



## **Πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας**

### **Εισαγωγή**

Μισό αιώνα μετά τη θεμελιώδη ανακάλυψη της κυτταρολογικής εξέτασης κολπικών και τραχηλικών επιχρισμάτων προς έγκαιρη διάγνωση προκαρκινικών και αρχόμενων διηθητικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας από το διαπρεπή Έλληνα Ιατρό Γεώργιο Παπανικολάου, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας εξακολουθεί να αποτελεί μείζον ιατρικό πρόβλημα.

Σε χώρες του ανεπτυγμένου κόσμου η υιοθέτηση πληθυσμιακών προγραμμάτων ελέγχου έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας με την κυτταρολογική κατά Παπανικολάου δοκιμασία αρχικά, ενισχυόμενη στη συνέχεια από άλλες διαγνωστικές εξετάσεις, όπως η κυτταρολογία υγρής φάσης, η μέθοδος HPV DNA ανίχνευσης και εσχάτως η εφαρμογή του εμβολιασμού έναντι του υπεύθυνου για τη νόσο ιού HPV (ως μέθοδος πρωτογενούς πρόληψης) οδηγούν σε σαφή ελάττωση της επίπτωσης της πάθησης.

Ωστόσο, κάτι τέτοιο δεν ισχύει για τον αναπτυσσόμενο κόσμο όπου η επίπτωση της νόσου αυξάνει συνεχώς. Υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται 500.000 νέα περιστατικά καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, ενώ επισυμβαίνουν 250.000 θάνατοι σε παγκόσμια κλίμακα. Επιδημιολογικά μοντέλα υπολογίζουν ότι το 2050 τα περιστατικά καρκίνου τραχήλου της μήτρας θα διπλασιασθούν σε 1.000.000/έτος.

Αλλά και σε ανεπτυγμένες χώρες, παρά την ελάττωση της επίπτωσης της νόσου, το πρόβλημα εξακολουθεί να υφίσταται. Ο τράχηλος της μήτρας αποτελεί τη δεύτερη συνηθέστερα απαντώμενη εστία καρκίνου σε γυναίκες ηλικίας κάτω των τριανταπέντε ετών στο Ηνωμένο Βασίλειο. Σύμφωνα με στοιχεία που προέρχονται από την ίδια χώρα, κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται 2.900 νέες περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στη χώρα, δηλαδή περίπου οκτώ νέες περιπτώσεις γυναικών κάθε ημέρα. Μόνον το 2011, περίπου 970 γυναίκες έχασαν τη ζωή τους στο Ηνωμένο Βασίλειο λόγω καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Εκτιμάται ότι περίπου 400 γυναίκες κάθε χρόνο θα μπορούσαν να διασωζονται στο Ηνωμένο Βασίλειο εάν είχαν ακολουθήσει πρόγραμμα εμβολιασμού έναντι του υπεύθυνου ιού.

Ο ιός HPV έχει εξακριβωθεί ως αιτιολογικός παράγοντας πρόκλησης καρκίνου τραχήλου της μήτρας (100%), όπως και άλλων (αιδοίου 40%, κόλπου 91-94%, πρωκτού 88-94%, στοματοφαρυγγικής κοιλότητας 25%). Θεωρείται ότι ο HPV είναι υπεύθυνος για το 5,2% επί του συνόλου των καρκίνων παγκοσμίως.

**Πρόληψη – Οδηγίες**

Η πρόληψη διακρίνεται στην πρωτογενή, κατά την οποία εφαρμόζονται μέτρα (όπως εμβολιασμός) σε ανθρώπους που δε νοσούν με σκοπό την πρόληψη, ενώ η δευτερογενής περιλαμβάνει ενέργειες (διαγνωστικές και επεμβατικές) για την επιβράδυνση ή διακοπή εξέλιξης μιας νόσου μετά την έγκαιρη διάγνωσή της κατά τα αρχικά της στάδια.

Στο πεδίο της πρωτογενούς πρόληψης η εφαρμογή του προληπτικού πληθυσμιακού εμβολιασμού νεαρών κοριτσιών ηλικίας 12-15 ετών, ιδανικά πριν την έναρξη σεξουαλικών επαφών, προτείνεται από μεγάλες πολυκεντρικές κλινικές και ερευνητικές μελέτες στις οποίες συμμετείχε και η χώρα μας. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού έναντι συγκεκριμένων στελεχών του ιού HPV για περίοδο τουλάχιστον οκτώ ετών έχει πλέον καταδειχθεί.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο εφαρμόζεται εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού έναντι τύπων του ιού για κορίτσια ηλικίας 12-13 ετών. Στη χώρα μας, η Πολιτεία μετά από εισηγήσεις επιστημονικών φορέων παρέχει δωρεάν το εμβόλιο έναντι συγκεκριμένων στελεχών του HPV (τρεις δόσεις εντός χρονικού διαστήματος εξαμήνου) τόσο για κορίτσια στην συνιστώμενη ηλικία των 12-15 ετών, όσο και σε νεαρές 15-26 ετών που δεν εμβολιάστηκαν κατά την προτεινόμενη ηλικία. Υπογραμμίζεται, ότι ακόμη και οι γυναίκες που ακολούθησαν πρωτογενή πρόληψη με εμβολιασμό, πρέπει να υποβάλλονται πιστά και σύμφωνα με τις παρακάτω οδηγίες στον πληθυσμιακό έλεγχο έγκαιρης ανίχνευσης αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας, όπως ακριβώς και οι μη εμβολιασθείσες (δευτερογενής πρόληψη) (Βαθμίδα Σύστασης Γ).

Αναφορικά με το προτεινόμενο πρόγραμμα πληθυσμιακού ελέγχου για προκαρκινικές και καρκινικές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας στον ελλαδικό πληθυσμό, η ανάλυση παραμέτρων οικονομίας της υγείας σε συνδυασμό με επιδημιολογικές και κλινικές συνιστώσες δύναται να οδηγήσει σε αξιόπιστα μοντέλα ικανά να παρέχουν άριστη πρόληψη και περιορισμό αλόγιστων δαπανών υγείας ταυτόχρονα.

Έτσι, ο συστηματικός ετήσιος κυτταρολογικός έλεγχος για γυναίκες ηλικίας 21-29 ετών, χωρίς σχετικό ιστορικό ή προηγούμενα ευρήματα, οδηγεί σε ιδιαίτερα μικρό ποσοστό πρόληψης περιπτώσεων καρκίνου τραχήλου της μήτρας σε σχέση με το δυσανάλογα υψηλό κόστος των εφαρμοζόμενων διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων, και ως εκ τούτου δεν προτείνεται. Επίσης, με δεδομένο ότι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας επισυμβαίνει περί τα 15-25 έτη μετά την πρωτογενή μόλυνση από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), ο συστηματικός έλεγχος γυναικών άνω της ηλικίας των 65 ετών θα δρούσε προστατευτικά έναντι πολύ λίγων περιπτώσεων καρκίνου. Επιδημιολογικά μοντέλα εκτιμούν ότι εάν οι γυναίκες ηλικίας 65 ετών που ελέγχονταν κάθε τρία χρόνια συνέχιζαν με την ίδια περιοδικότητα τον έλεγχο έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μέχρι τα 90 έτη, τότε 1.6 / 1000 γυναίκες θα προστατευόταν πραγματικά. Πρόκειται για ένα υπαρκτό αλλά ισχυρό κέρδος αναλύοντας με όρους προληπτικής και οικονομίας υγείας, εάν ληφθεί υπόψη το κόστος κυτταρολογικών,



κλινικών, κολποσκοπικών δοκιμασιών για γυναίκες της ευρείας αυτής ηλικιακής ομάδας. Προτείνεται, λοιπόν, έναρξη πληθυσμιακού προληπτικού συστηματικού ελέγχου έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας από την ηλικία των 21 ετών (Βαθμίδα Σύστασης Α). Γυναίκες ηλικίας κάτω των 21 ετών δεν πρέπει να εντάσσονται σε προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου, ανεξάρτητα από την ηλικία έναρξης σεξουαλικών δραστηριοτήτων ή τη συνοδό παρουσία άλλων κοινωνικών - σχετιζόμενων με τη συμπεριφορά τους - παραγόντων κινδύνου (Βαθμίδα Σύστασης Α).

Γυναίκες ηλικίας μεταξύ 21-29 ετών πρέπει να υποβάλλονται σε περιοδικό πληθυσμιακό έλεγχο μόνο με μεθόδους κυτταρολογίας τραχήλου κάθε τρία έτη (Βαθμίδα Σύστασης Α). Σύγχρονη δοκιμασία HPV DNA ανίχνευσης δεν προτείνεται για την ηλικιακή αυτή ομάδα (Βαθμίδα Σύστασης Α).

Όσον αφορά στην ομάδα γυναικών μεταξύ 30-65 ετών, η σύγχρονη κυτταρολογική και HPV DNA δοκιμασία κάθε πέντε έτη αποτελεί την ιδανικότερη στρατηγική (Βαθμίδα Σύστασης Α). Ωστόσο, και ο κυτταρολογικός μόνον έλεγχος κάθε τρία έτη θεωρείται αποδεκτή προσέγγιση (Βαθμίδα Σύστασης Α). Πάντως, δεν προτείνεται συστηματικός ετήσιος πληθυσμιακός έλεγχος (Βαθμίδα Σύστασης Α).

Επί περιπτώσεων γυναικών ηλικίας άνω των 30 ετών με αρνητικά κυτταρολογικά αλλά θετικά HPV DNA ευρήματα, προτείνεται αντιμετώπιση με κάποια εκ των δυο ακόλουθων μεθόδων προσέγγισης: α. Επανάληψη συνδυαστικού κυτταρολογικού και HPV DNA ελέγχου μετά από ένα έτος. Εάν κατά την επανάληψη το κυτταρολογικό αποτέλεσμα είναι συμβατό με χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας ή δυσμενέστερο και η δοκιμασία HPV DNA παραμένει θετική πρέπει να πραγματοποιηθεί κολποσκόπηση (Βαθμίδα Σύστασης Β). Σε διαφορετική περίπτωση προτείνεται επιστροφή στη συνήθη περιοδικότητα του πληθυσμιακού ελέγχου (Βαθμίδα Σύστασης Β). β. Άμεση διενέργεια HPV DNA δοκιμασίας ειδικής για την ανίχνευση HPV-16 ή συνδυασμού HPV-16/18. Επί θετικής ανίχνευσης των δυνητικά επιθετικότερων αυτών στελεχών του ιού προτείνεται άμεση παραπομπή για κολποσκόπηση (Βαθμίδα Σύστασης Β). Εάν δεν ανιχνευθούν τα συγκεκριμένα στελέχη, προτείνεται συνδυαστικός επανέλεγχος σε ένα έτος και διαχείριση της περίπτωσης, όπως περιγράφεται στο σκέλος α (Βαθμίδα Σύστασης Β).

Μετά την ηλικία των 65 ετών δεν πρέπει να εντάσσονται οι γυναίκες σε οιαδήποτε μορφή πληθυσμιακού ελέγχου για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, υπό την προϋπόθεση πως υφίστανται επαρκή αρνητικά αποτελέσματα από προηγούμενους ελέγχους για κάθε μια ξεχωριστά, εν τη απουσία ατομικού αναμνηστικού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου βαθμού ΙΙ ή υψηλότερου (Βαθμίδα Σύστασης Α). Ως επαρκή αρνητικά αποτελέσματα από προηγούμενους ελέγχους, ορίζονται τρία διαδοχικά αποτελέσματα από κυτταρολογική εξέταση, ή δυο διαδοχικά αρνητικά αποτελέσματα από συνδυασμό κυτταρολογικής και HPV DNA εξέτασης εντός



των προηγούμενων δέκα ετών, με τον πιο πρόσφατο έλεγχο να έχει λάβει χώρα μέσα στα πέντε τελευταία χρόνια (Βαθμίδα Σύστασης Α).

Από τις ανωτέρω, αυτές, γενικές κατευθυντήριες οδηγίες ανά πληθυσμιακή ομάδα, εξαιρούνται γυναίκες με ατομικό αναμνηστικό καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV), ανοσοκαταστολής, ή ενδομήτριας έκθεσης σε διαιθυλοστυλβεστρόλη (Βαθμίδα Σύστασης Α).

Σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε ολική υστερεκτομία, χωρίς ιστορικό ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας βαθμού II ή υψηλότερου, ο συστηματικός έλεγχος με κυτταρολογία ή HPV DNA εξέταση, σταματά χωρίς να προβλέπεται επανέναρξη για οποιοδήποτε λόγο (Βαθμίδα Σύστασης Α).

Γυναίκες με ατομικό αναμνηστικό ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας βαθμού II ή III, αδενοκαρκινώματος τραχήλου μήτρας *in situ*, ή διηθητικού καρκινώματος του τραχήλου πρέπει να συνεχίζουν τον πληθυσμιακό έλεγχο – ογκολογικό επανέλεγχο, για χρονική περίοδο τουλάχιστον είκοσι ετών μετά την αρχική μετεγχειρητική (μετά από κωνοειδή εκτομή τραχήλου, ολική ή ριζική υστερεκτομία) παρακολούθηση, ακόμη και εάν η εικοσαετία αυτή υπεισέρχεται στη μετά των 65 ετών ηλικιακή περίοδο (Βαθμίδα Σύστασης Β).

Τόσο η κλασσική όσο και η υγρής φάσης κυτταρολογία του τραχήλου της μήτρας αποτελούν αποδεκτές εργαστηριακές τεχνικές πληθυσμιακού ελέγχου για ανίχνευση προκαρκινικών και διηθητικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας (Βαθμίδα Σύστασης Α). Σε περίπτωση κυτταρολογικής εικόνας μη διαγνωστικής ατυπίας εκ πλακωδών κυττάρων (ASCUS), πιθανή συνοδός αρνητική δοκιμασία HPV DNA καταδεικνύει ιδιαίτερα χαμηλό κίνδυνο ανάπτυξης ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας τραχήλου μήτρας βαθμού III, και ως εκ τούτου προτείνεται συνέχιση του προτεινόμενου για την ηλικία της γυναίκας περιοδικού ελέγχου, χωρίς διενέργεια πρόσθετων εξετάσεων, όπως κολποσκόπησης ή ιστολογικής διερεύνησης (Βαθμίδα Σύστασης Β).

Καθίσταται, λοιπόν, σαφές ότι κάθε οργανωμένο σύστημα υγείας πρέπει να υιοθετεί και να εφαρμόζει πιστά ένα εθνικό πρόγραμμα πρόληψης έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, καθώς είναι πλέον διαθέσιμα αποτελεσματικά εργαλεία στα χέρια των επιστημόνων στο πεδίο τόσο της πρωτογενούς πρόληψης, όσο και της έγκαιρης διάγνωσης και πρώιμης θεραπευτικής προσέγγισης με σεβασμό στη ζωή, την υγεία και την αναπαραγωγική ικανότητα της γυναίκας. Η ύπαρξη ενός πλαισίου προληπτικού στρατηγικού σχεδιασμού κρίνεται αναγκαία, ωστόσο και η εξατομικευμένη συμβουλή του Μαιευτήρα Γυναικολόγου σε κάθε γυναίκα ξεχωριστά με βάση το ιστορικό της, αλλά και ιδιαίτερες κοινωνικές παραμέτρους και αντιλήψεις, θεωρείται εποικοδομητική.



### **Ενδεικτική Βιβλιογραφία**

- 1 Human papillomavirus 2005 Apr (revised 2009) NCG:005712 American College of Obstetricians and Gynecologists – Medical Specialty Society.
- 2 Screening for cervical cancer. 2003 Aug (evised 2012 Nov) NCG:009372 American College of Obstetricians and Gynecologists – Medical Specialty Society.

### **Επίπεδα Τεκμηρίωσης**

- I** Τεκμηριωμένη γνώση, προερχόμενη από μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών. Τεκμηριωμένη γνώση, προερχόμενη από μια τουλάχιστον τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη
- II-1** Τεκμηριωμένη γνώση, προερχόμενη από μια τουλάχιστον καλά σχεδιασμένη ελεγχόμενη μη τυχαιοποιημένη μελέτη
- II-2** Τεκμηριωμένη γνώση, προερχόμενη από μια τουλάχιστον άλλου τύπου καλά σχεδιασμένη εν μέρει πειραματική μελέτη
- III** Τεκμηριωμένη γνώση, προερχόμενη από καλά σχεδιασμένες, μη πειραματικές, περιγραφικές μελέτες, όπως μελέτες σύγκρισης, συσχέτισης και σειρές περιπτώσεων.  
Τεκμηριωμένη γνώση, προερχόμενη από αναφορές επιτροπών ειδικών, ή από απόψεις – εμπειρία αναγνωρισμένων στο χώρο επιστημονικών εταιρειών.

### **Βαθμίδες Σύστασης**

- A** Απαιτεί τουλάχιστον μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη καλής ποιότητας και συνοχής που στηρίζει τη συγκεκριμένη σύσταση, επιπέδου τεκμηρίωσης I.
- B** Απαιτεί καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες, όχι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, επί του αντικειμένου της συστάσεως, επιπέδου τεκμηρίωσης II.
- Γ** Απαιτεί τεκμηριωμένη γνώση προερχόμενη από αναφορές επιτροπών ειδικών ή από απόψεις – εμπειρία αναγνωρισμένων στο χώρο επιστημονικών εταιρειών. Υποδεικνύει απουσία άμεσα διαθέσιμων κλινικών μελετών καλής ποιότητας (Επίπεδο Τεκμηρίωσης III)



**Ε Μ Γ Ε**

Ελληνική Μαιευτική και  
Γυναικολογική Εταιρεία

## **Ομάδα σύνταξης κατευθυντήριας οδηγίας**

Αυτή η οδηγία συντάχθηκε από τον Επ. Καθηγητή Ν. Βραχνή και τον Χ. Γρηγοριάδη. Η οδηγία εγκρίθηκε από την επιτροπή του ΕΟΦ για τα θεραπευτικά πρωτόκολλα που αποτελείται από τους Καθηγητές Γ. Κρεατσά, Ι. Μεσσήνη, Γ. Δεκαβάλα, τον Συντονιστή Διευθυντή ΕΣΥ Γ. Φαρμακίδη και τον Επ. Καθηγητή Ν. Βραχνή.

Η τελική δημοσιευμένη οδηγία είναι ευθύνη της Επιτροπής για την ανάπτυξη κατευθυντηρίων οδηγιών της ΕΜΓΕ που αποτελείται από τους Καθηγητές Β. Ταρλατζή, Α. Λουφόπουλο, Δ. Κασσάνο, Γ. Γαλάζιο, Θ. Στέφο και τον Αν. Καθηγητή Γ. Γκριμπίζη.

Πρώτη δημοσίευση Μάρτιος 2014.

Δημοσιεύθηκε από **Ελληνική Μαιευτική Γυναικολογική Εταιρεία (Ε.Μ.Γ.Ε.)**.

Αλκαίου 10, Αθήνα 115 28. Τηλ.: 2107774607 Fax: 2107774609.

Ιστοσελίδα: [www.hsog.gr](http://www.hsog.gr) e-mail: [helobgyn@otenet.gr](mailto:helobgyn@otenet.gr).