

**HPV-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΤΡΑΧΗΛΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ**

**Α΄ ΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΡΑΧΗΛΙΚΟΥ CA**

**Β΄ ΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΡΑΧΗΛΙΚΟΥ CA**

**ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ**

**Dr. ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΙΧΑΗΛ**  
**ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**  
**ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ**  
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ**

- Ο τράχηλος είναι το λεπτότερο & κατώτερο τμήμα της μήτρας το οποίο προβάλλει στους θόλους του κόλπου. Έχει ινομυώδη σύσταση, περί τα 3εκ. μήκος & 2.5εκ. διάμετρο περίπου
- Το σχήμα του τραχηλικού στομίου είναι κυλινδρικό, που αλλάζει στην εγκυμοσύνη & μετά την εμμηνόπαυση. Στην άτοκο γυναίκα είναι συνήθως μικρό & κυκλικό. Μετά την εγκυμοσύνη μοιάζει με σχισμή. Στην εμμηνόπαυση μπορεί να είναι τόσο στενό όσο η αιχμή καρφίτσας
- Περίπου το μισό από το συνολικό μήκος του τραχήλου προβάλλει μέσα στο άνω τμήμα του κόλπου. Ο τράχηλος διατρέχεται επιμήκως από το ενδοτραχηλικό κανάλι, το οποίο προς τον ισθμό συνεχίζεται στην ενδομητρική κοιλότητα

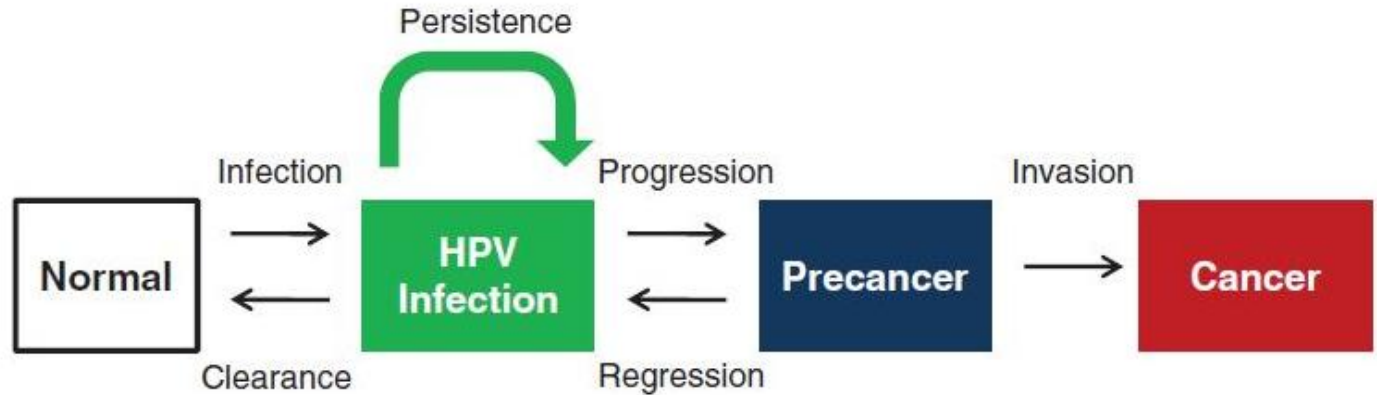
- Ο ενδοτράχηλος εκτείνεται από τον ισθμό (έσω στόμιο) έως τον εξωτράχηλο. Καλύπτεται από βλεννοεκκριτικό κυλινδρικό επιθήλιο του οποίου οι πτυχώσεις μέσα στο υπόστρωμα σχηματίζουν σύνθετους αδένες & κρύπτες. Οι αδένες παράγουν βλέννα, διάδρομο και ηθμό για τα σπερματοζωάρια, ενώ παράλληλα υφίσταται σημαντικές αλλαγές κατά τη διάρκεια του κύκλου
- Ο εξωτράχηλος εκτείνεται από την αδеноπλακώδη συμβολή έως τους θόλους, & καλύπτεται από ορμονοευαίσθητο μη κερατινοποιούμενο πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο

# HPV-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ

- Αφορούν τις διαταραχές της διαφοροποίησης του πλακώδους αλλά & του αδενικού επιθηλίου, γνωστές διεθνώς & ως **δυσπλασίες (*dysplasias*)**
- Οι πλακώδεις δυσπλασίες διακρίνονται σε low-grade squamous intraepithelial lesion (*LSIL-αντανακλούν παροδικό ενεργό αναδιπλασιασμό του HPV*) και high-grade squamous intraepithelial lesion (*HSIL-αντανακλούν εμμένοντα HPV-σχετιζόμενο προκαρκίνο*), που μπορεί περαιτέρω να διακριθεί σε βλάβες CIN2 & CIN3

Natural history model	Histology			Cytology	
	Dysplasia nomenclature	CIN nomenclature	LAST nomenclature	Papanicolaou classification	The Bethesda system
Infection	Negative	Negative		I	NILM
	Squamous atypia	Squamous atypia		II	ASC-US
Precancer	Mild dysplasia	CIN1	LSIL	III	LSIL
	Moderate dysplasia	CIN2	HSIL		HSIL
	Severe dysplasia Carcinoma <i>in situ</i>	CIN3		IV	
Cancer	Carcinoma	Carcinoma		V	Carcinoma

Natural history model



Risk factors

**Correlates of exposure to HPV:**  
Age at first intercourse, number of sexual partners, condom use

**Long-term OC use**

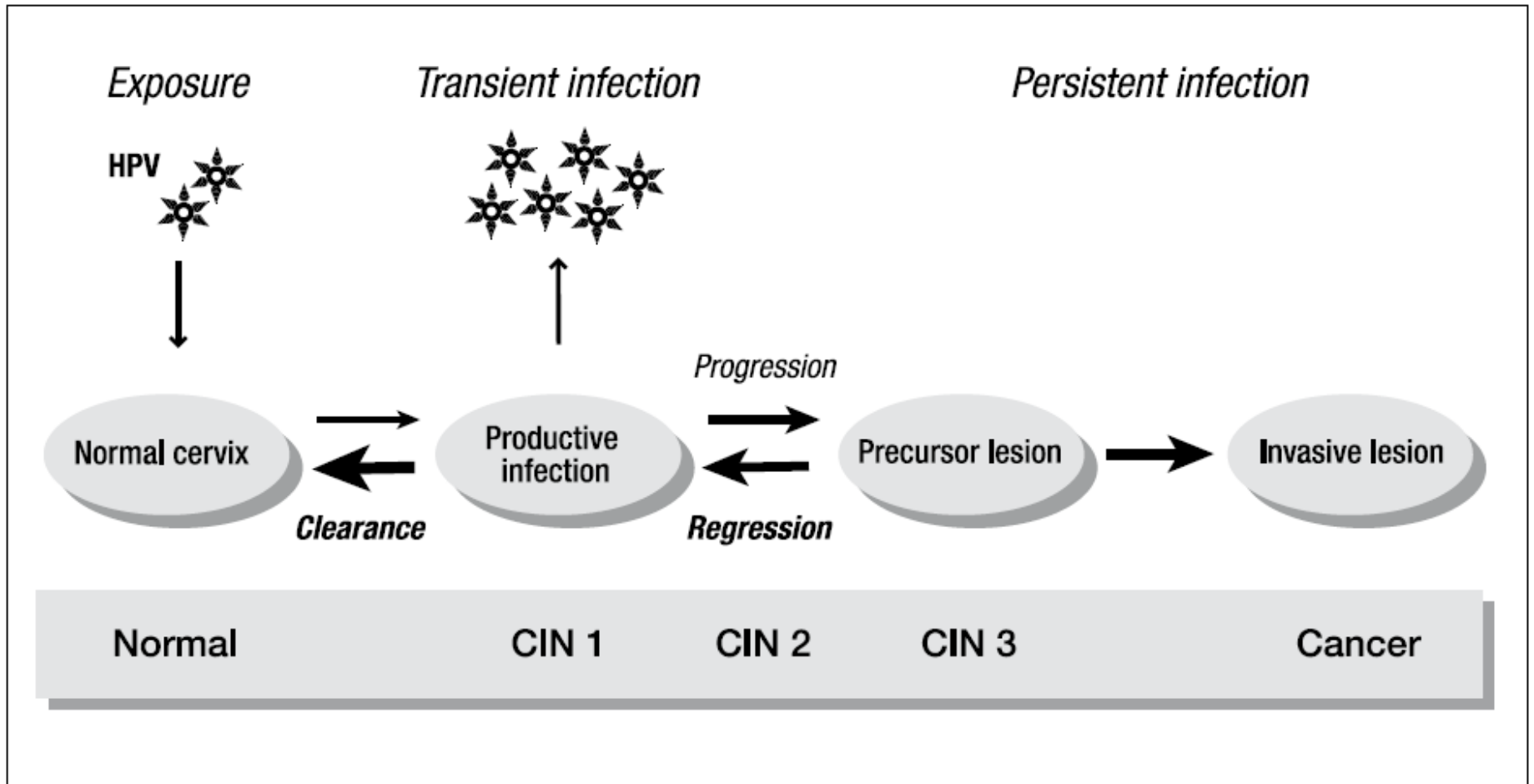
**HPV genotype**

**Smoking**

**Multiparity**

**HPV genotype**

*Schiffman M, Wentzensen N. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013*



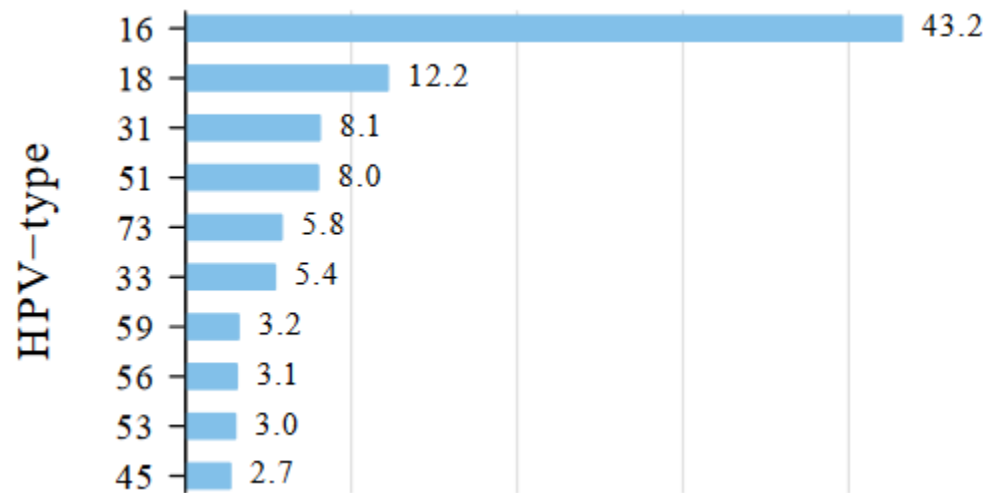
CIN: cervical intraepithelial lesion

Adapted from: *Cervix cancer screening*. Lyon, IARC Press, 2005 (IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 10).

<i>HPV Risk potential</i>	<i>Common genotypes</i>	<i>Less common genotypes</i>
<b>HIGH (HR-HPV's)</b>	<b>16,18,31,45</b>	<b>33,35,39,51,52,56,58,59,67, 68,69,70,73,82,86</b>
<b>INTERMEDIATE</b>		<b>26,53,66,68,73,82</b>
<b>LOW (LR-HPV's)</b>	<b>6,11</b>	<b>32,40,42,43,44,54,55,61,62,64,71,72, 74,81,83,84,87,89,90,91</b>



High-grade lesions(e, f)

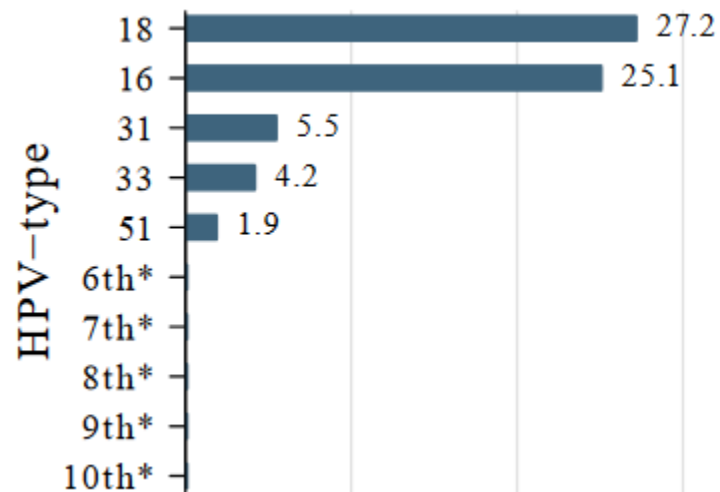


# GREECE

Version posted at [www.hpvcentre.net](http://www.hpvcentre.net) on 17 June 2019



Cervical Cancer



## ΚΥΡΙΑ ΜΥΝΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟΝ HPV - 1

- Ο HPV είναι πολύ κοινός, σχεδόν όλες οι γυναίκες θα τον αποκτήσουν όταν γίνουν σεξουαλικά ενεργές (75-80% *lifetime risk*)
- Εμμένουσα λοίμωξη με HPV υψηλού κινδύνου παρουσιάζεται στο 5-10% των γυναικών - οι περισσότερες, σχεδόν 90%, θα απαλλαχθούν από τον HPV με την ενδογενή τους ανοσία
- Η ανεύρεση θετικού DNA HPV δεν αποτελεί δείκτη της σεξουαλικής συμπεριφοράς, παράλληλων σχέσεων, είτε του επακριβούς χρόνου που συνέβη η συγκεκριμένη λοίμωξη

## ΚΥΡΙΑ ΜΥΝΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟΝ HPV - 2

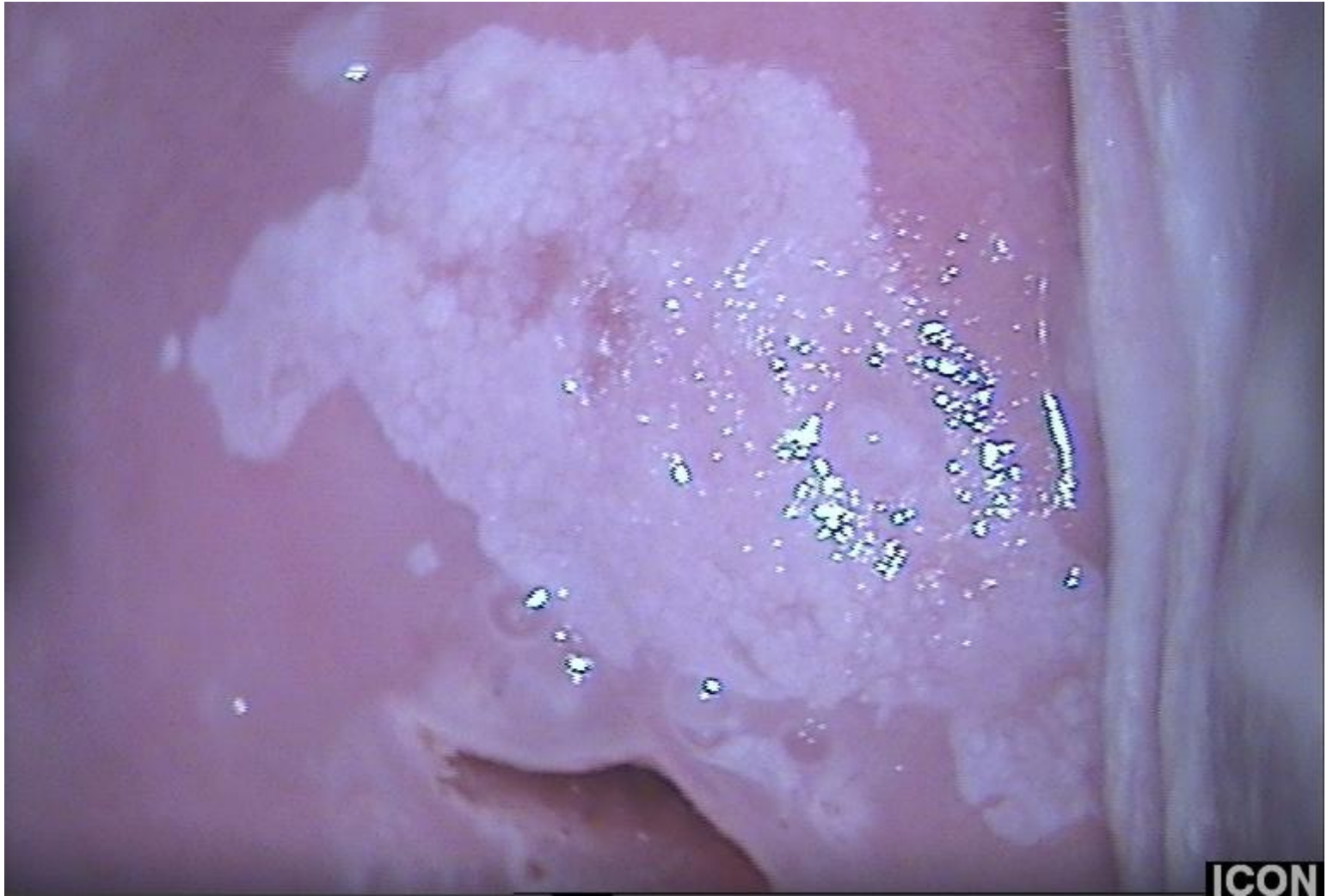
- Μετά την ηλικία των 30-35, η τυχαία ανεύρεση θετικού hr-HPV οφείλεται κατά 80%-85% σε αναζωπύρωση παλαιότερης βλάβης
- Ένα θετικό test DNA HPV σημαίνει λοίμωξη και ΟΧΙ νόσο - δεν θεραπεύουμε γυναίκα για θετικό HPV test στην απουσία CIN
- Ο τραχηλικός καρκίνος θα πρέπει να θεωρείται μια πολύ σπάνια επιπλοκή μιας πολύ συχνής λοίμωξης

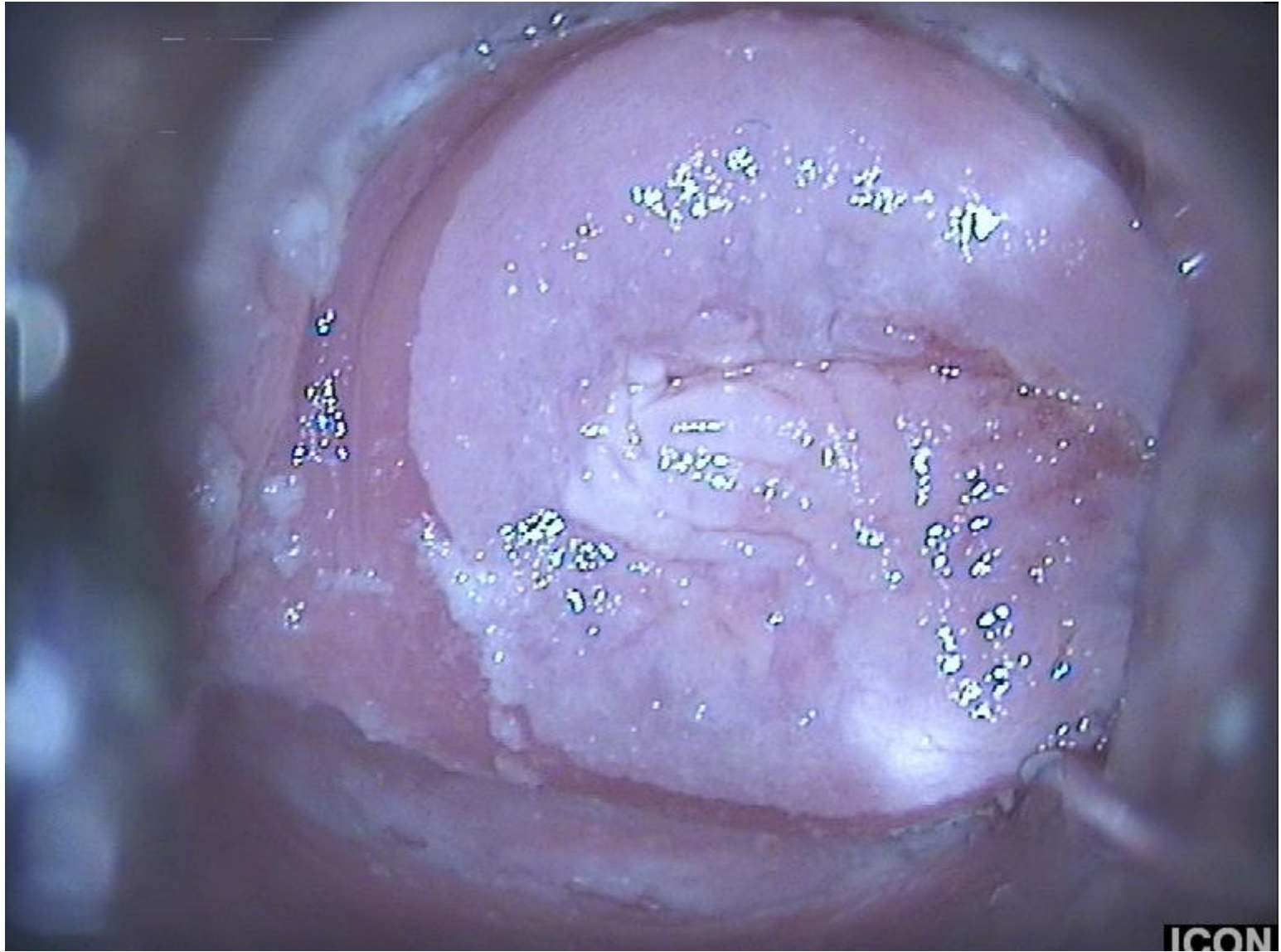
# ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΕΞΕΛΙΞΗΣ CIN ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ

- Το 10-15% των CIN1 αλλοιώσεων θα προχωρήσει σε CIN2
- Το 50-70% των CIN1 αλλοιώσεων υποχωρεί
- Μόνο το 14% των CIN1 αλλοιώσεων προχωρά σε CIN3
- Το 30-80% των CIN3 αλλοιώσεων θα εξελιχθεί σε τραχηλικό καρκίνο αν παραμείνει αθεράπευτο

# Regression, Persistence and Progression

	Regression	Persistence	Progression to CIN III	Invasion
CIN I	<b>57%</b>	<b>32%</b>	<b>11%</b>	<b>1%</b>
CIN II	<b>43%</b>	<b>35%</b>	<b>22%</b>	<b>5%</b>
CIN III	<b>32%</b>	<b>&lt;56%</b>	<b>..</b>	<b>&gt;12%</b>





Ηλικία: 19ετών

# ΓΙΑΤΙ Ο ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΙ “ΠΡΟΤΥΠΟ” ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΟ ΝΟΣΗΜΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ;

1. *Αποτελεί σχετικά συχνή νόσο*
2. *Η αιτιολογία & η φυσική του ιστορία είναι επαρκώς γνωστές*
3. *Είναι δυνατό να παρέμβει κανείς αποτελεσματικά στην διάρκεια των προδρόμων-προκαρκινικών φάσεων*



## ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ & ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ

- **Πρωτογενής πρόληψη:** εφαρμόζονται μέτρα σε ανθρώπους που δεν νοσούν με σκοπό την αποφυγή ενός νοσήματος ή μιας κατάστασης
- **Δευτερογενής πρόληψη:** περιλαμβάνονται διαγνωστικές και επεμβατικές ενέργειες-παρεμβάσεις αποσκοπώντας στην επιβράδυνση ή την διακοπή εξέλιξης μιας νόσου μετά την έγκαιρη διάγνωσή της κατά τα αρχικά στάδια

# ΠΡΟΛΗΨΗ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ

*Στα πληθυσμιακά προγράμματα ελέγχου του τραχηλικού καρκίνου, υφίστανται δύο αλληλοσυμπληρούμενες προσεγγίσεις:*

- Η πρωτογενής πρόληψη μέσω του εμβολιασμού, ώστε να προληφθεί η HPV λοίμωξη
- Η δευτερογενής πρόληψη μέσω του τραχηλικού screening, ώστε να ανιχνευθούν & θεραπευτούν οι δυσπλαστικές-προκαρκινικές βλάβες προτού καταστούν διηθητικές

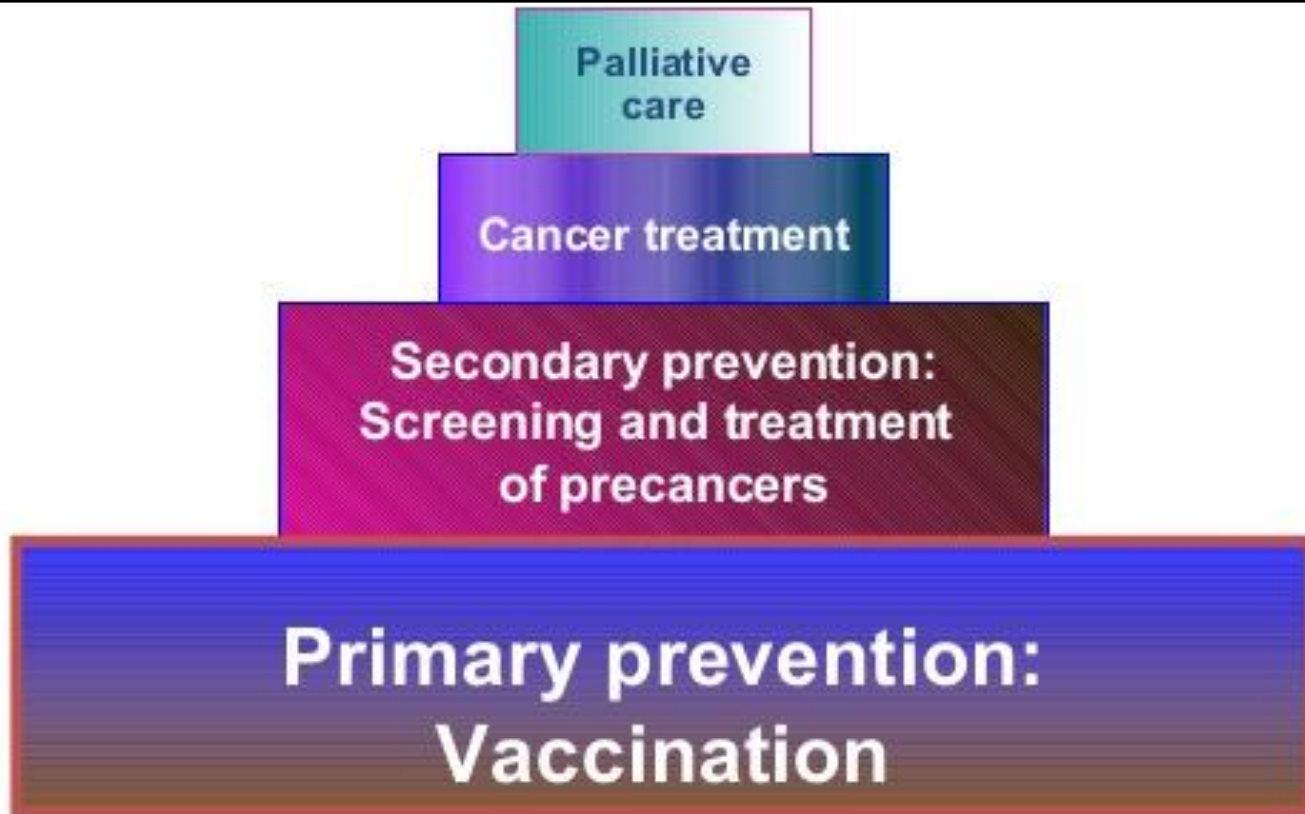
ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ:

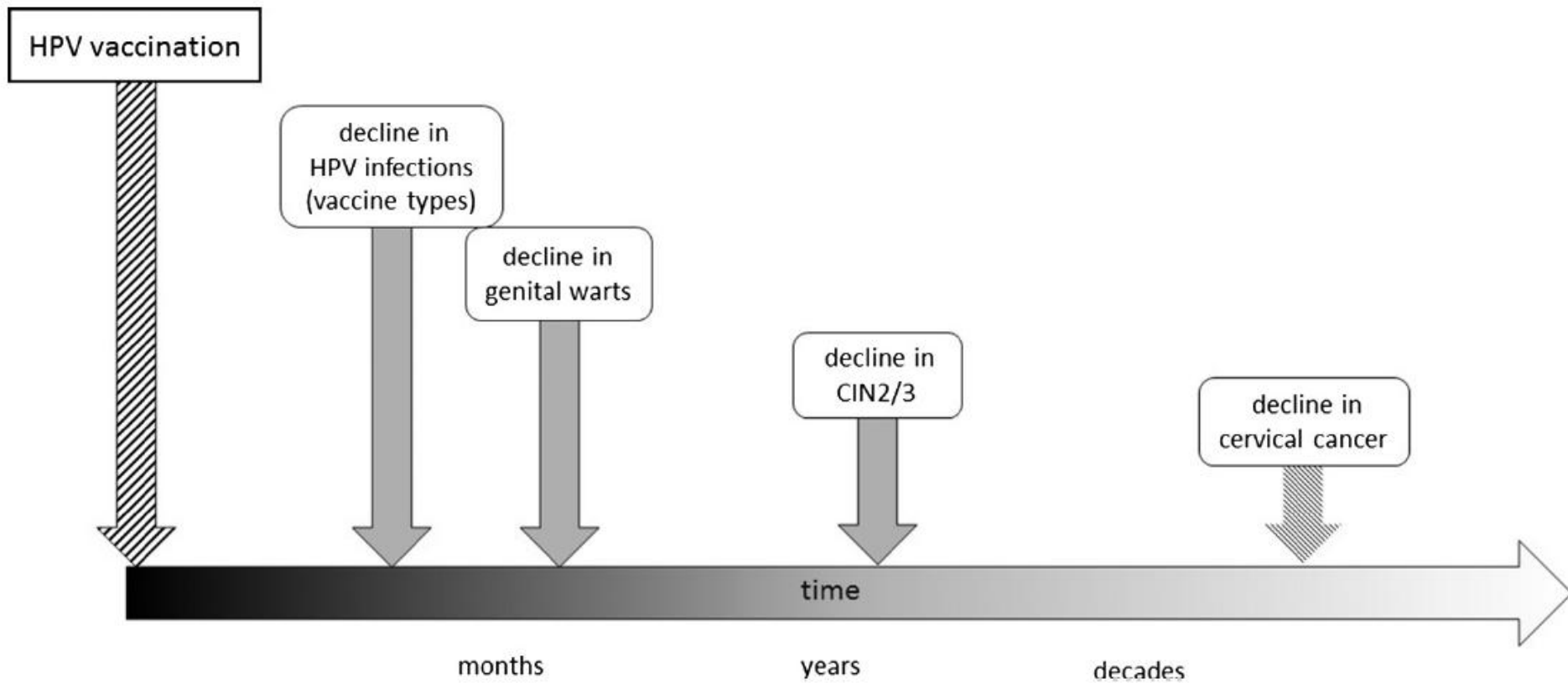
- ΑΠΟΧΗ, ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΑ, ΗΡV ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ

ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ:

- ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΑ & ΗΡV-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

**ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ = ΗΡV ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ =  
Η ΒΑΣΗ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ**





Επιδημιολογικά, διακρίνουμε **πρώιμες** (επίπτωση των HPV και/είτε γεννητικά κονδυλώματα), **ενδιάμεσες** (HPV-σχετιζόμενες προκαρκινικές αλλοιώσεις) & **μακροπρόθεσμες** (HPV-σχετιζόμενους καρκίνους) **σταθμικές παραμέτρους** της αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού

-Ανοσία Αγέλης (*herd immunity, herd effect, community immunity, population immunity, ή social immunity*) αποτελεί μορφή έμμεσης προστασίας από μια λοιμώδη νόσο, όταν υψηλό ποσοστό πληθυσμού έχει αποκτήσει ανοσία σε λοιμογόνο παράγοντα, παρέχοντας βαθμό προστασίας σε μη-άνοσα άτομα

-Σε πληθυσμό όπου μεγάλος αριθμός ατόμων διαθέτουν ανοσία, οι αλυσίδες μετάδοσης της λοίμωξης διακόπτονται, επιβραδύνοντας ή & σταματώντας την διασπορά: *Όσο υψηλότερο είναι το ποσοστό των ατόμων μιας κοινότητας που διαθέτουν ανοσία, τόσο μικρότερη η πιθανότητα όσοι στερούνται ανοσίας να έλθουν σε επαφή με μεταδοτικό άτομο*

-Χαμηλή εμβολιαστική κάλυψη = Απουσία ανοσίας αγέλης

- ΟΜΩΣ: Η συλλογιστική αυτή αφήνει έξω τους MSM's (αυξ. κίνδυνος)

# ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΑ ΦΥΛΟΥ ΕΜΒΟΛΙΑΣΤΙΚΑ ΠΡΟΓΤΑΜΜΑΤΑ

- Πρόληψη HPV-σχετιζόμενης νόσου & καρκίνου στους άρρενες
- Προστασία MSM's
- Αντανακλά την ισότητα των φύλων, τον διαμοιρασμό υπαιτιότητας και οφέλους
- Ταχύτερη επίτευξη των εμβολιαστικών στόχων
- Μπορεί να αποδειχθεί ανθεκτικότερη όταν το εμβολιαστικό πρόγραμμα αντιμετωπίζει προκλήσεις (π.χ. ελλείψεις αλυσίδας παραγωγής, COVID)
- Αποτελεί σημαντικό βήμα στην κατεύθυνση της εξάλειψης της HPV-σχετιζόμενης νοσηρότητας

# ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΟ - ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟ SCREENING (TEST PAP) 1

- Μέθοδος μαζικού ελέγχου για την έγκαιρη ανίχνευση προκαρκινικών καταστάσεων
- Αποτελεί την παραδοσιακή έκφραση της δευτερογενούς πρόληψης του ΚΤΜ
- Κλασσικός τρόπος λήψης: Με χρήση σπάτουλας από ενδοτράχηλο, εξωτράχηλο, οπίσθιο κολπικό θόλο & μονιμοποίηση σε αντικειμενοφόρο πλάκα. Χρώση κατά Παπανικολάου
- Μετά το 2000: Με την χρήση εναιωρημάτων Κυτταρολογίας Υγρής Φάσης (LBC-Liquid Based Cytology) αυξάνεται η ευαισθησία της εξέτασης & γίνεται εφικτή η χρήση αναλυτών αυτοματοποιημένης διάγνωσης (*BD Focal Point system, BD Sure Path LBC, Thin Prep Imaging System, κ.α.*)



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

### Specimen Adequacy

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

### General Categorization (optional)

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

### Interpretation/Result

#### Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy

##### Organisms:

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

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

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

- Glandular cells status post hysterectomy
- Atrophy

### Other

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

### Epithelial Cell Abnormalities

#### Squamous Cell

- Atypical squamous cells
  - of undetermined significance (ASC-US)
  - cannot exclude HSIL (ASC-H)
- Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) encompassing: HPV/mild dysplasia/CIN 1
- High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) encompassing: moderate and severe dysplasia, CIS/CIN 2 and CIN 3
  - with features suspicious for invasion (if invasion is suspected)
- Squamous cell carcinoma

#### Glandular Cell

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

#### Other Malignant Neoplasms: (specify)

### Educational Notes and Suggestions (optional)

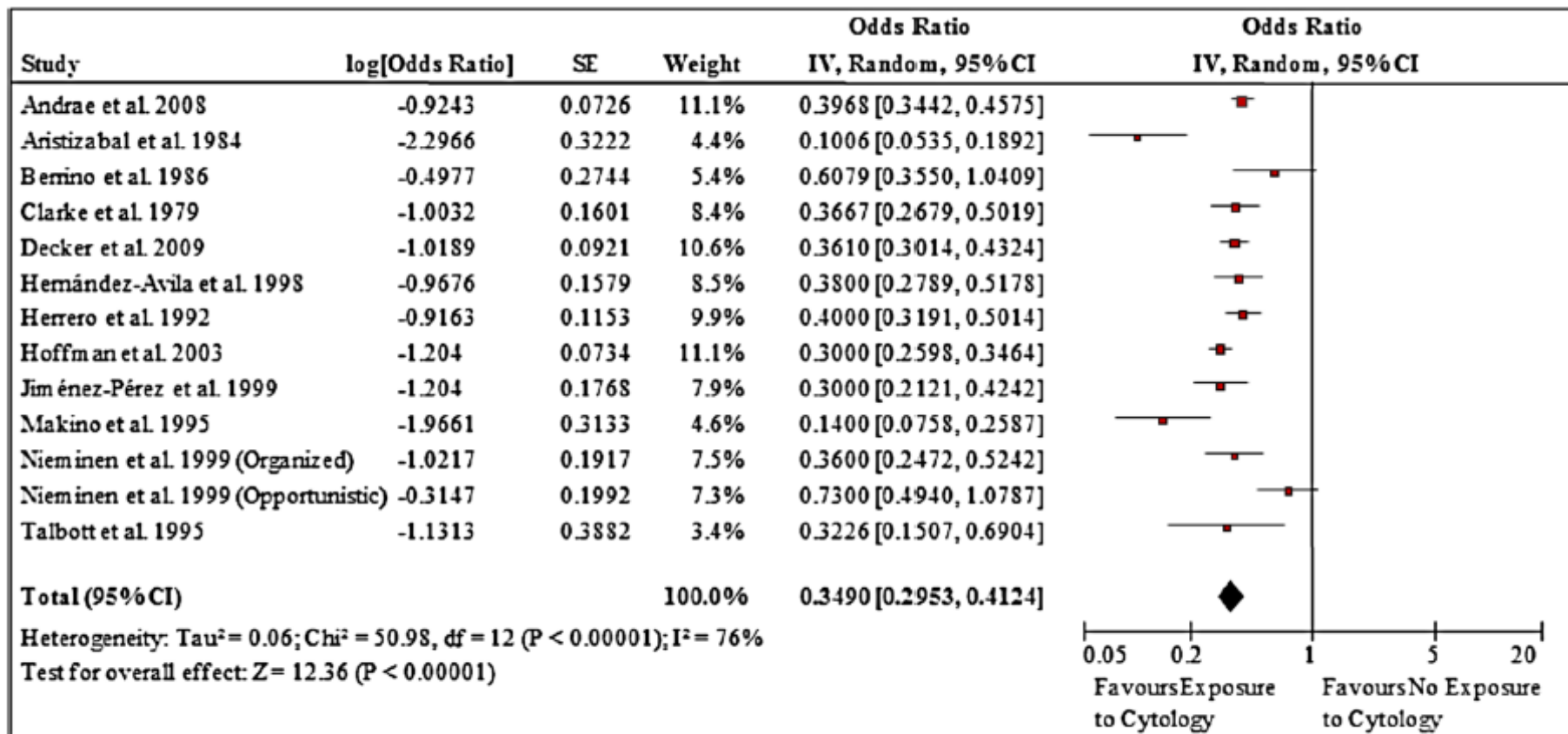
Suggestions should be concise and consistent with clinical follow-up guidelines published by professional organizations (references to relevant publications may be included).

## ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΟ - ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟ SCREENING (TEST PAP) 2

- Παράγοντες που επηρεάζουν την εικόνα του επιχρίσματος (*ηλικία γυναίκας, τύπος Ζώνης Μετάπτωσης, τυχόν φλεγμονές*)
- Αξιολόγηση των επιχρισμάτων
- Καθορισμός συχνότητας επανεξέτασης και σύσταση περαιτέρω ελέγχου

# ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ PAP

1. προηγούμενο παθολογικό test Pap
2. ιστορικό λοίμωξης με hr-HPV, ειδικά τους 16 ή 18
3. έναρξη σεξουαλικής δραστηριότητας σε μικρή ηλικία
4. πολλαπλοί / εφήμεροι σεξουαλικοί σύντροφοι
5. σύντροφος με HPV
6. κάπνισμα / εξαρτήσεις
7. ιστορικό STD's (χλαμύδια-έρπητας)
8. λοίμωξη από HIV
9. χαμηλές κοινωνικοοικονομικές συνθήκες
10. κάποια αντισυλληπτικά, ιδίως προγεσταγονικά



## FOREST PLOT ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΟΥ SCREENING ΣΤΗΝ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟΥ ΤΡΑΧΗΛΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

## ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΟ - ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟ SCREENING (TEST PAP) 2

*Σε περιπτώσεις παθολογικών κυτταρολογικών ευρημάτων, το Test Pap:*

- ✓ Είτε πρέπει να επαναληφθεί (τουλάχιστον μετά 3mo)
- ✓ Είτε πρέπει να ακολουθηθεί από Κολποσκόπηση, πιθανά σε συνδυασμό με κολποσκοπικά κατευθυνόμενες βιοψίες
- ✓ Είτε πρέπει να αξιολογηθούν παράλληλα και HPV-σχετιζόμενοι βιοδείκτες

## ΜΟΡΙΑΚΟ SCREENING

- Οι γνώσεις που συσσωρεύτηκαν πάνω στην βιολογία και την φυσική ιστορία της τραχηλικής HPV λοίμωξης & καρκινογένεσης, μετακίνησαν την στόχευση των προγραμμάτων πρόληψης του τραχηλικού καρκίνου στην ανίχνευση του αιτιολογικού του παράγοντα (HPV)
- Η ανίχνευση των νουκλεϊκών οξέων του HPV με χρήση κλινικά πιστοποιημένων δοκιμασιών υπερέχει κυρίως λόγω δυνατότητας πρωϊμότερης διάγνωσης στην ογκογενετική αλληλουχία, συγκριτικά με την συμβατική κυτταρολογία

# Summary of HPV vs Cytology Sensitivity and Specificity

Mayrand MH *et al. Int J Cancer* 2006, Bergeron C *et al. Cancer Cytopathol* 2015, Ikenberg H *et al. JNCI* 2013, Cuzick J *et al. Papillomavirus Res* 2016

	Sensitivity	Specificity
Cytology	53%	97%
HPV testing	96%	92%

***Ενδεικτικά πλεονεκτήματα του HPV testing περιλαμβάνουν:***

- (i) Υψηλότερη ευαισθησία και αναπαραγωγιμότητα (reproducibility) συγκριτικά με την κυτταρολογία
- (ii) Δυνατότητα αυτοματοποίησης, κεντρικής διαχείρισης και ποιοτικού ελέγχου, για μεγάλο όγκο δειγμάτων
- (iii) Επαρκή ασφάλεια, ακόμη & σε σενάρια πολύ επιμηκυμένων μεσοδιαστημάτων ελέγχου και
- (iv) Συμφέρουσες οικονομίες κλίμακας (cost-effectiveness) συγκριτικά με την κυτταρολογία, εάν αξιοποιηθούν μαζικά



- Αν και τα HPV tests είναι περισσότερο απίθανο να αστοχήσουν στην διάγνωση σοβαρού τραχηλικού προκαρκίνου, προκαλούν περισσότερες άσκοπες παραπομπές για κολποσκόπηση.
- Εντούτοις, έχοντας μικρότερη πιθανότητα να είναι ψευδώς αρνητικό, ένα αρνητικό HPV test είναι περισσότερο καθησυχαστικό ένα αρνητικό κυτταρολογικό τεστ, κάτι που με την σειρά του ελαττώνει τυχόν καθυστερήσεις στην κατάλληλη αντιμετώπιση.

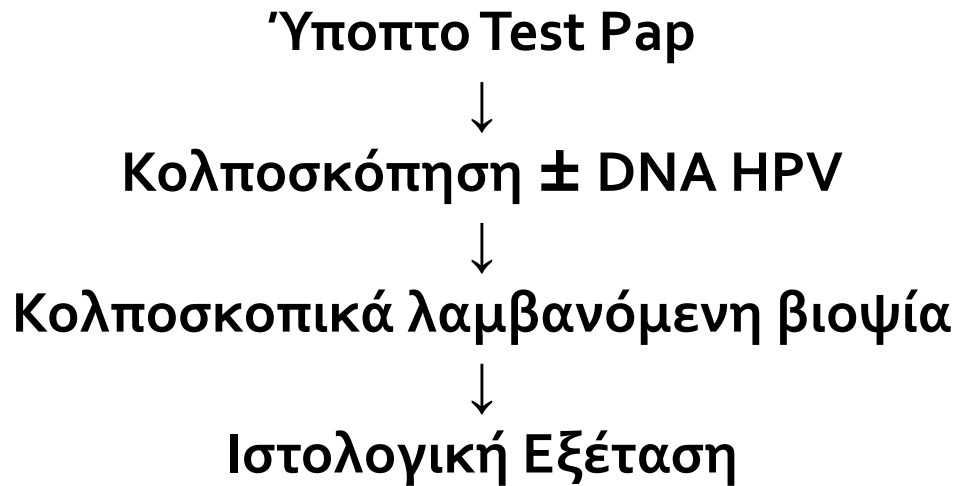
## HPV-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

- Ανίχνευση HPV DNA
- Ανίχνευση mRNA
- Ανσοϊστοχημεία p16 (μόνο του ή σε συνδυασμό με Ki67 - "Dual stain")
- Δείκτες μεθυλίωσης
- Αξιολόγηση P53
- BD ProExC
- Άλλοι βιοδείκτες υπό διερεύνηση...

## HPV-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

<i>Δείκτες της παρουσίας του ιού</i>	<i>Ανίχνευση του DNA του HPV</i>	<i>Αναγνώριση των πληθυσμών εκείνων που είναι σε κίνδυνο</i>
<i>Δείκτες της ενεργότητας &amp; της απορρύθμισης του ιού</i>	<i>Ανίχνευση των πρωτεϊνών του HPV, υποκατάστατων δεικτών, mRNA, προτύπων μεθυλίωσης</i>	<i>Καθορισμός της σοβαρότητας της βλάβης</i>
<i>Δείκτες που αναδεικνύουν τις συνέπειες της έκφρασης των γονιδίων του HPV</i>	<i>Χρωμοσωμικές ανωμαλίες</i>	<i>Δείκτες της προόδου του νεοπλασματος</i>

# ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΕΚΗΡΙΩΣΗ CIN



# Η ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

- Διαγνωστική δοκιμασία ανίχνευσης παθολογικών καταστάσεων από τον τράχηλο, κόλπο & αιδοίο
- Αφορά την ανίχνευση δυσπλαστικών (*προ-καρκινικών, CIN/cGIN/VIN/VaIN*) & καρκινικών αλλοιώσεων
- Με την κολποσκόπηση μπορεί παράλληλα να τεθεί η διάγνωση καλοήθων βλαβών (*κονδυλώματα, πολύποδες, λοιμώξεις, κ.α.*)



# Η ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

- Το κολποσκόπιο χρησιμεύει επίσης στην λήψη κατευθυνόμενων βιοψιών και στην πραγματοποίηση αφαιρετικών θεραπειών των προκαρκινικών αλλοιώσεων
- Η διαγνωστική κολποσκόπηση αποτελεί διαδικασία εξωτερικού ιατρείου, καθώς δεν απαιτείται νοσηλεία ή αναισθησία
- Μπορεί να πραγματοποιηθεί σε οποιαδήποτε φάση του κύκλου εκτός από τις μέρες με μεγάλη ροή

## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΗΣΗΣ

- ✓ Παθολογική κυτταρολογική δοκιμασία (*ASC-H, LSIL, ASCUS, κλπ*)
- ✓ Συμπτωματολογία ενδεικτική τραχηλικού καρκίνου, π.χ. *εκσεσημεσμένη δύσοσμη κολπική υπερέκκριση, παθολογική αιμόρροια ή από επαφή, μετεμμηνοπαυσιακή μητρορραγία*
- ✓ Ύποπτος για νεοπλασία στην όψη τράχηλος
- ✓ Follow-up μετά θεραπεία για τραχηλικές προκαρκινικές βλάβες
- ✓ Αξιολόγηση άλλων βλαβών της περιοχής (*π.χ. κονδυλώματα, αιδοϊκές βλάβες, κολόβωμα μετά υστερεκτομία*)

Η εξέταση πρέπει ιδεατά να αναβάλλεται αν υπάρχει ενεργή κολποτραχηλίτιδα, που καθιστά την εξέταση αναξιόπιστη ή μη ικανοποιητική. Εντούτοις, αν στο υπόβαθρο αυτό αναπτύσσεται μόρφωμα ή εξέλκωση, αυτό πρέπει άμεσα να υποβάλλεται σε βιοψία



# ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑ ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΥΨΗΛΟΒΑΘΜΗΣ ΤΡΑΧΗΛΙΚΗΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑΣ

	ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ (%)	ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ (%)
ΠΑΛΑΙΟΤΕΡΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ	80	63
ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ	50-60... <u>(30)</u>	70-85

*Underwood M et al, BJOG 2012,  
Pretorius RG et al, AJOG 2004,  
Bekkers RL et al, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008,  
Massad SL et al, JLGTD 2009*

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΔΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ

- Χρησιμοποιούνται μέθοδοι με βάση την εξαίρεση της βλάβης (*excision*) ή την καταστροφή της (*ablation*)
- Βασικό πλεονέκτημα των αφαιρετικών μεθόδων είναι ότι παρέχουν τεμάχιο ιστού για ιστολογική εξέταση. Έτσι δεν διαφεύγουν περιπτώσεις μικροδιηθητικών, διηθητικών καρκίνων, αλλά και αδενικής νόσου (cGIN)

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ High Grade SIL's (CIN<sub>2</sub> & CIN<sub>3</sub>)

- Κωνοειδής εκτομή με Laser
- LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone) = LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedures)
- Κωνοειδής εκτομή με μαχαίρι
- Υστερεκτομία μπορεί να πραγματοποιηθεί εάν συνυπάρχει άλλη παθολογία (πχ ινομυώματα, μητρορραγίες) εφόσον έχει αποκλεισθεί με μια από τις προηγούμενες μεθόδους η πιθανότητα διήθησης



# ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ

ΙΑΤΡΕΙΟ  
ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΠΓΝΠ

1

S

## ΔΙΗΘΗΤΙΚΟ Ca ΤΡΑΧΗΛΟΥ

- Αποτελεί σημαντική αιτία θανάτου παγκόσμια & την 2η αιτία θανάτου από γυναικολογικό Ca
- Η αιτιολογία του διηθητικού Ca του τραχήλου και των τραχηλικών δυσπλασιών (CIN) είναι κοινή, αφού αποτελούν κοινή εξελικτική διαδικασία κάτω από την οποία βρίσκεται ο HPV
- Η φυσική πορεία της HPV λοίμωξης, παραλληλίζει στενά εκείνης του τραχηλικού καρκίνου

# ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ Ca ΤΡΑΧΗΛΟΥ

- 1 . Squamous cell carcinoma (*keratinizing; non-keratinizing; papillary, basaloid, warty, verrucous, squamotransitional, lymphoepithelioma-like*)
- 2 . Adenocarcinoma (*endocervical; mucinous, villoglandular, endometrioid*)
- 3 . Clear cell adenocarcinoma
- 4 . Serous carcinoma
- 5 . Adenosquamous carcinoma
- 6 . Glassy cell carcinoma
- 7 . Adenoid cystic carcinoma
- 8 . Adenoid basal carcinoma
- 9 . Small cell carcinoma
- 10 . Undifferentiated carcinoma

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Επισκόπηση, αμφίχειρη γυναικολογική & ορθοκολπική εξέταση
- Τεστ Παπανικολάου
- Κολποσκόπηση με βιοψία
- Κωνοειδής εκτομή με ανασκόπηση των πλακιδίων
- Βιοψία ενδοτραχήλου

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ Ca ΤΡΑΧΗΛΟΥ

- Στις ΠΡΟκαρκινικές καταστάσεις η γυναίκα σπανιότατα παρουσιάζει συμπτωματολογία
- Ο αρχόμενος τραχηλικός καρκίνος είναι συνήθως ασυμπτωματικός, & η νόσος προχωρεί χωρίς να γίνει αντιληπτή για μήνες
- Αργότερα η πλειονότητα προσέρχεται λόγω ανώμαλου τραχηλικού επιχρίσματος, μακροσκοπικά ανώμαλης εικόνας τραχήλου, κολπικής αιμόρροιας, μετασυνουσιακής αιμορραγίας, αυξημένης συγκέντρωσης δύσοσμων κολπικών υγρών, πόνου στην περιοχή της μήτρας ή στα υποχόνδρια, δυσχέρειες στην ούρηση (με ή χωρίς αιματουρία)



**TABLE 1** FIGO staging of cancer of the cervix uteri (2018).

Stage	Description
I	The carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the uterine corpus should be disregarded)
IA	Invasive carcinoma that can be diagnosed only by microscopy, with maximum depth of invasion <5 mm <sup>a</sup>
IA1	Measured stromal invasion <3 mm in depth
IA2	Measured stromal invasion ≥3 mm and <5 mm in depth
IB	Invasive carcinoma with measured deepest invasion ≥5 mm (greater than Stage IA), lesion limited to the cervix uteri <sup>b</sup>
IB1	Invasive carcinoma ≥5 mm depth of stromal invasion, and <2 cm in greatest dimension
IB2	Invasive carcinoma ≥2 cm and <4 cm in greatest dimension
IB3	Invasive carcinoma ≥4 cm in greatest dimension
II	The carcinoma invades beyond the uterus, but has not extended onto the lower third of the vagina or to the pelvic wall
IIA	Involvement limited to the upper two-thirds of the vagina without parametrial involvement
IIA1	Invasive carcinoma <4 cm in greatest dimension
IIA2	Invasive carcinoma ≥4 cm in greatest dimension
IIB	With parametrial involvement but not up to the pelvic wall
III	The carcinoma involves the lower third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney and/or involves pelvic and/or para-aortic lymph nodes <sup>c</sup>
IIIA	The carcinoma involves the lower third of the vagina, with no extension to the pelvic wall
IIIB	Extension to the pelvic wall and/or hydronephrosis or nonfunctioning kidney (unless known to be due to another cause)
IIIC	Involvement of pelvic and/or para-aortic lymph nodes, irrespective of tumor size and extent (with r and p notations) <sup>c</sup>
IIIC1	Pelvic lymph node metastasis only
IIIC2	Para-aortic lymph node metastasis
IV	The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has involved (biopsy proven) the mucosa of the bladder or rectum. (A bullous edema, as such, does not permit a case to be allotted to Stage IV)
IVA	Spread to adjacent pelvic organs
IVB	Spread to distant organs

# ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ & ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ Ca ΤΡΑΧΗΛΟΥ

- Ultrasound
- CT
- MRI (*η καλύτερη μέθοδος σταδιοποίησης για όγκους >10mm*)
- Positron Emission Tomography (PET) (*ενδείκνυται επί λεμφαδενικών μεταστάσεων >10mm*)
- **Επί αληθούς διηθητικής νόσου:** Ακτινογραφία θώρακος & έλεγχος για υδρονέφρωση (*π.χ. με CT, Ενδοφλέβια Πυελογραφία*)
- Κυστεοσκόπηση/Ορθοσκόπηση
- Tumor markers

# ΘΕΡΑΠΕΙΑ Ca ΤΡΑΧΗΛΟΥ

1. Χειρουργική αντιμετώπιση
2. Ακτινοθεραπεία
3. Χημειοθεραπεία (& Neoadjuvant)
4. Συνδυασμός [2] & [3] (Chemoradiation)

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ Stage IA1

- *Κωνοειδής εκτομή*
- *Ολική Υστερεκτομία*
- *Επί LVSI είτε παρουσίας καρκινικών κυττάρων στα εγχειρητικά όρια, τροποποιημένη ριζική υστερεκτομή και πυελικός λεμφαδενικός καθαρισμός*
- *Επί επιθυμίας τεκνοποίησης, κωνοειδής εκτομή με συχνούς επανελέγχους ανά 6μηνο*

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ Stage IA2

- Πυελικός λεμφαδενικός καθαρισμός & τροποποιημένη ριζική υστερεκτομή τύπου 2, είτε ριζικότερη επέμβαση
- Σε περιστατικά χαμηλού κινδύνου, ολική υστερεκτομία είτε τραχηλεκτομή που συμπληρώνεται με πυελική λεμφαδενεκτομή είτε με αξιολόγηση λεμφαδένα φρουρού
- Επί επιθυμίας γονιμότητας α) κωνοειδής εκτομή με λαπαροσκοπική πυελική λεμφαδενεκτομή, είτε β) ριζική τραχηλεκτομή με πυελική λεμφαδενεκτομή

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ Stage IB1

- Το στάδιο αυτό θεωρείται χαμηλού ρίσκου όταν η μεγαλύτερη διάμετρος του όγκου είναι κάτω των 2cm, η στρωματική διήθηση αφορά <50% του όγκου και δεν υπάρχουν απεικονιστικά ύποπτοι λεμφαδένες
- *Ριζική υστερεκτομή τύπου C (αφαίρεση της μήτρας, του παραμητρίου, ανώτερου τμήματος του κόλπου και τμήματος του παρακόλπιου), είτε Τροποποιημένη Ριζική υστερεκτομή πάντα με πυελική λεμφαδενεκτομή*
- Όπου είναι εφικτό, προτιμώνται οι nerve-sparing προσεγγίσεις

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ Stage IB1

- Σε νέες γυναίκες που επιθυμούν γονιμότητα, ενδείκνυται *Ριζική τραχηλεκτομή* για όγκους StIA2 έως IB1 μεγέθους έως 2cm στην μεγαλύτερη διάμετρο
- Η επέμβαση συμπληρώνεται με πυελική λεμφαδενεκτομή, λαπαροσκοπικά είτε με ανοιχτή προσπέλαση

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ Stage IB<sub>2</sub> & IIA<sub>1</sub>

- Η εγχειρητική είτε η ακτινοθεραπεία μπορεί να επιλεχθούν ως πρωτογενής θεραπεία αναλόγως με τις ιδιαιτερότητες της ασθενούς είτε τις δυνατότητες του κέντρου, καθώς εμφανίζουν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα
- Τα πλεονεκτήματα της εγχειρητικής θεραπείας αφορούν 1) την μετεγχειρητική σταδιοποίηση στην βάση των παθολογοανατομικών ευρημάτων, επιτρέποντας την εξατομίκευση της θεραπείας, 2) την δυνατότητα θεραπείας ακτινοάντοχων όγκων και 3) η διατήρηση της ωοθηκικής λειτουργίας καθώς και η διεγχειρητική μετατόπιση της θέσης των ωοθηκών για ενδεχόμενη κατοπινή ΑΚΘ



## ΘΕΡΑΠΕΙΑ Stage IB<sub>2</sub> & IIA<sub>1</sub>

- Η τύπου C ριζική τραχηλεκτομή αντιπροσωπεύει την βασική εγχειρητική του τραχηλικού καρκίνου καθώς εμφανίζουν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα
- Ο ρόλος της διαδικασίας του φρουρού λεμφαδένα [sentinel lymph node (SLN) mapping] βρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση
- Η ανοιχτή λαπαροτομική προσπέλαση φαίνεται να υπερέχει της λαπαροσκόπησης είτε της ρομποτικής

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ Stage IB<sub>3</sub> and IIA<sub>2</sub>

- Ιδεατά, βασιζόμενη σε πλατινούχα chemoradiation (CCRT)
- Εάν δεν υφίστανται υποδομές ακτινοθεραπείας μπορεί να επιχειρηθεί νεοεπικουρική χημειοθεραπεία [neoadjuvant chemotherapy (NACT)]

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ Stage IVA

- Chemoradiation
- Σπανιότατα (μεγάλες κεντρικές υποτροπές χωρίς επέκταση στα πλευρικά τοιχώματα της πυέλου ή απομακρυσμένη διασπορά) υπάρχει ένδειξη επεμβάσεων εξεντέρωσης οι οποίες έχουν μεγάλη νοσηρότητα

## ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία πυέλου (εξωτερική & βραχυθεραπεία), πιθανά σε συνδυασμό με θεραπεία εκτεταμένων πεδίων αορτής.
- Συνδυασμένη χημειο -ακτινοθεραπεία (εξωτερική ακτινοθεραπεία & βραχυθεραπεία με ταυτόχρονη χορήγηση *cisplatin*)

Η ένδειξη για επικουρική πρωτογενή θεραπεία θα τεθεί από το Ογκολογικό Συμβούλιο αφού συναξιολογηθούν το performance status, η ηλικία της ασθενούς, καθώς και τυχόν δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες (θετικοί πυελικοί λεμφαδένες, θετικά χειρουργικά όρια, ογκώδους νόσος, πτωχή διαφοροποίηση, βάθος στρωματικής διήθησης, κακός ιστολογικός υπότυπος, LVSI)

## ΕΠΑΝΕΛΕΓΧΟΙ/ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΠΡΩΤΟΓΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Ανά 3-4 μήνες για τα 2 πρώτα έτη
- Ανά 6μηνο για τα επόμενα 3 έτη
- Κατόπιν, ετήσια

*Ο έλεγχος συνίσταται σε:*

- Κλινική εξέταση, κυτταρολογία κολοβώματος,
- Γενική εξέταση αίματος, tumor markers, βιοχημικός έλεγχος ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας
- CT scan άνω και κάτω κοιλίας

## Ca ΤΡΑΧΗΛΟΥ – ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΝΟΣΟΣ

- Υποτροπές μπορεί να εμφανισθούν τοπικά (*πυελικοί & αορτικοί λεμφαδένες*), απομακρυσμένα, είτε συνδυαστικά
- Για τις τοπικές υποτροπές ευνοϊκοί προγνωστικοί παράγοντες αποτελούν η παρουσία μεμονωμένης κεντρικής πυελικής υποτροπής χωρίς συμμετοχή του πυελικού τοιχώματος, μακρό ελεύθερο νόσου διάστημα και μεγαλύτερη διάμετρος την υποτροπής μικρότερη των 3cm
- Ο κίνδυνος εμφάνισης πυελικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων αυξάνεται αναλογικά με το μέγεθος του όγκου
- Οι περισσότερες υποτροπές συμβαίνουν εντός των πρώτων 3 χρόνων και η πρόγνωση είναι πενιχρή

## ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΟΤΡΟΠΩΝ ΝΟΣΟΥ

- Εξωτερική ακτινοθεραπεία και βραχυθεραπεία πιθανά συνδυασμένη με ακτινοθεραπεία εκτεταμένων αορτικών πεδίων
- Συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία
- Χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα
- Πυελική εξεντέρωση (περιλαμβάνεται η ουροδόχος κύστη & το ορθοσιγμοειδές)
- Παρηγορητική/συμπτωματική αγωγή

## ΠΕΝΤΑΕΤΗΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗ Ca ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Στάδιο	5-ετής Επιβίωση
I	85-90%
II	60-75%
III	35-45%
IV	15-20%



## Ca ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ 1

- 1-3% γυναικών με ΚΤΜ κυοφορούν ή είναι λεχωΐδες τη στιγμή της διάγνωσης καρκίνου τραχήλου μήτρας
- Η κυτταρολογική κατά Παπανικολάου περιλαμβάνεται μεταξύ των αρχικών εξετάσεων ρουτίνας της κύησης. Η διαγνωστική ακρίβεια του Παπ είναι δυνατόν να επηρεαστεί στην κύηση, αφενός λόγω ακατάλληλου δείγματος & τεχνικών δυσκολιών στη λήψη του τραχηλικού επιχρίσματος, αφετέρου εξαιτίας κυτταρικών φθαρτοειδών φυσιολογικών μεταβολών

## Ca ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ 2

- Η κολποσκόπηση είναι απολύτως ασφαλής & πρέπει να πραγματοποιείται σε οποιοδήποτε ηλικία κύησης με παθολογική κυτταρολογία
- Η κολποσκόπηση στην κύηση απαιτεί εμπειρία, καθώς η εικόνα του τραχήλου μεταβάλλεται (*οίδημα & φθαρτοειδείς αλλαγές*)
- Η κύηση δεν επιταχύνει την επιδείνωση τραχηλικών δυσπλασιών

## Ca ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ 3

- Μόνο το 3,7% των εγκύων γυναικών με ευρήματα από την κυτταρολογική εξέταση κατά Παπανικολάου συμβατά με ASCUS ή LSIL, παρουσίαζαν τελικά υψηλόβαθμες βλάβες
- Η υποχώρηση των τραχηλικών βλαβών κατά την περίοδο της λοχείας αποτελεί τον ΚΑΝΟΝΑ
- Στόχος της κολποσκόπησης στην κύηση είναι ΠΡΩΤΙΣΤΩΣ ο αποκλεισμός διηθητικής βλάβης αλλά και η αποφυγή περιττών θεραπευτικών παρεμβάσεων

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΑ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

- Η επιλογή της βέλτιστης θεραπείας ακολουθεί τις ίδιες αρχές όπως σε μη εγκύους
- Σε εγκύους με ΗΚ<16wks συνιστάται άμεση θεραπεία
- Σε εγκύους με νόσο αρχικού σταδίου (FIGO IA1, IA2, IB) διαγνωσμένη σε ΗΚ>16wks η θεραπεία μπορεί να καθυστερήσει μέχρι την επίτευξη πνευμονικής ωριμότητας
- Σε εγκύους με προχωρημένη νόσο ( $\geq$  FIGO 1B2) διαγνωσμένη σε ΗΚ>16wks οι αποφάσεις για τυχόν καθυστέρηση της θεραπείας βασίζονται στην επακριβή ηλικία κύησης την στιγμή της διάγνωσης

