίας στην ενίσχυση της τοπικής διήθησης από το φυσιολογικό παραμήτριο. Η αξονική τομογραφία επίσης είναι περιορισμένη από την αδυναμία της να διακρίνει μεταστάσεις μικρού όγκου στους μη διογκωμένους λεμφαδένες. Επιπροσθέτως, η αρχιτεκτονική των λεμφαδένων δεν μπορεί να διακριθεί από την αξονική τομογραφία. Αυτό κάνει εξαιρετικά δύσκολη τη διάκριση μεταξύ της αντιδραστικής υπερπλασίας των λεμφαδένων από την μεταστατική νόσο.

Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET)

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography - PET) είναι μια τεχνική απεικόνισης της πυρηνικής ιατρικής και δημιουργεί μια εικόνα από λειτουργικές διαδικασίες μέσα στο σώμα. Με την FDG-PET, ένα ραδιοσημασμένο ανάλογο της γλυκόζης, η fluorodeoxyglucose (FDG), χορηγείται ενδοφλεβίως και προσλαμβάνεται από μεταβολικά ενεργά κύτταρα όπως τα κύτταρα του όγκου. Η PET παρέχει πτωχή απεικόνιση της λεπτομερούς ανατομίας, έτσι τα αποτελέσματα της εξέτασης εξετάζονται εικόνα-εικόνα μαζί με τις εικόνες της αξονικής τομογραφίας. Ο συνδυασμός επιτρέπει την συσχέτιση των μεταβολικών και των ανατομικών δεδομένων. Σαν αποτέλεσμα, οι τρέχοντες τομογράφοι PET είναι εφοδιασμένοι με αξονικό τομογράφο και έτσι και οι δύο τομογραφίες μπορούν να πραγματοποιηθούν με την ίδια εξέταση.

Η FDG-PET υπερτερεί της αξονικής και της μαγνητικής τομογραφίας όσον αφορά την απεικόνιση των λεμφαδενικών μεταστάσεων και είναι χρήσιμη στην πρωτογενή εκτίμηση της τοπικά προχωρημένη νόσο [215], [216]. Σε μια μελέτη του Grigsby και των συνεργατών του (2001) αναδείχθηκε ότι το ποσοστό επιβίωσης μετά από ακτινοθεραπεία στην πύελο σε ασθενείς που προλάμβαναν FDG στους παραορτικούς λεμφαδένες (PET+) και είχαν φυσιολογική παραορτική ανατομία από την αξονική τομογραφία είναι πανομοιότυπο με τις ασθενείς που είχαν PET+ και παθολογικούς παραορτικούς λεμφαδένες από την αξονική τομογραφία. Ωστόσο, η PET δεν είναι ευαίσθητη για λεμφαδενικές μεταστάσεις μικρότερες από 5mm. Επομένως, ο ρόλος της PET στα πρώιμα στάδια του καρκίνου του τραχήλου της

μήτρας είναι περιορισμένος [217]. Ειδικότερα, για τα στάδια ΙΑ έως ΙΙΑ, ο Wright και οι συνεργάτες του (2005) βρήκαν ότι η ευαισθησία είναι 53% και η ειδικότητα 90% στην ανεύρεση πυελικών λεμφαδενικών μεταστάσεων. Η PET μπορεί να είναι χρήσιμη στον σχεδιασμό ακτινοθεραπειών και επίσης στην ανεύρεση ασθενών που έχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις και είναι υποψήφιος για παρηγορική χημειοθεραπεία παρά για θεραπευτική χημειοθεραπεία.

Λεμφαδενεκτομή

Όπως σημειώθηκε προηγουμένως, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας σταδιοποιείται κλινικά και όχι χειρουργικά. Ωστόσο, η χειρουργική εκτίμηση των οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων προσφέρει ακριβή ανίχνευση πυελικών και παραορτικών μεταστάσεων. Επιπροσθέτως, επιτυγχάνεται εκτομή των διηθημένων λεμφαδένων. Σαν αποτέλεσμα, η λεμφαδενεκτομή ίσως να ενισχύει την διαχείριση και να βελτιώνει τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε προχωρημένο στάδιο.

Κατά την λεμφαδενεκτομή, οι περισσότεροι ειδικοί συνιστούν εκτομή των λεμφαδένων των κοινών λαγονίων και της παραορτικής περιοχής και εκτομή των μακροσκοπικών λεμφαδένων [218]. Παραδοσιακές λαπαροτομικές όπως και λαπαροσκοπικές προσεγγίσεις, είτε εξωπεριτοναϊκές ή ενδοπεριτοναϊκές, έχουν μελετηθεί κατά καιρούς. Αν και διαγνωστικά πανομοιότυπες, οι λαπαροσκοπικές προσεγγίσεις προσφέρουν τα μετεγχειρητικά πλεονεκτήματα της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής. Επιπλέον, η λαπαροσκοπική λεμφαδενεκτομή έχει συσχετιστεί με σημαντικά λιγότερη νοσηρότητα από την ακτινοθεραπεία παρά μετά από λαπαροτομία [219].

Ένα πλεονέκτημα της χειρουργικής σταδιοποίησης είναι η βελτιωμένη ευαισθησία στην ανίχνευση πυελικών και παραορτικών λεμφαδενικών μεταστάσεων με μεγαλύτερη ακρίβεια από τις απεικονιστικές μεθόδους [220]. Η χειρουργική σταδιοποίηση επιτρέπει την ανίχνευση μικροσκοπικών μεταστάσεων και επιβεβαιώνει τις μακροσκοπικές λεμφαδενικές μεταστάσεις. Επιπλέον, για τις γυναίκες με τοπικά προχωρημένη νόσο, η χειρουργική σταδιοποίηση μπορεί να πραγματοποιηθεί με την ανάλογη νοσηρότητα, με τα αποτελέσματα να μπορούν να μεταβάλλουν την πρωταρχική θεραπευτική στρατηγική βασισμένη στις λεμφαδενικές μεταστάσεις. Μελέτες ανασκόπησης έχουν προτείνει ένα στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα επιβίωσης στην εκτεταμένη χημειοθεραπεία ή/και ευρεία ακτινοθεραπεία σε περίπτωση ανεύρεσης θετικών πυελικών/παραορτικών λεμφαδένων [221]–[223]. Σαν αποτέλεσμα, τα όρια ακτινοβολίας κατά την ακτινοθεραπεία μπορούν να διαφοροποιηθούν, ούτως ώστε οι ασθενείς με αρνητικούς παραορτικούς

λεμφαδένες να μην υπερθερμαίνονται με ευρεία ακτινοθεραπεία και οι γυναίκες με θετικούς παραορτικούς λεμφαδένες να μην υποθεραπεύονται.

Επιπρόσθετα στην διαγνωστική της αξία, η χειρουργική σταδιοποίηση επιπλέον επιτρέπει την ογκομείωση μεγάλων διηθημένων λεμφαδένων. Πολλές ανασκοπικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα ποσοστά ελεύθερης νόσου για τις ασθενείς με μικροσκοπική λεμφαδενική νόσο που έχουν υποβληθεί σε λεμφαδενεκτομή είναι παρόμοια με τις γυναίκες με μικροσκοπική λεμφαδενική νόσο χωρίς λεμφαδενεκτομή [221], [224], [225]. Πρακτικά, δεν υπάρχει μακροχρόνια επιβίωση για τις ασθενείς με λεμφαδενική νόσο στους παραορτικούς λεμφαδένες και δεν έχουν υποβληθεί σε λεμφαδενεκτομή.

Παρά τα προτεινόμενα πλεονεκτήματα, μερικοί ειδικοί αντιτίθενται στα πλεονεκτήματα της χειρουργική σταδιοποίησης. Οι μελέτες αυτές υπολογίζουν ότι μόνο το 4 με 6% έχουν πλεονέκτημα επιβίωσης μετά από επιθετική χειρουργική οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή [226], [227].

Πρόγνωση

Προγνωστικοί δείκτες

Η σημασία του μεγέθους του όγκου για την επιβίωση είναι καλά αποδεδειγμένη, είτε αυτό μετριέται με τη σταδιοποίηση της FIGO, είτε σε εκατοστά, ή με χειρουργική σταδιοποίηση [228](Stehman, 1991). Από αυτούς του προδιοριστές, η σταδιοποίηση της FIGO είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας. Ωστόσο, στην κατανομή του κάθε σταδίου, η λεμφαδενική συμμετοχή γίνεται επίσης ένας σημαντικός παράγοντας καθοριστικός για την πρόγνωση. Για παράδειγμα, στον αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (στάδια I έως IIA), η λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι ένας ανεξάρτητος προσδιοριστής της επιβίωσης [229], [230]. Μια μελέτη της Gynecologic Oncology Group ανέδειξε ότι τα ποσοστά της 3 ετούς επιβίωσης για τις γυναίκες με αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και αρνητικούς πυελικούς λεμφαδένες είναι 86% σε σύγκριση με τα ποσοστά των γυναικών της ίδιας κατηγορίας αλλά με τουλάχιστον έναν θετικό λεμφαδένα που είναι 74% [229].

Επιπροσθέτως, προγνωστικός είναι και ο αριθμός των λεμφαδενικών μεταστάσεων. Ανασκοπικές μελέτες ανέδειξαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης στις γυναίκες με ένα θετικό λεμφαδένα συγκριτικά με τα ποσοστά αυτών με πολλαπλούς διηθημένους λεμφαδένες [230]. Παρομοίως, η αρνητική προγνωστική επίπτωση της λεμφαδενικής συμμετοχής σε προχωρημένα στάδια του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

έχει απεικονιστεί από πολλούς συγγραφείς. Γενικά, η μικροσκοπική λεμφαδενική συμμετοχή έχει καλύτερη πρόγνωση από την μακροσκοπική λεμφαδενική νόσο [221], [225].

Θεραπεία

Πρώιμα στάδια πρωτοπαθούς νόσου

Στάδιο IA

Ο όρος μικροδιηθητικός καρκίνος του τραχήλου της μήτρας προσδιορίζει αυτήν την υποκατηγορία των μικρών όγκων. Εξ ορισμού, αυτοί οι όγκοι δεν είναι ορατοί με γυμνό μάτι. Ειδικότερα, τα κριτήρια για τους όγκους IA περιορίζονται στην διείσδυση του όγκου σε βάθος ως 5mm και σε πλάγια εξάπλωση ως 7mm (Εικόνα 21). Ο μικροδιηθητικός καρκίνος του τραχήλου της μήτρας φέρει μικρό κίνδυνο λεμφαδενικής συμμετοχής και έχει εξαιρετική πρόγνωση μετά από θεραπεία. Μια μελέτη ανασκόπησης σύγκρινε όγκους με οριζόντια εξάπλωση μικρότερη ή ίση των 7mm με αυτούς με μεγαλύτερη από 7mm εξάπλωση. Καθώς ο όγκος εξαπλώνεται οριζοντίως σε έκταση μεγαλύτερη των 7mm τα ποσοστά λεμφαδενικών μεταστάσεων και υποτροπής ήταν υψηλότερα [231].

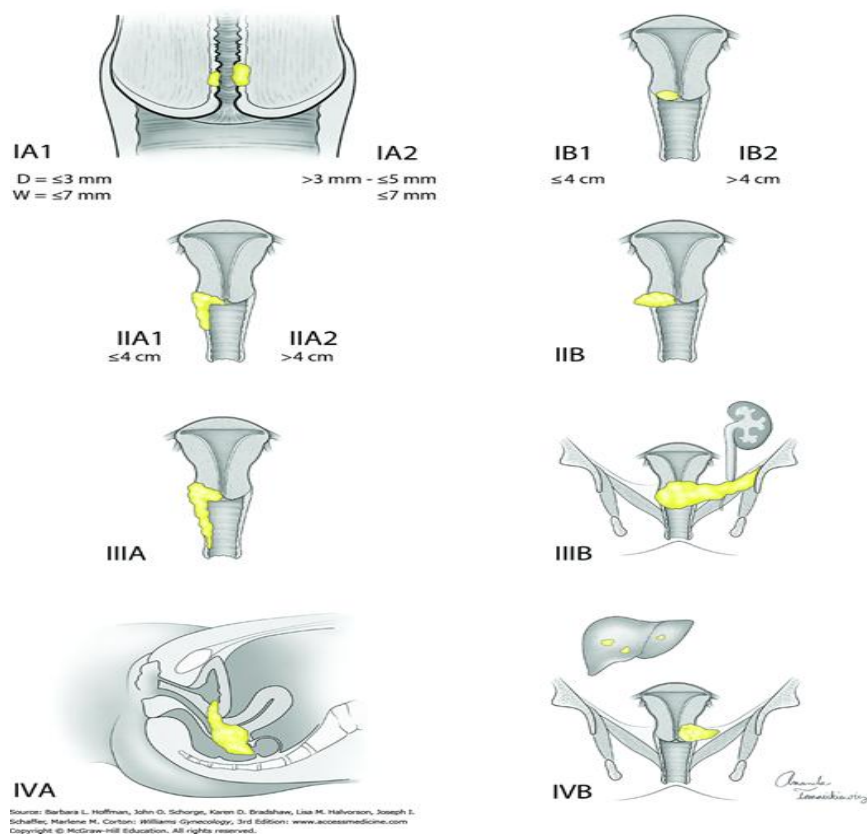
Οι όγκοι που ανήκουν στο στάδιο IA χωρίζονται περεταίρω σε υποκατηγορίες IA1 και IA2. Αυτοί οι όγκοι διαχωρίζονται με βάση το αυξημένο βάθος διείσδυσης και των υψηλότερων ποσοστών λεμφαδενικής συμμετοχής.

Στάδιο IA1

Οι όγκοι αυτοί διεισδύουν σε βάθος λιγότερο από 3mm και έχουν οριζόντια εξάπλωση όχι περισσότερο από 7mm και σχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο λεμφαδενικών μεταστάσεων. Οι πλακώδεις καρκίνοι του τραχήλου της μήτρας με διείσδυση στρώματος μικρότερη από 1mm έχουν 1% κίνδυνο λεμφαδενικής μετάστασης, και αυτοί με 1 έως 3% διήθηση του στρώματος έχουν κίνδυνο 1.5%. Από τις 4098 γυναίκες με αυτό το στάδιο, λιγότερες από το 1% πέθαναν από τη νόσο [232]. Τέτοιες ενδείξεις υποστηρίζουν την συντηρητική αντιμετώπιση τους πλακώδους καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σταδίου IA1 σε περίπτωση απουσίας διήθησης του λεμφαγγειακού χώρου (LVSI). Αυτές οι αλλοιώσεις μπορούν να θεραπευτούν επιτυχώς με κωνοειδή εκτομή του τραχήλου [232]–[235]. Ωστόσο, μια ολική εξωπεριτοναϊκή υστερεκτομή (Τυπου I υστερεκτομή) είναι προτιμότερη της κοιλιακής, της κολπικής, της λαπαροσκοπικής ή ρομποτικής προσέγγισης για τις γυναίκες που έχουν ολοκληρώσει το αναπαραγωγικό τους πλάνο.

Η παρουσία LVSI στους μικροδιηθητικούς όγκους σταδίου IA1 αυξάνει τον κίνδυνο λεμφαδενικής μετάστασης και υποτροπής του καρκίνου περίπου 5%. Παραδοσιακά, οι όγκοι αυτοί αντιμετωπίζονται με τροποποιημένη ριζική υστερεκτομή (τύπου II) και πυελική λεμφαδενεκτομή. Η ριζική τραχηλεκτομή με πυελική λεμφαδενεκτομή μπορεί να εφαρμοστεί στις ασθενείς αυτού του σταδίου που επιθυμούν διατήρηση της γονιμότητάς τους [213].

Το αδενοκαρκίνωμα διαγιγνώσκεται συνήθως σε πιο προχωρημένα στάδια από το πλακώδες καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας. Έτσι, το διηθητικό αδενοκαρκίνωμα παρουσιάζει ένα ξεχωριστό διαχειριστικό δίλημμα, εξαιτίας των λιγοστών δεδομένων για αυτό το στάδιο. Ωστόσο, βάσει της εκτίμησης του Surveillance Epidemiology and End Result (SEER) των δεδομένων του National Cancer Institute, η επίπτωση της λεμφαδενικής συμμετοχής είναι παρόμοια με το πλακώδες καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας [236].



Εικόνα 20: Σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας[195]

Στάδιο IA2

Στο στάδιο αυτό ανήκουν τραχηλικές βλάβες με διήθηση στρώματος από 3 έως 5mm και έχουν κίνδυνο λεμφαδενικής συμμετοχής 7% και κίνδυνο υποτροπής μεγαλύτερο από 4%. Έτσι, για αυτό το βάθος διείσδυσης, η ριζική υστερεκτομή (τύπου III) και η πυελική λεμφαδενεκτομή είναι τυπική.

Πολλοί συγγραφείς έχουν αναφέρει την διαχείριση του πλακώδους καρκίνου του τραχήλου σταδίου IA2 με ριζική τραχήλεκτομή και λεμφαδενεκτομή για διατήρηση της γονιμότητας. Αν και η τεχνική αυτή είναι υποσχόμενη, έχει καμπύλη εκμάθησης, και χρειάζονται περισσότερες μελέτες που θα αποδείξουν την επάρκεια της τεχνικής αυτής και θα αναφερθούν στο ειδικό μέρος.

Εναλλακτικά, οι ασθενείς με μικροδιηθητικό καρκίνωμα μπορούν να θεραπευτούν με ενδοκοιλιακή βραχυθεραπεία μόνο με εξαιρετικά αποτελέσματα [237], [238]. Εν δυνάμει υποψήφιος για κοιλιακή βραχυθεραπεία περιλαμβάνουν γυναίκες με μεγάλη ηλικία ή αυτές που δεν είναι υποψήφιος για χειρουργική αντιμετώπιση εξαιτίας συννοσηροτήτων.

Υστερεκτομή

Οι γυναίκες με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας με στάδιο κατά FIGO IA2 έως IIA μπορούν να είναι υποψήφιος για ριζική υστερεκτομή με πυελική λεμφαδενεκτομή με ή χωρίς εκτομή παραορτικών λεμφαδένων. Το χειρουργείο είναι κατάλληλο για τις γυναίκες που είναι φυσικά ικανές να ανεχτούν μια επιθετική χειρουργική επέμβαση, για αυτές που επιθυμούν να αποφύγουν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας, και για αυτές που έχουν αντενδείξεις για πυελική ακτινοθεραπεία. Τυπικές υποψήφιος περιλαμβάνουν νέες γυναίκες που επιθυμούν την διατήρηση των ωοθηκών τους και ενός λειτουργικού, μή-ακτινοβολημένου κόλπου.

Ιστορικά, υπάρχουν πέντε τύποι υστερεκτομής, όπως περιγράφηκαν από τον Piver και τους συνεργάτες του (1974)[239]. Ωστόσο, οι τεχνικές υστερεκτομής που χρησιμοποιούνται σήμερα ποικίλουν με βάση το βαθμό και την περιφέρεια εκτομής και κατηγοριοποιούνται σε τύπους I, II και III.

Απλή υστερεκτομή (Τύπου I)

Η απλή υστερεκτομή, γνωστή και ως εξωπεριτοναϊκή ή απλή υστερεκτομή, περιλαμβάνει αφαίρεση της μήτρας και του τραχήλου αλλά δεν απαιτεί εκτομή των παραμητρίων και των παρακόλπων χώρων. Αυτή συνήθως επιλέγεται για καλοήθεις γυναικολογικές παθήσεις, προδιηθητικές τραχηλικές παθήσεις για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σταδίου IA1.

Τροποποιημένη ριζική υστερεκτομή (Τύπου II)

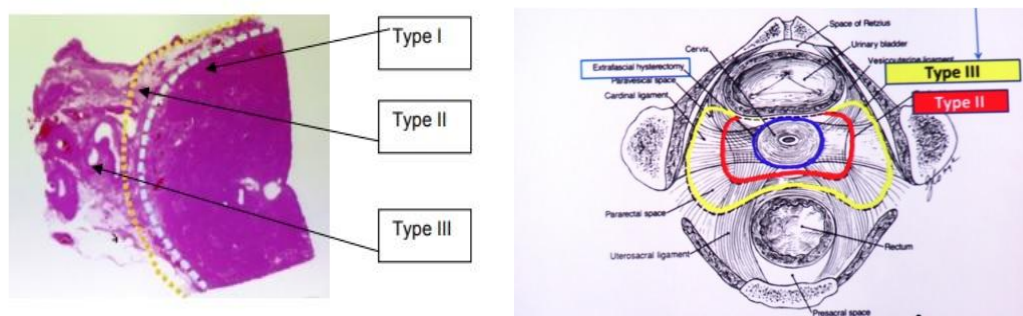
Στην τροποποιημένη ριζική τραχηλεκτομή αφαιρείται ο τράχηλος, το περιφερικό τμήμα του κόλπου, οι παραμήτριοι και οι παρακόλποιοι ιστοί. Ο τύπος της υστερεκτομής αυτής ταιριάζει καλά σε ασθενείς με καρκίνο σταδίου IA1 με θετικά όρια μετά από κωνοειδή εκτομή και ανεπαρκή τράχηλο για επανάληψη κωνοειδούς εκτομής. Αυτός ο τύπος υστερεκτομής επίσης είναι κατάλληλος για γυναίκες με καρκίνο σταδίου IA1 και LVSI. Μερικά κέντρα πραγματοποιούν τύπου II υστερεκτομές σε γυναίκες με καρκίνο σταδίου IA2 και μικρούς όγκους IB με καλά αποτελέσματα [240].

Ριζική υστερεκτομή (Τύπου III)

Αυτή η υστερεκτομή απαιτεί μεγαλύτερη εκτομή των παραμητρίων ιστών (Εικόνα 22). Οι παρακυστικοί και οι παραορθικοί χώροι διανοίγονται. Οι μητριάιες αρτηρίες απολινώνονται στην έκφυση τους από τις έσω λαγόνιες αρτηρίες και όλοι οι ιστοί μέσα από το όριο των μητριάιων αρτηριών εκτέμνονται. Η εκτομή των παραμητρίων εκτείνεται στο πλάγιο πυελικό όριο. Οι ουρητήρες παρασκευάζονται πλήρως από την επιφάνεια που είναι καθηλωμένοι φυσιολογικά, και η κύστη και το ορθό κινητοποιούνται για να επιτραπεί η ευρύτερη εκτομή των ιστών. Το ορθοκολπικό διάφραγμα διανοίγεται για να παρασκευαστεί ο το ορθό μακριά από τον κόλπο και οι ιερομητρικοί σύνδεσμοι διαχωρίζονται κοντά στο ορθό. Αν και ο River (1974) περιέγραψε την εκτομή ολόκληρου του ιερομητρικού συνδέσμου, αυτό δεν πραγματοποιείται σήμερα εξαιτίας την υψηλής επίπτωσης της επίσχεσης ούρων. Επιπλέον, εκτέμνεται και τμήμα του εγγύς κόλπου σε μήκος τουλάχιστον 2cm[239]. Η επέμβαση αυτή πραγματοποιείται για τα στάδια IA2, IB1 και περιστασιακά για τις βλάβες σταδίου IB2 και IIA1, και για ασθενείς με σχετικές αντενδείξεις για ακτινοβολία όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η πυελική φλεγμονώδης νόσος, η υπέρταση, η νόσος του κολλαγόνου, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, ή εξαρτηματικούς όγκους.

Η προσέγγιση των τύπων I, II και III των υστερεκτομών μπορεί να γίνει κοιλιακά, λαπαροσκοπικά, ρομποτικά ή και κοιλικά αναλόγως τα χαρακτηριστικά της ασθενούς και την προτίμηση και την εμπειρία του εκάστοτε χειρουργού. Οι τεχνικές για τη λαπαροσκοπική ριζική υστερεκτομή περιγράφηκαν στις αρχές της δεκαετίας του 1990 [241], [242] (Εικόνα 23). Τα πλεονεκτήματα της ελάχιστα επεμβατικής προσέγγισης περιλαμβάνουν λιγότερη απώλεια αίματος και μικρότερο χρόνο νοσηλείας. Οι διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι παρόμοιες σχετικά με την προσέγγιση [243]. Η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική ριζική υστερεκτομή παρέχει εξαιρετικά ποσοστά συνολικής επιβίωσης [244].

Η ριζική τραχηλεκτομή είναι μια επέμβαση που πραγματοποιείται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας για την διατήρηση της γονιμότητας τους. Η τεχνική αυτή θα αναπτυχθεί λεπτομερώς στο ειδικό μέρος.



Εικόνα 21: Ιστολογική και ανατομική σταδιοποίηση της υστερεκτομής[245]



Εικόνα 22: Παρασκέυασμα ριζικής υστερεκτομής[195]

Στάδιο IB έως IIA

Οι αλλοιώσεις του σταδίου IB ορίζονται ως αυτές που εκτείνονται πέρα από τα όρια της μικροδιήθησης αλλά ακόμη περιορίζονται στον τράχηλο. Το στάδιο αυτό υποκατηγοριοποιείται σε IB1 εάν ο όγκος έχει μέγεθος μικρότερο ή ίσο των 4cm ή σε IB2 εάν αυτός έχει μέγεθος μεγαλύτερο από 4cm.

Ο καρκίνος σταδίου II εκτείνεται πέρα από τον τράχηλο. Αυτός μπορεί να διηθεί το ανώτερο τμήμα του κόλπου και τα παραμήτρια αλλά δεν επεκτείνεται ως το πλάγιο πυελικό έδαφος. Οι όγκοι σταδίου IIA δεν έχουν συμμετοχή των παραμητρίων αλλά εκτείνονται στον κόλπο και μπορεί να επεκταθούν στα ανώτερα δυο τρίτα του κόλπου. Το στάδιο IIA υποσταδιοποιείται περαιτέρω σε στάδιο IIA1 για όγκους μικρότερους ή ίσους των 4cm και

IIA2 για όγκους μεγαλύτερους από 4cm. Οι όγκοι του σταδίου IIB μπορεί να διεισδύουν στον κόλπο σε παρόμοια έκταση όπως και να διηθούν και τα παραμήτρια.

Θεραπεία όγκων σταδίου IB έως IIA

Τα στάδια μπορούν να αντιμετωπιστούν είτε με χειρουργική είτε με χημειοακτινοθεραπεία. Σε μια προοπτική μελέτη βασικής θεραπείας, 393 γυναίκες συμφώνησαν τυχαία να υποβληθούν σε ριζική υστερεκτομή και πυελική λεμφαδενεκτομή ή να λάβουν πρωταρχική ακτινοθεραπεία. Η πενταετής συνολική επιβίωση και τα ποσοστά ελεύθερης νόσου ήταν στατιστικά παρόμοια (83% και 74% αντίστοιχα). Οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ριζική επέμβαση ακολουθούμενη από ακτινοβολία είχαν την χειρότερη νοσηρότητα [246].

Επειδή η χημειοακτινοβολία και το χειρουργείο είναι και δύο βιώσιμες επιλογές, η βέλτιστη θεραπεία για την κάθε γυναίκα ξεχωριστά θα πρέπει να συνεκτιμήσει κλινικούς παράγοντες όπως την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση, την ηλικία, το ιατρικό ιστορικό, την ιστολογική εικόνα του καρκίνου και την διάμετρο του τραχήλου. Για τα στάδια των καρκίνων IB1 και IIA1, η επιλογή θεραπείας αφήνεται στην κρίση του κλινικού ιατρού και στην επιθυμία της ασθενούς (Εικόνα 24).

Γενικότερα η ριζική υστερεκτομή για τα στάδια IB και IIA επιλέγεται συνήθως για προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που επιθυμούν να διατηρήσουν την λειτουργικότητα των ωοθηκών τους και ανησυχούν για τις αλλαγές της σεξουαλικής λειτουργίας που επέρχονται μετά από ακτινοβολία. Η ηλικία και το βάρος δεν αποτελούν αντενδείξεις για το χειρουργείο. Ωστόσο, γενικότερα, οι γυναίκες με μεγαλύτερη ηλικία έχουν μεγαλύτερες νοσηλείες στο νοσοκομείο, και οι γυναίκες με μεγαλύτερο βάρος έχουν μεγαλύτερους διεγχειρητικούς χρόνους, μεγαλύτερες απώλειες αίματος, και μεγαλύτερα ποσοστά επιπλοκών από το τραύμα. Η χειρουργική επέμβαση αντενδείκνυται σε γυναίκες που έχουν σοβαρά καρδιολογικά και αναπνευστικά προβλήματα.

Σε εκείνες που επιλέγουν χειρουργική επέμβαση, η ωοθηκεκτομή μπορεί να αναβάλλεται στις νεότερες γυναίκες. Μια μελέτη του GOG εκτίμησε την επέκταση του όγκου στις ωοθήκες σε γυναίκες με όγκους IB που επέλεξαν ριζική υστερεκτομή χωρίς την αφαίρεση των εξαρτημάτων. Το ποσοστό των ωοθηκικών μεταστάσεων σε 770 γυναίκες ήταν 0.5% σε γυναίκες με πλακώδες καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας σταδίου IB και 2% σε αυτές με αδenoκαρκίνωμα [247]. Στις γυναίκες που επέλεξαν διατήρηση των ωοθηκών, η μετάθεση των ωοθηκών, επιτεύχθηκε με ωφοροπηξία των ωοθηκών στην άνω κοιλιά, και μπορεί να διενεργηθεί κατά την υστερεκτομή. Η μετάθεση αυτή βοηθά την διατήρηση της λειτουργικότητας των ωοθηκών σε περίπτωση που χρειαστεί περεταίρω ακτινοβολία.

Επιπρόσθετα, θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν της δημιουργίας ενός κρημνού επιπλόου σχήματος "J" για να μειώσουν τις επιπλοκές από την ακτινοθεραπεία μετά από ριζική υστερεκτομή. Μετεγχειρητικά, το λεπτό έντερο μπορεί να καθηλωθεί λόγω συμφύσεων του με το κοιλικό κολόβωμα. Έτσι ο κρημνός επιπλόου που εκτέμνεται από το μείζον επίπλουν, τοποθετείται στην πύελο.

Επιπλοκές χειρουργικής θεραπείας και ακτινοθεραπείας

Οι επιπλοκές για τον αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας περιλαμβάνουν στενώσεις ουρητήρων, ουρητηροκολπικά συρίγγια, λειτουργικές διαταραχές της ουροδόχου κύστης, δυσκοιλιότητα, διάσπαση τραύματος, λεμφοκύστες και λεμφοίδημα. Ο κίνδυνος για θρομβοεμβολικά επεισόδια απαιτεί χημειοπροφύλαξη ή/και συσκευές συνεχούς πίεσης. Σε περίπτωση που η ακτινοβολία προστίθεται σαν επικουρική της χειρουργικής θεραπείας, ο κίνδυνος επιπλοκών αυξάνεται.

Από την άλλη μεριά, η ακτινοθεραπεία επίσης μπορεί να σχετίζεται με μακροπρόθεσμες επιπλοκές. Η επηρεασμένη σεξουαλική λειτουργικότητα λόγω της βράχυνσης του κόλπου, η δυσπαρεύνια, οι ψυχολογικοί παράγοντες, και η στένωση του κόλπου είναι επίσης αξιοσημείωτες. Όψιμες επιπλοκές από το ουροποιητικό και από το γαστρεντερικό όπως δημιουργία συριγγίων, εντερίτιδα, πρωκτίτιδα, και εντερική απόφραξη μπορούν επίσης να είναι επακόλουθα της ακτινοθεραπείας.

Θετικοί πυελικοί λεμφαδένες

Περίπου το 15% των ασθενών με αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (στάδια I-IIA) θα έχουν θετικούς πυελικούς λεμφαδένες. Από αυτούς με διηθημένους λεμφαδένες, το 50% θα ανευρεθούν διογκωμένοι διεγχειρητικά. Στις περισσότερες περιπτώσεις που υπάρχουν θετικοί λεμφαδένες, η ριζική υστερεκτομή εγκαταλείπεται. Μετά την ανάρρωση από την χειρουργική επέμβαση, χορηγείται ακτινοθεραπεία σε όλη την πύελο και βραχυθεραπεία με επακόλουθη χημειοθεραπεία. Το 50% των γυναικών με μη διογκωμένους διηθημένους λεμφαδένες θεωρείται ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής μετά την ριζική υστερεκτομή. Όπως περιγράφηκε παραπάνω, οι γυναίκες αυτές χρήζουν μετεγχειρητικής επικουρικής χημειοθεραπείας.

Ενδιάμεσος κίνδυνος υποτροπής

Για τις γυναίκες που έχουν ολοκληρώσει την ριζική υστερεκτομή για αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, η GOG έχει ορίσει παράγοντες κινδύνου για να βοηθήσει στον καθορισμό των γυναικών που έχουν κίνδυνο υποτροπής. Ο ενδιάμεσος κίνδυνος περιγράφει αυτές που κατά μέσο όρο έχουν 30% κίνδυνο υποτροπής της νόσου για τα

πρώτα 3 χρόνια. Οι παράγοντες που περιλαμβάνονται στο μοντέλο αυτό είναι το βάθος διήθησης του όγκου, η διάμετρος αυτού και η λεμφαγγειακή διήθηση (LVSI).

Για να καθοριστεί η κατάλληλη θεραπεία των γυναικών αυτών που βρίσκονται σε κίνδυνο, έχουν μελετηθεί οι ασθενείς με τους ενδιάμεσους παράγοντες κινδύνου. Σε μια μελέτη, γυναίκες που έλαβαν μέρος χωρίστηκαν σε ομάδες που στην μία ομάδα έλαβαν ακτινοθεραπεία μετά από ριζική υστερεκτομή και στην άλλη ομάδα επιλέχτηκε παρακολούθηση μετά από το χειρουργείο. Η δεύτερη ομάδα παρατηρήθηκε ότι είχε 50% μειωμένο κίνδυνο υποτροπής [248]. Ωστόσο, η επικουρική θεραπεία δεν βελτιώνει την συνολική επιβίωση. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι ασθενείς αυτές δεν έλαβαν χημειοακτινοθεραπεία.

Υψηλός κίνδυνος υποτροπής

Επίσης, έχει περιγραφεί η κατηγορία υψηλού κινδύνου ασθενών που υποβλήθηκαν σε ριζικό χειρουργείο για αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Υψηλού κινδύνου ορίζεται ως 50 με 70% κίνδυνος υποτροπής μέσα στην 5ετία. Αυτές οι γυναίκες έχουν θετικούς λεμφαδένες, θετικά χειρουργικά όρια ή μικροσκοπικά διηθημένα παραμήτρια [249].

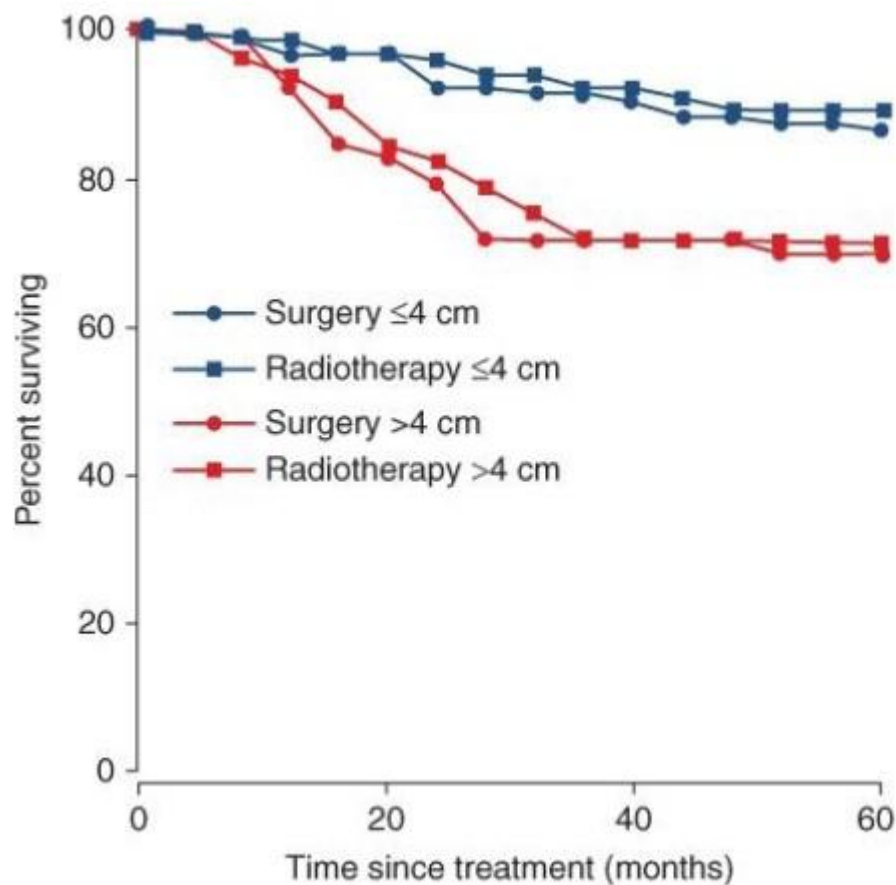
Η ομάδα αυτή υποβλήθηκε κανονικά σε επικουρική ακτινοθεραπεία. Επιπροσθέτως, η GOG απέδειξε ότι η επιπρόσθετη χημειοθεραπεία που περιλαμβάνει cisplatin και 5-fluorouracil (5-FU) θα ήταν ευεργετική λόγω της σημαντικής παράτασης της περιόδου ελεύθερης νόσου και του συνολικού ποσοστού επιβίωσης στην ομάδα αυτή των γυναικών με υψηλού κινδύνου αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας [249].

Επικουρική υστερεκτομή μετά από πρωτογενή ακτινοθεραπεία

Τα πλεονεκτήματα της θεραπείας όγκων σταδίου I καρκίνων του τραχήλου της μήτρας με επικουρική υστερεκτομή μετά από ακτινοθεραπεία έχουν εκτιμηθεί. Η επικουρική υστερεκτομή μειώνει την τοπική υποτροπή αλλά δεν συνεισφέρει στην συνολική βελτίωση της επιβίωσης. Ωστόσο, το αρχικό μέγεθος του όγκου επηρεάζει την αποτελεσματικότητα. Σε μια μελέτη, οι γυναίκες με όγκους μεγέθους μικρότερο από 7cm που υποβλήθηκαν σε υστερεκτομή μετά την ακτινοθεραπεία, επιβίωσαν για μεγαλύτερο διάστημα με γυναίκες με όγκους ίδιου μεγέθους που υποβλήθηκαν μόνο σε ακτινοθεραπεία. Σε αντίθεση, οι ασθενείς με όγκους μεγαλύτερους ή ίσους των 7cm οι οποίες υποβλήθηκαν σε υστερεκτομή μετά την ακτινοβολία είχαν χειρότερα ποσοστά επιβίωσης σε σύγκριση με την ομάδα των γυναικών που έλαβαν μόνο ακτινοθεραπεία [250].

Αρχόμενο αδеноκαρκίνωμα του τραχήλου

Οι όγκοι αυτοί ίσως είναι λιγότερο ακτινοευαίσθητοι από το πλακώδες καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας. Αν και μερικοί προτιμούν ριζική υστερεκτομή από την ακτινοθεραπεία, οι μελέτες προτείνουν παρόμοια ποσοστά επιβίωσης και στις δυο θεραπείες [200], [251]–[254]. Ωστόσο, οι μεγαλύτερες βλάβες μπορεί να μην υποστρέψουν εάν αντιμετωπιστούν μόνο με ακτινοθεραπεία [255], [256]. Οι πυρήνες των συμπαγών όγκων είναι λιγότερο ακτινοευαίσθητοι λόγω της σχετικής κυτταρικής υποξίας. Το γεγονός αυτό υπογραμμίζει τα πλεονεκτήματα της ριζικής υστερεκτομής σε γυναίκες με αδеноκαρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας σταδίου Ι.



Εικόνα 23: Παρόμοια ποσοστά επιβίωσης σε θεραπεία σταδίων IB και IIA με χειρουργείο ή ακτινοβολία[257]

Πρωτοπαθής νόσος προχωρημένου σταδίου

Στάδια IIB έως IVA

Τα προχωρημένα στάδια καρκίνων του τραχήλου της μήτρας εκτείνονται πέρα των ορίων του τραχήλου και συχνά διηθούν τα παρακείμενα όργανα και τους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες. Έτσι, η θεραπεία για τους όγκους αυτούς πρέπει να εξατομικεύεται για να βελτιώσει τα αποτελέσματα της ασθενούς. Τα πιο προχωρημένα στάδια της νόσου έχουν πτωχή πρόγνωση, και τα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης είναι μικρότερα από 50%. Τα προχωρημένα στάδια του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατέχουν ένα μεγάλο μέρος της θεραπείας του διηθητικού καρκίνου του τραχήλου, και εξαρτάται από την γεωγραφική περιοχή που μελετάται. Σε περίπτωση που μείνουν χωρίς θεραπεία, οι όγκοι αυτοί εξελίσσονται ταχέως.

Ακτινοθεραπεία

Η θεραπευτική αυτή επιλογή αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην διαχείριση του προχωρημένου καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Οι τυπικές μέθοδοι θεραπείας είναι η ακτινοβολία εξωτερικής δέσμης και η βραχυθεραπεία. Από αυτές, η ακτινοβολία εξωτερικής δέσμης προηγείται της ενδοκοιλοτικής ακτινοβολίας, μια μορφή της οποίας είναι η βραχυθεραπεία. Η ακτινοβολία εξωτερικής δέσμης συνήθως χορηγείται σε 25 συνεδρίες σε διάρκεια 5 εβδομάδων (40-50 Gy). Κατά την εκτίμηση, αν βρεθούν θετικοί παραορτικοί λεμφαδένες, τότε μπορεί να προστεθεί ακτινοβολία εκτεταμένου πεδίου για την θεραπεία των λεμφαδένων αυτών. Κατά την βραχυθεραπεία, για τον περιορισμό των δόσεων που μεταφέρονται στην ουροδόχο κύστη και στο ορθό, το κόλον και η κύστη παρεκτοπίζονται μακριά από την πηγή που τοποθετείται στην κοιλότητα, τη χρήση γαζών ή και ειδικών μπαλονιών στον κόλπο που αυξάνουν την απόσταση των παρακείμενων οργάνων από την πηγή της ακτινοβολίας. Η πηγή συχνά χορηγείται σε ένα σταθερό σημείο A - ένα σημείο 2cm προς τα πλάγια και 2cm ανωτέρω του έξω τραχηλικού στομίου, και σε ένα σημείο B - 3 cm πλάγια από το σημείο A. Οι παρενέργειες κατά και μετά την ακτινοβολία είναι πολύ συχνές.

Χημειοθεραπεία

Οι τρέχοντες ενδείξεις για τη χρήση της χημειοθεραπείας σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία φαίνεται να βελτιώνουν τα ποσοστά της συνολικής επιβίωσης και του διαστήματος ελεύθερης νόσου των γυναικών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Η χημειοακτινοβολία σχετίζεται επιπλέον με ανώτερα ποσοστά επιβίωσης σχετικά με ακτινοβολία στην πύελο και ακτινοβολία εκτεταμένου πεδίου στην παραορτική περιοχή μόνο [258]. Μετά την

δημοσίευση πέντε μελετών που έδειξαν βελτιωμένη επιβίωση, το National Cancer Institute εξέδωσε προειδοποίηση το 1999 συστήνοντας τη χρήση χημειοθεραπείας βασισμένη στην cisplatin σε γυναίκες που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας [249], [258]–[261].

Από τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, τα σκευάσματα που περιέχουν cisplatin έχουν σχετιστεί με τα καλύτερα ποσοστά επιβίωσης[260], [261]. Τα χαρακτηριστικά του παράγοντα αυτού είναι να παράγει ενώσεις προσθήκης DNA το οποίο παρεμποδίζει τον αναδιπλασιασμό και τη μεταγραφή του DNA, καθώς και την ενζυμική επιδιόρθωση του. Οι φαρμακευτικές θεραπείες χωρίς πλατίνα έχουν επίσης δράση αλλά δεν έχουν σχετισθεί κατευθείαν με τα θεραπευτικά που περιέχουν cisplatin[262].

Πυελική εξεντέρωση για πρωτοπαθή νόσο

Αυτό το υπερ-ριζικό χειρουργείο εμπεριέχει αφαίρεση της ουροδόχου κύστης, του ορθού, της μήτρας, των ωοθηκών και των σαλπίγγων, του κόλπου και των γύρω ιστών. Η πρωτογενής εξεντέρωση συστήνεται για γυναίκες με στάδιο IVA καρκίνου του τραχήλου, που υπάρχει κατευθείαν διήθηση της ουροδόχου κύστεως και του ορθού αλλά χωρίς απομακρυσμένη επέκταση. Ωστόσο πραγματοποιείται σπάνια για αυτή την ένδειξη. Ωστόσο, για γυναίκες με τραχηλικό καρκίνο σταδίου IVA που επεκτείνεται στην ουροδόχο κύστη τα ποσοστά επιβίωσης μπορούν να φτάσουν το 30% [263], [264].

Στάδιο IVB

Οι ασθενείς με στάδιο IVB έχουν πτωχή πρόγνωση και θεραπεύονται παρηγορικά. Χορηγείται πυελική ακτινοβολία για τον έλεγχο της κοιλικής αιμόρροιας και του πόνου. Η συστηματική χημειοθεραπεία προσφέρεται για να ανακουφίσει τα συμπτώματα και να παρατείνει την συνολική επιβίωση. Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην ομάδα αυτή των γυναικών είναι παρόμοια με αυτά που χρησιμοποιούνται στον υποτροπιάζοντα καρκίνο.

Παρακολούθηση

Μετά την Χημειοθεραπεία

Οι γυναίκες που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εκτίμηση της απάντησης. Οι όγκοι αναμένεται να υποστρέψουν για πάνω από 3 μήνες μετά την θεραπεία. Η πυελική εξέταση και ακτινολογική απεικόνιση θα πρέπει να

καταγράφουν την προοδευτική μείωση της τραχηλικής μάζας. Η ορθοκολπική εξέταση θα πρέπει να χρησιμοποιείται για να ανιχνεύσει την παρουσία λεμφαδένων στους συνδέσμους και στα παραμήτρια. Αν η νόσος επεκταθεί τοπικά κατά το διάστημα αυτό, θα πρέπει να εξεταστεί η χειρουργική παρέμβαση. Η πυελική εξεντέρωση ίσως ενδείκνυται στην περίπτωση αυτή.

Σε κάθε επίσκεψη, πέραν της πυελικής εξέτασης, θα πρέπει να πραγματοποιείται εξέταση για την ανεύρεση ψηλαφητών λεμφαδένων σε όλο το σώμα, συμπεριλαμβάνοντας τον λαιμό, τους υπερκλειδίους και υποκλειδίους βόθρους, τις μασχαλαίες και τις βουβωνικές χώρες. Θα πρέπει να πραγματοποιείται ακτινογραφία σε ετήσια βάση. Επίσης θα πρέπει να πραγματοποιείται εξέταση με test Pap στο κολπικό κολόβωμα κάθε 3 μήνες για 2 έτη και μετά κάθε 6 μήνες για 3 έτη. Ευρήματα χαμηλόβαθμης και υψηλόβαθμης πλακώδους ενδοεπιθηλιακής δυσπλασίας θα πρέπει να παραπέμπονται για κολποσκοπική εκτίμηση. Εάν εντοπιστεί υψηλόβαθμη αλλοίωση ή καρκίνος στην τραχηλική βιοψία, τότε ενδείκνυται η διενέργεια αξονικής τομογραφίας για την εκτίμηση υποτροπής της νόσου.

Μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας, στις ασθενείς θα πρέπει να συστήνεται η χρήση διαστολέων του κόλπου ή να έχουν επαφές τρεις φορές την εβδομάδα. Αυτό βοηθάει τον κόλπο να παραμένει λειτουργικός, βοηθάει στην μελλοντική κλινική πυελική εξέταση και την λήψη test Pap, και βοηθά την ασθενή να παραμείνει σεξουαλικά ενεργή εάν επιθυμεί. Εναλλακτικά, η ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει ίνωση του κόλπου, οδηγώντας σε έναν βραχύ και μη λειτουργικό κόλπο. Επίσης συστήνονται λιπαντικά μέσα με βάση το νερό.

Μετά την χειρουργική επέμβαση

Μετά την υστερεκτομή, το 80% των υποτροπών ανευρίσκονται τα επόμενα 2 έτη. Κατά την παρακολούθηση της ασθενούς, η ανεύρεση μιας κοιλιακής μάζας ή μιας παθολογικής εξέτασης, για παράδειγμα τραχηλική ή κολπική βλάβη ή οζόμορφη αλλοίωση στην ορθοκολπική εξέταση, πόνος με αντανάκλαση στο κάτω άκρο, ή εγκατάσταση οιδήματος στο κάτω άκρο, η ασθενής θα πρέπει να παραπεμφθεί για αξονική τομογραφία κοιλίας και πυέλου. Οι πυελικές υποτροπές μετά από ριζική υστερεκτομή, αν διαγνωστούν εγκαίρως, μπορούν να θεραπευθούν με ακτινοθεραπεία. Ακολουθείται ίδιο πρόγραμμα επισκέψεων για test Pap όπως περιγράφηκε παραπάνω.

Ορμονική αντικατάσταση μετά από ακτινοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας δεν είναι αντένδειξη για ορμονική αντικατάσταση μετά από θεραπεία. Η ορμονική θεραπεία που χρησιμοποιείται σε γυναίκες με ιστορικό

καρκίνο του τραχήλου της μήτρας έχει σκοπό την θεραπεία των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, λαμβάνοντας υπόψιν τα πλεονεκτήματα αλλά και τα μειονεκτήματα. Επιπροσθέτως, η ορμονική θεραπεία μπορεί να συσταθεί σε οποιαδήποτε προεμμηνοπαυσιακή γυναίκα που έχει υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία για τραχηλικό καρκίνο μέχρι την μέση ηλικία της εμμηνόπαυσης. Η θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί είτε συστηματικά είτε κολπικά. Η θεραπεία με οιστρογόνα μπορεί να χρησιμοποιηθεί από μόνη της σε περίπτωση που η μήτρα έχει αφαιρεθεί χειρουργικά, ενώ τα συνδυασμένα αντισυλληπτικά χορηγούνται σε περίπτωση που η μήτρα παραμένει.

Δευτεροπαθής νόσος

Ως δευτεροπαθής νόσος ορίζεται είτε ο καρκίνος που επιμένει ή έχει υποτροπιάσει. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας που δεν έχει υποστρέψει μέσα στο διάστημα 3 μηνών από την ακτινοθεραπεία θεωρείται επίμονη. Υποτροπή νόσου ορίζεται ως η εμφάνιση μιας νέας βλάβης μετά την ολοκλήρωση της πρωταρχικής θεραπείας.

Η θεραπεία της εμμένουσας ή της υποτροπής της νόσου εξαρτάται από την τοποθεσία και την έκταση. Ο στόχος σε αυτές τις περιπτώσεις είναι συνήθως παρηγορικός. Ωστόσο, σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, μια γυναίκα μπορεί να είναι δικαιούται πυελική ακτινοβολία για πρόσθετη θεραπεία της χειρουργικής επέμβασης. Όλες οι θεραπείες βασισμένες στην χημειοθεραπεία για την θεραπεία της μεταστατικής νόσου χορηγούνται για παρηγορικούς λόγους. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο πρωταρχικός στόχος είναι να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής της ασθενούς.

Εξέταση της πυέλου σε δευτεροπαθή νόσο

Όταν προγραμματίζεται πρόσθετη χειρουργική επέμβαση, θα πρέπει να υπάρχει βιοψία από την τοπική νόσο. Στην κλινική πράξη, μια ασθενής είναι υποψήφια για πυελική εξεντέρωση εάν δεν εμφανίζει κανένα σύμπτωμα από την τριάδα: οίδημα κάτω άκρων, οσφυαλγία και υδρονέφρωση. Αν υπάρχει τουλάχιστον ένα από τα παραπάνω, υπάρχει ισχυρή υποψία ότι η νόσος έχει επεκταθεί στο πλάγιο πυελικό έδαφος, το οποίο είναι απόλυτη αντένδειξη για χειρουργείο. Επιπλέον, η τοπική και η απομακρυσμένη μετάσταση θα πρέπει να αποκλείονται με την κλινική εξέταση και τον απεικονιστικό έλεγχο, που συνήθως είναι ένα PET/CT scan.

Η πυελική εξεντέρωση αρχίζει με ερευνητική λαπαροτομία, λαμβάνονται βιοψίες από τις ύποπτες εστίες, και εκτιμώνται οι παραορτικοί λεμφαδένες. Η εξεντέρωση ολοκληρώνεται μόνο σε περίπτωση που δεν υπάρχει νόσος στα παρασκευάσματα που αποστέλλονται για ταχεία βιοψία στην αρχή της χειρουργικής επέμβασης.

Εναλλακτικά, σε εξαιρετικά επιλεγμένους ασθενείς, η ριζική υστερεκτομή θεωρείται εναλλακτική της πυελικής εξεντέρωσης [265]. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι γυναίκες θα πρέπει να έχουν υποτροπή νόσου τραχήλου μικρότερη από 2cm και να έχουν αρνητικούς πυελικούς λεμφαδένες πριν και κατά τη διάρκεια του χειρουργείου. Και με τις δυο χειρουργικές επεμβάσεις, οι διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι σημαντικές. Τα καταγεγραμμένα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης είναι περίπου 50%. Οι περισσότερες υποτροπές συμβαίνουν τα πρώτα 2 έτη μετά το χειρουργείο [266], [267].

Ακτινοθεραπεία για δευτεροπαθή νόσο

Οι ασθενείς με κεντρική ή περιορισμένες περιφερικές υποτροπές οι οποίες είναι μη ακτινοθεραπευμένες, είναι υποψήφιος για χημειοακτινοθεραπεία. Σε αυτήν την ομάδα ασθενών, τα καταγεγραμμένα ποσοστά επιβίωσης είναι 30 με 70% [268]–[271].

Χημειοθεραπεία για δευτεροπαθή νόσο

Τα αντινεοπλασματικά φάρμακα χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση της νόσου και των συμπτωμάτων του προχωρημένου, επίμονου ή υποτροπιάζοντος καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η cisplatin θεωρείται ο μόνος περισσότερο κυτταροτοξικός παράγοντας για αυτόν τον λόγο [272]. Συνολικά, η διάρκεια απάντησης στην cisplatin είναι 4 με 6 μήνες, και η επιβίωση στις γυναίκες αυτές πλησιάζει μόνο το 7% [273]. Μια τετράπλευρη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη απέδειξε ότι ο συνδυασμός cisplatin με topotecan, vinorelbine, ή gemcitabine δέν υπερέχει από το συνδυασμό cisplatin με paclitaxel. Οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμό cisplatin και paclitaxel είχαν την μεγαλύτερη συνολική επιβίωση (12,9 μήνες) συγκριτικά με τις άλλες 3 μελέτες (10 με 10,3 μήνες) [274]. Οι τρέχουσες μελέτες από τον GOG στοχεύουν στον προσδιορισμό της καλύτερης κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας για τις γυναίκες με υποτροπιάζον ή επίμονο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Παρηγορική θεραπεία

Η παρηγορική χημειοθεραπεία χορηγείται μόνο όταν δεν προκαλεί σοβαρές δυσλειτουργίες στην ποιότητα ζωής της ασθενούς. Κάθε απόφαση για παρηγορική θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας θα πρέπει να αξιολογείται σε σχέση με τα οφέλη της υποστηρικτικής φροντίδας. Οι γυναίκες με επίμονη ναυτία και εμέτους από τον εμεό που προκαλείται από την διήθηση από τον όγκο μπορεί να επωφεληθεί από έναν σωλήνα γαστροστομίας. Η απόφραξη του εντέρου μπορεί να αντιμετωπιστεί χειρουργικά, με την προϋπόθεση ότι η ασθενής μπορεί να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση.

Η διαχείριση του πόνου είναι η βάση της παρηγορικής θεραπείας. Οι ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας μπορεί να αντιμετωπίσει σημαντικό πόνο, και αυτό θα πρέπει να εξετάζεται σε κάθε επίσκεψη. Πολλές ασθενείς μπορεί να χρειάζονται φάρμακα που ανήκουν στην κατηγορία των ναρκωτικών. Σε περίπτωση που μια ασθενής κάνει χρήση οπιοειδών αναλγητικών και νοσηλεύεται για ανεπαρκή έλεγχο του πόνου, θα πρέπει να δοθεί προσοχή στην εξατομικευμένη ελεγχόμενη αναλγησία. Η συνολική 24ωρη δόση που χρειάζεται για να ελέγξει τον πόνο θα πρέπει να καθοριστεί. Αυτή η δόση μετά μπορεί να μετατραπεί σε αντίστοιχη δοσολογία οπιοειδών μακράς δράσης. Για να επιτραπεί η ελλιπής διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ των αναλγητικών, η δόση θα πρέπει να μειωθεί στο 25 με 50%. Ένα οπιοειδές βραχείας δράσης χορηγείται στην περίπτωση αυτή για τον πόνο και τυπικά συνταγογραφείται στο 10 με 20% της συνολικής ημερήσιας δόσης και δίνεται σε κατάλληλα διαστήματα. Τα ναρκωτικά αναλγητικά μπορεί να προκαλέσουν δυσκοιλιότητα, και οι ασθενείς που τα χρησιμοποιούν θα πρέπει να χρησιμοποιούν σκευάσματα για την βελτίωση των κενώσεων. Αυτό μπορεί να χορηγηθεί εξατομικευμένα. Συγκεκριμένα, ένας συνδυασμός φαρμάκων που μαλακώνουν τα κόπρανα μαζί με ηπακτικά σκευάσματα είναι συνήθως αποτελεσματικά.

Τέλος, συστήνεται η συζήτηση των ιατρικών οδηγιών σε περίπτωση που η ασθενής έχει επαρκείς διανοητική ικανότητα. Συχνά, τέτοια συζήτηση διεξάγεται με το χρόνο, δίνοντας στην γυναίκα ασθενή την δυνατότητα να κατανοήσουν την φύση και την πρόοδο της νόσου της. Η νοσηλεία στο σπίτι είναι ανεκτίμητο κομμάτι της θεραπείας των ασθενών τελικού σταδίου που χρήζουν εντατική διαχείριση του πόνου και σημαντική βοήθεια στις καθημερινές δραστηριότητες.

ΣΚΟΠΟΣ - ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Σκοπός της εργασίας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με στόχο την παρουσίαση και ανάλυση αξιολόγηση των μαιευτικών δεδομένων και αποτελεσμάτων για ασθενείς με αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που υποβλήθηκαν σε θεραπεία διατήρησης γονιμότητας. Επιπλέον προτάθηκαν μέτρα αντιμετώπισης των επιπλοκών των κύσεων αυτών που προέκυψαν μετά την θεραπεία διατήρησης γονιμότητας για την βελτίωση των μαιευτικών αποτελεσμάτων ελλείψει κατευθυντηρίων οδηγιών για το παρόν θέμα.

Υλικά και μέθοδοι

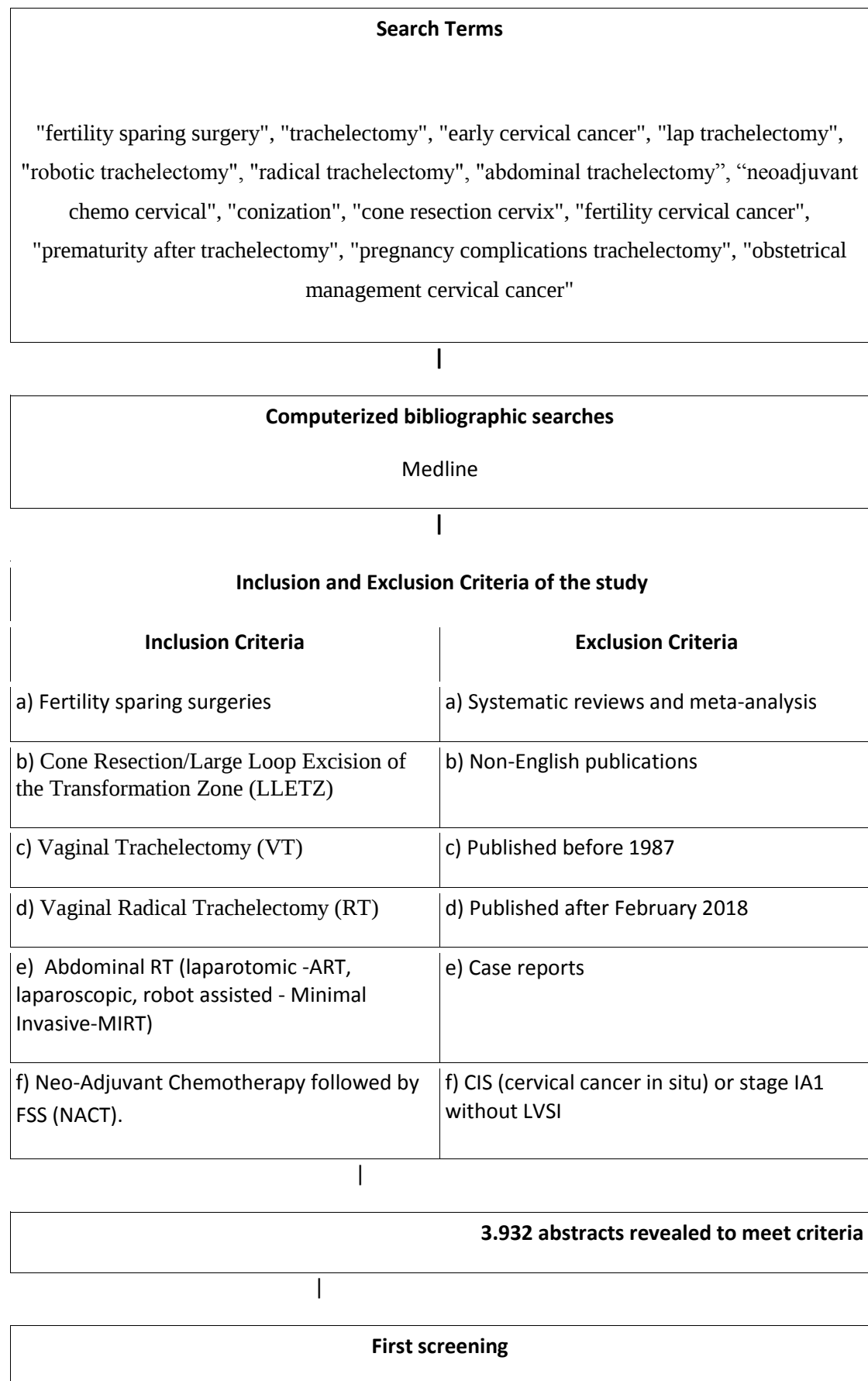
Η διαδικασία συλλογής πληροφοριών βασίστηκε στην βάση δεδομένων MEDLINE με αναζητήσεις σχετικές με το θέμα ανασκόπησης από το 1987 έως τον Φεβρουάριο του 2018 οι οποίες περιελάμβαναν αναζητήσεις σχετικές με "fertility sparing surgery", "trachelectomy", "early cervical cancer", "lap* trachelectomy", "robotic trachelectomy", "radical trachelectomy", "abdominal trachelectomy", "neoadjuvant chemo* cervical", "conization", "cone resection cervix", "fertility cervical cancer", "prematurity after trachelectomy", "pregnancy complications trachelectomy", "obstetrical management cervical cancer". Όλες οι επιλεγμένες λέξεις κλειδιά έχουν περιγραφεί στην παρούσα ανασκόπηση και συμπεριλαμβάνεται στην βάση δεδομένων MEDLINE σε μεγάλο μέρος δημοσιευμένων μελετών. Χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι συνδυασμοί αναζήτησης για την αύξηση της ευαισθησίας.

Όλες οι μελέτες που αναλύθηκαν ήταν γραμμένες στην αγγλική γλώσσα. Στα κριτήρια αποκλεισμού συμπεριελήφθησαν αναφορές μεμονωμένων περιστατικών, άρθρα που δεν ήταν γραμμένα στην αγγλική γλώσσα, άλλες ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας με παρόμοιο θέμα, άρθρα για τον in situ καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ή στάδιο IA1 χωρίς λεμφαγγειακή διήθηση και άρθρα με παιδιατρικούς ασθενείς. Επιπλέον χρησιμοποιήθηκαν τα νεότερα δεδομένα από επικαλυπτόμενα δεδομένα των ίδιων συγγραφέων. Η ανάλυση βασίστηκε στην ηλικία των ασθενών, στον τύπο χειρουργείου, στα μαιευτικά αποτελέσματα, στις επιπλοκές της κύησης και στην αντιμετώπιση αυτών. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε ομάδες ανάλογα με την ριζικότητα της επέμβασης (ART,VRT,MIRT,Cone/LLETZ,VT).

Μετά την εφαρμογή των κριτηρίων επιλογής και απόρριψης με τα οποία εμφανίστηκαν 3.932 δημοσιευμένες αναφορές μεταξύ του 1987 και του Φεβρουαρίου του 2018, η πρώτη διαδικασία επιλογής εμφάνισε 159 άρθρα για λεπτομερή ανασκόπηση. Μια δεύτερη διαδικασία επιλογής ήταν επιτακτικής ανάγκης για να αποκλείσει μελέτες χωρίς ισχύ. Μετά

την δεύτερη διαδικασία επιλογής απορρίφθηκαν 75 άρθρα και τελικά 88 άρθρα αποτέλεσαν τη βάση αυτής της συστηματικής ανάλυσης.

Πίνακας 3: Διάγραμμα ροής αναζήτησης



159 articles identified for potential inclusion

/

Second screening

75 articles failed to meet strict inclusion criteria

/

88 articles reviewed and scored

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί την 4^η σε σειρά συχνότερη κακοήθεια στον γυναικείο πληθυσμό και την 9^η αιτία θανάτου από γυναικολογικό καρκίνο το 2016[275]. Σύμφωνα με την American Cancer Society, 13240 νέα περιστατικά με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας θα διαγνωστούν στις ΗΠΑ το 2018, από τις οποίες οι 4170 γυναίκες θα καταλήξουν από τη νόσο. Ο τύπος του καρκίνου αυτού διαγιγνώσκεται συνήθως μεταξύ των ηλικιών 35 με 44 έτη και σπάνια συμβαίνει σε γυναίκες μικρότερες των 20 ετών ενώ το 15% των νέων περιστατικών περιλαμβάνει γυναίκες μεγαλύτερες των 65[276]. Στον ευρωπαϊκό πληθυσμό το 20,9% των γυναικών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι νεότερες των 40 ετών, το οποίο συχνά αποτελεί τροχοπέδη στον οικογενειακό προγραμματισμό των γυναικών.

Οι γυναίκες που ανήκουν στις σύγχρονες και εξελιγμένες κοινωνίες έχουν την τάση να καθυστερούν την τεκνοποίηση εξαιτίας του τρόπου ζωής και των αναγκών με αποτέλεσμα να τεκνοποιούν σε ηλικίες μεταξύ 30 και 45 έτη[277]. Ο μέσος όρος ηλικίας των Ευρωπαίων γυναικών που μένουν έγκυες είναι 30.1 έτη[278]. Όπως προαναφέρθηκε η ηλικιακή αυτή ομάδα έχει αυξημένα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Επιπλέον, η αυξανόμενη ένταξη των γυναικών στα προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου έχει σαν αποτέλεσμα η συντριπτική πλειοψηφία των γυναικών να διαγιγνώσκονται με αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (FIGO IA1-IB1). Έτσι, η συνολική μείωση της πενταετούς θνητότητας για τη νόσο έχει μειωθεί κατά 90%[279].

Παραδοσιακά η θεραπεία του διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας με μικροδιηθήσεις είναι η ριζική υστερεκτομή. Η μακροχρόνια εμπειρία της ριζικής αυτής επέμβασης για καρκίνο σταδίου IB έχει δείξει ότι οι επεμβάσεις αυτές έχουν εξαιρετικά αποτελέσματα σε επιβίωση με σημαντική όμως νοσηρότητα και αφαίρεση της δυνατότητας τεκνοποίησης στο μέλλον.

Η τάση εξέλιξης της χειρουργικής αρχίζοντας με τον καρκίνο του μαστού έχει στόχο την διενέργεια συντηρητικότερων χειρουργικών επεμβάσεων με τη μικρότερη δυνατή εκτομή. Επιπλέον η μελέτη και χρησιμοποίηση της φιλοσοφίας εκτομής του λεμφαδένα φρουρού (SLN), η οποία εισήχθη πρώτη στην χειρουργική του καρκίνου του μαστού, προσδίδει επιπλέον δυνατότητες για εξέλιξη και βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών με την επίτευξη παρόμοιων, ακόμη και καλύτερων, ογκολογικών αποτελεσμάτων με λιγότερο ριζικές εκτομές.

Η ανωτέρω φιλοσοφία και οι ανάγκες των εξελιγμένων κοινωνιών επέφεραν με τη σειρά τους αλλαγές στον τρόπο αντιμετώπισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας με στόχο την ανεύρεση και εξέλιξη τεχνικών που έχουν σαν αυτοσκοπό την ταυτόχρονη θεραπεία αλλά και διατήρηση της γονιμότητας γυναικών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Στην προσπάθεια ανεύρεσης μιας πιο συντηρητικής τεχνικής για το αρχόμενο διηθητικό καρκίνωμα του τραχήλου, ο καθηγητής Daniel Dargent εισήγαγε μια τεχνική για την αντιμετώπιση των σταδίων έως IIA, η οποία επιτρέπει τη διατήρηση της μήτρας, συνεπώς και της γονιμότητας, με την εκτομή όμως του τραχήλου, των παραμητρίων και του άνω τριτημορίου του κόλπου[280].

Η τεχνική αυτή ονομάστηκε "ριζική τραχηλεκτομή". Οι ασθενείς αυτοί επιπλέον υποβάλλονταν και σε λαπαροσκοπική πυελική λεμφαδενεκτομή. Στην πραγματικότητα η τεχνική αυτή περιγράφηκε για πρώτη φορά την δεκαετία του 1930 από τον Ρουμάνο γυναικολόγο Eugen Aburel και χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά ως θεραπεία για διατήρηση γονιμότητας σε αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας από τον Smith[281]. Η τεχνική αυτή είναι μια αναπροσαρμογή της ριζικής κοιλιακής υστερεκτομής και τα τελευταία χρόνια έχει πραγματοποιηθεί με διάφορους τρόπους χειρουργικής προσπέλασης της κλασικής (κολπική ριζική τραχηλεκτομή) αλλά και των νεότερων, λιγότερο επεμβατικών, τεχνικών (λαπαροσκοπική τραχηλεκτομή, ρομποτική τραχηλεκτομή, κωνοειδής εκτομή, θεραπεία με χημειοθεραπευτικά φάρμακα).

Οι ανησυχίες για τη διατήρηση της γονιμότητας είναι ιδιαίτερα συχνές μεταξύ των γυναικών με γυναικολογικές κακοήθειες. Νέες γυναίκες με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας μπορεί να είναι υποψήφιες για θεραπείες διατήρησης γονιμότητας, καθώς οι περισσότερες γυναίκες διαγιγνώσκονται σε αρχόμενα στάδια και τα ποσοστά επιβίωσης από τον καρκίνο αυτό είναι 90%[279]. Δημοσιευμένες μελέτες παρατήρησης προηγούμενων δεκαετιών παραθέτουν σπουδαία ογκολογικά αλλά και σημαντικά μαιευτικά αποτελέσματα μετά από θεραπεία με ριζική τραχηλεκτομή.

Επιλογή ασθενών

Η βασική θεραπεία για τον αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας παραμένει η ριζική υστερεκτομή με την χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με ακτινοβολία να είναι η θεραπεία για πιο προχωρημένα στάδια. Οι λιγότερο εκτεταμένες επεμβάσεις όπως η κωνοειδής εκτομή ή η απλή υστερεκτομή μπορούν να πραγματοποιηθούν σε καρκίνο σταδίου IA1.

Πολλές από αυτές τις γυναίκες με αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας επιθυμούν να είναι υποψήφιες για θεραπεία διατήρησης της γονιμότητάς τους. Αυτό προϋποθέτει να βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία και να έχουν αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου (μέχρι IB1 και όγκο μικρότερο από 2cm) οι οποίες δεν ανήκουν σε κατηγορία υψηλού κινδύνου για υποτροπή (πχ. Όγκοι μεγαλύτεροι των 2cm, παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων).

Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν: την κωνοειδή εκτομή, την απλή τραχηλεκτομή και την ριζική τραχηλεκτομή.

Κριτήρια επιλογής ασθενών

Για την επιλογή των ασθενών θα πρέπει να πληρούνται τα παρακάτω κριτήρια[282]

- Οι γυναίκες θα πρέπει να βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία (οι περισσότεροι χειρουργεί θέτουν όριο την ηλικία των 40 ετών)
- Επιθυμία για διατήρηση της γονιμότητας
- Γυναίκες με πλακώδες καρκίνωμα ή αδеноκαρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας. Οι ιστολογικοί τύποι καρκίνων υψηλού κινδύνου θα πρέπει να εξαιρούνται (πχ. Νευροενδοκρινείς όγκοι)
- Απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων
- Όγκοι μέχρι στάδιο IB2 μικρότερο από 2cm και συσχέτιση με άλλους παράγοντες (όπως διήθηση λεμφαγγειακού χώρου). Η διήθηση του λεμφαγγειακού χώρου αποτελεί παράγοντα κινδύνου για λεμφαδενική υποτροπή, αλλά σαν μεμονωμένο εύρημα, δεν αποτελεί αντένδειξη για τραχηλεκτομή.

Χρησιμοποιώντας τα ανωτέρω κριτήρια επιλογής, υπολογίζεται ότι το 40% των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε ριζική υστερεκτομή θα ήταν υποψήφιες για ριζική τραχηλεκτομή[283]. Ωστόσο, ακόμη και με αυτά τα κριτήρια, η επέμβαση θα πρέπει να εγκαταλειφθεί στο 10 με 12% των ασθενών για τη διενέργεια ριζικής υστερεκτομής ή επικουρικής χημειοθεραπείας. Τα κριτήρια εγκατάλειψης της επέμβασης είναι: τα θετικά όρια στον ενδοτράχηλο, βλάβες μεγαλύτερες του αναμενόμενου ή παρουσία θετικών λεμφαδένων στην ταχεία βιοψία[284]–[286].

Κριτήρια επιλογής βάσει παραγόντων κινδύνου για υποτροπή

Μέγεθος της βλάβης

Το μέγεθος της βλάβης είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας υποτροπής και επιβίωσης. Μια από τις μεγαλύτερες μελέτες που περιελάμβαναν 1415 γυναίκες με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που υποβλήθηκαν σε ριζική υστερεκτομή[287]. Η αύξηση του

μεγέθους του όγκου σχετίζεται με επιδείνωση των ογκολογικών αποτελεσμάτων, ενώ το στάδιο και η λεμφαγγειακή διήθηση (LVSI) δεν σχετίζεται. Η πενταετής επιβίωση με ελεύθερη νόσο και συνολική επιβίωση, για όγκους ≤ 2 cm ήταν 95-97% για όγκους 2-4cm 87-91%, 4-6cm 76-83% και για όγκους >6 cm 69-80%.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι βλάβες ≥ 2 cm είναι ο μόνος σημαντικότερος παρράγοντας κινδύνου για υποτροπή άσχετα με την χειρουργική τεχνική διατήρησης γονιμότητας[285], [286], [288], [289]. Μια αναδρομική μελέτη με 125 γυναίκες έδειξε ότι ο υψηλός βαθμός του όγκου, η παρουσία LVSI και το μέγεθος ≥ 2 cm σχετίζονταν με υψηλότερο κίνδυνο εγκατάλειψης της τραχηλεκτομής. Επιπλέον ο όγκος ≥ 2 cm σχετίζονταν με στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά υποτροπών[290].

Λεμφαγγειακή διήθηση (LVSI)

Σχετικά με την λεμφαγγειακή διήθηση (LVSI), σε δεδομένα σχετικά με ριζική τραχηλεκτομή, η παρουσία LVSI έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής(12% vs 2%[285]), αλλά όχι σε όλες τις μελέτες (7% vs 5%[291]). Αν και η LVSI έχει θεωρηθεί σαν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας υποτροπής, η παρουσία LVSI από μόνη της σαν παράγοντας κινδύνου δεν είναι απόλυτη αντένδειξη για VRT[285], [286]. Η παρουσία LVSI είναι πρωταρχικός παράγοντας κινδύνου για λεμφαδενική υποτροπή. Είναι δύσκολο να προσδιοριστεί ακριβώς πόσο επηρεάζει η παρουσία LVSI το αποτέλεσμα, καθώς πολλές μελέτες δεν εξετάζουν αυτό το χαρακτηριστικό σε βάθος[291]. Οι κυριότεροι παράγοντες που επηρεάζουν την τοπική υποτροπή φαίνεται να σχετίζονται με την κατάσταση των χειρουργικών ορίων και του βάθους της διήθησης του στρώματος. Η επιλογή της διατήρησης γονιμότητας σε ασθενείς με LVSI είναι υπο συζήτηση, και οι ασθενείς με LVSI θα πρέπει να ενημερώνονται για τα υψηλότερα ποσοστά υποτροπών, ειδικότερα όταν η λεμφαγγειακή διήθηση είναι εκτεταμένη[291]–[293].

Χειρουργικά όρια

Οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν ότι η ελάχιστη απόσταση που απαιτείται από τον όγκο στο ενδοτραχηλικό όριο εκτομής είναι τα 5mm για να μειωθεί ο κίνδυνος της τοπικής υποτροπής. Αν δεν επιτευχθεί ελεύθερο όριο 5mm, τότε θα πρέπει να εκτέμνεται ένα επιπλέον τμήμα τραχήλου (εάν είναι τεχνικά εφικτό), εναλλακτικά θα πρέπει να διενεργείται υστερεκτομή. Σε περίπτωση που διενεργηθεί τραχηλεκτομή και η ασθενής αρνηθεί περεταίρω χειρουργική αντιμετώπιση, θα πρέπει να συζητείται με την ασθενή η συντηρητική παρακολούθηση και να επεξηγηθούν λεπτομερώς τα υψηλότερα ποσοστά υποτροπών.

Επέκταση στον ενδοτραχήλιο

Η εκτίμηση της ενδοτραχηλικής επέκτασης διενεργείται καλύτερα με απεικονιση (MRI πυέλου) και κλινική εξέταση (κολποσκόπηση). Εάν στις επιμήκεις T2 ακολουθίες ο όγκος φαίνεται να επεκτείνεται στο ανώτερο τμήμα του ενδοτραχηλικού καναλιού κοντά στον ισθμό, η πιθανότητα της επίτευξης αρνητικών χειρουργικών ορίων είναι σημαντικά μειωμένη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται προεγχειρητικά ότι τα ασφαλή χειρουργικά όρια μερικές φορές δεν μπορούν να επιτευχθούν. Γι αυτό το λόγο, δεν συστήνεται τραχηλεκτομή σε περίπτωση που το ανώτερο όριο του όγκου είναι λιγότερο από 1cm από τον ισθμό. Σε περίπτωση που η απόσταση αυτή είναι μικρότερη από 1cm, προτείνεται NACT αρχικά, με την ριζική τραχηλεκτομή να διενεργείται στη συνέχεια. Η αντιμετώπιση αυτή έχει καλά αποτελέσματα. Εναλλακτικά, η ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε υστερεκτομή.

Αδενοκαρκίνωμα

Τα αδενοκαρκινώματα δεν έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπών στον αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας[294]. Μια πρόσφατη μεγάλη ανασκόπηση που σύγκρινε 3000 πλακώδη με 1000 αδενοκαρκινώματα σταδίου IA1 και IA2, επιβεβαίωσε ότι τα μικροδιηθητικά αδενοκαρκινώματα έχουν παρόμοια αποτελέσματα σχετικά με τα αντίστοιχα πλακώδη[295]. Μια άλλη μελέτη που σύγκρινε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε VRT λόγω αδενοκαρκινώματος και πλακώδους καρκινώματος του τραχήλου της μήτρας, δεν ανέδειξε διαφορές στο διάστημα ελεύθερης νόσου. Επίσης σύγκριναν γυναίκες με αδενοκαρκίνωμα που υποβλήθηκαν σε VRT σε σύγκριση με ριζική υστερεκτομή και βρήκαν παρόμοια αποτελέσματα[296]. Ομοίως, η αδενοπλακώδης ιστολογία δεν φαίνεται να έχει σημαντική αύξηση στα ποσοστά υποτροπής[285].

Άλλες ιστολογίες

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι είναι ξεκάθαρα ένας πολύ επιθετικός τύπος καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που σχετίζεται με ταχεία μετάσταση ασχέτως τα αρνητικά τοπικά όρια εκτομής και τους αρνητικούς λεμφαδένες[284]–[286]. Το διαυγοκυτταρικό και άλλοι τύποι αδενοκαρκινώματος θεωρούνται επίσης υψηλού κινδύνου και θα πρέπει να διαχειρίζονται με προσοχή.

Εκτιμώντας την έκταση της νόσου

Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας πραγματοποιείται με την κλινική εξέταση, την κολποσκόπηση, την βιοψία τραχήλου και με την διενέργεια ενδοσκοπικών και απεικονιστικών μελετών.

Προεγχειρητική απεικόνιση

Για τις ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπεία διατήρησης γονιμότητας η μαγνητική τομογραφία είναι καθοριστικής σημασίας για όλες τις γυναίκες που έχουν μακροσκοπική εξεργασία[297]. Αυτό εξηγείται από τις απαραίτητες πληροφορίες που δίνει η απεικονιστική αυτή μέθοδος για τον όγκο και την εντόπιση της βλάβης. Η βιοψία τραχήλου δίνει πληροφορίες για την διάμετρο και την διήθηση αλλά δεν δίνει πληροφορίες για τις ανατομικές σχέσεις του όγκου με τον ενδοτράχηλο και την μήτρα. Επιπλέον η MRI επιτρέπει την εκτίμηση των λεμφαδένων και των παραμητρίων χώρων. Η χρήση προεγχειρητικής μαγνητικής τομογραφίας επικυρώθηκε σε μια μελέτη που διαπίστωσε ότι σε μικρούς καρκίνους του τραχήλου της μήτρας (διάμετρος όγκου από 1,5 έως 30,0 mm), το μέγεθος της βλάβης που παρατηρήθηκε στη μαγνητική τομογραφία συσχετίστηκε με ακρίβεια με το μέγεθος της βλάβης στο δείγμα τραχηλεκτομής στην τελική ιστολογική[298].

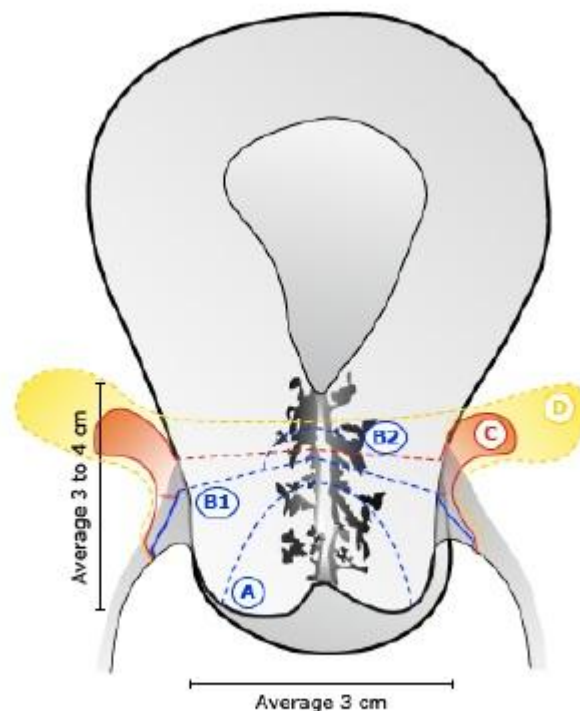
Διεγχειρητική ταχεία βιοψία

Σε περίπτωση που η βλάβη είναι ορατή στον τράχηλο διεγχειρητικά, τότε αυτή αποστέλλεται μαζί με το παρασκευάσμα εκτομής για ταχεία βιοψία. Σε περίπτωση όμως που αυτή δεν είναι ορατή στην κλινική εκτίμηση, προτιμάται η διατήρηση του παρασκευάσματος εκτομής άθικτου για την τελική ιστολογική επεξεργασία[299], [300]

Επιλογή της κατάλληλης χειρουργικής επέμβασης

Οι επιλογές για την χειρουργική μέθοδο διατήρησης της γονιμότητας σε γυναίκες με αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας περιλαμβάνουν

- Κωνοειδή εκτομή
- Απλή τραχηλεκτομή (κολπική τραχηλεκτομή)
- Κολπική ριζική τραχηλεκτομή
- Κοιλιακή τραχηλεκτομή (ανοικτή, λαπαροσκοπική, ρομποτική)



Εικόνα 24: Ορια εκτομής βάσει του τύπου χειρουργικής επέμβασης διατήρησης γονιμότητας A- κωνοειδής εκτομή, B1- απλή τραχηλεκτομή, B2- ενδοτραχηλικό LOOP, C- κοιλιακή ριζική τραχηλεκτομή, D- κοιλιακή (λαπαροσκοπική ή ανοικτή) ριζική τραχηλεκτομή[301]

Η κωνοειδής εκτομή είναι μια διαδικασία που εκτέμνεται ένα τμήμα τραχήλου σε σχήμα κώνου, ενώ στην απλή τραχηλεκτομή το παρασκεύασμα περιλαμβάνει ολόκληρο τον τράχηλο και έχει σχήμα κυλίνδρου. Η διαφορά των δυο αυτών επεμβάσεων έγκειται στην ποσότητα του τραχήλου που αφαιρείται, ενώ η διαφορά της ριζικής με την απλή τραχηλεκτομή είναι στην εκτομή των παραμετρίων. Έτσι, η επιλογή της κατάλληλης επέμβασης καθορίζεται από το μέγεθος της βλάβης και την πιθανότητα να αφαιρεθεί με την επέμβαση που επιλέγεται. Επίσης θα πρέπει να συζητείται πότε η εκτομή των παραμετρίων χώρων είναι απαραίτητη για ογκολογικούς λόγους.

Σταδιο IA1 χωρίς LVSI(λεμφαγγειακή διήθηση)

Στις γυναίκες με το στάδιο αυτό οποίες δεν έχουν περεταίρω παράγοντες κινδύνου (ιστολογική με αποτέλεσμα εκτός από πλακώδες και αδενοκαρκίνωμα), η κωνοειδής εκτομή με μαχαίρι είναι μια βασική θεραπευτική επιλογή ακόμη και όταν δεν επιθυμείται η διατήρηση της γονιμότητας. Επίσης δεν απαιτείται λεμφαδενεκτομή[302].

Στάδια IA1 με LVSI, IA2 και IB1 <2cm

Οι γυναίκες με τα στάδια αυτά που πληρούν τα παραπάνω κριτήρια μπορούν να είναι υποψήφιες για επέμβαση διατήρησης γονιμότητας. Οι ασθενείς αυτές που υποβάλλονται σε κωνοειδή εκτομή ή τραχηλεκτομή για διατήρηση της γονιμότητας χρήζουν και λεμφαδενεκτομής επιπροσθέτως της τραχηλικής επέμβασης.

Η πρώτη επέμβαση διατήρησης γονιμότητας χρησιμοποιείται ακόμη στις περιπτώσεις αυτές και είναι η ριζική τραχηλεκτομή, όμως υπάρχει η τάση για πιο συντηρητικά και ταυτόχρονα λιγότερο ριζικές επεμβάσεις. Υπάρχουν δεδομένα που προτείνουν λιγότερο ριζικές επεμβάσεις (κωνοειδή εκτομή και απλή τραχηλεκτομή) με την προϋπόθεση του ακριβή υπολογισμού του όγκου και την παρουσία αρνητικών ορίων στο χειρουργικό παρασκεύασμα. Ωστόσο, αν και τα πρώτα δεδομένα είναι ενθαρρυντικά, η ιδέα της υπερσυντηρητικής αντιμετώπισης χρήζει περεταίρω διερεύνησης για την αξιολόγηση της ογκολογικής ασφάλειας[295][303]–[305].

Είναι μείζονος σημασίας, για την αποφυγή υποτροπών και θανάτων, τα απαραίτητα δεδομένα σταδιοποίησης να επεξεργάζονται λεπτομερώς από εξειδικευμένους ιατρούς (ακτινολόγους, παθολογοανατόμους, ογκολόγους).

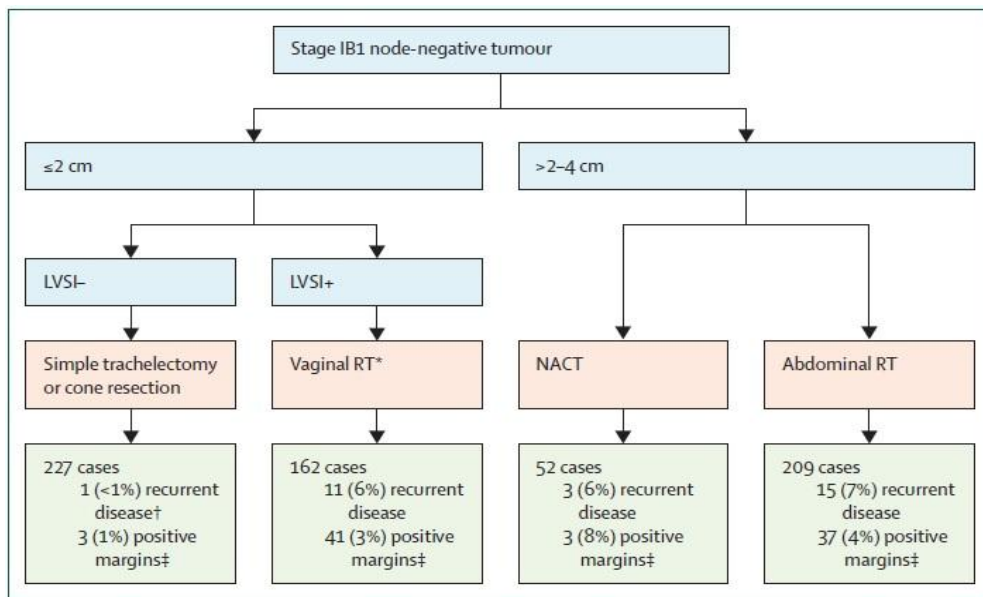
Ογκοί > 2cm

Οι γυναίκες με όγκους μεγαλύτερους των 2cm έχουν περιορισμένες επιλογές για θεραπείες διατήρησης γονιμότητας καθώς το μέγεθος είναι ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για υποτροπή[287]. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι βλάβες μεγαλύτερες των 2cm σχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά υποτροπών μετά από ριζική υστερεκτομή[306], [307][308], [309]. Τα αποτελέσματα μιας μελέτης δείχνουν ότι τα ποσοστά υποτροπών για βλάβες <2cm μετά από κολπική ριζική υστερεκτομή είναι 2,9% και 2,4% μετά από κοιλιακή υστερεκτομή ενώ για βλάβες $\geq$ 2cm τα ποσοστά υποτροπών φτάνουν το 20% (σε σειρές λαπαροσκοπικής ριζικής υστερεκτομής). Μια άλλη μελέτη συμπέρανε ότι τα ποσοστά υποτροπών μετά από VRT και ART ήταν 16% και 9% αντίστοιχα, με την ART να έχει τα μικρότερα ποσοστά υποτροπών πιθανόν λόγω της μεγαλύτερης ριζικότητας της επέμβασης[307], [310].

Υπάρχουν δυο θεραπευτικές επιλογές για τις γυναίκες με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που έχει μέγεθος μεγαλύτερο από 2cm.

- Ριζική τραχηλεκτομή, με το ενδεχόμενο ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών να χρειαστεί επικουρική χημειοθεραπεία μετά το χειρουργείο.

- Νεοεπικουρική χημειοθεραπεία(NACT) για να μειωθεί το μέγεθος του όγκου ακολουθούμενο από χειρουργική επέμβαση διατήρησης γονιμότητας.



Εικόνα 25: Αλγόριθμος διατήρησης γονιμότητας σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας[311]

Κοιλιακή ριζική τραχηλεκτομή με πιθανή επικουρική θεραπεία

Η κοιλιακή ριζική τραχηλεκτομή (ART) προτιμάται της κολπικής (VRT) για γυναίκες με μεγαλύτερες βλάβες λόγω της καλύτερης εκτομής των παραμετρίων στην κοιλιακή προσπέλαση.

Αν και η χειρουργική εκτομή είναι τεχνικά εφικτή, συχνά συστήνεται και επικουρική ακτινοθεραπεία μετεγχειρητικά εξαιτίας των παραγόντων κινδύνου που καθορίζονται από την ιστοπαθολογία (μέγεθος της βλάβης, διήθηση στρώματος, παρουσία λεμφαγγειακής διήθησης (LVI)). Παρόλα αυτά, η ακτινοθεραπεία σχετίζεται με υπογονιμότητα και πρόωρη εμμηνόπαυση[248], [312].

Σε σειρές ασθενών, 60% των γυναικών με βλάβες >2cm αντιμετωπίστηκαν είτε με ριζική υστερεκτομή (γυναίκες με θετικούς λεμφαδένες) είτε με επικουρική ακτινοθεραπεία μετά από ART[312]. Ωστόσο μελέτες που χρησιμοποίησαν NACT τόσο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου όσο και σε ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες είχαν εξίσου καλά ογκολογικά αποτελέσματα με σαφώς καλύτερα ποσοστά διατήρησης της γονιμότητας[310], [313].

Έτσι, για τις ασθενείς μέσου με υψηλού κινδύνου βάσει της ιστοπαθολογίας, η προσέγγιση της επικουρικής χημειοθεραπείας έναντι της ακτινοθεραπείας κερδίζει έδαφος γιατί

επιτρέπει διατήρηση της γονιμότητας. Ωστόσο, η στρατηγική αυτή δεν αποτελεί την προκαθορισμένη θεραπεία και χρήζει περεταίρω μελέτης.

Νεοεπικουρική θεραπεία με επακόλουθη χειρουργική θεραπεία διατήρησης γονιμότητας

Η φιλοσοφία της προσέγγισης αυτής έγκειται στην ογκομείωση από την χημειοθεραπεία με την χειρουργική αντιμετώπιση να έρχεται σε δεύτερο χρόνο[314]–[317]. Δεδομένα από μελέτες με ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με τη θεραπευτική αυτή στρατηγική έδειξαν υψηλά ποσοστά απόκρισης στη χημειοθεραπεία με το 71% των ασθενών να εμφανίζουν υπολειπόμενο όγκο στο παρασκεύασμα <3mm και διατήρηση γονιμότητας στο 80% των ασθενών. Τα χημειοθεραπευτικά που χρησιμοποιήθηκαν είναι συνδυασμός paclitaxel, ifosfamide και cisplatin[318]–[321][309].

Από τα ογκολογικά δεδομένα των παραπάνω μελετών, οι ασθενείς με πτωχή απάντηση στη χημειοθεραπεία τελικά υποβλήθηκαν σε ριζική υστερεκτομή ή χημειοακτινοθεραπεία[320]. Έτσι για τις ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο (βλάβες 2 έως 4cm) η περιορισμένη απάντηση στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα είναι ένας δείκτης για την κακή πρόγνωση με αποτέλεσμα οι ασθενείς αυτές να μην μπορούν να θέσουν υποψηφιότητα για θεραπεία με τραχηλεκτομή.

Κάποιοι ειδικοί έχουν προτείνει την λεμφαδενική σταδιοποίηση ως μέσο διαλογής πριν την νεοεπικουρική χημειοθεραπεία με λαπαροσκοπική εκτίμηση των λεμφαδένων. Έτσι, θα αποκλείονται οι γυναίκες με θετικούς λεμφαδένες και θα προγραμματίζονται για διατήρηση γονιμότητας οι ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες[322].

Το μειονέκτημα της στρατηγικής αυτής είναι το γεγονός ότι θα αποκλείονται ασθενείς με ελάχιστη λεμφαδενική συμμετοχή, η οποία θα μπορούσε να θεραπευθεί με την NACT. Το παραπάνω αποδείχθηκε σε μια μελέτη με ασθενείς σταδίου IIB2 έως IIA2 όπου τα ποσοστά λεμφαδενικών μεταστάσεων χωρίς NACT ήταν 25,6% σε σχέση με τις ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε NACT 8,1%[323].

Παρόλα αυτά, η σταδιοποίηση των λεμφαδένων πριν την NACT είναι ασφαλέστερη προσέγγιση και επίσης οι ασθενείς με low volume λεμφαδενικές μεταστάσεις ίσως αποτελούν υποψήφιος για διατήρηση γονιμότητας αν και χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για τον καθορισμό σαφών οδηγιών.

Χειρουργική επέμβαση μετά από NACT

Είναι ασαφές εάν η ριζική τραχηλεκτομή πρέπει να γίνεται μετά από NACT ή εάν μια απλή τραχηλεκτομή ή ακόμη και μια ευρεία κωνοειδής εκτομή θα ήταν επαρκής. Φαίνεται ότι οι ασθενείς που εμφανίζουν πλήρη κλινική απάντηση στην NACT, με φυσιολογική κλινική εξέταση και φυσιολογική MRI, η πιθανότητα εμφάνισης μη εμφανούς διήθησης του παραμετρίου είναι πολύ μικρή, και έτσι η ριζική επέμβαση μπορεί να μην είναι απαραίτητη. Δεν υπάρχει ομοφωνία σε αυτό το θέμα στην παρούσα φάση και χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για το θέμα αυτό.

Χημειοθεραπευτικά σχήματα

Στις περισσότερες μελέτες τα περιστατικά που θεραπεύτηκαν με NACT ακολουθούμενα από χειρουργική επέμβαση διατήρησης γονιμότητας χρησιμοποιήθηκαν paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP)[309]. Το παραπάνω σχήμα είναι πολύ αποτελεσματικό αλλά περισσότερο τοξικό. Στην τυχαιοποιημένη μελέτη SNAP02 που συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο στον τράχηλο της μήτρας που θεραπεύτηκαν με TIP σε σύγκριση με ασθενείς που θεραπεύτηκαν με cisplatin και paclitaxel (TP), έδειξε εμφανώς ότι η θεραπεία με TIP είναι πιο αποτελεσματική (43% έναντι 25%, $p=0.027$), αλλά ο βαθμός τοξικότητας ήταν σημαντικά μεγαλύτερος (79% έναντι 29%, $p=0.0001$)[324]. Επομένως, πολλοί έχουν αφαιρέσει την ifosfamide από τη θεραπεία λόγω της τοξικότητας του φαρμάκου.

Επιπλέον, υπάρχει η τάση αντικατάστασης της cisplatin με carboplatin εξαιτίας της ευκολίας χορήγησης της δεύτερης και της χαμηλότερης τοξικότητας. Σε μια συστηματική ανασκόπηση με 1181 ασθενείς προτείνεται ότι η carboplatin είναι μια εναλλακτική ουσία με χαμηλότερη τοξικότητα[227]. Τα ίδια αποτελέσματα έδειξε και μια τυχαιοποιημένη μελέτη από την Ιαπωνία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας[325]. Συμπερασματικά, βάσει μιας μεγάλης ανασκόπησης της βιβλιογραφίας και Cochrane μετανάλυσης, η NACT ακολουθούμενη από χειρουργική επέμβαση διατήρησης γονιμότητας φαίνεται να είναι μια ασφαλής εναλλακτική στρατηγική[326]. Ο συνδυασμός paclitaxel και carboplatin φαίνεται να έχει καλά θεραπευτικά αποτελέσματα συγκριτικά με θεραπεία με TIP και μερικοί το χρησιμοποιούν ως θεραπεία εκλογής.

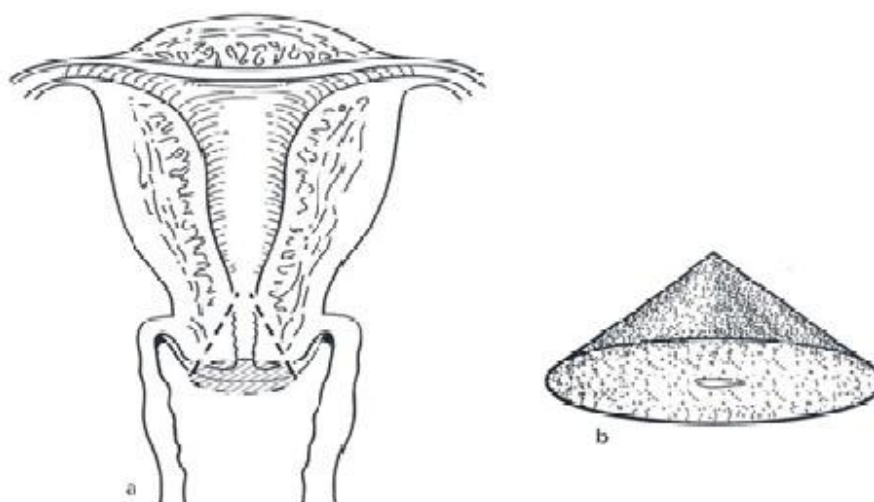
Στο μέλλον φαίνεται ότι τα θεραπευτικά σχήματα που θα μελετηθούν φαίνεται ότι περιέχουν σκευάσματα με χαμηλότερη τοξικότητα και γοναδοτοξικότητα. Επιπλέον η στρατηγική με NACT και χειρουργική επέμβαση διατήρησης γονιμότητας φαίνεται να προσφέρει καλύτερα ποσοστά διατήρησης γονιμότητας και καλύτερα μαιευτικά

αποτελέσματα σχετικά με την ριζική τραχηλεκτομή πριν την NACT. Για την επιβεβαίωση των στοιχείων αυτών χρειάζονται περεταίρω μελέτες.

Χειρουργικές τεχνικές διατήρησης γονιμότητας

Κωνοειδής εκτομή

Η κωνοειδής εκτομή είναι η επέμβαση κατά την οποία αφαιρείται ένα τμήμα σχήματος κώνου από τον τράχηλο με τη χρήση νυστεριού. Αυτή η τεχνική χρησιμοποιείται περισσότερο στην θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Για καλοήθεις παθολογίες χρησιμοποιούνται περισσότερο άλλες τεχνικές όπως LEEP. Όμως υπάρχουν μελέτες με ασθενείς με αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που αντιμετωπίστηκαν και με LEEP, όμως παρουσιάστηκαν δυο περιστατικά με υποτροπή της νόσου[327].



Εικόνα 26: Σχηματική απεικόνιση ορίων κωνοειδούς εκτομής[328]

Απλή τραχηλεκτομή

Στην απλή τραχηλεκτομή περιλαμβάνεται το μεγαλύτερο μέρος του τραχήλου σε σχήμα κυλίνδρου. Η επέμβαση αρχίζει με την διήθηση του κολπικού βλεννογόνου με διάλυμα αδρεναλίνης με ξυλοκαΐνη. Στην συνέχεια διενεργείται τομή άνωθεν του τραχήλου κυκλοτερώς, ακριβώς όπως διενεργείται και στην κολπική υστερεκτομή, έτσι ώστε να επιτρέπεται η εκτομή ολόκληρου του εξωτραχήλου. Στην συνέχεια κινητοποιείται η ουροδόχος κύστη προς τα άνω και προσθίως και οπισθίως κινητοποιείται ο κολπικός βλεννογόνος. Συνηθίζεται να μην ανοίγεται το περιτόναιο στην περιοχή της κυστεοκολπικής και ορθοκολπικής ανάκαμψης. Στην συνέχεια απολινώνονται και εκτέμνονται οι

παραμήτριοι ιστοί μέχρι το επίπεδο του ανώτερου ενδοτραχήλου και του ισθμού της μήτρας. Τα μητριαία αγγεία διατηρούνται. Στη συνέχεια ο τράχηλος εκτέμνεται με νυστέρι για να αποφευχθούν τα τεχνικά σφάλματα λόγω καυτηριασμού.

Στην περίπτωση που υπάρχει αμφιβολία για τα χειρουργικά όρια, το παρασκεύασμα αποστέλλεται για ταχεία ιστολογική εξέταση. Ιδανικά, ο σκοπός είναι να διατηρούνται ελεύθερα χειρουργικά όρια 5mm το λιγότερο από το επίπεδο του όγκου. Σε αντίθετη περίπτωση μπορεί να γίνει συμπληρωματική εκτομή ενός τμήματος από τον τράχηλο.

Ακολούθως διενεργείται λήψη δείγματος ξεσμάτων ενδοτραχήλου και τελειώνοντας ο κολπικός βλεννογόνος συμπλησιάζεται στον εναπομείναντα τράχηλο με μεμονωμένες ραφές. Η τοποθέτηση περίδεσης σε αυτό το σημείο έγκειται στην κρίση του χειρουργού, στην ποσότητα του εναπομείναντος τραχήλου και της στρατηγικής που ακολουθείται. Τέλος, σε περίπτωση επέκτασης της βλάβης στους τραχηλικούς θόλους, διενεργείται περεταίρω εκτομή του κολπικού βλεννογόνου μέχρι να επιβεβαιωθούν ελεύθερα χειρουργικά όρια[329].

Κολπική ριζική τραχηλεκτομή(VRT)

Στην χειρουργική αυτή τεχνική χρησιμοποιείται προσέγγιση από τον κόλπο. Σε αυτή ο τράχηλος εκτέμνεται σε ένα παρασκεύασμα μαζί με τμήμα κολπικού βλεννογόνου μήκους 1 έως 2cm μαζί με τους εγκύς παραμητρίους ιστούς. Στη συνέχεια τοποθετείται μόνιμη περίδεση ακριβώς άνωθεν του σημείου εκτομής του τραχήλου, δημιουργώντας έτσι έναν νεοτράχηλο. Ο νεοτράχηλος στην συνέχεια ανασκευάζεται με τον κολπικό βλεννογόνο. Η τεχνική αυτή περιγράφηκε πρώτα από τον καθηγητή Dargent στα τέλη του 1980.

Πριν από την VRT, διενεργείται λαπαροσκοπική πυελική λεμφαδενεκτομή για τον αποκλεισμό της λεμφαδενικής μετάστασης, η οποία αποτελεί αντένδειξη για την συνέχιση της επέμβασης διατήρησης γονιμότητας. Σε μελέτη με 140 ασθενείς που είχαν προγραμματιστεί για VRT, αποδείχθηκε ότι το 10% των ασθενών αυτών η επέμβαση εγκαταλείφθηκε λόγω θετικών λεμφαδενικών μεταστάσεων στις περισσότερες περιπτώσεις.

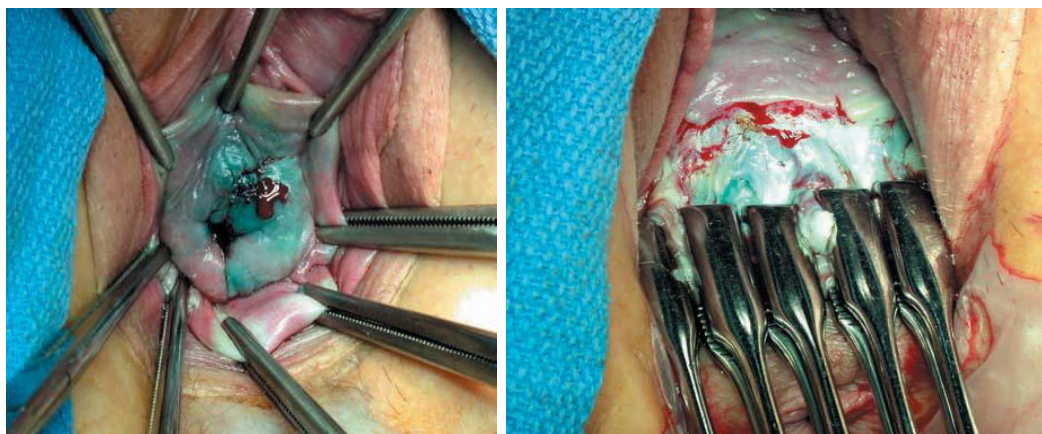
Συνοπτικά οι χειρουργικοί χρόνοι της επέμβασης περιγράφονται παρακάτω:

Φάση παρασκευής

Στην φάση αυτή καθορίζεται ο κολπικός βλεννογόνος όπου συλλαμβάνεται με λαβίδες Kocher κοκλοτερώς σε απόσταση περίπου 1cm περιφερικότερα του τραχήλου. Στη συνέχεια διενεργείται διήθηση του κολπικού βλεννογόνου με διάλυμα 10-20ml με 1%

lidocaine και αδρεναλίνη διαλυμένη 1:100000 και εγχύεται μεταξύ των λαβίδων Kocher έτσι ώστε να επιτυγχάνεται μείωση της αιμορραγίας και καλύτερη επίτευξη χειρουργικού πλάνου κατά την παρασκευή του βλεννογόνου από τους υποκείμενους ιστούς. Στην συνέχεια σημειώνεται η 12^η ώρα του κόλπου με κάθετη τομή με νυστέρι ούτως ώστε να διατηρείται ο προσανατολισμός κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης.

Ο κολπικός βλεννογόνος διατέμνεται κυκλοτερώς με νυστέρι ακριβώς πάνω από τις τοποθετημένες λαβίδες Kocher. Εκτέμνονται ο βλεννογόνος και οι υποβλεννογόνιες στοιβάδες. Στην συνέχεια τοποθετούνται λαβίδες Chrobak έτσι ώστε να καλυφθεί ο τράχηλος. Η φάση παρασκευής ολοκληρώνεται με την τοποθέτηση λαβίδων Chrobak(περίπου 6) έτσι ώστε να καλυφθεί όλος ο τράχηλος και να μην υπάρξει διασπορά του όγκου.



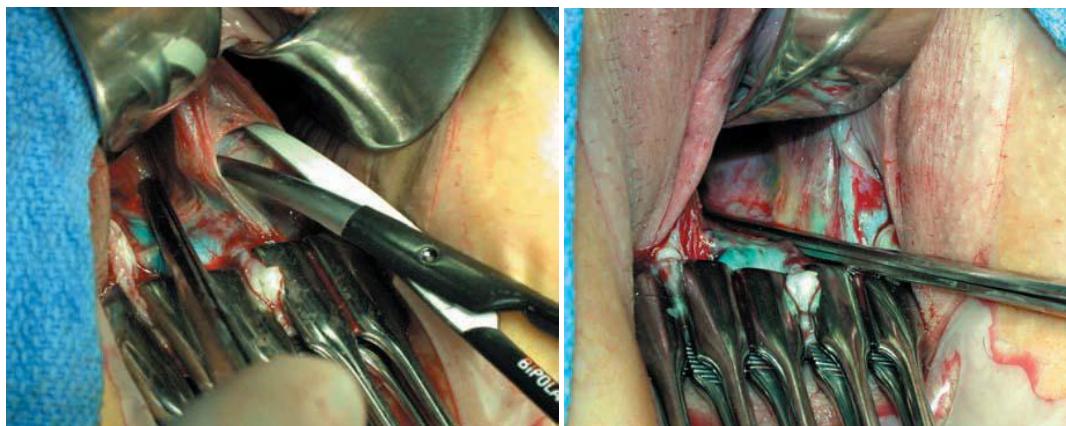
Εικόνα 27: Διεγχειρητικές εικόνες κατά την φάση παρασκευής[329]

Πρόσθια φάση

Παρασκευή και αναγνώριση του κυστεοκολπικού χώρου με έλξη του παρασκευάσματος και κάθετη διήνιση στην μεσότητα του τραχήλου με ψαλίδι Metzenbaum. Ο πρόσθιος κολπικός βλεννογόνος απωθείται με τη χρήση μονοδοντωτής λαβίδας. Η παρασκευή προς τα πλάγια θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω της πιθανότητας αιμορραγίας από τους αναστομωτικούς κλάδους της ουροδόχου κύστης. Επίσης θα πρέπει να δίνεται μεγάλη προσοχή ούτως ώστε να μην ανοιχθεί το πρόσθιο περιτόναιο όπως θα γινόταν στην κολπική υστερεκτομή. Σκοπός της παρασκευής είναι η είσοδος στον κυστεοκολπικό χώρο όπου είναι ανάγγειος και επιτρέπει την εύκολη ψηλάφηση της πρόσθιας επιφάνειας του ενδοτραχήλου και του ισθμού όπου φαίνεται η λευκοπή απόχρωση του ισθμού της μήτρας. Ο χώρος διευρύνεται περεταίρω με τη χρήση στενού άγκιστρου Deaver.

Στην συνέχεια αναγνωρίζεται ο αριστερός παραμήτριος χώρος όπου οι λαβίδες Chrobak έλκονται προς τα δεξιά. Στην συνέχεια η τοποθέτηση λαβίδων Kocher στην 1^η και 3^η ώρα σχηματίζουν ένα τρίγωνο μεταξύ των αγγείων της κύστης, τον κοιλικό βλεννογόνο και τις λαβίδες Chrobak. Έτσι δημιουργείται ένας ανάγγειος χώρος μέσα από την λαβίδα στην 3^η ώρα ο οποίος καθορίζει το χειρουργικό πλάνο διήνισης για την είσοδο στον παραμήτριο χώρο. Στο σημείο αυτό ο χειρουργός διηνίζει με ψαλίδι με φορά προς τα πάνω και έξω. Έτσι μόλις διανοίγεται ο παραμήτριος χώρος το ψαλίδι θα πρέπει να έχει φορά προς τα έξω για την αποφυγή αιμορραγίας από την αγγείωση της ουροδόχου κύστης. Αν οι χειρισμοί αυτοί γίνουν σωστά, ο χώρος διανοίγεται εύκολα και το ψαλίδι γλιστρά εύκολα προς τα έσω. Το επόμενο βήμα είναι η περεταίρω διήνιση προς όλες τις κατευθύνσεις για την διάνοιξη του χώρου κάτω από το ηβικό οστό. Στην συνέχεια ο χειρουργός τοποθετεί άγκιστρο Breski στον αριστερό παραμήτριο χώρο και με έλξη του Breski μαζί με το αριστερό δάχτυλο τοποθετημένο στον κυστεομητρικό χώρο ο χειρουργός καθορίζει την θέση του αριστερού ουρητήρα με ψηλάφηση κατά την οποία ο ουρητήρας κυλά χαρακτηριστικά κάτω από το δάχτυλο του χειρουργού.

Στην συνέχεια αναγνωρίζονται παρασκευάζονται σε πρόσθια και οπίσθια και διατέμνονται τα αγγεία της ουροδόχου κύστης με διπολική διαθερμία. Στο σημείο αυτό αναγνωρίζεται ο αριστερός ουρητήρας συλλαμβάνεται με λαβίδα Babcock και τα αγγεία της κύστης απολινώνονται με διπολική διαθερμία με ασφάλεια.



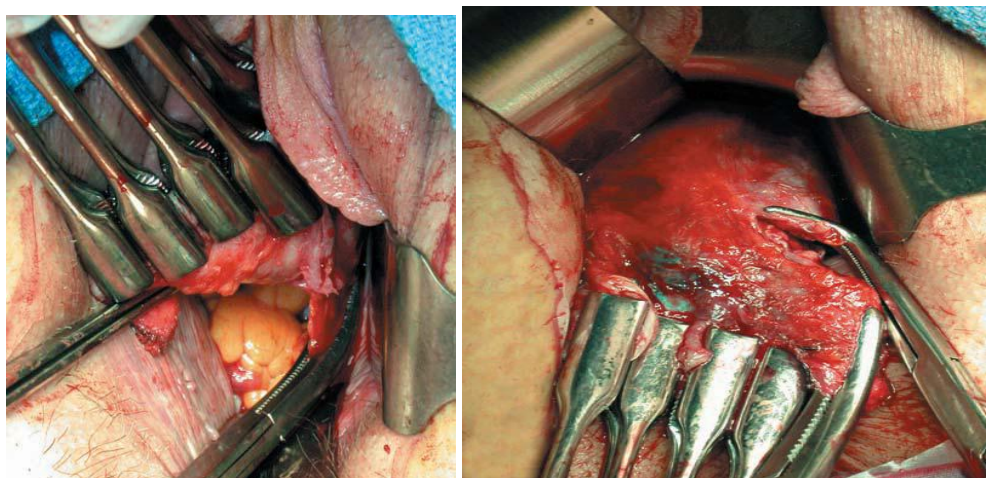
Εικόνα 28: Διεγχειρητικές εικόνες κατά την παρασκευή του αριστερού παραμητρίου χώρου στην πρόσθια φάση, χειρισμοί για την αναγνώριση των αριστερών μητριαίων αγγείων και του αριστερού ουρητήρα[329]

Οπίσθια φάση

Στην φάση αυτή οι λαβίδες Chrobak έλκονται προς τα εμπρός και διανοίγεται ο χώρος του Douglas, και διατέμνεται και απολινώνεται ο αριστερός παρακόλπιος χώρος. Έτσι, με τη χρήση ψαλιδιού παρασκευάζεται ο παραορθικός χώρος που βρίσκεται πλάγιως του περιτοναίου και μέσα από τον ιερομητρικό σύνδεσμο. Τελικά αναγνωρίζεται ο ιερομητρικός σύνδεσμος και απολινώνεται στο εγγύς τμήμα του. Οι ίδιοι χειρουργικοί χρόνοι διενεργούνται και από την δεξιά μεριά.

Πλάγια φάση

Πριν από την εκτομή του αριστερού παραμητρίου οι δομές θα πρέπει να αναγνωριστούν με την σωστή τοποθέτηση των αμβλέων αγκίστρων έλξης στον παραμήτριο και τον κυστεομητρικό χώρο. Έτσι ο παραμήτριος χώρος συλλαμβάνεται με δυο λαβίδες Heaney κάτω από τη μητριάια αρτηρία, ο αριστερός ουρητήρας παρασκευάζεται περεταίρω και ο αριστερός παραμήτριος χώρος διατέμνεται και απολινώνεται με αιμοστατική ραφή. Στην συνέχεια αναγνωρίζεται και απολινώνεται με ράμμα η αριστερή κολποτραχηλική αρτηρία (κατιών κλάδος της μητριάιας) με κυρτή λαβίδα 90 μοιρών που τοποθετείται με φορά προς τα δεξιά. Η ίδια διαδικασία διενεργείται και στην δεξιά πλευρά.



Εικόνα 29: Διεγχειρητικές εικόνες από την οπίσθια φάση(αριστερά), και την πλάγια φάση (δεξιά)[329]

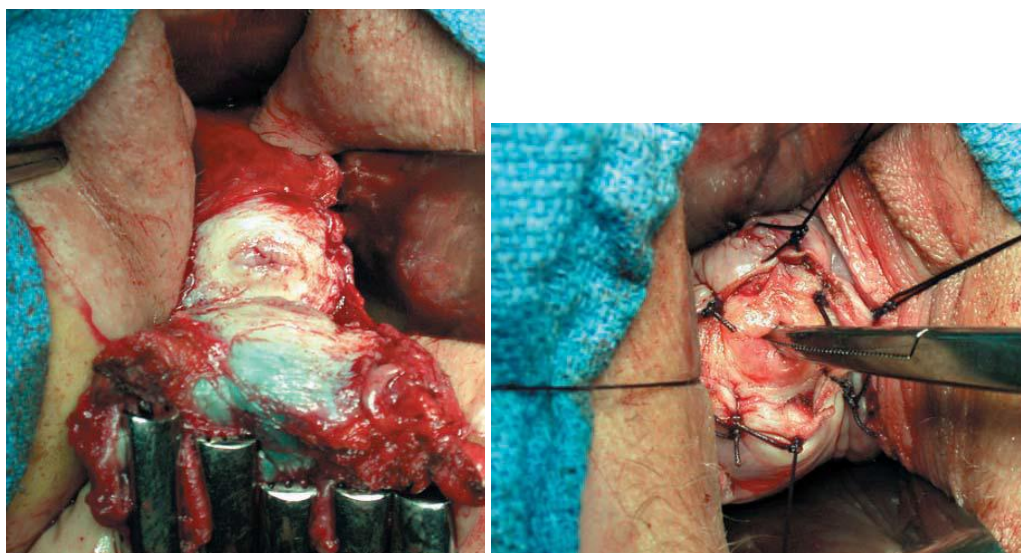
Εκτομή του παρασκευάσματος

Στην συνέχεια αναγνωρίζεται ο ισθμός της μήτρας με ψηλάφηση και αναγνώριση των μητριάιων αρτηριών. Έτσι στην διενεργείται εγκάρσια τομή 1cm περιφερικότερα από τον άπω ισθμό της μήτρας.

Το παρασκεύασμα θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 1-2cm σε εύρος, να περιέχει 1cm κολπικού βλεννογόνου και 1-2cm παραμητρίου. Σε περίπτωση υποψίας εναπομείνουσας νόσου θα πρέπει να διενεργείται ταχεία βιοψία του παρασκευάσματος.

Φάση ανακατασκευής

Αρχικά γίνεται σύγκλειση του οπισθίου περιτοναίου. Στην συνέχεια τοποθετείται περίδεση στο ύψος του ισθμού με τη χρήση μη απορροφήσιμου ράμματος κυκλοτερώς, αρχίζοντας από την 6^η ώρα έτσι ώστε ο κόμπος να γίνεται στο οπίσθιο τμήμα. Οι ραφές θα πρέπει να μην τοποθετούνται βαθιά στο τραχηλικό στρώμα. Το τραχηλικό στόμιο θα πρέπει να καθετηριάζεται στο σημείο αυτό ούτως ώστε το τραχηλικό στόμιο να μην συγκλείνει από την τοποθέτηση της περίδεσης και να μετράται το εναπομείναν μήκος του τραχήλου. Τέλος το κολπικό χείλος συρράπτεται στον εναπομείναντα ενδοτράχηλο με μεμονωμένες οκτωειδής ραφές. Η τοποθέτηση των ραφών δεν θα πρέπει να γίνεται πολύ κοντά στον νεοτράχηλο ούτως ώστε να μην ενταφιάζεται. Η επέμβαση τελειώνει με την συρραφή των εναπομεινάντων κολπικών χείλεων στον εξωτράχηλο κυκλοτερώς. Το τμήμα του τραχήλου που παραμένει είναι εμφανώς κοντύτερο από πριν αλλά οι ανατομικές δομές διατηρούνται. Ο νέος τράχηλος θα πρέπει να παραμένει προσβάσιμος για παρακολούθηση μετά την επέμβαση. Μετά το τέλος της επέμβασης γίνεται λαπαροσκόπηση για έλεγχο της αιμόστασης και για επιβεβαίωση της ακεραιότητας των πυελικών δομών.



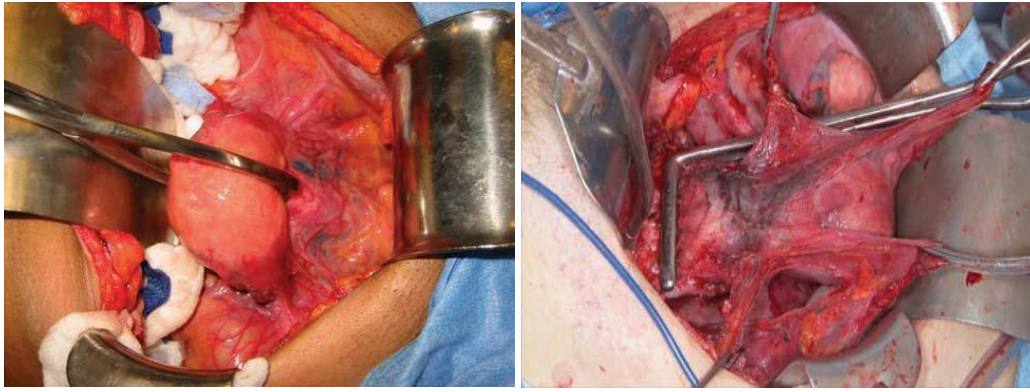
Εικόνα 30: Διεγχειρητικές εικόνες κατά την εκτομή του παρασκευάσματος (αριστερά), εικόνα μετά την ολοκλήρωση της ανακατασκευής του νεοτραχήλου(δεξιά)[329]

Κοιλιακή ριζική τραχηλεκτομή (ART)

Σκοπός της τεχνικής αυτής όπως και στην VRT είναι η εκτομή του τραχήλου και το άνω 1-2cm του κόλπου, των παραμητρίων, και των παρακόλπιων χώρων όπως στην κοιλιακή ριζική υστερεκτομή τύπου III αλλά με διατήρηση του σώματος της μήτρας. Αρχικά διενεργείται λαπαροτομία, συνήθως με μέση τομή, και ολική πυελική λεμφαδενεκτομή. Τα όρια της λεμφαδενεκτομής ουραία είναι η εν τω βάθει περισπωμένη λαγόνιος φλέβα και κεφαλικά η εγγύς κοινή λαγόνιος αρτηρία. Οι ύποπτοι λεμφαδένες αποστέλλονται για ταχεία βιοψία. Σε περίπτωση ανεύρεσης θετικών λεμφαδένων η επέμβαση διατήρησης γονιμότητας εγκαταλείπεται. Η χρήση του λεμφαδένα φρουρού είναι επίσης μια ανερχόμενη μέθοδος που μπορεί να διενεργηθεί και οι λεμφαδένες μπορούν να αποσταλούν για τεχνική ταχείας βιοψίας ultra-staging. Για όγκους σταδίου IB1 ή μεγαλύτερους μπορούν να αφαιρεθούν και παραορτικοί λεμφαδένες.

Η επέμβαση αρχίζει με την παρασκευή του παρακυστικού και του παραορθικού χώρου με διήνιση και απομάκρυνση της κύστης από τον κόλπο. Οι στογγύλοι σύνδεσμοι συλλαμβάνονται με λαβίδες ούτως ώστε η μήτρα να μπορεί να κινητοποιείται αναλόγως. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή έτσι ώστε να μην τραυματίζονται ο κρεμαστήρας με τα ωοθηκικά αγγεία κατά τους χειρουργικούς χειρισμούς. Επίσης θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στον ίδιο σύνδεσμο της ωοθήκης και στις σάλλπιγγες.

Στην συνέχεια τα μητριά αγγεία απολινώνονται στην έκφυσή τους από τα υπογάστρια αγγεία. Τα παραμήτρια και οι παρακόλπιοι χώροι με τα μητριά αγγεία κινητοποιούνται προς τα έσω και στην συνέχεια διενεργείται πλήρης κινητοποίηση των ουρητήρων όπως στην ριζική υστερεκτομή τύπου III. Το περιτόναιο οπισθίως στην ορθοκολπική ανάκαμψη διανοίγεται και παρασκευάζονται οι ιερομητρικοί σύνδεσμοι τα οι παρακόλπιοι και οι παραμήτριοι χώροι από τα πίσω. Με τη βοήθεια κολπικού κυλίνδρου, διενεργείται κολποτομή στο επιθυμητό μήκος και το παρασκευάσμα εκτέμνεται από τη μεριά του κόλπου. Εναλλακτικά η κολποτομή μπορεί να γίνει στο επιθυμητό μήκος με λαβίδα Wertheim.



Εικόνα 31: Διεγχειρητικές εικόνες κατά την παρασκευή- κατάσπαση της κυστεομητρικής πτυχής και πρό της εκτομής του παρασκευάσματος στο ύψος του κόλπου(κατώτερο σημείο)[329]

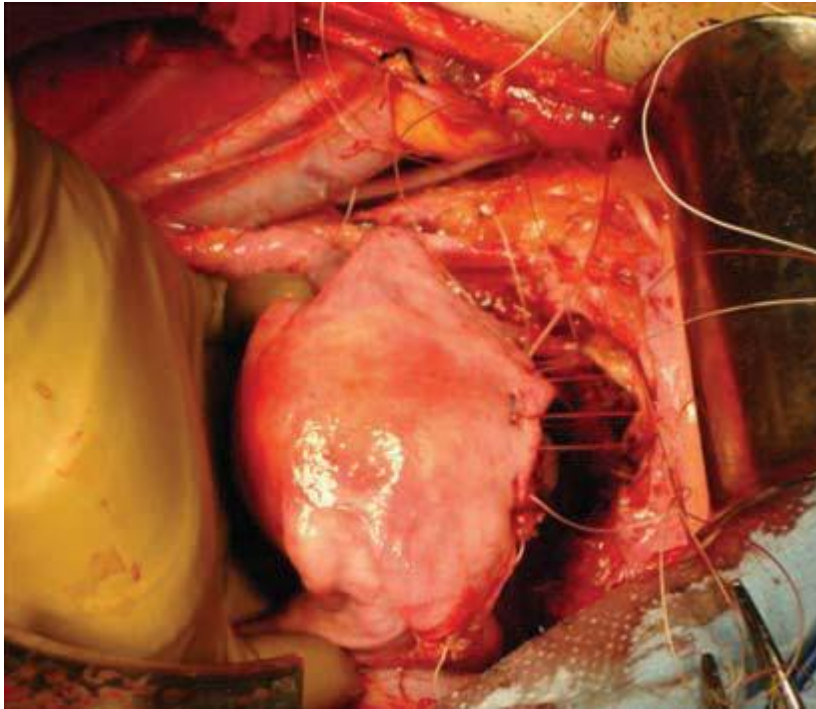
Το επόμενο βήμα είναι ο υπολογισμός του μήκους της μήτρας και η τομή στο ύψος του ανώτερου ενδοτραχήλου ή του ισθμού της μήτρας με νυστέρι. Στην συνέχεια το παρασκεύασμα αποστέλλεται για ταχεία βιοψία. Το εναπομείναν τμήμα της μήτρας ελέγχεται για υπολειπόμενη νόσο και επιπλέον λαμβάνονται ξέσματα ενδομητρίου ή και τμήμα του εναπομείναντος τραχηλικού ιστού για έλεγχο για υπολειπόμενη νόσο. Έλεγχος με ταχεία βιοψία διενεργείται επίσης και στο κολπικό χείλος σε περίπτωση που υπάρχει ένδειξη.



Εικόνα 32: Διενέργεια λήψης ξεσμάτων ενδομητρίου για τον αποκλεισμό υπολειπόμενης νόσου[329]

Σε περίπτωση που η ταχεία βιοψία επιβεβαιώσει ελεύθερα όρια $>5\text{mm}$ από το ενδοτραχηλικό άκρο, τότε τοποθετείται μια μόνιμη περίδεση με τοποθέτηση των κόμπων στην οπίσθια επιφάνεια πριν γίνει η ανακατασκευή του νεοτραχήλου.

Τέλος η μήτρα ανακατασκευάζεται με το άνω τμήμα του κόλπου με την τοποθέτηση μεμονωμένων απορροφήσιμων ραφών κυκλοτερώς[329].



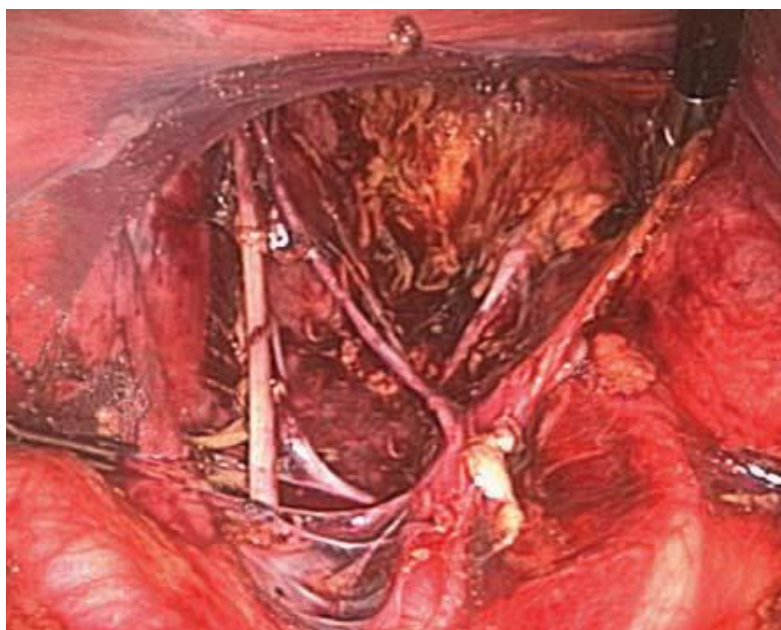
Εικόνα 33: Ανακατασκευή του νεοτραχήλου[329]

Ενδοσκοπικές τεχνικές ριζικής τραχηλεκτομής (MIRT)

Λαπαροσκοπική ριζική τραχηλεκτομή

Η επέμβαση αρχίζει με τοποθέτηση της ασθενούς σε θέση λιθοτομής και τοποθέτηση τεσσάρων trocars (ομφαλικά, πρόσθιες άνω λαγόνιες άκανθες, υπερηβικά). Επίσης τοποθετείται χειριστής μήτρας διακολπικά και η προτιμότερη πηγή ενέργειας είναι το Harmonic (UltraCision, Ethicon, Endo-Surgery, Cincinnati, Ohio).

Στην συνέχεια το πυελικό περιτόναιο διατέμνεται εμπρός και πίσω από τους στρογγύλους συνδέσμους παράλληλα στα ωθητικά αγγεία με διατήρηση των στρογγύλων συνδέσμων. Ο οπισθοπεριτοναϊκός χώρος παρασκευάζεται πάνω από το ύψος της ελάσσονος πυέλου. Το επόμενο βήμα όπως περιγράφηκε και στις παραπάνω τεχνικές είναι η διενέργεια πυελικής λεμφαδενεκτομίας ή η λήψη βιοψίας λεμφαδένα φρουρού. Οι λεμφαδένες εξετάζονται διεγχειρητικά και αποστέλλονται για ταχεία βιοψία. Σε περίπτωση που η ταχεία βιοψία είναι αρνητική η επέμβαση συνεχίζεται κανονικά, εναλλακτικά η επέμβαση εγκαταλείπεται.



Εικόνα 34: Διεγχειρητική εικόνα μετά την λεμφαδενεκτομή και την εκτομή του αριστερού παραμητρίου[329]

Οι παρακυστικοί χώροι παρασκευάζονται άμφω μέχρι τους πυελικούς μύες, με αποκάλυψη των αγγειακών δομών, των ουρητήρων και των πλάγιων κολπικών τοιχωμάτων. Τα μητριά αγγεία διατηρούνται ή όχι ανάλογα με την κρίση του χειρουργού. Σε περίπτωση απολίνωσης των μητριάων, αυτή γίνεται στο σημείο της έκφυσής τους από τα υπογάστρια αγγεία. Οι ουρητήρες κινητοποιούνται καθόλο το μήκος τους στην ελάσσονα πύελο μέχρι την είσοδό τους στην ουροδόχο κύστη. Τα βήματα αυτά πραγματοποιούνται με την βοήθεια του Harmonic scarpel.

Στην συνέχεια παρασκευάζονται και διανοίγονται οι παραορθικοί και οι οπισθοκολπικοί χώροι και κινητοποιείται το ορθό. Τα πλάγια και οπίσθια παραμήτρια παρασκευάζονται και απολινώνονται.

Για το τμήμα του τραχήλου λαμβάνεται υπόψιν το μέγεθος του όγκου, η κολποσκοπική εικόνα, το μήκος του τραχήλου και η επέκταση στον ενδοτράχηλο από την MRI. Ο σκοπός είναι η επίτευξη αρνητικών χειρουργικών ορίων επίσης το εναπομείναν τραχηλικό τμήμα να έχει μήκος 1-1.5cm. Το ενδοτραχηλικό όριο αποστέλλεται για ταχεία βιοψία.

Η τοποθέτηση μόνιμης περίδεση είναι προαιρετική. Συστήνεται η τοποθέτηση ενδομήτριου καθετήρα για την διατήρηση της βατότητας του τραχηλικού καναλιού και η αφαίρεση του μετά από 15 ημέρες. Τέλος η μητροκολπική αναστόμωση διενεργείται με απορροφήσιμο ράμμα[329][330].



Εικόνα 35: Λαπαροσκοπική ανακατασκευή του νεοτραχήλου μετά την τοποθέτηση ενδομήτριου καθετήρα[330]

Ρομποτική ριζική τραχηλεκτομή

Η τεχνική είναι παρόμοια με αυτήν της λαπαροσκοπικής τεχνικής με την χρήση του συστήματος Da Vinci. Η τεχνική περιλαμβάνει τοποθέτηση τριών οπών για την είσοδο χειρουργικών εργαλείων του συστήματος, μια οπή που τοποθετείται η κάμερα του συστήματος και άλλη μια οπή όπου τοποθετούνται εργαλεία από τον βοηθό. Η επέμβαση πραγματοποιείται με η χρήση ψαλιδιού με διπολική λαβίδα Maryland και μονοπολικό ψαλίδι.

Οι χειρουργικοί χρόνοι είναι ακριβώς όπως οι χρόνοι της λαπαροσκοπικής ριζικής τραχηλεκτομής. Τα πλεονεκτήματα της ρομποτικής τεχνικής είναι η δυνατότητα λεπτών χειρισμών με αποτέλεσμα λιγότερη διεγχειρητική απώλεια αίματος. Τέλος η τοποθέτηση μόνιμης περίδεσης συστήνεται για όλα τα περιστατικά[331].



Εικόνα 36: Εκτομή παρασκευάσματος ριζικής ρομποτικής τραχηλεκτομής (Yoonson Lee, 2010)

Επιπλοκές

Τα ποσοστά περιεγχειρητικής νοσηρότητας της ριζικής τραχηλεκτομής είναι ίδια ή μικρότερα σχετικά με τη ριζική υστερεκτομή. Σε μια μεγάλη μελέτη από ένα μόνο κέντρο, συγκρίθηκε η περιεγχειρητική νοσηρότητα της λαπαροσκοπικά υποβοηθούμενης VRT σε σύγκριση με λαπαροσκοπική υποβοηθούμενη κοιλιακή ριζική υστερεκτομή. Τα ποσοστά περιεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών ήταν παρόμοια και στις δυο ομάδες (intraoperative complications, 2.5 and 5.8%, respectively; postoperative complications, 21.2 and 19.4%, respectively) [288], με παρόμοια αποτελέσματα να παρατηρούνται και σε άλλες μελέτες [285], [332].

Μια άλλη μελέτη που συγκρίνει την VRT με κοιλιακή ριζική υστερεκτομή, δείχνει ότι η VRT είχε μικρότερη διεγχειρητική και βραχυπρόθεσμη νοσηρότητα από την ριζική υστερεκτομή, αλλά σημαντική μακροχρόνια νοσηρότητα λόγω της διατήρησης της μήτρας και της παρουσίας της περίδεσης (π.χ. αυξημένες κοιλιακές εκκρίσεις, ανώμαλη κοιλιακή αιμόρροια, δυσμηνόρροια, διάβρωση της περίδεσης)[333], [334].

Στένωση τραχήλου

Μετά από VRT παρατηρείται στένωση τραχήλου στο 10-15% των ασθενών[334]. Οι περισσότερες ασθενείς είναι ασυμπτωματικές, αλλά μερικές αναπτύσσουν μακροχρόνια δυσμηνόρροια, αιματομήτρα, αιματοσάλπιγγα ή εδομητρίωση[335]. Η στένωση μπορεί να έχει σαν επακόλουθο την υπογονιμότητα ή την δυσχερή διαχείριση του τραχήλου στις

επεμβάσεις υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (πχ σπερματέγχυση, εμβρυομεταφορά)[336], [337][338].

Σε μια συστηματική μελέτη με 1547 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε τραχηλεκτομή, η επίπτωση της στένωσης τραχήλου στις γυναίκες αυτές ήταν στο 10,5%. Μεταξύ των ασθενών αυτών τα ποσοστά στένωσης τραχήλου της κοιλιακής, κολπικής, λαπαροσκοπικής και ρομποτικής ριζικής τραχηλεκτομής ήταν 11%, 8,1% 9,3% και 0% αντίστοιχα. Η στένωση του τραχήλου μπορεί να είναι μια αιτία υπογονιμότητας και διαταραχής της ποιότητας ζωής σε μια μερίδα ασθενών με την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή να κρίνεται απαραίτητη[339].

Άλλες συνέπειες της δημιουργίας ουλών στον κόλπο μετά την επέμβαση, μπορούν να προκαλέσουν δυσπαρεύνια. Επιπλέον, η λήψη κυτταρολογίας από την περιοχή αποτελεί πρόκληση για τις ασθενείς με στενό τραχηλικό στόμιο. Σε μερικές περιπτώσεις, η διάνοιξη του τραχηλικού στομίου γίνεται υπό γενική αναισθησία και υπερηχογραφική καθοδήγηση, αν και η στένωση επανέρχεται με το πέρασμα του χρόνου. Τέλος, υπομηνόρροια και πλήρης αμμηνόρροια έχουν παρατηρηθεί μετά την VRT. Η στένωση του τραχηλικού καναλιού μπορεί να είναι υπεύθυνη για τις αλλαγές της εμμήνου ρήσης μετά από ριζική τραχηλεκτομή. Οι διαστολές του τραχήλου και η τοποθέτηση ενδομήτριας συσκευής μπορεί να είναι αποτελεσματική στην πρόληψη του προβλήματος.

Μαιευτικά αποτελέσματα μετά από θεραπεία με FSS

Γονιμότητα

Κατά την συμβουλευτική καθοδήγηση πριν την χειρουργική επέμβαση, είναι σημαντικό να παραθέτονται στις ασθενείς οι πιθανότητες επίτευξης γονιμότητας μετά από τη θεραπεία. Επιπλέον, γυναίκες σε προχωρημένη αναπαραγωγική ηλικία και με υποψία υπογονιμότητας θα πρέπει να εκτιμώνται από ειδικούς. Ωστόσο, οι παράγοντες κινδύνου δεν αποτελούν αντένδειξη για διατήρηση γονιμότητας, καθώς η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή είναι ο κύριος τρόπος επίτευξης γονιμότητας στις γυναίκες αυτές.

Τα ποσοστά επίτευξης κύησης μετά από θεραπεία διατήρησης γονιμότητας για γυναίκες με αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κυμαίνονται στο 54%, με περίπου τις μισές από τις ασθενείς που υποβλήθηκαν σε FSS να προσπαθούν να κυοφορήσουν (48,4%). Η πλειοψηφία των κυήσεων επιτεύχθηκαν με τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όμως στην βιβλιογραφία αναφέρονται και περιστατικά με αυτόματη σύλληψη, κυρίως σε γυναίκες που αντιμετωπίστηκαν με λιγότερο ριζικές τεχνικές. Το σύνολο των καταγεγραμμένων κυήσεων στη βιβλιογραφία μετά από FSS είναι 960.

Βασικός παράγοντας υπογονιμότητας μετά από θεραπεία με FSS είναι η κατάσταση του τραχήλου μετεγχειρητικά, και ευθύνεται για το 40-75% των περιπτώσεων υπογονιμότητας. Συχνότερη αιτία υπογονιμότητας που οφείλεται στην χειρουργική επέμβαση είναι η στένωση του τραχήλου. Φαίνεται επίσης, ότι μετά από FSS σημαντικός παράγοντας υπογονιμότητας είναι το μήκος του εναπομείναντος τραχήλου, και συγκεκριμένα όταν το μήκος τραχήλου είναι $<10\text{mm}$ σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά σύλληψης σχετικά με γυναίκες με μήκος τραχήλου $\geq 10\text{mm}$ (6% vs 60%, $p=0.03$).

Τέλος δεν θα πρέπει να παραλείπεται και ο έλεγχος του συντρόφου στα πλαίσια διερεύνησης της υπογονιμότητας.

Προγραμματισμός εγκυμοσύνης και διαχείριση

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται λεπτομερώς πριν από εγκυμοσύνη μετά από ριζική τραχηλεκτομή λόγω των υψηλών ποσοστών επιπλοκών, και για το λόγο αυτό, θα πρέπει να απευθύνονται σε εξειδικευμένο μαιευτήρα στις κυήσεις υψηλού κινδύνου σε περίπτωση επίτευξης εγκυμοσύνης[340]. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το μεσοδιάστημα από την επέμβαση μέχρι την επίτευξη κύησης θα πρέπει να είναι μεγαλύτερο των 6 μηνών, με τους 12 μήνες να είναι το προτιμώμενο μεσοδιάστημα πριν την σύλληψη.

Τα δεδομένα για τη διαχείριση των κυήσεων αυτών είναι λιγοστά και δεν υπάρχουν συγκεκριμένες οδηγίες για πληθυσμιακή ομάδα αυτή. Έτσι οι κυήσεις υψηλού κινδύνου αυτές αντιμετωπίζονται από οδηγίες που έχουν καθοριστεί για πληθυσμιακές ομάδες με παρόμοιες παθολογίες όπως "ανεπάρκεια τραχήλου", "πρώιμη πρόωρη ρήξη υμένων"[341]. Έτσι όπως θα συζητηθεί και παρακάτω έχουν προταθεί μια πλειάδα παρεμβάσεων, συμπεριλαμβανομένου προγραμματισμένου τακτικού ελέγχου για λοιμώξεις του γεννητικού σωλήνα, προφυλακτική χρήση αντιβιοτικών, κατάκλισης και μειωμένης φυσικής δραστηριότητας και χρήσης κορτικοστεροειδών για την επιτάχυνση της πνευμονικής ωριμότητας των εμβρύων αυτών σε περίπτωση πρόωρου τοκετού[342]. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ενδείξεις που να υποστηρίζουν αυτά τα προφυλακτικά μέτρα. Δεδομένου του αυξημένου κινδύνου αποβολών δευτέρου τριμήνου και του πρόωρου τοκετού, συστήνεται η στενή παρακολούθηση των ασθενών αυτών με τακτική μέτρηση του μήκους του τραχήλου σε υπερηχογραφικούς ελέγχους και η χορήγηση κορτικοστεροειδών όταν αυτή ενδείκνυται[343].

Σε περίπτωση πρώιμης πρόωρης ρήξης υμένων, συστήνεται ο τοκετός όταν έχει επιπλακεί χοριοαμνιονίτιδα ή η ηλικία κύησης είναι μεγαλύτερη των 32 εβδομάδων. Σε αντίθετη περίπτωση η περίδεση παραμένει στην θέση της και προτείνεται η παρακολούθηση της κύησης με την χρήση προφυλακτικών αντιβιοτικών.

Μαιευτικά αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα των κυήσεων μετά από FSS φαίνεται να είναι ευνοϊκά για την πλειοψηφία των γυναικών που έμειναν έγκυες. Μετανάλυση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας έδειξε ικανοποιητικά ογκολογικά και μαιευτικά αποτελέσματα με χαμηλά ποσοστά υποτροπών και σημαντικά ποσοστά κυήσεων με καλή έκβαση.

Ωστόσο, πολλές από τις κυήσεις αυτές είχαν δυσμενή κατάληξη όπως αποβολή, πρώιμη πρόωρη ρήξη υμένων, ή πρόωρο τοκετό εξαιτίας της διαταραχής της αρχιτεκτονικής του τραχήλου μετά από τις επεμβάσεις διατήρησης γονιμότητας.

Σε πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ανευρέθηκαν καταγεγραμμένα 2895 περιστατικά με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σταδίου ΙΑ1 ως ΙΙΑ που επιλέχτηκαν για θεραπεία διατήρησης γονιμότητας. Από τις γυναίκες αυτές οι περισσότερες υποβλήθηκαν σε VRT(43.4%), με δεύτερη σε συχνότητα επέμβαση την ART(27.1%). Οι υπόλοιπες επεμβάσεις γίνονται λιγότερο συχνά (Cone/LEETZ 8.9%, MIRT 10.4%, VT 2.6%). Να σημειωθεί ότι το 7,6% των γυναικών αποκλείστηκαν από την θεραπεία αυτή για

ογκολογικούς λόγους, λόγω υποτροπών, αλλαγή θεραπευτικής στρατηγικής ή αιφνίδιου θανάτου (Πίνακας 3).

Πίνακας 4: Μαιευτικά αποτελέσματα μετά απο επεμβάσεις διατήρησης γονιμότητας[344]

PARAMETERS	CONE RESECTION/ LLETZ	VRT	ART	MIRT	VT	TOTAL
FSS PATIENTS	257(8,9%)	1256(43,4%)	785(27,1%)	302(10,4%)	76(2,6%)	2676(92,4%)
PREGNANCIES	117	537	188	77	49	965
FETAL LOSS	19,4%	16%	21,8%	24,6%	14%	
PRETERM DELIVERY (22-28WG)	7,3%	6%	8%	11,7%	5,3%	
PRETERM DELIVERY (29-33WG)	13,4%	9,5%	20%	20,6%	0%	
PRETERM DELIVERY (34-36WG)	6%	21%	28%	15,7%	10,7%	
LIVE BIRTH RATE	82(70%)	352(65,5%)	125(66,5%)	51(66%)	36(73%)	645
PREMATURITY RATE	26,7%	36,6%	56%	48%	16%	44.60%

Αποβολές πρώτου και δευτέρου τριμήνου

Τα γενικά ποσοστά αποβολών πρώτου τριμήνου μετά από FSS είναι 146/832(17%), ποσοστό παρόμοιο με το γενικό πληθυσμό[344].

Τα ποσοστά αποβολών στις ασθενείς αυτές δευτέρου τριμήνου κυμαίνονται στο 54/832, με τα ποσοστά αποβολών 8,7% για όλες τις ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική τραχηλεκτομή (VRT,ART,MIRT). Υψηλότερα ποσοστά παρουσιάζουν η κολπική και κοιλιακή ριζική τραχηλεκτομή (16% και 17% αντίστοιχα) ενώ τα ποσοστά αποβολών δευτέρου τριμήνου στο γενικό πληθυσμό κυμαίνονται στο 4% (Πίνακας 3).

Σχετικά με την διαχείριση των αποβολών σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε τραχηλεκτομή και περίδεση, η περίδεση δεν επιτρέπει πάντα την αποβολή των υπολειμμάτων της κύησης. Έτσι μπορεί να χορηγηθεί misoprostol για να προκληθούν συσπάσεις στη μήτρα και να αποβληθούν τα υπολείμματα της κύησης. Σε περίπτωση αποτυχίας της μεθόδου αυτής, μια εναλλακτική επιλογή είναι η εκκενωτική απόξεση. Στην περίπτωση αυτή, διενεργείται διαστολή στον νεοτράχηλο για να επιτραπεί η διενέργεια της

επέμβασης. Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην περίδεση, καθώς δεν αποκλείεται το ενδεχόμενο να σπάσει κατά την διαστολή του τραχήλου. Μερικοί γυναικολόγοι αφαιρούν την περίδεση πριν την παρέμβαση. Σπανίως απαιτείται υστεροτομή για την περάτωση της κύησης.

Πρόωρος τοκετός

Η μεγαλύτερη ανησυχία στις κύσεις μετά από FSS είναι το ενδεχόμενο πρόωρου τοκετού καθώς τα ποσοστά είναι ιδιαίτερα αυξημένα και κυμαίνονται στο 44,6% (16% - 56%) και εξαρτώνται κυρίως από τον τύπο της επέμβασης και το στάδιο του όγκου. Μικρότερα ποσοστά εμφανίζει η κολπική τραχηλεκτομή(VT) με 16% πρόωρου τοκετού όπως φαίνεται και στον Πίνακα 3.

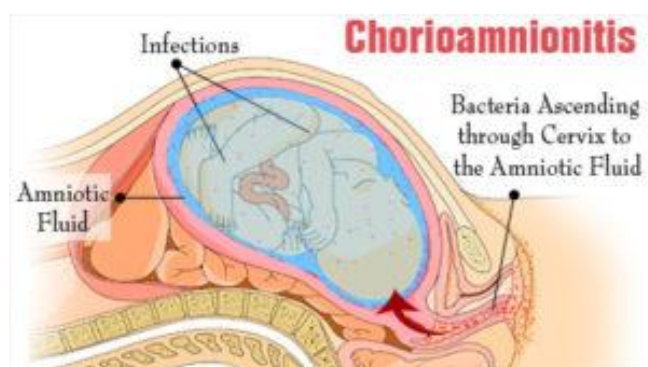
Αίτια προωρότητας

Οι λόγοι για τα εξαιρετικά υψηλά ποσοστά προωρότητας χωρίζονται σε μηχανικά και ανοσολογικά αίτια, με συχνότερες αιτίες την ανεπάρκεια τραχήλου και την χοριοαμνιονίτιδα. Η πρώτη αιτία ανήκει στα μηχανικά αίτια και οφείλεται στο μειωμένο μήκος νεοτραχήλου μετά από χειρουργική επέμβαση, και η δεύτερη αιτία ανήκει στα ανοσολογικά αίτια καθώς η απουσία της τραχηλικής βλέννης παίζει καθοριστικό ρόλο στον μηχανικό και ανοσολογικό φραγμό για τις δυνητικά ανιούσες λοιμώξεις προς την κυοφορούσα μήτρα. Άλλες αιτίες προωρότητας όπως έχουν περιγραφεί είναι ο αποικισμός του υλικού της περίδεσης από μικρόβια, η χαλάρωση του ράμματος περίδεσης και φυσικά άλλα γενικά αίτια πρόωρου τοκετού. Στα αίτια αυτά περιλαμβάνονται χρόνιες παθήσεις όπως υπέρταση ή διαβήτης, ανατομικές παραλλαγές της μήτρας, ανωμαλίες του πλακούντα, ιστορικό πρόωρου τοκετού, εξωσωματική γονιμοποίηση, πολύδυμος κύηση, παχυσαρκία, κάπνισμα, στρες, μικρό διάστημα μεταξύ χειρουργικής επέμβασης και επόμενης κύησης.

Χοριοαμνιονίτιδα

Ο όρος χοριοαμνιονίτιδα αναφέρεται σε λοίμωξη που προκαλείται όταν μικρόβια προχωρήσουν από τον κόλπο μέσα στη μήτρα και μολύνουν το αμνιακό υγρό, τους υμένες, τον πλακούντα, τον ομφάλιο λώρο και τη μήτρα. Η χοριοαμνιονίτιδα συνήθως προκαλείται από την άνοδο παθογόνων μικρο-οργανισμών στην αμνιακή κοιλότητα από τον κόλπο. Σε ένα μικρό ποσοστό, της τάξεως του 5% περίπου, μπορεί να οφείλεται σε επινέμηση των υμένων από την κυκλοφορία (αιματογενώς) ή διαμέσου του πλακούντα από το φθαρτό, οπότε και σε αυτή την περίπτωση το αμνιακό υγρό είναι στείρο μικροβίων. Το ποσοστό εκδήλωσής της υπολογίζεται στο 1-4% του συνόλου των τοκετών.

Στην ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που πραγματοποιήθηκε, αναδείχθηκε ότι πολλές γυναίκες με αρνητικό κλινικοεργαστηριακό έλεγχο για χοριοαμνιονίτιδα, κατέληξαν σε αποβολές ή πρόωρο τοκετό. Αυτό οφειλόταν πιθανώς σε υποκλινική χοριοαμνιονίτιδα ή άλλες ανιούσες λοιμώξεις του γεννητικού σωλήνα. Όπως προαναφέρθηκε, ο πρόωρος τοκετός μπορεί να προκληθεί από βακτηριακή κολπίτιδα, άλλες κολπίτιδες, τραχηλίτιδα και χοριοαμνιονίτιδα. Έτσι, για την πρόληψη των λοιμώξεων αυτών, υπάρχουν μελέτες που προτείνουν την χρήση του Nurgent's score, τη μέτρηση του Ph του κόλπου και τη λήψη καλλιέργειών από τον κόλπο. Οι μικροοργανισμοί που ενοχοποιούνται για την πρόκληση χοριοαμνιονίτιδας και πρόωρου τοκετού είναι ο *Streptococcus agalactiae* (Group B), το *Escherichia coli*, *Gardnerella Vaginalis*, *bacteroides*, *Mycoplasma hominis* και *Ureoplasma urealyticum*. Η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών όπως προαναφέρθηκε, είναι υπό συζήτηση. Αντιθέτως, υπάρχει ισχυρή σύσταση για τη χρήση αντιβιοτικών μετά από θετικές καλλιέργειες κολπικού και τραχηλικού επιχρίσματος ή μετά την υποψία υποκλινικής χοριοαμνιονίτιδας. Επιπροσθέτως, πρόσφατα δεδομένα συστήνουν ότι πριν την χορήγηση αντιβιοτικών θα πρέπει να λαμβάνονται δείγματα για την μέτρηση παραγόντων όπως IL6, sICAM 1 και LBP ή θα πρέπει να διενεργείται αμνιοπαρακέντηση για την διάγνωση της υποκλινικής χοριοαμνιονίτιδας. Οι δοκιμασίες αυτές είναι εξαιρετικά δύσκολο να διενεργηθούν στην καθημερινή πράξη, ωστόσο, υπάρχουν άλλες εργαστηριακές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται στην καθ'ημέρα πράξη όπως η μέτρηση επιπέδων fetal fibronectin και η granulocyte elastase, και μπορούν να προβλέψουν πρόωρο τοκετό.



Εικόνα 37: Χοριοαμνιονίτιδα[343]

Μέτρα πρόληψης προωρότητας

Περίδεση

Το πρώτο βήμα για την πρόληψη της προωρότητας είναι η τοποθέτηση περιίδεσης μετά την ριζική τραχηλεκτομή. Αν και η τοποθέτηση περιίδεσης αμέσως μετά την τραχηλεκτομή είναι ακόμη υπό συζήτηση λόγω των επιπλοκών, αυτή τοποθετείται από την πλειοψηφία των

χειρουργών. Επίσης, ο χρόνος τοποθέτησης της περιδέσης εγείρει θέματα συζήτησης καθώς πολλοί είναι αυτοί που πιστεύουν ότι η περιδέση πρέπει να τοποθετείται κατά την διάρκεια της επέμβασης τραχηλεκτομής ενώ άλλοι πιστεύουν πως η περιδέση θα πρέπει να τοποθετείται σε δεύτερο χρόνο. Η τεχνική τοποθέτησης περιδέσης επίσης είναι ακόμη ένα θέμα διαφωνίας, καθώς η διακοιλιακή τοποθέτηση υπερέχει της διακολπικής με το μειονέκτημα της αυξημένης νοσηρότητας με την διακοιλιακή τεχνική. Κάποιοι συγγραφείς έχουν μελετήσει τη χρήση διάφορων υλικών περιδέσης χωρίς όμως να έχουν σημαντικά αποτελέσματα.

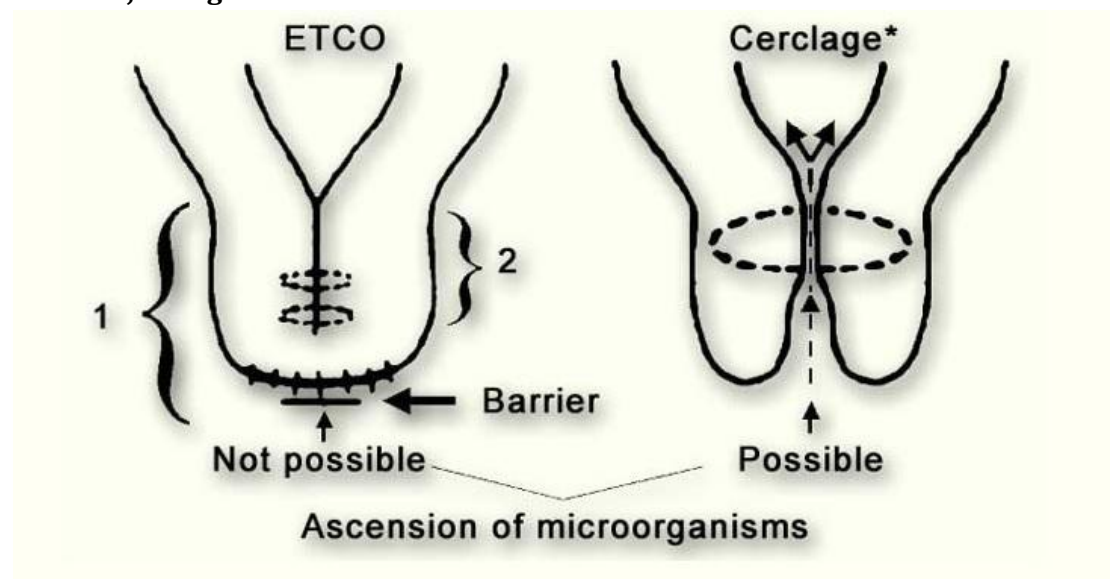


Εικόνα 38: Διεγχειρητική τοποθέτηση περιδέσης[329]

Επιπλοκές περιδέσης

Είναι ασαφές εάν η περιδέση από μόνη της μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανιούσης ενδομήτριας λοίμωξης, ωστόσο αυξάνει τον κίνδυνο πρώιμης πρόωρης ρήξης μεμβρανών[343].

Μέθοδος Saling.



Εικόνα 39: Συγκριση μεθόδου Saling με την περιδέση[345]

Από τα μέτρα πρόληψης ,αν και δεν χρησιμοποιείται σήμερα, δεν θα πρέπει να παραλειφθεί η τεχνική Saling, η οποία περιγράφηκε πρώτα το 1981. Με την τεχνική αυτή προλαμβάνονται οι ανιούσες λοιμώξεις και η επικείμενη πιθανή χοριοαμνιονίτιδα. Σε αντίθεση με την περιέδεση όπου ο τράχηλος μόνο στενεύει, στην επέμβαση Saling πραγματοποιείται καθολική σύγκλειση του τραχήλου με την τοποθέτηση ραφών και την τοποθέτηση κολπικού βλεννογόνου στην είσοδο του έξω τραχήλικού στομίου. Με την επέμβαση αυτή ο τράχηλος συγκλείνει τελείως και επομένως υπάρχει πλήρης προστασία από ανιούσες λοιμώξεις από τον κόλπο στην μήτρα. Η επέμβαση αυτή συστήνεται μεταξύ 12^{ης} και 16^{ης} εβδομάδας κύησης, πριν την εμφάνιση ανατομικών ανωμαλιών στον τράχηλο.

Προγεστερόνη

Η προγεστερόνη είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο φάρμακο για την πρόληψη της προωρότητας στις κύσεις υψηλού κινδύνου που υπάρχει υποψία επερχόμενου πρόωρου τοκετού. Ο ρόλος της προγεστερόνης στην κύηση είναι ιδιαίτερης σημασίας. Στην αρχόμενη κύηση η ενδογενής προγεστερόνη παράγεται από το ωχρο σώματιο μέχρι την 7^η με 9^η εβδομάδα όπου την παραγωγή της προγεστερόνης την αναλαμβάνει ο πλακούντας. Η προγεστερόνη διατηρεί την μήτρα σε ηρεμία, χωρίς να είναι γνωστός ο μηχανισμός δράσης της. Επίσης προστατεύει την απόπτωση των εμβρυικών μεμβρανών σε φλεγμονώδεις ή μη καταστάσεις με αποτέλεσμα να προστατεύει τις μεμβράνες από ρήξη και συνεπώς τον πρόωρο τοκετό.

Η χρήση της προγεστερόνης φαίνεται να μειώνει τα ποσοστά αυτόματων πρόωρων τοκετών σε κύσεις με ιστορικό πρόωρου τοκετού και σε κύσεις με μικρό μήκος τραχήλου κατά την υπερηχογραφική εξέταση. Επίσης φαίνεται να έχει αποτέλεσμα στη μείωση της νεογνικής νοσηρότητας και θνητότητας.

Η οδός χορήγησης της προγεστερόνης είναι ο κόλπος σε μορφές γέλης, υπόθετο ή πεσσού. Η χρήση της προγεστερόνης για την μείωση των πρόωρων τοκετών στις έγκυες που έχουν υποβληθεί σε επέμβαση διατήρησης γονιμότητας λόγω αρχόμενου καρκίνου του τραχήλου της μήτρας δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Ίσως η χορήγηση της σε συνδυασμό με περίδεση να έχει υποσχόμενα αποτελέσματα στην μείωση των πρόωρων τοκετών μετά από FSS.

Υποσχόμενα αποτελέσματα στην πρόληψη αποβολών φαίνεται να έχει η χορήγηση hydroxyprogesterone caproate εβδομαδιαίως από την 16^η μέχρι την 37^η εβδομάδα κύησης

σε συνδυασμό με περίδεση, όμως δεν έχει ακόμη αποτέλεσμα στον περιορισμό των ποσοστών προωρότητας.

Περιορισμός φυσικής δραστηριότητας

Αν και συστήνεται σε μεγάλο βαθμό, η παρατεταμένη κατάκλιση φαίνεται να μην υπερέχει της μειωμένης φυσικής δραστηριότητας και επιπλέον εγείρει κινδύνους θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Ο Takada et al. συστήνει την εισαγωγή στο νοσοκομείο κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου, καθώς προσφέρει στενή παρακολούθηση και διαχείριση των κυήσεων.

Τέλος στις γυναίκες αυτές συστήνεται αποφυγή σεξουαλικής δραστηριότητας μετά το πρώτο τρίμηνο λόγω της αυξημένης πιθανότητας πρόκλησης λοιμώξεων. Οι οδοντιατρικές επισκέψεις θα πρέπει να προγραμματιστούν μετά το πέρας της εγκυμοσύνης καθώς σχετίζονται με τη γέννηση νεογνών με χαμηλό βάρος και πρόωρο τοκετό.

Αντιμετώπιση σε εξειδικευμένα κέντρα

Η αντιμετώπιση των κυήσεων αυτών παραμένει πρόκληση. Έτσι, η συστήνεται η αντιμετώπιση των γυναικών αυτών σε εξειδικευμένα κέντρα με τμήματα κυήσεων υψηλού κινδύνου. Οι γυναίκες που προσέρχονται με ανεπάρκεια τραχήλου θα πρέπει να εισάγονται στο νοσοκομείο σε μικρή ηλικία κύησης και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά με εργαστηριακό έλεγχο (WBC, CRP, δείκτες φλεγμονής), καλλιέργειες τραχήλου και συχνές μετρήσεις του εναπομείναντος μήκους του τραχήλου. Δεν θα πρέπει να παραλειφθεί η κλινική συνεκτίμηση

Τοκόλυση- Κορτικοστεροειδή

Άλλα προτεινόμενα μέτρα για την πρόληψη του πρόωρου τοκετού περιλαμβάνουν την χρήση τοκολυτικών παραγόντων, η χορήγηση κορτικοστεροειδών στην 24^η εβδομάδα κύησης, η αποφυγή στρεσογόνων καταστάσεων και δραστηριοτήτων και διενέργεια προγραμματισμένης καισαρικής τομής στην 37^η εβδομάδα κύησης σε νοσοκομεία με νεογνολογική μονάδα. Ειδικότερα, η χρήση τοκολυτικών παραγόντων είναι αμφιλεγόμενη, καθώς αν και επιτρέπει την δράση των κορτικοστεροειδών στην ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου όταν χορηγούνται για 48 ώρες, η χορήγησή τους θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή καθώς οι περισσότερες από τις έγκυες της ομάδας αυτής γεννούν πρόωρα εξαιτίας της χοριοαμνιονίτιδας.

Άλλα προστατευτικά μέσα

Άλλα προτεινόμενα μέτρα αντιμετώπισης της χοριοαμνιονίτιδας και συνεπώς πρόωρου τοκετού περιλαμβάνουν η καθημερινή χρήση ιοδιούχου ποβιδόνης (Betadine) διακολλικά και αναστολέα granulocyte elastase (urinastatin) σε μορφή κολπικού υπόθετου.

Είδος τοκετού

Ο κολπικός τοκετός θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του υψηλού κινδύνου ρήξης του νεοτραχήλου και επέκτασης του τραύματος πλησίον των μητριάων αγγείων, γεγονός που μπορεί να καταλήξει σε θανατηφόρα αιμορραγία για την μητέρα. Για το λόγο αυτό συστήνεται η καισαρική τομή η οποία πραγματοποιείται προγραμματισμένα στην 37^η - 38^η εβδομάδα κύησης. Η συνήθης τομή είναι η χαμηλή εγκάρσια τομή στην μήτρα, αν και άλλοι προτιμούν χαμηλή κάθετη τομή στην μήτρα για την αποφυγή επέκταση της τομής προς τα μητριάα αγγεία[346].

Παρακολούθηση μετά τη θεραπεία

Αν και δεν υπάρχουν καθορισμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την παρακολούθηση των ασθενών μετά από θεραπεία διατήρησης γονιμότητας μετά από αρχόμενο καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, η λήψη κυτταρολογίας από τον νεοτράχηλο και η κολποσκοπική εξέταση του τραχήλου (με ή χωρίς της λήψη δείγματος από τον ενδοτράχηλο) διενεργείται κάθε 3 με 4 μήνες για τα πρώτα τρία χρόνια και κάθε 6 μήνες για τα επόμενα δυο χρόνια, και στην συνέχεια ετησίως[346].

Η παρακολούθηση των ασθενών αυτών με HPV test για τα στελέχη υψηλού κινδύνου μπορεί να είναι χρήσιμη μετά από τραχηλεκτομή. Οι ασθενείς που παραμένουν θετικές για στελέχη υψηλού κινδύνου θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά καθώς εμφανίζουν υψηλά ποσοστά υποτροπών. Ο εμβολιασμός για τον καρκίνο του τραχήλου θα πρέπει να προσφέρεται σε όλες τις ασθενείς μετά από FSS. Η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών αυτών μετά από FSS θα πρέπει να γίνεται από έμπειρες ομάδες γυναικολόγων ογκολόγων καθώς η πλειοψηφία των υποτροπών συμβαίνουν στον νεοτράχηλο. Μερικοί ειδικοί συστήνουν την παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία στους 6, 12 και 24 μήνες[346]. Οι απεικονιστικές αυτές εξετάσεις θα πρέπει να εξετάζονται από ακτινολόγους που έχουν εμπειρία σε ασθενείς με VRT, καθώς κάποιες ανατομικές αλλαγές μπορούν να μεταφραστούν λανθασμένα σαν υποτροπή[347].

Η παρακολούθηση με κυτταρολογία μετά την τραχηλεκτομή αποτελεί πρόκληση, γιατί σε περίπτωση λήψης του δείγματος από τα κατώτερα όρια της μήτρας, τα αποτελέσματα μπορεί να είναι ψευδώς θετικά. Τα δείγματα αυτά θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά από έμπειρους κυτταρολόγους. Η κυτταρολογική παρακολούθηση μετά από VRT συχνά εμφανίζει παθολογικά αποτελέσματα. Έτσι για την αποφυγή περιττών εκτιμήσεων με test Pap, είναι χρήσιμη η κολποσκοπική παρακολούθηση των ασθενών με παθολογικά κυτταρολογικά test και η επικοινωνία με έμπειρο κυτταρολόγο[348].

Σε μια ανασκόπηση με 197 test Pap μετά από VRT αναδείχθηκαν ψευδώς θετικά αποτελέσματα στο 2%, πιθανότερο λόγω της παρουσίας άτυπων ενδομητρικών κυττάρων και ως το 41% των δειγμάτων περιείχαν μόνο πλακώδη κύτταρα[349]. Έχει προταθεί αυτά τα test Pap να αναφέρονται σαν "μη ικανοποιητικά" τα πρώτα δυο χρόνια και "αρνητικά για ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία" έπειτα[346]. Ωστόσο, σε μερικές περιπτώσεις, οι κυτταρολογικές υποτροπές αναγνωρίζονται πολύ νωρίτερα από την κλινική εμφάνιση των υποτροπών. Έτσι, τα παθολογικά αποτελέσματα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά[349]. Σε αντίθεση, σε μια άλλη μελέτη, η κυτταρολογία δεν συνεισφέρει σημαντικά στην διάγνωση των υποτροπών[350].

Υστερεκτομή μετά την ολοκλήρωση του οικογενειακού προγραμματισμού

Η απόφαση για τη διενέργεια υστερεκτομής μετά την ολοκλήρωση του αναπαραγωγικού πλάνου είναι υπό συζήτηση, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα ποσοστά για την σύγκριση μακροχρόνιων ογκολογικών αποτελεσμάτων με και χωρίς υστερεκτομή. Πολλοί ειδικοί δεν συστήνουν υστερεκτομή σε φάση ρουτίνας[286], [348], αλλά θα πρέπει να εξετάζεται με τις ασθενείς έτσι ώστε να προσφέρεται εξατομικευμένη σύσταση. Επίσης, δεν συστήνεται μαιευτική υστερεκτομή εκτός εξαιρετικών περιπτώσεων, αν και μερικοί προτιμούν αυτή την επιλογή[289].

Ψυχολογική υποστήριξη μετά την θεραπεία

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι από τις ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε τέτοιου είδους επεμβάσεις, λιγότερες από τις μισές ασθενείς επιθυμούν να μείνουν έγκυες (~44%)[344]. Αυτό οφείλεται στην ψυχολογική κατάπτωση που επέρχεται άμεσα μετά την χειρουργική επέμβαση και οφείλεται κυρίως στην σεξουαλικής λειτουργίας και ευχαρίστησης. Ο Fleming, et al(2016), σε μια μελέτη που ανέλυσε την σεξουαλική και συναισθηματική κατάσταση μετά από επεμβάσεις διατήρησης γονιμότητας, έδειξε ότι παρόλο που η ποιότητα της σεξουαλικής ζωής επανέρχεται μετά το πέρας 6 μηνών μετά την χειρουργική

επέμβαση, η ψυχολογική κατάπτωση παραμένει σε βάθος χρόνου[351]. Για το λόγο αυτό κρίνεται αναγκαία η ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών αυτών με σκοπό την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών και συνεπώς την βελτίωση του ποσοστού επιθυμίας επίτευξης κύησης στις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις διατήρησης γονιμότητας μετά από αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Πίνακας 5: Μαιευτικά δεδομένα μετά απο FSS[344]

ARTICLE	SURGERY	STAGE	SUBMITTED	EXCLUDED	PATIENTS ATTEMPTING PREGNANCY	No PATIENTS ACHIEVING PREGNANCY	No PREGNANCIES	T1 LOSS	T2 LOSS	ABORTIONS	LIVE BIRTHS	22-28 WEEK	29-33 WEEK	34-36 WEEK	TERM	DELIVERY
CARTER 2007, SONODA 2008, DIAZ 2008[332], [352], [353]	(28)VERT(15)ART	8 IA1, 7 IA2, 28 IB1	43	6-5	14	11	11	1		2	4			3	1	CS
SASO 2012, LINTNER 2013[313], [354]	ART	10 IA2, 17 IB1, 14 IB2, 1 IIA	45		10	3	4		1		3	1			2	CS
RODRIGUEZ 2001[355]	ART	1 IA1 LVSI, 2 IA2, 12 IB1	3			1	1				1				1	
PAREJA 2008[356]	ART	3 IA2, 12 IB1	15	1	6		3				3		1		2	CS
NISHIO 2009, 2013, KASUGA 2016[306], [357], [358]	ART	5 IA1, 2 IA2, 41 IB1	172		109	48	61	10	3		42	5	11	20	6	CS
OLAWAYE 2009[213]	ART	1 IA1 LVSI, 3 IA2, 5 IB1, 1 IIA1	10		3	2	4	1			2				2	CS
CIBULA 2009[359]	ART	2 IA2, 22 IB1	24	7	9	6	6	1			5	2			3	
YAO 2010[360]	ART	5 IA2, 5 IB1	10		5	2	2				2			1	1	CS
DU 2011[361]	ART	3 IA1, 28 IA2, 37 IB1	68	8	15	5	8	1			5		2		3	
LI 2011, 2013[361], [362]	ART	62 IB1	62	7	9	3	3	1	1		1				1	CS
NICK 2011, VIEIRA 2015[363], [364]	ART	3 IA1 LVSI, 13 IA2, 42 IB1	58	7	27	14	16	3	1		9	1	3	4	1	
MURAJI 2012[365]	ART	2 IA1, 2 IA2, 19 IB1	23	3			1				1		1		0	CS
KARATEKE 2012[366]	ART	7 IB1, 1 IIA1	8				3	1			2		1		1	CS
ABU RUSTUM 2008, EINSTEIN 2009, KIM 2012, WETHINGTON 2012, 2013[310], [312], [367], [368]	ART	3 IA1, 8 IA2, 88 IB1, 1 IB2, 1 IIA1	101	31	38	28	31	9			16	1	4	4	7	
DEMIRKIRAN 2013[369]	ART	1 IA2 LVSI, 4 IB1	5		2		0									
CAO 2013[370]	ART	5 IA1 LVSI, 10 IA2, 58 IB1,	73		34	3	3				3				3	
TESTA 2013[371]	ART	6 IA2, 19 IB1, 4 IB2	30	5	6	3	3				3		1	1	1	CS
CAPLINA 2015[372]	ART	11 IA2, 14 IB1, 1 IB2	29	3	7	3	3		2		1				1	CS

KUCUKMETI N 2014[373]	ART	16 IB1	16	2			1			1			1	
VAN GENT 2014[374]	ART	3IA, 22 IB1, 3 IB2 3NAC T	28		17	9	14			14			14	CS
SODERINI 2015[375]	ART	N	24	4	7	3	3	1		2		2		CS
TOKUNAGA 2015[376]	ART	1 IA1, 4 IA2, 37 IB1	42		18	5	5	1	1	3		1	1	CS
LANDONI200 7,2011[314], [377]	CONE	30Ib1 3 ia2	33			7	11	3	1	6			3	
ANDIKYAN20 14[378]	CONE	7 ia1 3ib1	10			3	3			3				
FAGOTTI2011 [379]	CONE	4IA2 13 IB1	17		5	2	2						2	
SALIH2015[3 80]	CONE	10 Ib1 1 Ib2	11	2	9	6		4		7		2		VAG
MANEO2011[3 81]	CONE	IB1	36			17	21	3	1	1	14	1	1	12
BISSELING20 07[302]	CONE	1A1,I A2	18			11	18			13				
TSENG1997[3 82]	CONE	1A1,I A2	12				5							
DITTO 2014[383]	CONE	6 IA2, 16IB1	22	4	15	8	8	1		5		1		4
ROB2008[384]	CONE or VT	IA2, IB1	40	8	24	17	23	2	3	2	12	1	2	9
BILIATIS2012[385]	LLET Z		35				7			7				CS, VAG
LINDSAY2014 [327]	LLET Z		37			16	19	1		1	15			11
POMEL 2002[386]	MIRT	2 IA2,4 IB1 <20m m	6			2	2	1		1				CS
PARK 2009[387]	MIRT	1 IA2, 3 IB1 < 10 mm	4				0							
MARTIN1999[388]	MIRT	2 IA2, 7 IB1 5- 25mm	9		4	2	2			1				CS
KIM 2010, PARK 2014[389], [390]	MIRT	4 IA2, 72 IB1, 2 IB2, 1 IIA1, 26 IB1>2 0mm	88	9	18	14	17	4		13	2		3	CS
LU 2014[391]	MIRT	7 IB1 >20m m	7		4	2	2	1		1		1		CS
LU 2013[391]	MIRT	10 IA2, 15 IB1, <20m m	25		12	9	9	3		4		1		CS
EBISAWA 2013[392]	MIRT	4 IA1, 52 IB1	56		25	13	21	5	2	13	3	5	2	3
KUCUKMETI N 2014[373]	MIRT	IB1	11	1			0							
YOON 2015[393]	MIRT	3 IA1, 14 IB1 12>20 mm	17	1	21		1		1					
VIEIRA 2015[364]	MIRT	3 IA1, 12 IA2, 27 IB1	42		7	2	3	1		1				
PERSON 2008,2012, JOHANSEN 2016[394]- [396]	MIRT	3 IA1, 14 IA2, 39 IB1	56	8	21	17	20	1		17	1	2	2	CS
ROB2008[384]	NACT		9	2			3			1				1
ROY 1997, PLANTE 2004,2011[282] , [290], [397]	VRT	7 IA1 30 IA2 97 IB1 3 IB2 3 IIA <2cm	140	15		58	106	21	3	5	77	4	5	CS
YAN 2016[398]	VRT	IB1<2 0mm	60		42	36	42	3	3	36				CS
SHEPHERD 1998 2001 2006, ALEXANDER- SEFRE 2005, KNIGHT 2010[333], [342], [399]- [401]	VRT	2 IA2, 121 IB1	123	9	63	26	55	14	7	2	28	4	1	
COVENS 1999, BERNARDINI 2003[402], [403]	VRT	<20m m	80	9	39	18	22	3	1	18	2	2	2	CS
DARGENT 2001, MARTIN 1999 MATHEVET 2003, MARCHIOLE	VRT	10 IA1, 19 IA2, 83 IB1, 6	118		67	34	56	9	8	3	34			CS

2007[280], [288], [388]		IIA														
BURNETT 2003[404]	VRT	1 IA, 20 IB1	21			2	2				2	1			1	
SCHLAERTH 2003[405]	VRT	8 IA2, 2IB	12	2		4	4		2		2		1		1	
HERTEL 2006[406]	VRT	18 IA1, 21 IA2, 69 IB1	108	8			18	1		2	12					CS
PAHISA 2008[407]	VRT	15IB1	15		3		-									
CHEN 2008[408]	VRT	3 IA1, 7 IA2, 6IB1	16				5		2		2			1	1	
SPEISER 2011 LANOWSKA 2011, 2014, MANGLER 2014[321], [409]-[411]	VRT	46 IA1, 68 IA2, 206 IB1	242	13	93	53	64	6	3	2	48	3	10	7	28	CS
PERSSON 2012[396]	VRT	4 IA1, 2 IA2, 6 IB1	12	2	8	7	10									
RAJU 2012[412]	VRT	2 IA, 49 IB1 <25m m	51	4	19	12	16	1	1							
CAO 2013, MA 2014[370], [413]	VRT	13 IA1,9I A2, 55 IB1	77		43	17	21	4	1	2	1		2	2	7	CS
UZAN 2012[386]	VRT	6 IA2, 22 IB1 <2mm	28		15	9	10	2			8			2	6	
KIM 2014[414]	VRT	IA2,I B1	36			9	10		3		7	2	1	4		CS
YOON 2014[393]	VRT	4 IA1, 2 IA2, 15 IB1	21		8	2	2				2		1		1	
HAUERBERG 2015[308]	VRT	7 IA1, 8 IA2, 103 IB1, 2 SITU 1NAC T	123	23	72	55	77	16	2	3	53	3	5	21	24	
MASSA 2015[415]	VRT	1 IA1, 2 IA2, 25 IB1	28		11	9	11				11					
FABER2014[4 16]	VRT or ART	4 IA2 13 IB1	17			6	8	1			7				7	CS
PALAIA2012[4 17]	VT	5 IA2, 9 IB1	14			8					3				3	
PLANTE2017[418]	VT	8 IA1, 9 IA2, 18 IB1	35	0		18	25	5			20			2	18	CS
ROBOVA 2014[320]	VT	21 IB1, 7 IB2	28	8		10	13	1	1		12	2		2	8	

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι σημαντικό να αναγνωριστεί ότι οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ριζικές τραχηλεκτομές έχουν σημαντικά ποσοστά προωρότητας σε κυήσεις που προκύπτουν μετά το χειρουργείο. Από την συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, γίνεται ξεκάθαρο ότι οι ριζικότερες επεμβάσεις έχουν υψηλότερα ποσοστά προωρότητας από τις υπόλοιπες θεραπείες διατήρησης γονιμότητας (VT, Cone, LLETZ). Αυτό οφείλεται κυρίως στο μικρό μήκος του εναπομείναντος τραχήλου και τις μετεγχειρητικές αλλαγές των γυναικείων γεννητικών οργάνων. Συνεπώς, οι χειρουργοί τείνουν να χρησιμοποιούν λιγότερο επεμβατικές τεχνικές (Cone, LLETZ, VT σε συνδυασμό με NACT) με παρόμοια ογκολογικά αποτελέσματα όπως με τις ριζικότερες επεμβάσεις που όμως προσφέρουν καλύτερα μαιευτικά αποτελέσματα και χαμηλότερα ποσοστά προωρότητας.

Λαμβάνοντας υπόψιν τα παραπάνω, αλλά και του τελικού στόχου των γυναικών αυτών που είναι να αποκτήσουν ένα υγιές παιδί ένας άλλος στόχος της ανασκόπησης αυτής είναι η κατανόηση, η πρόληψη και η αντιμετώπιση των πιθανών επιπλοκών στις κυήσεις αυτές υψηλού κινδύνου.

Το γενικό ποσοστό προωρότητας στις κυήσεις αυτές είναι 44.6%. Για να προληφθεί η προωρότητα ωστόσο, θα πρέπει να γίνουν κατανοητοί οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν σε τραχηλική ανεπάρκεια και χοριοαμνιονίτιδα. Ωστόσο, μερικές φορές η λοίμωξη είναι υποκλινική με αποτέλεσμα να παραμένει αδιάγνωστη. Κατά καιρούς, υπάρχουν μελέτες που έχουν προτείνει μέτρα πρόληψης και αντιμετώπισης του φαινομένου αυτού που όμως δεν έχουν καταλήξει σε συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες με αποτέλεσμα οι θεραπείες να εξαρτώνται από την εκάστοτε κύηση και τον θεράποντα ιατρό. Η έλλειψη αυτή οδηγιών οδηγεί σε μακροχρόνιες νοσηλείες με υψηλά κόστη για τα συστήματα υγείας χωρίς να είναι γνωστή η αποτελεσματικότητα της αντιμετώπισης κάθε φορά. Για το λόγο αυτό, συστήνεται η περεταίρω μελέτη του αντικειμένου αυτού για τον καθορισμό κατευθυντήριων οδηγιών για τις κυήσεις που προκύπτουν μετά από επεμβάσεις διατήρησης γονιμότητας σε γυναίκες με αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Περίληψη

Εισαγωγή: Την σημερινή εποχή, οι σύγχρονες γυναίκες λόγω κοινωνικοοικονομικών παραγόντων τείνουν να αναβάλλουν την τεκνοποίηση μέχρι την τρίτη δεκαετία της ζωής τους. Όμως αυτή η ηλικιακή ομάδα εμφανίζει και την μεγαλύτερη επίπτωση για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Με αφορμή αυτό το γεγονός οι νεότερες εξελίξεις στην ιατρική έχουν φέρει στο προσκήνιο τεχνικές που επιτρέπουν στις γυναίκες με αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (I_A – II_{A1}) να διατηρήσουν την γονιμότητά τους με παρόμοια ογκολογικά αποτελέσματα με τις κλασσικές θεραπείες. Οι θεραπείες αυτές είναι γνωστές ως τεχνικές διατήρησης γονιμότητας (FSS) και περιλαμβάνουν την κωνοειδή εκτομή(CONE),/την εκτομή με βρόγχο ηλεκτροκαυτηριασμού (LOOP) της ζώνης μετάπτωσης, την απλή κολπική τραχηλεκτομή (VT), την κολπική ριζική τραχηλεκτομή (VRT), την κοιλιακή ριζική τραχηλεκτομή (λαπαροτομική, λαπαροσκοπική και ρομπιτικά υποβοηθούμενες προσπελάσεις) και την νεοεπικουρική χημειοθεραπεία (NACT) ακολουθούμενη από επέμβαση διατήρησης γονιμότητας.

Μέθοδος: Στην συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που πραγματοποιήθηκε συμπεριλήφθηκαν 2895 γυναίκες με αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας από τις οποίες οι 2676 υποβλήθηκαν τελικά σε θεραπεία διατήρησης γονιμότητας και 219 απορρίφθηκαν για ογκολογικούς

Αποτελέσματα: Σχεδόν οι μισές από τις ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις διατήρησης γονιμότητας μπήκαν στην προσπάθεια να μείνουν έγκυες (48.4%) και το 54.4% πέτυχαν τουλάχιστον μια εγκυμοσύνη, είτε με αυτόματη σύλληψη ή με μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Τα δεδομένα έδειξαν ότι το 65.8% των κυήσεων κατέληξαν στην γέννηση ενός ζώντος νεογνού και το 44.6% αυτών γεννήθηκαν πρόωρα. Η κύρια αιτία πρόωρων τοκετών στην ομάδα αυτή είναι η ανεπάρκεια τραχήλου που προκύπτει μετά από την επέμβαση και η χοριοαμνιονίτιδα λόγω των ανιουσών λοιμώξεων από τον νεοτράχηλο.

Συμπεράσματα: Η συστηματική αυτή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στοχεύει να αναδείξει τα υψηλά ποσοστά προωρότητας στις γυναίκες αυτές και ελλείπει κατευθυντήριων οδηγιών και πρωτοκόλλων αντιμετώπισης, να προσφέρει οδηγίες για την πρόληψη και την διαχείριση αυτών των κυήσεων υψηλού κινδύνου.

Λέξεις κλειδιά: "fertility sparing surgery", "trachelectomy", "early cervical cancer", "lap* trachelectomy", "robotic trachelectomy", "radical trachelectomy", "abdominal trachelectomy", "neoadjuvant chemo* cervical", "conization", "cone resection cervix", "fertility cervical cancer", "prematurity after trachelectomy", "pregnancy complications trachelectomy", "obstetrical management cervical cancer".

Abstract

Introduction: Women nowadays, due to socioeconomic reasons, tend to postpone parenthood until their mid-thirties. This age group however has the highest prevalence of cervical cancer. Fortunately, advances in modern medicine have allowed patients with early stage cervical cancer ($I_A - II_{A1}$) to preserve their fertility potential with similar oncologic efficacy to the classic treatments. These conservative methods, also known as Fertility Sparing Surgeries (FSS), include the Cone Resection/Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ), the Vaginal Trachelectomy (VT), the Vaginal Radical Trachelectomy (RT), the Abdominal RT (laparotomic -ART, laparoscopic, robot assisted - Minimal Invasive-MIRT) and the Neo-Adjuvant Chemotherapy followed by FSS (NACT).

Methods: Our review of the literature included 2895 women with early cervical cancer of whom 2676 underwent FSS (219 excluded for oncologic reasons).

Results: Almost half of these patients (48.4%) attempted to become pregnant and 54.4% achieved at least one pregnancy either spontaneously or with the help of Assisted Reproduction Technologies. Data revealed that 65.8% of these pregnancies resulted in live births, whereas 44.6% of them were preterm. The main cause of preterm births in this subpopulation is the postoperative cervical length restriction that consequently leads to cervical incompetence and ascending infections that eventually lead to (clinical or subclinical) chorioamnionitis.

Conclusions: Aim of this review is to assess the possible reasons of the high prematurity rates in women with early stage cervical cancer and to offer guidance on the prevention and management of these high-risk pregnancies, as official standardized protocols have yet to be established.

Keywords: "fertility sparing surgery", "trachelectomy", "early cervical cancer", "lap* trachelectomy", "robotic trachelectomy", "radical trachelectomy", "abdominal

trachelectomy”, “neoadjuvant chemo* cervical”, "conization", "cone resection cervix",
"fertility cervical cancer", "prematurity after trachelectomy", "pregnancy complications
trachelectomy", "obstetrical management cervical cancer".

Βιβλιογραφία

- [1] D. Saslow *et al.*, "American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer," *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2003.
- [2] B. A. Jones and D. D. Davey, "Quality management in gynecologic cytology using interlaboratory comparison," *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2000.
- [3] D. Solomon *et al.*, "The 2001 Bethesda System: Terminology for reporting results of cervical cytology," *J. Am. Med. Assoc.*, 2002.
- [4] D. Soloman, "The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: Developed and approved at the national cancer institute workshop in Bethesda, MD, December 12-13, 1988," *Diagn. Cytopathol.*, 1989.
- [5] O. Lungu, X. W. Sun, J. Felix, R. M. Richart, S. Silverstein, and T. C. Wright, "Relationship of Human Papillomavirus Type to Grade of Cervical Intraepithelial Neoplasia," *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, 1992.
- [6] D. G. Ferris and M. Litaker, "Interobserver agreement for colposcopy quality control using digitized colposcopic images during the ALTS trial," in *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2005.
- [7] C. Bergeron, A. Ferenczy, R. M. Richart, and M. Guralnick, "Micropapillomatosis labialis appears unrelated to human papillomavirus," *Obs. Gynecol*, 1990.
- [8] E. L. Trimble, "A guest editorial: Update on diethylstilbestrol," *Obstetrical and Gynecological Survey*, 2001.
- [9] H. Ulfelder and S. J. Robboy, "The embryologic development of the human vagina," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976.
- [10] W. Moore, "Principles and Practice of Gynecologic Oncology," *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 1997.
- [11] M. C. Anderson *et al.*, "Current views on cervical intraepithelial neoplasia.," *J. Clin. Pathol.*, vol. 44, no. 12, pp. 969–978, Dec. 1991.
- [12] M. Stanley, "Pathology and epidemiology of HPV infection in females," *Gynecologic Oncology*. 2010.
- [13] G. D'Souza *et al.*, "Case–Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer," *N. Engl. J. Med.*, 2007.
- [14] M. Steben and E. Duarte-Franco, "Human papillomavirus infection: Epidemiology and pathophysiology," *Gynecol. Oncol.*, 2007.
- [15] Z. H. H. Coggin JR, "Workshop on Papillomaviruses and Cancer," *Cancer Res.*, 1979.
- [16] E. M. De Villiers, C. Fauquet, T. R. Broker, H. U. Bernard, and H. Zur Hausen, "Classification of papillomaviruses," *Virology*. 2004.
- [17] D. Doerfler, A. Bernhaus, A. Kottmel, C. Sam, D. Koelle, and E. A. Joura, "Human papilloma virus infection prior to coitarche," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2009.
- [18] S. A. Southern and C. S. Herrington, "Molecular events in uterine cervical cancer,"

Sexually Transmitted Infections. 1998.

- [19] K. R. Beutner and S. Tying, "Human papillomavirus and human disease.," *Am. J. Med.*, 1997.
- [20] J. Doorbar, "The papillomavirus life cycle," *Journal of Clinical Virology*. 2005.
- [21] M. Sapp and M. Bienkowska-Haba, "Viral entry mechanisms: Human papillomavirus and a long journey from extracellular matrix to the nucleus," *FEBS Journal*. 2009.
- [22] F. X. Bosch, A. Lorincz, N. Muñoz, C. J. L. M. Meijer, and K. V. Shah, "The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer," *Journal of Clinical Pathology*. 2002.
- [23] A. T. Lorincz, R. Reid, A. B. Jensen, M. D. Greenberg, W. Lancaster, and R. J. Kurman, "Human papillomavirus infection of the cervix: Relative risk associations of 15 common anogenital types," *Obstet. Gynecol.*, 1992.
- [24] M. Schiffman *et al.*, "The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution," *Virology*, 2005.
- [25] M. Schiffman, N. Wentzensen, S. Wacholder, W. Kinney, J. C. Gage, and P. E. Castle, "Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer," *Journal of the National Cancer Institute*. 2011.
- [26] J. S. Smith *et al.*, "Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update," *Int. J. Cancer*, 2007.
- [27] R. Herrero *et al.*, "Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica," *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000.
- [28] J. Abu and Q. Davies, "Endocervical curettage at the time of colposcopic assessment of the uterine cervix," *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2005.
- [29] O. American College of and Gynecologists, "ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 61, April 2005. Human papillomavirus," *Obs. Gynecol*, 2005.
- [30] C. Ley *et al.*, "Articles: Determinants of genital human papillomavirus infection in young women," *J. Natl. Cancer Inst.*, 1991.
- [31] E. Rylander, L. Ruusuvaara, M. W. Almströmer, M. Evander, and G. Wadell, "The absence of vaginal human papillomavirus 16 DNA in women who have not experienced sexual intercourse.," *Obstet. Gynecol.*, 1994.
- [32] R. L. Winer, S. K. Lee, J. P. Hughes, D. E. Adam, N. B. Kiviat, and L. A. Koutsky, "Genital human papillomavirus infection: Incidence and risk factors in a cohort of female university students," *Am. J. Epidemiol.*, 2003.
- [33] A. Ferenczy, C. Bergeron, and R. M. Richart, "Human papillomavirus DNA in fomites on objects used for the management of patients with genital human papillomavirus infections.," *Obstet. Gynecol.*, 1989.
- [34] J. M. Marrazzo, K. Stine, and L. A. Koutsky, "Genital human papillomavirus infection in women who have sex with women: A review," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000.

- [35] B. A. Cohen, P. Honig, and E. Androphy, "Anogenital Warts in Children: Clinical and Virologic Evaluation for Sexual Abuse," *Arch. Dermatol.*, 1990.
- [36] M. J. Silverberg, P. Thorsen, H. Lindeberg, L. A. Grant, and K. V. Shah, "Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis," *Obstet. Gynecol.*, 2003.
- [37] S. Syrjanen and M. Puranen, "Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission.," *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, vol. 11, no. 2, pp. 259–274, 2000.
- [38] S. Obalek, S. Jablonska, M. Favre, L. Walczak, and G. Orth, "Condylomata acuminata in children: Frequent association with human papillomaviruses responsible for cutaneous warts," *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1990.
- [39] E. C. Siegfried and L. D. Frasier, "Anogenital skin diseases of childhood.," *Pediatr. Ann.*, 1997.
- [40] M. Durst, A. Kleinheinz, M. Hotz, and L. Gissmann, "The physical state of human papillomavirus type 16 DNA in benign and malignant genital tumours," *J. Gen. Virol.*, 1985.
- [41] M. H. Stoler, "A brief synopsis of the role of human papillomaviruses in cervical carcinogenesis," *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 1996.
- [42] J. G. Baseman and L. A. Koutsky, "The epidemiology of human papillomavirus infections," *Journal of Clinical Virology*. 2005.
- [43] N. Kiviat, "Natural history of cervical neoplasia: Overview and update," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1996.
- [44] D. R. Brown *et al.*, "A Longitudinal Study of Genital Human Papillomavirus Infection in a Cohort of Closely Followed Adolescent Women," *J. Infect. Dis.*, 2005.
- [45] G. Y. F. Ho, R. Bierman, L. Beardsley, C. J. Chang, and R. D. Burk, "Natural History of Cervicovaginal Papillomavirus Infection in Young Women," *N. Engl. J. Med.*, 1998.
- [46] A. B. Moscicki *et al.*, "The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women," *J. Pediatr.*, 1998.
- [47] A. B. Moscicki *et al.*, "Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women," *Lancet*, 2004.
- [48] N. F. Schlecht, "Human Papillomavirus Infection and Time to Progression and Regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia," *CancerSpectrum Knowl. Environ.*, 2003.
- [49] C. B. J. Woodman *et al.*, "Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: A longitudinal cohort study," *Lancet*, 2001.
- [50] W. D. Rosenfeld, E. Rose, S. H. Vermund, K. Schreiber, and R. D. Burk, "Follow-up evaluation of cervicovaginal human papillomavirus infection in adolescents," *J. Pediatr.*, 1992.
- [51] J. D. Wright *et al.*, "Cervical dysplasia in adolescents," *Obstetrics and Gynecology*.

- 2005.
- [52] A. Hildesheim *et al.*, "Risk factors for rapid-onset cervical cancer," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1999.
 - [53] E. F. Dunne *et al.*, "Prevalence of HPV infection among females in the United States," *J. Am. Med. Assoc.*, 2007.
 - [54] R. D. Burk, G. Y. F. Ho, L. Beardsley, M. Lempa, M. Peters, and R. Bierman, "Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women," *J. Infect. Dis.*, 1996.
 - [55] C. K. Fairley, S. Chen, A. Ugoni, S. N. Tabrizi, A. Forbes, and S. M. Garland, "Human papillomavirus infection and its relationship to recent and distant sexual partners," *Obstet. Gynecol.*, 1994.
 - [56] E. L. Franco, L. L. Villa, A. Ruiz, and M. C. Costa, "Transmission of cervical human papillomavirus infection by sexual activity: differences between low and high oncogenic risk types," *J. Infect. Dis.*, 1995.
 - [57] P. W. J. Melkert *et al.*, "Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent," *Int. J. Cancer*, 1993.
 - [58] J. J. Carter *et al.*, "Comparison of Human Papillomavirus Types 16, 18, and 6 Capsid Antibody Responses Following Incident Infection," *J. Infect. Dis.*, 2000.
 - [59] J. Dillner, "The serological response to papillomaviruses," *Seminars in Cancer Biology*. 1999.
 - [60] A. Molijn, B. Kleter, W. Quint, and L. J. Van Doorn, "Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections," *Journal of Clinical Virology*. 2005.
 - [61] C. for D. C. and Prevention, "Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002," *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2002.
 - [62] Centers for Disease Control and Prevention, *Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010*. 2010.
 - [63] S. Kanodia, L. Fahey, and W. M. Kast, "Mechanisms Used by Human Papillomaviruses to Escape the Host Immune Response," *Curr. Cancer Drug Targets*, 2007.
 - [64] M. Stanley, D. R. Lowy, and I. Frazer, "Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms," *Vaccine*, 2006.
 - [65] M. Stanley, "Immune responses to human papillomavirus," *Vaccine*. 2006.
 - [66] L. L. Villa *et al.*, "Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18," *Vaccine*, 2006.
 - [67] D. M. Harper *et al.*, "Sustained efficacy up to 4·5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial," *Lancet*, 2006.
 - [68] C. Mao *et al.*, "Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: A randomized controlled trial," *Obstet. Gynecol.*, 2006.

- [69] "Committee opinion No. 467: Human papillomavirus vaccination," *Obstetrics and Gynecology*. 2010.
- [70] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).," *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2010.
- [71] A. Senéjoux, "Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases: Commentary," *Colon and Rectum*. 2007.
- [72] J. Paavonen *et al.*, "Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women," *Lancet*, 2009.
- [73] J. Bornstein, "The HPV vaccines - Which to prefer?," *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2009.
- [74] W. K. Huh, J. E. Kendrick, and R. D. Alvarez, "New advances in vaccine technology and improved cervical cancer prevention," *Obstetrics and Gynecology*. 2007.
- [75] L. A. Padilla-Paz, "Human papillomavirus vaccine: History, immunology, current status, and future prospects," in *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2005.
- [76] A. G. Östör, "Natural history of cervical intraepithelial Neoplasia: A critical review," *International Journal of Gynecological Pathology*. 1993.
- [77] G. Y. F. Ho *et al.*, "Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia," *J. Natl. Cancer Inst.*, 1995.
- [78] A. J. Remmink *et al.*, "The presence of persistent high-risk hpv genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: Natural history up to 36 months," *Int. J. Cancer*, 1995.
- [79] N. C. Institute, "SEER Cancer Statistics Review 1975-2008 National Cancer Institute SEER Cancer Statistics Review 1975-2008 National Cancer Institute," *Cancer*, 2011. .
- [80] S. Gandini *et al.*, "Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis," *Int. J. Cancer*, 2008.
- [81] M. Plummer *et al.*, "Smoking and cervical cancer: Pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study," *Cancer Causes Control*, 2003.
- [82] P. E. Castle, "Beyond human papillomavirus: The cervix, exogenous secondary factors, and the development of cervical precancer and cancer," *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2004.
- [83] T. M. Becker *et al.*, "Cigarette Smoking and Other Risk Factors for Cervical Dysplasia in Southwestern Hispanic and Non-Hispanic White Women," *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1994.
- [84] U.S. Department of Health and Human Services, "Executive Summary," *Heal. Consequences Smok. -- 50 Years Prog. A Rep. Surg. Gen.*, 2004.
- [85] C. F. Amburgey, J. VanEenwyk, F. G. Davis, P. E. Bowen, V. Persky, and J. Goldberg, "Undemutrition as a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia: A case-Control

- analysis," *Nutr. Cancer*, 1993.
- [86] et al Appleby, beral, "Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies," *Lancet*, 2007.
 - [87] E. M. De Villiers, "Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma," *International Journal of Cancer*. 2003.
 - [88] P. E. Castle, J. L. Walker, M. Schiffman, and C. M. Wheeler, "Hormonal contraceptive use, pregnancy and parity, and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 3 among oncogenic HPV DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology," *Int. J. Cancer*, 2005.
 - [89] S. Yasmeen *et al.*, "Incidence of cervical cytological abnormalities with aging in the Women's Health Initiative: A randomized controlled trial," *Obstet. Gynecol.*, 2006.
 - [90] N. Muñoz *et al.*, "Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: The IARC multicentric case-control study," *Lancet*, 2002.
 - [91] L. A. Brinton *et al.*, "Parity as a risk factor for cervical cancer," *Am. J. Epidemiol.*, 1989.
 - [92] T. C. Wright, T. V Ellerbrock, M. A. Chiasson, N. Van Devanter, and X. W. Sun, "Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. New York Cervical Disease Study.," *Obstet. Gynecol.*, 1994.
 - [93] T. V. Ellerbrock *et al.*, "Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women," *J. Am. Med. Assoc.*, 2000.
 - [94] L. S. Massad *et al.*, "2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors," *Obstetrics and Gynecology*. 2013.
 - [95] V. B. Benard, S. S. Coughlin, T. Thompson, and L. C. Richardson, "Cervical cancer incidence in the United States by area of residence, 1998-2001," *Obstet. Gynecol.*, 2007.
 - [96] K. L. Noller, "Cervical cytology screening and evaluation," *Obstetrics and Gynecology*. 2005.
 - [97] World Health Organization, "WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention," 2013.
 - [98] T. J. Herzog and B. J. Monk, "Reducing the burden of glandular carcinomas of the uterine cervix," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007.
 - [99] J. A. Carmichael, J. F. Jeffrey, H. D. Steele, and I. D. Ohlke, "The cytologic history of 245 patients developing invasive cervical carcinoma," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1984.
 - [100] W. F. Griffith, G. S. Stuart, K. L. Gluck, and S. F. Heartwell, "Vaginal speculum lubrication and its effects on cervical cytology and microbiology," *Contraception*, 2005.
 - [101] O. Harmanli and K. A. Jones, "Using lubricant for speculum insertion," *Obstetrics and*

Gynecology, 2010.

- [102] M. Spitzer, "Lower genital tract intraepithelial neoplasia in HIV-infected women: Guidelines for evaluation and management," *Obstetrical and Gynecological Survey*. 1999.
- [103] A. Goodman and M. L. Hutchinson, "Cell surplus on sampling devices after routine cervical cytologic smears. A study of residual cell populations.," *J. Reprod. Med.*, 1996.
- [104] E. Davey *et al.*, "Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: A systematic review," *Lancet*. 2006.
- [105] G. F. Sawaya and D. A. Grimes, "New technologies in cervical cytology screening: A word of caution," *Obstetrics and Gynecology*. 1999.
- [106] G. Ronco *et al.*, "Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial," *Lancet Oncol.*, 2006.
- [107] M. Arbyn, C. Bergeron, P. Klinkhamer, P. Martin-Hirsch, A. G. Siebers, and J. Bulten, "Liquid compared with conventional cervical cytology: A systematic review and meta-analysis," *Obstetrics and Gynecology*. 2008.
- [108] A. G. Siebers, P. J. J. M. Klinkhamer, M. Arbyn, A. O. Raifu, L. F. A. G. Massuger, and J. Bulten, "Cytologic detection of cervical abnormalities using liquid-based compared with conventional cytology: A randomized controlled trial," *Obstet. Gynecol.*, 2008.
- [109] "ACOG Practice Bulletin no. 109: Cervical cytology screening.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 114, no. 6, pp. 1409–1420, Dec. 2009.
- [110] USPSTF, "Screening for cervical cancer: recommendations and rationale," 2010.
- [111] A. S. Case *et al.*, "Cervical intraepithelial neoplasia in adolescent women: Incidence and treatment outcomes," *Obstet. Gynecol.*, 2006.
- [112] A. B. Moscicki, "Impact of HPV infection in adolescent populations," *Journal of Adolescent Health*. 2005.
- [113] A. B. Moscicki *et al.*, "Risks for cervical intraepithelial neoplasia 3 among adolescents and young women with abnormal cytology," *Obstet. Gynecol.*, 2008.
- [114] K. Moore, A. Cofer, L. Elliot, G. Lanneau, J. Walker, and M. A. Gold, "Adolescent cervical dysplasia: histologic evaluation, treatment, and outcomes.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 197, no. 2, p. 141.e1-6, Aug. 2007.
- [115] J. E Kaplan, C. Benson, K. Holmes, J. Brooks, A. Pau, and H. Masur, *Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America*, vol. 58. 2009.
- [116] M. Spitzer and R. Burk, "ACOG Practice Bulletin No. 61: Human papillomavirus," *Obstet. Gynecol.*, 2005.
- [117] X. Castellsague *et al.*, "Worldwide human papillomavirus etiology of cervical

- adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention.," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 98, no. 5, pp. 303–315, Mar. 2006.
- [118] T. C. Wright, L. S. Massad, C. J. Dunton, M. Spitzer, E. J. Wilkinson, and D. Solomon, "2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007.
 - [119] P. E. Castle, B. Fetterman, N. Poitras, T. Lorey, R. Shaber, and W. Kinney, "Five-year experience of human papillomavirus DNA and Papanicolaou test cotesting.," *Obstet. Gynecol.*, 2009.
 - [120] S. D. Datta *et al.*, "Human papillomavirus infection and cervical cytology in women screened for cervical cancer in the United States, 2003-2005," *Ann. Intern. Med.*, 2008.
 - [121] D. Saslow *et al.*, "American cancer society, american society for colposcopy and cervical pathology, and american society for clinical pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer," *J. Low. Genit. Tract Dis.*, 2012.
 - [122] M. J. Khan *et al.*, "The elevated 10-Year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice," *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005.
 - [123] J. Cuzick *et al.*, "Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening," *Int. J. Cancer*, 2006.
 - [124] M.-H. Mayrand *et al.*, "Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou Screening Tests for Cervical Cancer," *N. Engl. J. Med.*, 2007.
 - [125] G. Ronco *et al.*, "Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial," *Lancet Oncol.*, 2010.
 - [126] The ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group, "Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003.
 - [127] G. F. Sawaya, "Rightsizing cervical cancer screening," *Archives of Internal Medicine*. 2010.
 - [128] L. Kuhn, L. Denny, A. Pollack, A. Lorincz, R. M. Richart, and T. C. Wright, "Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low- resource settings," *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000.
 - [129] W. K. Kinney, M. M. Manos, L. B. Hurley, and J. E. Ransley, "Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses," *Obstet. Gynecol.*, 1998.
 - [130] C. Zhao, A. Florea, A. Onisko, and R. M. Austin, "Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: Results from a large academic womens hospital laboratory employing sensitive screening methods," *Gynecol. Oncol.*, 2009.
 - [131] S. P.F., G. M., O. D.M., and S. J.I., "Clinical significance of atypical glandular cells on

- cervical cytology," *Obstet. Gynecol.*, 2006.
- [132] P. E. Castle, B. Fetterman, N. Poitras, T. Lorey, R. Shaber, and W. Kinney, "Relationship of atypical glandular cell cytology, age, and human papillomavirus detection to cervical and endometrial cancer risks," *Obstet. Gynecol.*, 2010.
 - [133] E. R. Z. M. De Oliveira *et al.*, "Prediction of high-grade cervical disease with human papillomavirus detection in women with glandular and squamous cytologic abnormalities," *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2006.
 - [134] L. A. Boardman, C. Stanko, S. Weitzen, and C. J. Sung, "Atypical squamous cells of undetermined significance: Human papillomavirus testing in adolescents," *Obstet. Gynecol.*, 2005.
 - [135] V. A. Fitzhugh and D. S. Heller, "Significance of a diagnosis of microorganisms on pap smear," *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2008.
 - [136] T. J. Browne, D. R. Genest, and E. S. Cibas, "The clinical significance of benign-appearing endometrial cells on a Papanicolaou test in women 40 years or older," *Am. J. Clin. Pathol.*, 2005.
 - [137] C. S.B. *et al.*, "Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting," *Obstet. Gynecol.*, 2008.
 - [138] M. del Pino *et al.*, "Value of p16INK4a as a marker of progression/regression in cervical intraepithelial neoplasia grade 1," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2009.
 - [139] Z. C. *et al.*, "Diagnostic accuracy of guided cervical biopsies: A prospective multicenter study comparing the histopathology of simultaneous biopsy and cone specimen," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2010.
 - [140] J. C. Gage *et al.*, "Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy," *Obstet. Gynecol.*, 2006.
 - [141] R. G. Pretorius *et al.*, "Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2004.
 - [142] Z. Most and U. Kingdom, "Colposcopic terminology : the 2011 IFCPC nomenclature," pp. 51–57, 2011.
 - [143] D. A. Grainger, D. K. Roberts, M. M. Wells, and D. V. Horbelt, "The value of endocervical curettage in the management of the patient with abnormal cervical cytologic findings," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1987.
 - [144] "ACOG practice bulletin No. 99: Management of abnormal cervical cytology and histology," *Obstetrics and Gynecology*. 2008.
 - [145] C. O. Granai, I. Jelen, F. Louis, C. Y. Kawada, and S. L. Curry, "The value of endocervical curettage as part of the standard colposcopic evaluation.," *J. Reprod. Med.*, vol. 30, no. 5, pp. 373–375, May 1985.
 - [146] N. Hussein-zadeh, V. Carter, and T. Wesseler, "Significance of positive endocervical curettage in predicting endocervical canal involvement in patients with cervical intraepithelial neoplasia," *Gynecol. Oncol.*, 1989.

- [147] S. J.O., L. J.S., A. R., J. O. Schorge, J. S. Lea, and R. Ashfaq, "Postconization Surveillance of Cervical Adenocarcinoma in Situ: A Prospective Trial," *J. Reprod. Med. Obstet. Gynecol.*, 2003.
- [148] S. R. Basu P, *Atlas of colposcopy – principles and practice*. 2017.
- [149] C. Cancer, "ACOG Committee Opinion no. 463: Cervical cancer in adolescents: screening, evaluation, and management.," *Obstet. Gynecol.*, 2010.
- [150] T. M. Numnum, T. O. Kirby, C. A. Leath, W. K. Huh, R. D. Alvarez, and J. M. Straughn, "A prospective evaluation of 'see and treat' in women with HSIL Pap smear results: Is this an appropriate strategy?," in *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2005.
- [151] T. C. Krivak, G. S. Rose, J. W. McBroom, J. W. Carlson, W. E. Winter, and E. R. Kost, "Cervical adenocarcinoma in Situ: A systematic review of therapeutic options and predictors of persistent or recurrent disease," *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2001.
- [152] P. P. Martin-Hirsch, E. Paraskevaidis, and H. C. Kitchener, "Surgery for cervical intraepithelial neoplasia," in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1999.
- [153] M. Follen Mitchell, G. Tortolero-Luna, E. Cook, L. Whittaker, H. Rhodes-Morris, and E. Silva, "A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix," *Obstet. Gynecol.*, 1998.
- [154] E. Paraskevaidis, L. Jandial, E. M. F. Mann, P. M. Fisher, and H. C. Kitchener, "Pattern of Treatment Failure Following Laser for Cervical Intraepithelial Neoplasia - Implications for Follow-up Protocol," *Obstet. Gynecol.*, 1991.
- [155] K. P. Himes and H. N. Simhan, "Time from cervical conization to pregnancy and preterm birth," *Obstet. Gynecol.*, vol. 109, no. 2 PART 1, pp. 314–319, 2007.
- [156] M. Jakobsson *et al.*, "Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth," *Obstet. Gynecol.*, 2009.
- [157] M. Kyrgiou, G. Koliopoulos, P. Martin-Hirsch, M. Arbyn, W. Prendiville, and E. Paraskevaidis, "Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: Systematic review and meta-analysis," *Lancet*, vol. 367, no. 9509, pp. 489–498, 2006.
- [158] L. Sadler, A. Saftlas, W. Wang, M. Exeter, J. Whittaker, and L. McCowan, "Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia and Risk of Preterm Delivery," *J. Am. Med. Assoc.*, 2004.
- [159] S. L. A. Samson, J. R. Bentley, T. J. Fahey, D. J. McKay, and G. H. Gill, "The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome," *Obstet. Gynecol.*, 2005.
- [160] C. L. Werner, J. Y. Lo, T. Heffernan, W. F. Griffith, D. D. McIntire, and K. J. Leveno, "Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth," *Obstet. Gynecol.*, 2010.
- [161] F. Bruinsma, J. Lumley, J. Tan, and M. Quinn, "Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth," *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, 2007.

- [162] S. Shanbhag, H. Clark, V. Timmaraju, S. Bhattacharya, and M. Cruickshank, "Pregnancy outcome after treatment for cervical intraepithelial neoplasia," *Obstet. Gynecol.*, 2009.
- [163] H. De Vuyst, F. Lillo, N. Broutet, and J. S. Smith, "HIV, human papillomavirus, and cervical neoplasia and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy," *European Journal of Cancer Prevention*. 2008.
- [164] R. Tandon *et al.*, "Abnormal anal cytology in HIV-infected women," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2010.
- [165] M. Maiman, R. G. Fruchter, E. Serur, J. C. Remy, G. Feuer, and J. Boyce, "Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia," *Gynecol. Oncol.*, 1990.
- [166] L. Ahdieh *et al.*, "Prevalence, Incidence, and Type-Specific Persistence of Human Papillomavirus in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive and HIV-Negative Women," *J. Infect. Dis.*, 2001.
- [167] D. R. Brown, J. T. Bryan, H. Cramer, B. P. Katz, V. Handy, and K. H. Fife, "Detection of multiple human papillomavirus types in condylomata acuminata from immunosuppressed patients," *J. Infect. Dis.*, 1994.
- [168] J. M. Palefsky *et al.*, "Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women," *J. Natl. Cancer Inst.*, 1999.
- [169] J. M. Palefsky, E. A. Holly, M. L. Ralston, M. Da Costa, and R. M. Greenblatt, "Prevalence and Risk Factors for Anal Human Papillomavirus Infection in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive and High-Risk HIV-Negative Women," *J. Infect. Dis.*, 2001.
- [170] P. Hillemanns *et al.*, "Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cytologic abnormalities in HIV-seropositive women," *AIDS*, 1996.
- [171] I. Heard, V. Potard, H. Foulot, C. Chapron, D. Costagliola, and M. D. Kazatchkine, "High rate of recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after surgery in HIV-positive women," *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2005.
- [172] I. Heard, J. M. Palefsky, and M. D. Kazatchkine, "The impact of HIV antiviral therapy on human papillomavirus (HPV) infections and HPV-related diseases," *Antiviral Therapy*. 2004.
- [173] S. De Sanjosé and J. Palefsky, "Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men," in *Virus Research*, 2002.
- [174] J. Ferlay, H. R. Shin, F. Bray, D. Forman, C. Mathers, and D. M. Parkin, "Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008," *Int. J. Cancer*, 2010.
- [175] R. Siegel, E. Ward, O. Brawley, and A. Jemal, "Cancer statistics, 2011," *CA. Cancer J. Clin.*, 2011.
- [176] A. Jemal, R. Siegel, J. Xu, and E. Ward, "Cancer Statistics , 2010 BOTH SEXES FEMALE BOTH SEXES ESTIMATED DEATHS," *A Cancer J. Clin.*, 2010.
- [177] A. Jemal *et al.*, "Cancer statistics, 2006. TL - 56," *CA. Cancer J. Clin.*, 2006.

- [178] A. Berrington De González and J. Green, "Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: Collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies," *Int. J. Cancer*, 2007.
- [179] J. M. M. Walboomers *et al.*, "Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide," *J. Pathol.*, 1999.
- [180] J. Li *et al.*, "Radical abdominal trachelectomy for cervical malignancies: Surgical, oncological and fertility outcomes in 62 patients," *Gynecol. Oncol.*, vol. 121, no. 3, pp. 565–570, 2011.
- [181] S. Bulk *et al.*, "Preferential risk of HPV16 for squamous cell carcinoma and of HPV18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in The Netherlands," *Br. J. Cancer*, 2006.
- [182] B. Romanowski *et al.*, "Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years.," *Lancet (London, England)*, vol. 374, no. 9706, pp. 1975–1985, Dec. 2009.
- [183] G. D. Datta, G. A. Colditz, I. Kawachi, S. V. Subramanian, J. R. Palmer, and L. Rosenberg, "Individual-, neighborhood-, and state-level socioeconomic predictors of cervical carcinoma screening among U.-S. black women: A multilevel analysis," *Cancer*, 2006.
- [184] C. L. Trimble *et al.*, "Active and passive cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia," *Obstet. Gynecol.*, 2005.
- [185] J. Koshiol *et al.*, "Smoking and time to clearance of human papillomavirus infection in HIV-seropositive and HIV-seronegative women," *Am. J. Epidemiol.*, 2006.
- [186] D. Hellberg and U. Stendahl, "The biological role of smoking, oral contraceptive use and endogenous sexual steroid hormones in invasive squamous epithelial cervical cancer," *Anticancer Research*. 2005.
- [187] V. Moreno *et al.*, "Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: The IARC multicentric case-control study," *Lancet*, 2002.
- [188] F. X. Bosch and N. Muñoz, "The viral etiology of cervical cancer," in *Virus Research*, 2002.
- [189] A. M. Helt, J. O. Funk, and D. A. Galloway, "Inactivation of both the retinoblastoma tumor suppressor and p21 by the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein is necessary to inhibit cell cycle arrest in human epithelial cells," *J. Virol.*, 2002.
- [190] J. E.E. and W. S.I., "Cervical cancer and human papillomaviruses: Inactivation of retinoblastoma and other tumor suppressor pathways," *Curr. Mol. Med.*, 2006.
- [191] D. L. Jones and K. Münger, "Analysis of the p53-mediated G1 growth arrest pathway in cells expressing the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein," *J. Virol.*, vol. 71, no. 4, pp. 2905–2912, Apr. 1997.
- [192] N. Wentzensen, S. Vinokurova, and M. Von Knebel Doeberitz, "Systematic review of

- genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract," *Cancer Research*. 2004.
- [193] F. Mantovani and L. Banks, "Inhibition of E6 induced degradation of p53 is not sufficient for stabilization of p53 protein in cervical tumour derived cell lines," *Oncogene*, 1999.
- [194] K. Münger *et al.*, "Biological activities and molecular targets of the human papillomavirus E7 oncoprotein," *Oncogene*. 2001.
- [195] L. B. Hoffman, O. J. Schorge, I. J. Schaffer, M. L. Halverson, D. K. Bradshaw, and F. G. Cunningham, "Williams Gynecology," *Williams Gynecology*. 2012.
- [196] E. Henriksen, "The lymphatic spread of carcinoma of the cervix and of the body of the uterus. A study of 420 necropsies," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1949.
- [197] R. C. Jaworski, J. M. Roberts, S. J. Robboy, and P. Russell, "Chapter 10 Cervical glandular neoplasia," 2009, pp. 249–279.
- [198] F. Landoni, A. Maneo, I. Zapardiel, V. Zanagnolo, and C. Mangioni, "Class I versus class III radical hysterectomy in stage IB1-IIA cervical cancer. A prospective randomized study," *European Journal of Surgical Oncology*. 2012.
- [199] K. Y. Look *et al.*, "An analysis of cell type in patients with surgically staged Stage IB carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study," *Gynecol. Oncol.*, 1996.
- [200] P. J. Eifel, M. Morris, M. J. Oswald, J. Taylor Wharton, and L. Delclos, "Adenocarcinoma of the uterine cervix prognosis and patterns of failure in 367 cases," *Cancer*, 1990.
- [201] M. A. Quinn *et al.*, "Carcinoma of the Cervix Uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer," *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 2006.
- [202] J. Albores-Saavedra *et al.*, "Terminology of endocrine tumors of the uterine cervix: Results of a workshop sponsored by the College of American Pathologists and the National Cancer Institute," *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 1997.
- [203] A. N. Viswanathan, M. T. Deavers, A. Jhingran, P. T. Ramirez, C. Levenback, and P. J. Eifel, "Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: Outcome and patterns of recurrence," in *Gynecologic Oncology*, 2004.
- [204] B. Patsner, "Topical acetone for control of life-threatening vaginal hemorrhage from recurrent gynecologic cancer.," *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, vol. 14, no. 1, pp. 33–35, 1993.
- [205] K. S. Kapp *et al.*, "Analysis of the prognostic impact of tumor embolization before definitive radiotherapy for cervical carcinoma," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2005.
- [206] A. G. Benoit, G. V. Krepart, and R. J. Lotocki, "Results of prior cytologic screening in patients with a diagnosis of Stage I carcinoma of the cervix," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1984.
- [207] H. J. Soost, H. J. Lange, W. Lehmacher, and B. Ruffing-Kullmann, "The validation of cervical cytology. Sensitivity, specificity and predictive values," *Acta Cytol*, 1991.

- [208] D. G. Mitchell *et al.*, "Early invasive cervical cancer: Tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG 183 intergroup study," *J. Clin. Oncol.*, 2006.
- [209] S. Bipat, A. S. Glas, J. Van Der Velden, A. H. Zwinderman, P. M. M. Bossuyt, and J. Stoker, "Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: A systematic review," *Gynecologic Oncology*. 2003.
- [210] L. E. Subak, H. Hricak, C. B. Powell, E. Azizi, and J. L. Stern, "Cervical carcinoma: Computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging," *Obstet. Gynecol.*, 1995.
- [211] H. Hricak *et al.*, "Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: Results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183," *J. Clin. Oncol.*, 2005.
- [212] N. R. Abu-Rustum, Y. Sonoda, D. Black, D. A. Levine, D. S. Chi, and R. R. Barakat, "Fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for cervical carcinoma: Technique and review of the literature," *Gynecol. Oncol.*, 2006.
- [213] A. Olawaiye, M. Del Carmen, R. Tambouret, A. Goodman, A. Fuller, and L. R. Duska, "Abdominal radical trachelectomy: Success and pitfalls in a general gynecologic oncology practice," *Gynecol. Oncol.*, vol. 112, no. 3, pp. 506–510, 2009.
- [214] M. Follen *et al.*, "Imaging in cervical cancer," *Cancer*, vol. 98, no. 9 Suppl, pp. 2028–2038, Nov. 2003.
- [215] T. Belhocine *et al.*, "Contribution of whole-body¹⁸F-FDG PET imaging in the management of cervical cancer," *Gynecol. Oncol.*, 2002.
- [216] L. J. Havrilesky, S. L. Kulasingam, D. B. Matchar, and E. R. Myers, "FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer," *Gynecologic Oncology*. 2005.
- [217] S. Sironi *et al.*, "Lymph Node Metastasis in Patients with Clinical Early-Stage Cervical Cancer: Detection with Integrated FDG PET/CT," *Radiology*, 2006.
- [218] D. Querleu, D. Dargent, Y. Ansquer, E. Leblanc, and F. Narducci, "Extraperitoneal endosurgical aortic and common iliac dissection in the staging of bulky or advanced cervical carcinomas," *Cancer*, 2000.
- [219] S. A. Vasilev and K. F. McGonigle, "Extraperitoneal laparoscopic para-aortic lymph node dissection," *Gynecol. Oncol.*, 1996.
- [220] B. A. Goff, H. G. Muntz, P. J. Paley, H. K. Tamimi, W. J. Koh, and B. E. Greer, "Impact of surgical staging in women with locally advanced cervical cancer," *Gynecol. Oncol.*, 1999.
- [221] N. F. Hacker, G. V. Wain, and J. L. Nicklin, "Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma," *Int. J. Gynecol. Cancer*, 1995.
- [222] K. Holcomb, O. Abulafia, R. P. Matthews, N. Gabbur, Y. C. Lee, and A. Buhl, "The impact of pretreatment staging laparotomy on survival in locally advanced cervical carcinoma," *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 1999.

- [223] E. Leblanc *et al.*, "Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma," *Gynecol. Oncol.*, 2007.
- [224] G. O. Downey, R. A. Potish, L. L. Adcock, K. A. Prem, and L. B. Twiggs, "Pretreatment surgical staging in cervical carcinoma: Therapeutic efficacy of pelvic lymph node resection," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1989.
- [225] J. A. Cosin, J. M. Fowler, M. D. Chen, P. J. Paley, L. F. Carson, and L. B. Twiggs, "Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma: The case for lymph node debulking," *Cancer*, 1998.
- [226] R. Kupets, G. M. Thomas, and A. Covens, "Is there a role for pelvic lymph node debulking in advanced cervical cancer?," *Gynecol. Oncol.*, 2002.
- [227] D. Lorusso, F. Petrelli, A. Coinu, F. Raspagliesi, and S. Barni, "A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer," *Gynecologic Oncology*. 2014.
- [228] F. B. Stehman, B. N. Bundy, P. J. Disaia, H. M. Keys, J. E. Larson, and W. C. Fowler, "Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the gynecologic oncology group," *Cancer*, 1991.
- [229] G. Delgado *et al.*, "A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study," *Gynecol. Oncol.*, vol. 35, no. 3, pp. 314–320, 1989.
- [230] D. J. Tinga, P. R. Timmer, J. Bouma, and J. G. Aalders, "Prognostic significance of single versus multiple lymph node metastases in cervical carcinoma stage IB," *Gynecol. Oncol.*, 1990.
- [231] N. Takeshima, K. Yanoh, T. Tabata, K. Nagai, Y. Hirai, and K. Hasumi, "Assessment of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics staging for early invasive squamous cervical cancer," *Gynecol. Oncol.*, 1999.
- [232] A. G. Ostor, "Pandora's box or Ariadne's thread? Definition and prognostic significance of microinvasion in the uterine cervix. Squamous lesions.," *Pathol. Annu.*, vol. 30 Pt 2, pp. 103–136, 1995.
- [233] E. Keighley, "Carcinoma of the cervix among prostitutes in a women's prison," *Br. J. Vener. Dis.*, vol. 44, no. 3, pp. 254–255, Sep. 1968.
- [234] P. Kolstad, "Follow-up study of 232 patients with stage Ia1 and 411 patients with stage Ia2 squamous cell carcinoma of the cervix (microinvasive carcinoma)," *Gynecol. Oncol.*, 1989.
- [235] M. Morris, M. F. Mitchell, E. G. Silva, L. J. Copeland, and D. M. Gershenson, "Cervical conization as definitive therapy for early invasive squamous carcinoma of the cervix," *Gynecol. Oncol.*, 1993.
- [236] H. O. Smith *et al.*, "Is there a difference in survival for IA1 and IA2 adenocarcinoma of the uterine cervix?," *Gynecologic Oncology*. 2002.
- [237] P. W. Grigsby and C. A. Perez, "Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: Stage IA and carcinoma in situ," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1991.

- [238] A. D. Hamberger, G. H. Fletcher, and J. T. Wharton, "Results of treatment of early stage I carcinoma of the uterine cervix with intracavitary radium alone.," *Cancer*, vol. 41, no. 3, pp. 980–985, Mar. 1978.
- [239] M. S. PIVER, F. RUTLEDGE, and J. P. SMITH, "Five Classes of Extended Hysterectomy for Women With Cervical Cancer," *Obstet. Gynecol.*, vol. 44, no. 2, 1974.
- [240] F. Landoni *et al.*, "Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study.," *Gynecol. Oncol.*, vol. 80, no. 1, pp. 3–12, Jan. 2001.
- [241] M. Canis, G. Mage, A. Wattiez, J. L. Pouly, H. Manhes, and M. A. Bruhat, "[Does endoscopic surgery have a role in radical surgery of cancer of the cervix uteri?].," *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*, vol. 19, no. 7. France, p. 921, 1990.
- [242] C. R. Nezhat, M. O. Burrell, F. R. Nezhat, B. B. Benigno, and C. E. Welander, "Laparoscopic radical hysterectomy with paraaortic and pelvic node dissection," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1992.
- [243] P. T. Ramirez, P. T. Soliman, K. M. Schmeler, R. dos Reis, and M. Frumovitz, "Laparoscopic and robotic techniques for radical hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer," *Gynecologic Oncology*. 2008.
- [244] C.-L. Lee, S. Kusunoki, K.-G. Huang, K.-Y. Wu, C.-Y. Huang, and C.-F. Yen, "Long-term survival outcomes of laparoscopic staging surgery in treating endometrial cancer: 20 years of follow-up.," *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 55, no. 4, pp. 545–551, Aug. 2016.
- [245] F. Marin, M. Plesca, C. I. Bordea, M. A. Moga, and A. Blidaru, "Types of radical hysterectomies : From Thoma Ionescu and Wertheim to present day," *J. Med. Life*, vol. 7, no. 2, pp. 172–176, Jun. 2014.
- [246] F. Landoni *et al.*, "Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer," *Lancet*, 1997.
- [247] G. P. Sutton *et al.*, "Ovarian metastases in stage IB carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1992.
- [248] A. Sedlis, B. N. Bundy, M. Z. Rotman, S. S. Lentz, L. I. Muderspach, and R. J. Zaino, "A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A gynecologic oncology group study," *Gynecol. Oncol.*, 1999.
- [249] W. A. Peters *et al.*, "Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix," *J. Clin. Oncol.*, 2000.
- [250] H. M. Keys *et al.*, "Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: A randomized trial of the Gynecologic Oncology Group," in *Gynecologic Oncology*, 2003.
- [251] P. J. Eifel, T. W. Burke, L. Delclos, J. T. Wharton, and M. J. Oswald, "Early stage I adenocarcinoma of the uterine cervix: Treatment results in patients with tumors ≤ 4 cm in diameter," *Gynecol. Oncol.*, 1991.

- [252] P. J. Eifel, T. W. Burke, M. Morris, and T. L. Smith, "Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma," *Gynecol. Oncol.*, 1995.
- [253] M. P. Hopkins, R. W. Schmidt, J. A. Roberts, and G. W. Morley, "The prognosis and treatment of stage i adenocarcinoma of the cervix," *Obstet. Gynecol.*, 1988.
- [254] T. Nakano, T. Arai, S. Morita, and K. Oka, "Radiation therapy alone for adenocarcinoma of the uterine cervix.," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 32, no. 5, pp. 1331–1336, Jul. 1995.
- [255] L. J. *et al.*, "Prognostic factors of the uterine cervix adenocarcinoma," *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1998.
- [256] D. F. Silver, R. E. Hempling, M. S. Piver, F. O. Recio, and G. H. Eltabbakh, "Stage I adenocarcinoma of the cervix: Does lesion size affect treatment options and prognosis?," *Am. J. Clin. Oncol. Cancer Clin. Trials*, 1998.
- [257] M. J. Quinn, N. Cooper, B. Rachet, E. Mitry, L. M. Woods, and M. P. Coleman, "Survival from cancer of the uterine cervix in England and Wales up to 2001," *Br. J. Cancer*, vol. 99 Suppl 1, no. Suppl 1, pp. S59–S62, Sep. 2008.
- [258] M. Morris *et al.*, "Pelvic Radiation with Concurrent Chemotherapy Compared with Pelvic and Para-Aortic Radiation for High-Risk Cervical Cancer," *N. Engl. J. Med.*, 1999.
- [259] H. M. Keys *et al.*, "Cisplatin, Radiation, and Adjuvant Hysterectomy Compared with Radiation and Adjuvant Hysterectomy for Bulky Stage IB Cervical Carcinoma," *N. Engl. J. Med.*, 1999.
- [260] P. G. Rose, L. P. Adler, M. Rodriguez, P. F. Faulhaber, F. W. Abdul-Karim, and F. Miraldi, "Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: A surgicopathologic study," *J. Clin. Oncol.*, 1999.
- [261] C. W. Whitney *et al.*, "Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study," *J. Clin. Oncol.*, 1999.
- [262] C. Cancer and M. C. Cccmac, "Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer : individual patient data meta-analysis (Review)," no. 1, 2010.
- [263] R. R. Million, F. Rutledge, and G. H. Fletcher, "Stage IV carcinoma of the cervix with bladder invasion," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1972.
- [264] S. K. Upadhyay, R. P. Symonds, M. Haelterman, and E. R. Watson, "The treatment of Stage IV carcinoma of cervix by radical dose radiotherapy," *Radiother. Oncol.*, 1988.
- [265] R. L. Coleman, E. D. Keeney, R. S. Freedman, T. W. Burke, P. J. Eifel, and F. N. Rutledge, "Radical Hysterectomy for Recurrent Carcinoma of the Uterine Cervix after Radiotherapy," *Gynecol. Oncol.*, 1994.
- [266] J. S. Berek, C. Howe, L. D. Lagasse, and N. F. Hacker, "Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: Survival and morbidity analysis of the 45-year experience at

- UCLA," in *Gynecologic Oncology*, 2005.
- [267] G. L. Goldberg, P. Sukumvanich, M. H. Einstein, H. O. Smith, P. S. Anderson, and A. L. Fields, "Total pelvic exenteration: The Albert Einstein College of Medicine/Montefiore Medical Center Experience (1987 to 2003)," *Gynecol. Oncol.*, 2006.
 - [268] T. Ijaz, P. J. Eifel, T. Burke, and M. J. Oswald, "Radiation therapy of pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical carcinoma," *Gynecol. Oncol.*, 1998.
 - [269] H. Ito *et al.*, "Radiotherapy for centrally recurrent cervical cancer of the vaginal stump following hysterectomy," *Gynecol. Oncol.*, 1997.
 - [270] R. Lanciano, *Lanciano RR*adiotherapy for the treatment of locally recurrent cervical cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 21: 113-115. 1996.
 - [271] M. E. Potter, R. D. Alvarez, F. L. Gay, H. M. Shingleton, S. J. Soong, and K. D. Hatch, "Optimal therapy for pelvic recurrence after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer," *Gynecol. Oncol.*, 1990.
 - [272] J. T. Thigpen, R. Vance, L. Punecky, and T. Khansur, "Chemotherapy as a palliative treatment in carcinoma of the uterine cervix," *Semin Oncol*, 1995.
 - [273] J. B. Vermorken, "The role of chemotherapy in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a review," *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 3, no. 3, pp. 129–142, May 1993.
 - [274] B. J. Monk *et al.*, "Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study," *J. Clin. Oncol.*, 2009.
 - [275] Department of Health Hong Kong, "Statistics of Cervical Cancer," no. March, pp. 1–3, 2016.
 - [276] R. L. Siegel, K. D. Miller, and A. Jemal, "Cancer statistics, 2018," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 68, no. 1, pp. 7–30, 2018.
 - [277] É. Beaujouan and T. Sobotka, "Late Motherhood in Low-Fertility Countries: Reproductive Intentions, Trends and Consequences," *Hum. Fertil. Database Res. Rep. HFD RR*, pp. 2017–2, 2017.
 - [278] EU Employment and Social Policies, "EU Employment and Social Situation," *Soc. Eur. Q. Rev.*, 2013.
 - [279] National Cancer Institute, "Cervical Cancer - Cancer Stat Facts," *SEER Cancer Stat Facts: Cervical Cancer*, 2017. .
 - [280] D. Dargent, X. Martin, A. Sacchetoni, and P. Mathevet, "Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: A treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients," *Cancer*, vol. 88, no. 8, pp. 1877–1882, 2000.
 - [281] J. R. Smith *et al.*, "Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma.," *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 104, no. 10, pp. 1196–1200, 1997.
 - [282] M. Roy and M. Plante, "Pregnancies after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 179, no. 6 I, pp. 1491–1496, 1998.

- [283] Y. Sonoda *et al.*, "A fertility-sparing alternative to radical hysterectomy: How many patients may be eligible?," *Gynecologic Oncology*. 2004.
- [284] P. Marchiole, M. Benchaib, A. Buenerd, E. Lazlo, D. Dargent, and P. Mathevet, "Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): A comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH)," *Gynecol. Oncol.*, 2007.
- [285] M. E. Beiner and A. Covens, "Surgery insight: Radical vaginal trachelectomy as a method of fertility preservation for cervical cancer," *Nature Clinical Practice Oncology*. 2007.
- [286] M. Plante, "Evolution in fertility-preserving options for early-stage cervical cancer: Radical trachelectomy, simple trachelectomy, neoadjuvant chemotherapy," *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 23, no. 6, pp. 982–989, 2013.
- [287] J. Y. Park, D. Y. Kim, J. H. Kim, Y. M. Kim, Y. T. Kim, and J. H. Nam, "Outcomes after radical hysterectomy according to tumor size divided by 2-cm interval in patients with early cervical cancer," *Ann. Oncol.*, 2011.
- [288] P. Marchiole, M. Benchaib, A. Buenerd, E. Lazlo, D. Dargent, and P. Mathevet, "Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): A comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH)," *Gynecol. Oncol.*, vol. 106, no. 1, pp. 132–141, 2007.
- [289] A. F. Burnett, "Radical trachelectomy with laparoscopic lymphadenectomy: Review of oncologic and obstetrical outcomes," *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, vol. 18, no. 1, pp. 8–13, 2006.
- [290] M. Plante, J. Gregoire, M. C. Renaud, and M. Roy, "The vaginal radical trachelectomy: An update of a series of 125 cases and 106 pregnancies," *Gynecol. Oncol.*, vol. 121, no. 2, pp. 290–297, 2011.
- [291] E. Bentivegna, S. Gouy, A. Maulard, C. Chargari, A. Leary, and P. Morice, "Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: a systematic review," *Lancet Oncol.*, vol. 17, no. 6, pp. e240–e253, 2016.
- [292] P. Marchiolé, A. Buenerd, M. Benchaib, K. Nezhat, D. Dargent, and P. Mathevet, "Clinical significance of lympho vascular space involvement and lymph node micrometastases in early-stage cervical cancer: A retrospective case-control surgico-pathological study," *Gynecol. Oncol.*, 2005.
- [293] M. R. Chernofsky *et al.*, "Influence of quantity of lymph vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix," *Gynecol. Oncol.*, 2006.
- [294] P. L. M. Zusterzeel *et al.*, "Vaginal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: Increased recurrence risk for adenocarcinoma," *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2016.
- [295] L. Spoozak *et al.*, "Microinvasive adenocarcinoma of the cervix," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 206, no. 1, p. 80.e1-6, Jan. 2012.
- [296] L. Helpman, D. Grisaru, and A. Covens, "Early adenocarcinoma of the cervix: Is radical vaginal trachelectomy safe?," *Gynecol. Oncol.*, vol. 123, no. 1, pp. 95–98, 2011.

- [297] P. Noël, M. Dubé, M. Plante, and G. St-Laurent, "Early Cervical Carcinoma and Fertility-sparing Treatment Options: MR Imaging as a Tool in Patient Selection and a Follow-up Modality," *RadioGraphics*, 2014.
- [298] K. Downey *et al.*, "Preoperative imaging in patients undergoing trachelectomy for cervical cancer: Validation of a combined T2- and diffusion-weighted endovaginal MRI technique at 3.0 T," *Gynecol. Oncol.*, 2014.
- [299] K. J. Park, R. A. Soslow, Y. Sonoda, R. R. Barakat, and N. R. Abu-Rustum, "Frozen-section evaluation of cervical adenocarcinoma at time of radical trachelectomy: Pathologic pitfalls and the application of an objective scoring system," *Gynecol. Oncol.*, 2008.
- [300] C. Tanguay, M. Plante, M. C. Renaud, M. Roy, and B. Têtu, "Vaginal Radical Trachelectomy in the Treatment of Cervical Cancer: The Role of Frozen Section," *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 2004.
- [301] H. Robova, L. Rob, M. J. Halaska, M. Pluta, and P. Skapa, "Review of neoadjuvant chemotherapy and trachelectomy: which cervical cancer patients would be suitable for neoadjuvant chemotherapy followed by fertility-sparing surgery?," *Curr. Oncol. Rep.*, vol. 17, no. 5, p. 446, 2015.
- [302] K. C. H. M. Bisseling, R. L. M. Bekkers, R. M. Rome, and M. A. Quinn, "Treatment of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix: A retrospective study and review of the literature," *Gynecol. Oncol.*, vol. 107, no. 3, pp. 424–430, 2007.
- [303] B. Vranes, S. Milenkovic, M. Radojevic, I. Soldatovic, and V. Kesic, "Risk of Parametrial Spread in Small Stage I Cervical Carcinoma: Pathology Review of 223 Cases with a Tumor Diameter of 20 mm or Less," *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2016.
- [304] Q. Zhang *et al.*, "Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis," *Oncotarget*, vol. 8, no. 28, pp. 46580–46592, 2017.
- [305] C. J. Reade, L. R. Eiriksson, and A. Covens, "Surgery for early stage cervical cancer: How radical should it be," *Gynecologic Oncology*. 2013.
- [306] Y. Kasuga *et al.*, "Pregnancy Outcomes after Abdominal Radical Trachelectomy for Early-Stage Cervical Cancer: A 13-Year Experience in a Single Tertiary-Care Center," *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 26, no. 1, pp. 163–168, 2016.
- [307] J. Y. Park *et al.*, "Long-term outcomes after fertility-sparing laparoscopic radical trachelectomy in young women with early-stage cervical cancer: An Asan Gynecologic Cancer Group (AGCG) study," *J. Surg. Oncol.*, vol. 110, no. 3, pp. 252–257, 2014.
- [308] L. Hauerberg *et al.*, "Vaginal Radical Trachelectomy for early stage cervical cancer. Results of the Danish National Single Center Strategy," *Gynecol. Oncol.*, vol. 138, no. 2, pp. 304–310, 2015.
- [309] M. Plante, "Bulky Early-Stage Cervical Cancer (2-4 cm Lesions): Upfront Radical Trachelectomy or Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Fertility-Preserving Surgery: Which Is the Best Option?," *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2015.
- [310] S. L. Wethington *et al.*, "An international series on abdominal radical trachelectomy 101 patients and 28 pregnancies," *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 22, no. 7, pp. 1251–

- 1257, 2012.
- [311] E. Bentivegna, A. Maulard, P. Pautier, C. Chargari, S. Gouy, and P. Morice, "Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature," *Fertil. Steril.*, vol. 106, no. 5, p. 1195–1211.e5, 2016.
 - [312] M. H. Einstein *et al.*, "Radical vaginal versus abdominal trachelectomy for stage IB1 cervical cancer: A comparison of surgical and pathologic outcomes," *Gynecol. Oncol.*, vol. 112, no. 1, pp. 73–77, 2009.
 - [313] B. Lintner *et al.*, "Use of abdominal radical trachelectomy to treat cervical cancer greater than 2 cm in diameter," *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 23, no. 6, pp. 1065–1070, 2013.
 - [314] F. Landoni *et al.*, "Chemo-conization in early cervical cancer," *Gynecol. Oncol.*, vol. 107, no. 1 SUPPL., pp. 125–126, 2007.
 - [315] Y. Kobayashi, F. Akiyama, and K. Hasumi, "A case of successful pregnancy after treatment of invasive cervical cancer with systemic chemotherapy and conization," *Gynecol. Oncol.*, 2006.
 - [316] H. Robova, M. Pluta, M. Hrehorcak, P. Skapa, and L. Rob, "High-dose density chemotherapy followed by simple trachelectomy: Full-term pregnancy," *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2008.
 - [317] A. Maneo, S. Chiari, C. Bonazzi, and C. Mangioni, "Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage IB1 cervical cancer," *Gynecol. Oncol.*, vol. 111, no. 3, pp. 438–443, 2008.
 - [318] M. Plante, S. Lau, L. Brydon, K. Swenerton, R. LeBlanc, and M. Roy, "Neoadjuvant chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in bulky stage IB1 cervical cancer: Case report," *Gynecol. Oncol.*, vol. 101, no. 2, pp. 367–370, 2006.
 - [319] P. Marchiole *et al.*, "Neoadjuvant chemotherapy and vaginal radical trachelectomy for fertility-sparing treatment in women affected by cervical cancer (FIGO stage IB-IIA1)," *Gynecol. Oncol.*, vol. 122, no. 3, pp. 484–490, 2011.
 - [320] H. Robova *et al.*, "Oncological and pregnancy outcomes after high-dose density neoadjuvant chemotherapy and fertility-sparing surgery in cervical cancer," *Gynecol. Oncol.*, vol. 135, no. 2, pp. 213–216, 2014.
 - [321] M. Lanowska *et al.*, "Radical vaginal trachelectomy after laparoscopic staging and neoadjuvant chemotherapy in women with early-stage cervical cancer over 2 cm: Oncologic, fertility, and neonatal outcome in a series of 20 patients," *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 24, no. 3, pp. 586–593, 2014.
 - [322] G. F. Vercellino *et al.*, "Laparoscopic lymph node dissection should be performed before fertility preserving treatment of patients with cervical cancer," *Gynecol. Oncol.*, vol. 126, no. 3, pp. 325–329, 2012.
 - [323] R. Li *et al.*, "Prognostic value of responsiveness of neoadjuvant chemotherapy before surgery for patients with stage IB2/IIA2 cervical cancer," *Gynecol. Oncol.*, 2013.
 - [324] A. A. Lissoni *et al.*, "A phase II, randomized trial of neo-adjuvant chemotherapy

- comparing a three-drug combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) versus paclitaxel and cisplatin (TP) followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell ce,” *Ann. Oncol.*, 2009.
- [325] R. Kitagawa *et al.*, “Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: The open-label randomized phase III trial JCOG0505,” *J. Clin. Oncol.*, 2015.
 - [326] M. Lapresa, G. Parma, R. Portuesi, and N. Colombo, “Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: An update,” *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2015.
 - [327] R. Lindsay, K. Burton, S. Shanbhag, J. Tolhurst, D. Millan, and N. Siddiqui, “Fertility conserving management of early cervical cancer : Our experience of Iletz and pelvic lymph node dissection,” *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 24, no. 1, pp. 118–123, 2014.
 - [328] K. M. Schmeler, M. Frumovitz, and P. T. Ramirez, “Conservative management of early stage cervical cancer: Is there a role for less radical surgery?,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 120, no. 3, pp. 321–325, 2011.
 - [329] N. R. Abu-Rustum, A. Levine, Douglas A., and A. Barakat, Richard R., *Atlas of procedures in gynecologic oncology / Nadeem R. Abu-Rustum, Richard R. Barakat, Douglas A. Levine*. 2013.
 - [330] J. M. Saadi *et al.*, “Laparoscopic radical trachelectomy: technique, feasibility, and outcomes,” *JSLS*, vol. 19, no. 1, p. e2013.00248, 2015.
 - [331] A. F. Burnett, P. J. Stone, L. A. Duckworth, and J. J. Roman, “Robotic Radical Trachelectomy for Preservation of Fertility in Early Cervical Cancer: Case Series and Description of Technique,” *J. Minim. Invasive Gynecol.*, vol. 16, no. 5, pp. 569–572, 2009.
 - [332] Y. Sonoda, D. S. Chi, J. Carter, R. R. Barakat, and N. R. Abu-Rustum, “Initial experience with Dargent’s operation: The radical vaginal trachelectomy,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 108, no. 1, pp. 214–219, 2008.
 - [333] F. Alexander-Sefre, N. Chee, C. Spencer, U. Menon, and J. H. Shepherd, “Surgical morbidity associated with radical trachelectomy and radical hysterectomy,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 101, no. 3, pp. 450–454, 2006.
 - [334] E. A. Boss, R. J. T. Van Golde, C. C. M. Beerendonk, and L. F. A. G. Massuger, “Pregnancy after radical trachelectomy: A real option?,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 99, no. 3 SUPPL., pp. 152–156, 2005.
 - [335] D. O. Selo-Ojeme, T. Ind, and J. H. Shepherd, “Isthmic stenosis following radical trachelectomy,” *J. Obstet. Gynaecol. (Lahore)*, 2002.
 - [336] T. Aust, J. Herod, R. Macdonald, and R. Gazvani, “Infertility after fertility-preserving surgery for cervical carcinoma: The next challenge for reproductive medicine?,” *Hum. Fertil.*, vol. 10, no. 1, pp. 21–24, 2007.
 - [337] P. Klemm, R. Tozzi, C. Köhler, H. Hertel, and A. Schneider, “Does radical trachelectomy influence uterine blood supply?,” *Gynecol. Oncol.*, 2005.
 - [338] T. R. Aust, J. J. O. Herod, and R. Gazvani, “Placement of a Malecot catheter to enable embryo transfer after radical trachelectomy,” *Fertil. Steril.*, 2005.

- [339] X. Li, J. Li, and X. Wu, "Incidence, risk factors and treatment of cervical stenosis after radical trachelectomy: A systematic review," *Eur. J. Cancer*, vol. 51, no. 13, pp. 1751–1759, 2015.
- [340] E. Alexopoulos, S. Efkarpidis, T. N. Fay, and K. M. Williamson, "Pregnancy following radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy for Stage I cervical adenocarcinoma," *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 81, no. 8, pp. 791–792, 2002.
- [341] M. Plante, M. Roy, P. M., and R. M., "Fertility-preserving options for cervical cancer," *Oncology*, 2006.
- [342] J. H. Shepherd, T. Mould, and D. H. Oram, "Radical trachelectomy in early stage carcinoma of the cervix: Outcome as judged by recurrence and fertility rates," *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 108, no. 8, pp. 882–885, 2001.
- [343] J. A. Jolley, L. Battista, and D. A. Wing, "Management of pregnancy after radical trachelectomy: Case reports and systematic review of the literature," *Am. J. Perinatol.*, vol. 24, no. 9, pp. 531–539, 2007.
- [344] T. N *et al.*, "Prevention and management of prematurity in pregnancies after conservative treatment for early stage cervical cancer: a systematic review of the literature," 2018.
- [345] E. Saling, "Prevention of habitual abortion and prematurity by early total occlusion of the external os uteri," *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 17, no. 2–3, pp. 165–170, 1984.
- [346] J. H. Shepherd, "Uterus-conserving surgery for invasive cervical cancer," *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2005.
- [347] A. Sahdev, J. Jones, J. H. Shepherd, R. H. Reznek, and F. R. H. Reznek, "MR Imaging Appearances of the Female Pelvis after Trachelectomy," *Radiographics*, 2005.
- [348] J. H. Shepherd, "Cervical cancer.," *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, vol. 26, no. 3, pp. 293–309, Jun. 2012.
- [349] N. Singh *et al.*, "A review of post-trachelectomy isthmic and vaginal smear cytology," *Cytopathology*. 2004.
- [350] K. Edey, K. Denton, and J. Murdoch, "The role of cytological follow-up after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer," *Cytopathology*, 2014.
- [351] N. D. Fleming *et al.*, "Quality of life after radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: A 5-year prospective evaluation," *Gynecol. Oncol.*, vol. 143, no. 3, pp. 596–603, 2016.
- [352] J. Carter, Y. Sonoda, and N. R. Abu-Rustum, "Reproductive concerns of women treated with radical trachelectomy for cervical cancer," *Gynecol. Oncol.*, vol. 105, no. 1, pp. 13–16, 2007.
- [353] J. P. Diaz *et al.*, "Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma," *Gynecol. Oncol.*, vol. 111, no. 2, pp. 255–260, 2008.
- [354] S. Saso *et al.*, "Abdominal radical trachelectomy in West London," *BJOG An Int. J.*

- Obstet. Gynaecol.*, vol. 119, no. 2, pp. 187–193, 2012.
- [355] M. Rodriguez, O. Guimares, and P. G. Rose, “Radical abdominal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine conservation and subsequent pregnancy in the treatment of early invasive cervical cancer,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 185, no. 2, pp. 370–374, 2001.
 - [356] R. Pareja F., P. T. Ramirez, M. Borrero F., and G. Angel C., “Abdominal radical trachelectomy for invasive cervical cancer: A case series and literature review,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 111, no. 3, pp. 555–560, 2008.
 - [357] H. Nishio *et al.*, “Abdominal radical trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer in a series of 61 women,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 115, no. 1, pp. 51–55, 2009.
 - [358] H. Nishio *et al.*, “Reproductive and obstetric outcomes after radical abdominal trachelectomy for early-stage cervical cancer in a series of 31 pregnancies,” *Hum. Reprod.*, vol. 28, no. 7, pp. 1793–1798, 2013.
 - [359] D. Cibula *et al.*, “Abdominal radical trachelectomy in fertility-sparing treatment of early-stage cervical cancer,” *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 19, no. 8, pp. 1407–1411, 2009.
 - [360] T. Yao, S. Mo, and Z. Lin, “The functional reconstruction of fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for early stage cervical carcinoma,” *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 151, no. 1, pp. 77–81, 2010.
 - [361] X. Du *et al.*, “Sentinel lymph node biopsy as guidance for radical trachelectomy in young patients with early stage cervical cancer,” *BMC Cancer*, vol. 11, no. 1, p. 157, 2011.
 - [362] J. Li, X. Wu, X. Li, and X. Ju, “Abdominal radical trachelectomy: Is it safe for IB1 cervical cancer with tumors ≥ 2 cm,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 131, no. 1, pp. 87–92, 2013.
 - [363] A. M. Nick, M. M. Frumovitz, P. T. Soliman, K. M. Schmeler, and P. T. Ramirez, “Fertility sparing surgery for treatment of early-stage cervical cancer: Open vs. robotic radical trachelectomy,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 124, no. 2, pp. 276–280, 2012.
 - [364] M. A. Vieira *et al.*, “Radical trachelectomy in early-stage cervical cancer: A comparison of laparotomy and minimally invasive surgery,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 138, no. 3, pp. 585–589, 2015.
 - [365] M. Muraji *et al.*, “Type II versus type III fertility-sparing abdominal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: A comparison of feasibility of surgical outcomes,” *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 22, no. 3, pp. 479–483, 2012.
 - [366] S. A. Antoniou, G. A. Antoniou, C. Makridis, A. Spyrou, and T. Malkotsi, “Bilateral primary breast lymphoma masquerading as lactating mastitis,” *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 152, no. 1, pp. 111–112, 2010.
 - [367] N. R. Abu-Rustum and Y. Sonoda, “Fertility-sparing surgery in early-stage cervical cancer: Indications and applications,” *JNCCN J. Natl. Compr. Cancer Netw.*, vol. 8, no. 12, pp. 1435–1438, 2010.
 - [368] C. H. Kim *et al.*, “Reproductive outcomes of patients undergoing radical

- trachelectomy for early-stage cervical cancer,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 125, no. 3, pp. 585–588, 2012.
- [369] S. G. and G. Schulze, “Results of early total cervix occlusion (ETCO) according to Saling in multiple pregnancies - A retrospective study of the period 1995 to 2005,” *Ergebnisse des fruhen totalen muttermundverschlusses nach Saling (FTMV) bei mehrlingsschwangerschaften--eine retrospektive studie der jahre 1995 bis 2005.*, vol. 212, no. 1. pp. 13–17, 2008.
- [370] D. Y. Cao *et al.*, “Comparisons of vaginal and abdominal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: Preliminary results of a multi-center research in China,” *Br. J. Cancer*, vol. 109, no. 11, pp. 2778–2782, 2013.
- [371] R. Testa *et al.*, “Abdominal radical trachelectomy: A safe and feasible option for fertility preservation in developing countries,” *J. Low. Genit. Tract Dis.*, vol. 17, no. 4, pp. 378–384, 2013.
- [372] M. E. Căpîlna, N. Ioanid, V. Scripcariu, M. M. Gavrilescu, and B. Szabo, “Abdominal radical trachelectomy: A Romanian series,” *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 24, no. 3, pp. 615–619, 2014.
- [373] A. Kucukmetin *et al.*, “Laparoscopic radical trachelectomy is an alternative to laparotomy with improved perioperative outcomes in patients with early-stage cervical cancer,” *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 24, no. 1, pp. 135–140, 2014.
- [374] M. D. J. M. Van Gent *et al.*, “Nerve-sparing radical abdominal trachelectomy versus nerve-sparing radical hysterectomy in early-stage (FIGO IA2-IB) cervical cancer: A comparative study on feasibility and outcome,” *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 24, no. 4, pp. 735–743, 2014.
- [375] C. N. Soderini A, Aragona A, Bonavía E, Vigh MP, Minaudo MV, Petrocino E, Di Biase L, “THE ABDOMINAL RADICAL TRACHELECTOMY SPARING THE UTERINE ARTERIES (A.R.T.- S.U.A) & THE PELVIC AUTONOMIC PLEXUS (P.P.A.P.) IN CERVICAL CANCER (CC): ONCOLOGICAL & FERTILITY OUTCOMES OF THIS NOVEL SURGICAL TECHNIQUE: IGCS-0105 Cervical Cancer,” *Int J Gynecol Cancer. 2015 May;25 Suppl 140-1.*
- [376] H. Tokunaga *et al.*, “Outcomes of abdominal radical trachelectomy: results of a multicenter prospective cohort study in a Tohoku Gynecologic Cancer Unit,” *Int. J. Clin. Oncol.*, vol. 20, no. 4, pp. 776–780, 2015.
- [377] L. F. *et al.*, “Conservative surgery associated with chemotherapy in early stage cervical cancer,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 125, no. 2012, pp. S58–S59, 2012.
- [378] V. Andikyan *et al.*, “Cervical conization and sentinel lymph node mapping in the treatment of stage I cervical cancer: is less enough?,” *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 24, no. 1, pp. 113–7, 2014.
- [379] A. Fagotti, M. L. Gagliardi, C. Moruzzi, V. Carone, G. Scambia, and F. Fanfani, “Excisional cone as fertility-sparing treatment in early-stage cervical cancer,” *Fertil. Steril.*, vol. 95, no. 3, pp. 1109–1112, 2011.
- [380] R. Salihi, K. Leunen, E. Van Limbergen, P. Moerman, P. Neven, and I. Vergote, “Neoadjuvant chemotherapy followed by large cone resection as fertility-sparing therapy in stage IB cervical cancer,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 139, no. 3, pp. 447–451, 2015.

- [381] A. Maneo *et al.*, "Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience," *Gynecol. Oncol.*, vol. 123, no. 3, pp. 557–560, 2011.
- [382] C. J. Tseng *et al.*, "Loop conization for the treatment of microinvasive carcinoma of the cervix," *International Journal of Gynecological Cancer*, vol. 16, no. 4, pp. 1574–1578, 2006.
- [383] A. Ditto, F. Martinelli, D. Lorusso, E. Haeusler, M. Carcangiu, and F. Raspagliesi, "Fertility sparing surgery in early stage epithelial ovarian cancer," *J. Gynecol. Oncol.*, vol. 25, no. 4, pp. 320–327, 2014.
- [384] L. Rob *et al.*, "A less radical treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer," *Gynecol. Oncol.*, vol. 111, no. 2 SUPPL., pp. S116–S120, 2008.
- [385] I. Biliatis *et al.*, "Small volume stage 1B1 cervical cancer: Is radical surgery still necessary?," *Gynecol. Oncol.*, vol. 126, no. 1, pp. 73–77, 2012.
- [386] C. Uzan *et al.*, "Analysis of a continuous series of 34 young patients with early-stage cervical cancer selected for a vaginal radical trachelectomy: Should 'staging' conization be systematically performed before this procedure?," *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 23, no. 2, pp. 331–336, 2013.
- [387] N. Y. Park, G. O. Chong, Y. L. Cho, I. S. Park, and Y. S. Lee, "Total laparoscopic nerve-sparing radical trachelectomy," *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A*, vol. 19, no. 1, pp. 53–8, 2009.
- [388] X. J. B. Martin, F. Golfier, P. Romestaing, and D. Raudrant, "First case of pregnancy after radical trachelectomy and pelvic irradiation," *Gynecol. Oncol.*, vol. 74, no. 2, pp. 286–287, 1999.
- [389] J. H. Kim, J. Y. Park, D. Y. Kim, Y. M. Kim, Y. T. Kim, and J. H. Nam, "Fertility-sparing laparoscopic radical trachelectomy for young women with early stage cervical cancer," *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 117, no. 3, pp. 340–347, 2010.
- [390] J.-Y. Park *et al.*, "Reproductive outcomes after laparoscopic radical trachelectomy for early-stage cervical cancer," *J. Gynecol. Oncol.*, vol. 25, no. 1, p. 9, 2014.
- [391] Q. Lu *et al.*, "Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy followed by total laparoscopic radical trachelectomy in stage IB1 cervical cancer," *Fertil. Steril.*, vol. 101, no. 3, pp. 812–817, 2014.
- [392] K. Ebisawa *et al.*, "Obstetric outcomes of patients undergoing total laparoscopic radical trachelectomy for early stage cervical cancer," *Gynecol. Oncol.*, vol. 131, no. 1, pp. 83–86, 2013.
- [393] A. Yoon *et al.*, "Perioperative outcomes of radical trachelectomy in early-stage cervical cancer: Vaginal versus laparoscopic approaches," *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 25, no. 6, pp. 1051–1057, 2015.
- [394] J. Persson, P. Kannisto, and T. Bossmar, "Robot-assisted abdominal laparoscopic radical trachelectomy," *Gynecol. Oncol.*, vol. 111, no. 3, pp. 564–567, 2008.
- [395] G. Johansen, C. Lönnerfors, H. Falconer, and J. Persson, "Reproductive and oncologic

- outcome following robot-assisted laparoscopic radical trachelectomy for early stage cervical cancer," *Gynecol. Oncol.*, vol. 141, no. 1, pp. 160–165, 2016.
- [396] J. Persson, S. Imboden, P. Reynisson, B. Andersson, C. Borgfeldt, and T. Bossmar, "Reproducibility and accuracy of robot-assisted laparoscopic fertility sparing radical trachelectomy," *Gynecol. Oncol.*, vol. 127, no. 3, pp. 484–488, 2012.
- [397] M. Plante, M. C. Renaud, I. A. Hoskins, and M. Roy, "Vaginal radical trachelectomy: A valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature," *Gynecol. Oncol.*, vol. 98, no. 1, pp. 3–10, 2005.
- [398] H. Yan *et al.*, "Long-term outcomes of radical vaginal trachelectomy and laparoscopic pelvic lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for the IB1 cervical cancer: A series of 60 cases," *Int. J. Surg.*, vol. 29, pp. 38–42, 2016.
- [399] J. H. Shepherd, R. A. F. Crawford, and D. H. Oram, "Radical trachelectomy: A way to preserve fertility in the treatment of early cervical cancer," *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 105, no. 8, pp. 912–916, 1998.
- [400] J. H. Shepherd, C. Spencer, J. Herod, and T. E. J. Ind, "Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer - Cumulative pregnancy rate in a series of 123 women," *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 113, no. 6, pp. 719–724, 2006.
- [401] L. J. Knight, N. Acheson, T. A. Kay, J. N. Rennison, J. H. Shepherd, and M. J. O. Taylor, "Obstetric management following fertility-sparing radical vaginal trachelectomy for cervical cancer," *J. Obstet. Gynaecol. (Lahore)*, vol. 30, no. 8, pp. 784–789, 2010.
- [402] A. Covens *et al.*, "Is radical trachelectomy a safe alternative to radical hysterectomy for patients with stage IA-B carcinoma of the cervix?," *Cancer*, vol. 86, no. 11, pp. 2273–2279, 1999.
- [403] M. Bernardini, J. Barrett, G. Seaward, and A. Covens, "Pregnancy outcomes in patients after radical trachelectomy," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 189, no. 5, pp. 1378–1382, 2003.
- [404] A. F. Burnett, L. D. Roman, A. T. O'Meara, and C. P. Morrow, "Radical vaginal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy for preservation of fertility in early cervical carcinoma," *Gynecol. Oncol.*, vol. 88, no. 3, pp. 419–423, 2003.
- [405] J. B. Schlaerth, N. M. Spirtos, and A. C. Schlaerth, "Radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine preservation in the treatment of cervical cancer," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 188, no. 1, pp. 29–34, 2003.
- [406] H. Hertel *et al.*, "Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: Prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer," *Gynecol. Oncol.*, vol. 103, no. 2, pp. 506–511, 2006.
- [407] J. Pahisa, I. Alonso, and A. Torné, "Vaginal approaches to fertility-sparing surgery in invasive cervical cancer," *Gynecol. Oncol.*, vol. 110, no. 3 SUPPL.2, pp. 108–111, 2008.
- [408] Y. Chen, H. Xu, Q. Zhang, Y. Li, D. Wang, and Z. Liang, "A fertility-preserving option in early cervical carcinoma: Laparoscopy-assisted vaginal radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy," *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 136, no. 1, pp.

90–93, 2008.

- [409] D. Speiser *et al.*, “Fertility outcome after radical vaginal trachelectomy: A prospective study of 212 patients,” *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 21, no. 9, pp. 1635–1639, 2011.
- [410] M. Lanowska *et al.*, “Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic lymphadenectomy: Prospective study of 225 patients with early-stage cervical cancer,” *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 21, no. 8, pp. 1458–1464, 2011.
- [411] M. Mangler, M. Lanowska, C. Köhler, F. Vercellino, A. Schneider, and D. Speiser, “Pattern of cancer recurrence in 320 patients after radical vaginal trachelectomy,” *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 24, no. 1, pp. 130–134, 2014.
- [412] S. K. Raju *et al.*, “Fertility-Sparing Surgery for Early Cervical Cancer—Approach to Less Radical Surgery,” *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 22, no. 2, pp. 311–317, 2012.
- [413] L. K. Ma, D. Y. Cao, J. X. Yang, J. T. Liu, K. Shen, and J. H. Lang, “Pregnancy outcome and obstetric management after vaginal radical trachelectomy,” *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 18, no. 20, pp. 3019–3024, 2014.
- [414] M. Kim *et al.*, “Importance of uterine cervical cerclage to maintain a successful pregnancy for patients who undergo vaginal radical trachelectomy,” *Int. J. Clin. Oncol.*, vol. 19, no. 5, pp. 906–911, 2014.
- [415] Y. B. Massa LA1, Orellana SN, Fredes CM, Astudillo GK, Burztyan MD, Martinez PC, Scheel HM, Hwang YD, “VAGINAL RADICAL TRACHELECTOMY. A 10 YEARS EXPERIENCE OF 3 CENTERS IN CHILE: IGCS-0076 Cervical Cancer.”
- [416] A. P. Faber-Swensson, L. C. Perrin, and J. L. Nicklin, “Radical trachelectomy for early stage cervical cancer: The Queensland experience,” *Aust. New Zeal. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 54, no. 5, pp. 450–452, 2014.
- [417] I. Palaia *et al.*, “Simple extrafascial trachelectomy and pelvic bilateral lymphadenectomy in early stage cervical cancer,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 126, no. 1, pp. 78–81, 2012.
- [418] M. Plante, M. C. Renaud, A. Sebastianelli, and J. Gregoire, “Simple vaginal trachelectomy: A valuable fertility-preserving option in early-stage cervical cancer,” *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 27, no. 5, pp. 1021–1027, 2017.
- [419] E. J. Wilkinson, “Wilkinson & Stone Atlas of Vulvar Disease,” p. 274, 2012.